



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÜKLEER TIP KLİNİğİ

REKTUM KANSERİNDE Ga-68 FAPİ-04 PET/BT’NİN EVRELEME
VE
PROGNOZ BELİRLEMEYE KATKISI

Dr. Özge Erol Fenercioğlu

İSTANBUL/2024



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÜKLEER TIP KLİNİğİ

REKTUM KANSERİNDE Ga-68 FAPİ-04 PET/BT’NİN EVRELEME
VE
PROGNOZ BELİRLEMeye KATKISI

Dr. Özge Erol Fenercioğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurhan Ergöl
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde olduğu gibi tezimin de tüm aşamalarında büyük bir özveri ile bilgi ve deneyimlerini paylaşan, akademik gelişimimde yeri büyük olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Prof. Dr. Nurhan Ergül'e,

Akademik bilgisi, tecrübesi ve vizyonu ile daima rehber olan, uzmanlık eğitimim ve akademik gelişimimde çok emeği olan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Tevfik Fikret Çermik'e,

Bilgi ve tecrübelerini daima paylaşan, renkli dünyası ile klinikte ayrı bir kapı açan Doç. Dr. Esra Arslan'a,

Bilgi, tecrübe ve destekleri ile her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Hediye Çiftçi'ye, Uzm. Dr. Yasemin Akın'a, Uzm. Dr. Serap Nişli'ye, Uzm. Dr. Çiğdem Şen'e, Uzm. Dr. Göksel Alçın'a,

Birlikte çalışma olanağı bulduğum eğitimime katkıda bulunan başta Doç. Dr. Tamer Aksoy olmak üzere, Doç. Dr. Cihan Gündoğan, Doç. Dr. Burçak Yılmaz, Doç. Dr. Gamze Tatar'a ve tez hastalarım konusunda desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Özlem Mermut ve Doç. Dr. Berrin Yalçın'a

Asistanlık sürecini neşeyle geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım Dr. Ediz Beyhan'a, Dr. Rahime Şahin'e, Dr. Mehmet Can Baloğlu'na, Dr. Ömer Faruk Şahin'e, Dr. Zehranur Tosunoğlu'na, Dr. Ahmet Ertuğrul Öztürk'e,

Güleryüzleri ile beni hiç kırmayan, çalışmalarımı destekleyen kliniğimiz tüm hemşire, tekniker, sekreter ve personeline,

Başta Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu olmak üzere hekimlik sanatını öğreten ve sevdiren İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm değerli öğretim üyelerine,

Beni daima güvende hissettiren, yaşamı güzel kılan dostlarıma,

Tüm yaşamım boyunca beni her koşulda destekleyen sevgili aileme,

Sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşim Abdullah Fenercioğlu'na

Sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ.....	2
2.1.1. Rektum Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Rektum Histolojisi	3
2.1.3. Rektum Anatomisi	3
2.1.3.a. Rektumun arteriyel kanlaması:.....	4
2.1.3.b. Rektumun venöz ve lenfatik drenajı	4
2.1.3.c. Rektumun innervasyonu.....	5
2.2. REKTUM KANSERİ.....	5
2.2.1. Kolorektal Kanser ve Rektum Kanserİ Epidemiyolojisi.....	5
2.2.2. Rektum Kanserİ Etiyolojisi, Risk Faktörleri, Semptomlar ve Tarama Programı	6
2.2.3. Rektum Kanserİ Patogenez.....	7
2.2.4. Rektum Kanserİ Patolojisi	8
2.2.5. Rektum Kanserinde Yayılım ve Evreleme	9
2.2.6. Tümör Markerları	14
2.3. REKTUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME	14
2.3.1. F-18 FDG PET/BT	15
2.3.2. Rektum Kanserİ ve F-18 FDG PET/BT.....	16
2.3.3. Tümör mikroçevresi, Kanser İlişkili Fibroblastlar, Fibroblast Aktivasyon Proteini (FAP) ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT	17
2.4. REKTUM KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.2. ÇEKİM PROTOKOLLERİ VE DEĞERLENDİRME.....	22
3.2.1. F-18 FDG PET/BT	22
3.2.2. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT	22
3.3. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.4. TAKİP	23
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	24
4.1. PET/BT BULGULARI.....	25
4.1.1. Fizyolojik Tutulumlar ve Arka Plan Aktivite	25
4.1.2. Primer Tümörde Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ve F-18 FDG PET/BT	27
4.1.3. Rektum Kanserinde Müsinöz Diferansiyasyon.....	30
4.1.4. F-18 FDG PET/BT'de Kolondaki Tuzaklar ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT	32
4.1.5. Lenf Nodları	33
4.1.5.a. Lokorejyoyonel Lenf Nodları.....	33

4.1.6. Uzak Metastazlar	34
4.1.6.a. Ekstrapelvik Lenf Nodları	34
4.1.6.b. Karaciğer Metastazları	34
4.1.6.c. Akciğer Metastazları	35
4.1.6.d. Kemik Metastazları	36
4.2. TEDAVİ YANITLARI VE PROGNOZA DAİR BULGULAR	36
4.3. EK BULGULAR.....	42
5. OLGU ÖRNEKLERİ	43
6. TARTIŞMA	50
6.1. FİZYOLOJİK TUTULUMLAR VE ARKA PLAN AKTİVİTE	51
6.2. PRİMER TÜMÖR.....	52
6.3. KOLOREKTAL LEZYONLARDA BENİGN- MALİGN AYRIMI.....	55
6.4. LENF NODLARI.....	56
6.5. KARACİĞER METASTASTAZLARI	59
6.6. DİĞER METASTAZLAR	61
6.7. FAPİ PET/BT RADYOTERAPİ ALANININ BELİRLENMESİNE REHBER OLABİLİR Mİ?	62
6.8. FAPİ PET/BT NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI, PROGNOZU ÖNGÖREBİLİR Mİ?.....	62
7. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR

AJJC:	American Joint Committee on Cancer
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAP:	College of American Pathologists
CEA:	Karsinoembriyonik Antijen
ESMO:	European Society for Medical Oncology
F-18 FDG:	Flor-18 Florodeoksiglukoz
FAP:	Fibroblast Aktivasyon Proteini
Ga-68 FAPİ:	Galyum-68 Fibroblast Aktivasyon Protein İnhibitörü
GLUT:	Glukoz Transporter
GTV:	Gros Tümör Volüm
KİF:	Kanser İlişkili Fibroblastlar
KRT:	Kemoradyoterapi
KT:	Kemoterapi
RT:	Radyoterapi
MR:	Manyetik Rezonans
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV:	Metabolik Tümör Volüm
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
SUVmaks:	Maksimum Standart Uptake Değeri
SUVort:	Ortalama Standart Uptake Değeri
SUVpik:	Pik Standart Uptake Değeri
TAO:	Tümör Arka Plan Oranı
TLG:	Total Lezyon Glikolizis
TLF:	Total Lezyon FAPİ Tutulumu
VEGFR:	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VOİ:	Volume-of-interest

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru.....	9
Tablo 2: Rektum Kanserinde Primer Tümör Evrelemesi.....	10
Tablo 3: Rektum Kanserinde Lenf Nodu Evrelemesi.....	12
Tablo 4: Rektum Kanserinde Metastaz Evrelemesi.....	12
Tablo 5: Rektum Kanserinde TNM Evreleme.....	13
Tablo 6: Fizyolojik tutulumlar ve arka plan aktivitelerin karşılaştırması.....	26
Tablo 7: Primer tümöre ait semikantitatif değerlerin karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplarda F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin karşılaştırılması.....	31
Tablo 9: F-18 FDG PET/BT'de ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen grupların karşılaştırılması.....	32
Tablo 10: BT, F-18 FDG PET ve Ga-68 FAPI-04 PET görüntülerinde nodal evre ve en büyük lenf nodu çapı.....	34
Tablo 11: Karaciğer metastazlarında F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT semikantitatif verilerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 12: Akciğer metastazlarının özellikleri.....	36
Tablo 13: Neoadjuvan tedaviye tam yanıt ve yanıt olmayan gruplarda primer tümörün F-18 FDG SUV parametrelerinin Ga-68 FAPI-04 SUV parametreleri ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 14: F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT SUV parametrelerinin tam yanıt ve yanıt olmayan gruplarda karşılaştırılması.....	39
Tablo 15: Tam yanıt ve yanıt olmayan gruplarda TAO değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 16: Tam yanıt olan ve olmayan grupta primer tümörün hacimsel ve toplam tutulum parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 17: Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplarda progresyon gelişme oranları	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Farklı FAPİ tiplerinin moleküler yapısı.....	18
Şekil 2: Fizyolojik tutulumlar ve arka plan aktiviteler.....	27
Şekil 3: Primer tümöre ait semikantitatif verilerin grafiksel gösterimi.....	29
Şekil 4: Tam yanıt olan ve olmayan grupta primer tümörüm hacimsel ve total tutulum parametrelerinin grafiksel gösterimi.....	41
Şekil 5: Olgu Örneği 1.....	43
Şekil 6: Olgu Örneği 2.....	44
Şekil 7: Olgu Örneği 3.....	45
Şekil 8: Olgu Örneği 4.....	46
Şekil 9: Olgu Örneği 5.....	47
Şekil 10: Olgu Örneği 6.....	48
Şekil 11: Olgu Örneği 7.....	49

ÖZET

AMAÇ: Ga-68 Fibroblast Aktivasyon Protein İnhibitörü (FAPİ) PET/BT son yıllarda özellikle F-18 FDG PET/BT 'nin kısıtlılıklarının bulunduğu kanser türlerinde alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'nin rektum kanseri evreleme ve prognozu öngörmedeki rolünü F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya rektum kanseri yeni tanıli toplam 32 hasta (14 kadın, 18 erkek; yaş ortalaması 59.2, yaş dağılımı 39-79) dahil edildi. 166.2±34.0 MBq Ga-68 FAPİ-04'ün intravenöz enjeksiyonundan 60 dakika sonra Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntüleme F-18 FDG PET/BT ile aynı hafta içerisinde yapıldı. Arka plan aktivite için karaciğer, kas ve kan havuzu SUVort; sigmoid kolon ve anal kanal SUVmaks değerleri hesaplandı. Primer tümörün SUVmaks, SUVort, SUVpik, TAO (tümör/arka plan aktivitesi oranı), MTV, GTV, TLG, TLF değerleri; metastazların sayısı, SUV ve TAO değerleri hesaplandı ve karşılaştırıldı. Neoadjuvan kemoradyoterapiye patolojik yanıt ve progresyona kadar geçen süreye göre ek analizler gerçekleştirildi.

BULGULAR: Primer tümörün SUVmaks, SUVort, SUVpik, TAO kas, TAO anal kanal değerleri F-18 FDG PET/BT'de daha yüksekken, TAO sigmoid kolon ve TAO karaciğer değerleri Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de daha yüksek saptandı (p:0.002, p:0.002, p:0.001, p<0.001, p:0.002, p<0.001 ve p<0.001). F-18 FDG PET/BT'de 13 hastada (4'ünde sigmoid kolona 2'sinde anal kanala uzanım gösteren) kolonik enflamatuvar ve 4 hastada benign polipoid lezyonlar ile ilişkili, primer tümörün değerlendirilmesini zorlaştıran yoğun F-18 FDG tutulumları izlenirken Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de bu alanlarda tutulum izlenmedi. Primer tümörün F-18 FDG MTV ve Ga-68 FAPİ GTV değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı, TLG ile TLF arasında anlamlı fark saptanmadı (tamamı için p>0.05). İki görüntüleme arasında lenf nodlarının SUVmaks ve TAO sayısal değerleri anlamlı farklılık görülmedi(p>0.05, p>0.05). 4 hastada FDG PET, 3 hastada FAPİ PET daha fazla sayıda lenf nodunda, daha yoğun tutulum gösterdi. 6 hastada F-18 FDG tutulumu gösteren reaktif hiler/servikal lenf nodlarında Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlenmedi. Karaciğer metastazı izlenen 5 hastada F-18 FDG PET/BT'de 19, Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 24 adet lezyon

saptandı. Karaciğer metastazları SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark yokken, TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de (8.3 ± 4.8), F-18 FDG PET/BT'den (3.7 ± 2.0) anlamlı yüksek saptandı ($p:0.008$). Ga-68 FAPİ-04 PET/BT 2 hastada karaciğerde, 2 hastada kemikte ilave metastaz gösterdi. Beş hastada saptanan akciğer metastazlarında tanısal farklılık izlenmedi. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası patolojik olarak 7 hastada tam yanıt (%31.8), 10 hastada kısmi yanıt (%45), 5 hastada zayıf yanıt (%22) raporlandı. Tam yanıtlu grupta F-18 FDG PET/BT'de anlamlı fark yokken, Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de primer tümörün SUVort, SUVpik ve SUVmaks değerleri yanıtızsız grup Ga-68 FAPİ-04 SUV değerlerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (tümü $p:0.003$). Tam yanıt veren hastalarda primer tümörün MTV, TLG, GTV, TLF değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p:0.001$, $p:0.012$, $p:0.004$, $p:0.005$). Tam yanıt olmayan grupta F-18 FDG SUVmaks ve SUVpik değerleri, Ga-68 FAPİ-04 SUVmaks ve SUVpik değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p:0.013$, $p:0.019$). Hastalar ortalama 596 (125-769) gün takip edildi. Takip süresi boyunca progresyon gelişen 8 hastada, progresyona kadar geçen süre ortalama 365.8 (189-670) gündü. Progresyona kadar geçen zaman ile primer tümörün F-18 FDG SUVmaks arasında orta düzeyde negatif, Ga-68 FAPİ-04 SUVmaks ile orta düzeyde pozitif, SUVmaks farkı (FAPİ- FDG) ile yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r:-0.55$, $r:0.67$, $r:0.76$).

SONUÇ: Ga-68 FAPİ-04 PET/BT rektum kanserinde primer tümörün değerlendirilmesinde, evrelemede ve prognozu öngörmede kullanılabilir. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT, kolorektumdaki düşük yanlış pozitiflik oranlarıyla cerrahi ve radyoterapiye rehberlik ederek kişiselleştirilmiş yaklaşım ile tedavi sonuçlarını ve prognozu iyileştirecektir.

ANAHTAR KELİMELE: Rektum kanseri, Fibroblast aktivasyon proteini, Ga-68 FAPİ, F-18 FDG, PET/BT

THE CONTRIBUTION OF Ga-68 FAPI-04 PET/CT TO STAGING AND PREDICTION OF PROGNOSIS IN RECTAL CANCER

ABSTRACT

AIM: Ga-68 Fibroblast Activating Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT has come to the fore as an alternative imaging method in recent years, especially in some cancer types where F-18 FDG PET/CT has limitations. In this, study we aimed to determine the role of Ga-68 FAPI-04 PET/CT in staging and predicting prognosis in rectal cancer, comparatively with F-18 FDG PET/CT.

MATERIALS AND METHODS: A total of 32 patients (14 females, 18 males; median age, 59.2 years; range 39-70 years) with newly diagnosed rectal cancer were included in the study. Ga-68 FAPI-04 PET/CT was performed 1 h after injection of 166.2 ± 34.0 MBq Ga-68 FAPI-04, in the same week with F-18 FDG PET/CT. SUVmean of the liver, blood pool, gluteal muscle, and SUVmax of the sigmoid colon and anal canal were calculated as background activity. SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TBRs, MTV, GTV, TLG, TLF values of the primary tumor; SUVs, and TBRs, and number of metastases were calculated and compared. Additional analyses were performed based on pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy and time to progression.

RESULTS: The SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TBR muscle, and TBR anal canal of the primary tumor were higher with F-18 FDG, while TBR sigmoid and TBR liver were higher in Ga-68 FAPI-04 ($p:0.002$, $p:0.002$, $p:0.001$, $p<0.001$, $p:0.002$, $p<0.001$, and $p<0.001$). Intense inflammatory colonic F-18 FDG uptake in 13 patients (extending to sigmoid colon in 4, and anal canal in 2), and intense uptake related to benign polypoid lesions in 4 patients, which complicates the evaluation of the primary tumor, was observed in F-18 FDG PET/CT, while there was no uptake on Ga-68 FAPI-04 PET/CT in these areas. No significant difference was detected between F-18 FDG and Ga-68 FAPI-04 GTV of the primary tumor. SUVmax and TBR of lymph nodes were similar in both imaging. More lymph nodes were observed in 4 patients in FDG PET, and in 3 patients in FAPI PET. FDG-avid reactive hilar/cervical lymph nodes

were negative in FAPI in 6 patients. In 5 patients, 19 liver metastases were detected on F-18 FDG PET/CT, 24 on Ga-68 FAPI-04 PET/CT. While there was no difference between SUVmax of liver metastases, TBRs were higher in Ga-68 FAPI-04 PET/CT (8.3 ± 4.8) than F-18 FDG PET/CT (3.7 ± 2.0) ($p:0.008$). Ga-68 FAPI-04 PET/CT showed additional metastases in the liver in 2 patients, bone in 2 patients. There was no diagnostic difference in 5 patients with lung metastases. After neoadjuvant chemotherapy, complete response in 7 (31.8%) patients, partial response in 10 patients (45%), and poor response in 5 (22%) patients was reported pathologically. While there was no difference in the complete response group in F-18 FDG PET/CT, complete response group SUVmax, SUVpeak, and SUVmean of primary tumor were significantly lower than non-responders in Ga-68 FAPI-04 PET/CT ($p:0.003$ for all). MTV, TLG, GTV, and TLF values of the primary tumor were significantly lower in patients with complete response ($p:0.001$, $p:0.012$, $p:0.004$, $p:0.005$). FDG SUVmax and SUVpeak values were higher than FAPI SUVmax and SUVpeak values in non-responders ($p:0.013$, $p:0.019$). Patients were followed for 596 (125-769) days. In 8 patients who developed progression during the follow-up period, the average time to progression was 365.8 (189-670) days. A moderately negative correlation was detected between the time to progression and the FDG SUVmax of the primary tumor, a moderately positive correlation with the FAPI SUVmax, and a high positive correlation with the SUVmax (FAPI-FDG) difference ($r: -0.55$, $r:0.67$, $r:0.76$).

CONCLUSION: Ga-68 FAPI-04 PET/CT can be used in the evaluation of the primary tumor, staging, and predicting prognosis in rectal cancer. Ga-68 FAPI-04 PET/CT will improve the treatment outcomes and prognosis in rectal cancer with low false-positive rates in the colorectum and personalized treatment by guiding radiotherapy and surgery.

KEYWORDS: Rectal cancer, Fibroblast activation protein, Ga-68 FAPI, F-18 FDG, PET/CT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence) veritabanına göre kolorektal kanser her iki cinsiyet göz önüne alındığında üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sıradadır. Kolorektal tümörlerin %38,7'si rektum yerleşimlidir. Rektum kanseri kolonun diğer alanlarında yerleşen tümörlere göre daha genç yaşta görülür ve daha iyi prognoza sahiptir. Gelişmiş tarama programları ve tedavi yaklaşımları ile beklenen yaşam süresi uzamıştır.

Rektum kanserinde tedavi klinik evreye göre belirlenir. Cerrahi yaklaşımın küratif ya da palyatif olması, neoadjuvan tedavi uygulanıp uygulanmayacağı, uygulanacaksa radyoterapi alanının belirlenmesi, adjuvan kemoterapi alıp almayacağı kararları görüntüleme bulgularına göre verilir. Doğru evreleme ve tedavi yaklaşımları ile bu hasta popülasyonunda hem yaşam süresi hem de yaşam kalitesi artırılabilir.

Güncel kılavuzlarda manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile evreleme önerilirken, flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) kontrast madde allerjisi, diğer görüntülemelerde şüpheli bulguların varlığı ya da metastaz saptanmamasına rağmen uyumsuz tümör marker yüksekliği, karaciğere yönelik lokal tedaviler (radyoembolizasyon, ablasyon) uygulanacaksa öncesinde değerlendirme gibi sınırlı durumlarda önerilmektedir.

F-18 FDG PET/BT'de bağırsaklarda ve anal kanalda enflamatuvar/enfeksiyöz sebeplerle artmış F-18 FDG tutulumu görülmesi, benign polipoid lezyonların yoğun F-18 FDG tutulumu göstermesi primer rektum tümörünün ve senkron kolon tümörlerin değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Rektum kanserinde sık metastaz alanı olan karaciğerdeki fizyolojik tutulum da F-18 FDG PET/BT'nin rektum kanseri değerlendirmedeki kısıtlılıkları arasındadır.

Yakın zamanda birçok kanser türünde etkinliği gösterilmiş olan galyum-68 fibroblast aktivasyon inhibitörü-04 pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin (Ga-68 FAPI-04 PET/BT) primer tümörleri göstermedeki başarısı ve fizyolojik tutulumlarının düşük olması özellikle F-18 FDG PET/BT'nin kısıtlılığa sahip olduğu kanserlerde nükleer tıbbi alanını genişleteceğini düşündürmektedir.

Evreleme/yeniden evreleme dışında, Ga-68 FAPİ'nin bildirilen yüksek tümör/arka plan oranları hem radyoterapi alanının belirlenmesine katkı sağlaması, hem de FAPİ bağlı radyonüklid tedaviler açısından umut vadetmektedir.

Bu çalışmada rektum kanseri yeni tanıli olgular Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ile görüntülenerek elde edilen veriler F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırılacak ve mevcut diğer görüntüleme bulguları, laboratuvar değerleri, tedavi bilgileri, ameliyat olan hastalarda varsa neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt skorları ve progresyona kadar geçen süreyi içeren takip verileri ile değerlendirilecektir.

Çalışma Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'nin rektum kanseri evrelemedeki yerini ve prognozu öngörmeye katkısını belirlemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUM EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

2.1.1. Rektum Embriyolojisi

İlkel bağırsak dördüncü hafta başında umbilikal kesenin (*yolk ya da vitellus kesesi*) embriyo içine dahil olmasıyla dorsal kısımdan gelişir. İlkel bağırsağın endodermi sindirim kanalının epitel ve bezlerinin büyük bir kısmını oluşturur. Sindirim kanalının kraniyal (*stomodeum*) ve kaudal (*kloakal membran*) parçaların epiteli ise ektodermden gelişir. Muskuler ve bağ dokusu ilkel sindirim kanalını çevreleyen splanknik mezenşimden gelişir.

Bağırsak taslağı embriyolojik olarak ön bağırsak (*foregut*), orta bağırsak (*midgut*) ve son bağırsak (*hindgut*) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Transvers kolonun sol üçte birlik kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum, anal kanalın üst parçası, mesane ve üretra son bağırsaktan gelişir ve inferior mezenterik arter ile beslenir. Anal kanalının alt parçası (pektinat çizginin alt kısmı) *proktodeumdan* gelişir.

Son bağırsağın kaudal kısmı kloaka, yedinci haftada ürorektal septum ile önde ürogenital sinüs, arkada rektum ve anal kanalın üst parçasına bölünür. Kloaka anorektal gelişim için kritik rol oynar. Yeni bilgiler ürorektal septumun kloakal mebranla birleşmediğini, yani anal membranın olmadığını işaret etmektedir. Kloakal membran apopitozis ile parçalandığında, anorektal lümen eskiden yanlış olarak anal membran olarak yorumlanan epitelial tıkaç ile kapalıdır. Rektum ve anal kanalın üst

kısmı, epitel tıkaç ile dış ortamdan ayrılır. Sekizinci hafta sonunda bu epitel hücre yığınının apopitotik hücre ölümü gerçekleşir ve sindirim kanalı dışarı açılır (1).

2.1.2. Rektum Histolojisi

Rektum histolojik olarak kalın bağırsağın diğer kısımlarına benzer şekilde mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza (*adventisya*) tabakalarından oluşur. Mukoza absorbtif hücreler ve mukus salgılayan goblet hücrelerinden oluşan tipik tek katlı prizmatik epiteldir. Anal transizyonel zondan itibaren prizmatik epitel giderek yassılaşıp ve non-keratinize çok katlı yassı epitele dönüşür.

Submukozada gevşek bağ dokusu (*lamina propria*) içerisinde kan damarları, lenfatik kanallar, Meissner's pleksusu ve kas tabakası (*lamina muskularis mukoza*) bulunur. Bu tabakanın rektal venöz plexus ile yoğun bağlantısı vardır. Submukoza tabakası transvers katlantılarda daha kalındır.

Muskularis propria tabakası içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakaları ve bu iki kas tabakası arasında bulunan *Auerbach pleksusundan* oluşur. İnferiorda sirküler kas tabakası *sfincter ani eksternus*, longitudinal kas tabakası ise *corrugator ani* kısı olarak devam eder. Rektumda kolonun diğer kısımlarından farklı olarak *taenia coli*, *haustra* ve *omental appendiksler* bulunmaz, *Lieberkühn kriptleri* daha derin, sayıca daha azdır (2,3).

2.1.3. Rektum Anatomisi

Gastrointestinal kanalın son parçası olan rektum anatomiye göre S2 ya da S3 vertebra hizasından başlayarak, pelvik tabanda linea anorectaliste sonlanır. Cerrahi olarak ise promontorium seviyesinden başlayarak anorektal halkada sonlanır.

Radyolojik olarak pelvik MR'da simfizis pubis üst kısmından promontoriuma çizilen hayali çizginin alt kısmında bulunan bağırsak segmentidir.

Rektum 12-15 cm uzunluktadır. Proksimal 1/3'lük kısmı anterior ve lateralden, orta 1/3'lük kısmı ise sadece anteriordan periton ile örtülüdür. Periton bu seviyede kadınlarda vajina arka duvarının üzerinden atlayarak *excavatio rectouterina'yı* (*Douglas çıkmazı*) oluşturur. Erkeklerde ise mesane üzerine atlayarak *excavatio rectovesicalis'i* oluşturur. Rektum ile prostat glandı arasında sadece ince bir fascia rectoprostatica (*Denonvillier fasyası*) bulunur, bu sayede digital rektal muayene ile

prostat glandı kolayca değerlendirilebilir. Alt 1/3'lük kesim ekstrapitoneal yerleşimlidir. Radyolojik olarak anterior peritoneal refleksiyonun üst kısmı üst rektum, refleksiyon seviyesi orta rektum, alt kısmı ise alt rektum olarak belirlenir.

Uluslararası kılavuzlar rektum tümörlerini anal kanaldan uzaklığına göre alt rektum (0- 5 cm), orta rektum (5- 10 cm) ve üst rektum (10-15 cm) olarak sınıflandırır.

Rektum iç yüzeyinde yarımay şeklinde, genellikle 3 adet *plicae transversae recti* (*Houston plikaları*) denen transvers yönde uzanan plikalar bulunur. Genellikle en büyüğü anüsten 6-7 cm yukarıda bulunur, palpabledır (*Kohlrausch plikası*). Kohlrausch plikası ile pelvik taban arasında kalan rektum dilatedir. Bu alana ampulla recti adı verilir. Rektum normalde boştur. Fekal kitle hareketi ile sigmoid kolonda peristaltizm oluşur, feçes rektuma itilir. Feçes rektumu kapasitesinin %25'inden daha fazla dilate ettiğinde; internal anal sfinkterde refleks gevşeme, eksternal anal sfinkterde refleks kasılma ile defekasyon dürtüsü oluşur. Bu mekanizma rektum kanserinde semptom olarak karşımıza çıkacaktır (4,5).

2.1.3.a. Rektumun arteriyel kanlaması: Rektum üç arter tarafından kanlanır. *A. mesenterica inferiorun* dalı olan *A. rectalis superior*, *A. iliaca internanın* dalı olan *A. rectalis media* ve pelvik tabanın inferiorunda *A. pudenda internanın* dalı olan *A. rectalis inferior*. *A. mesenterica inferior* ve *A. iliaca internanın* suladığı alanın sınırı, çok sayıda anastomozun bulunduğu *Linea pectinata*'dadır.

2.1.3.b. Rektumun venöz ve lenfatik drenajı: Rektumun venöz drenajı 3 ven tarafından sağlanır.

V. rectalis superior, önce *V. mesenteric inferiora* ardından *portal vene* katılır.

V. rectalis media önce *V. iliaca interna*'ya ardından *V. cava inferior*'a katılır.

V. rectalis inferior önce *V. pudenda interna*'ya, *V. iliaca interna*'ya ardından *V. cava inferiora* katılır.

V cava inferior ve *V. portae hepatis* arasında *Linea Pectinata* seviyesinde porto-caval anastomoz alanı bulunur. Kolonun diğer kısımlarının aksine rektum doğrudan *V. cava inferiora* drene olması nedeniyle karaciğeri atlayarak akciğere metastaz yapabilir.

Rektumun üst yarısının lenf damarları önce pararektal, ardından a. rectalis superioru takip ederek inferior mezenterik lenf nodlarına, buradan da preaortik lenf nodlarına gider. Alt yarısının lenfatik drenajı ise a. rectalis mediyayı takip ederek internal iliak lenf nodlarına gider.

2.1.3.c. Rektumun innervasyonu: Rektumun sempatik innervasyonu T10-L2'den, parasempatik sinirleri *nn. splanchnici pelvici*'den(S2-4) gelir.

2.2. REKTUM KANSERİ

2.2.1. Kolorektal Kanser ve Rektum Kanseri Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN (Global cancer incidence, mortality and prevalence) 2020 veritabanına göre dünya genelinde her iki cinsiyet göz önüne alındığında üçüncü (%10), kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sıradadır. Gelişmiş ülkelerde insidans sedanter yaşam tarzı ve beslenme biçimlerindeki riskler nedeniyle gelişmekte olan ülkelere 4 kat fazladır. İnsani gelişmişlik indeksi (HDI) ve kolorektal kanser insidansı arasında lineer bir ilişki vardır, bu yüzden sosyoekonomik bir marker olarak kabul edilir. Mortalite oranları gelişmekte olan ülkelerdeki ölüm oranlarının daha fazla olması sebebiyle daha az farklılık göstermektedir.

Konumuz olan rektum kanseri kolorektal kanserlerin %38,7'sini oluşturur, ülkelerdeki dağılımı kolorektal kanserle benzer olmakla birlikte en sık Doğu Asya'da görülür (6). Tanı aşamasında rektum kanserli hastaların %47'si lokal, %20'si lokal ileri, %34 ileri evrededir. Yıllar geçtikçe rektum kanserinde erkek predominansı, 2.1'den 1.8'e, azalmaktadır (7).

Tanı sırasında ortalama yaş 63'tür. 50 yaşın altındaki genç hastalarda %37 ile rektum en sık kolorektal tümör lokalizasyonudur. Erken başlangıçlı bu grupta insidans giderek artmaktadır. Erken başlangıçlı hastaların çok azında herediter kanser sendromu tanımlanmış olup, bu artış trendinin sebepleri henüz bilinmemektedir. Tanı sırasında ileri evre ve kötü histopatolojik özellikler erken başlangıçlı hastalarda daha yaygındır (8,9).

2.2.2. Rektum Kanseri Etiyolojisi, Risk Faktörleri, Semptomlar ve Tarama Programı

Rektum kanserlerin %20'si aileseldir. Birinci derece akrabalarda kolorektal adenom ya da kanser öyküsü bulunması rektum kanseri için risk faktörüdür. Lynch sendromu ve ailevi adenomatöz polipozis sendromlarında, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kolorektal kanser riski belirgin olarak artmıştır (10,11).

İşlenmiş etler ve kırmızı etten zengin beslenme, alkol kullanımı (30 gram/gün), obezite, uzun boy kuvvetli kanıt düzeyine sahip risk faktörlerdir. Fiziksel aktivite, tam tahıllar, süt ürünleri ve liften zengin beslenme, kalsiyum kullanımı riski düşürdüğü yüksek kanıt düzeyi ile bilinen faktörlerdir. Bunlar dışında az sebze-meyve tüketiminin riski arttırdığına; C vitamini içeren besinler, balık tüketiminin, D vitamini, multivitamin, aspirin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığına dair yayınlar vardır. Kılavuzlar kanıt düzeyi düşük olduğu için rutinde profilaktik olarak D vitamini, aspirin ya da non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımını önermez (11–15).

En sık semptomlar dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, karın ağrısı ve anemidir. Gelişmiş tarama programları ile birçok hasta asemptomatikken tanı alır.

2023 yılında Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN- National Comprehensive Cancer Network) tarafından yayınlanan kolorektal kanser tarama kılavuzunda, 45 yaşından sonra 10 yılda 1 kolonoskopi, her yıl Guaiac test ya da diyet gerektirmeyen fekal immunokimyasal test ile dışkıda gizli kan testi ya da her 3 yılda 1 fekal DNA testi, 5-10 yılda 1 fleksible rektosigmoidoskopi, ya da her 5 yılda 1 BT kolonografi önerilen tarama yöntemleridir (16).

Ülkemizde tarama, risk faktörü olmayan 50-70 yaş arası kişiler için 2 yılda 1 gaitada gizli kan, 10 yılda 1 kolonoskopi ile yapılmaktadır.

Kendisinde adenomatöz polip öyküsü bulunması, ailede kolorektal kanser veya polip saptanması (1. derece akrabalarından birinde 60 yaşından daha erken yaşta veya 2. derece akrabalarından ikisinde herhangi bir yaşta kolorektal kanser veya polip olması), kronik inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn, Ülseratif Kolit) tanısı, ailevi adenomatöz poliposis veya herediter non-poliposis koli (Lynch sendromu) gibi genetik geçişli

kolorektal kanser hastalıklarının ailede görülmesi durumlarında risk yükselir tarama daha erken yaşlarda ve daha sık yapılır.

2.2.3. Rektum Kanseri Patogenezi

Kolorektal tümörlerin çoğu konvansiyonel adenom-karsinom yolağı ile adenomlardan, geri kalanı hipermutasyon ya da ultramutasyonlar sonucu gelişir. Bu dönüşüm normal epitelyal kök hücrelerin genetik ve epigenetik anomalilerin kombinasyonu tümör hücrelerine dönüşümü ile gerçekleşir.

Adenom-karsinom yolağındaki en sık ve karakteristik genetik değişiklikler APC, KRAS, TP53, SMAD4 ya da PIK3CA(%84, kromozomal instabilite yolağı; mismatch tamir genleri MLH1 ve MSH2(%13, MSI hipermutasyon yolağı) ve POLE(%3, ultramutasyon yolağı)'de gerçekleşir (17).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi(American Joint Committee on Cancer-AJCC)'nin yayınladığı kılavuzun 8. baskısında ve güncel kılavuzlarda kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi yaklaşımları ve belirleyici olarak bu mutasyonlar özellikle vurgulanmaktadır (18,19).

APC değişiklikleri en sık izlenen inaktivasyon mutasyonlarıdır ve hem adenomların hem karsinomların %80'inde saptanır.

DNA'nın tekrarlayan kısa dizileri yani mikrosatellitlerin ana DNA'dan farklı olmasıyla mikrosatellit instabilite oluşur. Kolorektal kanserlerde %15 izlenir, iyi prognozludur ancak standart 5-FU tedavisine cevap vermezler. Mikrosatellit instabilite Lynch sendromu ile ilişkili oluşabilir.

KRAS ve NRAS hücre proliferasyonunu ve canlılığını kontrol eden büyüme reseptör yolağında önemli sinyal faktörleridir. Mutasyonları karsinogenezi de rol oynar. Kolorektal kanserlerin %40'ında KRAS ve %7'sinde NRAS mutasyonu saptanır, kötü prognoz ve EGFR tedavisine zayıf yanıtı gösterirler (20).

BRAF onkoproteini hücre çoğalması ve büyümesinde rol oynar. Kolorektal kanserlerin %6-10'unda BRAF V600E nokta mutasyonu bulunur ve kötü prognozu gösterir (21).

2.2.4. Rektum Kanseri Patolojisi

Rektum tümörleri genelde anüler lezyonlar olup obstruksiyona sebep olabilen "peçete halkası" şeklinde luminal daralmalara sebep olurlar. İnvaziv komponentin neden olduğu şiddetli stromal dezmoplastik reaksiyon tümörün sert kıvamından sorumludur.

Rektum karsinomlarının %90'dan fazlası kolorektal mukozanın epitelyal hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomlardır.

Tümörlerin çoğuna sınıflandırılmamış/konvansiyonel adenomkarsinom (NOS) tanısı koyulsa da spesifik klinik ve moleküler özellikler gösteren bazı histopatolojik alt tipler tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre bunlar; müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, medüller karsinom, mikropapiller adenokarsinom, serrated adenokarsinom, adenoskuamoz karsinom, sarkomatoid karsinom ve andiferansiye karsinomdur (17).

Konvansiyonel kolorektal adenokarsinom glandüler formasyonla karakterizedir, histolojik grade gland formasyon oranına bakılarak belirlenir. Tümör %95'ten fazla gland formasyonu gösteriyorsa iyi diferansiye (Grade 1), %50-95 gland formasyonu gösteriyorsa orta diferansiye (Grade 2), %50'nin altında gland formasyonu gösteriyorsa kötü diferansiye (Grade3) adenokarsinom olarak sınıflandırılır. Gland formasyonu ya da müsin yoksa, skuamoz ya da nöroendokrin diferansiyasyon göstermiyorsa andiferansiye (Grade 4) olarak sınıflandırılır. Kolorektal karsinomlar %70 orta, %20 kötü, %10 iyi diferansiyedir.

Tüm rektum adenokarsinomlarının %5-10'unu müsinöz adenokarsinomlar oluşturur. Genel olarak farklı genetik patern, tanı anında daha yüksek T evresi, metakron metastazlar için daha yüksek risk ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmişlerdir. Neoadjuvan tedaviye yanıt olarak gelişen ve iyi prognozu gösteren ekstraselüler müsinden ayrımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Rektum kanserinde hastaların büyük bir kısmı neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat olmakta, primer tümörde tedaviye yanıt mikroskopik olarak en sık Amerikan Patologlar Akademisi (CAP- College of American Pathologists) tarafından 2017'de belirlenen Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skalasına göre skorlanmaktadır (Tablo 1). Tedaviye yanıt skorlarının prognozu öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir.

Komplet yanıt iyi prognoz ile ilişkilidir. Tedavi yanıt skoru 1 hastaların, skoru 3 olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (22,23).

Tablo 1: Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru

Skor 0	Komplet yanıt	Canlı kanser hücresi gözlenmemesi
Skor 1	Komplete yakın yanıt	Tek tek ya da küçük gruplar halinde kanser hücreleri
Skor 2	Kısmi yanıt	Belirgin tümör regresyonu gözlenen ancak küçük gruplardan daha fazla rezidü tümör.
Skor 3	Zayıf yanıt	Ölü tümör hücresi minimal var ya da hiç yok, yaygın rezidü tümör

2.2.5. Rektum Kanserinde Yayılım ve Evreleme

Rektum kanserinde tanı sırasında klinik evre tedavi seçiminde kritik rol oynar. Evre; cerrahinin niteliği (küratif veya palyatif), total neoadjuvan tedavinin uygulanıp uygulanmayacağı, adjuvan tedavi seçimlerinde belirleyicidir. Multidisipliner yaklaşım önerilir.

Rektum kanserli hastaların evrelemesinde, özellikle rezeksiyona uygun olanlarda, kolon ve rektumda senkron lezyonları ya da diğer patolojik durumları dışlamak için mutlaka total kolonoskopi yapılmalıdır. Proktoskopi/ rijid rektoskopi tümörün anal girimden uzaklığını, uzunluğunu belirlemek için kullanılır, operasyon düşünülüyorsa tümörün işaretlemesi yapılabilir. Biyopsi ya da lokal eksizyonla çıkarılmış (örneğin polipler) spesmenin muskularis mukoza invazyonu açısından değerlendirilmesi de evrelemenin bir parçasıdır.

Hastanın performans skoru, genel fizik muayenesi, tam kan sayımı, karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi, tedavi seçiminde belirleyici olabilecek MMR ve MSI testleri birlikte değerlendirilir.

Solid tümörlerin evrelemesinde en sık kullanılan sistem AJJC'nin belirlediği tümör boyutu ve yayılımı (T), bölgesel lenf nodları durumu (N) ve uzak metastaz varlığına dayalı TNM evrelemesidir. Yeni çalışmalara göre periyodik aralıklarla yenilenen evrelemenin, çalışmamızdaki hastalarda uygulanmış olan 8. baskısı esas alınacaktır (19). Geçmişte kullanılanukes ve Aster-Coller evrelemeleri artık kullanılmamaktadır.

Primer tümör evrelemesi T ile belirtilir. T evresi klinik olarak da belirlenebilse de en doğru primer tümörün rezeksiyonu ile patolojik inceleme sonucu belirlenebilir. Rektum kanserinde T evresi prognoz açısından N evresinden daha değerlidir. Evre IIIA (T1-T2) hastaların prognozu, evre IIA (T3), IIB (T4a) ve IIC (T4b) hastalardan daha iyidir (24). T evresi Tablo 2'de belirtildiği gibi sınıflandırılır.

Tablo 2: Rektum Kanserinde Primer Tümör Evrelemesi

TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör izlenmedi.
Tis	Karsinoma insitu (intramukozal karsinom, lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propria invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı dokuya invazyon gösteriyor
T4	Tümör visseral periton veya komşu yapı veya organlara yapışık ya da invazyon yapıyor
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor

Nodal evreleme N ile belirtilir. Görüntüleme ile nodal evreyi belirlerken, boyut güvenilir bir parametre değildir. 5 mm'nin altındaki lenf nodlarında %50'ye varan oranlarda metastatik tutulum bildirilmiştir. Kimi yayınlarda sınır 2.5 mm çapa kadar küçük olabilmektedir. Sinyal heterojenitesi, düzensiz sınır ve sferik şekil nodal metastaz için güvenilir morfolojik işaretlerdir (25). Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Topluluğu'nun(ESGAR) yayınladığı son rektal kanser kılavuzunda tedavi almadan evreleme MRG'de; (a) 9 mm çapın üzerinde, (b) 5-8 mm ve 2 morfolojik kriter, (c) 5 mm altında ve 3 morfolojik kriter bulunan lenf nodları patolojik kabul edilmektedir (26).

AJCC ve CAP erken evre kolorektal kanser tanısını için en az 12 lenf nodunun değerlendirilmesini önerir. Rektum kanserinde evre II'yi belirleyebilmek için iki çalışmada incelenmesi gereken en az lenf nodu sayısı 14 ve 10'dan fazla olarak belirtilmiştir (27,28). Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastalarda, doğrudan opere olan hastalara göre çok daha az sayıda lenf nodu çıkarılabilir. Daha az sayıda lenf nodu çıkarılabilmesi tedaviye daha iyi cevabın ve daha iyi prognozun göstergesi olabilir (29,30). N evresi Tablo 3'teki gibi sınıflandırılır.

Superior, orta ve inferior rektal (hemoroidal), inferior mezenterik, internal iliak mezorektal (paraproktal), lateral sakral, presakral, sakral promontoryum (Gerota) alanlarında bulunan lenf nodları rektum kanseri için bölgesel lenf nodlarıdır. Bu alanlar dışında bulunan metastatik lenf nodları uzak metastaz (M1) olarak değerlendirilir (17,31).

Tablo 3: Rektum Kanserinde Lenf Nodu Evrelemesi

Nx	Değerlendirilemedi.
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0.2 mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti
N1a	1 bölgesel lenf nodu
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ama subseroza, mezenter veya peritonla kaplı olmayan perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti var.
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif

Uzak metastaz M ile belirtilir ve Tablo 4'teki gibi sınıflandırılır.

Tablo 4: Rektum Kanserinde Metastaz Evrelemesi

M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölge, organ veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge ya da organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki ya da daha fazla bölge ya da organda metastaz varlığı
M1c	Tek başına ya da uzak organ metastazıyla birlikte periton metastazı

AJCC 8. baskısına göre prognostik TNM evrelemesi Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: Rektum Kanserinde TNM Evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Patolojide saptanan perinöral invazyon, tümör depozitlerinin varlığı ve sayısı, tümörde tomurcuklanma bulunması kötü prognozu gösteren diğer bağımsız risk faktörleridir (32–35).

2.2.6. Tümör Markerları

Rektum kanserinde en sık kullanılan tümör markerları karsinoembriyonik antijen (CEA) ve Ca19-9'dur. Her ikisinin de spesifitesi düşük olup tarama ve tanıda kullanılmazlar.

CEA kolorektal kanser dışında pankreas kanseri, akciğer kanseri, kronik obstruktif akciğer hastalığı, akciğer fibrozisi, üremi, Alzheimer hastalığı gibi birçok durumda yükselir (36). Bazı çalışmalarda tedavi öncesi CEA seviyesi yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonrası düşen CEA seviyesinin artışı nüksün, yeni gelişen metastazın göstergesi kabul edilip takipte relapsın erken saptanmasını sağlar. Sitotoksik tedaviler sonrası geçici bir yükselme olabileceği bilinir ancak birçok topluluk tarafından metastatik hastaların tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılması önerilir (37,38).

CA19-9 kolorektal kanser, pankreas kanseri, mide kanseri, akciğer kanseri, karaciğer ve over kanseri dışında pankreatit gibi hepatobiliyer sistemin benign hastalıkları, böbrek yetmezliği, pnömoni, plevral efüzyon gibi durumlarda yükselebilir (39). CA19-9 kolorektal kanserde kullanımı CEA'ya göre daha az etkin olsa da yüksekliğinin ileri evre ve metastatik hastalıkla ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdiği bilinmektedir (40).

CA72-4, sitokeratin fragmanı (CYFRA)21-1, osteopontin, rutin kullanıma girmeyen diğer markerlardır (37).

Kanda serbest tümör DNA analizinin kemoradyoterapiye cevabı monitörize etmede, hastalığın nüks riskini belirlemede yüksek doğrulukla kullanılabileceği bilinmektedir (41).

2.3. REKTUM KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME

Primer tümörün, bölgesel lenf nodlarının ve olası uzak metastazların değerlendirilmesinde görüntüleme kritik rol oynar. Rektum kanserinin evrelemesinde ABD Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) 2023 yılında yayınladığı son rektum

kanseri kılavuzuna göre toraks-abdomen BT ve pelvik MR ya da toraks BT ve abdominal-pelvik MR görüntüleme önerilmektedir.

Pelvik görüntülemelerde kontrastlı MR tümör penetrasyonunun derinliğinin, çevre yumuşak dokuların, bölgesel lenf nodlarının, pelvik-sfinkterik kasların hatta mezorektal fasiyanın değerlendirilmesini mümkün kılar. Yapılan çalışmalara göre T ve N evresini öngörebildiği, prognoz hakkında bilgi verebildiği bildirilmiştir (42). Primer tümörün değerlendirilmesinde BT kullanımı tümör yayılımı ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde daha düşük duyarlılık ve özgüllüğü sebebiyle artık önerilmemektedir (43). Endorektal ultrasonografi (EUS) lenf nodlarının değerlendirilmesinde MR ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. EUS ile büyük tümörlerde çevre yapıların tam olarak görüntülenememesi, operatör bağımlı olması nedeniyle ilk tercih değildir. MR'ın kontraendike olduğu hastalarda ya da yüzeysel lezyonlarda alternatif olarak değerlendirilebilir.

2.3.1. F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT hedef dokuların metabolizması hakkında bilgi sağlayan, günümüz onkoloji pratiğinde en yaygın olarak kullanılan tanı aracıdır. Siklotron ürünü bir radyoizotop olan F-18 109,7 dakika yarı ömrüyle birçok farmasötik ile işaretleme, merkezler arası transfer ve enjeksiyon sonrası görüntülemeye kadar geçen süre için bize zaman tanır.

F-18 FDG bir glukoz analogudur, hücreye membran glukoz transporter (GLUT) ile alınır. Kanser hücrelerinde 13 tipi tanımlanan GLUT proteinlerinden en yaygın eksprese edilen tipler GLUT-1 ve GLUT3'tür. Hücre içine giren F-18 FDG glukoz gibi heksokinaz enzimi ile fosforile olur. Fosforile F-18 FDG'nin hücre dışına çıkamaz. Malign hücrelerde GLUT ekspresyonu artmış, fosfordan ayrılmasını sağlayacak olan enzim glukoz-6-fosfataz azalmıştır. Bu tuzaklanma F-18 FDG ile onkolojik görüntülemelerin ana mekanizmasını oluşturur.

Tümöral dokularda artmış proliferasyon, artmış metabolizma ve artmış GLUT ekspresyonuna neden olur. Oluşan hipoksi ise hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır. Artmış anjiyogenezis dokunun perfüzyonunu ve ulaşan F-18 FDG miktarını artırır (44).

F-18 FDG glukoz gibi beyin, kalp, gastrointestinal organlar, karaciğer, tiroid, gonadlar, tükrük bezleri gibi metabolik aktivitesi yüksek organ ve dokularda fizyolojik olarak tutulum gösterir.

Tüberküloz, sarkoidoz, radyoterapi sonrası inflamatuvar değişiklikler gibi sık rastlanan inflamatuvar ya da enfeksiyöz durumlar yanlış pozitifliklere sebep olabilmektedir.

Kistik-müsinöz tümörler, taşlı yüzük hücreli tümörlerde düşük selülarite , hepatoselüler kanserde artmış p- glikoprotein pompa ekspresyonu nedeniyle ya da tüm küçük boyutlu tümörler için rezolüsyon sınırlılığı yanlış negatiflik sebebi olabilir (45).

2.3.2. Rektum Kanseri ve F-18 FDG PET/BT

NCCN'in 2023 yılında yayınladığı son rektum kanseri kılavuzuna göre PET/BT rutin olarak endike değildir. Kılavuza göre PET/BT, kontrastlı BT ya da MR'da şüpheli bulgular varsa ya da intravenöz kontrast madde için kuvvetli kontraendikasyon varsa kullanılabilir. Bununla birlikte cerrahi olarak kür şansı bulunan M1 hastalar ve karaciğere yönelik görüntü-kılavuzlu lokal tedavi (radyoembolizasyon, ablasyon gibi) alacak olan hastalara PET/BT önerilmiştir. Kılavuzda yer alan tüm bu görüntüleme önerileri için kanıt düzeyi 2A'dır (43).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (ESMO-European Society for Medical Oncology) 2023 ve 2017 yıllarında yayınladığı son kılavuzlara göre de PET/BT, pelvik MR'da yaygın ektramural vasküler invazyonu olan hastalarda, tanı sırasında yüksek CEA seviyesine rağmen diğer görüntülemelerde metastaz saptanmaya hastalarda ve rezektabl metastazı olan hastalarda metastatik hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (kanıt düzeyi 4B). Ayrıca radyoterapi planlamada hedef lezyon çizimi için de fayda sağlayacağı vurgulanmıştır (37,46).

Müsin miktarı yüksek tümörlerde FDG PET'in duyarlılığı kısıtlıdır. Tümörün müsin miktarı ile FDG tutulumu arasında ters bir korelasyon vardır. Ancak rektumun müsinöz diferansiye karsinomlarının kolonun diğer kısımlarındaki müsinöz tümörlerin aksine FDG-istekli olduğu daha önce bildirilmiştir (47,48).

2.3.3. Tümör mikroçevresi, Kanser İlişkili Fibroblastlar, Fibroblast Aktivasyon Proteini (FAP) ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT

Tümörler tümör hücreleri ve ekstraselüler matriks, immün hücreler, kan damarları, sitokinler, büyüme faktörleri ve fibroblastlardan oluşan bir mikroçevreden oluşurlar(49,50). Tümör mikroçevresi son yıllarda birçok çalışmaya konu olsa da yeni bir kavram değildir. 1889'da İngiliz cerrah Stephen Paget "Meme kanserinde metastazların dağılımı" isimli makalesinde "tohum ve toprak" (seed and soil) hipotezini yayınlamıştır. Çalışmasında fatal meme kanserli 735 hastanın otopsi verilerini inceleyip, dalak gibi kan akımının fazla olduğu organlarda metastaz sıklığının az olmasına şaşırdığını belirtmiştir. Bu organ spesifik dağılım, 1858'de Virchow'un yayınladığı o güne kadar kabul gören metastaz gelişimini tümör hücre embolisi ve kan akımı ile açıklayan teoriyle çelişiyordu. Paget bir bitkinin tohumlarının (kanseri hücresi) her yöne saçıldığı, ancak uygun toprağa düşerlerse yaşayarak büyüyebileceği örneğini vermiş, esas belirleyicinin toprak yani tümör mikroçevresi olduğu yorumunu yaparak onkoloji dünyasında yeni bir sayfa açmıştır (51,52).

Tümör mikroçevresi bazı tümör tiplerinde tümör hacminin %90'ına kadarını yani ana komponentini oluştururlar (53). Solid kanserlerde tümör mikroçevresini oluşturan ana hücreler kanser ilişkili fibroblastlardır (KİF).

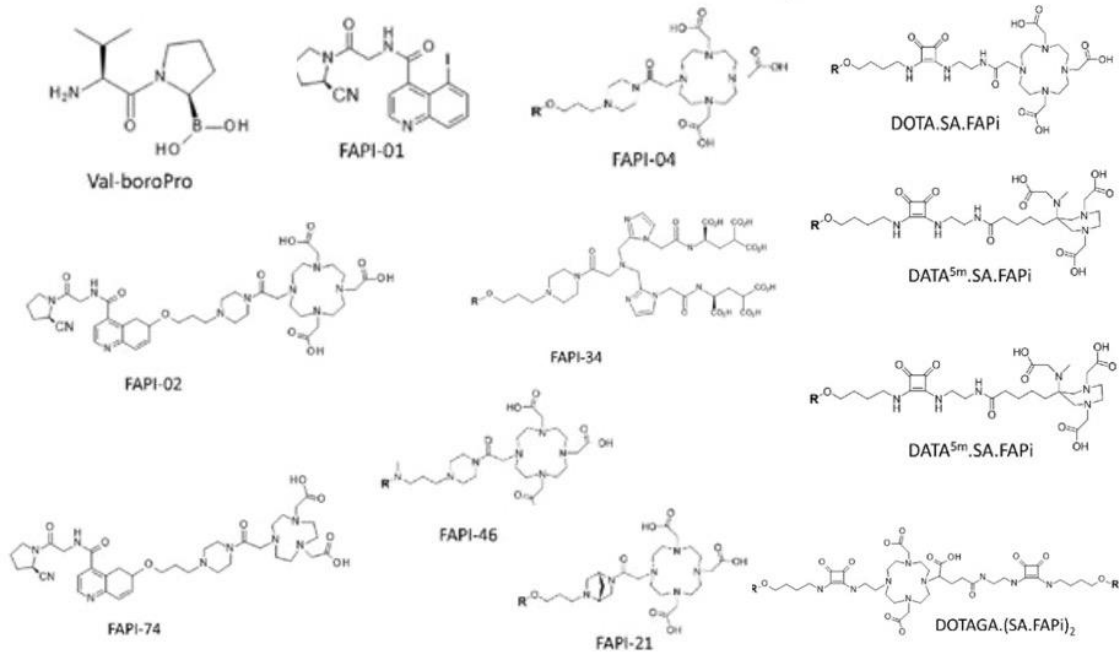
Kanser ilişkili fibroblastlar değişken fenotiplerini açıklar biçimde normal doku fibroblastlarından, kemik iliği kaynaklı fibrositlerden, mezenkimal hücrelerden, mezenkimal dönüşüm ile epitelyal veya endotelyal hücrelerden ve nadiren adiposit, perisit ve düz kas hücrelerinden transdiferansiyasyon yoluyla gelişirler (50,54). Tümöral hücrelerin canlılıklarını sürdürmelerini, büyümelerini, motilite ve invazyonunu destekler, tümörde progresyon, metastaz ve kemoterapiye direnç gelişimine neden olurlar (49,55). KİF'lerde çok yoğun fibroblast aktivasyon proteini (FAP) ekspresyonu mevcut olup, tümör mikroçevresini hedefleyen görüntüleme ve tedaviler için hedef moleküllerden biridir.

F19 antijeni olarak bilinen fibroblast aktivasyon proteini 761 aminoasitten oluşan, post prolin dipeptidil-peptidaz (DPP) ve endopeptidaz aktiviteleri olan tip II transmembran serin proteazdır (56). Tümörler dışında remodelingin olduğu iyileşen

dokular ve kronik enflamasyonda, artrit, fibrozis, siroz, iskemik kalp hastalığı durumlarda da FAP ekspresyonu görülür.

FAP'yi hedefleyen onkolojik görüntüleme çalışmaları FAP inhibitörlerinin (FAPİ) ya da FAP antikörlerinin şelatörler ile radyonüklidlere bağlanması ardından PET/BT, PET/MR, SPECT ile gerçekleştirilir.

FAPİ hakkındaki ilk çalışmalar pyrrolidin-2-boronik asit türevleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlardan klinik olarak test edilen ilki birden fazla DPP alt gruplarına afinite gösteren ancak FAP için selektif olmayan boronik asit bazlı ValboroPro (Talabostat, PT-100)'tur (57). Prostat görüntülemesi için yapılan prelinik çalışmalarda FAP'nin ekstraselüler kısmını hedefleyen Zr-89 işaretli B12 IgG antikoru in vivo yavaş klerens, yüksek arka plan aktivitesi ve fokal lezyonların saptanmasında sınırlı sensivite göstermiştir (58). Güncel FAPİ çalışmalarının çoğu FAP için daha yüksek afiniteli ve daha üstün farmakokinetik özellikleri olan kinolon bazlı küçük molekül inhibitörlerin kimyasal modifikasyonlarına yoğunlaşmıştır. Bunlardan FAPİ-02, FAPİ-04, FAPİ-46, FAPİ-34, FAPİ-74, DOTA.SA.FAPİ, DATA5m.SA.FAPİ, DOTA-2P(FAPİ), DOTA-2P(FAPİ)₂ ve FAPİ-42 ile yapılan klinik çalışmalardan umut verici sonuçlar elde edilmiştir (59–65)(Şekil 1). GlikolizeFlor18-FAPİ(F18-FGlc-FAPİ), QCP01 ve QCP02, AAZTA5.SA.FAPİ gibi birçok türevi ile yapılan prelinik çalışmalar da umut vadetmektedir(56,66–68).



Şekil 1: Farklı FAPİ tiplerinin moleküler yapısı (69)

Tc^{99m} ve In¹¹¹ işaretli FAPİ kullanılan çalışmalarda iyi görüntü kalitesi bildirilmiş, özellikle PET'e teknik olarak erişim olmadığı yerlerde SPECT ile görüntüleme imkanı sağlamaları ile ön plana çıkmıştır (62,70).

En yaygın kullanılan radyofarmasötik türevi Ga-68 FAPİ-04'tür. Yarılanma ömrü 67.7 dakika olup, %88.9 β^+ enerjisine sahip jeneratör ürünüdür. FAPİ molekülleri Ga-68 radyonüklidine genelde DOTA şelatörü ile bağlanırlar.

Kratocwill ve arkadaşları, 2019 yılında Kuzey Amerika Nükleer Tıp Kongresi'nde yılın görüntüsü seçilen, 28 tümör tipine sahip 80 hastada Ga-68 FAPİ-02 ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ile umut vadeden görüntüleme bulgularını yayınladı. Çalışmada sarkom, özofagus, meme, kolanjiyosarkom ve akciğer tümörlerinde yoğun (SUVmaks>12); karaciğer, kolorektal, baş-boyun, pankreas, over ve prostat tümörlerinde orta (6<SUVmaks<12); feokromasitoma, renal hücreli karsinom, diferansiye tiroid kanseri, adenoid kist ve mide kanseride düşük (SUVmaks<6) FAPİ tutulumu bildirildi(53). Yapılan birçok dozimetri ve biyodistribüsyon çalışmasında Ga-68 FAPİ'nin F-18 FDG'ye göre beyin, karaciğer, oral/faringeal mukozada daha düşük tutulum gösterdiği ve daha yüksek tümör/arka plan aktivite tutulum oranları sağladığı bildirilmiştir (71–73).

Ga-68 FAPİ PET hasta hazırlığı gerektirmemesi, uzun tümöral retansiyon süresi ve düşük arka plan aktivitesi nedeniyle 10. dakikadan 180. dakikalara kadar yüksek kalitede görüntülemeye imkan vermesi ile çalışma esnekliği sağlamaktadır (74).

F-18 radyonüklidi ile işaretli FAPİ molekülü çalışmaları da giderek artmakta olup, klinik uygulamada maksimum β^+ enerjisinin Ga-68'e göre belirgin düşük olması nedeniyle daha sensitif ve daha yüksek uzamsal rezolüsyonlu görüntüler sağlaması, daha ulaşılabilir ve ucuz olması, transfere imkan veren daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması gibi bir takım avantajlara sahiptir (75,76).

Tümör mikroçevresi için FAP dışında fibronektin, fibrin, kollajen, matriks metalloproteinazları, katepsin, tümör vasküler yapısındaki integrin, CAM-1, VEGF/VEGFR, nörofilin-1'i ve mikroçevrede gelişen hipoksi, asiditeyi görüntülemeyi hedefleyen çeşitli moleküler ajanlar ile ilgili çalışmalar sürmektedir (77).

2.4. REKTUM KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Rektum kanserinde optimal tedavinin belirlenmesi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Optimal tedavi tümörün kür ile tedavi edilmesi dışında hastanın yaşam kalitesini (anal kontinans, genitoüriner fonksiyonlar, vs.) de korumayı amaçlamalıdır. Hastanın preoperatif değerlendirilmesi ve klinik evreyi belirlemek cerrahinin niteliği (küratif veya palyatif), neoadjuvan tedavi gerekip gerekmediği konusunda önemli bilgiler sağlar.

Günümüzde yaygınlaşmış tarama programları ile hastaları erken evrede saptamak mümkün olabilmektedir. Çok erken evre, endorektal USG ya da pelvik MRG'de lenf nodu negatif hastalara transanal lokal eksizyon yapılabilir. Diğer rektum kanseri hastaları için transabdominal rezeksiyon uygundur.

Evre II (T3-4, N0, muskuler tabakaya penetre tümör) ya da evre III (lenf nodu pozitif, metastazı bulunmayan) hastalarda lokorejyonel nüks riskinden dolayı genellikle lokorejyonel tedaviler uygulanır. Rektumun serozasının olmaması, pelvik yapı ve organlarla komşuluğu nedeniyle geniş cerrahi sınırlı rezeksiyonlar yapmak çoğu zaman mümkün olmaz. Bu özelliği ile kolonun diğer kısımlarındaki tümörlerden ayırır, bu hastalarda adjuvan tedavi lokal nüksü engellemeyi hedefler.

Yalnızca cerrahiye göre radyoterapinin (RT) eklenmesi lokal nüks oranını azaltır, radyasyon ilişkili hasar ve hematolojik toksisiteyi artırır. Bu sebeple T3N0M0 hastalar cerrahi sınır negatifse ve iyi prognostik özellik gösteriyorsa cerrahi+adjuvan kemoterapi uygun tedavi seçeneği olabilir. Ancak klinik olarak T3N0 hastaların %22'sinde neoadjuvan kemo-radyoterapi (KRT) sonrası operasyon patolojisinde nodal metastaz saptandığı ve KRT'den fayda görecektir hastaların yanlış olarak daha düşük evrede sınıflanmış olabileceği bildirilmiştir (78).

Evre II ya da evre III hastaların çoğunluğuna pelvise RT ve eş zamanlı kemoterapi (KRT), cerrahi ve kemoterapiden oluşan kombine tedavi önerilir. Rezeksiyon mümkün değilse sistemik tedavi, KRT ya da sadece RT verilebilir.

Son yıllarda klinik olarak tam yanıt veren hastalarda "Bekle-Gör" ya da "Bekle-İzle" yaklaşımı ile hastanın cerrahi olmaksızın yakın izlemi yaygınlaşan bir yöntemdir. Bu hasta grubunda yapılan bir çalışmada, oranlar diğer çalışmalarda bu kadar yüksek olmasa da, 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları opere olmayan izlem grubunda % 92 ve %100, rezeke grupta %83 ve %88 olarak bildirilmiştir

(79,80). Kolon fonksiyonlarının olması, daha az inkontinans gelişmesi ve hastaları kalıcı kolostomiden koruması nedeniyle kısa dönem sonuçlarının daha iyi olduğu tartışmasızdır. Bu durumda öne çıkan konu patolojik tam yanıt görüntüleme ile belirlemektir. Son çalışmalar BT, MR, FDG PET/BT'nin üçünün de tam yanıtı doğru bir şekilde belirleyemediğini, hasta seçimini zorlaştırdığını bildirmektedir (81).

Karaciğer ya da akciğerde metastaz saptanan hastalar tam rezeksiyon sağlanabiliyorsa cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir. Kılavuzlar bu hasta grubunda ekstrahepatik metastazların saptanması tedavi yönetimini değiştireceği için PET/BT ile metastatik hastalığı karakterize etmeyi ve yayılımı değerlendirmeyi önermişlerdir. Bu hasta grubunda cerrahi öncesi sistemik tedavi ile mikrometastazları eradike etmek, kısa süreli RT ya da uzun süreli KRT ile lokal hastalığı kontrol altına almak hedeflenir. Cerrahi öncesi hasta mutlaka yeniden evrelendirilmelidir.

Seçilmiş oligometastatik hastalarda karaciğer ya da akciğere eksternal beam-RT, steriotaktik ablatif RT, mikrodalga ablasyon, radyofrekans ablasyon, transkatater kemoembolizasyon, Yttrium-90 transarteriyel radyoembolizasyon tedavisi verilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulama ilkelerine uygun olarak, çalışma ile ilgili tüm yazılı ve sözlü bilgilendirmeler yapılmış ve gönüllü onam formu ile yazılı izinleri alınmıştır.

Çalışma protoköü 22.10.2021 tarihli 2951 nolu karar numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

3.1. HASTA GRUBU

Çalışmaya 23.10.2021-15.06.2022 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı alan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tetkik edilen yeni rektum kanseri tanılı toplam 32 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların tümünde rektosigmoidoskopi yapılmış, histopatolojik olarak rektum kanseri tanısı doğrulanmıştı. Histopatolojik rektum kanseri tanısı doğrulanmamış hastalar ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT çekimini ve takibi reddeden hastalar çalışmadan dışlanmıştır. 30.11.2023 tarihine kadar olan takip verileri değerlendirilmiştir.

3.2. ÇEKİM PROTOKOLLERİ VE DEĞERLENDİRME

Hastalara F-18 FDG PET/BT, aynı hafta içerisinde farklı bir günde Ga-68 FAPI-04 PET/BT görüntüleme yapılmıştır.

3.2.1. F-18 FDG PET/BT

6 saat açlığı takiben kliniğimizde ölçülen kapiller açlık kan şekeri seviyesi 150 mg/dL'nin altında hastalara vücut ağırlıklarına uygun olarak F-18 FDG intravenöz olarak verildi (269.6 ± 34.0 MBq). Enjeksiyondan 60 dakika sonra, oral hidrasyonu takiben biyodistribisyon fazında miksiyon sonrası, verteksten uyluk ortasına kadar yatak başı 90 saniye tarandı (PET/CT, Siemens Biograph20 mCT). Gereklik halinde geç çekimler alındı.

3.2.2. Ga-68 FAPI-04 PET/BT

Ga-68 FAPI-04 kliniğimizde Ge68/Ga68 jeneratörü (iThemba LABS) kullanılarak literatüre uygun sentezlendi ve kalite kontrolü HPLC cihazında 12 dakikalık analiz sonucu %95'in üzerinde bağlanma ile sağlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara F-18 FDG PET/BT ile aynı haftada farklı bir günde ön hazırlık olmaksızın vücut ağırlıklarına uygun olarak Ga-68 FAPI-04 intravenöz olarak verildi. Verilen doz ortalama 166.2 ± 34.0 MBq'di. Hastalar literatürdeki semikantitatif veriler ile karşılaştırılabilmesi için standardize etmek amacıyla 60. dakikada, istirahat ve oral hidrasyonu takiben biyodistribisyon fazında, miksiyon sonrası verteksten başlayarak uyluk ortasına kadar yatak başı 2 dakika süre ile tarandı (PET/CT, Siemens Biograph20 mCT). Gereklik halinde geç çekimler alındı.

3.3. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm görüntüler görsel olarak ve semikantitatif parametreler eşliğinde karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. PET/BT bulguları; mevcut histopatolojik veriler, laboratuvar ve diğer görüntüleme bulguları ile doğrulandı.

Her iki görüntülemelerde arka plan aktivite için karaciğer sağ lob posteriordan 2 cm , sol gluteal maksimus kasından 1 cm, kan havuzu aktivitesi için çıkan aortadan 1 cm çaplı VOİ alınarak SUVort ölçümleri alındı. Ayrıca rektum kanseri hastalarında olası arka plan aktivite olarak değerlendirmek üzere sigmoid kolondan ve anal kanaldan SUVmaks hesaplandı.

Fizyolojik tutulum yerleri dışındaki alanlarda, arka plan aktivitesinden daha yoğun tutulum görülen bölgeler patolojik kabul edildi.

Her iki görüntülemelerde primer tümör için SUVmaks, SUVort, SUVpik, Tümör/ Arka plan oranı (TAO) kan havuzu (tümör SUVmaks/SUVort kan havuzu), TAO karaciğer, TAO kas, TAO sigmoid kolon, TAO anal kanal değerleri hesaplandı. Primer tümörde F-18 FDG PET/BT'de kırılım değeri %40 alınarak Metabolik Tümör Volüm (MTV) ve Total Lezyon Glikolizis (TLG)(TLG=MTV X SUVort), Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de kırılım değeri %40 alınarak Gros Tümör Volüm (GTV) ve Total Lezyon FAPİ tutulumu (TLF) (TLF=GTV X SUVort) hesaplandı. İki görüntüleme metodundaki semikantitatif parametreler birbiri ile karşılaştırıldı. Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen grup birbiri ile karşılaştırıldı.

BT görüntülerine göre patolojik kabul edilen lenf nodlarında çap ölçüldü ve SUVmaks değerleri hesaplandı. Her iki görüntülemelerde arka plan aktivitenin üzerinde tutulum gösteren lenf nodları için N evresi belirlendi.

Uzak metastazı bulunan hastalarda lezyonların her iki görüntülemesindeki sayısı, SUVmaks, TAO (tümör/arka plan aktivitesi oranı) karşılaştırıldı.

İki görüntüleme arasında farklılık teşkil eden tutulumlar kaydedildi.

3.4. TAKİP

Hastaların aldıkları tedaviler, laboratuvar bulguları, takiplerinde yapılmış kolonoskopi/ rektosigmoidoskopi bulguları, biyopsi patolojileri, ameliyat olanlarda postoperatif patolojiler, BT, MR görüntüleri hasta dosyaları, hastane bilgi yönetim

sistemi ve hastane PACS sistemi üzerinden, gereklilik halinde hastalarla telefon görüşmesi yaparak kaydedildi.

Neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat olan hastalarda primer tümörleri tedavi yanıt skorları Modifiye Ryan Tümör Regresyon Skoru/ CAP 2017'ye göre kaydedildi. Tam yanıt (skor 0) ve yanıt (skor 2 ve 3) olmak üzere 2 grup halinde semikantitatif veriler karşılaştırıldı.

Takip süreleri, radyolojik olarak progrese olan hastalarda progresyona kadar geçen süreler kaydedildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 59.2 (39-79), 14 (43.75) kadın, 18 (%56.25) erkek toplam 32 hasta dahil edildi.

Hastaların 6'sında (%18.8) müsinöz diferansiyasyon mevcuttu. Operasyon sonrası patolojik incelemede AJCC 8. baskıya göre, 15 hastanın 2'si iyi diferansiye (grade 1), 12'si orta derece diferansiye (grade 2), 1'i kötü diferansiye (grade 3) adenokarsinom sınıfındaydı. 19 hastanın 7'sinde perinöral invazyon, 12'sinde lenfovasküler invazyon bildirildi. Tedavi sonrası patolojik incelemede tümör evresi 3 hasta TxN0, 1 hasta T1N1c, 3 hasta T2N0, 1 hasta T3Nx, 5 hasta T3N0, 2 hasta T3N1a, 1 hasta T3N1b, 1 hasta T3N1c, 1 hasta T3N2a, 1 hasta T4aN1b, 1 hasta T4aN2b, 1 hasta T4bN1a olarak bildirildi.

4.1. PET/BT BULGULARI

4.1.1. Fizyolojik Tutulumlar ve Arka Plan Aktivite

Kan havuzu SUVort medyan değeri F-18 FDG PET/BT'de 1.8 (1.1-2.6), Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 1.8 (1.0-3.6) saptandı. FDG PET ile FAPİ PET kan havuzu SUVort değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Karaciğer SUVort medyan değeri FDG PET'te 2.4 (1.4-3.2), FAPİ PET'te 1.1 (0.5-2.3) saptandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntülerinde karaciğer SUVort değerleri F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Kas SUVort medyan değeri FDG PET'te 0.7 (0.4-1.0-1.9), FAPİ PET'te 1.3 (1.0-1.9) saptandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntülerinde kas SUVort değerleri F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

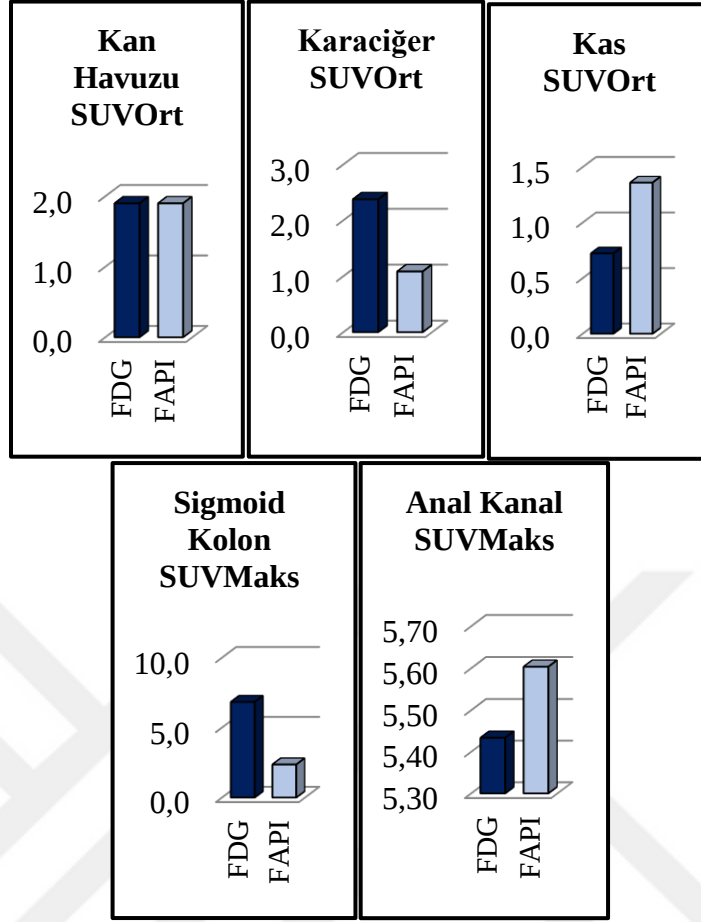
Anal kanal SUVmaks medyan değeri FDG PET'te 4.3 (2.7-10), FAPİ PET'te 5.7 (3.5-8.1) saptandı. Anal kanal SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Anal kanalda 7 hastada daha yoğun F-18 FDG tutulumu izlenirken (FDG SUVmaks 8.9 (± 0.8), FAPİ SUVmaks: 5.5(± 0.5)), 5 hastada Ga-68 FAPİ-04'de F-18 FDG'ye göre daha yoğun tutulum dikkat çekiciydi (F-18 FDG SUVmaks:3.9(± 0.3), Ga-68 FAPİ-04 SUVmaks:7.07(± 1.0)).

Sigmoid kolon SUVmaks medyan değeri F-18 FDG PET'te 5.7 (1.5-17.9), Ga-68 FAPİ-04 PET'te 2.3 (1.2-5.7) saptandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntülerinde sigmoid kolon SUVmaks değerleri F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 6, Şekil 2).

Ayrıca oluşturulan alt grupların arka plan aktiviteleri birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı, fizyolojik tutulumlar açısından gruplar homojendi.

Tablo 6: Fizyolojik tutulumlar ve arka plan aktivitelerin karşılaştırması

	F-18 FDG PET/BT		Ga-68 FAPI-04PET/BT		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Kan Havuzu SUVort	1.9±0.4	1.8	1.9±0.7	1.8	0.978	^E
Karaciğer SUVort	2.4±0.4	2.4	1.1±0.4	1.1	<0.001	^E
Kas SUVort	0.7±0.1	0.7	1.4±0.2	1.3	<0.001	^E
Anal Kanal SUVmaks	5.4±2.2	4.3	5.6±1.1	5.7	0.743	^w
Sigmoid Kolon	6.8±4.3	5.7	2.4±0.8	2.3	<0.001	^w
^E Eşleştirilmiş örneklem t test/ ^w Wilcoxon test						



Şekil 2: Fizyolojik tutulumlar ve arka plan aktiviteler

4.1.2. Primer Tümörde Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ve F-18 FDG PET/BT

Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin her ikisinin de primer tümörlerin tamamını saptadığı görüldü.

Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de primer tümörün SUVort, SUVpik, SUVmaks medyan (en küçük-en büyük) değerleri sırasıyla 10.2 (5.3-19.7), 12.5(6.0-22.7), 18.7(9.9-33.2) olarak hesaplandı. F-18 FDG PET/BT'de primer tümörün SUVort, SUVpik, SUVmaks medyan değerleri sırasıyla 13.2 (7.1-30.3), 15.5(8.6-33.9), 23.0(11.9-56.5) olarak hesaplandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntülerinde primer tümörün **SUVort, SUVpik, SUVmaks** değerleri F-18 FDG PET/BT'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 7).

Kan havuzu arka plan kabul edildiğinde ortalama TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 11.9(2.8-27.0), F-18 FDG PET/BT'de 14.3(7.6-27.9) olarak hesaplandı, aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

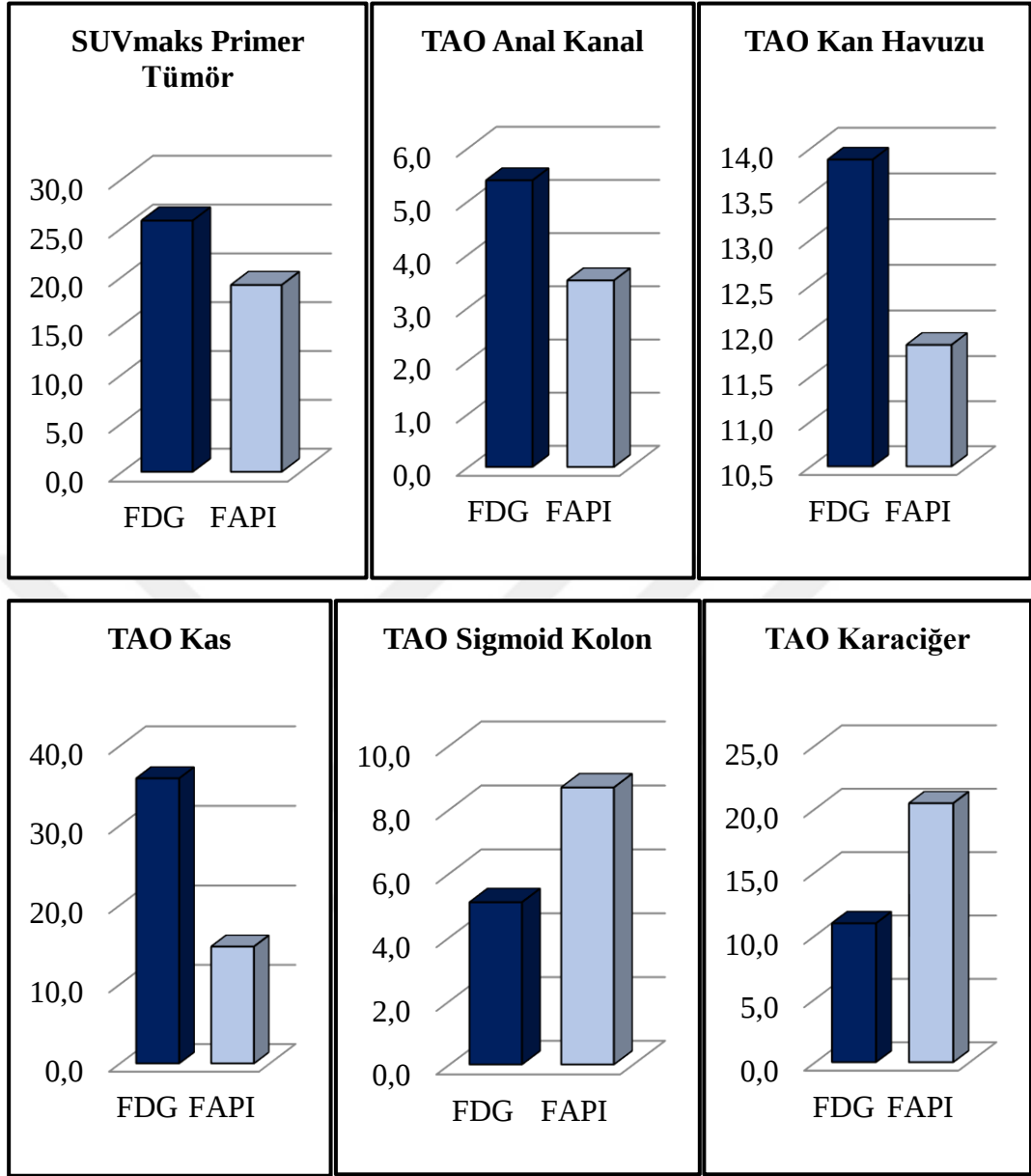
Karaciğer arka plan kabul edildiğinde ortalama TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 20.4(4.7-45.8), F-18 FDG PET/BT'de 11.0(5.2-22.9) olarak hesaplandı. Primer tümörün tutulumu sigmoid kolon ile oranlandığında ortalama TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 8.7(4.2-18.0), F-18 FDG PET/BT'de 5.1(0.9-17.4) olarak hesaplandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de TAO karaciğer ve TAO sigmoid kolon değerleri F-18 FDG PET/BT'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$ ve $p<0.05$).

Kas arka plan kabul edildiğinde ortalama TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 13.9(6-23.0), F-18 FDG PET/BT'de 35.9(16.0-97.0) olarak hesaplandı. Primer tümörün tutulumu anal kanal ile oranlandığında ortalama TAO Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de 3.5(1.2-6.0), F-18 FDG PET/BT'de 5.4(2.3-15.0) olarak hesaplandı. Ga-68 FAPİ PET/BT'de TAO kas ve TAO anal kanal değerleri F-18 FDG PET/BT'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$ ve $p<0.05$) (Tablo 7).

Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de primer tümör SUVmaks değerleri anal kanal SUVmaks değerlerine göre anlamlı yüksek hesaplandı ($p<0.001$).

Tablo 7: Primer tümöre ait semikantitatif değerlerin karşılaştırılması

	F-18 FDG PET/BT		Ga-68 FAPİ-04 PET/BT		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
SUVort	14.1±5.3	13.2	10.9±3.2	10.2	0.002	^E
SUVpik	17.0±5.7	15.5	13.5±4.1	12.5	0.002	^E
SUVmaks	25.7±10.0	23.0	19.1±5.2	18.7	0.001	^E
TAO Kan Havuzu	14.3±5.7	13.5	11.9±6.2	10.5	0.133	^E
TAO Karaciğer	11.0±4.2	10.0	20.4±10.5	17.6	<0.001	^E
TAO Kas	35.9±16.1	32.5	13.9±4.2	13.5	<0.001	^w
TAO Sigmoid Kolon	5.1±3.4	4.5	8.7±3.3	8.6	<0.001	^w
TAO Anal Kanal	5.4±3.0	4.4	3.5±1.0	3.4	0.002	^w
^E Eşleştirilmiş örneklem t test/ ^w Wilcoxon test						



Şekil 3: Primer tümöre ait semikantitatif verilerin grafiksel gösterimi

F-18 FDG PET/BT'de MTV değerleri ortalama($\pm$ ss) ve medyan (en küçük- en büyük) sırasıyla 19.9 ($\pm$ 12.7) ve 15.4(1.9-48.1) cm^3 saptandı. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de ortalama($\pm$ ss) ve medyan (en küçük- en büyük) GTV değerleri sırasıyla 23.5 ($\pm$ 20.0) ve 18.7(1.4-88.8) cm^3 saptandı. MTV ve GTV arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.207).

F-18 FDG PET/BT'de ortalama($\pm$ ss) ve medyan (en küçük- en büyük) TLG değerleri sırasıyla 273,1($\pm$ 216.7) ve 201.2(18.3-869.8) saptandı. Ga-68 FAPİ-04

PET/BT'de ortalama($\pm$ ss) ve medyan (en küçük- en büyük) TLF değerleri sırasıyla 270.1 ($\pm$ 281.3) ve 187.9(9.7-1357.7) saptandı. TLG ile TLF arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.155).

4.1.3. Rektum Kanserinde Müsinöz Diferansiyasyon

Müsinöz diferansiyasyon gösteren grupta ortalama SUVmaks ve SUVpik değerleri sırasıyla F-18 FDG PET/BT'de 30.7($\pm$ 9.9) ve 20.5($\pm$ 6.4), Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de 18.4($\pm$ 5.0) ve 13.8($\pm$ 5.0) hesaplandı. F-18 FDG PET/BT'de SUVmaks ve SUVpik değerleri Ga-68 FAPI-04 PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (SUVmaks için p:0.015 ve SUVpik için p:0.015, p <0.05).

Müsinöz diferansiyasyon gösteren grupta ortalama SUVort değerleri sırasıyla F-18 FDG PET/BT'de 16.4($\pm$ 4.9) Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de 10.3($\pm$ 3.1) hesaplandı. Müsinöz diferansiyasyon gösteren grupta SUVort değerleri FDG PET'te, FAPI PET değerlerine göre daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi (p:0.05) (Tablo 8). Ayrıca müsinöz diferansiyasyon gösteren grupta FDG PET ve FAPI PET karşılaştırıldığında TAO karaciğer, TAO kan havuzu, TAO anal kanal, TAO sigmoid kolon, MTV ve GTV, TLG ve TLF değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.068, p:0.610, p:0.284, p:0.474, p:0.56, p:0.872).

Müsinöz diferansiyasyon göstermeyen grupta ise ortalama SUVmaks, SUVort ve SUVpik değerleri sırasıyla F-18 FDG PET/BT'de 24.6($\pm$ 9.8), 13.6($\pm$ 5.3) ve 16.2($\pm$ 5.4); Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de 19.3($\pm$ 5.3), 11.0($\pm$ 3.2) ve 13.4($\pm$ 4.0) hesaplandı. F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT SUVmaks ve SUVort değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (SUVmaks için p:0.094, SUVort için p:0.368, SUVpik için p:0.548) (Tablo 8).

Müsinöz diferansiyasyon göstermeyen grupta FDG PET ve FAPI PET karşılaştırıldığında TAO karaciğer, TAO kan havuzu, TAO anal kanal, TAO sigmoid kolon, MTV ve GTV, TLG ve TLF değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.098, p:0.362, p:0.089, p:0.928, p:0.207, p:0.126).

Tablo 8: Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplarda F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPI-04 PET/BT'nin karşılaştırılması

		F-18 FDG PET/BT			Ga-68 FAPI-04 PET/BT		p	
		Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		
Müsinöz Diferansiyasyon (+)	SUVmaks	30.7 ± 9.9	28.4		18.4±5.0	17.6	0.015	^w
	SUVort	16.4 ± 4.9	15.2		10.3±3.1	9.6	0.005	^w
	SUVpik	20.5±6.4	19.4		13.8±5.0	12.7	0.015	^w
Müsinöz Diferansiyasyon (-)	SUVmaks	24.6±9.8	22.4		19.3±5.3	18.7	0.098	^w
	SUVort	13.6±5.3	13.0		11.0±3.2	10.6	0.368	^w
	SUVpik	16.2±5.4	15.1		13.4±4.0	12.5	0.548	^w
^w Wilcoxon test								

F-18 FDG PET/BT'de müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında primer tümörün SUVmaks, SUVort, SUVpik, tüm TAO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$ ve $p>0.05$). Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında primer tümörün SUVmaks, SUVort, SUVpik, TAO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$ ve $p>0.05$) (Tablo 9). Ayrıca müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplar karşılaştırıldığında MTV, TLG, GTV, TLF değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p:0.237$, $p:0.067$, $p:0.063$ ve $p:0.192$).

Tablo 9: F-18 FDG PET/BT'de ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de münöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen grupların karşılaştırılması

	Münöz Diferansiyasyon (-)			Münöz Diferansiyasyon (+)		p	
	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		
SUVort FDG	13.6±5.3	13.0		16.4±4.9	15.2	0.240	^t
SUVort FAPİ	11.0±3.2	10.6		10.3±3.1	9.6	0.599	^t
SUVpik FDG	16.2±5.4	15.1		20.5±6.4	19.4	0.094	^t
SUVpik FAPİ	13.4±4.0	12.5		13.8±5.0	12.7	0.843	^t
SUVmaks FDG	24.6±9.8	22.4		30.7±9.9	28.4	0.182	^t
SUVmaks FAPİ	19.3±5.3	18.7		18.4±5.0	17.6	0.715	^t
FDG TAO Kan Havuzu	13.6±5.5	12.9		17.0±6.6	16.6	0.165	^t
FAPİ TAO Kan Havuzu	12.3±6.4	10.5		10.6±5.6	9.3	0.571	^t
FDG TAO Karaciğer	10.5±4.0	9.7		13.1±4.6	12.3	0.247	^m
FAPİ TAO Karaciğer	20.8±10.6	20.0		18.9±10.9	16.3	0.499	^m
FDG TAO Kas	33.7±12.4	32.5		45.3±26.6	34.0	0.322	^m
FAPİ TAO Kas	15.4±7.6	14.0		12.0±4.1	11.5	0.225	^m
FDG TAO Sigmoid	5.3±3.6	4.5		4.2±1.7	4.5	0.809	^m
FAPİ TAO Sigmoid	8.5±3.1	8.8		9.4±4.6	7.9	0.772	^m
FDG TAO Anal Kanal	5.1±2.9	4.2		6.7±3.4	7.1	0.227	^m
FAPİ TAO Anal Kanal	3.5±1.1	3.5		3.4±0.9	3.1	0.562	^m
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test							

4.1.4. F-18 FDG PET/BT'de Kolondaki Tuzaklar ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT

32 hastanın 13'ünde kolonda artmış F-18 FDG tutulumları izlendi. F-18 FDG PET/BT'de izlenen kolonik tutulumların SUVmaks değerleri ortalama 16.2 (8.6-28.2) saptandı. Söz konusu tutulumlar 4 hastada primer tümörün değerlendirilmesini

zorlaştıracak tarzda sigmoid kolona, 2 hastada anal kanala uzanım gösteriyordu. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de bu alanlarda tutulum izlenmedi. 4 hastada histopatolojik olarak doğrulanmış benign polipoid lezyonda malignite ile karışabilecek düzeyde artmış fokal yoğun FDG tutulumu izlenirken, bu alanların hiçbirinde FAPİ tutulumu saptanmadı.

4.1.5. Lenf Nodları

4.1.5.a. Lokorejyyonel Lenf Nodları: Lokorejyonel lenfatik istasyonlarda 9 hastada patolojik lenf nodu izlenmedi.

23 hastada BT görüntülerine göre metastatik kabul edilen lenf nodları saptandı. Patoloji verileri neoadjuvan tedavi sonrası sağlandığı ve evreleme sırasındaki durumu yansıtmayacağı için ihmal edildi. Bu lenf nodlarında Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de SUVmaks değerleri ortalama 4.9 ± 5.1 , medyan değer 2.2 (1.1-16.1) saptandı. F-18 FDG PET/BT'de SUVmaks değerleri ortalama 5.4 ± 5.4 , medyan değer 2.5 (1.1-17)) saptandı. Her hastanın en yoğun tutulum gösteren lenf nodunun SUVmaks değerleri kan havuzu SUVort değerleri ile oranlandığında TAO F-18 FDG PET/BT'de ortalama $3.1(\pm 3.0)$, Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de ortalama $2.8(\pm 2.8)$ hesaplandı. İki görüntüleme arasında lenf nodlarının SUVmaks ve TAO sayısal değerleri anlamlı farklılık göstermedi($p > 0.05$, $p > 0.05$). Lenf nodu olan ve olmayan hastaların primer tümör SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında Ga-68 FAPİ-04 PET'de de F-18 FDG PET'de de istatistiksel fark saptanmadı.

Hasta bazlı değerlendirmede 23 hastanın 10'unda her iki görüntülemeye de patolojik tutulum izlenmedi. 6 hastada iki görüntülemeye tutulum izlendi, lenf nodu evresi aynıydı. 4 (%12.5) hastada F-18 FDG PET/BT'de daha fazla sayıda lenf nodunda, daha yoğun tutulum gösterdi (H: 11, 14, 16 ve 22). 3 (% 9.4) hastada Ga-68 FAPİ-04 PET/BT daha fazla sayıda lenf nodunda, daha yoğun tutulum gösterdi (H 13, 15 ve 17)(Tablo 10).

Tablo 10: BT, F-18 FDG PET ve Ga-68 FAPİ-04 PET görüntülerinde nodal evre ve en büyük lenf nodu çapı

H	BT evre (N)	F-18 FDG (+) Evre (N)	Ga-68 FAPİ-04 (+) Evre (N)	Çap (cm)
1	N1b	N0	N0	0.7
2	N2a	N0	N0	0.7
3	N2a	N0	N0	0.8
4	N2a	N0	N0	0.6
5	N1b	N0	N0	0.5
6	N2a	N0	N0	0.4
7	N2a	N0	N0	0.3
8	N2b	N0	N0	0.7
9	N2b	N0	N0	1
10	N2b	N0	N0	1.5
11	N1b	N1a	N0	0.5
12	N2a	N2a	N2a	1.4
13	N2b	N0	N1a	0.7
14	N2b	N2b	N0	0.8
15	N2b	N1b	N2a	0.6
16	N2b	N2b	N2a	2
17	N2b	N1b	N2b	1.6
18	N2b	N1b	N1b	1.2
19	N2b	N2a	N2a	1.5
20	N2b	N2b	N2b	2.5
21	N2b	N2b	N2b	1.3
22	N2b	N2b	N0	1.2
23	N2b	N2b	N2b	1.3

4.1.6. Uzak Metastazlar

4.1.6.a. Ekstrapelvik Lenf Nodları: İki hastada ekstrapelvik lenf nodu saptandı. Bu hastalardan birinin ekstrapelvik lenf nodlarında iki görüntülemeye de yoğun tutulum izlenmiş olup fark saptanmazken, diğer hastada F-18 FDG tutulumu izlenirken Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlenmemiştir.

4.1.6.b. Karaciğer Metastazları: Beş hastada toplam 24 adet karaciğer metastazı saptandı. Patolojik tutulum gösteren metastatik karaciğer lezyonlarının ortalama($\pm$ SS) SUVmaks değerleri F-18 FDG PET/BT'de 9.5($\pm$ 3.7), Ga-68 FAPİ-04

PET/BT'de 9.1($\pm$ 4.9) hesaplandı. Lezyon SUVmaks değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ortalama TAO (SUVmaks metastaz/SUVort normal karaciğer) ise FDG PET'te 3.7($\pm$ 2.0), FAPİ PET'te 8.3($\pm$ 4.8) hesaplandı. TAO değerleri Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de, F-18 FDG PET/BT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p:0.008$) (Tablo 11).

Karaciğer metastazı saptanan 5 hastanın 2'sinde Ga-68 FAPİ PET/BT, F-18 FDG PET/BT'den daha fazla sayıda lezyon gösterdi. Hastaların birinde FDG PET'te 1, FAPİ PET'te 3, diğerinde FDG PET'te 2 FAPİ PET'te 5 lezyon izlendi.

Tablo 11: Karaciğer metastazlarında F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT semikantitatif verilerinin karşılaştırılması

	F-18 FDG PET/BT			Ga-68 FAPİ-04 PET/BT		p	
	Ort. $\pm$ ss	Medyan		Ort. $\pm$ ss	Medyan		
SUVmaks	9.5 $\pm$ 3.7	9.8		9.1 $\pm$ 4.9	8.5	0.382	^t
TAO Karaciğer	3.7 $\pm$ 2.0	3.3		8.3 $\pm$ 4.8	7.6	0.008	^t
^t Bağımsız örneklem t test							

4.1.6.c. Akciğer Metastazları: Beş hastada akciğer metastazı saptandı. 5 hastanın 3'ünde F-18 FDG SUVmaks değerleri daha yüksek saptandı (Tablo 12). Hastalardan birinde bilateral akciğer apeksinde sekel fibrotik değişiklik alanlarında orta düzeyde Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlendi. (Ga-68 FAPİ SUVmaks:4.4, F-18 FDG SUVmaks:1.9).

Tablo 12: Akciğer metastazlarının özellikleri

Boyut (cm)	F-18 FDG SUVmaks	Ga-68 FAPI-04 SUVmaks
2	22.0	13.2
1	3.1	1.7
1	14.5	10.5
0.7	2.8	2.9
0.4	0.7	0.9

4.1.6.d. Kemik Metastazları: 2 hastada izlenen kemik metastazında Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de yoğun tutulum izlenirken, F-18 FDG PET/BT'te belirgin tutulum izlenmedi. Lezyonların SUVmaks değerleri sırasıyla FAPI PET'te 6.3 ve 5.2; FDG PET'te 2 ve 2.7 olarak hesaplandı.

F-18 FDG PET/BT'de 2 hastada kemik iliğinde anemiye sekonder, reaktif diffüz artmış aktivite tutulumu izlenirken Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de patolojik tutulum saptanmadı.

6 hastada dejeneratif-osteofitik değişiklik alanında (FAPI SUVmaks: 13.6, 8.6, 8.3, 7.3, 6,9 ve 5.5), 2 hastada kemik kistinde (FAPI SUVmaks: 11.7 ve 4.4), 2 hastada kostada kırık hattında (FAPI SUVmaks: 7.2 ve 4.1) artmış Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenirken bu alanda patolojik F-18 FDG tutulumu izlenmedi.

Hastaların hiçbirinde başka diğer bir organda metastaz saptanmadı.

4.2. TEDAVİ YANITLARI VE PROGNOZA DAİR BULGULAR

22 hasta neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası ameliyat oldu. Operasyon sonrası primer tümörlerde patolojik inceleme Modifiye Ryan kriterlerine göre tedaviye yanıtı 3 hastada skor 0 (tam yanıt), 10 hastada skor 2 (kısmi yanıt), 5 hastada skor 3 (yanıt yok) olarak raporlamıştı. Neoadjuvan tedavi sonrası dış merkezde ameliyat olan 2 hastanın yanıt skorlarına ulaşamadı.

Ayrıca neoadjuvan tedavi sonrası, MR, endoskopi ve endoskopik biyopsi bulgularına göre tam yanıt gelişen 4 hasta "Bekle ve Gör" yaklaşımına göre ameliyat edilmeden takibe alındı. Bu grup da güncel literatür bilgisine göre benzer prognostik bulguları nedeniyle patolojik tam yanıt grubuna dahil edildi. Bu bulgularla birlikte neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren hasta sayısı 7 kabul edildi.

2 hasta ameliyatı reddettiği için, 2 hasta metastatik hastalık nedeniyle, 1 hasta operasyon öncesi ileus nedeniyle vefatı, 1 hasta komorbid hastalıkları nedeniyle ameliyat olmamıştı. 1 hasta kolonun diğer alanlarında, daha sonra tubuler adenom olduğu doğrulandı, eşlik eden hipermetabolik tutulumlar nedeniyle, 1 hasta prostata yönelik radyoterapi öyküsü nedeniyle neoadjuvan tedavi verilmeksizin ameliyat oldu.

Hastalar ortalama 596 (125-769) gün takip edildi. Takip süresi boyunca 8 (%25) hasta radyolojik olarak progrese oldu. Progresyona kadar geçen süre ortalama 365.8 (189-670) gündü. 1 hasta neoadjuvan tedavi sonrası operasyon hazırlığı yapılırken 125. günde ileus nedeniyle vefat etti. Hastalardan 2'si takip döneminde rektum kanseri nedeniyle vefat etti.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası patolojik olarak 7 (%31.8) hastada tam yanıt (skor 0), 10 (%45) hastada kısmi yanıt, 5 (%22) hastada zayıf yanıt raporlandı.

Hastalar tedaviye tam yanıtlılar ve yanıtsızlar (skor 2 ve 3) olarak gruplandırılıp analiz edildi.

Tam yanıt olan grupta F-18 FDG SUVmaks ile Ga-68 FAPI-04 SUVmaks değerleri arasında, F-18 FDG SUVort ile Ga-68 FAPI-04 SUVort değerleri arasında ve F-18 FDG SUVpik ile Ga-68 FAPI-04 SUVpik arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.158, p:0.362, p:0.596). Tam yanıt olmayan grupta (skor 2 ve skor 3) ise F-18 FDG SUVmaks ve SUVpik değerleri, Ga-68 FAPI-04 SUVmaks ve SUVpik değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0.013, p:0.019). SUVort değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı (p:0.200) (Tablo 13).

Tablo 13: Neoadjuvan tedaviye tam yanıtlı ve yanıtız grupta primer tümörün F-18 FDG SUV parametrelerinin Ga-68 FAPI-04 SUV parametreleri ile karşılaştırılması

	F-18 FDG PET/BT			Ga-68 FAPI-04 PET/BT		p
	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan	
Tam Yanıtlı (Skor 0)						
SUVmaks	22.7±4.8	23.4		14.7±3.7	15.9	0.158
SUVort	12.8±2.7	13.3		8.2±2.1	8.9	0.362
SUVpik	14.7±2.9	15.2		9.6±3.3	10.1	0.596
Yanıtsız (Skor 2 ve 3)						
SUVmaks	26.9±9.2	23.6		20.5±3.8	20.5	0.013
SUVort	14.4±5.6	13.2		11.7±2.4	12.0	0.200
SUVpik	18.3±5.6	17.5		15.1±3.7	15.3	0.019

Tam yanıtlı grupta Ga-68 FAPI-04 PET/BTde primer tümörün SUVort, SUVpik ve SUVmaks değerleri yanıtsız gruptan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). F-18 FDG PET/BT'de ise primer tümörün SUV değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 FAPİ-04 PET/BT SUV parametrelerinin tam yanıtlı ve yanıtız grupta karşılaştırılması

Primer Tumor	Tam Yanıt (+)			Tam Yanıt (-)		p	
	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		
SUVort							
FDG	12.8±2.7	13.3		14.4±4.6	13.2	0.431	^t
FAPİ	8.2±2.1	8.9		11.7±2.4	12.0	0.003	^t
SUVpik							
FDG	14.7±2.9	15.2		18.3±5.6	17.5	0.132	^t
FAPİ	9.6±3.3	10.1		15.1±3.7	15.3	0.003	^t
SUVmaks							
FDG	22.7±4.8	23.4		26.9±9.2	23.6	0.273	^t
FAPİ	14.7±3.7	15.9		20.5±3.8	20.5	0.003	^t
^t Bağımsız örneklem t test							

Tam yanıt olan ve olmayan grupta TAO kan havuzu, TAO kas, TAO sigmoid kolon, TAO anal kanal değerleri her iki çekimde de anlamlı farklılık göstermemiştir (tümü $p>0.05$). Tam yanıt olan ve olmayan grupta F-18 FDG TAO karaciğer değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Tam yanıt olan grupta Ga-68 FAPİ-04 TAO karaciğer değeri tam yanıt olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 15).

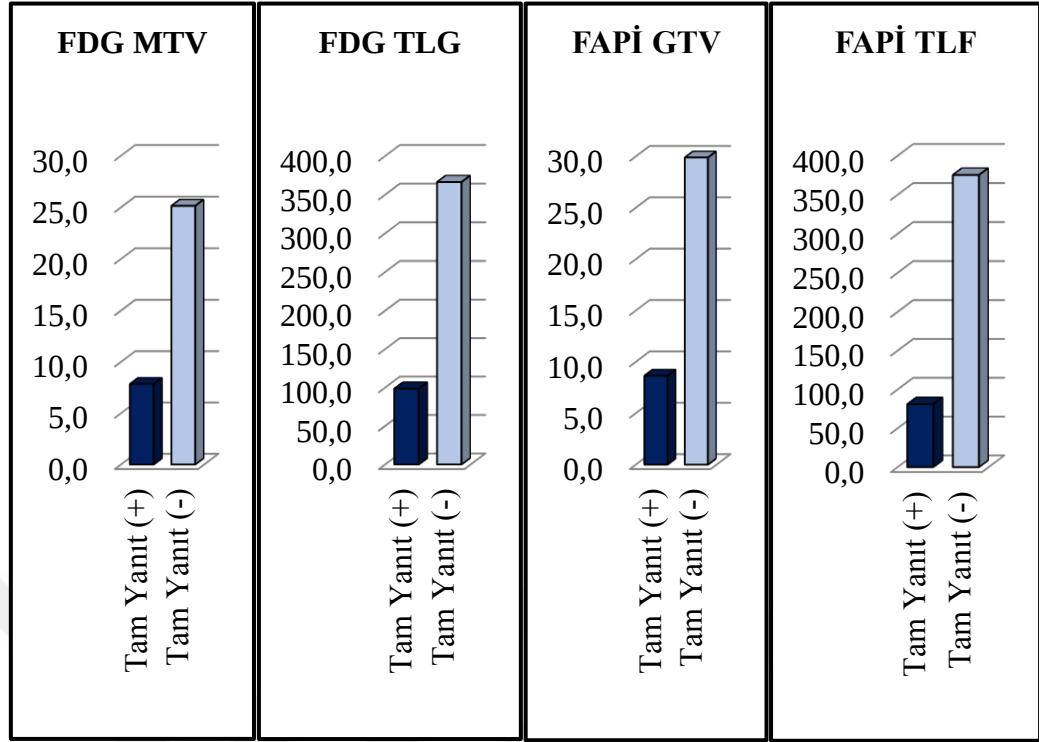
Tablo 15: Tam yanıt olan ve yanıtız grupta TAO değerklerinin karşılaştırılması

	Tam Yanıt (+)		Tam Yanıt (-)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
FDG TAO Kan Havuzu	12.9±5.1	12.5	14.8±5.6	13.7	0.193	^t
FAPİ TAO Kan Havuzu	8.3±4.7	7.3	13.1±5.8	12.6	0.069	^t
FDG TAO Karaciğer	9.6±2.3	9.8	11.3±3.9	10.5	0.291	^t
FAPİ TAO Karaciğer	12.5±6.1	13.8	24.3±10.8	22.6	0.014	^t
FDG TAO Kas	31.3±4.8	31.0	39.4±19.3	35.0	0.377	^m
FAPİ TAO Kas	11.4±4.3	11.0	14.7±3.9	14.0	0.111	^m
FDG TAO Sigmoid Kolon	7.0±4.8	4.8	4.2±2.1	4.3	0.067	^t
FAPİ TAO Sigmoid Kolon	6.9±2.8	6.0	9.5±3.7	9.0	0.112	^t
FDG TAO Anal Kanal	4.3±2.0	3.7	5.7±3.0	5.2	0.192	^m
FAPİ TAO Anal Kanal	2.8±1.0	3.0	3.9±1.0	4.0	0.062	^m
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney U test						

Tam yanıt olan grupta FDG MTV, TLG, FAPİ GTV, TLF değerkleri tam yanıt olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05) (Tablo 16) (Şekil 4).

Tablo 16: Tam yanıt olan ve olmayan grupta primer tümörüm hacimsel ve toplam tutulum parametrelerinin karşılaştırılması

		Tam Yanıt (+)		Tam Yanıt (-)		p	
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
FDG	MTV	7.8±5.0	10.2	25.1±12.4	18.2	0.001	^m
	TLG	98.6±61.4	132.1	366.3±251.0	312.3	0.012	^t
FAPİ	GTV	8.7±6.7	8.6	29.9±23.4	26.1	0.004	^m
	TLF	81.1±72.0	78.9	375.4±358.8	304.8	0.005	^m
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test							



Şekil 4: Tam yanıt olan ve olmayan grupta primer tümörün hacimsel ve total tutulum parametrelerinin grafiksel gösterimi

Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplarda progresyon gelişme oranı, tedaviye yanıt skoru anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$, $p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Müsinöz diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen gruplarda progresyon gelişme oranları

		Müsinöz Diferansiyasyon (-)				Müsinöz Diferansiyasyon (+)			p	
		n - %				n - %				
Progresyon	(-)	20		76.9%		4		66.7%	0.625	X ²
	(+)	6		23.1%		2		33.3%		
X ² Ki-kare test (Fischer test)										

Progrese olan 8 hastada progresyona kadar geçen süre ile primer tümörün F-18 FDG SUVort ($r:-0.55$), SUVpik ($r:-0.43$), SUVmaks ($r:-0.55$), TLG ($r:-0.07$), TAO

kan havuzu (r:-0.17), TAO karaciğer (r:-0.37), TAO sigmoid kolon (r:-0.24), TAO anal kanal(r:-0.47) değerleri arasında düşük-orta düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Progresyona kadar geçen süre ile primer tümörün Ga-68 FAPİ-04 SUVort (r:0.57), SUVpik (r:0.63), SUVmaks (r:0.67), TLF (r:0.2), TAO kan havuzu (r:0.58), TAO karaciğer (r:0.48), TAO sigmoid kolon (r:0.67), TAO anal kanal (r:-0.13) değerleri arasında düşük-orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Ga-68 FAPİ-04 SUVmaks ile F-18 FDG SUVmaks değerleri arasındaki fark ile progresyona kadar geçen süre arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r:0.76).

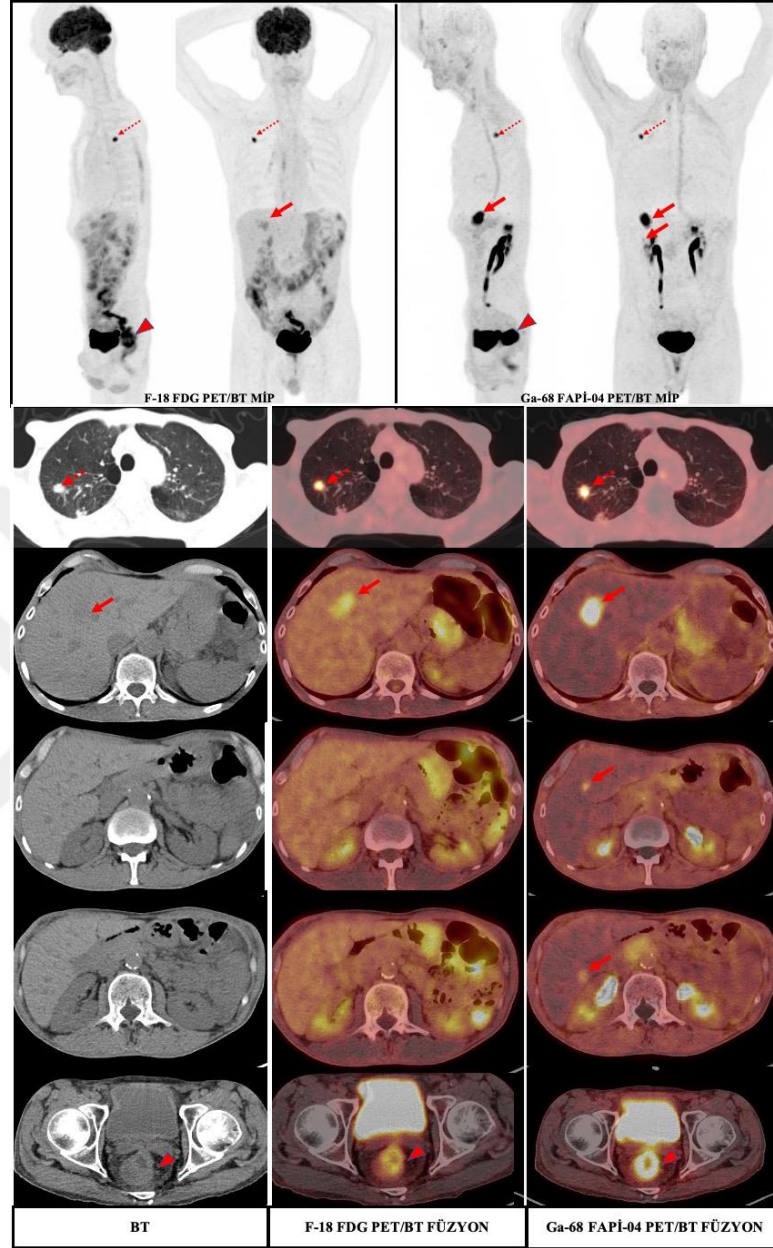
4.3. EK BULGULAR

6 hastada servikal/hiler alanda izlenen reaktif nitelikli lenf nodlarında artmış F-18 FDG tutulumu izlenirken Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlenmedi. Söz konusu lenf nodlarında ortalama SUVmaks değerleri FDG PET'te 6.8 (3.9- 12.8), FAPİ PET'te 2.8 (1.5-3.9) saptandı.

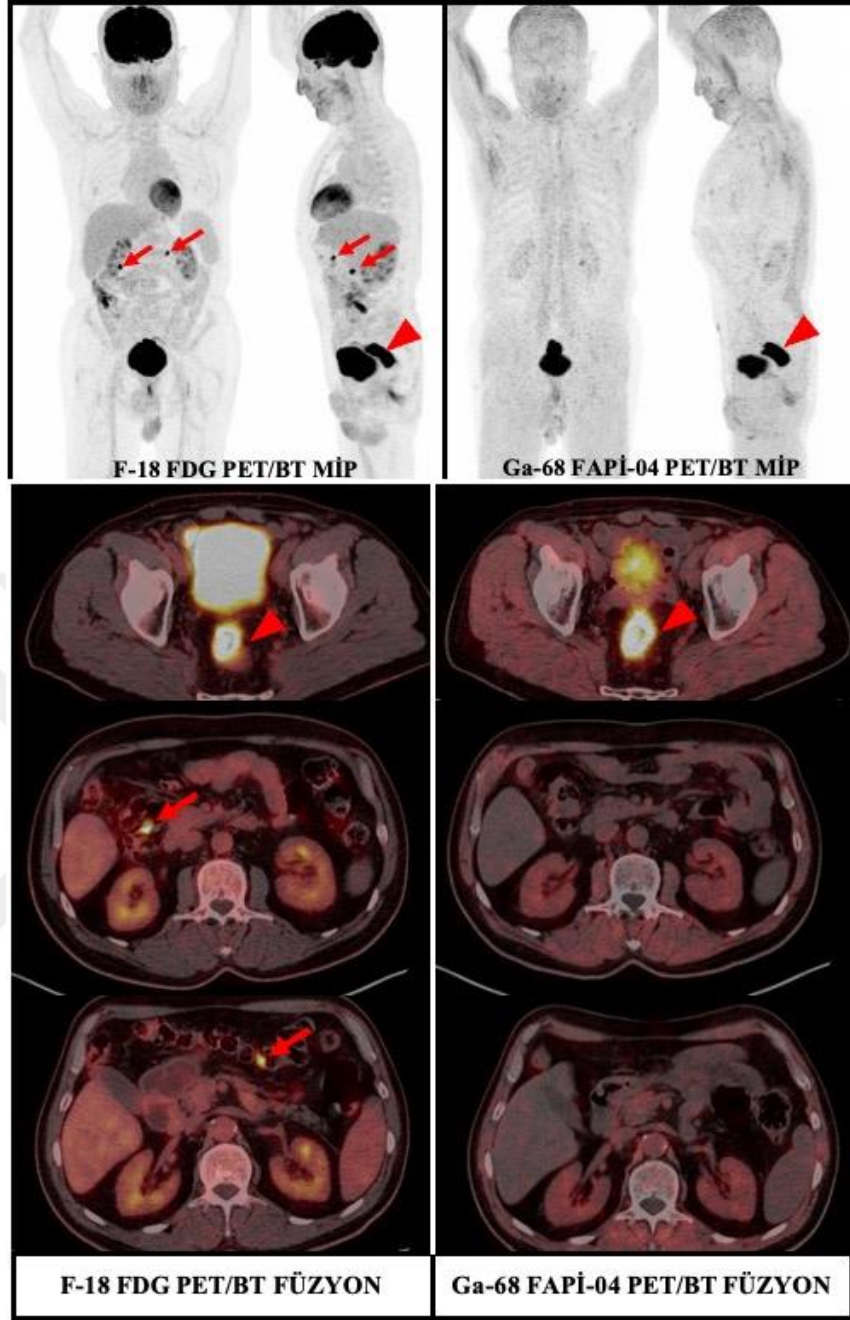
Hastalardan 2'sinde tiroidite bağlı Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlendi (FAPİ SUVmaks:6.2 ve 9.8). Tiroidektomi sonrası patolojik tanısı papiller karsinom olarak raporlanan tiroid nodülünde FDG PET'te daha yoğun artmış tutulum saptandı (FDG SUVmaks: 9.4, FAPİ SUVmaks:3.8). Çok yoğun F-18 FDG tutulumu, düşük düzeyde Ga-68 FAPİ-04 tutulumu gösteren bir nodül histopatolojik inceleme sonucu adenomatoid nodül tanısı aldı (FDG SUVmaks: 48.5, FAPİ SUVmaks:3.8).

Hastalardan birinde kahverengi yağ dokuda yoğun FDG tutulumu izlenirken FAPİ tutulumu izlenmedi (F-18 FDG SUVmaks:21.6).

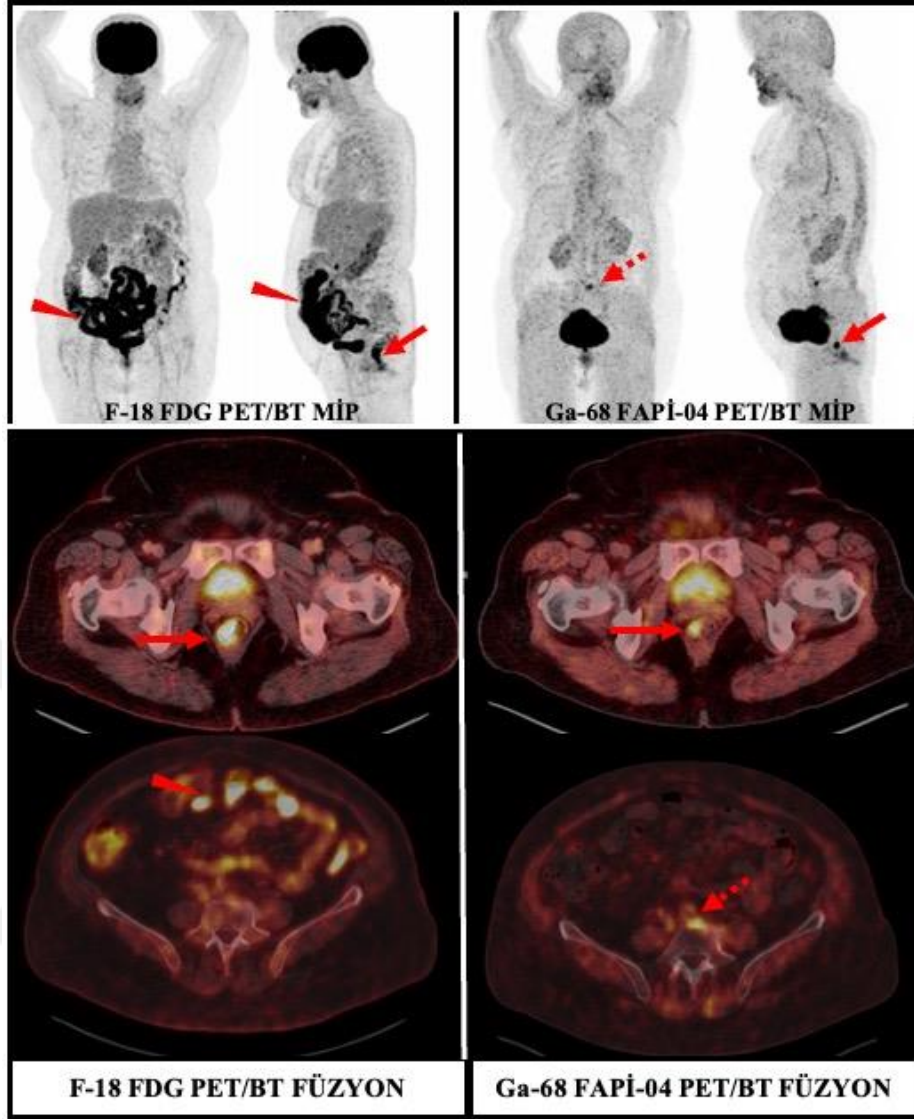
5. OLGU ÖRNEKLERİ



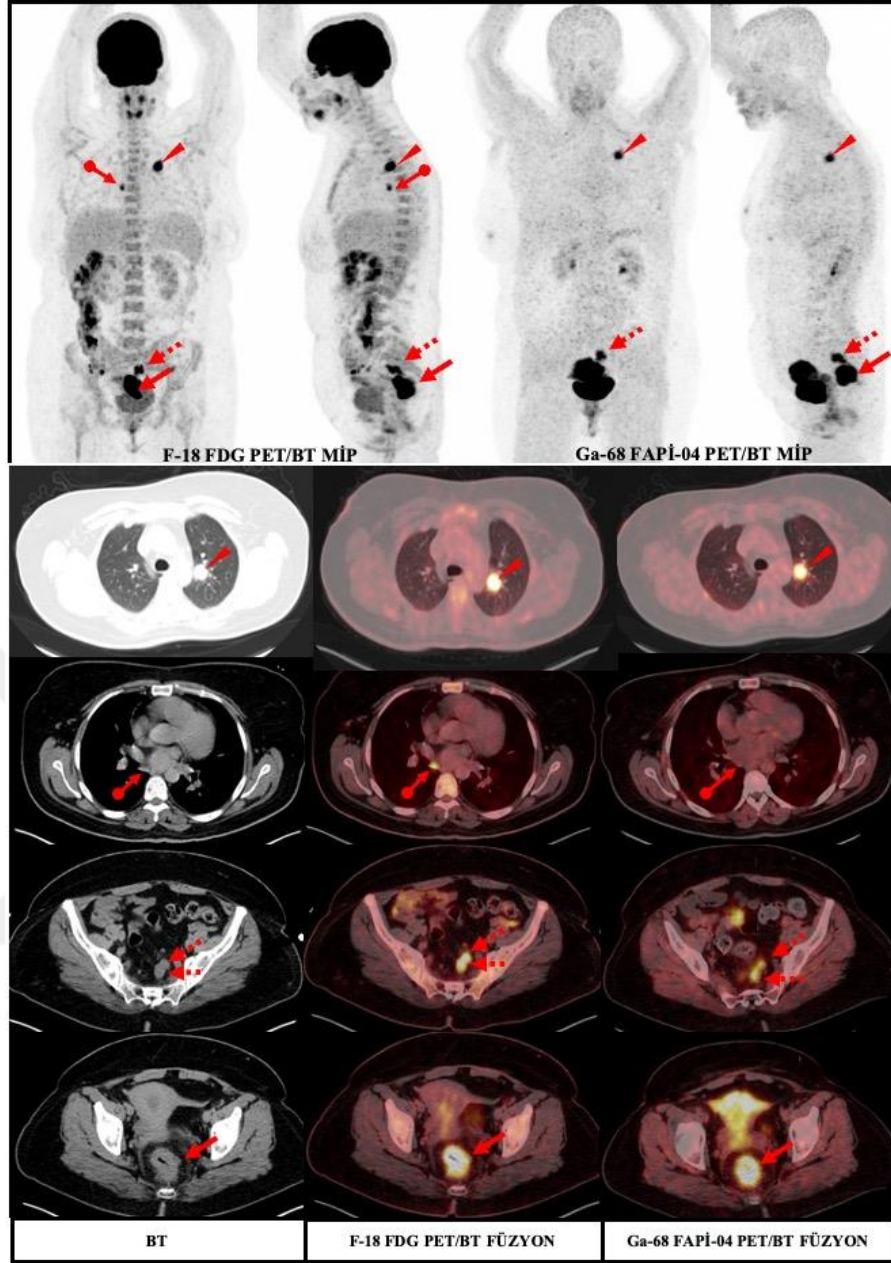
Şekil 5: Olgu Örneği 1. Elli dokuz yaşında erkek hastada primer rektum tümöründe (ok başı) ve akciğer metastazında (kesikli ok) FAPI PET'te daha yoğun olmak üzere her iki görüntülemelerde yoğun radyofarmasötik tutulumu izlendi. Karaciğerde Ga-68 FAPI-04 PET/BT 'de F-18 FDG PET/BT'de izlenmeyen 2 adet ilave metastaz izlendi (ok). Ayrıca F-18 FDG PET/BT'de izlenen kolonik aktivite tutulumlarının olmaması sebebiyle Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de tümör sınırlarının net seçilebiliyor olması ve anal kanalda düşük-orta düzeyde Ga-68 FAPI-04 tutulumu dikkat çekicidir.



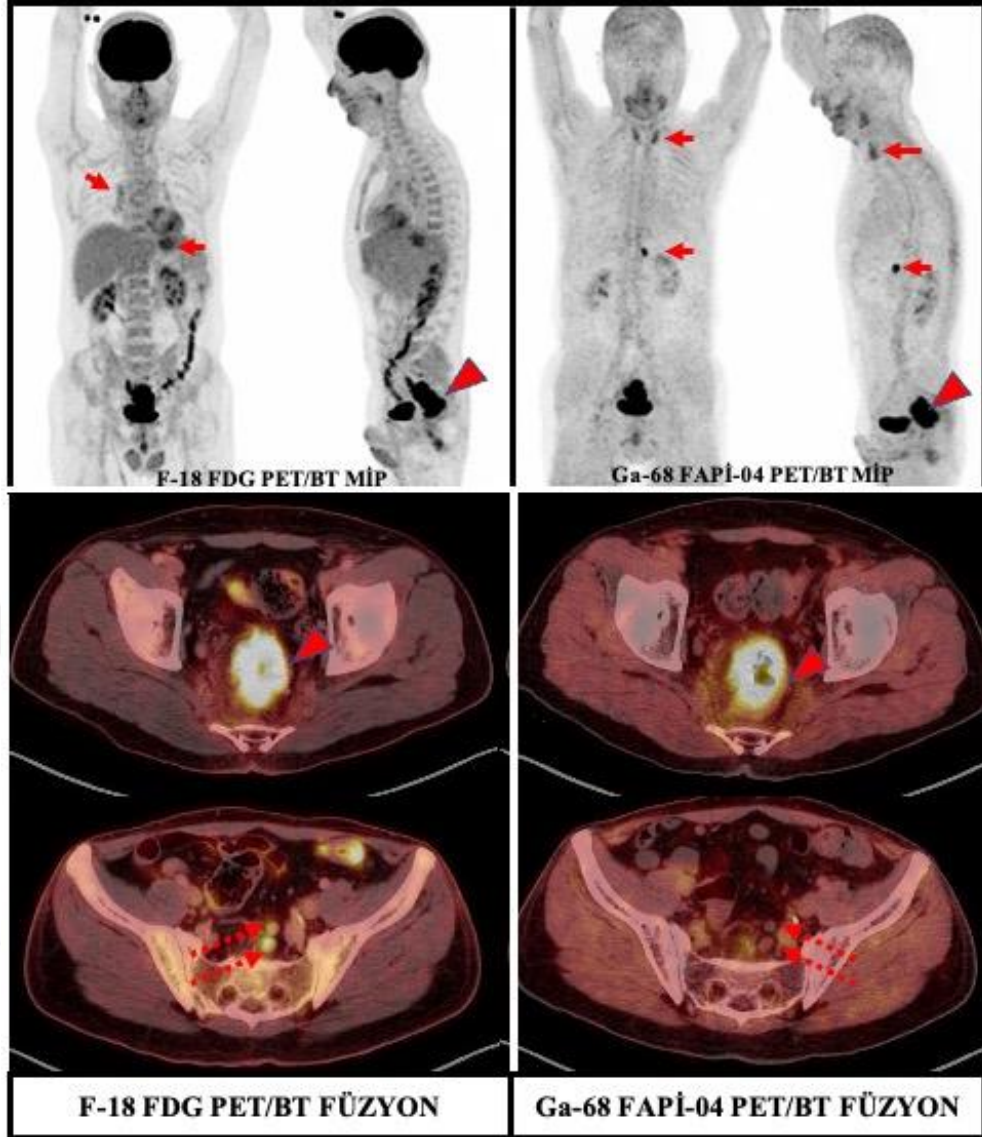
Şekil 6: Olgu Örneği 2. Altmış iki yaşında erkek hastada primer rektum tümöründe her iki radyofarmasötik ile yoğun tutulum izlendi (FDG SUVmaks:23.6 FAPI SUVmaks:23.8). Transvers kolonda F-18 FDG PET/BT'de 2 adet fokal F-18 FDG tutulum odağı Ga-68 FAPI-04 tutulumu göstermedi (FDG SUVmaks: 20.9 ve 12.7). Lezyonlar kolonoskopik olarak vizualize edilemedi ve hastaya neoadjuvan tedavi sonrası total proktokolektomi operasyonu yapıldı. Histopatoloji inceleme sonucu; rektumda adenokanser (T3N0), transvers kolonda 2 adet tubuler adenom olarak raporlandı. Artık kolostomili hastanın izlemi remisyonda devam etmektedir.



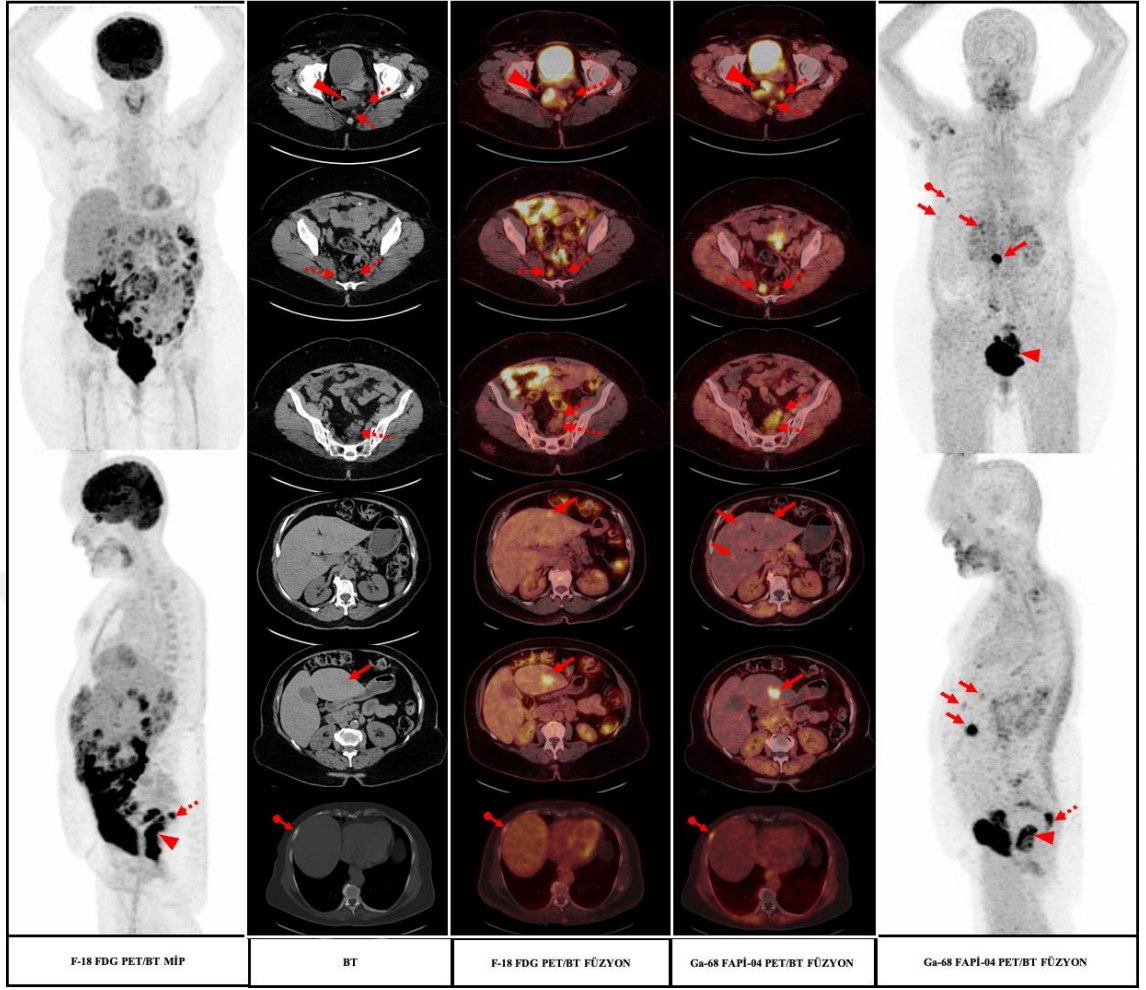
Şekil 7: Olgu Örneği 3. Altmış bir yaşında diyabet ve rektum adenokarsinomu tanılı kadın hastada Ga-68 FAPİ-04 PET/BT görüntülerinde F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla çok daha küçük bir alanda tümörü temsil eden yoğun aktivite tutulumu izlendi (SUVmaks FDG:27.5, FAPİ:12.3). Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastanın bağırsak segmentlerinde, yer yer tümörün tutulumundan fazla, yoğun F-18 FDG tutulumu izlenirken, Ga-68 FAPİ tutulumu izlenmedi (FDG SUVmaks 28.3). L5 vertebrada izlenen dejeneratif değişiklik alanında fokal Ga-68 FAPİ-04 tutulumu izlendi (SUVmaks:8.3). Hasta neoadjuvan kemoradyoterapiye tam yanıtı olup "Bekle-Gör" protokolü ile remisyonda takibi konvansiyonel görüntülemeler eşliğinde devam etmektedir.



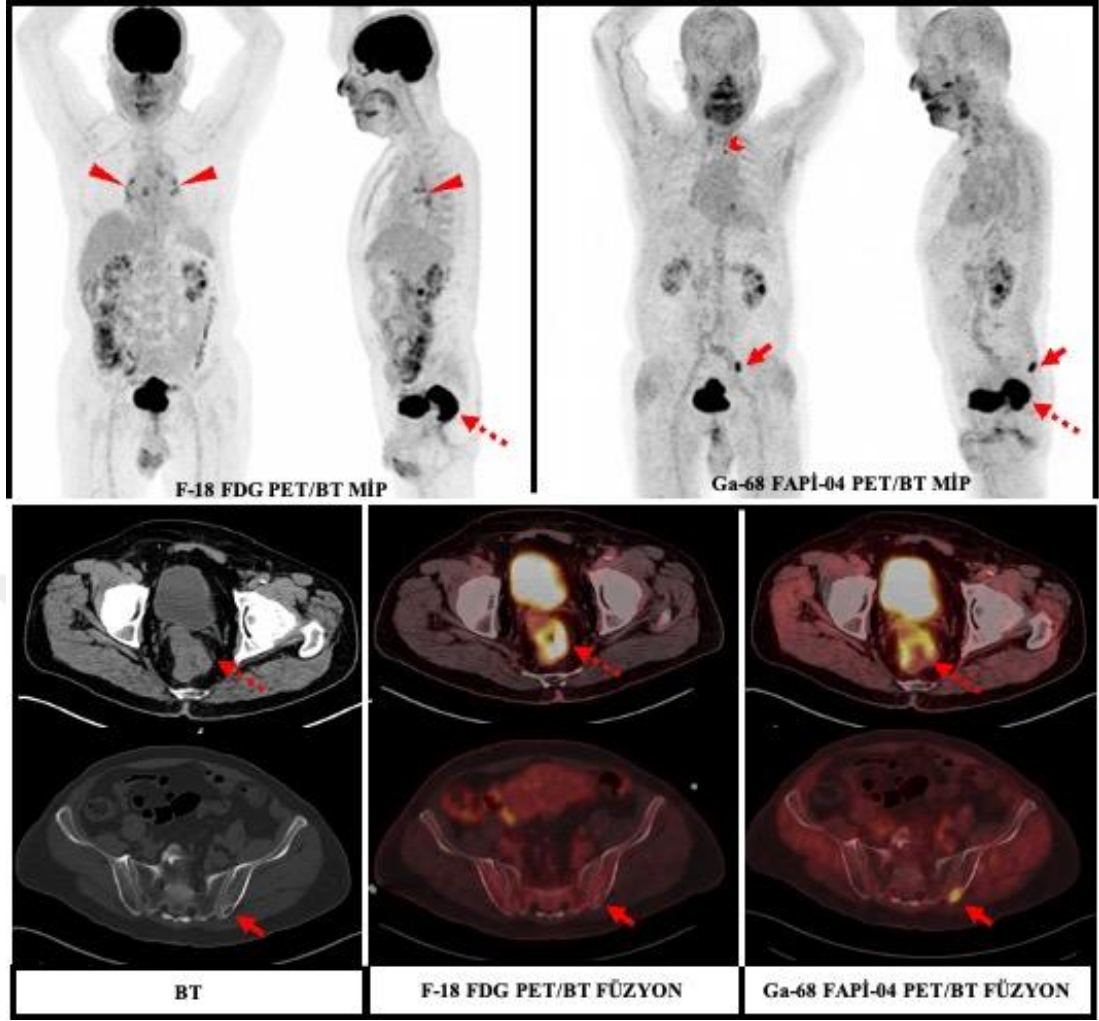
Şekil 8: Olgu Örneği 4. Kırk yaşında, rektum adenokarsinomu tanılı kadın hastada primer tümörde (oklar), akciğer metastazında (ok başları) ve bölgesel lenf nodlarında (kesikli oklar) her iki çekimde de yoğun tutulum izlendi. F-18 FDG PET/BT’de sağ hiler alanda izlenen lenf nodunda yoğun tutulum izlenirken, Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenmedi (noktalı oklar). İlave olarak F-18 FDG PET/BT’de çıkan kolondaki ve kemik iliğinde izlenen benign nitelikli tutulumlar Ga-68 FAPI-04 PET/BT’de izlenmemiştir. Kemoterapi sonrası yeniden evreleme amacıyla tekrarlanan F-18 FDG PET/BT’de primer tümör ve akciğer metastazında regresyon izlenirken, sağ hiler alandaki lenf nodu stabil olarak izlendi. Reaktif lenf nodu olarak değerlendirildi.



Şekil 9: Olgu Örneği 5. Elli altı yaşında erkek hastada, primer rektum tümöründe her iki radyofarmasötik ile yoğun aktivite tutulumu izlendi (ok başı). Pararektal, presakral alanda 1.3 cm'ye ulaşan metastatik multiple lenf nodlarında yoğun F-18 FDG tutulumu izlenirken (SUVmaks:7.6), Ga-68 FAPI-04 tutulumu görülmedi (SUVmaks:1.9) (kesikli oklar). Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de pankreasta fizyolojik fokal yoğun tutulum alanı ve tiroidite bağlı FAPI tutulumu; F-18 FDG PET/BT'de bilateral hiler reaktif lenf nodlarında ve midede enflamatuvar tipte düşük düzeyde FDG tutulumu izlendi (oklar).



Şekil 10: Olgu Örneği 6. Rektum müsinöz adenokarsinomu tanılı 67 yaşında kadın hastanın evreleme PET/BT görüntülerinde primer tümör alanında, anal kanala ve sigmoid kolona uzanım gösteren yoğun F-18 FDG tutulumu izlendi (ok başı). Ga-68 FAPI PET/BT'de daha küçük bir alanda primer tümörü temsil eden yoğun FAPI tutulumu izlendi (ok başı). Oral antidiyabetik kullanımına sekonder kolonik F-18 FDG tutulumları izlenirken Ga-68 FAPI-04'de bu tip tutulumlar izlenmemiştir. Metastatik lokorejyonel lenf nodlarında Ga-68 FAPI-04 PET'te F-18 FDG PET'e göre daha fazla sayıda ve daha yoğun radyofarmasötik tutulumu izlenmiştir (kesikli oklar). FAPI PET'te karaciğerde patolojik tutulum gösteren daha fazla sayıda lezyon (oklar) ve sağ 6. kosta anteriorunda belirgin FDG tutulumu göstermeyen sklerotik lezyon alanında artmış FAPI tutulumu izlendi (noktalı ok). Sağ omuz ekleminde artrit ile ilişkili FAPI tutulumu izlenmiştir.



Şekil 11: Olgu Örneği 7. Altmış yedi yaşında rektum müsinöz adenokarsinomu tanılı erkek hastada primer tümörde her iki radyofarmasötik ile yoğun tutulum izlendi (kesikli oklar). F-18 FDG tutulumu gösteren hiler-mediastinal reaktif lenf nodlarında Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenmedi (ok başları). Sol sternoklaviküler artritis alanında Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlendi (çentikli ok). Bu hastada çarpıcı olan sol iliak kemik posteriorda MR ile de doğrulanmış benign kemik kistinde belirgin F-18 FDG tutulumu izlenmezken yoğun Ga-68 FAPI-04 tutulumu izlenesidir (oklar). Her iki çekimde sol böbrekte izlenen fokal aktivite kaliksiyel idrar stazını temsil etmektedir.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda rektum kanserinde primer tümörün değerlendirilmesinde Ga-68 FAPI-04 PET/BT, benign sebepli kolonik aktivite tutulumlarının olmamasıyla F-18 FDG PET/BT'den üstün bulunmuştur. Hastaların tamamının rektum kanseri olması nedeniyle bu çalışma güncel literatürde bir ilk niteliği taşımaktadır. Bu sebeple karşılaştırmalı değerlendirmeler mevcut kolorektal kanser ve gastrointestinal kanser grupları ile yapılmış FAPI PET/BT çalışmalarına dayanacaktır.

Rektum kanserinde gelişen tedavi yaklaşımları ile beklenen yaşam süresi giderek uzamaktadır. Tedavi seçimi bu sebeple tümörü ortadan kaldırmak-hastalığın nüksünü engellemek dışında, sfinkter kontinansını sağlamak, pelvik taban bütünlüğünü korumak, genitoüriner fonksiyonları korumak, metastazlara gerektiğinde lokal tedaviler uygulamak gibi kompleks bir süreci içerir. Bu sürecin anahtar rolü de tabii ki görüntülemedir.

FDG PET/BT görüntüleme F-18 işaretli bir glukoz analoğu aracılığıyla olduğu için iyi bir görüntü kalitesi ve radyofarmasötik dağılımı elde edebilmek için optimal kan glukoz ve insülin seviyesi oluşturmayı gerektirir. En az 6 saat açlık, kullanılıyorsa insülin enjeksiyonunu insülinin tipine göre sürede ara vermek gerekir. Uygun kan glukoz seviyesini sağlamak özellikle diyabetik hastalarda kimi zaman zorlayıcı olabilmektedir. Diğer yandan kullanılan oral anti diyabetik ilaçlar kolonik mukozada F-18 FDG tutulumuna sebep olmakta, bu tutulumlar kolorektal tümörlü hastalarda değerlendirmeyi zora sokmaktadır. Ga-68 FAPI PET/BT için ise hiçbir hazırlığa gerek yoktur.

F-18 FDG PET'te fizyolojik karaciğer tutulumunun yüksek olması ile karaciğer metastazlarının saptanmasında yanlış negatif sonuçlar, lenf nodlarında düşük düzeyde tutulum izlenen ya da küçük boyutlularda rezolüsyon sınırları, akciğer metastazları solunumla birleştiğinde parsiyel volum etkisi gibi kısıtlılıklar ilgili alt başlıklarda tartışılacaktır (82).

Güncel kılavuzlarda rektum kanseri evreleme genellikle konvansiyonel yöntemlerle yapılır, F-18 FDG PET/BT'nin rolü genel bilgiler bölümünde bahsi geçen özel durumlar ile kısıtlanmıştır.

F-18 FDG PET/BT'nin kolorektal kanserlerde kullanımını kısıtlayan faktörleri Ga-68 FAPİ PET/BT ile aşacağımızı düşündüğümüz bu çalışmanın bulgularını bu sebeple alt başlıklarda F-18 FDG PET/BT ile karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır.

6.1. FİZYOLOJİK TUTULUMLAR VE ARKA PLAN AKTİVİTE

Çermik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; karaciğer ortalama SUVort değerleri F-18 FDG'de $2.48(\pm 0.47)$, Ga-68 FAPİ'de $1.48(\pm 0.76)$; kan havuzu SUVort değerleri F-18 FDG'de $1.74(\pm 0.46)$, Ga-68 FAPİ'de $1.59(\pm 0.44)$; kas SUVort değerleri F-18 FDG'de $0.71(\pm 0.21)$, Ga-68 FAPİ'de $1.13(\pm 0.31)$ saptanmıştır. Ga-68 -FAPİ'de F-18 FDG 'ye göre karaciğer SUVort değerleri anlamlı daha düşük, kas SUVort anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir. Kan havuzu SUVort değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (83). Çalışmamızda da benzer şekilde, Ga-68 FAPİ'de F-18 FDG 'ye göre anlamlı derecede daha düşük karaciğer SUVort değerleri, anlamlı derecede daha yüksek kas SUVort değerleri ve anlamlı fark göstermeyen kan havuzu SUVort değerleri saptandı. Çalışmamızda karaciğer ortalama SUVort değerleri F-18 FDG'de $2.4(\pm 0.4)$, Ga-68 FAPİ'de $1.1(\pm 0.4)$; kan havuzu SUVort değerleri F-18 FDG'de $1.9(\pm 0.4)$, Ga-68 FAPİ'de $1.9(\pm 0.4)$; kas SUVort değerleri F-18 FDG'de $0.7(\pm 0.1)$, Ga-68 FAPİ'de $1.4(\pm 0.1.3)$ saptandı.

Kratochwil ve arkadaşlarının 80 hastayı dahil ettiği çalışmada Ga-68 FAPİ PET/BT'de ortalama SUVort değerleri kan havuzu için 1.2, kas için 1.0, karaciğer için 1.7 bildirilmiştir (53). Gündoğan ve arkadaşlarının 49 hastada normal dokulardaki Ga-68 FAPİ-04 tutulumlarını tanımladığı çalışmada SUVort ortalama değerleri; karaciğer $0.8(\pm 0.3)$, kan havuzu $1.3(\pm 0.41)$, kas $1.1(\pm 0.43)$ seviyelerinde çalışmamıza benzer şekilde bildirilmiştir (84).

Rektum kanserinde sık metastaz bölgesi olan karaciğerde fizyolojik tutulumun F-18 FDG PET'e göre az olması Ga-68 FAPİ'nin bu bölgede duyarlılığını arttırmaktadır.

Çalışmamızda rektum tümörlerini değerlendirmede önemi olan komşu segmentleri de değerlendirildi.

Sigmoid kolonda SUVmaks medyan değeri F-18 FDG PET'te 5.7 (1.5-17.9), Ga-68 FAPİ PET'te 2.3 (1.2-5.7) saptandı, aradaki fark anlamlı bulundu. Literatürde benzer bir karşılaştırma bulunmamakla birlikte bu anlamlı fark Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'yi rektum tümörünü lokalize etmede ve tedavi sınırlarını belirlemede F-18 FDG PET/BT'den üstün kılmaktadır.

Anal kanal SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmasa da 7 hastada F-18 FDG'de, 5 hastada Ga-68 FAPİ'de diğer çekime göre belirgin artmış aktivite tutulumu izlendi. Kömek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rektal tümörlü 11 hastada anal kanalda yüksek F-18 FDG tutulumu izlenirken Ga-68 FAPİ tutulumu izlenmemiş, bu alanlar kolonoskopik muayene sonrası hemoroidal doku olarak rapor edilmiştir (85). Zheng ve arkadaşlarının 182 hastada benign lezyonlarda Ga-68 FAPİ tutulumlarını değerlendirdikleri retrospektif çalışmada ise 47 hastada (%25.8) kolonoskopi veya digital rektal muayene ile doğrulanmış hemoroidlerde düşük-orta düzeyde Ga-68 FAPİ tutulumu bildirilmiş, primer tümörlere göre anlamlı daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Bildirdikleri anal kanal SUVmaks medyan değeri 3.66(2.49-5.4), bizim çalışmamızdaki 5.7 (3.5-8.1) değerlere göre daha düşüktür (86).

Bu tablo hemoroidal dokularda inflamasyonun aktif olduğu dönemde FDG tutulumunun artmasını, kronik dönemde ise anal kanalın inflamatuvar süreçleri sebebiyle fibröz dokunun aktive olması ile FAPİ tutulumunun geliştiğini düşündürmektedir. Primer tümörün değerlendirilmesi hakkında bu konu tekrar ele alınacaktır.

6.2. PRİMER TÜMÖR

Kratochwil ve arkadaşlarının, 28 kanser tipinde, 36'sı kolorektal kanser olan toplam 80 hastalık grupta yaptığı Ga-68 FAPİ-04 PET/BT çalışması bu alandaki ilk çalışmalardan biridir. Kolon tümörleri için histopatolojik olarak en yoğun desmoplastik reaksiyon gösteren tümörlerden biri olmasına rağmen orta düzeyde Ga-68 FAPİ tutulumu (SUV: 6-12) göstermesi şaşırtıcı olarak tanımlanmıştır. Çalışmada görece düşük tutulumun sebebinin immünohistokimyasal çalışmaların daha erken hastalarda yapılması, PET/BT'nin ise metastatik ya da çeşitli tedaviler almış, rekürren hastalığı olan heterojen grupta yapılması kaynaklı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. SUVmaks değerleri Kratochwil ve arkadaşlarının bildirdiği değerlerden

belirgin yüksek çalışmamızın bulgularına göre bu hipotezin en azından rektum alt grubu için geçerli olmadığını söyleyebiliriz. Çalışmada kolorektal kanserlerde metastaz için ilk hedef olan karaciğerdeki düşük tutulum ile FAPİ'nin avantajı vurgulanmıştır (53).

Kömek ve arkadaşlarının 16'sı rektum kanseri olan 39 kolorektal kanser hastası ile yaptıkları çalışmada primer tümörü değerlendirmede duyarlılık ve özgüllük Ga-68 FAPİ PET/BT için % 100, F-18 FDG PET/BT için %100 ve %85.3 olarak bildirilmiştir. Tüm grupta primer tümörün SUVmaks değerleri ortalama F-18 FDG'de $18.93(\pm 10.14)$, Ga-68 FAPİ'de $11.54 (\pm 4.74)$ bulunmuştur. Çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde primer tümörün SUVmaks değerleri FDG PET'te daha yüksekken, TAO değerleri Ga-68 FAPİ PET'te daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p:0.008$). 16 hastalık rektum alt grubunda SUVmaks medyan değerleri F-18 FDG PET'te $14.45 (5.6-46.9)$, Ga-68 FAPİ PET'te $10.30 (2.60-18,8)$ olup, sağ kolon yerleşimli tümörlere göre rektum tümörlerinde TAO'yu anlamlı olarak daha düşük bildirmişlerdir (çalışmamızda SUVmaks F-18 FDG: $23.0 (11.9-56.5)$, Ga-68 FAPİ-04: $18.7 (9.9-33.2)$). Semikantitatif değerler bizim çalışmamızda yüksek olsa da SUVmaks ve TAO karşılaştırma sonuçları istatistiksel anlamlılık açısından benzerdir. Çalışmamıza benzer şekilde her iki görüntülemelerde hesaplanan MTV/GTV değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada benign polipoid kolonik lezyonlarda ve 14 hastada diffüz kolonik FDG tutulum alanlarında bizim hastalarımıza benzer şekilde FAPİ tutulumu saptanmadığı bildirilmiştir (85).

Li ve arkadaşları 28 mide, 12 kolon, 9 rektum, 2 apendiks olmak üzere toplam 51 gastrointestinal tümörlü hastayı dahil ettikleri çalışmada, Ga-68 FAPİ'de primer tümörlerin SUVmaks ve SUVort değerlerini F-18 FDG PET'e göre hafifçe düşük, TAO karaciğer ve TAO kan havuzu değerlerini anlamlı derecede yüksek bildirmiştir ($p>0.05$, $p>0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Bu çalışmada SUVmaks ve SUVort değerlerinin çalışmamızdan farklı olarak her iki görüntülemelerde birbirine yakın çıkmasının temel nedeni; hasta grubunun çoğunu oluşturan mide kanserinde Ga-68 FAPİ'nin F-18 FDG'ye bilinen üstünlüğüdür (87).

Prashanth ve arkadaşlarının çalışmasında 9'u rektum 29 kolorektal kanserde primer tümörlerde SUVmaks değerleri FAPİ'de FDG'ye göre daha yüksek bildirilmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (88).

Çalışmamızda müsinöz diferansiye rektum tümörlerinde SUVmaks ve SUVpik değerleri FDG PET'te FAPI PET'e göre anlamlı daha yüksekti. Müsinöz diferansiyasyon göstermeyen grupta ise anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu şimdiye kadar bildirilen müsinöz tümörlerde Ga-68 FAPI PET'in üstünlüğü üzerine kurulu çalışmalar ile çelişiyor gibi görünse de rektum yerleşimli müsinöz tümörlerin kolonun diğer kısımlarında yerleşimli tümörlerin aksine yoğun F-18 FDG tutulumu göstermesi ile açıklanabilir. F-18 FDG PET/BT'de 18 müsinöz ve 55 müsinöz olmayan rektum tümörünün karşılaştırıldığı bir çalışmada SUVmaks değerleri benzer ($p=0.5$), MTV ve TLG değerleri müsinöz grupta büyük tümör hacimlerine bağlı daha yüksek bildirilmiştir ($p:0.007$, $p:0.020$)(48). Bizim çalışmamızda da müsinöz diferansiye grup ve müsinöz olmayan grup karşılaştırıldığında benzer şekilde primer tümörün FDG SUVmaks değerleri arasında fark saptanmadı. Primer tümörün MTV, GTV, TLG, TLF, Ga-68 FAPI SUVmaks değerleri arasında da fark saptanmadı.

Lin ve arkadaşlarının kolorektal kanser grubunda yaptığı çalışmada tedavi almayan grupta SUVmaks değerleri ortalama Ga-68 FAPI'de $12.3 (\pm 4.6)$, F-18 FDG'de $14.1 (\pm 7.3)$ ile anlamlı farklılık göstermezken, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli grupta Ga-68 FAPI $11.4 (\pm 4.9)$, F-18 FDG'ye $7.9 (\pm 3.6)$ göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p:0.03$) (89). Ancak bahsi geçen müsinöz/taşlı yüzük hücreli patolojideki tümörlerin lokalizasyonu belirtilmemiştir. Bu çalışma dışındaki çalışmalarda da dahil edilen müsinöz tümörler düşük FDG tutulumu gösteren kolon ya da mide kaynaklı olması sebebiyle bulgular bizim hasta grubumuz ile uyuşmamaktadır.

Özetle çalışmamız primer tümörün semikantitatif verileri açısından literatürdeki tüm kolorektal tümörleri ya da gastrointestinal tümörleri birlikte değerlendiren çalışmalardan ayrılmaktadır. Primer rektum tümörlerinin SUVmaks, SUVort, SUVpik değerleri FDG PET'te FAPI PET'e göre yüksek olması ile hasta grubunun çoğunu rektum kanserinin oluşturduğu Kömek ve arkadaşlarının bildirdiği değerler ile benzerdir. Tümör arka plan oranının (çalışmamızda sigmoid kolona ve karaciğere göre) Ga-68 FAPI PET'te F-18 FDG PET'e göre anlamlı olarak daha yüksek saptanması güncel literatürde verilerimiz ile uyumludur.

Anal kanalda FAPI tutulumu daha önce Zheng ve arkadaşları değinmiş, primer tümördeki tutulumu göre düşük olduğunu bildirmiştir (86). Primer tümör

SUVmaks'ının anal kanal SUVmaks değerlerine oranı daha önce değerlendirilmemiş olup bu çalışmada TAO anal kanal F-18 FDG PET'te Ga-68 FAPI'ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p:0.02). Ancak bizim çalışmamızda da Ga-68 FAPI SUVmaks değerleri primer tümörde anal kanala göre anlamlı yüksek saptandığı için bunu bir kısıtlılık olarak değerlendiremeyiz (p<0.001).

6.3. KOLOREKTAL LEZYONLARDA BENİGN- MALİGN AYRIMI

Benign kolonik lezyonlarda F-18 FDG lezyonlarda tutulumu kolorektal bölgenin değerlendirilmesinde önemli zorluğa sebep olmaktadır. Kousgaard ve ark FDG tutulumu gösteren 549 rastlantısal lezyonun histopatolojik olarak incelendiğinde sadece % 54.3'ünün malign(76 hasta) ya da premalign(221 hasta) olduğunu bildirmiştir (90). Yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonların patolojik olarak doğrulanması gerekmekte ancak kolonoskopik olarak lezyonu bulmak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durum hastaları genişletilmiş cerrahiler veya üst basamak sistemik tedavilere itmekte, artmış mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir.

Chengfang ve arkadaşlarının FDG tutulumu gösteren lezyonlarda Ga-68 FAPI-04'ün maligniteyi ayırması ile ilgili 172 sıçan modelinde yaptığı prospektif çalışmada artmış FDG tutulumu gösteren lezyonlardan, 94 malign lezyonun 80'inde (%85.1) Ga-68 FAPI tutulumu izlenmiş, 78 benign veya premalign lezyonun 16'sında düşük düzeyde FAPI tutulumu raporlanmıştır. FAPI' nin FDG tutulumu gösteren lezyonlarda benign - malign ayrımını yapmada kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (91).

Daha önce bildirdiğimiz ailesel adenomatozis poliposis sendromu tanılı, 100'den fazla polipi (tubular adenom, tubulovillöz adenom ve yüksek grade displastik polipler) ve kolon adenokarsinomu olan görüntüleme sonrası patolojik olarak doğrulanan hastada, F-18 FDG PET/BT'de tüm lezyonlarda yoğun tutulum izlenirken, Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de yalnız malign tümöral lezyonda patolojik tutulum saptanmıştır (92). Ga-68 FAPI PET/BT'nin güncel yayınların tümünde tutarlı olarak kolonik lezyonlarda benign-malign ayrımını yapabildiği belirtilmiştir. Yüksek doğruluğu özellikle riskli hastalarda tarama metodu olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada 4 hastada yoğun FDG tutulumu gösteren, FAPI negatif benign polipoid lezyon izlendi. Hastalardan birine subsantimetrik 2 adet yoğun tutulum odağı nedeniyle neoadjuvan tedavi sonrası total proktokolektomi operasyonu yapılması Ga-

68 FAPİ BET/BT 'nin kolorektal tümörlerde sağlayacağı farkın dramatik bir örneğidir (Şekil 6).

6.4. LENF NODLARI

Rektum kanseri hastalarında lenf nodlarının tutulumu prognostik faktörlerden biridir, bu hastalarda lokal nüksü azalttığı için ameliyat öncesi neoadjuvan tedavi önerilir. Yanlış daha yüksek N evresinin belirtilmesi ise gereksiz operasyon öncesi tedavinin kısa dönemde proktit; uzun dönemde fekal inkontinans, ürogenital disfonksiyon gibi morbiditelerini arttıracaktır. Nodal tutulum endoskopik ultrasonografi, BT, MRG, F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilebilir. Bunlardan yumuşak doku kontrastı en yüksek olan MRG lenf nodlarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilse de duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (%58-77 ve %62-74). BT ve EUS de benzer doğruluk oranlarına sahiptir. 5 mm'den küçük lenf nodlarında metastatik tutulum farklı yayınlarda %50'lere varmaktadır. MRG ile normal raporlanan 5 mm ve daha küçük lenf nodlarının %15'inin metastatik olduğu, patolojik olarak da metastatik lenf nodlarının yarısını 5 mm'den küçük olduğu bildirmiştir (93,94).

F-18 FDG PET/BT'nin ise nodal tutulumu değerlendirmede özgüllüğü yüksektir ancak duyarlılığı düşüktür. İnflamatuvar süreçler ya da venöz pleksus yanlış pozitifliklere sebep olabilir. Ayrıca kullanımda olan cihazların düşük uzaysal ve kontrast rezolüsyonu 5 mm'den küçük lenf nodlarının değerlendirilmesini imkânsız kılar. Primer tümörün yoğun tutulumunun sebep olduğu artefaktlar bitişik lenf nodlarında tutulumun izlenmesini engelleyebilir (95). Bu tanısal yetersizlikler sebebiyle yeni bir yöneme ihtiyaç vardır.

Metastatik lenf nodları sıklıkla tümör stroması bulundurur. Polack ve arkadaşlarının evre 3, 73 kolon kanseri hastasında, 126 lenf nodunu histopatolojik olarak analiz ettikleri çalışmada metastatik lenf nodlarında, boyuttan bağımsız olarak, stromal komponentin yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir. 5 mm'den küçük çaplı metastatik lenf nodlarının (%25) tamamında stromal komponent izlenmiştir. Neoadjuvan tedavi alan (çoğunluğu rektum kanseri) hastalar dahil edilmemiştir. Bu sonuçlarla FAPİ PET/BT'nin kullanımının nodal değerlendirmeyi iyileştirebileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (96). 5 mm'den küçük lenf nodları görüntülemeye

PET/BT'de rezolüsyon sınırına takılsa da gelecekte kullanılabilecek FAPİ bağı teranostik ajanların etkinliği açısından önemlidir.

Lin ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladıkları çalışmada kolorektal kanserde metastatik pelvik lenf nodlarında Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de SUVmaks ve TAO değerleri, F-18 FDG PET'e göre anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir. Servikal-supraklaviküler ve torasik inflamatuvar/reaktif lenf nodlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde FDG tutulumu gösterirken FAPİ tutulumu göstermemesi vurgulanmıştır(89). Lenf nodlarını Kömek ve arkadaşları neoadjuvan tedavi almadan doğrudan cerrahiye giden 17 hastada, patolojik veriler eşliğinde analiz değerlendirmiştir. FAPİ pozitif lenf nodları metastaz olarak doğrulanmış, FDG pozitif, FAPİ negatif 1 lenf nodunda metastaz bildirilmiştir. FDG pozitif, FAPİ negatif lenf nodları bulunan 2 hastada metastatik lenf nodu saptanmamıştır. Cerrahi spesmenlerin sonuçları ile değerlendirildiğinde lenf nodlarında Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de duyarlılık %90, özgüllük %100, doğruluk %95, F-18 FDG PET/BT'de duyarlılık %80, özgüllük %81.8, doğruluk %80.5 bildirilmiştir. Ga-68 FAPİ PET'te lenf nodlarının SUVmaks ve TAO değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede F-18 FDG PET'ten daha yüksek bulunmuştur (85).

Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise 51 gastrointestinal kanserli hastada, lenf nodlarında iki görüntülemeye SUVmaks değerleri arasında fark yokken, TAO Ga-68 FAPİ'de anlamlı olarak daha yüksek belirtilmiştir. Lezyon bazlı analizde FAPİ daha fazla sayıda lenf nodu saptarken, hasta bazlı analizde sonuçlar benzer olarak bildirilmiştir (87).

Giesel ve arkadaşlarının yayınladığı 14'ü rektum 71 hastayı içeren çok merkezli retrospektif çalışmada lenf nodu metastazlarında, F-18 FDG PET/BT'de ve Ga-68 FAPİ PET/BT'de ortalama SUVmaks değerleri sırasıyla 11.17 ve 7.89(p=0.334); TAO(yağ doku) değerleri sırasıyla 24.8 ve 17.4 (p=0.132) bildirilmiştir. FDG PET/BT'de lenf nodlarında SUVmaks ve TAO Ga-68 FAPİ PET'ten yüksek saptanmakla birlikte arada anlamlı fark bulunmamıştır (97).

Lan ve arkadaşları lenf nodu metastazlarını sınıflayarak değerlendirdiğinde abdominal ya da torasik metastatik lenf nodlarının aksine pelvik lenf nodlarının Ga-68 FAPİ ve F-18 FDG SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (98).

Çalışmamızda rektum kanserinde nodal tutulumu olan hastaların operasyon öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi alması nedeniyle lenf nodları patolojik olarak doğrulanamamış, bu sebeple duyarlılık ve özgüllük belirtilmemiştir. Çalışmamızda lokorejyonel lenf nodlarının SUVmaks ve TAO değerleri iki çekim arasında Lan ve Giesel'in çalışmalarına benzer şekilde anlamlı farklılık göstermemiştir. 4 hastada F-18 FDG PET'te, 3 hastada Ga-68 FAPI PET'te daha yüksek nodal evre izlenmiştir. Mevcut verilerimizle rektum kanserinde nodal evrelemede Ga-68 FAPI PET/BT'nin FDG PET/BT'den üstün olduğu söylenemez.

Güncel literatürde belirtilen Ga-68 FAPI PET/BT 'nin lenf nodlarının değerlendirilmesine dair veriler görüldüğü üzere tam anlamıyla uyuşmamaktadır. Veriler küçük ve farklı tanı gruplarını içeren heterojen gruplardan sağlandığı için rektum kanseri hastalarını yansıtmayabilir. Rektum kanseri gibi lenf nodu evrelemenin kritik önem taşıdığı, mevcut yöntemlerin yetersiz kaldığı bir hasta grubunda, nodal hastalık şüphesi varsa güncel kılavuzlarda tavsiye edildiği üzere operasyon öncesi hastalar neoadjuvan tedavi aldığı için bu konu bir süre daha karanlık kalacaktır.

Çalışmamızda 6 hastada reaktif nitelikli servikal/hiler lenf nodlarında artmış F-18 FDG tutulumu izlenirken artmış FAPI tutulumu izlenmemiştir. Zheng ve arkadaşlarının 182 hastanın Ga-68 FAPI-04 tutulumu gösteren lezyonlarını retrospektif olarak analiz ettiği çalışmasında ise, 14 hastada 69 inflamatuvar lenf nodunda (mediasten:38, servikal:17, aksiller:8) artmış tutulum bildirilmiştir. İnflamatuvar lenf nodlarında Ga-68 FAPI SUVmaks medyan değeri 3.13 (1.39-11.74) saptanmış, genelde malign tutulumdan daha düşük seviyelerde olsa da değerlerin örtüştüğü hastalar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma bulguları sebebiyle Ga-68 FAPI'ye lenf nodları değerlendirilmesinde artık tümör spesifik denemeyeceği ve lenf nodlarında benign/malign ayrımı yapmakta doğruluğunun % 100 olmadığı, özellikle yoğun tutulum varlığında histopatolojik olarak doğrulamanın gerektiği belirtilmiştir (86). Demmert ve arkadaşları ise farklı tümör tiplerinde 18 hastanın lenf nodlarını patoloji veriler eşliğinde değerlendirmiş, F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla daha düşük oranda yanlış pozitifliğin olması sebebiyle Ga-68 FAPI PET/BT'nin doğruluğunun daha yüksek olduğunu bulmuştur (99).

Çalışma bulgularımız ve literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde benign/reaktif lenf nodlarında tutulum izlenmemesi ile Ga-68 FAPİ PET/BT, F-18 FDG PET/BT'den daha üstün bulunmuştur.

6.5. KARACİĞER METASTASTAZLARI

Kolorektal malignitelerde en sık parankimal metastaz alanı karaciğerdir. Hastaların en sık ölüm sebebi metastatik karaciğer hastalığıdır. Tedavi seçimini, dolayısıyla sağ kalım sonuçlarını değiştirebileceği için karaciğer metastazlarını doğru bir şekilde saptamak kritik önem taşır.

Karaciğerde fizyolojik FDG tutulumu bu alanın değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. 2015 yılında yapılan bir meta analizde, F-18 FDG PET/BT'nin kolorektal kanserde karaciğer metastazlarının saptanmasında hasta bazlı yüksek doğruluğa sahip olduğu, lezyon bazlı daha az doğruluğu olduğu bildirilmiştir. MR ile karşılaştırıldığında daha az duyarlı olduğu ancak hastaların %24'ünde tedavi yönetimini değiştirdiği saptanmıştır (100). Konvansiyonel görüntülemelere göre rezektabl karaciğer metastazı bulunan olguların F-18 FDG PET ile preoperatif değerlendirildiği Joyce ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre FDG PET klinik yönetimi %24 değiştirmiş, %8'inde yanlış pozitif, %15 hastada da yanlış negatif sonuç ile daha düşük evrelemeye sebep olmuştur (101).

Günümüzde karaciğer metastazları için MRG veya kontrastlı BT rutinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Güncel kılavuzlarda F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı, rezeksiyona aday metastatik hastalarda veya karaciğere yönelik radyoembolizasyon ya da kemoembolizasyon gibi lokal tedaviler düşünülen hastalar ile kısıtlanmıştır (43). Ga-68 FAPİ PET/BT'nin karaciğer dokusunda tutulum göstermemesi nedeniyle F-18 FDG PET/BT'ye üstünlüğü çok kez vurgulanmıştır.

Lin ve arkadaşlarının 35'i rektum, toplam 61 kolorektal kanserli hastanın değerlendirdiği çalışmada karaciğer metastazlarında SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, TAO değerleri Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de F-18 FDG PET/BT'ye göre anlamlı daha yüksek bildirilmiştir. Ga-68 FAPİ pozitif 30 karaciğer metastazının sadece 16'sı (%53.3) F-18 FDG PET/BT ile saptanabilmiştir (89). Şahin ve arkadaşlarının gastrointestinal tümörlerde karaciğer metastazlarını değerlendirdiği 31 hastanın dahil edildiği çalışmasında, hasta bazlı karşılaştırmada da lezyon bazlı

karşılaştırmada da Ga-68 FAPİ, F-18 FDG'ye göre tanısal üstün bulunmuştur. Karaciğer metastazlarında SUVmaks ve TAO değerleri tüm alt gruplarda Ga-68 FAPİ PET'te F-18 FDG PET'ten yüksek bildirilmiş ancak SUVmaks değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde FAPİ PET'te TAO FDG PET'e göre tüm alt gruplarda anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir. Ga-68 FAPİ PET/BT'de toplamda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla sayıda lezyon saptanmış (FAPİ n: 94, FDG n:71), hasta bazlı lezyon sayılarındaki fark anlamlı bulunmamıştır (102). Çalışmamızın bulguları bu çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda karaciğer metastazı saptanan 5 hastadan 2'sinde Ga-68 FAPİ PET/BT, F-18 FDG PET/BT'den daha fazla sayıda lezyon gösterdi. Karaciğer metastazlarında iki görüntüleme SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı, TAO değerleri Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de anlamlı olarak daha yüksekti. Bizim hastalarımızda klinik etki oluşmasa da ek lezyonların gösterilmesi tedavi yönetimini değiştirebileceğini göstermektedir.

Sirotik hastalarda gelişen fibrozis ile ilişkili tutulumun Ga-68 FAPİ PET/BT'nin bu hasta grubunda karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde kısıtlılığa yol açıp açmayacağı sorusunu akla getirmektedir (103). Sirotik karaciğerde Peng ve arkadaşlarının sirozun Ga-68 FAPİ PET/BT ile karaciğerdeki tümörlerin değerlendirilmesine olan etkisi hakkındaki çalışmasında 39 sirotik, 48 sirotik olmayan hastanın görüntüleri 2 radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Sirotik karaciğerde FAPİ ortalama SUVort değerleri 1.42(0.55-2.8), sirotik olmayanlara göre 0.45 (0.41-0.72) anlamlı yüksek bulunmuş (p:0.002), ancak intrahepatik tümör saptamadaki duyarlılığında fark saptanmamıştır (98% ve 93%). Hatta sirotik grupta Ga-68 FAPİ ile F-18 FDG karşılaştırıldığında, Ga-68 FAPİ PET/BT'nin duyarlılığı daha yüksek bildirilmiştir (%98 ve %41)(104). Karaciğer hemanjiyomu, fokal nodüler hiperplazi, adenom gibi benign hepatik nodüllerde Ga-68 FAPİ tutulumuna dair vaka bazlı bildiriler mevcuttur(105,106). Bu sebeple FAPİ PET/BT bulguları iyi bir anamnez ve kontrastlı BT, MRG gibi diğer yöntemler eşliğinde değerlendirilmelidir.

Özetle karaciğer metastazlarının saptanmasında yüksek tümör-arka plan oranları ile Ga-68 FAPİ PET/BT, F-18 FDG PET/BT'den üstündür. Bu özelliği onu FAPİ bağlı bileşikler ile radyonüklid tedaviler için iyi bir seçenek kılar.

6.6. DİĞER METASTAZLAR

Akciğerler rektum kanserinde karaciğerden sonra 2. en sık metastaz alanıdır. Alt rektum tümörlerinde, inferior ve orta rektal venlerin portal venöz sistemi atlayarak doğrudan vena cavaya drene olaması artmış akciğer metastazlarından sorumludur. Çalışmamızda 5 hastada saptanan akciğer metastazlarında SUVmaks değerleri 3 hastada Ga-68 FAPI PET/BT'de F-18 FDG PET/BT'ye göre daha yüksek saptandı. İki çalışma arasında akciğer metastazlarında tanısal fark izlenmedi. Güncel literatürde Ga-68 FAPI PET/BT'nin kolorektal kanserin akciğer metastazlarındaki yerine dair bir veri bulunmamaktadır. FAPI'nin pnömonide, epitelioid granülomda, tüberkülozda, slikozis nodülünde, inflamatuvar granülomda tutulum gösterdiği bildirilmiştir (107,108). İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalığının monitörizasyonu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (109,110). Çalışmamızda da hastalardan birinde bilateral akciğer apekslerinde izlenen sekel fibrotik değişiklik alanlarında artmış FAPI tutulumu izlenmiştir (Ga-68 FAPI-04 SUVmaks:4.4).

Çalışmamızda Ga-68 FAPI-04 PET/BT 2 hastada F-18 FDG PET/BT'de tutulum izlenmeyen ilave kemik metastazı gösterdi. Li ve arkadaşları kemik metastazlarında Ga-68 FAPI PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin tanısal değerini karşılaştırdığı sistematik gözden geçirmede Ga-68 FAPI-04'ün tanısal duyarlılığı F-18 FDG'den yüksek bulunmuş ancak yüksek yanlış pozitif tutulumların da daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (111). Biz de daha önce bildirildiği gibi, 2 hastada kemik kistinde, 2 hastada kırık hattında, 6 hastada dejeneratif-osteofitik değişiklik alanlarında artmış FAPI tutulumu izledik. FAPI PET kemik lezyonları için duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Tutulumların BT bulguları eşliğinde değerlendirilmesi uygundur.

Hastalarımızdan ikisinde reaktif kemik iliğine bağlı F-18 FDG tutulumu izlenirken Ga-68 FAPI tutulumu izlenmemiştir. Bu hastalar bize kemoterapi ya da kemik iliği stimulan tedavileri sonrası görülen F-18 FDG PET/BT'nin kısıtlılığının Ga-68 FAPI PET/BT ile aşılabileceğini, tedaviler arasında gecikmelere neden olmaksızın erken dönemde görüntülemeye izin verebileceğini düşündürmüştür.

Uterusun Ga-68 FAPI'de fizyolojik tutulum alanlarından biri olması rektum kanseri değerlendirmesindeki yerini düşündürse de hastalarımızın hiçbirinde kısıtlılığa neden olmamıştır.

6.7. FAPİ PET/BT RADYOTERAPİ ALANININ BELİRLENMESİNE REHBER OLABİLİR Mİ?

Liermann ve arkadaşlarının 6 radyasyon onkoloğu ile yaptığı, 7 lokal nüks pankreas kanseri hastasının radyoterapi alanının belirlenmesinde altın standart yöntem olan BT ile Ga-68 FAPİ PET/BT'yi karşılaştırdığı ve Ga-68 FAPİ PET/BT'nin üstün bulunduğu bir çalışma mevcuttur. Çalışma bulgularına göre BT üzerinden yapılan çizimlerdeki volümler uygulayıcıya göre %100'e kadar değişkenlik gösterebilmiştir. Ga-68 FAPİ PET'te eşik değer 2.0, otomatik oluşturulan GTV değerleri ile radyasyon onkologlarının manuel çizdiği volümler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca FAPİ tutulumu izlenen alanların daha düşük volümde olduğu, bu yoğun FAPİ tutulumu gösteren alanların tedaviye dirençten, migrasyondan sorumlu olduğu için bu alanlara daha yüksek dozlarda RT planlanarak, FAPİ görüntülemesi tabanlı intratümöral doz arttırımı/azaltımı ile tedavinin iyileştirilebileceği vurgulanmıştır (112).

Çalışmamızda da primer tümörün F-18 FDG MTV ve Ga-68 FAPİ GTV değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ancak kolonik tutulumların ve peritümöral enflamatuvar tutulumların olmaması ile lezyon sınırları Ga-68 FAPİ PET/BT'de daha net seçilebildi. Hastaların bir kısmında primer tümörde F-18 FDG PET'e göre daha küçük bir alanda Ga-68 FAPİ tutulumu izlendi (Olgu 3, Olgu 7).

Ga-68 FAPİ PET/BT'nin bu alanda kullanılması radyasyon onkologlarının işini kolaylaştırabilir, daha küçük alanlara daha yüksek dozların uygulanmasına olanak verip daha az komplikasyonla tedavi başarısını arttırabilir. Daha ötesi yapay zekâ otomatik modelleme yazılımları ile insan faktörünü en aza indirebilir.

6.8. FAPİ PET/BT NEOADJUVAN TEDAVİYE YANITI, PROGNOZU ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Lokal ileri rektum kanseri için total mezorektal eksizyon öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi standart tedavi rejimidir. Tedaviye yanıt önemli bir prognostik faktördür. Literatürde hastaların %10-40'ında neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt, %54-75 kısmi yanıt, geri kalan hastalarda zayıf yanıt görüldüğü bildirilmiştir (113,114). Bildirilen yanıt oranları bizim grubumuza benzer olduğu için genele uygun doğru bir örneklemimizin olduğunu söyleyebiliriz (skor 0: %31.8, skor 2: % 45.5,

skor3: %22.7). Patolojik tam yanıtli hastalarda lokal nüks, daha uzun sağkalım süresi saptanmıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları tam yanıt grubunda %90.5, kısmi yanıtta %78.7, zayıf yanıtta % 58.5 bildirilmiştir (115).

Tedavi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıtı öngörmek hasta yönetimini kişiselleştirerek iyileştirecektir. Özellikle tam yanıtli grubu öngörmek cerrahinin morbiditesi ve mortalitesinden hastaları koruyacak, erken evre(T1/2) hastalar için cerrahiye alternatif bir seçenek oluşturacaktır.

Birçok retrospektif çalışma ile kolorektal kanserde histopatolojik olarak primer tümörlerin tümör/stroma oranının (TSO, epitelyal hücrelerden oluşan kompartmanın stromaya boyutsal oranı) prognostik ve öngörücü değeri kanıtlanmıştır. Stroma yoğun tümörlü hastalarda hastalıksız sağ kalımın ve genel sağkalımın belirgin azaldığı bilinmektedir. Bu grupta agresif seyir nedeniyle TSO'nun tedavi seçiminde belirleyici olabileceği bildirilmiştir (116–118). Kolorektal kanserde FAP ekspresyonu ile konsensus moleküler subtip 4 (CMS4) arasında pozitif korelasyon bildirilmiş, bu molekül tedaviye direnç ve kötü prognozla ilişkili olduğu için FAPİ bağı radyonüklidlerle görüntülemenin de bu konuda fayda sağlayacağı umulmuştur (119).

Çalışmamızda, bu çalışmalardan yola çıkarak patolojide izlenen stromal komponentin Ga-68 FAPİ PET/BT'de prognostik bilgiler sağlayacağı hipotezi ile analizler gerçekleştirildi.

Literatürde Ga-68 FAPİ görüntüleme bulguları ile bu ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Hu ve arkadaşları özefagus kanseri tanılı 18 hastayı dahil ettiği çalışmada, tedavi öncesi F-18 FAPİ-04 PET/BT'de TAO kan havuzu değerlerinin yüksek olmasını kemoradyoterapiye cevapsızlık ile ilişkili bağımsız faktör olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada TAO kas ve SUVort değerlerinin tedaviye yanıtı olmayan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (120). Zhao ve arkadaşları lokal ileri özefagus kanserinde Ga-68 FAPİ PET/BT'nin GTV'si progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım süresi için bağımsız prognostik faktör olarak bildirmiştir. Çalışmada T4 tümörlerde T3 tümörlere göre SUVmaks, GTV değerleri anlamlı daha yüksek bulunmuştur (121).

Chen ve arkadaşları yakın dönemde yayınladıkları meme kanserinde Ga-68 FAPİ PET/BT'nin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı erken (2 kür) ve geç (cerrahiden 1 hafta önce) öngörmedeki yerini tanımladıkları çalışmada, tedavi sırasında FAPİ

tutulumdaki (SUVmaks, TAO ve 2 çekim arasındaki SUVmaks farkı) erken dönem değişiklikleri patolojik tam yanıtı öngörmek için güçlü parametreler olarak değerlendirmiştir. Ancak evreleme sırasındaki primer tümör SUVmaks değerleri ile patolojik tam yanıt arasında bir ilişkili bulunmamıştır (122).

Güncel literatürde Ga-68 FAPİ PET/BT'nin rektum kanserinde tedavi yanıtını öngörme değeri ya da prognostik bilgi sağlayıp sağlamadığı ile ilgili çalışma yoktur.

Çalışmamızda tam yanıtlu grupta Ga-68 FAPİ-04 PET/BT'de primer tümörün SUVort, SUVpik ve SUVmaks değerleri yanıtsız grup Ga-68 FAPİ-04 SUV değerlerinden anlamlı olarak daha düşük saptandı (tümü p:0.003). Tam yanıt olan ve olmayan gruplarda F-18 FDG SUV değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Tam yanıt olan grupta F-18 FDG SUV değerleri ile Ga-68 FAPİ-04 SUV değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Tam yanıt olmayan grupta (skor 2 ve skor 3) FDG SUVmaks ve SUVpik değerleri, FAPİ SUVmaks ve SUVpik değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti (p:0.013, p:0.019). Tam yanıt veren hastalarda primer tümörün MTV, TLG, GTV, TLF değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. F-18 FDG PET/BT'de primer tümörün SUV değerleri anlamlı farklılık göstermediği için TLG'deki farkın hacim (MTV) temelli olduğunu söylenebilir.

Basitçe ifade edecek olursak Ga-68 FAPİ-04 tutulumunun, Ga-68 FAPİ-04 SUV(maks, ort, pik) değerlerinin düşük olması tam yanıt ihtimalini arttırır. F-18 FDG SUV parametrelerinin tek başına öngörücü değeri yoktur ancak iki görüntüleme birlikte değerlendirildiğinde, F-18 FDG SUVmaks değerlerinin Ga-68 FAPİ SUVmaks değerlerine göre belirgin yüksek olması tedaviye yanıtsızlık ile ilişkilidir. MTV, TLG, GTV ve TLF değerlerinin düşük olması da tedaviye tam yanıt için öngörücü parametrelerdir.

Progrese olan hastalarda, progresyon gelişene kadar geçen gün sayısı ile primer tümörün F-18 FDG SUVmaks, SUVort, SUVpik parametreleri arasında orta düzeyde negatif, Ga-68 FAPİ SUVmaks, SUVort, SUVpik parametreleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptadık. Primer tümörün FAPİ SUVmaks-FDG SUVmaks farkı ile progresyonsuz sağ kalım arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer bir deyişle primer tümörde F-18 FDG tutulumu Ga-68 FAPİ-04 tutulumuna göre daha yüksek hastalar daha kısa sürede progrese olmuştur. F-18 FDG tutulumu Ga-68 FAPİ-04 tutulumuna göre belirgin yüksek hastalar hem neoadjuvan tedaviye daha az

yanıt vermiş hem de daha kısa sürede progrese olmuştur. Güncel literatürde bu tür bir ilişki henüz belirtilmemiş olup daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rektum kanserinde güncel tedavi algoritması gereği hastaların çoğunun cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi alması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. Özellikle lenf nodları hakkında yorumda bulunmak bu nedenle yanlış olacağından çalışma kısıtlanmıştır. Hasta sayısının azlığı çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Ayrıca neoadjuvan tedaviye patolojik yanıt skorlarına, müsinöz diferansiyasyona göre ya da progresyon gelişmesine göre sınıflandığında düşük sayıdaki örneklemeler alt grup analizlerinin değerini azaltmaktadır. Rektum kanserinin iyi prognozu 2 senelik takip süresini hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı değerlendirmek için yetersiz kıldı. Daha büyük hasta gruplarında daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

Rektum kanserinde Ga-68 FAPİ-04 PET/BT primer tümörü benign nedenli kolonik tutulumlar olmaksızın lokalize etmiş, bu özelliği ile F-18 FDG PET/BT'ye üstün bulunmuştur. Bu özelliği ile Ga-68 FAPİ-04 PET/BT rektum tümörlerinde ana tedavilerden biri olan radyoterapi alanının belirlenmesinde, cerrahi rezeksiyon sınırları için iyi bir rehberdir.

Rektum kanserinin en sık ve en mortal metastaz alanı olan karaciğerde fizyolojik tutulum göstermemesi, F-18 FDG PET/BT'den daha fazla lezyon saptanmasına neden olmuştur. Lokorejyonel lenf nodlarının evrelemesinde F-18 FDG PET/BT'ye üstün bulunmamıştır. Servikal/hiler reaktif lenf nodlarında tutulum göstermese de metastatik lenf nodlarındaki etkinliğini patolojik bulgular eşliğinde değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ga-68 FAPİ-04 PET/BT ilave lezyon göstermesiyle kemik metastazlarında daha duyarlı bulunmuş, ancak benign kemik lezyonlarında izlenen yoğun tutulumlar nedeniyle morfolojik bulgular eşliğinde değerlendirilmeyi gerektirir. Gösterdiği ilave metastazlar ile tedavi yönetimini değiştirebilir.

Neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörmede önemli bilgiler sağlar. Rektum kanserinde kullanımı ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları hastaların morbidite ve mortalitesini düşürecektir.

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 2018. 233–238 p.
2. Gartner LP. Textbook of Histology. 2017. 463–467 p.
3. Ross MH, Pawlina W. Histology A Text and Atlas. 6th ed. 2010. 597–604 p.
4. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy [Internet]. 15th ed. 2013. 220–226 p. Available from: <https://www.elsevier.com/books/sobotta-atlas-of-human-anatomy-vol-2-15th-ed-english/paulsen/978-0-7020-5252-1>
5. Dudek RW, Louis TM. High-Yield Gross Anatomy. 5th ed. 2014. 129–134 p.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
7. Bouvier A-M, Manfredi S. Epidemiology, risk factors and current screening in rectal cancer. Rev Prat. 2022;72(1):32–7.
8. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(3):145–64.
9. Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, Aigner F, D’Allens L, Allmer C, et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. JAMA Surg. 2021;156(9):865–74.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):385–98.
11. Lurie RH, Cancer C, Cooper HS. Rectal Cancer. 2022;
12. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Contin Updat Proj [Internet]. 2018; Available from: <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/breast-cancer-report-2017.pdf>
13. Guirguis-Blake JM, Evans C V, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA [Internet]. 2022 Apr 26;327(16):1585–97. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3337>
14. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al.

Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019 Feb 1;111(2):158–69. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>

15. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3775–82.
16. Network National Comprehensive Cancer. Colorectal Cancer Screening. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2023;59.
17. Hermanek P, Sobin LH. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2019. 156–191 p.
18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9.
19. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer New York LLC; 2017.
20. Martinelli E, Cardone C, Troiani T, Normanno N, Pisconti S, Sforza V, et al. Clinical activity and tolerability of FOLFIRI and cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer in the CAPRI-GOIM first-line trial. *ESMO Open*. 2016;1(6):1–8.
21. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* [Internet]. 2012;487(7407):330–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11252>
22. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Oct;48(10):1851–7.
23. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg*. 2002 Jul;236(1):75–81.
24. Huang B, Mo S, Zhu L, Xu T, Cai G. The survival and clinicopathological differences between patients with stage IIIA and stage II rectal cancer: An analysis of 12,036

patients in the SEER database. *Oncotarget*. 2016 Nov;7(48):79787–96.

25. Borgheresi A, Muzio F De, Agostini A, Ottaviani L, Bruno A, Granata V, et al. Lymph Nodes Evaluation in Rectal Cancer : Where Do We Stand and Future Perspective. 2022;1–26.
26. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018 Apr;28(4):1465–75.
27. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan;19(1):157–63.
28. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum*. 1998 Jul;41(7):839–45.
29. Kim HJ, Jo JS, Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Low Lymph Node Retrieval After Preoperative Chemoradiation for Rectal Cancer is Associated with Improved Prognosis in Patients with a Good Tumor Response. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):2075–81.
30. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3398–406.
31. Horvat N, Rocha CCT, Oliveira BC, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of rectal cancer: Tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics*. 2019;39(2):367–87.
32. Lord AC, Graham Martínez C, D’Souza N, Pucher PH, Brown G, Nagtegaal ID. The significance of tumour deposits in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;122:1–8.
33. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov;27(31):5131–7.

34. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosì M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2007 Aug;20(8):843–55.
35. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol.* 2016 Jan;47(1):4–19.
36. Hao C, Zhang G, Zhang L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;162:213–27.
37. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv22–40.
38. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb;22(5):1745–55.
39. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia.* 2003 Dec;58(5):667–72.
40. Lumachi F, Marino F, Orlando R, Chiara GB, Basso SMM. Simultaneous multianalyte immunoassay measurement of five serum tumor markers in the detection of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012 Mar;32(3):985–8.
41. Massihnia D, Pizzutilo EG, Amatu A, Tosi F, Ghezzi S, Bencardino K, et al. Liquid biopsy for rectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2019 Sep;79:101893.
42. Faletti R, Gatti M, Arezzo A, Stola S, Benedini MC, Bergamasco L, et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging. *Minerva Chir.* 2018 Feb;73(1):13–9.
43. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 2023;
44. O'Neill H, Malik V, Johnston C, Reynolds J V., O'sullivan J. Can the efficacy of [18 f]fdg-pet/ct in clinical oncology be enhanced by screening biomolecular profiles? *Pharmaceuticals.* 2019;12(1):1–15.
45. Kondo T, Oka T, Sato H, Shinnou Y, Washio K. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by *Helicobacter pylori* infection promotes development. *Int J Oncol.* 2009;35:547–57.

46. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2023 Jan;34(1):10–32.
47. Wnorowski AM, Menias CO, Pickhardt PJ, Kim DH, Hara AK, Lubner MG. Mucin-containing rectal carcinomas: Overview of unique clinical and imaging features. *Am J Roentgenol*. 2019;213(1):26–34.
48. dos Anjos DA, Habr-Gama A, Vailati BB, Rossi CB, Coturel AE, Perez RO, et al. 18F-FDG uptake by rectal cancer is similar in mucinous and nonmucinous histological subtypes. *Ann Nucl Med*. 2016;30(8):513–7.
49. Kuzet SE, Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2016;365(3):607–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x>
50. Monteran L, Erez N. The dark side of fibroblasts: Cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2019;10(AUG):1–15.
51. Paget S. The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast. *Lancet*. 1889;133(3421):571–3.
52. Virchow R. *Die Cellularpathologie*. 4th ed. Berlin; 1858.
53. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(6):801–5.
54. Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, Cardinale J, Finck R, Dabir M, et al. Diseases : A Perfect Symbiosis ? 2021;1–17.
55. Xin L, Gao J, Zheng Z, Chen Y, Lv S, Zhao Z, et al. Fibroblast Activation Protein- α as a Target in the Bench-to-Bedside Diagnosis and Treatment of Tumors: A Narrative Review. *Front Oncol*. 2021;11:648187.
56. Huang R, Pu Y, Huang S, Yang C, Yang F, Pu Y, et al. FAPI-PET/CT in Cancer Imaging: A Potential Novel Molecule of the Century. *Front Oncol*. 2022;12(May):1–12.
57. Eager RM, Cunningham CC, Senzer N, Richards DA, Raju RN, Jones B, et al. Phase II trial of talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Aug;21(6):464–72.

58. Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, Coleman IM, Nelson PS, LeBeau AM. Imaging Fibroblast Activation Protein Alpha Improves Diagnosis of Metastatic Prostate Cancer with Positron Emission Tomography. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020 Sep;26(18):4882–91.
59. Loktev A, Lindner T, Mier W, Debus J, Altmann A, Jäger D, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med [Internet]*. 2018 Sep 1;59(9):1423 LP – 1429. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1423.abstract>
60. Lindner T, Loktev A, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Debus J, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med [Internet]*. 2018 Sep 1;59(9):1415 LP – 1422. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/59/9/1415.abstract>
61. Loktev A, Lindner T, Burger E-M, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of Fibroblast Activation Protein–Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med [Internet]*. 2019 Oct 1;60(10):1421 LP – 1429. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/60/10/1421.abstract>
62. Lindner T, Altmann A, Krämer S, Kleist C, Loktev A, Kratochwil C, et al. Design and Development of ^{99m}Tc -Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ^{188}Re Therapy. *J Nucl Med [Internet]*. 2020 Oct 1;61(10):1507 LP – 1513. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/61/10/1507.abstract>
63. Giesel FL, Adeberg S, Syed M, Lindner T, Jiménez-Franco LD, Mavriopoulou E, et al. FAPI-74 PET/CT Using Either ^{18}F -AlF or Cold-Kit ^{68}Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med [Internet]*. 2021 Feb 1;62(2):201 LP – 207. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/62/2/201.abstract>
64. Zhao L, Niu B, Fang J, Pang Y, Li S, Xie C, et al. Synthesis, Preclinical Evaluation, and a Pilot Clinical PET Imaging Study of ^{68}Ga -Labeled FAPI Dimer. *J Nucl Med [Internet]*. 2022 Jun 1;63(6):862 LP – 868. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/63/6/862.abstract>
65. Moon ES, Elvas F, Vliegen G, De Lombaerde S, Vangestel C, De Bruycker S, et al.

Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA(5m) chelators. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2020 Jul;5(1):19.

66. Ballal S, Yadav MP, Moon ES, Kramer VS, Roesch F, Kumari S, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of [(68)Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi, and the head-to-head comparison with [(18)F]F-FDG PET/CT in patients with various cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jun;48(6):1915–31.
67. Toms J, Kogler J, Maschauer S, Daniel C, Schmidkonz C, Kuwert T, et al. Targeting Fibroblast Activation Protein: Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of an ^{18}F -Labeled FAP Inhibitor. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Dec 1;61(12):1806 LP – 1813. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/61/12/1806.abstract>
68. Moon ES, Van Rymenant Y, Battan S, De Loose J, Bracke A, Van der Veken P, et al. In Vitro Evaluation of the Squaramide-Conjugated Fibroblast Activation Protein Inhibitor-Based Agents AAZTA(5).SA.FAPi and DOTA.SA.FAPi. *Molecules.* 2021 Jun;26(12).
69. Imlimthan S, Moon E, Rathke H, Afshar-Oromieh A, Roesch F, Rominger A, et al. New Frontiers in Cancer Imaging and Therapy Based on Radiolabeled Fibroblast Activation Protein Inhibitors: A Rational Review and Current Progress. *Pharmaceuticals.* 2021;14:1023.
70. Slania SL, Das D, Lisok A, Du Y, Jiang Z, Mease RC, et al. Imaging of Fibroblast Activation Protein in Cancer Xenografts Using Novel (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine-Based Small Molecules. *J Med Chem.* 2021 Apr;64(7):4059–70.
71. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. ^{68}Ga -FAPi PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med* [Internet]. 2019 Mar 1;60(3):386 LP – 392. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/60/3/386.abstract>
72. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, Vauclin S, Mona C, Slavik R, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of ^{68}Ga -FAPi-46 PET Imaging in Cancer Patients. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Aug 1;61(8):1171 LP – 1177. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/61/8/1171.abstract>

73. Wang S, Zhou X, Xu X, Ding J, Liu T, Jiang J, et al. Dynamic PET/CT Imaging of (68)Ga-FAPI-04 in Chinese Subjects. *Front Oncol*. 2021;11:651005.
74. Bentestuen M, Nalliah S, Stolberg MMK, Zacho HD. How to Perform FAPI PET ? An Expedited Systematic Review Providing a Recommendation for FAPI PET Imaging With Different FAPI Tracers. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.11.003>
75. Fersing C, Bouhrel A, Cantelli C, Garrigue P, Lisowski V, Guillet B. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [(18)F]fluoride: Will [(18)F]AlF Replace (68)Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules*. 2019 Aug;24(16).
76. Lindner T, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Kleist C, Krämer S, et al. (18)F-labeled tracers targeting fibroblast activation protein. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Aug;6(1):26.
77. Zhou Z, Lu ZR. Molecular imaging of the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;113:24–48.
78. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong S-Y, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jan;26(3):368–73.
79. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JIL, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):10–20.
80. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro UJ, Silva e Sousa AHJ, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711–8.
81. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, Yeung HW, Gollub MJ, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):289–95.
82. Vikram R, Iyer RB. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2008 Oct;8 Spec No(Spec Iss A):S46-51.

83. Çermik TF, Ergü L N, Yilmaz BA, Mercanoğ Lu GL. Tumor Imaging with 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT: Comparison with 18F-FDG PET/CT in 22 Different Cancer Types. *Clin Nucl Med*. 2022;47(4):E333–9.
84. Gündoğan C, Güzel Y, Can C, Kaplan İ, Kömek H. FAPI-04 Uptake in Healthy Tissues of Cancer Patients in 68Ga-FAPI-04 PET/CT Imaging. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021.
85. Kömek H, Can C, Kaplan İ, Gündoğan C, Kepenek F, Karaoglan H, et al. Comparison of [68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [18F]FDG PET/CT in colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3898–909.
86. Zheng S, Lin R, Chen S, Zheng J, Lin Z, Zhang Y, et al. Characterization of the benign lesions with increased 68Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Ann Nucl Med [Internet]*. 2021;35(12):1312–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01673-w>
87. Li C, Tian Y, Chen J, Jiang Y, Xue Z, Xing D, et al. Usefulness of [68Ga]FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for the detection of primary tumour and metastatic lesions in gastrointestinal carcinoma: a comparative study. *Eur Radiol*. 2022;
88. Prashanth A, Kumar Ravichander S, Eswaran P, Kalyan S, Maheswari Babu S. Diagnostic performance of Ga-68 FAPI 04 PET/CT in colorectal malignancies. *Nucl Med Commun*. 2023;44(4):276–83.
89. Lin X, Li Y, Wang S, Zhang Y, Chen X, Wei M, et al. Diagnostic value of [68 Ga] Ga- FAPI-04 in patients with colorectal cancer in comparison with [18 F] F-FDG PET / CT. 2023;(January):1–13.
90. Kousgaard SJ, Gade M, Petersen LJ, Thorlacius-Ussing O. Incidental detection of colorectal lesions on (18) F-FDG-PET/CT is associated with high proportion of malignancy: A study in 549 patients. *Endosc Int open*. 2020 Dec;8(12):E1725–31.
91. Shangguan C, Yang C, Shi Z, Miao Y, Hai W, Shen Y, et al. 68Ga-FAPI-04 Positron Emission Tomography Distinguishes Malignancy From 18F-FDG-Avid Colorectal Lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2023;118(1):285–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.08.019>
92. Erol Fenercioğlu Ö, Yarıkkaya E, Beyhan E, Çermik TF, Ergül N. Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Screening Malignancy of Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Nucl Med*. 2023 Mar;48(3):e141–2.
93. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, Yoshioka T, Aizawa O, Saito Y, et al. The size of

regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 1993 Dec;54(4):252–4.

94. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May;227(2):371–7.
95. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Apr;6(2):172–84.
96. Polack M, Hagenaars SC, Couwenberg A, Kool W, Tollenaar RAEM, Vogel W V., et al. Characteristics of tumour stroma in regional lymph node metastases in colorectal cancer patients: a theoretical framework for future diagnostic imaging with FAPI PET/CT. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2022;24(9):1776–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02832-9>
97. Giesel FL, Kratochwil C, Schlittenhardt J, Dendl K, Eiber M, Staudinger F, et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of 68 Ga-FAPI and 18 F-FDG PET / CT in cancer patients. 2021;4377–85.
98. Lan L, Liu H, Wang Y, Deng J, Peng D, Feng Y, et al. The potential utility of [68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent—comparison with [18F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022;49(3):963–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05522-w>
99. Demmert TT, Pomykala KL, Lanzafame H, Pabst KM, Lueckerath K, Siveke J, et al. Oncologic Staging with 68 Ga-FAPI PET/CT Demonstrates a Lower Rate of Nonspecific Lymph Node Findings Than 18 F-FDG PET/CT . *J Nucl Med*. 2023;64(12):jnumed.123.265751.
100. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42(1):152–63.
101. Joyce DL, Wahl RL, Patel P V, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg*. 2006 Dec;141(12):1220–6; discussion 1227.
102. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, Sever ÖN, Çayırılı YB, Çimen U. Comparison of 68Ga-

- DOTA-FAPI and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol.* 2021;142(June).
103. Tatar G, Beyhan E, Erol Fenercioğlu Ö, Sevindir İ, Ergül N, Çermik TF. Ga-FAPI-04 PET / CT Findings in Patients with Liver Cirrhosis. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2023;32:146–9.
 104. Peng D, Cao J, Guo C, He J, Yang L, Zhang J, et al. Influence of Cirrhosis on (68)Ga-FAPI PET/CT in Intrahepatic Tumors. *Radiology.* 2023 Jun;307(5):e222448.
 105. Shang Q, Fu L, Pang Y, Meng T, Wu X, Sun L, et al. Increased [(68) Ga]Ga-FAPI uptake in focal nodular hyperplasia in a patient with sigmoid colon cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec;49(1):415–6.
 106. Sun Y, Cai X, Wang Z, Sun Y, Cheng J. Elevated 18 F-AIF-FAPI-04 Uptake in Hepatic Hemangioma. *Clin Nucl Med.* 2024 Jan;49(1):e25–7.
 107. Bentestuen M, Al-Obaydi N, Zacho HD. FAPI-avid nonmalignant PET/CT findings: An expedited systematic review. *Semin Nucl Med [Internet].* 2023;53(5):694–705. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.02.001>
 108. Watabe T, David IR, Kimura T, Hiroshima T, Tatsumi M, Naka S, et al. Epithelioid granuloma mimicking lung cancer showed intense uptake on [(18)F]FAPI-74 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Oct;
 109. Rosenkrans ZT, Massey CF, Bernau K, Ferreira CA, Jeffery JJ, Schulte JJ, et al. [(68) Ga]Ga-FAPI-46 PET for non-invasive detection of pulmonary fibrosis disease activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Sep;49(11):3705–16.
 110. Liu Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang J, Wu Y, Yang G, et al. (99m)Tc-Labeled FAPI SPECT Imaging in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Preliminary Results. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Oct;16(10).
 111. Li L, Hu X, Ma J, Yang S, Gong W, Zhang C. A systematic review of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [(18)F]FDG PET/CT in the diagnostic value of malignant tumor bone metastasis. Vol. 12, *Frontiers in oncology.* Switzerland; 2022. p. 978506.
 112. Liermann J, Syed M, Ben-Josef E, Schubert K, Schlampp I, Sprengel SD, et al. Impact of fapi-pet/ct on target volume definition in radiation therapy of locally recurrent pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):1–13.
 113. Kokaine L, Gardovskis A, Gardovskis J. Evaluation and Predictive Factors of

Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep;57(10).

114. Shen W-C, Chen S-W, Wu K-C, Lee P-Y, Feng C-L, Hsieh T-C, et al. Predicting pathological complete response in rectal cancer after chemoradiotherapy with a random forest using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography radiomics. *Ann Transl Med*. 2020 Mar;8(5):207.
115. Walker AS, Zwintscher NP, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. *J Cancer*. 2014 Jan;5(1):44–57.
116. Zunder SM, Van Pelt GW, Gelderblom HJ, Mancao C, Putter H, Tollenaar RA, et al. Predictive potential of tumour-stroma ratio on benefit from adjuvant bevacizumab in high-risk stage II and stage III colon cancer. *Br J Cancer [Internet]*. 2018;119(2):164–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0083-0>
117. Sandberg TP, Stuart MPME, Oosting J, Tollenaar RAEM, Sier CFM, Mesker WE. Increased expression of cancer-associated fibroblast markers at the invasive front and its association with tumor-stroma ratio in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2019 Mar;19(1):284.
118. Huijbers A, Tollenaar RAEM, v Pelt GW, Zeestraten ECM, Dutton S, McConkey CC, et al. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jan;24(1):179–85.
119. Strating E, Wassenaar E, Verhagen M, Rauwerdink P, van Schelven S, de Hingh I, et al. Fibroblast activation protein identifies Consensus Molecular Subtype 4 in colorectal cancer and allows its detection by 68Ga-FAPI-PET imaging. *Br J Cancer*. 2022;127(1):145–55.
120. Hu X, Zhou T, Ren J, Duan J, Wu H, Liu X, et al. Response Prediction Using 18F-FAPI-04 PET/CT in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Nucl Med*. 2023;64(4):625–31.
121. Zhao L, Pang Y, Chen S, Chen J, Li Y, Yu Y, et al. Prognostic value of fibroblast activation protein expressing tumor volume calculated from [68 Ga]Ga-FAPI PET/CT in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2022;c(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-022->

05989-1

122. Chen L, Zheng S, Chen L, Xu S, Wu K, Kong L, et al. (68)Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT for the Early and Late Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Prospective Study. J Nucl Med. 2023 Dec;64(12):1899–905.

