

**T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**KEMOTERAPİYE YANIT VEREN NÜKS KOLOREKTAL
KANSERLİ OLGULARDA; CERRAHİNİN POZİTRON
EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE PLANLANMASININ,
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE PLANLANMASINA
OLABİLECEK AVANTAJLARININ İNCELENMESİ**

**Engin ÇINAR
Hv.Tbp.Kd.Yzb.**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2009**

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

KEMOTERAPİYE YANIT VEREN NÜKS KOLOREKTAL
KANSERLİ OLGULARDA; CERRAHİNİN POZİTRON
EMİSYON TOMOGRAFİSİ İLE PLANLANMASININ,
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE PLANLANMASINA
OLABİLECEK AVANTAJLARININ İNCELENMESİ

Engin ÇINAR

Hv.Tbp.Kd.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANLARI

Sadettin ÇETİNER

Prof.Hv.Tbp.Tuğg.

Ali HARLAK

Yrd.Doç.Tbp.Yb.

ANKARA

2009

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına;

“Kemoterapiye Yanıt Veren Nüks Kolorektal Kanserli Olgularda; Cerrahinin Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile planlanmasının, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile planlanmasına olabilecek avantajlarının İncelenmesi ” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Yrd.Doç.Tbp.Yb. Ali HARLAK (GATA) (Tez Danışmanı)

.....
Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Sadettin ÇETİNER (GATA) (Tez Danışmanı)

.....
Prof.Tbp.Tuğa. C.Turgut TUFAN (GATA) (Başkan)

.....
Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Sadettin ÇETİNER (GATA)

.....
Prof.Tbp. Kd.Alb. Mehmet YILDIZ (GATA)

.....
Prof. Hv.Tbp.Kd.Alb.Orhan KOZAK (GATA)

.....
Prof. Hv.Tbp.K.d.Alb. A.İhsan UZAR (GATA)

ONAY:

Hv.Tbp.Kd.Yzb.Engin ÇINAR’ın 09/10/2009 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapılmıştır.

Bu çalışmada, **”Kemoterapiye yanıt veren nüks kolorektal kanserli olgularda; cerrahinin Pozitron Emisyon Tomografisi ile planlanmasının, Bilgisayarlı Tomografi ile planlanmasına olabilecek avantajlarının incelenmesi”** amaçlanmıştır.

Mensubu olmaktan gurur duyduğum Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nin Sayın Dekanı Prof.Tbp.Tümg. M. Zeki BAYRAKTAR’a, eğitim ve öğretimime büyük katkılar sağlayan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Sayın Prof.Tbp.Tuğa. C. Turgut TUFAN’ a teşekkür eder saygılarımı sunarım. Tez çalışmamda fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren çok değerli tez hocam ve danışmanım Sayın Prof.Hv.Tbp.Tuğg. Sadettin ÇETİNER ve tez danışmanım Yrd.Doç.Tbp.Yb. Ali HARLAK başta olmak üzere, cerrahi eğitimimde ve yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Hv.Tbp.Kd.Alb. Orhan KOZAK ’a, Prof.Tbp.Kd. Alb.Yusuf PEKER’e, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Müjdat BALKAN’a, Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb. Ali İhsan UZAR’a, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Abdurrahman ŞİMŞEK’e, Doç.Tbp.Kd.Alb. Sezai DEMİRBAŞ’a, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Nazif ZEYBEK’e, Doç.Tbp.Alb. Taner YİĞİT’e, Doç.Tbp.Kd.Alb. Semih GÖRGÜLÜ’ye, Doç.Tbp.Alb. Gökhan YAĞCI’ya ve Genel Cerrahi AD.’nın tüm yardımcı doçent ve uzmanlarıyla, şu anda emekli olan tüm hocalarıma katkıları için teşekkür ediyor saygılarımı sunuyorum.

Tezin her aşamasında destek ve deneyimleri ile bana yardımcı olan Nükleer Tıp ve Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, ayrıca, 5 yıllık asistanlık sürecimde her zaman yanımda olup bana güven veren, tüm sıkıntılara göğüs gererek bana desteğini asla esirgemeyen çok değerli eşime ve oğluma, cerrahinin tüm zorluklarını beraber paylaştığım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Kliniği’nin tüm çalışanlarına da, ayrı ayrı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

ÖZET

Engin ÇINAR, “Kemoterapiye yanıt veren nüks kolorektal kanserli olgularda; cerrahinin Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) ile planlanmasının, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile planlanmasına olabilecek avantajlarının incelenmesi”

GATA Genel Cerrahi AD. Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2009.

Pozitron Emisyon Tomografisi , klasik anatomik görüntüleme yöntemlerinin ötesinde; fizyolojik yolları kullanarak fonksiyonel görüntüleme yapabilen bir tetkik olarak giderek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak çalışma prensibinin yanı sıra, yeni bir yöntem olması ve maliyeti nedeni ile kullanım alanları ve endikasyonları ile ilgili araştırmalar sürmektedir.

Bu çalışmada nüks kolorektal kanserli hastalarda nüks hastalık evresinin tespit edilmesinde, FDG-PET ve BT'nin etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek veriler ışığında her iki yöntemin günlük pratikte ve tedavi planının saptanmasında nasıl kullanılması gerektiğine dair yorumlara ulaşılması hedeflenmiştir.

Kanıtlanmış veya şüpheli nüks kolorektal kanser tanısı almış hastalardan, hastalık evrelemesi amacıyla, BT ve FDG-PET ile değerlendirilmiş olan 30 hastaya ait veriler, retrospektif olarak incelenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. FDG-PET nüks kolorektal kanseri saptamada %79.3 duyarlılığa ve %100 pozitif öngörü değerine sahipken BT'de bu değerler sırasıyla %69 ve %95.2 olarak bulundu. Nüks tümöral kitle, lenf nodları ve tümör metastazını değerlendirme bakımından BT ile FDG-PET arasında klinik olarak anlamlı fark tespit edilmekle birlikte, hasta sayısının sınırlılığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. FDG-PET 8 hastanın tedavi seçiminde değişikliğe neden olarak olumlu katkı yapmış ve 8'inde de gereksiz cerrahiden kaçınılmıştır.

Nüks hastalık evrelemesinin değerlendirilmesinde ve metastazların saptanmasında PET, BT'ye oranla daha doğru bilgiler vermiştir. Lenf nodu pozitifliğini saptamada ise, BT daha başarılı olmuştur. T, N, M ve genel evre değerlendirmesinde BT ile yanlış yorumlanan hastaların önemli bir kısmının PET ile doğru değerlendirildiği görülmüştür. PET ile yanlış yorumlanan verilerin bir kısmının ise BT ile doğru değerlendirildiği gözlenmiştir.

Nüks kolorektal kanserlerin değerlendirilmesinde, FDG-PET ve BT nin birlikte kullanımı, küratif amaçlı cerrahi işlem planlanan nüks kolorektal kanserli hastaların daha doğru şekilde yönlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Nüks kolorektal kanser, FDG-PET, BT.

Danışmanlar: Sadettin ÇETİNER, GATA Gen. Cerr. AD., Ali HARLAK, GATA Gen. Cerr. AD.

SUMMARY

Engin ÇINAR,“ Review of the advantages of using 2-[F-18] fluoro 2-Deoxy D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) instead of using Computerized Tomography (CT) in patients with recurrent colorectal carcinoma responsive to chemotherapy.”

Thesis of Department of Surgery GATA, Ankara, 2009.

Beyond classic anatomical imaging methods, FDG-PET has been commonly used as a method that uses physiological pathways for functional imaging. Otherwise, this method is new and its cost is high, thus, study about its indications are still continuing.

This study aims to compare the efficiency of FDG-PET and CT in staging disease level in patients with recurrent colorectal carcinoma. We aim to gain observations about these two methods in daily practice and patient management.

In this retrospective study, 30 patients with diagnosis of decided or uncertain recurrent colorectal cancer, assessed by CT and FDG-PET and findings were compared. FDG-PET has higher sensitivity and positive predictive value (%79.3, %100) than CT (%69, %95.2). Although there is a significant clinical difference in assessment of recurrent carcinoma, lymph node and tumour metastasis, there was no statistical difference because of the few number of patients. FDG-PET has altered patient management in 8 patients and these 8 patients avoided unnecessary surgical treatment.

PET gives more accurate information than CT in staging recurrent carcinoma and determining metastases. CT is more successful in determining positive lymph node metastasis. In T, N, M and general staging of disease, important part of patients with wrong assessment by using CT, have been assessed rightly by using PET. On the other hand, some patients with wrong assessment by using PET, have been assessed rightly by using CT.

In assessment of recurrent colorectal carcinoma, using combination of FDG-PET and CT provides possibility to better management of planning curative surgical treatment in patients with recurrent colorectal carcinoma.

Keywords: Recurrent colorectal cancer, FDG-PET, CT.

Counsellors : Sadettin ÇETİNER, Department of General Surgery, GATA., Ali HARLAK, Department of General Surgery, GATA.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
I- GİRİŞ	1
II- GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kolorektal Kanserlerle İlgili Genel Bilgiler.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3. Genetik Faktörler.....	5
2.1.4. Patoloji.....	6
2.1.5. Evrelendirme.....	7
2.1.6. Klinik Bulgular ve Tanı.....	10
2.1.7. Tanıda ve Preoperatif Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler.....	11
2.1.8. Tedavi	14
2.2. Nüks Kolorektal Kanserlerin Takibi ve Yönetimi.....	18
2.3. Pozitron Emisyon Tomografisinin Temel Prensipleri.....	19
2.3.1. Detektör ve Kristal Yapıları.....	21
2.3.2. PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları..	22

2.3.3. PET'in Başlıca Onkolojik Uygulamaları.....	23
2.3.4. Tümör Hücrelerinde F-18 FDG Tutulumu.....	23
2.3.5. FDG'nin Normal Biyodağılımı	25
2.3.6. Sayısallaştırma.....	26
2.3.7. Kolorektal Kanserlerde FDG-PET Kullanım Endikasyonları.....	27
2.3.8. Primer Tümör Dedeksiyonunda FDG-PET.....	27
2.3.9. Nüks Kolorektal Kanserlerde Preoperatif Evrelemede FDG- PET.....	27
2.3.10. Post-op/ Tedavi Sonrası Değişiklikler ile Rekürrensin Ayırt Edilmesinde FDG-PET.....	28
2.3.11. Kolorektal Kanserlerde FDG-PET Limitasyonları	28
2.4. Bilgisayarlı Tomografinin Temel Prensipleri.....	29
2.4.1. Bilgisayarlı Tomografiye Hazırlık ve Çekim İşlemi	30
2.4.2. Nüks Kolorektal Kanserlerde Bilgisayarlı Tomografinin Kullanım Endikasyonları	31
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
IV- BULGULAR.....	36
V- TARTIŞMA	42
VI- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
VII- KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
FDG	: 2-[F-18] Floro 2-Deoksi D- glukoz.
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GGK	: Gaitada Gizli Kan
GN	: Gerçek Negatif
GP	: Gerçek Pozitif
HNPCK	: Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanser
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
RF-A	: Radyofrekans Ablasyon
RT	: Radyoterapi
SUV	: Standardize edilmiş tutulum değeri
YP	: Yalancı Pozitif
YN	: Yalancı Negatif

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Siklotron cihazı.....	20
2.2. PET tarayıcısı.....	22
2.3. PET uygulamalarının kullanım alanları.....	23

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Cinsiyete göre dünyada kanser görülme sıklığı.....	4
2.2.	Risk kategorilerine göre kolorektal kanser insidansı.....	6
2.3.	Kolon polipleri ve malignite riskleri.....	6
2.4.	TNM sınıflaması.....	8
2.5.	TNM sınıflamasında evrelere göre prognoz.....	9
4.1.	Primer ve nüks tümör yerleşimleri ile nüks şekli.....	36
4.2.	Primer tümörle ilgili veriler.....	37
4.3.	Nüks tümörle ilgili veriler.....	38

I- GİRİŞ

Kolorektal kanser, görülme sıklığı bakımından tüm kanserler içerisinde üçüncü sırada yer alan önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 146.000 yeni olguya kolorektal kanser tanısı konmaktadır. Bu olguların yaklaşık olarak 106.000' ini kolon, 40.000' ini rektum kanserleri oluşturmaktadır. ABD.'de yıllık ortalama 50.000 kişi kolorektal kanserler nedeniyle ölmektedir. Kolorektal kanser nedeniyle ölümler, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında; erkeklerde prostat ve akciğer-bronş kanserinden sonra 3' üncü, kadınlarda da meme ve akciğer-bronş kanserinden sonra 3' üncü sırada yer almaktadır. Kanserden ölüm nedenleri arasında da, kolon-rektum kanseri üçüncü sırada bulunmaktadır (1,2).

Kolorektal kanserlerde ana tedavi halen cerrahi rezeksiyondur. Tedavi başarısı, tanı anında hastalığın yayılım derecesi ile doğrudan orantılıdır. İlk tanı anında olguların %19' unda uzak metastaz, %15–20' inde karaciğer metastazı, %39' unda lokal lenf nodu invazyonu bildirilmiştir (2). Kolorektal kanser lenfatik, hematojen ve direkt (peritoneal) yolla yayılım gösterebilmektedir. Bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve periton en çok metastazın olduğu alanlardır (3).

Lokal nükslerin, izole ve rezeke edilebilir karaciğer veya akciğer metastazlarının erken dönem tesbiti ve tedavisi bazı hastaların uzun dönem sağ kalımına olumlu katkıda bulunabilir (2). Kolorektal kanserli olguların ancak % 25'i Evre 1 hastalıkla başvurmaktadır. Bu durum lokal invazyon ve uzak metastaz ihtimalinin daha yüksek olması sonucunu doğurur. Bu yüzden tümör yayılımının doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve lenfadenopati varlığının tespiti, prognoz ve rekürrens riskinin belirlenmesi, aynı zamanda da uygulanacak cerrahi seçeneğinin belirlenmesinde büyük önem taşır.

Kolorektal kanserlilerde; nükslerin %70'i ilk 2 yılda, %90' ı ilk 4 yıl içinde görülür (4,5,6). Kolorektal kanserlerde rekürrens odağı sıklıkla karaciğer ve abdomendir (6). Buna rağmen karaciğer rezeksiyonu için operasyona alınan hastaların %40–70 oranında laparotomi sırasında çıkarılamayacak tümörü olduğu saptanmaktadır (7). Lokal rekürrens gösteren

olguların sadece %15-20' si küratif rezeksiyona uygun olup, küratif rezeksiyona karşın sadece %35 olguda yaşam süresinde anlamlı uzama elde edilmektedir (4). Bunun en önemli nedeni diğer vücut alanlarında tespit edilemeyen metastatik hastalık varlığıdır. Rezeke edilemeyecek hastalığın invazif olmayan görüntüleme yöntemleriyle saptanması etkin ve doğru tedavinin planlanmasını sağlar. Böylece bir yandan gereksiz cerrahi girişimler önlenerek morbidite azaltılır, diğer yandan küratif cerrahiden fayda görecekt hastalar doğru olarak belirlenir. Nüks kolorektal kanserlerde; preoperatif tanı ve evreleme amaçlı akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme(MR), FDG-PET gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. BT, preoperatif dönemde karaciğer metastazlarının araştırılmasında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ancak metastaz sayısının tespitinde ve karaciğerde tutulan lob sayısının belirlenmesinde yeterli katkıyı sağlayamayabilir (8,9). İlave olarak cerrahi ve radyoterapi sonrası değişiklikler (skar dokusu gibi) BT'nin rekürrensi tespitindeki etkinliğini azaltmaktadır.

FDG-PET, fonksiyonel olarak görüntü sağlaması nedeniyle nüks tümörü ameliyat sonrası selim değişikliklerden ayırt etmede daha etkin ve bu yönüyle BT'den üstün bulunmuştur (9).

PET bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir ve glukozun flor ile işaretlenmesi ile oluşturulan florodeoksiglukozun (FDG) vücuttaki dağılımının, tümörlü dokuda normalden fazla tutulmasının dedektörler yardımıyla görüntülenmesi esası ile çalışır. 1990' lı yıllardan itibaren onkoloji alanında yaygın kullanıma girmiş olup tanı, evreleme, nüks, yeniden evreleme ve tedavinin etkinliğinin takibinde önemli katkılarda bulunmuştur.

Özellikle tüm vücutta görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle küratif rezeksiyon planlanan ya da izole karaciğer veya akciğer metastazı olduğu düşünülen hastalarda preoperatif dönemde anlamlı katkılar yapabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda metastatik ve nüks hastalığın ortaya konulmasında, FDG-PET'in BT ve MR'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir (9). Ancak PET, kesin anatomik tanımlamalardan çok, fonksiyonel görüntüler sağladığı için, özellikle nüks kolorektal tümörün ortaya konulmasında yüksek

duyarlılığa sahip olmasına karşın, özgünlüğü ve anatomik bilgi aktarımı zayıftır. PET'in bu eksikliğini gidermek amacıyla BT veya MR ile birlikte uygulanması önerilmektedir (9).

Kolorektal kanser nedeniyle opere olmuş hastalarda, post op dönemdeki periyodik takiplerde, Karsinoembriyonik antijen (CEA) artışı veya dışkıda gizli kan saptanması durumunda nüksün varlığının veya yerinin belirlenmesinde günümüzde özellikle FDG-PET görüntüleme yöntemi önerilmektedir (9).

Bu çalışmada; GATA Genel Cerrahi Kliniği'nde, nüks kolorektal kanser nedeniyle değerlendirilen hastalarda tedavi planlamasında, PET ve BT'nin etkinlikleri karşılaştırmalı olarak irdelenmiştir. PET tetkiki, maliyeti nedeniyle BT kadar yaygın kullanılamamaktadır. Bu çalışmadan hareketle, Genel Cerrahi AD.'da nüks kolorektal kanser hastalarının değerlendirilmesi ile ilgili somut ve yönlendirici verilere ulaşılması ve klinik protokolünün oluşturulması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanserlerle İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Epidemiyoloji

Görülme sıklığı bakımından kolorektal kanserler; prostat, meme, akciğer-bronş kanserlerinden sonra erkek ve kadın cinsiyetin her ikisinde de 3. sırada gelmektedir (2,10,11), (Tablo 2.1). Kolorektal kanser, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında da, her iki cins için yine 3. sırada yer almaktadır (2,10,12,13,14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 146,000 yeni kolorektal kanser tanısı konur ve bunun yaklaşık olarak 106,000' ini kolon, 40.000'ini ise rektum kanseri oluşturmaktadır. Yılda yaklaşık olarak KRK'e bağlı 50.000 ölüm gerçekleşmektedir ki bu rakam, tüm kansere bağlı ölümlerin %9'unu oluşturmaktadır. 50.000 ölümün 25.500'ü erkek, 24.500'ü kadındır (12,14).

Kolorektal kanser insidansı genel olarak, dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmıştır (13). Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser insidansı hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Gelişmiş ülkelerde bir yılda görülen kanser insidansı yüz binde 400'ler civarında iken, Sağlık Bakanlığı kanser kayıt merkezine bildirilen kanser oranı yüzbinde 35–40 civarındadır (10,12).

Tablo 2.1. Cinsiyete göre dünyada kanser görülme sıklığı (2,10,12).

Sıra	Erkek	Kadın	Her İki Cins
1	Prostat	Meme	Akciğer-Bronş
2	Akciğer-Bronş	Akciğer-Bronş	Meme
3	Kolorektal	Kolorektal	Prostat
4	Mesane	Korpus Uteri	Kolorektal
5	Melanoma	NonHodgkinLenf.	Mesane
6	NonHodgkinLenf.	Melanoma	Melanoma
7	Böbrek	Tiroid	NonHodgkinLenf.

2.1.2. Risk Faktörleri

Dördüncü dekattan itibaren, hastalığın görülme oranı hızla artar. Kolorektal kanserlerin %90'ı elli yaşın üzerinde görülür. Bu sonuçlar ışığında, tarama programlarına elli yaşından sonra başlanması önerilmektedir (11). Tüm yaş grupları dikkate alındığında ömür boyu kolorektal kanser görülme riski %5-6'dır (11,12). Siyah ırkta da kolorektal kanser insidansı artmış olup günümüzde beyaz ırka göre daha sık görülmektedir (15,16).

Çevresel ve genetik faktörler kolorektal kanser gelişme riskini artırır. Vakaların % 75'inde herhangi bir risk faktörü saptanamaz (17).

Diette, sebze ve meyveden zengin beslenmenin kolorektal kanser gelişimi açısından koruyucu rol oynadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (18,19).

Düzenli aspirin veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, düzenli fiziksel aktivite, postmenapozal kadınlarda hormon replasmanı KRK'e karşı koruyucu etki yapmaktadır (20).

Kafein tüketimi ile kolorektal kanser arasındaki ilişki henüz aydınlatılmamasına rağmen, sigara hem kolorektal kanser insidansını hem de kolorektal kansere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır (21).

İnflamatuar Barsak Hastalığının (İBH) süresi ve şiddetine bağlı olarak kolon kanseri ile arasında tanımlanmış bir ilişki mevcuttur. Ülseratif kolit, crohn hastalığı gibi İBH'ı olan hastalarda, normalin 30 katı kadar kolorektal karsinom riski mevcuttur (15), (Tablo 2.2).

2.1.3. Genetik Faktörler

Kolorektal kanserin moleküler patogenesisinin anlaşılabilirliği her geçen gün artmıştır. Bazı otozomal dominant geçiş gösteren genetik bozukluklar K kolorektal kanser gelişiminde artmış riske neden olmaktadır. Familial adenomatöz poliposis (FAP) ve herediter nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCC), en yaygın ailesel kolon kanseri sendromlarıdır. Fakat ikisi birlikte tüm kolorektal kanserlerin %5'inden azını oluşturmaktadır (22).

Tablo 2.2. Risk kategorilerine göre kolorektal kanser insidansı (14).

Risk Faktörleri	Malignite insidansı(%)
Ortalama risk (sporadik, risk faktörü yok)	75
Ailesel kanser hikayesi	15-20
HNPKK	3-8
Familiyal adenomatöz polipozis koli	1
Ülseratif Kolit	1

Kolon ve rektumda polipleri olanlarda, polipleri olmayanlara göre, kolorektal kanser daha sık ortaya çıkar. Adenomatöz bir polip içinde karsinom bulunma ihtimali yaklaşık % 5 'tir. Risk, polipin histolojisi ve çapı ile doğru orantılıdır. Malign transformasyon olasılığı villöz adenom ve tübülovillöz adenom için, tubuler adenoma göre daha fazladır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kolon polipleri ve malignite riskleri (14).

Polip	Görülme oranı (%)	Malignite riski (%)
Tübüler	60-75	1-5
Tübülovillöz	15-20	5-20
Villöz	10-15	30-70
< 1 cm	85	1
1-2 cm	11	10
> 2 cm	4	35-50

2.1.4. Patoloji

Kolorektal kanserler, adenomalardan ve displaziden köken almasına rağmen invazyon ve yayılım göstermeleri bakımından farklı morfolojik özellikler gösterirler. Kolorektal karsinomda, tümörün makroskopik görünümü, yaklaşık vakaların %75'inde ülsere ve/veya daraltıcı (sol kolon), ve geri kalan % 25'inde lümene uzanım gösteren polipoid lezyonlardır (23-26).

Kolorektal tümörler makroskopik olarak polipoid, ülseratif, annüler ve linitis plastica olarak sınıflandırılabilirler (23). Kaba görünümündeki farklılıklara rağmen sağ ve sol kolon tümörleri mikroskopik olarak benzerdir. Kalın barsak tümörlerinin %90-95'ini adenokarsinomalar oluşturur (27,28). Bu tümörler, çeşitli diferansiyasyon derecelerinde ve değişen miktarlarda müsin içeren kuboidal veya kolumnar epitelden oluşur. Müsinöz adenokarsinom, tümörde büyük miktarda hücre dışı mukus ile karakterize histolojik bir varyanttır. Erkeklerde daha sık görülür ve hastalığın ileri evrelerinde daha sıklıkla rastlanır. Yüzük hücreli karsinoma, nükleusun kenara itilmesine neden olacak kadar çok miktarda hücre içi müsin ile karakterize bir diğer histolojik varyanttır. Bu varyant genç bayan hastalarda daha sık görülür. Genellikle Evre III-IV gibi ileri evrelerde saptanıp prognozu kötüdür (29,30).

Skuamöz hücreli karsinoma, karsinoid tümörler ve adenoskuamöz ve undiferansiye karsinomların hepsi, kolon ve rektum kanserlerinde rapor edilmiştir. Sarkom ve lenfoma gibi nonepitelial tümörler, kolorektal kanserlerin son derece nadir görülen diğer tipleridir (11,15).

Kolorektal kanserler, sıklıkla lenfatik ve hematojen yolla, daha nadir olarak da direkt veya peritoneal yolla yayılım gösterebilir. En yaygın metastaz alanları rejonel lenf nodları, karaciğer ve akciğerlerdir (15). En sık ekstraabdominal tutulum yeri ise akciğerlerdir. İnferior rektal venler portal sistemden ziyade inferior vena kavaya drene olduklarından, distal rektum yerleşimli tümörler başlangıçta akciğere metastaz yapabilirler. Hematojen yolla metastazın sık görüldüğü diğer bölgeler ise, kemik, adrenal glandlar ve beyindir (31,15).

2.1.5. Evrelendirme:

Kolorektal kanserde cerrahi olarak rezeke edilen örnekten elde edilen patolojik evrelendirme bilgileri, hastalığın lokal genişliğinin en doğru belirleyicisidir ve potansiyel olarak tedavi edilebilir hastalığın en güçlü prediktörüdür (32). Tipik olarak patolojik evrelendirme, postoperatif adjuvan tedavinin uygunluğunu da belirler. Özellikle rektal kanserde, rezeksiyon örneğinin makroskopik görünüm özellikleri ve rezeksiyon sınırının mikroskopik durumu, lokal nüksün ve sağkalımın güçlü bir göstergesidir.

Kolorektal kanser tedavilerinin düzenlenmesi ve prognozlarının belirlenmesi amacıyla histoloji, makroskopi, uzak ve yakın metastaz kriterleri dikkate alınarak bazı evrelelendirmeler yapılmıştır. Bunların en önemlileri Dukes, Astler Coller, Gunderson-Sosin ve AJCC'nin TNM sınıflamasıdır (11,32). Evreleme sistemi ilk olarak C.E. Dukes tarafından 1932 yılında sadece rektum kanserleri için yayınlanmış, uzak metastazları ele almamıştır.

1953 yılında Astler ve Coller tarafından, kolon ve rektum kanserlerini içine alacak şekilde revize edilmiştir. Günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi AJCC'nin TNM evrelemesidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. TNM sınıflaması (10,14).

Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ (intraepitelial veya intramukozal karsinoma)
T1	Tümör submukozaya infiltre
T2	Tümör muskularis propriaya infiltre
T3	Tümör muskularis propriadan subserozaya infiltre veya perikolik veya perirektal dokuya infiltre. PT3a- Minimal invazyon: Muskularis propria sınırını < 1mm aşan minimal invazyon PT3b- Hafif invazyon: Muskularis propria sınırını 1-5 mm aşan invazyon, PT3c- Orta dereceli invazyon: Muskularis propria sınırını > 5-15 mm geçen invazyon, PT3d- Geniş invazyon: Muskularis propria sınırını > 15 mm geçen invazyon.
T4	Tümör direkt olarak diğer organ ya da yapılara invaze/visseral peritonu perforé etmiş.
Rejyonel Lenf Nodları	
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor.
NO	Rejyonel lenf nodu metastazı yok.
N1	1-3 lenf nodunda metastaz mevcut.
N2	> 4 lenf nodunda metastaz mevcut.
N3	Santral lenf nodlarında metastaz mevcut.
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz mevcut.
Evre	
0	İn situ karsinom (TisN0M0)
1	Muskularis propria tutulumu (T1,T2 N0M0)
2	Tüm barsak duvarı tutulumu (T3,T4 N0M0)
3	Lenf nodu metastazı (T N1,N2,N3 M0)
4	Uzak metastaz varlığı (TNM1)

Tablo.2.5. TNM sınıflandırması ve evrelere göre prognoz (10,12,14).

EVRE	T	N	M	5 yıllık sürvi
Evre I	T1	N0	M0	>%90
	T2	N0	M0	>%90
Evre II	T3	N0	M0	%70-85
	T4	N0	M0	%55-65
Evre III	Any T	N1	M0	%45-55
	Any T	N2, N3	M0	%20-30
Evre IV	Any T	Any N	M1(uzak)	<%5

Kolorektal kanser evrelemesi, rezeksiyon materyalinin değerlendirilmesiyle birlikte tipik olarak, tümörün anatomik lokalizasyonunu, histolojik tipini, lokal tümör evresini, lenfatik yayılımı ve uzak metastazın yorumlanmasını içermelidir.

Rejyonel lenf nodu tutulumu, > 5 lenf nodu tutulumu, barsak duvarının tüm katlarına tümör penetrasyonu, kolon perforasyonu, komşu organlara tümör invazyonu, uzak organ metastazı evreleme ile alakalı kötü prognostik göstergeler olarak bildirilmiştir (30-35).

Kolon kanserinde lenf nodu metastazı, barsak aksı boyunca (parakolik lenf nodları) ve tümörlü bölgeyi besleyen ana vasküler yapının kaynağına (esas lenf nodları) doğru gerçekleşir. Rektum kanserlerinde ise, nodal metastazlar üç yöne doğru; pararektal lenf nodları, ana lenf nodları ve internal, eksternal ve ana iliak arterler boyunca lateral lenf nodlarına doğru gerçekleşir (36). Genelde tümör hücreleri metastaz yapmaya başladığında, sürekli olarak lenfatik drenaj kanalını kullanarak ilerlerler. Rektumun esas lenf nodlarına olan lenfatik akımının en önemli anatomik özelliği, rektal fasya propriada inferior mezenterik arter ve süperior rektal arter boyunca mezenterik lenfatik akımdır (36). Bununla birlikte, genel olarak çok iyi tanımlanmayan lenfatik akımın by-pass ihtimali mevcuttur ve bu akım fasyayı

penetre ederek internal iliak arter ve aortik bifurkasyona ulaşır (36). Birçok nodal metastazların 5 mm'nin altındaki lenf nodlarında görüldüğü bildirildiğinden, doğru bir evreleme için rezeksiyon örneklerinde dikkatli bir inceleme yapılmalıdır.

Kolorektal kanser prognozu etkileyen histolojik, moleküler ve klinik özellikler ile ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunlar içinde tanı anındaki patolojik evreleme, hem kolon hem rektum kanserinin uzun dönem prognozunun ve nüksün tayininde en önemli faktördür. Diğer önemli belirteçler; uzak metastaz mevcudiyeti, tümörün lokal uzanımı, rezidüel tümör mevcudiyeti, lenf nodu tutulumunun olması ve tutulan lenf nodunun sayısıdır.

2.1.6. Klinik Bulgular ve Tanı

Kolorektal kanserli hastaların çoğu hematokezya veya melena, karın ağrısı, dışkılama alışkanlığında değişiklik şikayetleri ile başvururlar (37,38). Genellikle distal kolon lezyonlarında bu daha belirgindir. Erken evrelerde, hastalar asemptomatik olabilir. Kolelithiazis veya peptik ülseri düşündürecek şekilde hafif abdominal ağrı ve gazdan şikayetçi olabilirler. Barsak hareketlerinde minör değişiklikler ve/veya rektal kanama görülebilir. Fakat bunlar sıklıkla göz ardı edilir ve hemoroid gibi benign hadiselerle bağlanabilir.

Sol tarafı tutan kolon kanserlerinde, genelde kabızlık ve ishal dönemleri, gaita kalibresinde azalma ve bulantı-kusma gibi tıkaçıcı semptomlar gözlenebilir. Sağ kolon lezyonlarında, genellikle gizli kanama söz konusudur ve bu hastalar bazen demir eksikliği anemisi ile başvurabilirler. Fizik muayenede; palpe edilebilir kitle ile kendini gösterebilir. Taze kanamaların kolorektal kanser açısından değerlendirilmeleri şarttır. Çoğu kez hemoroide ikincil olduğu düşünülür ve bu hastaların tedavilerinde gecikmeye neden olur. Rektum kanserli hastalarda barsak hareketlerinde değişiklikler, kanama ve tenesmus görülebilir. Pelvik ağrı tümörün sonraki evrelerde pelvik sinirlere invazyon göstermesiyle ortaya çıkabilir (15,39).

Hastaların yaklaşık %15-20'si, başvuru anında uzak metastaza sahiptir. Kolorektal kanser, hematojen ve lenfojen veya transperitoneal yolla yayılım gösterebilir ve rejyonel lenf nodları, karaciğer, akciğer ile periton en

sık metastaz görülen yerlerdir. Dolayısıyla hastalar bu sayılan alanlarla ilgili semptomlarla da başvurabilirler.

Kolorektal Kanser için yüksek öngörü değerine sahip semptom ve bulgular (39):

- Rektal kanama ile birlikte barsak alışkanlıklarında değişme (yumuşak gaita, sık tuvalet)
- Anal semptomlar (acı, rahatsızlık hissi, kaşınma, kitle hissi, ağrı olmadan rektal kanama)
- Palpe edilebilir abdominal kitle
- Palpe edilebilir rektal kitle
- İntestinal obstrüksiyon

Kolorektal Kanser için düşük öngörü değerine sahip semptom ve bulgular (39):

- Anal semptomlarla birlikte rektal kanama.
- Barsak alışkanlıklarında değişme (daha sert gaita ile birlikte daha az defekasyon yapma).
- İntestinal obstrüksiyon bulguları olmadan karın ağrısı.

2.1.7.Tanıda ve Preoperatif Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

Klinik belirtiler ve bulgulara göre tanıdan şüphe edilmelidir. Rutin fizik muayeneden sonra rektal muayenenin yapılması şarttır. Rektal muayenede sert, polipoid, ülserle kitle fark edilebilir. Özellikle rektumdaki lezyonların erken tanısında en önemli muayene şeklidir. Anamnez ve fizik muayeneden sonra bir dizi laboratuvar ve görüntüleme yöntemi uygulanmalıdır.

Tümör Belirteçleri: Karsino embriyonik antijen (CEA), Karbohidrat antijen (CA) 19-9, CA 50 ve CA 195 kolorektal kanser ile ilişkili bulunan serum tümör belirteçleridir (40,41). Ancak benign hastalık grubunda da yükseliş gösterebileceği için bu belirteçler kolorektal kanser tanısında özellikle erken evre tümörlerde düşük tanısal değere sahiptir (42,43). Bunun yanında serum CEA'nin yeni tanı konulmuş kolorektal kanserli hastalarda prognoz tayininde öngörü değeri mevcuttur. Preoperatif dönemde serum

CEA> 5 ng/ml olan hastalar aynı evrede olup daha düşük değere sahip hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca cerrahi rezeksiyon sonrası, serum CEA seviyesinin hala yüksek seyretmesi persistan hastalığın mevcudiyetini işaret eder ve daha ileri değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Gaitada Gizli Kan (GGK) Testi: Bir çok gaitada gizli kan (GGK) testleri, hemoglobinin peroksidaz benzeri aktivitesini ölçmek için Guaiac testini kullanırlar. Ucuz ve uygulanması kolay olmasına rağmen, neredeyse tüm kolorektal polipler ve kolorektal karsinomların yarısından fazlasında yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verir.

Fleksibl Proktosigmoidoskopi: Kolorektal kanserlerin %50'sinin rektosigmoid bölgede olduğu göz önünde bulundurulursa proktosigmoidoskopi'nin önemi daha iyi anlaşılır. Rijid proktosigmoidoskoptan daha konforlu ve güvenlidir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, 50 yaşın üzerindeki orta riskli kişilerin takibinde kullanılmasını desteklemektedir (13,15,39).

Kolonoskopi: Kolonoskopi semptomatik bireylerde tüm kolon ve rektumu değerlendirip lezyonu lokalize etmesi, senkron tümörleri saptaması, aynı anda lezyondan biyopsi ve polipektomi imkanı sağlaması nedeniyle en basit ve ideal tanısal yöntemdir.

Çift Kontrast Baryumlu Kolon Grafisi: Kolonoskopun tümöre ulaşmasını mümkün kılmayan teknik durumlarda (tortioz kolon ve barsak temizliğinin tam yapılamadığı durumlar gibi) radyolojik tanı konmasını sağlar. Baryumlu grafiler, kolorektal kanser tespitinde doğru bir yöntemdir. Fakat çift kontrast kolon grafisinin yanlış negatiflik oranları, yanlış değerlendirme, kötü hazırlık ve küçük lezyonları saptamadaki zorluklar nedeniyle % 2-18'dir.

Sanal Kolonoskopi: Yeni kullanım alanına girmiş ve kalın barsağın tamamının görüntülenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Tam barsak temizliği şarttır ve yüksek çözünürlüklü spiral tomografiye gereklilik gösterir. Yapılan çalışmalar 1 cm den büyük lezyonları saptamada %83-100 duyarlılık ve %90 özgüllük gösterdiğini saptamıştır (44,45). Ancak tıkaçıcı tip tümörlerde barsak temizliğindeki başarısızlık nedeniyle beklenen katkıyı sağlayamamaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yeni tanı konulmuş kolorektal kanserli hastalarda preoperatif abdominal ve pelvik BT, tümörün reyonel yayılımını, reyonel lenf nodu ve uzak metastazı, tümöre bağlı komplikasyonları (obstruksiyon, perforasyon, fistül gibi.) gösterebilir (46). BT'nin uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı (%75-87), lenf nodu tutulumunu saptama (%45-73) ve transmural invazyonun derinliğini saptama (%50) duyarlılığından daha yüksektir (47,48,49,50). Özellikle spiral BT'nin kullanıma girmesi ile gerek daha hızlı olması, gerekse solunum hareketlerinden ve diğer artefakt nedenlerinden daha az etkilenmesi nedeni ile oldukça etkili olmuştur. Kolon kanserleri ile kıyaslandığında, BT rektum kanserlerinde malign lenf nodlarının saptanmasında daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Çünkü perirektal alanda benign lenf nodu gözlenmeyeceği için bu bölgede saptanan tüm lenf nodları malign olarak kabul edilir (5).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR): Kolorektal kanserlerin preoperatif evrelemesinde etkinliği BT'ye benzer ve rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (49). Buna rağmen preoperatif MR, rektum kanserlerinde mezorektumun nodal tutulumunu değerlendirmede katkıda bulunabilir ve lenf nodunun büyüklüğünün yanında karakterini de tanımlayabilir (49).

FDG-PET: PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT, anjiyografi gibi) en önemli farkı, fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Hastalıkların oluşmasında yapısal değişiklikler, hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik değişikliklerden çok sonra olmaktadır. PET, bu değişikliklerin herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde yakalanmasına olanak sağlar. PET ile görüntüleme yaklaşık 25 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte gelişim süreci halen devam etmektedir. FDG-PET kolorektal lezyonların gösterilmesinde BT'den daha yüksek doğruluk (%100'e karşın %50) göstermiştir (51). FDG-PET'in en önemli kullanım alanlarından biri küratif rezeksiyon yapılmadan önce hastayı en doğru şekilde evrelemek ve şüpheli uzak metastazları saptamaktır (52). Ekstrahepatik metastazların saptanmasında %94 duyarlılık göstermektedir (52). FDG-PET'in daha yüksek oranda dedeksiyon etkinliğine sahip olmasının asıl

önemli sonucu, hastaların tedavi protokolünü değiştirmesidir. Sınırlı metastaza sahip olduğu düşünülen olgularda, metastaz rezeksiyonu öncesi yapılan FDG-PET ile öngörülemeyen metastatik odakların gösterilmesi tedavi protokolünü; **%13-32 oranında değiştirebilmektedir** (53,54,55,56). En önemli handikaplarından birisi preoperatif kemoterapi alan hastalarda etkinliğinin düşük olmasıdır. Preoperatif kemoterapi FDG-PET'in duyarlılığını düşürür. Çünkü; kemoterapiye bağlı olarak hücrel metabolik aktivite yavaşlar ve işaretli glukozun tutulumu azalarak etkinlik zayıflar.

2.1.8. Tedavi

Kolorektal kanserlerin tedavisi cerrahidir. Muhtemelen beraberinde adjuvan sistemik veya lokal kemoterapi ve immünoterapi uygulanabilir. Palyatif tedavide ise ;radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir (15).

Cerrahi Tedavi: Kolorektal kanserin primer tedavisi cerrahidir. Ancak cerrahi işleme geçilmeden önce alınması gereken önemli karar, hastalığın yayılımının iyi değerlendirilmesidir. Kolorektal kanserlerin cerrahi tedavi prensipleri lezyonun evresine göre değişir. Ancak kanser cerrahisinin prensiplerine göre rezeksiyon, kolorektal kanser içeren segment ile segmen-
tin damar ve lenfatiklerini içermelidir (Şekil 2.1.).

Cerrahi rezeksiyonda, kanserli kolonla birlikte, drenajın olduğu reyonel lenf nodlarının çıkarılması, tümörün cerrahi sınırdan en az 2 cm mesafeden rezeksiyonun yapılması (mümkünse 5cm) ve tümör invazyonunun gözlendiği organların (karaciğer, duodenum, pankreas, üreter, mesane) invaze kısımlarının rezeksiyonu amaçlanmalıdır. Hedef; evreye göre radikal cerrahi rezeksiyon veya kansere ikincil kanama, obstruksiyon ve perforasyon gibi komplikasyonların palyasyonudur. T4 lezyonların prognozu daha kötü olsa da, agresif cerrahi rezeksiyonla kür sağlanabilir. Bu vakalarda tümörle birlikte tutulan komşu organ kısımlarının çıkartıldığı vakalarda 5 yıllık sürvi % 20-50 olarak bildirilmiştir (57).

Kolon kanserlerinde uygulanacak lenfadenektominin genişliği, kolonun lenf nodu drenajını inceleyen patolojik çalışmalara dayanmaktadır. Kanser lenfatik yayılımı, perikolonik lenf nodları vasıtasıyla yada mezenterik vasküler yapılara komşu reyonel lenfatik kanallar vasıtasıyla olur. Tüm lenf nodu

metastazlarının tamamıyla çıkartılabilmesi için, lenfadenektomi alanına bu iki lenfatik bölge dahil edilmelidir. Rejyonel lenf nodlarının tam olmayan rezeksiyonlarına bağlı nüksler bildirildiği için daha düşük seviyeli lenfadenektomiler uygulanmamalıdır (15,57,58).

Yapılacak cerrahi rezeksiyonun tipi, tümörün anatomik lokalizasyonuna bağlıdır. Sağ kolon tümörleri için sağ hemikolektomi, sol kolon tümörleri için sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid kolon rezeksiyonu uygulanmalıdır (15).

Rektum kanserlerinde uygulanan total mezorektal eksizyonun lokal nüksü azalttığı, süreviyi arttırdığı gösterilmiştir (39,59,60,61). Bunun, tümörün iyi bir şekilde sirkumferansiyel olarak temizlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Üst 1/3 rektum tümörlerinin mezorektal eksizyon kurallarına uyulmadığı takdirde, mezorektumun eksize edilmesinden fayda sağlamaları mümkün görünmemektedir (39). Orta ve alt seviyeli rektal tümörler için mezorektal eksizyonun total yapılması gerekir. Bu işlem esnasında, tümörün klirensini bozmayacak şekilde pelvik otonomik sinirler korunmalıdır

Kolorektal kanserli hastaların %20-25 kadarında tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur ve metastaz varlığı rezeksiyon için kontrendikasyon değildir (62,63). Başka anatomik bir alanda metastaz olmaması durumunda, karaciğerde sayıca 4'ten az ve tek bir lobda metastaz varlığında bunlar rezeke edilebilecek durumda iseler metastaz eksizyonu, segmentektomi veya lobektomi şeklinde çıkarılabilirler (64,65). Bu yüzden hastada ilave cerrahi morbiditeden kaçınmak için küratif rezeksiyondan fayda görecektir hastaların preoperatif dönemde tespit edilmesi gereklidir.

Kemoterapi (KT): KRK'ler genellikle kemoterapiye dirençli tümörlerdir. 5-fluorourasil (5-FU) intravenöz veya oral olarak ya ayda bir, beş gün süreyle veya haftada bir gün olarak verilir (66). 5-FU'nun etkisini arttırmak amacıyla leucovorin, veya levamisole tedaviye eklenmiştir. Evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin yararı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (The Medical Letter, 1996; Moertel, 1994). Levamisol ve 5-FU, evre III kolon kanserli hastalarda genel mortalitede % 30 azalma sağlamıştır (Moertel et al.1990; Laurie et al. 1989; Moertel 1995). Bu sonuçlara dayanarak, 1990

yılında NIH Consensus Conference ile tüm evre III kolon kanserlerinde bir yıl boyunca, operasyondan sonra 6-8 hafta içinde başlanmak üzere, adjuvan tedavi uygulanması (5-FU ile birlikte levamisole) kararlaştırılmıştır. Bununla birlikte rektum kanserli hastaların adjuvan kemoterapiden fayda gördüklerine dair zayıf kanıtlar mevcuttur. Fakat radyoterapinin faydalarını rektum kanserinde, kemoterapinin faydalarından ayırmak zordur (62,67).

Sistemik KT adjuvan olarak küratif rezeksiyon sonrasında, metastaz veya yerel rekürrens durumlarında endikedir. Serozayı aşmış veya lenf nodu metastazı yapmış olgularda kemoterapi verilmelidir (68-75). Dukes B tümörlü hastaların adjuvan tedaviden fayda gördüğüne dair bir kanıt bulunamamıştır ve bu hastalara rutin olarak KT uygulanmamalıdır (39,76,77).

İleri evre hastalıktaki antitümör aktivitesine dayanarak birkaç araştırmacı fluorourasil ve leucovorin kombinasyonunu, MOF(semustine, Vinkristine ve fluorourasil) ile karşılaştırmışlardır. Sonuçta; MOF ile karşılaştırıldığında, postoperatif fluorourasil/leucovorin kombinasyonu ile tedavi başarısızlığının % 30 azaldığı ve mortalitede ise % 32'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Cerrahi sonrası üç yıllık sonuçlara göre sağiyi de artırmaktadır (15,78). KT ayrıca portal ven ve hepatik arter infüzyonu şeklinde de uygulanabilir.

Patolojik evreye göre güncel neoadjuvan/adjuvan kemoterapi;

Tis; T1, N0, M0,T2, N0, M0; kemoterapiye gerek görülmemektedir.

T3, N0, M0; 5-FU/leucovorin ya da 5-FU/leucovorin/oxaliplatin tedavisi uygulanmaktadır.

T3, N0, M0(sistemik rekürrens için yüksek risk),

T4, N0, M0; ya da T3 (lokalize perforasyon veya cerrahi sınırlarda pozitiflik); 5-FU/leucovorin/oxaliplatin veya capecitabine 5-FU/leucovorin + klinik takip uygulanmaktadır.

T1-3, N1-2, M0 veya T4, N1-2, M0; 5- FU/leucovorin/oxaliplatin ya da 5-FU/leucovorin ya da capecitabin tedavisi uygulanmaktadır.

Primer tümör + rezektabl karaciğer ve akciğer metastazı; primer tümör rezeksiyonu + aynı seansta veya daha sonra karaciğer ve akciğer rezeksiyonu veya neoadjuvan kemoterapi (**FOLFIRI** (Irinotecan +Leucovorin + 5-FU) veya **FOLFOX** (infusional 5-FU + leucovorin,+ oxaliplatin) veya **CapeOX**

(Oxaliplatin + Capecitabine) + **BEVACİZUMAB**), takiben primer tümör ve metastazların rezeksiyonu yapılabilir (15,79).

Ya da primer tümör rezeksiyonunu takiben, FOLFIRI veya FOLFOX + bevacizumab ve metastazın aşamalı rezeksiyonları yapılmaktadır. Takiben adjuvan tedavi olarak; hepatik arter infüzyon terapisi ve/veya sistemik 5-FU/leucovorin ya da sadece karaciğer metastazlarına devamlı IV 5-FU verilebilir (15,79).

Primer tümör + anrezektabl karaciğer ve akciğer metastazı; sistemik olarak FOLFIRI veya FOLFOX veya CapeOX + Bevacizumab verilebilir. Eğer kanama ya da obstrüksiyon riski varsa, primer tümörün rezeksiyonu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Eğer; yapılan kemoterapi ile metastazlar rezektabl hale dönerse; aşamalı olarak metastazektomi ve primer tümör rezeksiyonu yapılır. Takiben adjuvan tedavi olarak; hepatik arter infüzyon terapisi ve/veya sistemik 5-FU/leucovorin yada sadece karaciğer metastazlarına devamlı IV 5-FU verilebilir.

Anrezektabl kalırsa, ilerlemiş hastalık için uygulanan kemoterapi rejimleri uygulanır(15,79).

Radyoterapi (RT): Kolon kanserleri genellikle radyoterapiye (RT) dirençlidirler. Ancak özellikle lokal nüks oranları yüksek olan tümörlerde (T3-4, N1-3) kullanılabilir. Preoperatif RT nin amacı, tümörün rezektabilitatesini artırmak, kitlesini küçültmek ve lokal nüksleri önlemektir. Lokal nüks hastalar için stres vericidir, tedavisi zordur ve pahalıdır. Lokal kontrolü sağlamak sürviyi değiştirmese bile, yararsız bir terapötik girişim değildir. Adjuvan radyoterapinin, rektum kanseri nedeniyle potansiyel olarak küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda lokal kontrolü arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur.

RT, cerrahi uygulanan veya uygulanacak ileri evreli hastalarda, preoperatif 4000-5000 cGy 4-5 hafta veya postoperatif 5000-54000 cGy 5-6 hafta uygulanabilir (62). Preoperatif kısa süreli uygulamalar ile ilgili tartışmalar sürmektedir.

2.2. Nüks Kolorektal Kanserlerin Takibi ve Yönetimi

Kolorektal kanserli hastalarda, küratif rezeksiyon sonrasında; %20 - %60 arasında rekürrens görüldüğünden, bu hastalardaki rekürrensin asemptomatik ve tedavi edilebilir potansiyelde olduğu dönemde tespit etmek önemlidir. Rektal kanserli hastalara uygulanan total mezorektal eksizyonlu radikal cerrahi sonrasında %3-5 lokal rekürrens geliştiği tespit edilmiş ve bu hastaların %7-20'si re-opere edilmiştir (31).

Abdominoperineal rezeksiyon sonrasında, anastomoz hattındaki nüksler, genellikle cerrahiye uygun olmayıp pelvik ekzenterasyon gibi radikal girişimler gerektirmektedir. Tekrar rezeksiyon yapılacak hastaların dikkatli tespit edilmesi ve FDG-PET, MRI, BT gibi ileri görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, uzak metastaz ve sistemik hastalığın doğru olarak ortaya konması gerekmektedir.

Bu nedenle, görüntüleme yöntemleri rutin olarak değişik takip programlarında kullanılmaktadır. Günümüzde; nüks KRK'de FDG-PET'in yardımcı olabileceği üç farklı senaryo bulunmaktadır. İlk olarak; rutin olarak kullanılırsa; FDG-PET, beklenmedik lokalize rekürrensleri ve uzak metastazlarını tespit edebilir. İkinci olarak; FDG-PET, artmış CEA seviye-lerine rağmen, diğer görüntüleme yöntemlerinin hastalığa dair herhangi bir kanıt göstermediği durumlarda, skar, fibröz ve canlı tümör doku arasındaki diferansiyasyonu gösterebilir. Üçüncü olarak; FDG-PET, nüks KRK'de hastaların rezektabl olduğuna veya rezeksiyon işleminin tehlikeli olup olmadığına karar verilmesine yardım edebilir.

FDG-PET, küratif rezeksiyonlu kolorektal kanser hastalarının takibinde rutin olarak kullanılmaz. Çünkü, FDG-PET'in maliyeti hala yüksektir ve kolorektal kanserli hastalarda rutin takibinde fiyat-etkinlik bakımından hala tartışmalıdır. Birçok yoğun takip programında BT, rutin görüntüleme yöntemidir. Gelişmelerle ve maliyetteki düşüşle birlikte, uyarılmış fonksiyonel ve anatomik bilgiler elde edebilmek için, FDG-PET, CT ile kombine olarak PET-CT şeklinde kullanıldığı çalışmalar yaygınlaşacaktır.

Nüks KRK şüpheli hastalarda ise, hepatik metastazları ve lokal nüksü ayırt edebilmek gereklidir. BT, MRI gibi konvansiyonel görüntüleme

yöntemleri, skar dokusunu canlı tümör dokusundan ayırt edememektedir. Preoperatif radyo-kemoterapi almış hastalarda inflamasyon ve skar doku oluşumu gibi anatomik değişiklikler sık görüldüğünden özellikle bu hastalarda FDG-PET, lokal pelvik rekürrensleri göstermede %84 sensitivite, %88 spesifite göstermiştir. İntrahepatik hastalıkları tespit edilmesinde ise, FDG-PET, CT ve MRI ile eşit gözükmemektedir. Ancak karaciğer rezeksiyonu sonrası nüksü ve intrahepatik tümörleri tespit etmede, FDG-PET açıkça avantajlıdır.

Asemptomatik nüks, kolorektal kanser hastaların %70'inde plazma CEA seviyeleri yüksek bulunduğundan, CEA ölçümleri, kolorektal kanser hastalarının kontrollerinde geniş olarak kullanılmaya başlandı. Konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin herhangi bir hastalık belirtisi göstermediği, artmış serum CEA düzeyli hastalarda, FDG-PET, nüks hastalık için pozitifliği %89, negatifliği ise %100 gösterebilmektedir.

Özet olarak; FDG-PET'in nüks kolorektal kanserli hastaların takibinde ve yönetimindeki optimal kullanım şekli hala tanımlanmayı beklemektedir. Ancak şu anki haliyle FDG-PET rutin bir kontrol aracı değildir. Nüks kolorektal kanserli hastalar için FDG-PET, konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin bulamadığı spesifik bulguları tanımlamada, açıklanamayan CEA artışında ve anrezektabl hastalpreoperatif değerlendirmede çok önemli yere sahiptir.

2.3. Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) Temel Prensipleri

Hastalıkların oluşma süreçlerinin, hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır.

PET; dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan, tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir.

PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği; vücudun temel altyapı taşları olan C (karbon), O₂ (oksijen), F

(flor) ve N (azot) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır (63).

PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyograflar, BT, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır (63).

Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır (Şekil.2.1).



Şekil 2.1. Siklotron cihazı.

Siklotronda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen veya lineer bir hat üzerinde hızlandırılarak hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeni ile kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar. Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan

pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe F18 FDG için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt (keV) enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Anihilasyon) adı verilir (63).

Pozitronun salındıktan sonra, anihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi kantitasyon (sayısallaştırma) hatalarına da neden olur (63).

PET tarama sistemlerinde, aralarında 180 derece açı bulunan 511 keV'lik gama foton çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180 derece açı yapacak şekilde konuşlanmış detektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında detektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (63).

2.3.1. Detektör ve Kristal Yapıları

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılarıdaki (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışık parıltısı oluşturmalarıdır. Bu ışık parıltısı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir ışık parıltısı oluşturmaları arzu edilir. Dedike PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur.



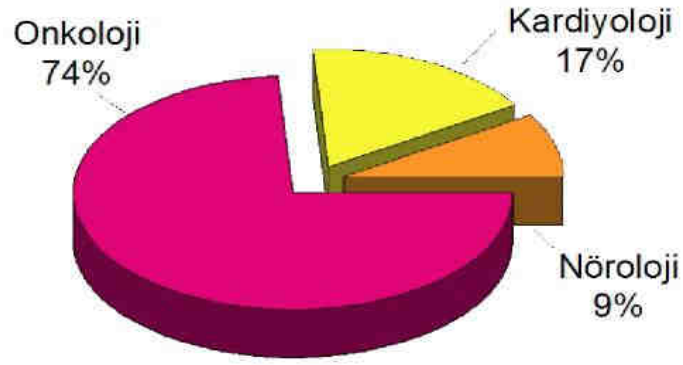
Şekil 2.2. PET tarayıcısı (63).

2.3.2. PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları

PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 13 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür, bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET ajanlarının kısa fizik yarı ömürlere sahip olması, görüntüleme merkezlerini kendi üretimlerini yapmaya zorlamaktadır.

PET çalışmalarında, %90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18'in fizik yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir.

PET ile görüntüleme yaklaşık 25 yılı aşkın bir süredir devam etmekle birlikte gelişim süreci halen devam etmektedir. Özellikle daha hızlı görüntüleme, daha stabil bir mekanik oluşturma, daha yüksek çözünürlük sağlama, daha kolay anlaşılır ve kullanılabilir bir yazılım oluşturmak ve maliyetleri daha aşağılara çekmek üzere çalışmalar sürdürülmektedir. PET görüntüleme günümüzde sırası ile en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır. Onkolojik uygulamaları tüm uygulamaların yaklaşık 3/4'ünü oluşturur (63).



Şekil 2.3. PET uygulamalarının kullanım alanları (63).

2.3.3. PET'in Başlıca Onkolojik Uygulamaları (63).

- Primeri bilinmeyen kanserlerde, primer tümör ve metastazların araştırılması,
- Radyasyon nekrozu, ameliyat skarı ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kemoterapi / radyoterapi/ cerrahi) yanıtının değerlendirilmesi ve tedavi sonrası yeniden evreleme,
- Soliter akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.
- Karsino embriyonik antijen(CEA) yüksekliği bulunup primer/nüks odağının saptanamadığı durumlarda kullanılabilir (53).

2.3.4.Tümör Hücrelerinde F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) Tutulumu

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur.

Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür (64). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (65). Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur.

FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde akümüle olur. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (66). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır (67).

FDG, kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine zamana bağlı olarak artış gösteren geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (68).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek glisemi düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (65). FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için

en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda; 10-20 mCi (370-740 MBq) FDG'nin iv. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır (63).

2.3.5. FDG'nin Normal Tüm Vücut Biyodağılımı

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler, FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (63).

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir (69). Bu nedenle rutin tüm vücut görüntülemelerde kranyum görüntü alanına alınmamaktadır. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir.

Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir.

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusu da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir (69).

Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi, FDG-PET görüntülemelerde sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir.

Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağılı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir.

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. FDG PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (63). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağılı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken (65), granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağılı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir.

Düz kaslardaki peristaltizme bağılı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve paternde FDG tutulumu izlenebilir (69).

Çocuklarda timus dokusunda ters "V" şeklinde (bilobar) izlenen fizyolojik FDG tutulumu, adolosan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir.

Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir.

2.3.6. Sayısallaştırma

PET'in en önemli özelliklerinden birisi; sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en popüler terim standardize edilmiş tutulum oranı (SUR) ya da bilinen diğer bir adı ile standardize edilmiş tutulum değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan yarı kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır (63). SUV değeri seçilmiş bir

ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir.

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir ise SUV değeri olarak “1” elde edilecektir. SUV’un 1’den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1’den küçük olması ise azalmış tutulum fonksiyonunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek tutulum oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir.

Kolorektal kanser için SUV değerinin 2.8’den büyük olması, primer kolorektal kanser açısından anlamlıdır (70).

2.3.7. Kolorektal kanserlerde FDG-PET Kullanım Endikasyonları

Kolorektal kanserde FDG-PET; primer tanı, evreleme, rekürrens değerlendirme, yeniden evrelendirme, skar/ lokal rekürrens ayırıcı tanısında, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde, karsino embriyonik antijen yüksekliği bulunup primer odağın saptanamadığı durumlarda kullanılabilir (53).

2.3.8. Primer Tümör Dedeksiyonunda FDG-PET

Kolorektal kanserin preoperatif tanısı ve benign poliplerden ayırımı ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (51,70). FDG PET kolorektal lezyonların gösterilmesinde BT’den daha yüksek doğruluk (%100’e karşın %50) göstermiştir (51). BT ve MR gibi konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamayan indeterminant olgularda kullanılmalıdır (51).

2.3.9. Nüks Kolorektal Kanserlerde Preoperatif Evrelemede FDG-PET

FDG-PET’in en uygun kullanım alanlarından birisi; küratif rezeksiyon yapılmadan önce hastayı en doğru şekilde evrelemek ve konvansiyonel metodlarla tespit edilen şüpheli bulguları elimine etmektir (52,71). FDG-PET ve BT, nüks kolorektal kansere bağlı bölgesel lenf nodu metastazlarının tespitinde yeterli duyarlılık ve negatif öngörü değerine sahip değildir (70). Düşük dedeksiyon oranı muhtemelen invaze olan lenf nodu sayısı ve lenf nodlarının primer/nüks tümöre olan uzaklığı ile ilişkilidir (70). Bölgesel mezenterik lenf nodlarının rutin olarak cerrahi örneklemesi ve FDG-PET’nin bölgesel lenf nodlarındaki düşük duyarlılığı, yeni tanı konulmuş primer/nüks

kolorektal kanserli olgularda FDG-PET'in klinik katkısını sınırlı tutmaktadır (70).

Kolorektal kansere bağılı karaciğer metastazı olan hastalar ameliyata alınmadan önce ayrıntılı olarak beklenmeyen metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Zira, hepatik metastazların rezeksiyonu için metastazın sadece bir loba lokalize olması, sayısının 1 ile 4 arasında olması ve başka uzak metastatik odak veya metastatik lenfadenopati bulunmaması gereklidir (5). Ne yazık ki hepatik metastazlı olguların sadece %10-20'si cerrahi rezeksiyona aday kabul edilmektedir (6). FDG-PET karaciğer metastazlarını yüksek duyarlılıkla saptamanın yanı sıra, öngörülemeyen metastatik hastalığın tespitine de olanak sağlaması açısından oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir (6,9). Hepatik lezyonların saptanmasında PET'nin duyarlılığı direkt olarak lezyon boyutu ile ilişkili olup 1.5 cm altındaki lezyonlarda duyarlılık belirgin azalmaktadır (72).

FDG-PET sonuçlarının tedavi seçeneklerine olan etkisini araştıran prospektif çalışmalarda, PET'nin uygulanacak tedavi protokolünü %20-%30 düzeyinde değiştirdiği bildirilmektedir (72).

2.3.10. Post-op/ Tedavi Sonrası Değişiklikler ile Rekürrensin Ayırt Edilmesinde FDG-PET

FDG-PET görüntüleme cerrahi/radyoterapi sonrası gelişen skar dokusu ile lokal rekürrensi birbirinden ayırt etmede oldukça önemli role sahip olduğu gibi öngörülemeyen uzak metastazların tespit edilmesini de mümkün kılmaktadır (65). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET'nin yapılma zamanı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Radyoterapi sonrasında gelişen inflamasyon nedeni ile erken dönemde FDG tutulumunda artış görülebileceği bildirilmektedir.

2.3.11. Kolorektal kanserlerde FDG-PET'in Limitasyonları

FDG-PET ile küçük volümdeki tümöral lezyonlar yanlış negatif değerlendirilebilir (52,65). Bunun yanı sıra, müsinöz karsinomanın saptanmasında, muhtemelen rölatif hiposellülerite nedeniyle, FDG-PET daha düşük duyarlılığa sahiptir (65). KRK'de PET'in yanlış pozitifliği sadece %4'dür (65).

Presakral apse, akut-kronik enfeksiyonlar (enterokolit gibi), kronik granülomatöz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz gibi), fungal enfeksiyonlar, pankreatit, divertikülit, postoperatif skar, kolostomi yanlış pozitifliğe neden olabilir (73).

2.4. Bilgisayarlı Tomografinin Temel Prensipleri

Bilgisayarlı tomografi, X ışını kullanılarak vücudun incelenen bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yöntemidir. İnceleme sırasında hasta bilgisayarlı tomografi cihazının masasında hareket etmeksizin yatar. Masa manuel ya da uzaktan kumanda ile cihazın "gantry" adı verilen açıklığına sokulur. Cihaz bir bilgisayara bağlıdır. X-ışını kaynağı incelenecek hasta etrafında 360 derecelik bir dönüş hareketi gerçekleştirirken "gantry" boyunca dizilmiş dedektörler tarafından x-ışını demetinin vücudu geçen kısmı saptanarak elde edilen veriler bir bilgisayar tarafından işlenir. Sonuçta dokuların birbiri ardısıra kesitsel görüntüleri oluşturulur. Oluşturulan görüntüler bilgisayar ekranından izlenebilir. Görüntüler filme aktarılabilceği gibi gerektiğinde tekrar bilgisayar ekranına getirmek üzere optik diskte depolanabilir. Ayrıca görüntüler bilgisayar tarafından işleme tabi tutularak birbirine dik eksenlerde yeniden yapılandırılmış görüntüler elde edilebilir. Bu görüntülerin de yardımıyla 3 boyutlu görüntüler oluşturulabilir. Yeni gelişmekte olan teknolojilerle sanal endoskopi yapma olasılığını vermektedir. Bu şekilde soluk borusunun, yemek borusunun, midenin, ince ve kalın barsakların, damarların ve idrar yollarının içeriden görüntülerini elde etmek mümkün olmaktadır. Bu yeni görüntüleme yöntemleri şimdilik endoskopik yöntemlerin eksikliklerini tamamlamak amacı ile kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi diğer X-ışını incelemelerine göre bazı avantajlara sahiptir. Özellikle organların, yumuşak doku ve kemiklerin şekil ve yerleşimini oldukça net gösterir. Ayrıca, BT incelemeleri hastalıkların ayırıcı tanısını yaparak tedavi yöntemlerini değiştirmektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden daha erken ve doğru şekilde birçok hastalığın teşhisini sağlamaktadır. Hastalıklar erken teşhis edildiğinde daha iyi tedavi edildiklerinden, BT bu üstün özellikleriyle doktorların birçok hayat kurtarmasına yardımcı olmuştur.

BT cihazları X ışınlarını kullanır. Hastanın güvenliği için en iyi şekilde dizayn edilmiş olup inceleme sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı gerekli en az düzeyde olacak şekilde imal edilmiştir. X ışınları anne karnında gelişmekte olan fetusa zarar verebileceğinden, inceleme hazırlığına başlamadan evvel hasta hamilelik şüphesi varsa bu konuda doktora veya teknisyene bilgi vermelidir.

2.4.1. Bilgisayarlı Tomografiye Hazırlık ve Çekim İşlemi

İnceleme gününde, eğer aksi belirtilmezse randevu saatinden 4 saat önce başlamak üzere katı gıda yenmemelidir. Bununla birlikte kahve, çay, fazla katı olmayan çorbalar ve meyve suyu çok fazla olmamak kaydıyla içilebilir. Katı gıda alımının sınırlandırılması birçok tıbbi işlem öncesinde hastanın güvenliği için alınan bir önlemdir. Eğer inceleme abdomene yönelik yapılacaksa hastanın 12 saat aç kalması gerekmektedir. Bu inceleme için 3 gün önceden itibaren sıvı gıdalar alınmalıdır. Son gece müshil ve inceleme sabahı ise lavman yapılır. Ardından incelemenin 4 saat öncesinden itibaren

Kontrast madde içeren su içirilir. İncelenecek beden bölgesine bağlı olarak vücuttaki metal objelerin çıkarılması istenebilir. Yapılacak incelemeye göre hastanın sırt üstü veya yüz üstü masaya yatmasını sağlar. İnceleme süresince hastanın hareket etmemesi gerekir. BT incelemeleri hastaların tıbbi problemlerine ve incelenecek vücut kısmına göre farklılıklar gösterir. Hastalığın teşhisi için incelemenin nasıl yapılması gerektiğine radyolog karar verir. Örneğin, eğer batın bölgesi incelenecekse göğüs alt kısmından pelvis üst kısmına kadar olan kesim taranacaktır. Böyle bir inceleme süresince sizden görüntülerin bulanık çıkmaması için belli aralıklarla nefesinizi tutmanız istenecektir. Makina işlem süresince bazı sesler çıkarır. Hastanın üstünde yattığı masa her bir görüntü oluştuktan sonra bir miktar hareket edecektir. Ayrıca teknisyen ya da makina tarafından nefes tutup vermeye ilgili hastaya sinyal verilecektir. Kimi incelemelerde işlem öncesinde veya sırasında doktor veya teknisyen tarafından kontrast madde enjeksiyonu yapılabilir. Bu radyoloğun görüntüleri daha iyi değerlendirmesini sağlayacaktır. Eğer işlem sırasında veya enjeksiyon sonrasında hasta bir

rahatsızlık hisseder ise, bunu teknisyene veya doktora bildirmelidir. Başlangıcından bitimine kadar çekim süresi ortalama 15 dakikadır (53).

2.4.2. Nüks Kolorektal Kanserlerde Bilgisayarlı Tomografinin Kullanım Endikasyonları

Nüks kolorektal kanserlerde BT; tanı, evreleme, rekürrens (lokal veya uzak metastaz) değerlendirme, tedaviye (kemoterapi/radyoterapi/cerrahi) yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi sonrası yeniden evreleme, hasta hakkında prognostik değerlendirme yapılmasında, uygun biyopsi ve radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi, karsino embriyonik antijen yüksekliği bulunup nüks odağın diğer tetkiklerle saptanamadığı durumlarda kullanılabilir (53).

I- GEREÇ VE YÖNTEM

“Kemoterapiye Yanıt Veren Nüks Kolorektal Kanserli Olgularda; Cerrahinin Pozitron Emisyon Tomografisi ile planlanmasının, Bilgisayarlı Tomografi ile planlanmasına olabilecek avantajlarının İncelenmesi” konulu bu retrospektif çalışma; GATA Etik kurulu’nun 12 Mayıs 2009 günü yapılan 131. oturumunda değerlendirilip, etik ilkelere uygun olduğu, 1491-940-09/1539 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmamızda; nüks kolorektal kanserli hastaların preoperatif değerlendirilmesinde, FDG-PET’in hasta yönetimine katkılarının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Ocak 2004 ile Mayıs 2009 yılları arasında GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda tedavi edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan hastalara ait verilerin retrospektif değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya toplam 30 hasta dahil edildi. Hastaların 17’si erkek, 13’ü kadındı ve yaş ortalaması 53 (22-80) idi. Bu hastaların 22 si, histopatolojik olarak nüks kolorektal kanser tanısı almıştı. 8’ine histopatolojik olarak ve mevcut radyolojik yöntemlerle nüks tanısı konulamamıştı. Tüm hastalara, preoperatif evreleme amaçlı FDG-PET ve BT çekilmişti. Bu 30 hastanın tümü; daha önce kolorektal kanser nedeniyle opere edilmişti ve takiplerinde kolorektal kanser nüksünden şüphelenildiği için (CEA yüksekliği, gaitada gizli kan pozitifliği, klinik ve radyolojik görüntüleme yöntemleri gibi) tanı ve preoperatif evreleme amaçlı çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar preoperatif evreleme amaçlı fizik muayene, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (kolonoskopi, akciğer grafisi, abdominopelvik BT, gereğinde toraks BT, tüm batin ultrasonografisi) ile değerlendirilmiş ve ilave olarak tüm hastalar FDG-PET ile yeniden evrelendirilmiştir.

3.2. Verilerin Toplanması ve Çalışmaya Kabul Kriterleri

Çalışmada; GATA Genel Cerrahi AD. da Ocak 2004 - Mayıs 2009 yılları arasındaki hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek nüks kolorektal kanserli hastalar tespit edildi.

Bu hastalardan nüks veya metastazın değerlendirilmesi amacıyla hem BT hem de FDG-PET ile değerlendirilmiş olanları belirlendi.

Kolorektal kanser nedeniyle daha önce küratif amaçlı cerrahi tedavi geçiren, neoadjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi/kemoradyoterapisi tamamlandıktan sonra kolorektal kansere bağlı lokal nüks veya metastaz tespit edilen, FDG-PET ve BT ile değerlendirilmiş ve kayıtlarına ulaşılabilen nüks kolorektal kanserli 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Rutin izlem sırasında klinik ve laboratuvar bulgularıyla tümör nüksünden şüphelenilerek araştırmalar sonucunda hastalık nüksü doğrulanan hastalar ile, nüks hastalık tanısı konulmuş olarak müracaat eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Nüks hastalığın araştırılması amacıyla yapılan BT ve PET bulguları gözden geçirilerek her hasta için yeniden ve iki ayrı TNM evrelemesi belirlendi. Bu evrelerin gerçek hastalık evresini ne doğrulukta yansıttığını saptamak için operasyona alınan hastalarda intraoperatif ve histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldı. Peritonitis karsinomatoza veya ileri evre hastalık nedeniyle inoperabl kabul edilen 8 hastada ise, BT ve/veya PET ile tespit edilen en ileri TNM evreleri esas alınarak tetkiklerin başarı oranları değerlendirildi.

Bir lezyon test ile saptanmış ve hastada da mevcutsa; gerçek pozitif (GP), hastada mevcut olmasına rağmen test ile saptanamamışsa; yalancı negatif (YN) olarak kaydedildi. Aynı şekilde bir lezyon hastada olmamasına rağmen testte pozitif saptanmışsa; yalancı pozitif (YP), testte saptanmayan lezyon hastada da gerçekte yoksa; gerçek negatif (GN) olarak kaydedildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Kayıtlarda nüks kolorektal tümör olarak geçen, ancak tedavisi genel cerrahi kliniğinde yapılmadığı için veya başka nedenlerle araştırılan verilerine ulaşılabilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait verileri kendi içinde karşılaştırmak amacıyla, hem BT hem de PET ile değerlendirilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Abdominopelvik BT

Hastanemizde; Radyoloji AD.'da uygulanan abdominopelvik tomografilerde, hastalara 1 saat önceden 1000 cc su içine 50 cc Sodyum + Meglumin amidotrizoat (Ürografin %76) konularak hazırlanmış solusyon oral yoldan içirilmektedir. İntravenöz yoldan 100 ml kontrast madde Lobitridol (Omnipaque 300) infüzyonunu takiben, Multislace BT (Philips Medical Systems MX 8000 IDT) cihazı ile 5 mm'lik kesitler halinde görüntüler elde edilmektedir. Üstte diafragma ve akciğer bazali, altta pelvis tabanını içerecek şekilde tüm abdomen ve pelvis görüntü alanına dahil edilir. BT görüntüleri özellikle primer tümör, karaciğer metastazı, lenf nodu tutulumu ve ekstrahepatik metastaz açısından değerlendirilerek yorumlanmaktadır. Kolon ve rektumda primer tümör açısından duvar kalınlaşmaları, kitle görüntüsü anlamlı kabul edilmektedir.

3.5. FDG-PET

Merkezimizde; FDG-PET tetkikleri Nükleer Tıp AD.'da yapılmaktadır. Hasta, supin pozisyonda uzanırken anjioket (20-22 gauge) veya kelebek set yardımı ile FDG enjeksiyonu uygulanır. Enjeksiyon sonrası hastanın sessiz bir ortamda konuşmadan mutlak istirahat etmesi ve kas aktivitesinden kaçınması sağlanır.

Hastaların FDG-PET görüntüleri, GATA Nükleer Tıp A.D'de mevcut ECAT EXACT marka PET tarayıcısı (Siemens/CTI, Knoxville, TN) ile elde edilmektedir. Tüm hastalarda işlem öncesi açlık kan şekeri ölçülür. Sekiz saatlik açlığı takiben yapılan 10 mCi (370 MBq) F-18 FDG'nin İV enjeksiyonundan 45 dakika sonra supine pozisyonda kollar yanda iken kafa tabanından femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde ardışık transmisyon ve emisyon görüntüleri elde edilir. Transmisyon ölçümleri için Ge-68/Ga-68 çubuk kaynak kullanılmaktadır. Üriner sistemde aktiviteyi azaltmak için intravenöz hidrasyon uygulanır. Görüntüler iteratif algoritma kullanılarak işlemlenir ve ölçülen atenüasyona göre emisyon görüntüleri düzeltilir. Görüntüler tüm vücut projeksiyonu ve üç ortogonal planda kesitler halinde değerlendirilir.

Tüm FDG-PET görüntüleri hastaların klinik bilgilerine sahip alanında deneyimli kişiler tarafından lezyon ve hasta bazında değerlendirilir. Tespit edilen patolojik metabolik odakların SUV maks. değerleri hesaplanır. FDG-PET görüntülemesinde SUV maks. değeri 2.5 üzerinde olan metabolik aktivite alanları malignite yönünden pozitif olarak kabul edilmektedir.

Patolojik FDG tutulumunun anatomik lokalizasyonu amacıyla, FDG-PET görüntüleri, abdominopelvik BT görüntüleri ile korele edilmektedir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde, parametrik olmayan sonuçların değerlendirilmesinde; χ^2 ve **Fisher Exact χ^2** testleri uygulandı. **p** değerinin **0.05'den** küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İntraabdominal metastazı veya lokal nüksü olan 30 hastaya ait veriler bir tablo halinde tek tek değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Hazırlanan veri tablosunda; hastaların hem primer, hem de nüks tümörüne ait bilgiler tek tek kaydedildi. Oluşturulan veri tablosundaki bilgiler kullanılarak elde edilen bulgularla istatistikler çalışıldı. Tezin çalışma konusu ile ilgili sonuçlar elde edilerek bunların yorumlanmasıyla tez tamamlandı.

IV- BULGULAR

4.1. Çalışma Kapsamı ve Demografik Veriler

Ocak 2004- Mayıs 2009 yılları arasında GATA Genel Cerrahi AD.' da nüks kolorektal kanser tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalardan, hastalığın değerlendirilmesi için PET ve BT tetkiki yapılmış olan 30 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların 17'si erkek, 13'ü kadın ve yaş ortalamaları; 53 (22-80) olarak tespit edildi.

4.2. Primer ve Nüks Tümöre Ait Veriler

Operasyon bulgularına göre; primer kolorektal tümörlerinin kalın barsakta yerleşim yerleri; 10 hastada çekum ve çıkan kolonda (sağ kolon), 2 hastada transvers ve inen kolonda (sol kolon), 8 hastada sigmoid kolonda, 10 hastada ise rektumda tespit edilmiştir. Hastaların nüksleri; 27 hastada lokal nüks, 22 hastada uzak metastaz, 19 hastada ise hem lokal nüks hem de uzak metastaz şeklinde ortaya çıkmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Primer ve nüks tümör yerleşimleri ile nüks şekli

Primer tümör yerleşimi	Sayı	Nüks şekli	Sayı	Nüks tümör yerleşimi	Sayı
Sağ Kolon	10	Lokal nüks	27	Karaciğer	7
Sol kolon	2	Uzak metastaz	22	Akciğer	2
Sigmoid kolon	8	Lokal nüks + uzak metastaz	19	Kolonda başka yerleşim	3
Rektum	10			Peritonitis karsinomatoza	8
				Diğer lokalizyon	4

Primer tümör evresi; 14 hastada Evre II, 8 hastada Evre III, 8 hastada Evre IV iken histopatolojik değerlendirmelerde 21 hasta; adeno CA (13 erkek + 8 kadın), 8 hasta; müsinöz adeno CA (4 kadın + 4 erkek), 1 hasta; medüller

adeno CA (1kadın) olarak tespit edildi. 3 hastanın tümörü; az diferansiye, 25 hastanın orta derecede diferansiye, 2 hastanın ki ise iyi diferansiye idi.

CEA seviyesi; primer tümörlü 18 hastanın yüksek, 12 hastanın normal, nüks tümörlü 23 hastanın yüksek, 7 hastanın normal seviyede tespit edildi. Nüks sırasında, 6 hastanın normal olan CEA'sı yükselmiş, 1 hastanın ise yüksek iken normal olarak ölçülmüş.

Hastaların 2 tanesi neoadjuvan kemo/radyoterapi almıştı.

Primer tümör ameliyatı olarak; 10 hastaya sağ hemikolektomi, 2 hastaya sol hemikolektomi, 5 hastaya anterior rezeksiyon, 11 hastaya low anterior rezeksiyon+total mezorektal eksizyon, 2 hastaya Abdomino perineal rezeksiyon(APR) uygulandı ve primer tümör rezeksiyonu olarak; 24 hastaya R0, 5 hastaya R1, 1 hastaya R2 rezeksiyon yapıldı (Tablo4.2).

Post operatif; 9 hastaya KRT, 21 hastaya KT uygulandığı, İlk ameliyat ile nüksler arasında ortalama 24 (7-60) ay süre geçtiği tespit edildi.

Tablo 4.2. Primer tümörle ilgili veriler

	Hasta Sayısı
Evre	
II	14
III	8
IV	8
Histolojik tip	
Adeno kanser	21
Müsinöz adeno kanser	8
Medüller adenokanser	1
Grade	
Az diferansiye	3
Orta diferansiye	25
İyi diferansiye	2
CEA	
Normal	12
Yüksek	18
Ameliyat Tipi	
Sağ hemikolektomi	10
Sol hemikolektomi	2
Anterior rezeksiyon	5
Aşağı Anterior rezeksiyon	11
APR	2
Rezeksiyon Genişliği	
R0	24
R1	5
R2	1

Nüks hastalık değerlendirmesinde; 25 hasta Evre IV, 2 hasta Evre III, 1 hasta Evre II, 1 hasta Evre I, 1 hasta Evre 0 olarak tespit edildi. Bu hastalardan 10'u tetkik aşamasında veya operasyonda anrezektabl kabul edildi. 12 hastaya R1 rezeksiyon, 8 hastaya R2 rezeksiyon işlemi uygulandı.

Anrezektabl olarak değerlendirilen 8 hasta PET ve BT bulgularıyla tespit edilen yaygın metastazlar nedeniyle 2 hasta ise, eksplorasyon sırasında peritonitis karsinomatoza tespit edilmesi nedeniyle anrezektabl olarak kabul edildi. Bu hastalardan 7'si adjuvan kemoterapiye, 1'i de kemoradyoterapiye yönlendirilmiştir (Tablo4.3).

Tablo 4.3. Nüks tümörle ilgili veriler

		Hasta Sayısı
Evre		
	0	1
	I	1
	II	1
	III	2
	IV	25
CEA		
	Normal	7
	Yüksek	23
Rezeksiyon Genişliği		
	Anrezektabl	10
	R0	0
	R1	12
	R2	8

4.3. Nüks Tümör Evrelemesinde BT ve PET Verileri

4.3.1. T Evresi

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 25 hastada nüks tümöre ait bulgular rapor edilmiş 5 hastada ise tümör bulgusu saptanmamıştır. PET'te ise bu sayılar sırasıyla 24 ve 6 olarak bulunmuştur.

BT 'de 21 hastanın T evresi gerçek T evresi ile uyumlu iken 8 hastada gerçek evreden düşük 1 hastada gerçek evreden yüksek bulunmuştur.

BT bulgularında tümör rapor edilmeyen 4 hastada; kolonoskopi ve/veya operasyonda nüks tümör teşhis edilmiştir. BT' de nüks tümör olduğu değerlendirilen 1 hastada ise, ileri incelemelerde tümör saptanmamıştır. PET'

te ise, tümör rapor edilen 24 hastanın tamamında operasyon ve ileri incelemelerde tümör saptanmıştır. Ancak PET' te nüks tümörün görülemediği 6 hastanın beşinde gerçekte tümör pozitif bulunmuştur.

BT bulgularında tümör evresi yanlış değerlendirilen 8 hastanın 6 sında, PET tümör hakkında doğru bilgi vermiştir. Öte yandan PET bulgularında tümör varlığı yanlış negatif olarak değerlendirilen 5 hastanın üçünde, BT ile tümör hakkında doğru bilgilere ulaşılmıştır.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; T evresi için PET'in doğru evreleme oranı %83.3, BT'nin doğru evreleme oranı ise %70.0 olarak bulundu($p=0.222$).

Yine T evresi için PET'in yalancı pozitiflik oranı %0 iken, BT'nin yalancı pozitiflik oranı %4.5 olarak bulundu($p=0.478$). T evresi için PET'in sensitivitesi %82.8, BT'nin sensitivitesi ise %72.4 olarak bulundu($p=0.345$).

T evresi için PET'in spesifitesi %100.0 iken, BT'nin spesifitesi %72.4 olarak bulundu($p=1.00$).

4.3.2. N Evresi

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 19 hastada lenf noduna ait bulgular rapor edilmiş 11 hastada ise lenf nodu bulgusu saptanmamıştır. PET' te ise bu sayılar sırasıyla 16 ve 14 olarak bulunmuştur.

BT 'de 20 hastanın N evresi gerçek N evresi ile uyumlu iken 7 hastada gerçek evreden düşük 3 hastada gerçek evreden yüksek bulunmuştur.

BT bulgularında lenf nodu rapor edilmeyen 11 hastanın 5'inde geçekte lenf nodu pozitifliği tespit edilmiştir.

PET ve BT'de lenf nodu rapor edilen hastaların tamamında operasyon ve ileri incelemelerde lenf nodu saptanmıştır. Ancak PET' te lenf nodu görülemeyen 14 hastanın 6'sında gerçekte lenf nodu pozitif bulunmuştur.

BT de lenf nodu evresi doğru olarak değerlendirilemeyen 8 hastanın 6' sında PET ile doğru lenf nodu evrelemesi yapılmıştır. PET ile lenf nodu varlığı yalancı negatif olarak değerlendirdiği 6 hastanın 2 sinde BT ile lenf nodu evrelemesi doğru olarak yapılmıştır.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; N evresi için PET'in doğru evreleme oranı %80.0 iken, BT'nin doğru evreleme oranı % 66.7 olarak bulundu($p=0.243$).

N evresi için PET'in yalancı pozitiflik oranı %0 , BT'nin yalancı pozitiflik oranı %0 olarak bulundu($p=1.00$).

N evresi için PET'in sensitivitesi %79.3, BT'nin sensitivitesi %65.5 olarak bulundu($p=0.240$).

N evresi için PET'in spesifitesi %100.0, BT'nin spesifitesi %100.0 olarak bulundu($p=1.00$).

4.3.3. M Evresi

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 18 hastada metastaza ait bulgular rapor edilmiş, 12 hastada ise metastaz bulgusu saptanmamıştır. PET' te ise, bu sayılar sırasıyla 21 ve 9 olarak bulunmuştur.

BT bulgularında metastaza ait bulgu tespit edilmeyen 6 hastada; operasyonda metastaz tespit edilmiştir.

PET'te ise metastaz rapor edilen 21 hastanın tamamında operasyonda metastaz saptanmıştır. Ancak PET' te metastaz görülemeyen 9 hastanın 3'ünde gerçekte metastaz pozitif bulunmuştur.

PET ile yapılan incelemede BT sonuçlarına göre M evresi yanlış değerlendirilen 6 hastanın 4'ünde M evresi doğru olarak tespit edilmiştir. PET bulgularına göre yalancı negatif olarak değerlendirilen 3 hastadan birinin M evresi BT ile doğru olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; M evresi için PET'in doğru evreleme oranı %90.0 iken, BT'nin doğru evreleme oranı % 80.0 olarak bulundu($p=0.472$).

M evresi için PET'in yalancı pozitiflik oranı %0, BT'nin yalancı pozitiflik oranı %0 olarak bulundu($p=1.00$).

M evresi için PET'in sensitivitesi %89.7, BT'nin sensitivitesi %79.3 olarak bulundu($p=0.470$).

M evresi için PET'in spesifitesi %100.0, BT'nin spesifitesi %100.0 olarak bulundu($p=1.00$).

4.3.4. Nüks Hastalık Evresi

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 20 hastada tespit edilen hastalık evresi, gerçek evre ile uyumlu, 10 hastada ise uyumsuz olarak tespit edildi. BT'de 10 hastada gerçek evreye göre yanlış saptanan evre, 7 hastada gerçek evreden düşük (%23.3 understaging), 3 hastada gerçek evreden yüksek (%10.0 overstaging) bulundu.

Nüks hastalık tespiti için çekilen PET'de 24 hastada tespit edilen hastalık evresi, gerçek evre ile uyumlu, 6 hastada ise uyumsuz olarak tespit edildi. PET'te 6 hastada gerçek evreye göre yanlış saptanan evre, 6 hastada da gerçek evreden düşük (%20.0 understaging, %0.0 overstaging) bulundu.

Understaging için $p= 0.754$, Overstaging için $p= 0.237$ tespit edildi.

PET; BT'nin doğru olarak evreleyemediği 7 hastanın evresini doğru olarak, BT; PET'in doğru olarak evreleyemediği 3 hastanın evresini doğru olarak evrelemiştir.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; evre için PET'in doğru evreleme oranı %80.0 iken, BT'nin doğru evreleme oranı % 66.7 olarak bulundu($p=0.243$).

Evre için PET'in yalancı pozitiflik oranı %0 iken, BT'nin yalancı pozitiflik oranı %4.8 olarak bulundu($p=0.477$).

Evre için PET'in yalancı negatiflik oranı %85.7, BT'nin yalancı negatiflik oranı %100.0 olarak bulundu($p=1.00$).

Evre için PET'in sensitivitesi %79.3, BT'nin sensitivitesi %69.0 olarak bulundu($p=0.368$).

Evre için PET'in spesifitesi %100.0 iken, BT'nin spesifitesi %0.0 olarak bulundu($p=1.00$).

Nüks hastalık tespiti için çekilen PET ile değerlendirme sonrası; BT ile değerlendirmeye göre; 5 hastada evre yükselmesi(5 doğru) ,7 hastada evre düşmesi(2 doğru, 5 yanlış) tespit edilmiştir.

V- TARTIŞMA

Kolorektal kanserlerde ve nüks kolorektal kanserlerde preoperatif evrelemenin doğruluğu, tedaviye yön vermesi bakımından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ideal görüntüleme yöntemlerinden; hastalığın lokalizasyonunu, sınırlarını, lokal ve uzak yayılımını tam olarak değerlendirmesi, tanıyı doğruladıktan sonra, hastalığın beklenmeyen metastazları hakkında detaylı bilgi vermesi beklenir. Operasyon sırasında beklenmeyen uzak metastazların saptanması, iş gücü ve maddi kayba, en önemlisi de hasta için artmış morbiditeye neden olmaktadır.

Nüks kolorektal kanserlerin tedavi seçeneğinin belirlenmesinde uzak metastaz varlığı en önemli faktörlerden biridir. Hastaların, uzak metastaz açısından tüm vücudu kapsayan bir değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekmektedir. İzole karaciğer veya akciğer metastazı varlığı halinde uygulanacak metastazektomi hastanın sağ kalımına olumlu katkı yapmaktadır. Ancak anatomik görüntüleme yöntemleri zaman zaman uzak yayılımı değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Nüks hastalık değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan konvansiyonel yöntemler kolonoskopi, abdomen ve pelvis BT, toraks BT ve kemik sintigrafisidir. FDG-PET kullanılarak gerçekleştirilen metabolik görüntüleme, nüks kolorektal kanserlerin preoperatif değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerin anatomik yaklaşımından farklı bir mantık ve yaklaşımla tek seansta tüm vücudu görüntülemeye olanak sağlar (63,79). Malign hücrelerde anaerobik glikoliz nedeniyle glukoz tüketiminde artış mevcuttur. Bu artış radyoaktif maddelerle işaretlenmiş glukozla görüntüleme yöntemlerine aktarılabilir. Bunun anlamı, özellikle nüks açısından takip edilen kolorektal kanserli olgularda tümör büyüklüğünün konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanabilecek büyüklüğe ulaşmadan, FDG-PET ile saptanabilmesi ve hastanın küratif rezeksiyon şansının artırılmasıdır.

FDG-PET'in duyarlılığı, tümörün boyut ve displazi grade'ine bağlı olmakla birlikte, 2 cm üzerindeki kolorektal kanserin %100'ünü, premalign adenomları da içeren 2 cm altındaki lezyonların %17'sini saptadığı tespit

edilmiştir. FDG-PET in hafif displazili adenomlarda %33, karsinomlarda %89 duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (31,79).

Bu çalışmada da, nüks kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde, FDG-PET bulguları ve aynı hastaların BT bulguları yorumlanarak hastaların nüks tümörü ve metastazları hakkında sağladıkları bilgiler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda; nüks tümör tespiti için çekilen BT’de 21 hastanın (%70) T evresi gerçek T evresi ile uyumlu iken 8 hastada (%26.6) gerçek evreden düşük 1(%3.3) hastada gerçek evreden yüksek bulunmuştur.

PET’te ise, tümör rapor edilen 24 hastanın tamamında (%80) operasyon ve ileri incelemelerde tümör saptanmıştır. Ancak PET’te nüks tümörün görülemediği 6 hastanın 5’inde (%16.6) gerçekte tümör pozitif bulunmuştur. Yapılan değerlendirmede; T evresi için PET’in doğru evreleme oranı %83.3, BT’nin doğru evreleme oranı ise %70.0 olarak bulundu ($p=0.222$). Sonuç olarak; her iki görüntüleme tetkiki için de, yalancı pozitiflik yönünden, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Abdel-Nabi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 48 olguluk çalışmada FDG-PET tüm nüks tümörleri saptamış ve BT ile kıyaslandığında %100’e karşılık %37 duyarlılık göstermiştir. Aynı çalışmada inflamatuvar barsak hastalığında da ,FDG tutulumunun artması nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar alınmış ve bu nedenle FDG-PET’in özgüllüğü %43 olarak saptanmıştır (70).

Segmenter kolit, divertikülit, abse gibi benign barsak hastalıkları varlığında PET’te yalancı pozitif sonuçlar alındığı bilinmektedir (70).

Bizim çalışma grubumuzda, benign hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalıkları, divertikülit, apse gibi) olmadığı için PET’te yalancı pozitiflik saptanmamıştır. Ancak; BT’de nüks tümör evresi doğru yorumlanan 22 hastanın birinde, operasyon sonrası tümör olmadığı tespit edilerek %4.5 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır($p=0.478$) .

Nüks tümörü mevcut 5 hastada, PET’te lezyonlarda metabolik aktivite artışı gözlenmemiştir (%16.7). BT de ise, 8 hastadaki T evresi doğru tanımlanmadığı için %26.6 oranında yalancı negatiflik saptanmıştır($p=0.9$).

Her iki görüntüleme yönteminin T evresi için, yalancı negatiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Whiteford ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada FDG-PET'in müsinöz adenokarsinomlarda, non-müsinöz adenokarsinoma nazaran oldukça düşük duyarlılık (%58'e karşın %92) gösterdiği belirtilmiştir (52).

PET tetkikinde tümörde tutulum saptanamayan 5 hastanın 3'ünde müsinöz tip adenokarsinoma, 1'inde medüller adenokarsinoma, 1'inde ise adeno karsinoma saptanmıştır. Müsinöz adenokarsinomlarda hiposellülarite nedeniyle işaretli glukozun uptake'i azaldığı için, PET'in yalancı negatifliğinin artması bu hastalarda tümörün görüntülenememesini açıklamaktadır.

BT bulgularında T evresi yanlış yorumlanan 8 hastanın 6'sında (%75) PET tümör hakkında doğru bilgi vermiştir. Öte yandan PET bulgularında tümör varlığı yanlış negatif olarak değerlendirilen 5 hastanın 3'ünde (%60) BT ile tümör hakkında doğru bilgilere ulaşılmıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde; Huebner ve arkadaşları 11 çalışmanın metaanalizini değerlendirdikleri makalelerinde, kolorektal kanser rekürrensinde, T evresi için FDG-PET'in %89 duyarlılık ve %74 özgüllüğe sahip olduğunu belirtmişlerdir (3).

Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi; nüks kolorektal kanserlerde de hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerden biri olması nedeniyle önemlidir. Lenf nodu pozitif olan hastalarda nüksün daha sık ve erken dönemde olduğu bilinmektedir. Ayrıca rektum kanserlerinde preoperatif dönemde perirektal lenf nodu tutulumunun saptanması, neoadjuvan radyoterapi endikasyonunu doğrurur (79).

Rektal kanserler için doğru bir T ve N derecelendirmesi, neoadjuvant tedavinin gerekli olup olmadığına ve sfinkter koruyucu cerrahi prosedürlerinin uygulanabilirliğine karar vermek için gereklidir. Ancak, FDG-PET barsak duvarı katmanları arasındaki farkı ayırt edemediğinden, invazyon seviyesi (T-derecesi) tanımlanamaz (79).

Çalışmamızda, nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 19 hastada lenf noduna ait bulgular rapor edilmiş 11 hastada ise lenf nodu bulgusu

saptanmamıştır. PET' te ise; 16 hastada lenf noduna ait bulgular rapor edilmiş 14 hastada ise lenf nodu bulgusu saptanmamıştır.

PET'te ve BT'de lenf nodu rapor edilen hastaların tamamında operasyon ve ileri incelemelerde lenf nodu saptanmış olup, N evresi için PET'in ve BT'nin yalancı pozitiflik oranı %0 olarak bulundu($p=1.00$).

PET' te lenf nodu görülemeyen 14 hastanın 6'sında gerçekte lenf nodu pozitif bulunmuştur. BT bulgularında ise lenf nodu rapor edilmeyen 11 hastanın 5'inde gerçekte lenf nodu pozitifliği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; N evresi için her iki görüntüleme tetkikinin, yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik yönünden, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Lenf nodunu saptamada FDG-PET ve BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %79.3 ve %65.5 olup $p=0.240$, PET ve BT'nin spesifitesi %100.0 olarak bulundu($p=1.00$).

Literatürlerde; benzer olarak, FDG-PET, bölgesel lenf nodları tutulumunda sensitivitesi %22 - %88 ve spesifitesi %29 - %96 arasında değişkenlik göstermektedir (79). Bu kısıtlama, PET tarayıcılarının çözünürlüklerinden ve sinyallerin primer tümörle çakışmasından kaynaklanmaktadır.

Rektal kanserli hastalarda lenf nodu tutulumunun derecelendirilmesinde, daha yüksek sensitivite sağlayan manyetik rezonans görüntüleme ve endorektal ultrasona göre, FDG-PET ile daha ileri bilgiler elde edilememiştir.

Çalışmamızda; PET'in lenf nodlarını saptamadaki sensitivite ve spesifite değerlerinin, literatürlerdeki ile benzer oranlar gösterdiği görülmüş olup, FDG-PET'in lenf nodu metastazını saptamada duyarlılığının düşük olduğu ve BT'ye benzer olduğu bilinmektedir. Özellikle 1 cm'den küçük lenf nodlarının tutulumunu saptamada duyarlılığı FDG-PET'in rezolüsyon sınırlamaları nedeniyle düşüktür. Abdel-Nabi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada BT ve FDG-PET'in lenf nodu tutulumunu saptamadaki duyarlılıkları eşit (%29) bulunmuştur (70).

FDG-PET'in kolorektal kanser derecelendirmesindeki potansiyel rolü; hastalığın uzak mesafeye yayılımını tespit etmektir. Literatürlerde çelişkili değerlendirmeler olmasına rağmen, FDG-PET, kolorektal kanserlerde

metastazı tespit etmede BT ve MRI'a üstünlük göstermektedir. FDG-PET, kolorektal karaciğer metastazlarını %95'e varan sensitiviteyle ayırt edebilmektedir (79).

Birçok çalışmayla FDG-PET'in hepatik kolorektal metastazlı ve lokal rekürrensli hastalardaki rolü test edilmiştir. FDG-PET'in ekstrahepatik hastalıkları tespit edebilmek için tüm vücut görüntüleme yöntemleri arasında en hassası olduğu ve ikinci bir cerrahi müdahaleden fayda sağlayabilecek hastaları tespit edebildiği bildirilmiştir (79).

Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinde (MSKCC), FDG-PET'in tedaviye karar vermedeki rolü üzerine yapılan bir çalışmada, hepatik kolorektal metastazı bulunan ve rezeksiyon düşünülen 40 hastalık grupta yüksek riskten dolayı re-rezeksiyon yapılamamış, vakaların %23'ünde FDG-PET rezektabl olmayan vakaları tanımlamış ve gereksiz karaciğer rezeksiyonunu engellemiştir. Buna rağmen, FDG-PET vakaların sadece %40'ında gereksiz karaciğer rezeksiyonundan kaçınarak veya rezektabl hastalığı olanlara cerrahi operasyon uygulanmasını sağlayarak karara etki etmiştir (79).

Çalışmamızda; BT ile FDG-PET uzak metastazı saptama açısından kıyaslandığında; FDG-PET, hem olgu sayısı, hem de lezyon sayısı bakımından BT'ye üstünlük göstermekteydi. Gerçekte; 30 hastanın 24' ünde uzak metastaz mevcuttu.

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de 18 (%60) hastada metastaza ait bulgular rapor edilmiş, 12 (%40) hastada ise metastaz bulgusu saptanmamıştır. PET' te ise, 21 (%70) hastada metastaza ait bulgular rapor edilmiş, 9 (%30) hastada ise metastaz bulgusu saptanmamıştır.

PET'te ve BT'de metastaz rapor edilen hastaların tamamında operasyonda metastaz saptanmış olup, M evresi için PET'in ve BT'nin yalancı pozitiflik oranı %0 olarak bulunmuştur(p=1.00).

Ancak PET' te metastaz görülemeyen 9 hastanın 3'ünde, BT bulgularında metastaza ait bulgu tespit edilmeyen 6 hastada ise, operasyonda gerçekte metastaz pozitif bulunmuştur. M evresi için PET'in yalancı negatiflik oranı %75.0, BT'nin yalancı negatiflik oranı %85.0 olarak bulundu (p=1.00).

Aynı zamanda; M evresi için; PET ve BT'nin; sensitivitesi %89.7-%79.3 ve ($p=0.470$), spesifiteleri ise, her iki tektik için de %100 ve ($p=1.00$) olarak tespit edildi. Daha önce yapılan araştırmalarda; FDG-PET, ekstrahepatik uzak metastazları saptamadaki duyarlılık açısından karşılaştırıldığında; bizim elde ettiğimiz oranlara benzer şekilde, BT'ye %89'a karşılık %73 üstünlük gösterdiği tespit edilmiştir (79).

Aynı zamanda; PET ile yapılan incelemede, BT sonuçlarına göre M evresi yanlış değerlendirilen 6 hastanın 4'ünde M evresi doğru olarak tespit edilmiştir. PET bulgularına göre yalancı negatif olarak değerlendirilen 3 hastadan birinin M evresi BT ile doğru olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; M evresi için PET'in doğru evreleme oranı %90.0 iken, BT'nin doğru evreleme oranı % 80.0 olarak bulundu. ($p=0.472$).

Çalışmada; klinik olarak PET lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup, vaka kısıtlılığı nedeniyle, M Evresi için her iki yöntemin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

BT ile öngörülemeyen ve FDG-PET ile saptanan ekstrahepatik metastazların çoğu akciğer ve periton yerleşimlidir. Akciğer dışındakiler ise, kolonda başka yerleşim ve batın içi diğer lokalizasyonlar olup, BT ile tespit edilemediği halde, FDG-PET'in metastatik lezyon saptadığı yerlerdir.

Benzer şekilde Flamen ve arkadaşlarının çalışmasında; FDG-PET konvansiyonel yöntemlerle öngörülemeyen 14 hastada metastaz saptamıştır. Ekstrahepatik metastazların 5'i akciğerde, 1'i aksiller lenf nodunda, 1'i boyunda, 1'i kafa tabanında ve 6'sı abdominal lenf nodlarındaydı (76). Delbeke ve arkadaşlarının çalışmasında da; FDG-PET 34 ekstrahepatik metastazın tamamını %100 duyarlılıkla saptamıştır (54).

Ekstrahepatik uzak metastazların tesbiti, nüks kolorektal kanserlerin tedavi modalitesini belirlemede önemlidir. Çünkü; izole karaciğer metastazı olan hastalarda karaciğere yönelik yapılacak metastazektomi ya da Radyofrekans Ablasyon (RF-A) tedavisi, hastanın 5 yıllık sağkalımını %20-40 civarında arttıracaktır (79).

Nüks hastalık evresi;

Çalışmamızda; hem BT hem de FDG-PET ile preoperatif evreleme yapılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinin sonuçları, intraoperatif bulgular ve histopatolojik veriler ile kıyaslanmıştır. Bu verilere göre her iki yöntemin preoperatif evreyi tam olarak saptayabilmedeki etkinliği karşılaştırılmıştır.

Nüks hastalık tespiti için çekilen BT'de; 20 (%66.6) hastada tespit edilen hastalık evresi, gerçek evre ile uyumlu, 10 (%33.3) hastada ise uyumsuz olarak tespit edildi. BT 'de 10 hastada gerçek evreye göre yanlış saptanan evre, 7 hastada gerçek evreden düşük (%23.3 understaging), 3 hastada gerçek evreden yüksek (%10.0 overstaging) tespit edildi.

Nüks hastalık tespiti için çekilen PET' de; 24(%80) hastada tespit edilen hastalık evresi, gerçek evre ile uyumlu, 6 (%20) hastada ise uyumsuz olarak tespit edildi. PET'te 6 hastada gerçek evreye göre yanlış saptanan evre, 6 hastada da gerçek evreden düşük (%20.0 understaging, %0.0 overstaging) bulundu.

PET ve BT nin evreyi daha düşük tespit etme (understaging) ve daha yüksek tespit etme (overstaging) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (Sırasıyla; $p = 0.754$ ve $p = 0.237$).

Flamen ve arkadaşlarının 60 olguluk çalışmasında; FDG-PET ile 9 hastada doğrulukla üst evreye geçiş, 3 hastada da doğrulukla alt evreye geçiş olarak, hastaların %22'sinin evresinde değişiklik olmuştur (71).

Nüks hastalık tespiti için çekilen PET ile değerlendirme sonrası; BT ile değerlendirmeye göre, 5 hastada evre yükselmesi(5 doğru) ,7 hastada evre düşmesi(2 doğru,5 yanlış) (Doğru+yanlış:%40 , Doğru:%23.3) evre değişikliği tespit edilmiştir ve literatürlerle uyumluluk gösterdiği görülmüştür.

PET; BT'nin doğru olarak evreleyemediği 7 (%23.3) hastanın evresini doğru olarak, BT; PET'in doğru olarak evreleyemediği 3 (%10) hastanın evresini doğru olarak evrelemiştir.

Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; evre için PET'in doğru evreleme oranı %80.0 iken, BT'nin doğru evreleme oranı % 66.7 olarak bulundu($p=0.243$).

Evre için PET'in sensitivitesi %79.3, BT'nin %69.0 ve ($p=0.368$),

PET'in spesifitesi %100.0 iken, BT'nin %0.0 ve (p=1.00) olarak tespit edilmiştir. Ancak bu değerlendirme nihai olarak nüks hastalık olmadığına karar verilen tek hasta üzerinden yapıldığı için klinik olarak anlamlı değildir.

Literatürlerde de; PET'in %84 sensitivite ve %88 spesifite gösterdiği görülmektedir (75,76,77,78,79).

Çalışmamızda; FDG-PET, preoperatif dönemde KRK'in tedavi planının çizilmesinde belirleyici rol oynamıştır, toplam 30 hastanın 8'inde (**%26.6**) tedavi planı değiştirilmiştir.

Benzer şekilde, Delbeke ve arkadaşlarının çalışmasında da, ilave FDG-PET bulguları ile 6 hastada cerrahi strateji değiştirilmiş, 11 hastada da gereksiz cerrahiden kaçınılmış ve böylece toplam hastaların **%28'inin** tedavi planı değişmiştir (54).

FDG-PET, kolorektal kanserler dahil birçok malignitenin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Kolorektal kanserlerin görüntülenememesine ve lokal derecelendirmesinin yapılamamasına rağmen FDG-PET, operasyon yapılıp yapılamayacağına karar verilmesini sağlayabilir. Rektal kanserlerin neoadjuvant tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, FDG-PET diğer görüntüleme yöntemlerine göre açıkça üstündür ve tedavinin erken aşamalarında bile yanıtları farkedebilir. FDG-PET'in kolorektal kanser hastalarının düzenli takibi sırasında kullanımı tam olarak kesinleşmemiştir. Ancak, nüks maligniteden şüphelenilen hastalarda FDG-PET, rezektabl olmayan hastaları ve tanısal amaçlı laparotomiden yarar sağlayamayacak hastaları ayırt edebilir. PET ve BT (PET/CT) birlikteliğinin, ileride, FDG-PET hassasiyetini arttıracığı ortak kanıdır. Ancak bu konu daha çok çalışma gerektirmektedir (77,78,79).

FDG-PET'in nüks kolorektal kanser hastaların takibinde ve yönetimindeki şu anki rutin bir kontrol aracı değildir. Nüks kolorektal kanserler için FDG-PET, konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin bulamadığı spesifik bulguları tanımlamada, açıklanamayan CEA artışında ve non-rezektabl hastalıkların preoperatif tespit edilmesinde başarıyla kullanılmaktadır(78,79). Her iki görüntüleme yöntemi birbirini tamamlayıcı niteliktedir. FDG-PET maliyetlerinin düşmesi zamanla PET/CT kullanımını arttıracaktır.

VI- SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; GATA Genel Cerrahi Kliniği'nde, nüks kolorektal kanser nedeniyle değerlendirilen hastalarda, tedavi planlamasında PET ve BT'nin etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Nüks hastalık evrelemesinin değerlendirilmesinde ve metastazların saptanmasında PET, BT'ye oranla daha doğru bilgiler vermiştir. Lenf nodu pozitifliğini saptamada ise BT daha başarılı olmuştur. Bunun ötesinde T, N, M ve genel evre değerlendirmesinde BT ile yanlış yorumlanan hastaların önemli bir kısmının PET ile doğru değerlendirildiği görülmüştür. Benzer şekilde PET ile yapılan T, N, M ve genel evre değerlendirmesinde yanlış yorumlanan hastaların daha az bir kısmı BT ile doğru evrelendirilmiştir. FDG-PET ile yeniden değerlendirme sonucunda 8 hastanın (%26.6) tedavi seçeneği değiştirilmiştir. Çalışmamızda; hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle tetkiklerin değerlendirilen parametrelerinde, birbirlerine belirgin istatistiki üstünlükleri saptanamamıştır. Ancak klinik olarak anlamlı farkların yanı sıra her iki tetkikin birbirini tamamladığı açıkça gözlenmiştir.

FDG-PET; nüks kolorektal kanserlerin değerlendirilmesinde önemli ve faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, kolorektal kanserlerde primer tümör, relaps ve metastazların cerrahi rezeksiyonu öncesi lokalizasyonunun saptanıp evrelemesinde ve rezeke edilemeyecek hastaları belirlemede, açıklanamayan CEA yüksekliğinde, tedavi sonrası rezidüel hastalığın belirlenmesinde, neoadjuvan tedavide tümör cevabının belirlenmesinde ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmada giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, kombine PET/CT, FDG tutan hipermetabolik tümörlerde, morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı dönemlerde, var olan metabolik değişikliği göstermesi nedeniyle, BT'den daha üstün ve doğru sonuçlara ulaşmayı sağlamaktadır.

Çalışmadan elde edilen bilgiler ve konu ile ilgili hızla artan literatür verilerinin ışığında, nüks kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde PET ve CT nin birlikte kullanılmasının yararlı olacağı değerlendirilmiştir.

VII- KAYNAKLAR

1. Lechner, P., Lind, P., Goldenberg, DM. Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival? American Journal of Surgery; 191:511-518, 2000.
2. Wilkomm, P., Bender, H., Decker, P., Bangard, M. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of recurrence of colorectal carcinoma. Journal of Nuclear Medicine; 41:1657-1663, 2000.
3. Huebner, RH., Park, KC., Shepherd, JE. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG-PET detection of recurrent colorectal cancer. Journal of Nuclear Medicine; 41: 1117-1189, 2000.
4. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, MF., Najjar, F., Paulus, P. Whole-body positron emission tomography using 18-F-Fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. Blood; 94 (2): 429-433, 1999.
5. Thoeni, RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. Radiology Clinic, North America 35;2:457-85, 1997.
6. Rydzewski, B., Dehdashti, F., Gordon, BA., Teefey, SA., Strasberg, SM., Siegel, BA. Usefulness of intraoperative sonography for revealing hepatic metastases from colorectal cancer in patients selected for surgery after undergoing FDG PET. AJR. American Journal of Roentgenol. February ;178(2):353-8, 2002.
7. Steele, G., Bleday, R., Mayer, RJ: A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. Journal of Clinical Oncology 9:1105-1112, 1991.
8. Delbeke, D., Vitola, JV., Sandler, MP., Arildsen, RC., Towers, TA., Wright, JK. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET Journal of Nuclear Medicine 38:1196-1201, 1997.

9. Topal, B. Clinical value of whole body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology*;27:175-179, 2001.
10. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009. Last accessed ;1-5, June 16, 2009.
11. Rousseau, D.L., Midis, P.G., Feig, B.W. Cancer of the Colon, Rectum and Anus. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook (Third Edition), (Eds)Feig B.W., Berger D.H., Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 215-265 ,2003.
12. Özet, A. Türkiye ve Dünyada Kanser Epidemiyolojisi. Kanserden Korunma (Aydın Kitabı 2000) GATA Basımevi, 2000.
13. Scholefield, J.H. ABC of colorectal cancer. *BMJ*;321:1004-1006, 2000e
14. Kalaycı, G. Genel Cerrahi. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bil. Ders Kitapları, 2. cilt, Bölüm 12, 1327-1359, İSTANBUL 2002.
15. Canton, E., Pazdur, R. Colorectal Cancer: Diagnosis and Management. *Medical Oncology: A Comprehensive Review*, 2004.
16. Efron, J., Wexner, S.D. Rectal Cancer. *Current Surgical Therapy* (7th Ed.), (Eds) J.E.Cameron. Mosby Inc, Missouri, 235-246. 2001.
17. Church, J.M., McGannon, E., Hull-Boiner, S. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Diseases of Colon and Rectum* 35 (12): 1170-3, 1992.
18. Kim, YI., Mason, JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutrician Review* 54;9: 259-79, 1996.
19. Slattery, ML., Boucher, KM., Caan, BJ., Potter, JD. Eating patterns and risk of colon cancer. *American Journal of Epidemiology* 148;1:4-16, 1998.
20. Janne, PA., Mayer, RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *North England Journal of Medicine* 342;26:1960-8, 2000.
21. Chao, A., Thun, MJ., Jacobs, EJ., Henley, SJ., Rodrigues, C. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *Journal of Natl. Cancer Institue* 92;23:1888-96, 2000.

22. Burt, RW., Disario, JA., Cannon, L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annual Review and Medicine*; 46:371-9. 1995.
23. Petersen, G.M. Genetics of Hereditary Colorectal Cancer. *American Society of Hematology*, 26-32, 1999.
24. Petersen, G.M., Slack, J., Nakamura, Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 100 (6): 1658-64, 1991.
25. Powell, S.M., Gloria, M.P., Krush, A.J., Booker, S. Molecular Diagnosis of Familial Adenomatous Poliposis. *NEJM* Volume 329; 27: 1982-1987, 1993.
26. Lynch, HT., Smyrk, TC., Watson, P., Lanspa, SJ., Lynch, JF., Cavalieri, RJ., Boland, CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 104;5:1535-49, 1993.
27. Grogan, L., Kirsch, I.R. Genetic Testing for Cancer Risk Assessment: A Review. *The oncologist*, Vol.2, No. 4, 208-222, August 1997.
28. Raedle, J., Trojan, J., Brieger, A.: Bethesda Guidelines: Relation to Microsatellite Instability and MLH1 Promoter Methylation in Patients with Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine*. 16 October Volume 135, Issue 8, Part 1: 566-576, 2001.
29. Dunlop, M.G. Science, medicine and the future. *British Journal of Medicine* ;314:1882, 1997.
30. Kaufman, H.S. Colon Cancer. *Current Surgical Therapy* (7th Ed.), (Eds) J.E.Cameron. Mosby Inc, Missouri, 229-235, 2001.
31. Sayek, İ. Kolorektal Karsinomlar. *Temel Cerrahi*, 2. Baskı, 1. cilt, Bölüm 8, Ankara, 1169-1200, 1996.
32. Carolyn, C. Pathological Staging of Colorectal cancer: An Advanced Users' Guide. *Pathology Case Reviews*. Volume 9(4), 150-162, August, 2004.
33. Wiggers, T., Arends, JW., Volovics, A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Disease of Colon and Rectum* 31;1:33-41, 1988.

34. Wolmark, N., Fisher, B., Wieand, HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Annals of Surgery* 203;2: 115-22, 1986.
35. Teper, JE., O'Connell, MJ., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Compton, C., Cummings, B. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 19;1:157-63, 2001.
36. Herrera-Omelas, L., Justiniano, J., Castilo, N. Metastasis in Small Lymph Nodes from Colon Cancer *Archives Surgery*, 127: 392-399, 1992.
37. Speights, VO., Johnson, MW., Stoltenberg, PH., Rappaports, ES., Riggs, M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Medicine. J* 84;5: 575-8, 1991.
38. Steinberg, SM., Barkins, JS., Kaplan, RS., Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Cancer* 57;9:1866-70, 1986.
39. MacKenzie, J., Steele, R., Brewster, D. Management of colorectal cancer. Scottish intercollegiate guidelines network.
40. Beahrs, OH., Sanfelippo, PM. Factors in prognosis of colon and rectal cancer. *Cancer*; 28:213, 1971.7
41. Wang, W., Lin, J., Chiou, T. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer: Taiwanese Experience. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 30:12-16, 2000.
42. Bast, RC., Ravdin, P., Hayes, DF., Bates, S., Jessup, JM. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 19;6:1865-78, 2001.
43. Van Der Schouw, YT., Verbeek, AL., Wobbes, T., Segers, MF., Thomas, CM. Comparison of four serum markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer* 66;1: 148-154, 1992.
44. Macari, M., Berman, P., Dicker, M., Milano, A., Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *American Journal of R. American Journal of Roentgenol*, 173(3): 561-4, 1999.

45. Morrin, MM., Farrell, RJ., Raptopoulos, V., McGee, JB., Bleday, R., Kruskal, JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Disease of Colon and Rectum* 43; 3: 303-311, 2000.
46. Balthazar, EJ., Megibow, AJ., Hulnick, D., Naidich, DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR. American Journal of Roentgenol.* 150;2:301-6, 1988.
47. Hundt, W., Braunschweig, R., Reiser, M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *European Radiology* 9;1:78-84, 1999.
48. McAndrew, MR., Saba, AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *American Surgery* 65;3:205-8, 1999.
49. Taylor, AJ., Youker, JE. Imaging in colorectal carcinoma. *Semin Oncology* 18(2):99-110, 1991.
50. Vals, C., Lopez, E., Guma, A., Gil, M., Sanchez, A., Andia, E., Sera, J., Moreno, V., Figueras J. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR. American Journal of Roentgenol* 170;5:1341-7, 1998.
51. Falk, PM., Gupta, NC., Thorson, AG. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Disease of Colon and Rectum*; 37:153-156, 1994.
52. Whiteford, MH., Whiteford, HM., Yee, LF. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Disease of Colon and Rectum* 53:759-770, 2000.
53. Delbeke, D., Martin, WH. Positron emission tomography in oncology. *Radiol Clinical N. American*; 39:883-917, 2001.
54. Delbeke, D., Vitola, JV., Sandler, MP. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *Journal of Nuclear Medicine*; 38:1196-1201, 1997.
55. Schiepers, C., Penninckx, F., De Vade, N. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: Comparison with conventional imaging. *European Journal of Surgical Oncology*; 21:517-522, 1995.

56. Vitola, J.V., Delbeke, D., Sandler, M.P. Pozitron emission tomography to stage metastatic colorectal carcinoma to liver. *American Journal of Surgery*; 171:21-26, 1996.
57. Blumberg, D., Ramanathan, R. Treatment of colon and rectal cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 34;1:15-26, 2002.
58. Dorudi, S., Steele, R., Mcardle, C. Surgery for colorectal cancer. *British Medical Bulletin*; 64; 1, page 101, 2002.
59. Mac Farlane, E. Total mesorectal excision. *Archives Surgery*.; 894-898. 1998.
60. McMasters, K.M., Reintgen, D.S., Ross, M.I., Gershenwald, J.E., Edwards, M.J., Sober, A., Fenske, N., Glass, F., Balch, C.M., Coit D.G. Sentinel lymph node biopsy for melanoma : controversy despite widespread agreement. *Journal of Clinical Oncology*, 19; 11: 2851-2855, 2001.
61. Steele, R.J.C. Anterior resection with total mesorectal resection. *J.R.Coll. Surgery. Edinburg*.,44, Feb, 40-45, 1999.
62. Simmang, C.L., Gregoryck, S.G. Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. *Current Surgical Therapy* (7th Ed.), (Eds) J.E.Cameron. Mosby Inc, Missouri, 246-250, 2001.
63. Özgüven, M.A., Öztürk, E., Günalp, B., Ilgan, S., Arslan, N., Karaçalıoğlu, Ö. *Pozitron Emisyon Tomografisi: Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar*. GATA Basımevi, 2004.
64. Weber, G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy. *GHA Clowes Memorial Lecture. Cancer Res*; 43: 3466-3492, 1983.
65. Delbeke, D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *Journal of Nuclear Medicine* ; 40: 591-603, 1999.
66. Higashi, K., Ueda, Y., Sakuma, T., Seki, H. Comparison of (18F) FDG PET and 201Tl SPECT in the evaluation of pulmonary nodules. *Journal of Nuclear Medicine* ; 42:1489-1496, 2001.

67. Som, P., Atkins, HL., Bandyopadhyay, D. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18). Non toxic tracer for rapid tumor detection. *Journal of Nuclear Medicine* ; 21: 670-675, 1980.
68. Higashi, T., Saga, T., Nakamoto, Y., Ishimori, T., Mamede, MH. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *Journal of Nuclear Medicine*; 43: 173-180, 2002.
69. Ilknur, A., Blokland, JA., Pauwels, EK., Stokkel, MP. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. *Journal of Cancer Res. Clinical Oncology*; 126: 560-574, 2000.
70. Abdel-Nabi, H., Doerr, RJ., Lamonica, DM. Staging of primary colorectal carcinomas with Fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic and CT findings, *Radiology*; 206: 755-760, 1998.
71. Flamen, P., Stroobants, S., Van Cutsem, E. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 17: 894-901, 1999.
72. Ruers, TJ., LAngenhoff, BS., Neeleman, N., Jarger, GJ., Strijk, S., Wobbles, T., Corstens, FH., Oyen, WJ. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*. January 15;20(2):388-95, 2002.
73. Strauss, LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *European Journal of Nuclear Medicine*; 23:1409-1415, 1996.
74. Ogunbiyi, OA., Flanagan, FL., Dehdashti, F. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *European Journal of Surgical Oncology*; 21:517-522, 1995.

75. Strasberg, SM., Siegal, BA. Survival of patients staged by FDG-PET before resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery*. February;235; 2:308; author reply 310, 2002.
76. Fong, Y., Cohen, AM., Fortner, JG. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 15:938-946, 1997.
77. Turk, PS., Wanebo, HJ. Result of treatment of nonhepatic recurrence of colorectal cancer. *Cancer*; 71: 4267-4277, 1993.
78. Wanebo, HJ., Chu, QD., Vezeridis, MP. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Archives of Surgery*; 131: 322-329, 1996.
79. Cameron, John L., Leibold, T., Echenique, IA., Guillem, G., *Current Surgical Therapy*, 9th Edition, United States Of America, 231-235, 2008.