

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MİDE, REKTUM VE KOLON KANSERİNDE TÜMÖR  
BELİRTEÇLERİNİN VE PET-BT'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Arzu KILIÇ GELEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2014



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MİDE, REKTUM VE KOLON KANSERİNDE TÜMÖR  
BELİRTEÇLERİNİN VE PET-BT'NİN PROGNOTİK ÖNEMİ

Dr. Arzu KILIÇ GELEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç.Dr. Murat DİNÇER

ESKİŞEHİR  
2014

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Arzu KILIÇ GELEN'e ait "Mide, rektum ve kolon kanserinde tümör belirteçlerinin ve PET-BT'nin prognostik önemi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Murat DİNÇER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Garip ŞAHİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Yard. Doç. Dr. Bülent YILDIZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../... tarih ve .../... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma, tez çalışmalarımda bilimsel katkı ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Murat Dinçer'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Emre Entok'a, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında görevli Arş. Gör. Muzaffer Bilgin'e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Gelen Kılıç, A. Mide, rektum ve kolon kanserinde PET-BT'nin ve tümör belirteçlerinin prognostik önemi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2014.**

**Amaç:** Kolorektal kanserlerde birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı prognostik faktörler mevcuttur. Bu çalışmada, mide ve kolorektal kanser (KRK) hastalarında prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca tümördeki ve/veya metastatik organdaki SUVmax değeri ve tümör belirteçleri ile yaşam süreleri arasındaki ilişki ve tümördeki SUVmax değerinin histolojik ve klinik bulgularla ilişkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2000-Ocak 2014 tarihleri arasında kolonoskopik ve endoskopik biyopsi ile kanıtlanmış kolorektal ve mide kanser tanısı olan, PET/BT'leri çekilmiş ve tümör belirteçleri bakılmış 214 hastanın klinik, patolojik ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Hastaların 81'i kadın, 133'ü erkekti. 214 hastanın 205'i kolorektal kanser; 9'u mide kanseriydi. Kolorektal kanserli hastaların yaş ortalaması 60.6; mide kanserli hastaların yaş ortalaması 62.1 idi. Kolorektal kanser tanılı hastalarda ortalama HSK süresi 40.1 ay, ortalama GSK süresi 105.8 ay idi. Mide kanser tanılı hastalarda ise ortalama HSK süresi 4 ay, ortalama GSK süresi 19.8 ay idi. Kolorektal kanserde yaş  $\geq 55$  olması, lenfatik invazyon varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, metastaz yeri, cerrahi sınır pozitifliği, tanı anında ve tedavi sonrası CA19-9 yüksekliğinin GSK süresini anlamlı şekilde etkilediğini bulduk. Kolorektal kanserde PET/BT ile yapılan evrelemede kemik ve lenf nodunda SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda anlamlı şekilde GSK süresini daha kısa bulduk. Diğer metastatik organlardaki SUVmax değerleri ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Tanı anındaki CEA ve CA19-9 düzeyleri ile tümördeki SUVmax değerleri arasında pozitif korelasyon saptadık ancak anlamlı düzeyde değildi. **Sonuç:** Kolorektal kanserli hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede anatomik yanıt henüz oluşmadan metabolik yanıtın değerlendirilebilmesi ve uzak metastazların tespit edilebilmesi nedeniyle PET/BT'nin kullanılması prognozu belirlemede doğru bir yaklaşım olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, mide kanseri, SUVmax, PET/BT, CEA

## ABSTRACT

**Gelen Kılıç, A. Prognostic value of tumor markers and PET/CT in gastric, rectal and colon cancer. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine. Specialty Thesis in Medicine. Eskişehir, 2014.**

**Objective:** There are many biological, genetic, molecular, and tissue derived prognostic factors for colorectal cancers (CRCs). In this study we aimed to evaluate the prognostic factors in patients with gastric and CRCs. And also we aimed to investigate the correlation between SUVmax value in primary tumor site or metastatic region and tumor markers with disease survey, and we also studied the relationship between the SUVmax value of primary tumor and its histological or clinical findings. **Material Method:** 114 patients that proved to have colorectal and gastric cancer by endoscopic or colonoscopic biopsy between January 2000 and January 2014, clinical, pathological and demographic features retrospectively investigated. **Findings:** 81 of patients were women and 133 were men. 205 of 214 patients were CRCs, 9 patients were gastric cancers. Mean age of the colorectal cancer patients was 60.6, mean age of the gastric cancer patients was 62.1. In the cases with colorectal cancer mean disease free survival was 40.1 months, mean overall survival was 105.8 months. In the cases with gastric cancer mean disease free survival was 4 months, mean overall survival was 19.8 months. In this study we found that CRC patients overall survival was significantly effected by age  $\geq 55$  years, presence of lymphatic invasion, number of metastatic lymph nodes, site of metastasis, positive surgical margin, elevated CA 19-9 levels at the time of diagnosis and after treatment. Survival was significantly shorter at the patients that; bone and lymph node is SUVmax value  $\geq 5$  in staging of colorectal cancer with PET/CT. There was no significant relationship between other metastatic focus SUVmax value and survival time. We found positive correlation between the level of CEA and CA19-9 at the time of diagnosis and tumor SUVmax level but this finding was not statistically significant. **Conclusion:** Usage of PET/CT would be an appropriate approach to determine prognosis in patients with colorectal cancer for treatment response since it allows the evaluation of metabolic response before the development of anatomic response and also allows the detection of distant metastasis.

**Key Words:** Colorectal cancer, gastric cancer, SUVmax, PET/CT, CEA

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kolorektal Kanser	4
2.1.1. Anatomi	4
2.1.2. Patogenez	6
2.1.3. Mikroskopik Özellikler	6
2.1.4. Moleküler Patogenetik Mekanizmalar	9
2.1.5. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.1.6. Klinik	17
2.1.7. Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler	17
2.1.8. Kolorektal Kanserde Tanı	24
2.1.9. Kolorektal Kanser Evrelemesi	34
2.1.10. Kolorektal Kanserlerde Tedavi	38
2.2. Mide	40
2.2.1. Anatomi	40
2.2.2. Epidemiyoloji	41
2.2.3. Etyoloji	41
2.2.4. Patogenez	42
2.2.5. Gastrik Adenokanserin Sınıflandırılması	42
2.2.6. Mide Kanseri TNM Evrelemesi	44
2.2.7. Tanı	45
2.2.8. Tedavi	48



	Sayfa
2.2.9. Prognoz	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Grubu	52
3.2. Sağkalım Sürelerinin Hesaplanması	52
3.3. Tümör Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	52
3.4. Hemogram	53
3.5. Kemoterapi Rejimleri	53
3.6. PET/BT Görüntüleme	54
3.7. PET/BT Görüntülerinin Yorumlanması	55
3.7. Veri Analizi	56
4. BULGULAR	57
4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	57
4.2. Tümörün Özellikleri	60
4.3. Kemoterapi Rejimleri	72
4.4. Hastalık Yanıtı	73
4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası PET/BT	74
4.6. Sağkalım Değerleri	77
4.6.1. Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler	78
4.6.2. Kolorektal Kanselerde PET/BT İle Yapılan Evrelemede Metastaz Saptanan Organlardaki SUVmax Değerlerine Göre Sağkalım Analizleri	93
4.6.3. Kolorektal Kanselerde PET/BT' deki SUVmax Değerleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki	95
5. TARTIŞMA	98
6. SONUÇLAR	113
KAYNAKLAR	116

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACS	Amerikan Cancer Society
AFP	Alfa Feto Protein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Anti-EGFR	Anti-Epidermal Growth Faktör Reseptörü
APC	Adenomatöz Polipozis Coli
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAX	Bcl-2-associated X protein
BÇKKT	Baryumlu Çift Kontrast Kolon Tetkiki
BGO	Bizmut Germanat Oksit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Karbon
CA19-9	Karbonhidrat Antijen 19-9
CAP	College of American Pathologists
CEA	Karsino Embriyonik Antijen
CI	Kromozomal İnstabilite
cm	Santimetre
Cs	Sezyum
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
ÇRS	Tümörün Çevresel Rezeksiyon Sınırı
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
DNA	Deoksiribo Nükleik Asid
F	Flor
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
G	Grade
GA	Güven aralığı
Ge	Germanyum
GH	Growth Hormon
GİS	Gastrointestinal Sistem
GİST	Gastrointestinal Stromal Tümör
GLUT	Glukoz Transporter

GSK	Genel sağkalım
GSO	Gadalinium Oksiortosilikat
Gy	GRAY
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
HNPCK	Hereditier Non-Polipozis Kolon Kanser
HSK	Hastalısız sağkalım
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF	İnsulin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
i.v	İntravenöz
kEv	Kilo Elektronvolt
kg	Kilogram
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KRK	Kolorektal Karsinom
KT	Kemoterapi
LCCRT	Long-Course Chemoradiotherapy
LOH	Loss of heterozygoty ; allel kaybı
LSO	Lutesyum Oksiortosilikat
LVI	Lenfovasküler İnvazyon
MAC	Modifiye Astler-Coller Sınıflaması
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
mci	Miliküri
MDBT	Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MMR	Mismatch Repair Genes
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRK	Manyetik Rezonans Kolonografi
MSH	Mut S Protein Homolog
MSI	Mikrosatellit İnstabilite
MSI-H	Yüksek frekanslı mikrosatellite instabilite fenotipi
MSI-L	Düşük frekanslı mikrosatellite instabilite fenotipi

MSS	Mikrosatellit Stabil
N	Azot
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü
ng	Nanogram
O	Oksijen
P53	Protein 53
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi Entegre Bilgisayarlı Tomografi
PJS	Peutz-Jeghers Sendromu
PMS2	Postmeiotic Segregation Increased 2
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RT	Radyoterapi
SCRT	Short-Course Radiotherapy
SMAD	Mothers Against Decapentaplegic Homolog
SUV	Standart Uptake Değeri
SUVmax	Maksimum Standart Uptake değeri
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$
TME	Total Mezorektal Eksizyon
TNM	Tümör, lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi
TP53	Tümör Protein 3
TYHK	Taşlı yüzük hücreli karsinom
US	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
5-FU	5-Fluorourasil
18-FDG	18- Flourodeoksiglukoz

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Kolon Anatomisi	4
2.2. Adenom karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler	12
4.1. Yaşaya göre GSK eğrisi	79
4.2. Histolojik tipe göre genel sağkalım eğrisi	80
4.3. Müsinöz komponente göre GSK eğrisi	81
4.4. Grada göre GSK eğrisi	82
4.5. N evrelemesine göre GSK eğrisi	84
4.6. N evrelemesine göre HSK eğrisi	85
4.7. M evrelemesine göre GSK eğrisi	86
4.8. Metastaz yerine göre GSK eğrisi	88
4.9. Cerrahi sınıra göre HSK eğrisi	89
4.10. Cerrahi sınıra göre GSK eğrisi	90
4.11. Tedavi durumuna göre HSK eğrisi	91
4.12. Kemikteki suv-max değerine göre GSK eğrisi	93
4.13. Lenf nodundaki suv-max değerine göre GSK eğrisi	94

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kolorektal Kanser, Dünya, 2012	12
2.2. Kolorektal Kanser, Türkiye, 2012	14
2.3. Mide Kanseri, Türkiye, 2012	14
2.4. Kolon kanseri 5 yıllık sağ kalım oranları	18
2.5. Rektum kanseri 5 yıllık sağ kalım oranları	18
2.6. Tümör regresyon gradı	21
2.7. MAC:Modifiye Astler-Coller/AJCC-7 TNM ve Dukes Sınıflaması	35
2.8. Primer tümörün duvar invazyonu derinliğine göre sınıflaması	36
2.9. Bölgesel lenf nodu tutulumu sınıflaması	38
2.10. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılan rejimler	40
4.1. Cinsiyete göre hastaların dağılımı	57
4.2. Cinsiyete göre hastaların dağılımı	57
4.3. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı	58
4.4. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı	58
4.5. Hastaların CEA değerine göre dağılımı	59
4.6. Hastaların CEA değerine göre dağılımı	59
4.7. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı	61
4.8. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı	61
4.9. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı	61
4.10. Hastaların histolojik gradına göre dağılımı	62
4.11. Damar invazyonu varlığına göre hastaların dağılımı	63
4.12. Damar invazyonu varlığına göre hastaların dağılımı	63
4.13. Lenfatik invazyon varlığına göre hastaların dağılımı	64
4.14. Lenfatik invazyon varlığına göre hastaların dağılımı	64
4.15. Hastaların T evrelerine göre dağılımı	64
4.16. Hastaların cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre dağılımı	65
4.17. Hastaların cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre dağılımı	65
4.18. Hastaların tümör çaplarına göre dağılımı	66
4.19. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı	66

	Sayfa
4.20. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı	67
4.21. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı	67
4.22. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı	67
4.23. Hastaların nod evrelemesine göre dağılımı	68
4.24. Hastaların nod evrelemesine göre dağılımı	68
4.25. Hastaların M kategorisine göre dağılımı	69
4.26. Hastaların M kategorisine göre dağılımı	69
4.27. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı	70
4.28. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı	70
4.29. Hastaların evrelere göre dağılımı	71
4.30. Hastaların evrelere göre dağılımı	72
4.31. Kemoterapi alan hastaların kemoterapi rejimlerine göre dağılımı	73
4.32. Hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı	74
4.33. Hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı	74
4.34. PET/BT'de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri	75
4.35. PET/BT'de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri	75
4.36. Tedavi öncesi ve sonrası PET/BT'de saptanan metastaz ve/veya nüks olan organlardaki ortalama suv max değerleri.	77

## 1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseridir ve erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir (1). Kolorektal kanser için hastalığa yakalanma yaşı 50-75 arasında değişmekle birlikte yaş ilerledikçe oluşma riski artar. Lenfatik yayılım kolorektal kanserde en sık görülen yayılım şekli olup, hematogen yolla en çok yayıldığı organlar ise karaciğer (%60), akciğer (%50), kemik (%15) ve peritondur (%15) (2, 3).

KRK gelişiminde bireysel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlıklar önemli rol oynar. Ayrıca ekzojen faktörler olarak da kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi sayılmaktadır (4). KRK'ye karşı koruyucu faktörler arasında ise nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, lifli besinlerin yoğun tüketimi, hormon replasman tedavisi ve fiziksel aktivite üzerinde durulmaktadır (5). KRK'de prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları evre I'de %93, evre II'de %78, evre III'de %64, evre IV'de %8.1 olarak saptanmıştır (6). Ancak, hastalık evresi dışında daha birçok biyolojik, genetik, moleküler ve doku kaynaklı prognostik faktörler de mevcuttur. Bunlar arasında tümör boyutu, bölgesel lenf nodu sayısı, 2010 TNM sistemine göre satellit tümör birikimi olarak da tariflenen mezenterik lenf nodlarının varlığı, vasküler invazyon, küratif tedavi sonrası rezidüel tümör varlığı, pre-operatif CEA seviyesi, tümörün diferansiyasyonunu belirleyen histolojik grade ve neoadjuvan tedavi sonrası tümör progresyonu gibi faktörler yer almaktadır (7, 8).

Kolorektal kanserlerin tedavi seçenekleri arasında ise cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri, primer tümörün lokalizasyonu ve evresine göre modifiye edilerek tek başlarına veya kombine şekilde uygulanabilir. Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde ilk uygulanacak tedavi cerrahidir (9). Metastatik hastalık varlığında komplikasyon gelişiminde primer tümör rezeksiyonu yapılabileceği gibi, rezektable metastatik odaklara yönelik uygulanacak metastazektomi ile sağkalım uzatılabilmektedir (10, 11).

KRK erken teşhis edildiğinde minimal morbidite ve mortalitesi olan ve uygun cerrahi girişim ile yüksek oranda küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Tanı, tarama ve tedavi seçeneklerinde



kaydedilen ilerlemelerle birlikte, KRK sağkalım sürelerinde de uzamalar elde edilmektedir (12).

Mide kanseri ise dünyada en sık görülen 4. kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin 2. en sık sebebidir (13). Mide kanseri kötü prognoza sahip bir tümördür ve hastaların uzun dönem yaşam oranları genellikle düşüktür. Başarılı cerrahi tedavilerin ardından bile hastalarda beş yıllık yaşam oranları yaklaşık % 35 civarındadır ve seçilmiş hasta gruplarında adjuvan kemoterapiyi takiben bu oran ancak % 40' lara ulaşmaktadır (14). Tedavi başarısızlığının en önemli sebeplerinden bir tanesi izlemde hastalarda rekürrens gelişmesidir ve hastaların büyük çoğunluğu lokal rekürrens ya da uzak metastaz gelişmesi sonucunda kaybedilmektedir (15). Rekürrens erken dönemde saptandığında ise hastaların yaşam süreleri uzamaktadır (16). Bu sebeple hastaların yaşam kalitelerini artırmak ve uygun tedavi ve takip planlarını yeniden düzenleyerek yaşam sürelerini uzatmak için lokal rekürrens ya da uzak metastazın erken ve doğru tespiti önem taşımaktadır (17).

Yeniden evreleme için rutinde kullanılan yöntemler ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleridir. USG, sensitivitesinin düşük olması nedeniyle özellikle izole metastazı bulunup küratif tedavi olasılığı olan olguların değerlendirilmesinde uygun değildir. Postoperatif ve/veya radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon veya skar dokusunu, nüks veya metastatik tümörlü odaktan net olarak ayırt edemediği için BT, MR gibi yöntemlerin sensitivitesi de yeniden evrelemede düşüktür (6, 18, 19).

Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), günümüzde onkolojik hasta grubunun değerlendirilmesinde ön plana çıkmış hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET ile, vücudun metabolik/fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi toplanırken, aynı seansta yapılan BT ile vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayı elde edilmektedir (20). Onkolojik hastalarda PET görüntülemesinde günümüzde en çok Flor-18 (F-18) ile işaretli Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılır. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha yüksek glukoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri kolaylıkla görüntülenir. Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı erken dönemlerde tümöral dokuda var olan metabolik/fonksiyonel

değişikliği gösterebilmesi PET/BT'nin radyolojik görüntüleme yöntemlerine üstünlüğüdür. Bu yöntem ile tümöral dokunun erken dönemde tesbiti, tedaviye erken başlanılmasını, dolayısıyla sağkalım süresinin uzamasını sağlar (21). F-18 FDG PET/BT, pek çok kanser tipinde tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlama ve kemosenesitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (22, 23).

Kolorektal ve mide kanserlerinde tedavinin takibinde ve olası erken metastaz ve nükslerin saptanmasında görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra tümör belirleyicilerinden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla pratikte en sık kullanılan tümör belirleyicileri karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9)'dur. Nüks ve/veya metastaz saptanan veya tedaviye yanıt vermeyen kolorektal ve mide kanserlerinde bu tümör belirleyicilerin kandaki seviyeleri artış göstermektedir (24-26).

Bu retrospektif çalışmada Haziran 2010 - Mart 2014 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümünde takipli biyopsi ya da cerrahi materyal patolojisi ile fakültemizde veya dış merkezde kolorektal ve mide kanser tanısı alan ve takiplerinde PET/BT çekilmiş ve tümör belirteçleri bakılmış olan toplam 214 hastada tümör belirteç düzeyi ve PET/ BT'de saptanan SUV değeri ile hastaların yaşam süresi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu çalışmada sağkalıma etki eden prognostik faktörler ve tümördeki suv değerinin histolojik ve klinik bulgularla ilişkisini araştırmayı da amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolorektal Kanser

#### 2.1.1. Anatomi

Kalın barsak veya kolon, proksimalde ileoçekal valvden başlayıp distalde rektosigmoid bileşkeye kadar uzanır. Yaklaşık olarak 150cm uzunluğundadır (27). Kolon abdominal kavitenin periferinde yerleşir ve sağda çekum ile çıkan kolon, transvers kolon, solda inen kolon ile sigmoid kolondan oluşur (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Kolon Anatomisi (28).

#### a) Çekum ve İleoçekal Bileşke

Çekum sağ iliak fossada yerleşimli luminal çapı 6–9 cm arasında değişen kör sakküler bir poş olup kolonun en ince duvarı olan kısmıdır. Genel olarak çekum ilioçekal plika ile fikse şekilde retroperitoneal yerleşimlidir.

#### b) Çıkan Kolon

Yaklaşık 12,5–20 cm uzunluğundadır (27). Çıkan kolon; diğer kolonik

segmentler gibi çekumdan daha küçük çapa (4–7cm) sahiptir. Anterior, medial ve lateral yüzleri periton ile örtülü olup retroperitoneal olarak sağ alt kadrandan karaciğer sağ lobu (hepatik fleksura) komşuluğuna ve sağ böbrek ventraline uzanır.

### **c) Transvers Kolon**

Yaklaşık 40–50 cm uzunluğundadır (27). Transvers kolon intraperitoneal yerleşimlidir. Transvers mezokolon ve gastrokolik ligaman ile asılı durur. Sol kolonik fleksura sağdakinden daha yukardadır ve dalak (splenik fleksura) ve sol böbrek ile komşudur.

### **d) İnen Kolon**

İnen kolon sol kolonik fleksuradan itibaren dorsal abdominal duvar boyunca solda aşağıya doğru uzanır. Çapı 3–4 cm arasında değişir. Çıkan kolona benzer şekilde retroperitoneal olarak fikse olmuştur.

### **e) Sigmoid Kolon**

Intraperitoneal yerleşimli olan sigmoid kolon inen kolonun devamında sol iliak fossadan pelvik kavitede rektum superioruna kadar uzanır. Yaklaşık 12 cm ile 60 cm arasında değişen uzunluğa sahiptir.

### **f) Rektum**

Rektum kalın barsağın en son segmentini oluşturur ve kontinans ile defekasyondan sorumludur. Rektum yaklaşık 15–19 cm uzunluğunda olup 3. sakral vertebra hizasından perineye kadar uzanır. Sakrokoksigeal kavite boyunca aşağıya doğru inen ve anorektal bileşkede pelvik duvarı geçen intrapelvik organlar içerisinde en dorsalde yerleşimli olandır. Rektum iki segmente ayrılır: rektal ampulla, anal kanal. Sabit semilunar transvers foldları vardır; orta fold (Kohlrausch), superior ve inferior fold (Houston). Rektumun inferior ve dorsal kısmı ekstraperitoneal yerleşimlidir ve mezenteri yoktur. Rektal ampulla; rektumun en geniş kısmıdır. Ön duvarı visseral periton ile kaplı olup periton buradan erkekte mesane ve seminal veziküllere (rektovezikal poş) kadında uterus ve posterior vajen duvarının superioruna (rektouterin poş, Douglas poşu) uzanır. Son kısımda yer alan anal kanal

ise yaklaşık 2,5–4 cm uzunluğundadır.

### **2.1.2. Patogenez**

Kolorektal kanser gelişiminde direkt veya indirekt olarak çok sayıda genetik ve çevresel faktörün rol aldığı yapılmış olan deneysel, epidemiyolojik ve uluslararası çalışmalar sonucu gösterilmiştir. Kolon kanserinin kazanılmış veya edinilmiş yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler ile etkileşen çok sayıdaki kompleks genetik ve epigenetik durumların etkileşmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (29, 5).

### **2.1.3. Mikroskopik Özellikler**

#### **a) Adenokarsinom**

Kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasını oluşturur (30). Çoğu kolorektal adenokarsinom gland yapılarının çap ve konfigürasyonunda çeşitlilik olan gland oluşturan tümörlerdir (31). Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücre dizilime göre derecelendirme yapılır. İyi (Grade I), orta (Grade II) veya az diferansiye (Grade III) olabilirler (24, 31-33). Düşük grade (iyi-orta diferansiye), yüksek grade (kötü diferansiye-andiferansiye) olarak da derecelendirilebilir (31,34).

Hastaların %15-20'si Grade I, %60-70'i Grade II, %15-20'si Grade III' tür. Grade I karsinomlar mikroskopik olarak adenom epiteline benzer. Hücreler tek tip görünümündedir. Atipi kaybı yoktur veya minimaldir. Grade II tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer atipide hafif-orta düzeyde kayıp vardır. Grade III tümörlerde glandüler-tübüler yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer atipi tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir. Bir tümörde az diferansiye tanısı vermek için bu tür alanların tümörün büyük kısmını tutması gerekir (32). Yüksek tümör grade' i kötü bir prognostik faktördür (34). Grade III kanserler Grade I ve II'ye göre daha kötü prognozludur (33, 35).

#### **b) Müsinöz Adenokarsinom**

Tümör hücre topluluklarıyla karışık geniş ekstraselüler müsin gölcüklerinin olduğu tiptir. Müsinöz karsinom tanısı için müsinöz komponentin tümörün %50'

sinden fazla olması gerekir (32, 33, 36). Kolloid karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olarak iki tipi vardır. Kolloid karsinomda müsin ekstraselülerdir, taşlı yüzük hücreli karsinomda ise intraselülerdir. İntraselüler müsin birikimi çok fazla olduğunda hücre çekirdeğini bir kenara iterek taşlı yüzük hücreli kanser görünümü meydana getirir (31, 36). Müsin sekresyonu barsak duvarını boydan boya geçebildiği için kanserin ilerlemesini hızlandırarak prognozu kötüleştirir (35, 37). Bu tümörler müsinöz olmayan kolorektal karsinoma göre daha ileri evrede, daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler (32, 33, 36). Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha saldırgan ve prognozu daha kötüdür (31, 32, 36).

### **c) Medüller Adenokarsinom**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 2000 yılındaki sınıflaması ile kolorektal karsinomlar arasına girmiştir (31, 36). Sıklıkla çekum veya sağ kolonda olur. Sitoarşitektürel özellikleri nöroendokrin diferansiyasyon öngörür ama nöroendokrin belirteçler negatiftir. Davranışı morfolojik görünümünün öngördüğü kadar saldırgan değildir (34, 40). Diğer kötü diferansiye veya andiferansiye kolorektal karsinoma kıyasla daha iyi prognoza sahiptir (31). Genetik olarak, mikrosatellit instabilite ile karakterizedirler. Küçük lenfositlerle infiltrate eozinofilik ve poligonal hücre tabakaları ile karakterizedir ve glandular elemanlardan yoksundur (35).

### **d) Skuamöz Diferansiyasyon**

Çoğu örnekte skuamöz komponent glandüler elemanlarla ilişkilidir (adenoskuamöz karsinom), bazen saf formda (skuamöz hücreli karsinom) görülür. Genellikle ülseratif kolit, pelvik radyasyon ve şistozomiazisli olgulara ikincil gelişen karsinomlarda siktir ama tüm kolorektal karsinomlar içindeki yeri çok seyrekdir.

### **e) Karsinoid Tümörler (İyi Diferansiye Endokrin Neoplazm)**

Karsinoid tümörler kalın barsağın herhangi bir bölümünde meydana gelebilir ama rektumda daha yaygındır. Apendiks ve rektal karsinoidler seyrek olarak metastaz yapar. Tümör çapı ve uzak metastaz olasılığı arasında ilişki vardır. Proksimal kolonda lokalize olduğunda daha büyük olma eğilimindedir, tanı anında

lenf düğümlerine yayılmış ve uzak metastaz yapmış olabilir (36, 38). Rektal karsinoidlerin vazoaktif maddeleri sekresyonu diğer lokalizasyondaki karsinoidlere göre daha az olasıdır. Mikroskopik olarak stromayı invaze eden kordonlar, solid adalar, tübüler ya da asiner yapılar oluşturan benzer görünümde küçük hücrelerden oluşurlar. Minör tübüler ve/veya asiner komponent de aynı zamanda bulunabilir (miks karsinoid-adenokarsinom) (36).

#### **f) Small Cell Karsinom (Kötü Diferansiye Nöroendokrin Neoplazm)**

Histopatolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ile aynı özellikleri taşıyan bu tümör kolorektal karsinomların %1' inden azını oluşturur. Tanı sırasında hemen tüm olgularda lenf düğümü ve karaciğer metastazı vardır ve prognozu kötüdür. Olguların üçte biri adenom kökenlidir. Tüm tümör bu görünümde olabileceği gibi small cell karsinom ile birlikte adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom bulunabilir (31-33, 36).

#### **g) Malign Lenfomalar**

Malign lenfomalar kalın barsakta ince barsak veya mideden daha nadir bulunur. Tüm gastrointestinal lenfomaların %10'undan sorumludur (38). Primer kolorektal lenfomalar bu bölgedeki tüm neoplazmların %0.2'sini oluşturur. Kalın barsak lenfoması olgularının bazıları immünsüprese Human İmmunodeficiency Virus (HIV)' le enfekte veya transplant alıcıları veya ülseratif kolitli hastalarda görülebilir. Bölgesel lenf nodları olguların yaklaşık yarısında tutulmuştur. Hemen tamamı nonhodgkin tipindedir. Çoğu Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT) lenfomalardır (31, 36, 38).

#### **h) Andiferansiye Karsinom**

Bu nadir tümörlerin değişken histolojik özellikleri vardır. Az diferansiye adenokarsinom ile karışabilir. Az diferansiye adenokarsinomda müsin varken, andiferansiye karsinomda yoktur. Andiferansiye özelliklerine rağmen bu tümörler genetik olarak ayırdır ve tipik olarak yüksek frekanslı Mikrosatellite İnstabilite -High fenotipi (MSI-H) ile ilişkilidir (32, 37).

### **1) Gastrointestinal Stromal Tümörler**

Kolon ve rektum orjinli gastrointestinal stromal tümörler (GİST) mide ve ince barsak orjinli olanlara göre daha seyrekdir. GİST' ler 6. ve 8. dekadlar arasında görülür ve çoğu maligndir, rekürrens siktir. Yumuşak doku sarkomları içinde sınıflamakta olan bu tümörler immün boyanma özellikleri nedeniyle leiomyosarkomlar ve schwannomlardan ayrılmışlardır. Leiomyosarkom eğer kalın barsaklarda oluşursa en sık yerleşim rektumdur (31, 36, 38, 39).

### **i) Seyrek Görülen Kolorektal Karsinomlar**

Karsinosarkom, koryokarsinom alanları içeren adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom ve hepatoid adenokarsinomdur.

#### **2.1.4. Moleküler Patogenetik Mekanizmalar**

Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu, displastik morfoloji ve diferansiyasyon bozukluğu gösteren glandüler hücre çoğalmasından kaynaklanan polip gelişimiyle başlar. Bu gelişim yaş ilerledikçe belirginleşir ve cinsiyete, ırka ve yaş grubuna göre büyük değişiklik gösterir. Kadınlarda adenom prevalansı %14.8, erkeklerde ise %24.9 olarak bulunmuştur (40). Otopsi serilerinde ise prevalanslar erkeklerde %36.9, kadınlarda %28.7 olarak bulunmuştur (41).

Kolonik polipler histolojik olarak neoplastik ve nonneoplastik olarak sınıflanabilir. Non-neoplastik polipler; hiperplastik polip, hamartomatöz polip, mukozal-submukozal polip ve inflamatuvar psödopolipleri içerir. Hamartomatöz poliplerde displazi varlığında tümör gelişebilir. Neoplastik polipler ise adenomatöz ve "serrated poliplerden" oluşur. Adenomatöz poliplerde kendi içinde, adenomdaki glandüler yapılar ve villöz komponentin büyüklüğüne göre; villöz (>%75), tübülovillöz (%25-75) ve tübüler adenom (< %25) olarak sınıflandırılır. Adenomların %5-15'ini villöz adenomlar oluşturur.

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunun öncü lezyonu olan adenomatöz poliplerden, kansere doğru uzanan süreç, kalıtsal veya edinsel olsun bir dizi genetik değişikliklerle karakterizedir. Kanser gelişebilmesi için; büyüme ve hücre siklusu düzenlenmesine katılan normal hücresel genlerde aktive edici mutasyonlar (onkogenler) ile birlikte hücre siklusunda düzenleyici ve baskılayıcı etkileri olan



“tümör baskılayıcı genlerde” fonksiyon kayıplarının olması gereklidir. (42). Kolorektal kanser gelişiminde süreğen bir genetik bozulma süreci başlıca iki mekanizmayla gelişir; hastaların yaklaşık %85’inde gözlenen “kromozomal instabilite” ve kalan %15’inde gözlenen “mikrosatellit instabilite” (MSI).

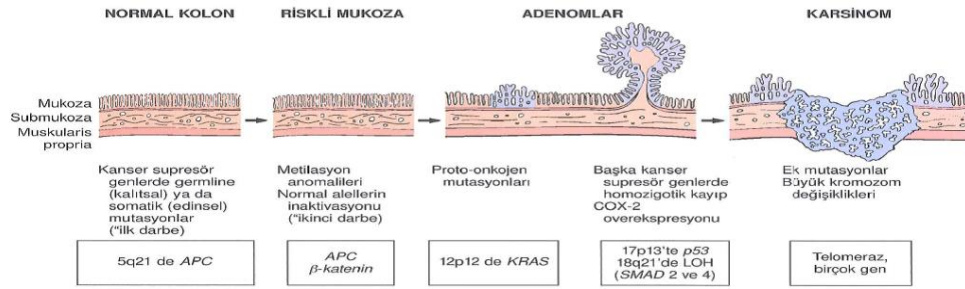
### **Kromozomal İnstabilite**

Mitoz sırasında “kromozomal ayrışma”, kromozomların mikrotübüllere uygun bağlanmalarını gerektirir. Çoklu mekanizmalar aracılığıyla düzenlenen bu süreçte ortaya çıkan bozulma anafaz boyunca kromozom tuzaklanmasına neden olur. Kolorektal tümörlerde kromozom ayrışma bozuklukları hücrenin genetik materyalinde azalma veya artış ile sonuçlanabilir. Bu yolla ortaya çıkan kromozomal instabilite, basitçe kromozom sayısı ile ilişkilendirilemeyen ve tümör hücresinin yaşamı boyunca devam eden sürekli bir hücresel bozulmaya neden olur (42, 43).

Adenoma/kanser sürecini başlatan kritik ilk basamak, genellikle adenomatöz polipozis coli (APC) genindeki mutasyondur. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromuna neden olan bu bozukluk, sporadik kolorektal kanser olgularının da %80’inde her iki allelin mutasyonel kaybıyla başlar. Wnt ileti yolağının aktivasyonu ile başlayan süreç, hücre içi  $\beta$ -katenin birikimiyle sonuçlanarak transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunu kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (K-RAS) mutasyonu ardından kromozom 18q “Deleted in Colorectal Cancer” (DCC), mothers against decapentaplegic homolog-4 (SMAD4) ve SMAD6 heterozigosite kaybı izler. Sürecin göreceli son aşamalarında ise 17p kromozomunda bulunan Tümör Protein 53 (TP53) gen mutasyonu hastalarının %50-70’inde saptanır. TP53 mutasyonu aberant kript veya adenom aşamalarında nadiren rastlanır. Genom gardiyanı olarak tanımlanan protein 53 (p53) proteini normal durumda, büyümeyi baskılayan genlerin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla, anormal kromozomal yapıya sahip hücrelerin G1-S fazında kalmasını sağlar. Bozukluk tamir edilemez ise hücreler apoptoza gider. TP53 gen mutasyonu sonuç olarak hasarlanmış veya anormal kromozomal yapıya sahip hücrelerin çoğalmasıyla sonuçlanır.

## Mikrosatellit İnstabilite

Kolorektal karsinogenezin ikinci önemli yolu mikrosatellit instabilitedir. Bu yol “Hereditör Non-Polipozis Kolon Kanseri” (HNPCK) olgularında tanımlanmıştır. Mikrosatellitler 2-4 nükleotidden oluşan ve ardışık olarak 3-100 kez tekrarlanan dizilerdir. Tekrar sayısı arttıkça Deoksiribo Nükleik Asid (DNA) replikasyonu sırasında insersiyon veya delesyon şeklinde hatalar çıkma olasılığı artar. Normal bir hücrede bu hatalar uygunsuzluk onarım genleri *Mismatch repair genes* (MMR) aracılığıyla tanınır ve onarılır. Bu onarım genlerindeki sorunlar hataların kalıcı olmasına ve mikrosatellit dizi uzunluğunda değişikliklere neden olarak mikrosatellit instabiliteye neden olur. Bazı kritik genler IGF-II (İnsulin Like Growth Factor-II) reseptörü, BAX (*Bcl-2-associated X protein*), TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) reseptörü promotor bölgelerinde mikrosatellit barındırırlar. Bu bölgelerdeki sorunlar, hücreyi hücre büyümesini kontrol eden önemli gen mutasyonlarına yatkın hale getirir. Onarım sisteminde görev alan genler ise MSH2 (MutS protein homolog2), MSH6, MLH1, MSH3 ve PMS2 (postmeiotic segregation increased 2)’dir. MMR genlerindeki bozukluk HNPCC dışında sporadik kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %12’sinde gözlenir. Ancak bu durumda MMR gen mutasyonu dışında bu bölgelerin epigenetik silinmesi söz konusudur (44). Bu tümörler yerleşim olarak daha proksimalde olup, sıklıkla kötü diferansiye, medüller karsinom fenotipinde, peritümöral lenfositik infiltrasyon, tümör sınırında Crohn benzeri inflamatuvar yanıtla birlikte ve daha fazla müsinöz veya taşlı yüzük hücre komponenti barındırma eğilimindedirler (45). MSI kolorektal kanserlerin gelişimi dışında klinik seyirle de ilgili bulunmaktadır. Bu amaçla prognostik ve prediktif bir değer taşımaktadır. Yüksek MSI’ye sahip tümörler genellikle daha kötü bir diferansiyasyona sahip olmakla birlikte daha iyi bir prognoz gösterirler. Ek olarak bu hastalar 5-fluorourasil tedavisinden fayda görmemektedirler (46, 47). Bu değerlendirme günümüzde Evre II kolorektal kanser hastalarının tedavi algoritmalarına girmiş durumdadır .



Şekil 2.2. Adenom karsinom sekansında morfolojik ve moleküler değişiklikler (37).

## 2.1.5. Kolorektal Kanserlerde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

### A) Epidemiyoloji

Dünya Kanser Raporu 2012, kolorektal kanserler ile ilgili olarak küresel durumu hakkında başvurulabilecek en güncel rapordur. Bu rapora göre, kolorektal kanserler, yılda bir milyon yeni vaka ile kanser olgularının % 9.7'sini oluşturmaktadır. Bu rapora göre erkeklerde akciğer, prostat ve mide kanserlerinden sonra 4., kadınlarda da meme ve serviks kanserlerinden sonra 3. en sık rastlanılan kanser olarak tanımlanmıştır.

Dünyada 2012 yılı kolorektal kanser insidansı, mortalite ve 5 yıllık prevalansı Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Kolorektal Kanser, Dünya, 2012 (48).

	Erkek	Kadın	Toplam
<b>Yeni olgular (100000)</b>	746298	614304	13606 2
<b>Tüm kanser olguları içindeki oranı (%)</b>	10.0	9.2	9.7
<b>Ölümler (100000)</b>	373631	320250	693881
<b>Tüm kanser ölümleri içindeki oranı</b>	8.0	9.0	8.5
<b>5 yıl içindeki oranı</b>	1953431	1590151	543582

Kolorektal kanser insidansı yaşla beraber artmaktadır. Kırk yaşın altında nadirdir. Kolorektal kanserlerin %60'ı dünyanın gelişmiş bölgelerinde gözlenmektedir. Yeni Zelanda, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika ve son zamanlarda da Japonya'da yüksektir. Japonya örneğinde olduğu gibi yakın zamanda düşük hızlara sahip Asya ülkelerinde yükselmektedir. Yüksek hızlara rağmen Kuzey ve Batı Avrupa ile Kuzey Amerika'da ise stabilize olmakta ya da düşüş eğilimi göstermektedir. WHO Avrupa bölgesi, tüm bölgeler içerisinde en yüksek insidans hızlarına sahip bölgedir. İnsidans hızları erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir (48).

Kanser istatistikleri açısından en güvenilir sörveyans sistemlerinden biri de Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bulunmaktadır. Amerikan Kanser Birliği, ABD'de 2011 yılı içinde 141 210 kişinin kolorektal kanser tanısı aldığını ve 49 380 kişinin de kolorektal kanser nedeniyle öldüğünü tahmin etmektedir. Hem erkeklerde, hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserdir ve kansere bağlı üçüncü ölüm nedenidir (49). Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) sörveyans sistemine göre, 2006-2010 yılları için kolorektal kanser insidansı erkeklerde yüz binde 52,2, kadınlarda yüz binde 39.3 ve her iki cins genelinde yüz binde 45.0'dir. Mortalite hızının ise erkeklerde yüz binde 19.65, kadınlarda yüz binde 13.85 ve her iki cins genelinde yüz binde 16.37 olduğu tahmin edilmektedir. Bu dönem için, yaşam boyu kolorektal kanser olma olasılığı %4.82 ve kolorektal kanser nedeniyle ölme olasılığı %1.98'dir. 1 Ocak 2010 prevalansının ise 1 154 481 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda kolorektal kanser insidansında bir azalma vardır. Bu azalma özellikle beyaz ırkta belirgindir. Mortalite verilerine bakıldığında da benzer bir durum söz konusudur (50).

Tablo 2.2.'de sırasıyla, 2012 yılı için Türkiye'de kolorektal kanser insidansı, mortalite ve 5 yıllık prevalansı ile yaş grupları ve cinsiyete göre kolorektal kanser insidans ve mortalitesi verilmiştir.

Tablo 2.2. Kolorektal Kanser, Türkiye, 2012 (48).

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>Toplam</b>
<b>Yeni Olgu</b>	6889	5041	11930
<b>Tüm kanser olguları içindeki oranı (%)</b>	8.0	8.1	8.1
<b>Ölümler (100000)</b>	4128	3030	7158
<b>Tüm kanser ölümleri içindeki oranı</b>	7.0	9.2	7.8
<b>5 yıl içindeki olgular (100000)</b>	14982	10690	25672

Tablo 2.3. Mide Kanseri, Türkiye, 2012 (48).

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>Toplam</b>
<b>Yeni Olgu</b>	5938	4182	10120
<b>Tüm kanser olguları içindeki oranı (%)</b>	6.9	6.7	6.8
<b>Ölümler (100000)</b>	5085	3577	8662
<b>Tüm kanser ölümleri içindeki oranı</b>	8.7	10.	9.4
<b>5 yıl içindeki olgular (100000)</b>	7561	5349	12910

Sağlık Bakanlığı, ülkemiz için kolorektal kanser insidansını yüz binde 17 olarak bildirmektedir (51).

## **B) Risk Faktörleri**

### **a) Yaş**

Bütün toplumlarda kolorektal kanserli hastaların % 90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup ileri yaş hali orta derecede risk faktörüdür. Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir (52).

### **b) Aile Öyküsü**

#### **-Sporadik Kanserler:**

Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığa sahip bireylerin 1.derece yakınlarında KKK gelişme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır.

#### **-Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları:**

##### **Adenomatöz Polipozis Sendromları:**

- a) Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)
- b) Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser)

##### **Hamartomatöz Polipozis Sendromları:**

- a) Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)
- b) Juvenil Polipozis Sendromu

#### **Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) İlişkili Hamartomatöz Sendromlar:**

- a) Cowden Sendromu
- b) Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu
- c) Cronkhite-Canada Sendromu

### **c) Diyet**

Kolorektal kanser oranlarının yüksek olduğu batı toplumlarında total kalorinin %40-45'ini doymuş ve doymamış yağ oluştururken, düşük riske sahip toplumlarda yağ oranı total kalorinin %10-15'ini oluşturur (53). Yani et ve yağdan zengin yüksek kalorili beslenmenin antioksidan, antimitojen, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel içeriği olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır (54).

#### **d) İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

Kronik ülseratif koliti ve Crohn hastalığı olanlarda kolon kanser riskinin hastalık süresi ve yaygınlığı ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama %3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra % 10'a, 25 yıl sonra ise %30'lara kadar yükselmektedir. Pankoliti olanlarda daha sık görülen kanserler, çoğu kez multifokal gelişim gösterirler (55).

#### **e) Diabetes Mellitus**

Diabetes mellituslu hastalarda kolon kanseri insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56). İnsülinin, kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğunu ve kolonik tümör hücrelerini uyardığını gösteren çalışmalara dayanılarak hiperinsülinemik seyreden olgular için olası bir açıklama getirilmeye çalışılmıştır (57). Yine benzer olarak artmış plazma insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri olanlarda kolorektal kanser riski daha yüksek bulunmuştur; aksine, artmış plazma insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinin ise koruyucu olduğu gösterilmiştir (58).

#### **f) Akromegali**

Son yıllarda akromegalili hastalarda, tübülovillöz adenom ve kolorektal kanser riskinin arttığı net olarak ortaya konmuştur. Patogeneizde Growth Hormon (GH) / IGF-1 aksının olduğu vurgulanmıştır. 155 akromegalili hastada yapılan çalışmada adenom sıklığı % 25, kolorektal kanser sıklığı ise % 5 bulunmuştur. Kolorektal kanser riskinin normal popülasyona göre 13 kat fazla olduğu ve bunun da özellikle 50 yaş üstünde daha sık olduğu görülmüştür. Hastalığın tedavisi ile IGF-1 düzeylerinin düştüğü ve adenomatöz polip ve kolorektal kanser sıklığının azaldığı gösterilmiştir (59).

#### **g) Diğer Risk Faktörleri**

**-Kolesistektomi:** Bazı çalışmalarda sağ taraf kolon kanseri ile kolesistektomi arasında ilişki vurgulanmışsa da bu durumun aksi bulgular da mevcuttur (60).

**-Alkol:** Alkol tüketimi ile Kolorektal Karsinom (KRK) riski artışı arasında ilişki gözlenmişse de bu ilişki tam net değildir (61).

-**Sigara:** İçimi ile artmış kolorektal kanser sıklığı ve mortalitesi bildirilmiştir (61).

-**Üreterokolik anastamozlar:** Üreterik stomada artmış neoplaziyle birlikte (62). Patogenezde, idrarla atılan karsinojenler ve idrarın oluşturduğu mukozal hasarı onarma dönemindeki proliferasyon suçlanmıştır.

-**Önceki pelvik radyasyon öyküsü:** Radyasyonun tetiklediği mutasyonlar sonucu pelvik bölgeye radyoterapi alanlarda 5-10 yıl sonra yüksek kolorektal kanser oranları izlenmiştir (63).

-**Obezite:** Sağlıksız diyetdeki karsinojenler ve artmış insülin seviyeleri patogenezde sorumlu tutulmuştur (64).

-**Streptokokus Bovis bakteriyemisi:** Bu bakterinin kolonosit proliferasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir (65).

#### 2.1.6. Klinik

-Dışkılama alışkanlığında değişiklik (en sık)

-Kanama (2. en sık)

-Mukus

-Sabah Diyareleri

-Tenezm

-Tam boşalamama duygusu

-Dışkı çapında değişiklik

-Fena kokulu gaz

-Karın ağrısı ve anorektal ağrı

-Kitle

-Kilo Kaybı

-Diğer belirtiler (akut apandisit, metastaz bulguları: kemik ağrıları, sarılık, patolojik kırıklar, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri (özellikle göbekte Sister Joseph's nodülü), abse ve fistül ) (66).

#### 2.1.7. Kolorektal Kanserde Prognostik Faktörler

Kolorektal karsinomlarda prognozun en önemli belirleyicilerinden birisi tümörün TNM evresidir. Kolon (Tablo 2.4.) ve rektum (Tablo 2.5.) kanserinde



evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları farklılık göstermektedir (50).

Tablo 2.4. Kolon kanseri 5 yıllık sağ kalım oranları (50).

Evre	5 Yıllık sağ kalım
I	%74
IIA	%67
IIB	%59
IIC	%37
IIIA	%73
IIIB	%46
IIIC	%28
IV	%6

Tablo 2.5. Rektum kanseri 5 yıllık sağkalım oranları (50).

Evre	5 Yıllık sağ kalım
I	%74
IIA	%65
IIB	%52
IIC	%32
IIIA	%74
IIIB	%45
IIIC	%33
IV	%6

"College of American Pathologists" (CAP) kolorektal karsinomada prognostik ve prediktif değeri olduğu düşünülen faktörlerle ilgili olarak bir bildiri yayınlamıştır. CAP tarafından prognostik etkisi olduğu düşünülen, çalışılmış tüm değişkenler I'den IV'e kadar sınıflandırılmıştır (67).

Kategori I; prognostik önemleri, istatistik olarak güçlü çok sayıda çalışmayla kesin olarak ortaya konmuş ve hasta tedavisinde genel olarak kullanılan faktörler. AJCC evreleme sisteminin T, N ve M sınıflamasının tümü, kan veya lenfatik damar

invazyonu, küretatif cerrahi sonrası rezidüel tümör, mezenterik nodüller ve preoperatif CEA yüksekliği bu kategoride değerlendirilmiştir (68).

Kategori IIA; biyolojik ve /veya klinik olarak yoğun olarak çalışılmış ve prognostik ve prediktif değerleri gösterilmiş ancak henüz istatistik olarak güçlü çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim duyulan ancak patoloji raporunda belirtilmesi gereken faktörler; tümör gradı, neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör ve tümörün rezeksiyon sınırları bu kategoridedir (68).

Kategori IIB; birçok çalışmayla gelecek vaat eden ancak kategori I ve IIA'ya alınması için yeterli verinin bulunmadığı faktörler. Histolojik alt tipi, mikrosatellit instabilite ve peritümöral lenfosit infiltrasyonu, 18q delesyonları ve tümör kenarları (68).

Kategori III; prognostik önemlerini değerlendirebilmek için yeterli çalışmaların olmadığı faktörler. DNA içeriği, 18q/DCC heterozigotluk dışındaki moleküler belirteçler, perinöral invazyon, mikrodamar dansitesi, tümör hücresi ile ilişkili protein ve karbonhidratlar, peritümöral fibrozis, peritümöral inflamatuvar cevap, fokal nöroendokrin diferansiyasyon ve proliferasyonu içermektedir (68).

Kategori IV; prognostik önemi olmayan faktörlerdir. Tümör boyutu, kaba tümör görünümü (gros konfigürasyon), kanama ve tümör yerleşim yerini içermektedir (68).

**T-Evresi:** T evresi major bir prognostik faktördür. T4 tümörlerin prognozları kötüdür. T4 klasifikasyonu tümörün komşu dokulara yayılmasını ve visseral periton yüzeyine nüfuz ettiğini göstermektedir (69).

**Lenf Nodu Değerlendirilmesi:** Nodal tutulumu olmayan hastalar arasında bile çıkarılan lenf nodu sayısı önemli prognostik değere sahiptir. Kılavuzlar rezeke edilen örnekte 12 ya da fazla lenf nodunun incelenmesini önermektedir (67, 70). Çünkü daha az reyonel lenf nodunun incelenmesi nod-negatif ve nod-pozitif hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (70). Daha az reyonel lenf nodunun incelenmesi tümörün daha düşük evrede değerlendirilmesi ve uygun adjuvant tedaviden mahrum kalmasına neden olabilir. Bir-üç lenf nodu metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalımın %43.4 ve üzerinde lenf nodu metastazı olan hastalarda ise %27 hatta %10'un altına indiği belirtilmektedir.

**Lenfovasküler İnvazyon (LVİ):** Kötü prognozla ilgili bir histolojik bulgudur (71). T ve N evresi ile venöz invazyonun kombine edilmesi prognozu belirlemede standart TNM sistemine göre daha iyi performans göstermiştir. Lenfovasküler invazyon (LVİ) kolon kanserinde yüksek riski belirlemede klinik olarak kullanışlı bir faktördür (71). Damar invazyonu olmayanlarda 3 yıllık sağkalım %62, olanlarda %30 olarak bulunurken, bu oranlar nöral invazyon olmayan ve olanlarda sırasıyla %58'e karşı %30 olarak bulunmuştur.

### **Rezeksiyon Bölgesinde Rezidüel Tümör**

R0: Tümör histolojik olarak tamamen negatif sınırla rezeke edilmiş.

R1: Gros olarak rezeke edilmiş, cerrahi sınır mikroskopik olarak pozitif

R2: Gros olarak inkomplet rezeksiyon ile gros pozitif sınır.

Güçlü prognostik değeri olduğu gösterilmiş ve patoloji raporlarında proksimal, distal, radial sınırların ayrıntılı belirtilmesi önerilmiştir (68).

**Karsinoembriyonik Antijen (CEA):** Karsinoembriyogenik antijenin (CEA) preoperatif yüksek seviyesi kanser rekürrensi için kötü bir prognostik faktördür. CEA seviyesi ile ilgili mevcut veriler değişik olmasına rağmen prognostik cut-off olarak saptanan preoperatif düzeyin 5 ng/ml üzerinde olması CAP'a göre kategori I, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (67). Preoperatif CEA seviyesi yüksek olan hastalarda potansiyel olarak küratif cerrahi sonrası CEA normale gelmemişse risk artmaktadır. Preoperatif CEA seviyesinin prognostik öneminin olduğu göz önüne alındığında, operasyon öncesi serum CEA düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (68).

**Tümör Gradı:** Gland benzeri yapılar tümörün; >%95'ini oluşturuyorsa iyi diferansiye (grade I), %50-95'ini oluşturuyorsa orta derece diferansiye (grade II), %5-50'sini oluşturuyorsa az diferansiye (grade III), < %5'ini oluşturuyorsa andiferansiye (grade IV) olarak gruplanır. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tipler az diferansiye kabul edilir ve iyi-orta diferansiye adenokarsinomalardan daha kötü sonuçlara sahiptir.

**Tümör Regresyon Gradı:** Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik yanıt, CAP tümör regresyon gradı rehberine göre kaydedilmelidir. Rektum kanserinde

neoadjuvan kemoradyoterapi sıklıkla belirgin tümör yanıtı ve evrede gerileme ile ilişkilidir. Elde edilen patoloji spesmeninde tümörün tamamen yok edildiğinin saptanması iyi prognoz ile ilişkili olabilirken, neoadjuvan tedaviye tümör yanıtı olmaması kötü prognostik bir faktördür. Bu nedenle, neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastaların spesmenleri primer tümör lokalizasyonu, bölgesel nodları, peritümöral satellit nodülleri veya depozitlerinin ayrıntılı incelenmesini içermelidir. Tümör regresyonu için farklı derecelendirme sistemleri bulunmakla birlikte 4 aşamalı CAP önerisi Tablo 2.6.'da gösterilmiştir (8, 72).

Tablo 2.6. Tümör regresyon gradı (8, 72).

Tanımlama	Tümör regresyon gradı
Canlı kanser hücresi yok	0 (Tam yanıt)
Tek hücreler ya da küçük kanser hücre grupları	1 (Orta yanıt )
Rezidüel kanser var, ancak daha fazla fibrozis varlığı	2 (Az yanıt)
Tümör ölümü az ya da hiç yok; geniş alanda rezidüel kanser	3 (Kötü yanıt)

**Tümörün Çevresel Rezeksiyon Sınırı (ÇRS):** ÇRS, cerrahi ile rezeke edilen preparatın peritonla örtülü olmayan yüzeyidir. Bu, mezotelyal hücrelerin serozal katı ile çevrelenmeyen kolorektumun herhangi bir tarafı ile ilgilidir ve organ çıkarılması için retroperiton ya da subperitondan disseke edilmesi zorunludur. Kolorektumun seroza ile kaplı yüzeyi disseke edilmez, bunlar doğal anatomik yapılardır ve patolojik cerrahi sınır değildirler. Orta ve distal rektal kanserler için rezeksiyon spesmeninin tüm yüzeyi ÇRS ile ilişkilidir. Proksimal rektal veya retroperitoneal kolon kanserleri için cerrahi diseksiyon sınırı yukarıda tanımlanan retroperitoneal veya subperitoneal alana kadar uzanmalıdır. Tümüyle visseral peritonla kaplı kolon segmentleri için kanser komşu organ veya dokuya invaze olmadıkça cerrahi diseksiyon sınırı, mezenterik sınırdır. Rektal kanserler için cerrahi tekniğin kalitesi, lokal rekürrens ve olası uzun süreli sağ kalım ile ilişkili uzun dönem sonuçlar için anahtar faktördür. Çok sayıda randomize olmayan çalışmada tümörün penetre olduğu yerin total mezorektal eksizyon (TME) ile yeteri kadar temizlenmesinin lokal relapsı azalttığı gösterilmiştir (73, 74). TME örneklerinin, CAP rehberine uygun olarak analizi kritik

öneme sahiptir. Tümörün en yakın kenarı ile ÇRS arasındaki mesafe patolojik olarak ölçülmüş evrelendirme formunun ÇRS kısmına milimetre cinsinde kayıt yapılmalıdır. TME'nin cerrahi sınır negatif kabul edilebilmesi için 1 mm'den daha fazla bir mesafe gereklidir ve daha az cerrahi temizlik belirgin bir şekilde artmış lokal rekürrens ile ilişkilidir (75).

**Histolojik Tip:** Taşlı yüzük hücreli karsinomalarda, intrasellüler müsin birikimiyle sitoplazma ve nükleusun periferik itilmesi ile oluşan taşlı yüzük görünümü hücrelerin %50'sinden fazlasında görülmektedir. Bu histolojik tipin prognozu kötüdür (76).

Musinöz karsinomların (%50'den fazlası müsin içeren) prognostik önemi ise tartışmalıdır. Küçük hücreli tümörler açık olarak kötü prognostik özellik gösteren yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdir. Ancak fokal nöroendokrin diferansiyasyonunun prognostik önemi belirsizdir (CAP kategori III). Ancak fokal olmayan nöroendokrin diferansiyasyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (77).

Medüller karsinom, glandüler yapı içermeyen ve daha önce andiferansiye olarak sınıflandırılmış farklı büyüme paterni ile karakterize bir alt tiptir. Tipik olarak lenfositlerle infiltratedir. Bu histolojik alt tip yüksek-MSI (MSI-H) ile bağlantılı olarak daha ılımlı prognoz taşımaktadır (78).

**Konak Lenfoid Yanıtı:** Lenfositik infiltrasyon olumlu bir prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır ancak bağımsız bir belirteç olup olmadığı belli değildir. Çünkü bu bulgu iyi bir prognostik faktör olan MSI-H ile birliktelik göstermektedir (68).

**Mikrosatellit İnstabilite (MSI):** Sporadik kolorektal kanserlerin patogeneğinde iki farklı mutasyon yolağı vardır; kromozomal instabilite (CI) ve mikrosatellit instabilite (MSI). Mikrosatellit instabilite, kalıtsal nonpolipozis kolon kanserli hastalarda ve sporadik kolon kanserli hastaların %15-20'sinde bulunmaktadır (79, 80).

Kolorektal kanserli hastaların çoğu (yaklaşık %85) tipik olarak LOH (*Loss of heterozygoty*; allelkayı), kromozomal amplifikasyon ve kromozomal

translokasyonları içeren CI yolağı ile gelişen kanserlerdir. Bunlar mikrosatellit stabil (MSS) tümörleri olarak bilinirler. MSI-H tümörleri, düşük-MSI (MSI-L) veya MSS kolorektal tümörlerden göreceli olarak farklılıkları taşırlar. MSI-L ve MSS tümörleri benzer davranış gösterme eğilimindedirler. MSI-H tümörler daha çok sağ kolona yerleşim gösterirler. Yüksek grad ve musinöz tipte olma eğilimindedirler (79, 81). Karakteristik olarak peritümöral lenfositik infiltrasyonda artış vardır ve diploid yapı göstermektedirler. Buna karşılık MSS tümörler anaoploid yapıdadırlar. MSI-H kolorektal kanserli hastaların tanı esnasında, primer tümörlerinin geniş olma ve nod negatif olma olasılığı daha fazladır. MSI-H kolorektal kanserli hastaların uzun dönemdeki prognozu eş evredeki MSS kolorektal kanserli hastalardan daha iyidir (82).

**K-RAS Mutasyonu:** K-RAS onkogeni, RAS gen ailesinin bir üyesidir ve hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan bir protein üretir. Kolorektal kanserlerde, hastaların %30-40'ında anti-epidermal growth faktör reseptörü (anti-EGFR) tedavilerine (setuksimab) karşı direnç gelişimine neden olan somatik K-RAS mutasyonları gözlenmektedir. K-RAS geni 12. kromozomun kısa kolu (12p12.1) üzerinde yer alır ve 7 ekzondan oluşur. Mutasyonlar sıklıkla ekzon 1 içerisinde yer alan kodon 12 (%80) ve 13 (%15) ile ekzon 2 içerisinde yer alan kodon 61'de bulunmaktadır. K-RAS mutasyonu bulunan hastalarda anti-EGFR tedaviler etkili olamamaktadır (83-85).

**Obstrüksiyon ve Perforasyon:** Obstrüksiyon ve perforasyon ile komplike olan kolorektal kanserlerin daha kötü bir prognoz sergiledikleri kabul edilmektedir (68).

**Perinöral İnvazyon:** AJCC tarafından bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (86). Perinöral invazyonun artmış lokal nüks ve azalmış sağkalımla ilişkili olduğu saptamıştır (87).

### 2.1.8. Kolorektal Kanserde Tanı

#### a) Tümör Belirteçleri

##### **Karsinoemriyonik Antijen (CEA)**

CEA pek çok kanserde artan bir fetal onkoproteindir. Kolorektal kanser için uygun bir tarama yöntemi değildir, fakat bilinen hastalığı olanlarda serum CEA seviyesi hastalık yaygınlığı ile korelasyon gösterir ve prognostiktir (88). Preoperatif yüksek CEA seviyeleri tam rezeksiyon sonrası normale dönmezse rezidüel hastalıktan şüphelenilmelidir (89).

Rezeke edilmiş kolorektal kanserli hastalarda CEA'nın hastalık relapsını saptamadaki sensitivitesi %58-89 arasındadır (94). CEA'nın seri ölçümleri ile başlangıç seviyeleri normal sınırlarda olan hastalarda bile hastalık rekürrensi belirlenebilir, fakat sensitivitesi düşüktür (%27-50) (90, 91). Kolorektal kanser rekürrenslerinin %30-40'ında CEA yükselmez. Bu nedenle postoperatif CEA artışı yüksek ihtimalle rekürrensi gösterirken, normal CEA değeri hastalık rekürrensini dışlamaz.

CEA'nın optimal ölçüm sıklığı belirsizdir. Bir çalışmada aylık ve 2 aylık CEA ölçümleri ile hastaliksız sağkalımda artış gösterilmişse de bu sonuçlar başka çalışmalarla doğrulanamamıştır ve herhangi bir çalışmada sık CEA ölçümü ile yaşam avantajı gösterilememiştir (92).

American Society of Clinical Oncology (ASCO), evre II-III kolon kanseri hastalarında tanı anından itibaren en az 3 yıl boyunca her 3 ayda bir, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ise 2 yıl boyunca her 3 ayda bir daha sonra 6 ayda bir total 5 yıl CEA takibi yapılmasını önermektedir.

CEA artışı saptanmışsa ikinci kez doğrulanmalı ve hala yükseklik devam ediyorsa metastatik/rekürrens hastalığın lokalizasyonunun belirlenmesi için ileri tetkik olarak abdomen, toraks BT ve kolonoskopi yapılmalıdır. Secilmiş hastalarda PET yapılabilir.

##### **Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA 19-9)**

Karbonhidrat antijen 19-9(CA 19-9) kanser hücrelerinin endotelial

hücrelerine yapışmasında önemli rol oynayan e-selektin için ligand görevi görür. Ayrıca gastrointestinal karsinomlar için tümör markeri olarak kullanılır. Bunun yanında birkaç benign hadisede de yükselebilir. Çok sayıdaki çalışmada CA 19-9'daki yüksekliğinin de CEA'da olduğu gibi kolorektal karsinomlu hastalar da kötü prognoz için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

### **b) Kolorektal Kanserde Görüntüleme Yöntemleri**

Amerikan Kanser Derneği (ACS)' nin 2008 yılında kabul ettiği 50 yaş ve üzerindeki asemptomatik tüm bireylerde erken tanı için yapılması gereken testler arasında her 5 yılda bir sigmoidoskopi, baryumlu çift kontrast kolon tetkiki, bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi ve her 10 yılda bir konvansiyonel kolonoskopi yer almaktadır (93).

Kolorektal kanserin erken evrede tanınması ve klinik olarak önemli adenomların çıkarılması ile mortalite oranlarında ve insidanda önemli azalma görülmektedir (94).

**Baryumlu Çift Kontrast Kolon Tetkiki (BÇKKT):** Çift kontrast kolon tetkiki, tüm kolonun muayenesini sağlayan, minimal invaziv, pahalı olmayan ve sedasyon gerektirmeyen bir tetkidir. Ancak hasta hazırlığının olması, tetkinin yapılışı ve değerlendirmenin subjektifliği nedeniyle erken tanı oranları literatürde geniş yelpazede dağılmaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda 1 cm'den büyük lezyonların saptanma oranının %48-90 arasında değiştiği raporlanmıştır (95). MR Görüntüleme (MRG) ve BT gibi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler dolayısıyla BÇKKT kullanımı giderek azalmaktadır. Günümüzde daha çok konvansiyonel kolonoskopinin kontraendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır (96).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Abdominal BT, kolorektal kanserde yaygın olarak cerrahinin planlanmasında kullanılmaktadır. Kolorektal kanserler BT'de fokal duvar kalınlık artışı ve/veya lümen daralması olarak izlenir (97). Helikal BT 5 mm ve daha az kolimasyonla mural tutulumu, tümörün ana hatlarını ve lokal invazyonu gösterir. Konvansiyonel, helikal ya da çok kesitli BT (ÇKBT)'de portal venöz fazda alınan görüntülerde karaciğere olan uzak metastaz mükemmel yakın olarak gösterilebilir (96).



**BT Kolonografi ve Sanal Kolonoskopi:** Kolorektal kanser tanısında, ilk kez 1994 yılında uygulanmaya başlanan ve kolonun üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan BT kolonografi ve endoluminal görüntü oluşturan sanal kolonoskopi giderek önem kazanmış ve ACS tarafından noninvaziv tarama yöntemi olarak klinik pratiğe alınmıştır (93, 98).

BT kolonografinin tanısal endikasyonları arasında inkomplet kolonoskopi, kolorektal karsinomlu hastayı preoperatif değerlendirme, antikoagülan kullanımı ya da komorbiditeye bağlı konvansiyonel kolonoskopinin kontraendike olması, konvansiyonel kolonoskopiyi tolere edemeyecek olan yaşlı ve düşkün hastaların değerlendirilmesi, cerrahi sonrası takip ve önceden tanımlanmış 6-9 mm' lik poliplerin izlemi yer almaktadır. Tarama endikasyonlarında ise, kolorektal kanser için ortalama ve ılımlı risk taşıyan hastalar yer alır (99).

**Manyetik Rezonans Kolonografi (MRK):** MRK tetkikinin en önemli avantajı iyonizan radyasyonun kullanılmamasıdır. Dezavantajları arasında tetkik süresinin uzunluğu, tetkikin hasta hareketi ve barsak hareketlerinden etkilenmesi, pahalı oluşu yer almaktadır (100).

### c) Kolorektal Premalign ve Malign Lezyonlarda Endoskopik Tanı ve Tedavi Yöntemleri

**Kolorektal Premalign ve Malign Lezyonların Endoskopik Tanısı:** Standart kolonoskopinin tanısal değerini arttırmak için geliştirilen yüksek çözünürlüklü beyaz ışık kolonoskopisi, geniş açı kolonoskopi, donanım başlıklı kolonoskopi, retroskopi metodu ve kapsül endoskopi gibi yöntemler de mevcuttur.

**Sigmoidoskopi:** Distal kolonun özellikle 50-60 cm'nin direkt incelendiği bir endoskopik yöntemdir. KRK için orta riskli kabul edilen 50 yaş üstü bireylerde KRK taraması amacıyla 5 yılda bir yapılması önerilmektedir. Duyarlılığı, kanser ile 1 cm ve üzeri poliplerde %100 olup 1 cm'nin altındaki poliplerde %75-85 arasındadır (101).

**Kolonoskopi:** Polip tanısında ve KRK taramasında en etkin inceleme yöntemi olup biyopsi alınması ve polipektomi yapılmasına imkan sağlar. Kolonoskopik tarama ile KRK insidansında %53-72 ve mortalitede %31 azalma

görülmektedir. Kolonoskopik incelemenin 1 cm altındaki polipleri saptamada duyarlılığı %79, 1 cm ve üzerindeki saptamada %85 iken kanseri saptamada %97'dir. Özgüllüğü ise %98'dir. Kolonoskopi invaziv bir yöntemdir ve en önemli komplikasyonları kanama ve perforasyondur (101).

#### **d) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

##### **PET ile İlgili Genel Bilgiler**

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), insan vücuduna verilen organizmanın temel yapı taşlarında bulunan karbon (C), oksijen (O), azot (N) ve flor (F) atomlarının pozitron ışınımı yapan radyoaktif formlarından yayılan özel nitelikli gamma ışınlarını saptayarak, vücut içerisindeki dağılımını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal, sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Yapısal detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması bu yöntemin önemli bir özelliği ve radyolojik tomografi yöntemlerinden temel farkıdır. Böylece, birçok patofizyolojik durumda henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı dönemde meydana gelen fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri saptayabildiği için bu yöntem erken tanı sağlayabilme potansiyeline sahiptir. Ayrıca bilinen yapısal değişikliklerin metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardımcı olur (102-105). PET görüntüleme en sık kullanılan ajan siklotronda üretilen nispeten uzun yarı ömrü (110 dk) ve bu nedenle çevredeki PET görüntüleme ünitelerine nakledilebilmesi nedeniyle 18-F işaretli bileşiklerden olan 18 Fludeoxyglucose (18F-FDG)'dir (106-108).

FDG bir glukoz analogu olup glukoz taşıyıcı proteinler ile taşıyıp Glukoz Transporter1(GLUT1) - Glukoz Transporter5 (GLUT5) heksokinaz ile FDG-6 fosfata fosforile olmaktadır. Malign hücrelerde, glukoz transport proteinleri ve glikolizi uyarıcı heksokinaz ve fosfofruktokinaz gibi intraselüler enzim seviyeleri artar. Ancak kanser hücrelerinde glukoz-6-fosfataz aktivitesindeki azalma nedeniyle bu kademedeki yıkılmaz ve hücre içinde birikir (106, 107, 109, 110). Bu nedenle temel prensip kanser hücrelerinin artmış glukoz metabolizmaları ile FDG kullanımlarının artışına ve bunun PET kamera ile tespitine dayanmaktadır (104). PET görüntülemenin belirgin avantajlarından birisi lezyonlardaki tedavi öncesi ve

sonrasında FDG metabolizmasındaki değişimi kantitatif olarak saptayarak nüks-rezidü konusunda yorum yapabilmeyi sağlamasıdır. BT'de tümör çapındaki azalmanın değerlendirilmesine kıyasla tedaviye cevabın daha iyi bir belirteci olabilir (104, 110). Ayrıca, tümörün agresivitesi ve uzak metastazlarının değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır. Son yıllarda multidetektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) sistemleri ile PET sistemleri kombine edilerek PET/BT görüntüleme uygulamaya girmiştir. Bu şekilde hem BT'deki hem PET görüntüleme verilerinin birleştirilerek aynı imajda izlenebilmesi sağlanarak lezyonların net lokalizasyonu ve lezyonun metabolik aktivitesi ile birlikte görüntülenmesi sağlanmaktadır (104, 108, 111). Eş zamanlı alınan görüntülerden elde edilen veriler iki görüntüleme arasında hastanın hareket etmesinden kaynaklanan uzaysal ve temporal yanlış eşleşmeleri minimize eder (107, 108, 111). Ayrıca X ışın huzmesi ile elde edilebilen transmisyon verileri ile mükemmel BT imajları oluşturulmakta, hastanın yeri değiştirilmeden aynı pozisyonda elde edilen BT ve PET görüntüleri üst üste çakıştırılarak (füzyon) PET görüntüleme ciddi sıkıntı olan lezyon yeri belirleme kolaylaşmaktadır (106, 107, 109, 112).

Füzyon PET/BT görüntülemenin, metal implantlar (protezler, pacemakerlar), respiratuar etki ve oral veya i.v kontrast madde kullanımından kaynaklanabilen sınırlamaları da vardır. Kontrast ajanları ve metalik objeler BT attenuasyon için kullanıldığında PET aktivitesinin olduğundan fazla değerlendirilmesine neden olabilir. Bunlar minimize edilebilir veya en azından düzeltilmemiş imajlara bakılarak tanınabilir ve testi hiçbir koşulda kontrendike hale getirmez (108, 109, 111). Respiratuar gating tekniğinin kullanımı respiratuar etkiyi değerlendirmede etkili olabilir (109). Normalde gri korteks çok glikoz kulandığı için beyin yoğun FDG tutar. Myokard tutulumu hastanın açlığı ile ilgili olarak değişir, tokluk durumunda belirginleşir, uzun süreli açlıklarda ise tutulum çok azalır. İskelet kasları aktivasyon durumunda yoğun FDG tutarlar. Bazı gergin hastalarda fiziksel aktivasyon olmaksızın yoğun kas tutulumu (özellikle baş, boyun ve prevertebral bölgede) görülebilir. Karaciğerde ve dalakta düşük yoğunlukta ve diffüz tutulum görülür. Mediastende nispeten düşük nonspesifik tutulum görülür. Çoğu beyin tümöründe FDG uptake'i normal beyinden fazla değildir (108, 110, 112, 113). Sonuçta glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda FDG daha çok birikeceği için elde

edilen PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım konsantrasyonu elde edilir. Bunun tersine glukoz metabolizması azalmış dokular (örneğin epileptojenik bölgeler veya skar alanları) PET görüntülerinde daha düşük sayım konsantrasyonu gösteren odaklar olarak gözüktür (112, 113). Kanseri dokular FDG-PET’de kanser hücrelerinin artan glukoz tüketimini yansıtan pozitif sıcak noktalar şeklinde izlenirler (110). Bu nedenle görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik olmayan ve geri plan aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. Tüm vücut veri eldesi ve lezyonun geri plan aktivitesine göre yüksek kontrastı patolojik ve normal dokular arasındaki kontrastın sıklıkla daha az olduğu BT ve MRG görüntülemeye göre kritik avantajlar sağlar. Dahası, morfolojiye dayalı bu görüntüleme yöntemleri vücudun daha geniş alanlarından ziyade belli bir bölgeyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Böylece, inceleme alanı dışındaki ek bulgular BT ve MRG ile atlanabilmektedir. BT’de metastaz açısından belirleyici olmayan sonuçlarda şüphelenilmeyen metastatik lezyonların tespitinde etkilidir. Aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrasında tümörlerdeki metabolik değişiklikleri gösterebilir. BT’de tanımlanan tümör çapı değişikliğine göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteçdir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak “Maksimum Standart Uptake değeri”(SUVmax) adı verilen semikantitatif bir parametre elde edilir (106, 107, 110, 113).

Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mci/ml)

SUVmax= -----

Enjekte edilen doz (mci) / vücut ağırlığı (kg)

Tümör çapı, tümör heterojenitesi, kan glukoz düzeyi, FDG enjeksiyonundan sonra geçen süreye bağlı olarak SUV değişir (110).

### **Tarama Amaçlı PET/BT Kullanımı**

Gaytada gizli kan incelemesi ve takibinde yapılan baryum enema ya da endoskopi ile kansere bağlı ölümlerde ciddi azalma olduğu bilinmektedir (114). Bu nedenle gelişmiş ülkelerde 50 yaş üstü hastalarda tarama amacıyla bu testler önerilmektedir. Pahalı bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET ise lezyon boyutuna

bağlı olarak adenomatöz polip gibi prekanseröz lezyonları saptamada kolonoskopinin yaklaşık dörtte bir hassasiyetine sahiptir. Dolayısıyla şu an için tarama amacıyla FDG-PET önerilmemektedir (115).

### **Tanı ve Cerrahi Öncesi Evreleme**

Erken evrede yakalanmış kolorektal kanserli olgular cerrahi ile tedavi edilebilmektedir. Rektal yerleşimli malignitelerde cerrahi öncesi evrelemede abdominal BT ve endorektal US kullanılırken, intraperitoneal yerleşimli kalın barsakta evreleme, genellikle peritoneal eksplorasyon sırasında yapılmaktadır. FDG-PET'in malign/premalign lezyonları gösterdiği bilinmektedir (116-118). Ancak yöntemin hassasiyeti lezyon boyutu ile direkt ilişkilidir (118).

### **Primer Odak**

Kolorektal kanserlerde, FDG-PET'in primer odağı göstermedeki performansı ne yazık ki nüks hastalığın belirlenmesine göre düşüktür. Yöntemin primer odak için hassasiyeti %100 iken, özgünlüğü sadece %43'tür (114, 119). Şu an için seçilmiş hastalarda yapılacak evreleme dışında, primer odağın saptanması amacıyla FDG-PET önerilmemektedir (114). Lezyon lokalizasyonu ve takibinde lezyona yönelik yapılabilecek müdahalelere olanak tanımaması, maliyetin diğer tanısal yöntemlere göre yüksek olması PET/BT'nin tanıda kullanımını sınırlamaktadır (120, 121).

### **Lokal Yayılım**

Evrelemede lokal hastalığın değerlendirilmesi amacıyla; kolon kanseri için kontrastlı BT yada MR, nadiren de intraluminal US kullanılırken, rektal kanser için sıklıkla transrektal US kullanımı önerilmekteyse de, Türkiye'de bu teknik halen yaygın kullanımda değildir. FDG-PET ise metabolik rezolüsyonunun çok yüksek olmasına karşın, anatomik rezolüsyonunun düşüklüğü nedeniyle lokal yayılımın değerlendirilmesinde uygun bir yöntem değildir (121). Özellikle rektal malignitenin T evrelemede T1 ve T2 gibi yüzeysel tümörlerde endorektal USG daha kesin bilgi vermektedir, T3 ve T4 tümörler BT veya MR ile daha iyi değerlendirilebilir (120, 121). BT mezorektumun değerlendirilmesine ve aynı seansta uzak metastazların saptanmasına olanak tanımaktadır. BT'nin mezorektal fasiası tutulumunu saptamada sensitivitesi %74, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir. Rektumun alt 1/3'ünde

sensitivite ve spesifite sırasıyla %66 ve %82 olarak saptanmıştır (121). Kolorektal kanserin PET/BT ile T evresinin değerlendirilmesi daha çok anatomik BT görüntülerine dayanmaktadır. Sadece, büyük oranda serozal penetrasyon ve komşu yapılara invazyon olması durumunda (T4) PET bulgularının doğruluğu kesin olabilir (120, 122, 123). Kombine PET/BT'nin mezorektal yayılımın değerlendirilmesindeki yeri yeterli olarak araştırılmamıştır. BT'de yumuşak doku tutulumu bulgusu skara veya tümöre ait olabilir, PET incelemesinde pozitif bulgu varlığı o bölgede tümör olma olasılığını artırır (120).

### **Lenf Nodu Tutulumu**

İlk evreleme sırasında FDG-PET'in nodal tutulumu göstermedeki başarısı; mikro-metastazları gösterememesi ve mevcut sistemlerinin rezolüsyon gücü nedeni ile düşüktür (20). Lenf nodundaki metabolik aktiviteyi FDG PET ile değerlendirmede lenf nodu boyutu malignite varlığı veya yokluğu ile doğrudan ilişkili değildir. Büyümüş veya büyümemiş lenf nodlarının FDG PET görüntülerinde tümör içerdiği veya reaktif yapıda oldukları gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda bu olgularda lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET'in tek başına BT'den daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (124). Ancak, PET'in boyut ve inflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar bağlamında sınırlılıkları vardır. Ayrıca, kistik veya musinöz lenf nodu metastazları belirgin FDG tutmadıklarından, kolorektal kanserlerin lenf nodu metastazlarını ekarte etmek için FDG PET görüntüleri tamamen güvenilir olmamaktadır. Kolorektal karsinomlarda bölgesel lenf nodları genelde primer lezyonun proksimalindedir ve primer odaktaki artmış FDG aktivitesi tarafından gizlenebilir. Ek olarak, perikolik lenf nodları sıklıkla sadece histolojik incelemede saptanabilen az sayıda kanser hücresi içerir. FDG tutulumu olan büyümüş ve büyümemiş mezenterik lenf nodları PET/BT ile saptanabilir. Bu durum bölgesel lenf nodlarına yayılım olduğunu işaret eder ama kolorektal kanserin ilk evrelemesinden ziyade yeniden evrelemede daha sık kullanılır. PET/BT'de sadece bölgesel lenf nodlarının tutulmuş olduğunun gösterilmesi primer lezyonun cerrahi olarak çıkartılmasından sonra lenf nodlarının cerrahi olarak evrelendirilmesine engel değildir. Bununla birlikte, PET/BT'nin rutin görüntüleme yapılan hastaların %31'inde evrelemeyi değiştirdiğini bildirilmiştir (125). Evrelemenin değişmiş olması

olguların %8'inde planlanan tedaviyi de değiştirmiştir (126, 127). PET imajları veya PET/BT sonuçları, anormal BT bulgularını açıklığa kavuşturabilir ve büyümediği için şüphelenilmeyen metastatik lenf nodlarını gösterebilir (128, 129).

### **Peritoneal ve Mezenterik Metastazlar**

Küçük hacimli peritoneal ve mezenterik metastazlar BT ile sıklıkla saptanamazken, FDG-PET ile çok küçük hacimli olan (< 1 cm) lezyonların dışındakiler rahatlıkla saptanabilmektedir (128). Çok yeni olarak Yang ve arkadaşlarının abdominal malignitesi olan hastalarda yaptığı bir çalışmada, PET/BT'nin peritoneal metastaz araştırılmasında kullanılabileceği yinelenmiştir. Çalışmada peritoneal metastazlar için PET/BT'nin doğruluğu %87.7, hassasiyeti %72.7, özgünlüğü %93 olarak bildirilmiştir (130). Bugün için cerrahi öncesi evrelemede FDG-PET'in sistematik kullanımı yoktur. Ancak ciddi komorbiditeye bağlı artmış cerrahi risk altındaki hastalarda gereksiz cerrahiye engellemek için uzak metastaz araştırılmasında FDG PET kullanımı faydalıdır (20). İleri evre hastalarda ise kemoterapi öncesi yapılan, bazal PET incelemesi tedaviye cevabın değerlendirmesinde büyük kolaylık sağlayacağından, bu endikasyonla da kullanılabilir (131).

Kolorektal kanserin bölgesel perikolik veya mezenterik lenf nodları ötesine yayılması metastatik M1 olarak değerlendirilir. Kolon müsinöz adenokarsinomu sadece BT'de saptanabilen yaygın intraperitoneal metastazlara neden olabileceğinden PET ile BT'nin kombine kullanımı, periton yüzeyinin mikroskopik tutulumunu saptayamasada, makroskopik peritoneal implantasyonları tanımlamaya yardımcı olur (128, 129).

### **Yeniden Evreleme ve Nüks Hastalık Araştırılması**

Kolorektal kanserlerde nüks sıklıkla cerrahi sonrası ilk 4 yılda gelişir. Lezyon sayısı, boyutu ve yerleşimi ise cerrahi için belirleyici faktörler olup, karaciğer dışı hastalık varlığında cerrahi kontrendikedir (20). Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı dönemlerde var olan metabolik değişikliği gösterebilmesi FDG-PET'in BT'den daha doğru sonuçlara ulaşmasının başlıca nedenidir (132). Huebner ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde FDG-PET'in hassasiyeti %97, özgünlüğü

%76 olarak bulunmuştur (124). FDG-PET'in nüks düşünülen hastalarda kullanılması, nüksün erken gösterilmesi ve tedaviye de erken başlanmasını sağlar. Uzak metastaz ya da peritonitis karsinomatozisin gösterilmesiyle de gereksiz cerrahi önlenmiş olur (114).

### **Karaciğer Metastazları**

5 yıllık sağ kalımın %50'ler düzeyine kadar çıkabildiği metastatik kolorektal kanserli olgularda, mortalitenin başlıca nedeni karaciğer metastazlarıdır. Karaciğer metastazları %20 olguda tanı anında saptanırken, %25 olguda takipte ortaya çıkmaktadır. Karaciğere sınırlı nüks hastalıkta, cerrahi bir tedavi seçeneğidir ve sağ kalım süresini uzatmaktadır (3, 133).

Wiering ve arkadaşlarının 2005 yılı sonunda yaptıkları bir metaanalizinde FDG-PET/BT ile yapılan metabolik görüntülemenin bu hasta gruplarında, konvansiyonel yöntemlerden daha üstün olduğunu göstermektedir. İncelemede karaciğer metastazları saptanmasında hassasiyet %79.9, özgünlük % 92.3 bulunurken bu değerler karaciğer dışı lezyonlarda sırasıyla %91.2 ve %98.4'tür. BT için hassasiyet ve özgünlük değerleri ise; karaciğer için %82.7 ve %84.1'ken, karaciğer dışı lezyonlarda değerler sırasıyla %60.9 ve %91.1'dir. FDG-PET ile bu olgularda tedavi yaklaşımı %31.6 oranında (%20-58) değişmiştir. Sonuçlardan da anlaşılacağı gibi, FDG-PET sonuçları; en belirgin karaciğer dışı lezyonlardaki yüksek hassasiyeti olmak üzere, kolorektal kanserli hastalarda konvansiyonel yöntemlere göre daha üstündür ve muhtemel cerrahi yaklaşımı anlamlı ölçüde azaltmaktadır (3).

### **Lokal Nüks**

Yüksek serum CEA ve presakral yerleşimli kitleyle gelen hastalarda, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri; nüks hastalık ile fibrotik/skar dokusunun ayırımında güçlük çekmektedir. Oysa pelvik nüksü olan hastalarda FDG-PET'in hassasiyeti %90'lara ulaşırken özgünlüğü de %94 düzeyindedir (114).

### **Yeniden Evreleme**

Yeniden evrelemede FDG-PET/BT'nin doğruluğu genel olarak %88 düzeyindedir . Karaciğer metastazlarının saptanmasında kontrastlı BT ve PET/BT



benzer hassasiyete sahipken, metastazektomi sonrası olgularda PET/BT'nin özgünlüğü çok daha yüksektir. Cerrahi sonrası yapılan yeniden evrelemede, yeri değişen pelvik organlara ait fizyolojik tutulumlar yalancı-negatif bulgulara neden olabilir. Bu sorun PET yerine PET/BT kullanımıyla çözülebilmektedir (134).

### **Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi**

FDG-PET'in tedaviye cevap takibinde en faydalı olduğu yer, ileri evre kolorektal kanserli hastalardır (150). 5-florourasilin diğer sitotoksik ajanlarla kombine edilmesi ile kolorektal kanser hastalarında etkin palyasyon ya da evre geriletme sağlanabilmektedir. Tedavi seçeneklerinin arasına hedefe yönelik ajanların da eklenmesiyle en uygun tedavinin planlanmasında FDG-PET kullanımının yeri giderek artmıştır (135).

### **2.1.9. Kolorektal Kanser Evrelemesi**

Kolorektal kanserlerde sağ kalımı ve prognozu etkileyen çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Ancak hastalık evresi en önemli faktörlerden birisidir. 1930'lu yıllarda Cuthbert Dukes tarafından rektum kanserleri için kendi ismini taşıyan evreleme sistemi kullanılmaya başlanılmıştır. Kolon kanserlerinde de kullanılan bu evreleme sisteminde hastalık A, B, C olarak tümörün tuttuğu barsak katlarına ve lokal lenf nodu tutulumunun varlığına göre sınıflandırılmaktaydı (136). Sonraki yıllarda Dukes evrelemesinin çeşitli modifikasyonları kullanılmıştır (137). Fakat günümüzde bu evreleme metodlarının sadece tarihsel önemi mevcuttur. 1940'lı yıllarda geniş mezenterik rezeksiyon yapılmasının ve tutulan lenf nodu sayısının sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve TNM Classification of Malignant Tumours (TNM) sınıflaması benimsenmeye başlanılmıştır (138). 1987'den itibaren American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen TNM sınıflaması dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (139). Bu sınıflama sisteminde, tümörün barsak duvarında invazyon seviyesi (T), tutulan bölgesel lenf nodu sayısı (N) ve uzak metastaz durumu (M) temel faktörlerdir. Klinik ve patolojik evreleme için aynı sınıflama kullanılmaktadır (139). Kolon ve rektum kanserleri oldukça benzer prognostik özelliklere sahip oldukları için aynı TNM sınıflandırmasıyla evrelendirilmektedirler (140). En son olarak 2010 yılında AJCC'nin 7. versiyonu

yayınlanmıştır (Tablo 2.7.) (86).

Tablo 2.7. MAC:Modifiye Astler-Coller/AJCC-7 TNM ve Dukes Sınıflaması (86).

Evre	T	N	M	Dukes	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4A	N0	M0	B	B2
IIC	T4B	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T1-T4	N0-N2	M1a	-	-
IVB	T1-T4	N0-N2	M1b	-	-

**Primer Bölge:** Tümörün barsak duvarındaki invazyon derinliğine göre yapılan T sınıflaması Tablo 2.8.'de özetlenmiştir. Tx, primer tümörün değerlendirilemediğini gösterir. Primer tümör bulgusu yoksa T0 olarak adlandırılır. İntraepitelyal tümör varlığı veya lamina propria invazyonu Karsinoma in situ (Tis) olarak değerlendirilir. Tis ile birlikte yüksek derece displazi varlığı tümörün evresini değiştirmez. T1 tümörler submukoza invazyonu gösteren, ancak bu tabakayı aşmayan tümörlerdir. T2 tümörler muskularis propriada sınırlı tümörlerdir. T3 tümörler muskularis propria boyunca perikolorektal dokuları invaze eden tümörlerdir. AJCC'nin 6. baskısından farklı olarak 7. baskıda T4 tümörler T4a ve T4b olarak sınıflandırılmıştır (86). Bunun nedeni T4 tümörlerde invazyon derinliğine göre farklı prognozların gösterilmiş olmasıdır (141). Viseral periton yüzeyine nüfuz

eden tümörler T4a, serozayı geçerek diğer organ ve yapıları invaze edenler ise T4b olarak gruplandırılmıştır. Kolorektumun diğer segmentlerinin direkt serozal uzanım ile invazyonu veya retroperitoneal ya da subperitoneal yerleşimli kanserlerin, muskularis propria ötesinde diğer organ ve dokulara yayılımı T4b lezyonlar içerisinde yer almaktadır. Makroskopik olarak komşu organlara yapışıklık nedeniyle T4 olarak değerlendirilen bir tümörde, mikroskopik olarak invazyon görülmez ise duvar invazyonunun derinliğine göre sınıflandırma yapılır (86).

Tablo 2.8. Primer tümörün duvar invazyonu derinliğine göre sınıflaması (86).

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	İntraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Muskularis propria boyunca perikolorektal doku invazyonu
T4a	Viseral periton invazyonu
T4b	Direkt diğer organ ve yapıların invazyonu

AJCC'nin 6. baskısında lenf nodu tutulumu olmayan T3 lezyonlar evre IIA, T4 lezyonlar ise evre IIB olarak sınıflandırılmaktaydı. Yedinci baskıda ise invazyon derinliğine göre prognostik farklılıklar görülmesi nedeniyle, evre II hastalık 3 alt gruba ayrılmıştır. Buna göre T3, T4a ve T4b lezyonlar sırasıyla, evre IIA, evre IIB ve evre IIC olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.7.) (86, 141).

### **Bölgesel Lenf Nodları**

Kolon ve rektumun lenfatik drenajı arter ve venlerine eşlik eder. Bu 3 vasküler yapı mezokolon ile ayrılır. Lenfatik kanallar submukozadan subserozal pleksusa doğru ilerleyerek epikolik lenf nodu olarak bilinen barsağa hemen bitişik lenf nodlarına dökülür. Kolonun mezenterik yüzünde marjinal damarların oluşturduğu ağlar etrafında bulunan lenf nodları ise parakolik lenf nodları olarak adlandırılır. Parakolik lenf bezleri sıklıkla metastaza uğrar. İntermediate lenf bezleri ise mezokolonda büyük arterlerin etrafında bulunur. Ana lenf bezleri ise ana

arterlerin aortadan köken aldığı yerlerde bulunur ve retroperitoneal lenf nodlarına drene olur (142).

Yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım ve hastalısız sağ kalım arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda dahil olmak üzere, incelenen toplam lenf nodu sayısı ile tüm sağ kalım ve kansere bağlı sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (10). Operasyon sırasında 12 ve üzerinde lenf nodu çıkarılmasının sağ kalımı etkilediği gösterilmiştir. Bu durum kesin olarak anlaşılacakla birlikte, operasyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayısının daha doğru bir evreleme sağlamasına bağlanmaktadır (143). AJCC'nin 7. baskısında 10-14 lenf nodu incelemesi önerilmektedir (86). Daha az sayıda lenf nodunun çıkarıldığı durumlarda ise ameliyat materyalinin patoloğ tarafından tekrar incelenmesi önerilmektedir. Patoloğ tarafından değerlendirilen lenf nodu sayısı yine de 10'un altında ise, bu hastalar yetersiz evreleme nedeniyle yüksek riskli kabul edilmelidir (86).

### **Tümör Depozitleri**

Primer tümörün lenfatik drenaj sahası içerisinde perikolik ve perirektal yağ doku içinde veya komşu mezenterde ayrı tümör odaklarının olması tümör depositleri olarak adlandırılmaktadır. Bu depositler, prognoz ile ilişkilerini gösteren çalışmalardan dolayı AJCC sınıflamasında N1c olarak sınıflandırmada yer almışlardır (144). Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği durumlar Nx olarak sınıflandırılır. AJCC'nin 7. versiyonunda, hem N1 hemde N2 hastalıkta tutulan lenf nodu sayısına göre prognostik farklılıkların ortaya çıkmasından dolayı N1 ve N2 hastalıklar kendi içlerinde alt gruplara ayrılmıştır. N1a, bir bölgesel lenf nodu tutulumunu, N1b, 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumunu, N1c ise bölgesel lenf nodu tutulumu olmadan tümör depositlerinin varlığını gösterir. Dört-altı nod tutulumu varlığında hastalık N2a olarak sınıflandırılır. 7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu varlığında N2b olarak sınıflandırma yapılır (Tablo 2.9.) (86, 141).

Tablo 2.9. Bölgesel lenf nodu tutulumu sınıflaması (86, 141).

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N1c	Tümör depozitleri var
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu var
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu var

Yapılan çalışmalarda, tümörün duvar invazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısına göre belirlenen alt gruplarda prognoz farklılıkları ortaya çıktığı için AJCC'nin 7. baskısında bazı değişiklikler olmuştur. Daha önce T1-4, N2, M0 lezyonlar evre IIIC olarak sınıflandırılırken, 7. Baskıda T1, N2a, M0 lezyonlar evre IIIA olarak, T2, N2a, M0 ve T1-2, N2b, M0 lezyonlar evre IIIB olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca daha önce evre IIIB olarak sınıflandırılan T4b, N1, M0 lezyonlar ise evre IIIC olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.9.) (86, 141).

### Uzak Organ Metastazı

Kolon ve rektum kanserleri hemen her organa metastaz yapabilir. TNM sınıflamasında, uzak organ metastazı yok ise M0, tek bir organ yada bölgede sınırlı ise M1a, birden fazla sayıda organ veya bölge tutulumu ya da peritonda metastaz var ise M1b olarak sınıflandırılır (Tablo 2.9.) (86).

### 2.1.10. Kolorektal Kanserlerde Tedavi

#### Cerrahi

Lokalize rezektabl kolon kanserinin birincil tedavisi ilgili kolon segmentinin bölgesel lenf nodları ve varsa invaze olduğu çevre dokularla birlikte çıkarılmasıdır. Senkron bir patoloji yoksa cerrahi sınırlar tümörün distal ve proksimaline en az 5 cm uzaklıkta olmalıdır (kanıt düzeyi 1A) (145). Peritoneal kaviteye ekim olasılığı ve lenfadenektomi yapılamaması nedeniyle kolotomi/lokal eksizyon önerilmemektedir. Mezenterik disseksiyon tümörün yerleştiği alanı besleyen primer damarın mezo köküne kadar genişletilmeli, tümör ve lenf nodları mezenter bütünlüğü korunarak

anblok çıkarılmalıdır. Doğru bir evreleme için en az 12 lenf nodunun disseke edilmesi gereklidir (86). Tümör çevre organlara ve pariyetal peritona invaze ise tutulan kolon segmenti ve ilişkili yapılar ayrılmaksızın an-blok çıkarılmalıdır (Kanit düzeyi 1B) (146).

### **Adjuvan Sistemik Tedavi**

Adjuvan kemoterapi (KT)'nin amacı, operasyon sonrası residuel mikroskobik hastalığı ortadan kaldırmak ve hastalık ile ilgili rekürrens ve ölüm oranlarını azaltmaktır. Evre I hastalık oldukça iyi bir prognoza sahiptir ve adjuvan KT önerilmemektedir. Evre II kolon kanserinde (T3-4N0M0) adjuvan KT ölüm riskinde %3-5 azalma sağlamaktadır. Hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırılarak tedavi kararı verilmektedir. Evre III (T1-4N1-2M0) hastalarda ise rekürrens riski yüksektir ve bu evredeki kolon kanserli hastalara herhangi bir kontraendikasyon yok ise adjuvan KT verilmesi gereklidir. Bu evrede 5-Fluorourasil (5-FU) ile oksaliplatin kombinasyonu ölüm riskinde %15-20 azalma sağlamaktadır.

### **Kolon Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Oksaliplatinin Yeri**

Oksaliplatin, bir diaminosiklo hekzan platin olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Metastatik hastalık tedavisinde oksaliplatinin etkili olduğunun gösterilmesi bu ajanın adjuvan tedavide kullanılmasını gündeme getirmiştir (147). Günümüzde oksaliplatin ve fluoroprimidinli kombinasyon tedavileri, tam rezeke olmuş evre III kolon kanserinin adjuvan tedavisinde standart hale gelmiştir. Bunun dışında yüksek riskli evre II hastalarda da uygun bir seçenek olabileceği belirtilmektedir. FOLFOX tedavisi uzun süreli infüzyonel bir tedavi olması nedeniyle, hastanede yatışı ya da venöz port takılmasını gerektirmektedir. Bunların sağlanamadığı durumlarda FLOX rejimi evre III hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir (Tablo 2.10.).

Tablo 2.10. Kolon kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılan rejimler (148).

Roswell Park Memorial Institute	5FU:	500 mg/m <sup>2</sup> /gün, 1.,8.,15.,22.,29.,36. günler
	Folinik asit:	500 mg/m <sup>2</sup> /gün, 1.,8.,15.,22.,29.,36. günler
Mayo Rejimi	5FU	425 mg/m <sup>2</sup> /gün; 1-5 gün
	Folinik asit	20 mg/m <sup>2</sup> /gün; 1-5 gün
Modifiye de Gramont	5FU	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus 1. gün, 2400 mg/m <sup>2</sup> IV 46 h inf., LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV 1.gün
FOLFOX4	5FU	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus 1. gün, 2400 mg/m <sup>2</sup> IV 46 h inf., LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV 1.gün+ Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> 1. gün
FLOX	5FU 5FU:	500 mg/m <sup>2</sup> /gün, 1.,8.,15.,22.,29.,36. gün
	Folinik asit:	500 mg/m <sup>2</sup> /gün, 1.,8.,15.,22.,29.,36. gün + Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> 1.gün

## 2.2. Mide

### 2.2.1. Anatomi

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur.

Midenin etrafındaki organlarla komşuluğu klinik açıdan önemlidir. Diyafram midenin fundusu ile yakın komşudur. Karaciğer midenin sağında olup karaciğerin sol lobu midenin üst-ön yüzü ile temas halinde olacak kadar yakın komşudur. Dalak midenin solunda ve yukarisindedir. Bursa omentalis vasıtasıyla mide arka yüzü pankreasla yakın komşuluk halindedir. Transvers kolon midenin büyük kurvaturu ile komşuluk halindedir. Midenin ön yüzü özellikle alt kısmı, mide dolu iken periton ve batın ön duvarı ile komşudur.

Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur. Küçük ve büyük kurvaturdaki periton yaprakları arasında yağlı gözeli doku ile midenin damar, sinir ve lenf bezleri bulunur (149-152).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Mide adenokanserleri dünyada insidansı ve mortalitesi azalmasına rağmen en sık görülen kanserler sıralamasında 4. sıradadır. Yeni ortaya çıkan kanser vakalarının % 9.9'unu oluşturmaktadır. 1980'li yıllara kadar kansere bağlı ölümlerin en önemli sebebi iken bu tarihlerden sonra akciğer kanserinin ardından 2. sıraya gerilemiştir. 45 yaşından önce nadir görülürken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Türkiye'de gastrointestinal kanserler arasında ilk sırada yer almakta olup tüm kanserler içinde erkeklerde 2., kadınlarda 3. en sık görülen kanserdir. Türkiye'de saptanan kanserlerin erkeklerde % 8.7'si, kadınlarda % 6.8'i mide kanseridir. Kansere bağlı ölümler açısından değerlendirildiğinde erkeklerde akciğer, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra gelmektedir (153-155). İnsidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Dünyada en yüksek oranda; doğu Asya (Japonya, Çin,..), Orta ve Güney Amerika ve Doğu Avrupa 'da görülürken Türkiye'de ise; Orta, Kuzeydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık karşımıza çıkmaktadır (155, 13). Son yıllarda mide kanserinin gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı azalmasına rağmen tanıdaki gecikmeler ve hastalığın % 80-90 gibi büyük bir oranda metastatik veya lokal ileri evrede saptanması etkin tedaviyi önlemektedir (155).

### 2.2.3. Etyoloji

**a) Diyetel Faktörler:** Tuzlanmış, tütsülenmiş, yağda kızartılmış yiyecekler, işlenmiş et ve balık ürünleri, nitrit içeren yiyeceklerden, aşırı doymuş yağ ve kolesterolden ve proteinden zengin beslenme, bitkisel gıdalardan, taze meyve ve sebzeden, A ve C vitamini içeren besinlerden, süt ve bakliyat ürünlerinden fakir beslenme ile aşırı tuz tüketimi (153, 156-158).

**b) Kişisel Faktörler:** Sigara, alkol kullanımı, A kan grubu, pozitif aile hikayesi ve genetik yatkınlık, kadınlarda düşük reproduktif hormon düzeyleri, düşük sosyo ekonomik düzey, maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimya, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan kişiler, konjenital immün yetmezlik sendromu, E-Cadherin gen mutasyonu, uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı, EBV ve iyonize radyasyon maruziyeti (159-166).



c) **Premalign Lezyonlar:** Helicobacter Pylori gastriti, kronik otoimmün atrofik gastrit, intestinal metaplazi, hipertrofik gastropati, parsiyel gastrektomi sonrası gastrik remnant, gastrik displazi, gastrik adenomlar, mide polipleri ve barrett özafagusu (167-172).

#### 2.2.4. Patogenez

Mide kanserleri normal mide epitelinden gelişmezler. Bu gelişim için pek çok değişikliğin oluşmuş olması gerekir. Bu değişikliklerin çoğu intestinal tip mide kanseri olarak adlandırılan lezyonların öncüleri olarak belirlenir. Mide mukozasının intestinal epitel özelliklerini gösteren bu değişimlerine genel olarak intestinal metaplazi adı verilir. Bu lezyon daha sonra displaziye dönüşerek kansere ilerleyebilir. Ancak, diffüz tip mide kanserlerinde karsinogenez tek bir hücre değişikliğinden başlamakta ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriada yayılım gerçekleşmektedir. Şiddetli displazili olguların % 60'ında malign değişiklikler oluşmakta, % 25'inde de 15 aylık bir süre içinde kanser gelişmektedir. İntestinal metaplazinin kansere dönüş riski % 10, displazinin ise % 70 civarında bildirilmektedir (173, 174).

#### 2.2.5. Gastrik Adenokanserin Sınıflandırılması

##### A) Makroskopik Görünümlerine Göre

Mide kanserleri, ilk defa makroskopik görünümüne göre 1926 yılında Borrmann tarafından sınıflandırılmışlardır. Borrmann, mide kanserlerini makroskopik görünümüne göre; polipoid, fungiform (ülserovejetan), ülser ve infiltratif olmak üzere 4 gruba ayırmıştır (175).

##### B) Lokalizasyonlarına Göre

Mide kanserleri lokalizasyonlarına göre ikiye ayrılır. Buna göre; gastroözafageal bölge, kardial ve fundusta oluşan karsinomlara proksimal mide kanseri, korpus ve antrumda oluşan karsinomlara ise distal mide kanseri denir. Bu iki grup arasında distal mide kanserleri daha sık görülmekte olup genel olarak değerlendirildiğinde mide kanserleri % 50-60 oranında en sık pilor ve antrum civarında bulunurlar (176).

### C) İnvazyon Derinliklerine Göre

**Erken Mide Kanseri:** Lenf nodu metastazı olup olmadığına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlı mide kanserleridir. Erken mide kanserleri genellikle ileri yaşta gözlenir. Erken mide kanserinde cerrahi prognoz çok iyidir. Bu vakalarda beş yıllık sağkalım oranı % 95'tir (177, 178).

**İlerlemiş Mide Kanseri:** İlerlemiş mide kanserleri; submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlardır. İlerlemiş mide kanserlerinin, erken lezyonlar şeklinde başlayıp zamanla geliştiği düşünülmektedir (177).

### D) Mikroskopik Özelliklerine Göre

**Lauren Klasifikasyonu:** Mide kanserlerinin % 70'ini intestinal tip mide kanseri, % 30'unu ise diffüz tip mide kanseri oluşturur. Mide kanserlerinin % 25'inde her iki tipe ait özellikler gözlenebilir. Bunların diffüz tip olarak klasifiye edilmesi tavsiye edilmiştir (176, 179, 180).

**a) İntestinal Tip Mide Kanseri:** Yüksek riskli popülasyonda rastlanan bu kanser tipi daha iyi diferansiye olma eğilimindedir. Beş yıllık sağkalım oranı % 20 civarındadır. İntestinal metaplazi ve H. Pylori enfeksiyonu ile arasında hemen hemen % 100'lük bir ilişki bulunmuştur. Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip mide kanserinin gelişiminde etkili olduğuna inanılmaktadır (180).

**b) Diffüz Tip Mide Kanseri:** Gastrik duvarda büyümenin diffüz infiltratif bir paterni ile birlikte ülseratif ve infiltratif görülürler. İntestinal metaplazi ve H. pylori enfeksiyonu ile daha düşük oranda bir ilişkiye sahiptir. Oluşumunda diyet ve çevreden daha çok genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Diferansiasyon derecesi düşük olduğu için mide kanserinin bu tipinde beş yıllık yaşam oranı % 10'dur (176, 177, 181).

**WHO Klasifikasyonu:** Günümüzde en sık kullanılan klasifikasyondur. Aşağıda bahsedilecek adenokarsinom alt tipleri dışında ayrıca adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom alt tipleri de

bulunmaktadır (182).

- |                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| a) Tübüler adenokarsinom | c) Papiller adenokarsinom       |
| b) Müsinöz adenokarsinom | d) Taşlı yüzük hücreli karsinom |

**Diferansiyasyon Derecelerine Göre:** Mide kanserleri iyi, orta, az diferansiye veya andiferansiye olabilir. İyi diferansiye tümörlerde % 95'den fazla gland yapıları bulunur. Orta derece diferansiye tümörlerde % 50-95 arasında gland yapıları varken, az diferansiye tümörlerde % 5 ila % 50 arasında gland yapıları bulunur (177).

#### **2.2.6. Mide Kanseri TNM Evrelemesi (86)**

##### **Primer Tümör (T)**

**Tx** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0** Primer tümöre ait kanıt mevcut değil

**Tis** İn situ karsinom; Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

**T1** Tümör lamina propriya, muskularis mukoza ya da submukozaya sınırlı

**T1a** Tümör lamina propriya ya da muskularis mukozaya sınırlı

**T1b** Tümör submukozaya sınırlı

**T2** Tümör muskularis propriyaya sınırlı

**T3** Tümör viseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya sınırlı

**T4** Tümör seroza (viseral periton) ya da komşu yapılara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperiton) invaze

**T4a** Tümör serozaya (viseral peritona) invaze

**T4b** Tümör komşu yapılara invaze

##### **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

**Nx** Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

**N0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı

**N2** 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı

**N3** 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

**N3a** 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı

**N3b** 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı

### **Uzak Metastaz (M)**

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz mevcut

### **Mide Kanseri TNM Evrelemesi**

**Evre 0** : TisN0M0

**Evre 1A** : T1N0M0

**Evre 1B** : T1N1M0, T2N0M0

**Evre 2A** : T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0

**Evre 2B** : T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0, T4N0M0

**Evre 3A** : T2N3M0, T3N2M0, T4aN1M0

**Evre 3B** : T3N3M0, T4N2M0, T4bN0-1M0

**Evre 4** : Herhangi T, Herhangi N, M1.

### **2.2.7. Tanı**

#### **Klinik Bulgular**

Erken mide kanserleri sıklıkla erken dönemde semptom vermezler. Genellikle tarama programlarında ya da dispeptik şikayetlerle kliniğe başvuran hastalara yapılan endoskopik incelemeler sonrasında saptanırlar. Bununla birlikte hastaların % 50'sinde dispepsi gibi nonspesifik semptomlar olabilir. İleri evre mide kanserinde ise klinik bulgular daha fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu iştahsızlık, karın ağrısı ve kilo kaybından yakınırırlar (> % 95). Palpabl abdominal kitle en sık görülen fizik muayene bulgusudur ve genellikle ileri evrelerdeki mide kanserlerinde saptanır. Erken doyma, epigastrik ağrı, disfaji, bulantı, kusma ve üst gastrointestinal sistem kanaması diğer bulgulardır. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre hastaların semptomları değişiklik göstermektedir. Kardia yerleşimli tümörler yutarken takılma

hissi oluştururken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayeti oluştururlar. Gastroenterik bileşke kanserleri psödoakalazyaya sendromuna yol açabileceği için ileri yaştaki akalazyaya hastalarının ayırıcı tanısında mutlaka dikkate alınmalıdır. Semptomlar genellikle 3 aydan daha kısa sürelidir. Bu hastalarda daha az sıklıkla, ülserle tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve anemik semptomlar izlenmektedir. Lokorejyonel yayılım sonucunda safra yolları tutulumu sonucu sarılık, kaşıntı, koyu idrar ve akolik dışkı saptanabilir. Mide büyük kurvatura yerleşmiş bir tümör, transvers kolona direkt invazyon yaparak gastrokolik fistül gelişmesine yol açabilir. Bu durum malabsorbsiyon bulguları, dışkıda sindirilmemiş gıdalar ve ağızda fekaloid koku ile birlikte. Paraneoplastik sendromlar arasında Trousseau sendromu (periferik tromboflebitler ve buna bağlı trombotik olaylar), aksillada hiperpigmente lezyon (akantozis nigrikans), membranöz glomerulonefrit ve buna bağlı nefrotik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, nöropatiler, mikroanjyopatik hemolitik anemi, ani başlayan sebaroik keratoz, kaşıntı ve dermatomyozit sayılabilir. Özellikle Trousseau sendromu ve akantozis nigrikans saptandığında visseral organ malignansileri için ileri araştırma yapılmalıdır (183-186).

### **Laboratuvar Bulguları**

Mide kanseri olan hastalarda gaytada gizli kan pozitifliği sıklıkla görülür. Anemi görülebilir. Elektrolit, serum albümin, karaciğer fonksiyon testleri, serolojik incelemeler normal olabileceği gibi bozukluklara da rastlanılabilir. Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan AFP, CA 72-4, CA- 50, CA 242, CA-195 tanısız amaçla başarılı bulunmamıştır. CEA ve CA 19-9'u içeren tümör belirteçleri hastaları takipte faydalıdır, fakat sıklıkla yükselmezler. CEA ve CA 19 -9'un olguların ancak % 30-40'ın da yüksek bulunması bunun göstergesidir. Mikrometastaz için CEA, erken nüks için ise doku peptid antijeni (TPA) en yüksek duyarlılığı göstermektedir (187, 188).

### **Görüntüleme Yöntemleri**

**a) Endoskopi:** Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve doku biyopsisi,

primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesi ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik yöntemdir. Endoskopik biyopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyalin incelenmesi sonucu doğruluk oranı daha da yükselmektedir (189-191).

**b) Endoskopik Ultrasonografi:** Endoskopik ultrasonografi (EUS) tümörün invazyon derinliğini belirlemek için yardımcıdır. Bu açıdan hassasiyeti 0.1 mm duyarlılığa kadar ulaşabilir. Preoperatif EUS bulgularının T evrelemedeki doğruluğu % 65 ile % 92 arasında, lenf nodu evrelemedeki doğruluğu ise % 50 ile % 95 arasında değişmektedir. EUS' un günümüzde temel sorunu uygulayıcıya olan bağımlılığıdır (192, 193).

**c) Bilgisayarlı Tomografi:** Mide kanserinin evrelenmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT' dir. Genel olarak doğruluğu % 43 ile % 82 arasında değişmektedir. Perigastrik nodal durumu ise olguların % 25 ila % 86' sı gibi geniş bir aralıkta doğru olarak saptayabilmektedir ve bu sebeplerle bazı çalışmalarda hastalık yaygınlığının belirlenmesinde güvenilir bir araç olarak kullanımı önerilmemektedir (194-198).

**d) Tanısal Laparoskopi:** Laparoskopi çok küçük, gizli peritoneal veya hepatik metastazları belirler. Laparoskopi, BT veya EUS yöntemine göre daha invaziv olmasına rağmen, karaciğer yüzeyi, periton ve lenf nodlarının direk olarak görülme avantajına sahiptir. Karaciğer metastazlarının tanısında orta derecede sensitiftir (173, 181).

**e) PET/BT:** Gastrointestinal sistem kanserlerinde, özellikle özafagus kanseri ve kolorektal kanser için, PET/BT kullanımının klinik yararını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Buna karşılık mide kanserinde PET/BT kullanımı hakkında yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır (199). Preoperatif evreleme açısından değerlendirildiğinde; mide kanserinde PET/BT' nin doğruluğu tek başına BT ya da PET kullanımına göre yüksektir ve % 70' lere ulaştığını bildiren yayınlar mevcuttur. Primer tümörün saptanmasında % 90' lara çıkan duyarlılık ile BT ile benzer sonuçlar vermektedir. Özellikle lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında % 56' ya karşılık % 78 gibi bir oranla belirgin düşük duyarlılık

göstermesine karşılık, özgüllüğü % 92' ye karşılık % 62 gibi bir oran ile BT' den anlamlı olarak yüksektir. Uzak metastazların değerlendirilmesindeki ve eşlik eden ikincil malignitelerin saptanmasındaki etkinliği ise diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasındadır. Buna karşılık PET/BT' nin özellikle primer tümörün değerlendirilmesindeki düşük duyarlılığı sebebiyle tanısal prosedürler ve preoperatif evreleme için tek başına yeterli olmadığını, şüpheli durumlarda tanısal BT ile birlikte kullanıldığında yararlı olduğunu bildiren yayınlar da literatürde karşımıza çıkmaktadır (200-203). Tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından bakıldığında; yapılmış çalışmalar genel olarak PET/BT' nin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, tedavi sonrası takipte ve tedavi sonrası sağkalımın tahmininde etkin bir görüntüleme yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır (204, 205).

**f) Diğer Yöntemler:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle karaciğerdeki lezyonların niteliği konusunda yardımcı olmaktadır. Kemik sintigrafisi kemik metastazı semptomları gösteren hastalar için kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak üst gastrointestinal seriler; direkt batın grafipleri, baryumlu incelemeler, gastroözafageal bileşke kanserlerinde GE bileşkede striktür, gastrik duvar boyunca dolma defekti veya linitis plastika tümörüne bağlı daralmayı gösterebilir (194, 206).

### 2.2.8. Tedavi

**a) Cerrahi Tedavi:** Erken evre (evre 1) mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Erken evre kanserde endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon da uygulanabilmektedir. Cerrahide uygulanması önerilen yöntem radikal total gastrektomidir. Distal yerleşimli tümörlerde radikal subtotal gastrektomi de tercih edilebilmektedir ve radikal total gastrektomi ile benzer sonuçlar vermektedir. Radikal mide cerrahisinde lenfadenektomi yapılması standart olarak önerilir. Evre 2-3 mide kanserleri için de standart tedavinin bir parçası gastrektomi ve lenfadenektomidir. Evre 4 hastalarda ise cerrahi, sadece palyasyon ve pasaj sorunlarını azaltmak için uygulanmaktadır (198, 207, 208).

### b) Medikal Tedavi

**Kemoterapi:** Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Kemoterapi (KT) ise ileri ve metastatik hastalıkta hem palyasyon hem de

yaşam süresini uzatmak amacıyla kullanılmaktadır. 5-fluorourasil, sisplatin, mitomisin, etoposid gibi eski ajanların yanı sıra günümüzde irinotekan, oral etoposid, paklitaksel ve docetaksel gibi yeni ajanlar ve bunların kombinasyonları tedavide denenmektedir. Ancak gerek hastaların sıklıkla ileri evrelerde saptanması gerekse tedaviye bağlı komplikasyonlar sebebiyle mide kanserinde 5 yıllık yaşam oranları yaklaşık % 35 olup adjuvan KT ile birlikte dahi bu oran % 40 'lara ulaşmaktadır (14, 198).

**Radyoterapi:** Radyoterapi (RT) uygulamalarını preoperatif, postoperatif, intraoperatif, lokal anrezektabl veya postoperatif kalıntı hastalık varlığında ve palyatif RT olarak gruplandırmak mümkündür. RT sınırlı endikasyonlarda palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Sadece cerrahi tedavi ile cerrahi tedaviye ek olarak RT alan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında 5 yıllık yaşam oranlarında RT verilen grupta anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Uygulamada mide çevresindeki organların (karaciğer, böbrek, medulla spinalis, kalp ve akciğerler) RT' ye duyarlılıklarının yüksek olması sebebiyle olası komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (198, 209).

**Kemoradyoterapi:** Kemoradyoterapi (KRT) uygulaması, cerrahiyle RT' nin lokal-bölgesel kontrolü daha iyi sağlayacağı, sistemik KT ile mikroskobik hastalığın baskılanacağı ve KT' nin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. RT ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasil'dir. Cerrahi sonrası tedavi verilemeyen ve cerrahi sonrasında KRT verilen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada cerrahi sonrası KRT alan hastalarda lokal nüks oranlarının daha düşük olduğu, ortalama yaşam sürelerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (210).

**Preoperatif Kemoterapi:** Potansiyel olarak rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif KT etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların özetinde preoperatif KT' ye yanıtın prognostik bir faktör olduğu ve preoperatif KT alan hastaların 5 yıllık yaşam oranlarının, toplam yaşam sürelerinin ve progresyonsuz geçen yaşam sürelerinin, preoperatif KT almayan hastalardan yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (198, 211).



**Preoperatif Radyoterapi:** Preoperatif RT lokal kontrolü iyileştirmekte, yaşam sürelerini artırmaktadır. Preoperatif RT alan ve almayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda preoperatif RT alan hastalarda anlamlı derecede yüksek yaşam süreleri ve daha başarılı cerrahi oranları saptanmıştır (212).

**Preoperatif Kemoradyoterapi:** Preoperatif KRT teorik olarak postoperatif tedavi yaklaşımlarının başarı oranını artırsa da halen daha deneysel aşamadır ve etkinliği, karşılaştırmalı randomize çalışmalarla kanıtlanmamıştır (213).

**Palyatif Tedavi:** Uygun olan hastalarda cerrahi (gastrojejunostomi ya da seçilmiş hastalarda gastrektomi), endolüminal stent yerleştirilmesi, kardiya obstruksiyonlarında balon dilatasyonu, antrum obstruksiyonlarında gastrik dekompresyon amacıyla perkutanöz endoskopik gastroskopi, sıvı ve besin desteği için beslenme tüpleri yerleştirilmesi ile kanama, ağrı ve obstruksiyonlarda anjiyografik embolizasyon, palyatif radyoterapi ve analjezik verilmesi uygulanabilecek palyatif tedaviler arasındadır. Evre 4 tümörlerde palyatif KT rejimleri de uygulanabilmektedir (198, 214, 215).

### 2.2.9. Prognoz

Mide kanseri, batı toplumlarında, rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindedir. Erken mide kanserli hastaların prognozu genellikle çok iyidir ve 5 yıllık sağkalım oranı % 90-95' e ulaşmaktadır. Ancak olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Erken mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi % 25-40'dır. Amerika'da mide kanseri için ortalama beş yıllık sağ kalım, erkeklerde % 18.6, kadınlarda % 25.2' dir. İleri evre mide karsinomlarının tanı sonrası ilk bir yıl içerisindeki sağkalım oranı % 63' tür. Rezeksiyon sonrası ise 5 yıllık sağkalım oranları % 26-35 arasındadır (178, 184, 185, 216). Sağ kalımı en iyi gösteren belirteç TNM evresidir. Tümörün serozayı aşması ve lenf nodu tutulumu sağ kalımı kısaltan en önemli kriterlerdir. Tümörün, büyüme paternleri şeklinde ifade edilen biyolojik davranışı, prognozu etkiler. Ekspansil tarzda gelişim gösteren karsinomda sağkalım, tümörün diğer özelliklerinden bağımsız olarak, infiltratif karsinomdakinden daha iyidir. Benzer olarak intestinal tip karsinomda prognoz,

kısmen lenfatik tutulumla da ilişkili olarak, diffüz tip karsinomdakinden iyidir. Özellikle infiltratif karsinomda sık görülen serozal ve peritoneal tutulumun da prognoz üzerine etkisi vardır. Tümörün taşlı yüzük hücre komponentinin yüzdesi sağkalım süresi ile ters orantılıdır. Stromada yoğun lenfosit ve Langerhans hücre infiltrasyonu iyi prognoz göstergesidir (217). Tümörün diferansiyasyon derecesi ve tümör boyutunun prognoz üzerine etkisi kesinleşmemiştir. Bunların yanında prognoz üzerine etkisi olan diğer faktörler ise cinsiyet, yaş, semptomların bulunduğu süre ve tümörün boyutu, WHO sınıflamasına göre değerlendirilen histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, tümörün makroskopik tipi, yerleşim yeri, uygulanan cerrahi yöntemdir. Son olarak ilerlemiş mide kanserli, kütatif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karaciğere metastaz varlığı, serum bilirubin seviyesi yüksekliği, asit varlığı, zayıflama, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir (218).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Ocak 2000-Ocak 2014 tarihleri arasında kolonoskopik ve endoskopik biyopsi ile kanıtlanmış kolorektal ve mide kanser tanısı olan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda Haziran 2010-Mart 2014 tarihleri arasında takipli, takiplerinde PET/BT çekilmiş ve tümör belirteçleri bakılmış 81'i kadın, 133'ü erkek toplam 214 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 214 hastanın 205 i kolorektal kanser; 9'u mide kanseriydi. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından etik kurul onayı almıştır (80558721/07 no'lu karar). Hasta dosyaları arşivden retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve gradı, patolojik ve çıkarılan lenf nodu sayısı, histopatoloji, evre, tümör lokalizasyonu, lenfatik ve vasküler invazyon durumu, metastaz yeri, tedavi öncesi ve sonrasında tümör belirteçlerinin (CEA, CA 19-9) ve SUV max değerlerinin durumu, tanı anında hemoglobin düzeyi, K-RAS durumu (sadece kolorektal kanserlerde), tedavi alıp almama durumu gibi değişkenler ve bu değişkenlerin sağkalım ve nüks üzerine olan etkileri ile SUVmax değerleri ile arasındaki ilişki değerlendirildi. Evrelemede TNM sistemi (AJCC-7) kullanılmıştır. Yaşayan hastaların son durumları yakın zamanlı son kontrol bulgularına göre belirlenmiştir. Son kontrol tarihleri 6 aydan fazla olan hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alınmıştır.

#### 3.2. Sağkalım Sürelerinin Hesaplanması

Genel sağkalım süresi tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Hastaliksız sağkalım süresi, tanı tarihinden ilk nüksün saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

#### 3.3. Tümör Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

CEA ve CA 19-9 kemilüminesens yöntemiyle Immulite 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA) hormon analizatöründe ölçüldü. CEA için normal değer aralığı 0-3.4 ng/ml iken CA 19-9 için 0-34 U/ml olarak alınmıştır.

### 3.4. Hemogram

Hemogram,Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında standart olarak hazırlanmış EDTA' lı tüpte 2 cc kan alınarak Beckman Coulter LH 750 ve Beckman Coulter Slide Marker Cihazı ile çalışıldı.

### 3.5. Kemoterapi Rejimleri

**5-FU+FA (Mayo rejimi):** 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/gün + Folinik asit ( FA ) 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1- 5. günler, 28 günde bir tekrar edilir, 6 ay süre ile kullanılır.

**FOLFOX -4 rejimi:** 2 haftada bir, toplam 12 siklus olmak üzere 1 ve 2. günlerde, FA 200 mg/ m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon ve 5-FU 400 mg/ m<sup>2</sup> iv bolus sonrasında 5-FU 600 mg/ m<sup>2</sup> 22 saatlik infüzyon, 1. gün oksaliplatin 85 mg/ m<sup>2</sup> uygulanır.

**FOLFOX -6 rejimi:** 1.gün oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon, FA 400 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon. 1. gün, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v. bolus sonrasında 2 gün süre ile 1200 mg m<sup>2</sup>/gün (toplam 2400 mg/m<sup>2</sup> 46- 48 saatlik) infüzyon olarak uygulanır. Her iki haftada bir tekrar edilir.

**FOLFOX+Altuzan ( bevasizumab):** 1 ve 2. günlerde, FA 200 mg/ m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon ve 5-FU 400 mg/ m<sup>2</sup> iv bolus sonrasında 5-FU 600 mg/ m<sup>2</sup> 22 saatlik infüzyon, 1. gün oksaliplatin 85 mg/ m<sup>2</sup>,1. gün 5 mg/kg altuzan 2 haftada bir uygulanır.

**FOLFOX+Setuksimab:** 1 ve 2. günlerde, FA 200 mg/ m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon ve 5-FU 400 mg/ m<sup>2</sup> iv bolus sonrasında 5-FU 600 mg/ m<sup>2</sup> 22 saatlik infüzyon, 1. gün oksaliplatin 85 mg/ m<sup>2</sup> 2 haftada bir, setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 1. hafta sonraki haftalar 250 mg/m<sup>2</sup> haftada bir uygulanır.

**Kapesitabin Tablet :** Kapesitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>/gün 14 gün süreyle kullanılıp, 21 günde bir tekrarlanarak, 24 hafta süre ile uygulanır.

**İrinotekan :** 350 mg/m<sup>2</sup> 21 günde bir uygulanır.

**XELOX :**1. gün 130 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatin ve kapesitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>/gün 14

gün süreyle kullanılıp 21 günde bir tekrarlanır.

**FOLFİRİ** : 2 haftada bir, toplam 12 siklus olmak üzere 1. günde 180 mg /m<sup>2</sup> irinotekan, 400 mg/m<sup>2</sup> folinik asit, 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU IV bolus ve sonrasında 2600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU infuzyon uygulanır.

**FOLFİRİ+Altuzan**: 2 haftada bir, toplam 12 siklus olmak üzere 1. günde 180 mg /m<sup>2</sup> irinotekan, 400 mg/m<sup>2</sup> folinik asit, 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU IV bolus ve sonrasında 2600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU infuzyon ve 3. gün 5 mg/kg altuzan (bevasizumab) uygulanır.

**XELOX+Altuzan**: 1. gün 130 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatin, kapesitabin 850-1000 mg/m<sup>2</sup>/gün 14 gün süreyle kullanılıp, 1. gün 7,5 mg/kg altuzan 21 günde bir tekrarlanır.

**Setuksimab**: 400 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozu 1. hafta sonraki haftalar 250 mg/m<sup>2</sup> haftada bir uygulanır.

**İrinotekan+Setuksimab**: 1. gün irinotekan 90 mg/m<sup>2</sup> 2 haftada bir, setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 1. hafta sonraki haftalar 250 mg/m<sup>2</sup> haftada bir uygulanır.

**FOLFİRİ+Setuksimab**: 1. günde 180 mg /m<sup>2</sup> irinotekan, 400 mg/m<sup>2</sup> folinik asit, 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU IV bolus ve sonrasında 2600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU infuzyon 2 haftada bir, setuksimab 400 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 1. hafta sonraki haftalar 250 mg/m<sup>2</sup> haftada bir uygulanır.

**TCF**: 1. gün 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksel ve 75 mg/m<sup>2</sup> sisplatin; 1-5. günler 750 mg /m<sup>2</sup> gün iv infuzyon 3 haftada bir 6 kür uygulanır.

### 3.6. PET/BT Görüntüleme

PET/BT incelemeleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda mevcut olan 6 kesit multi-detektör BT ile entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO Hı-Res PET/BT) yapılmıştır. En az 4 saatlik açlık sonrası iyi hidrate olmuş hastalara

hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (Medisence Optimum, USA) ile kan şekeri ölçümü yapıldı. Pelvisin iyi değerlendirilebilmesi amacıyla mesanenin boş olmasını sağlamak için mesaneye sonda takıldı. Kan glukoz düzeyleri 160 mg/dl'nin altında olan hastalara 240-400 MBq (yaklaşık 10 mCi) F-18 FDG i.v yoldan enjekte edildi. Kan şekeri 160 mg/dl'nin üstünde olan hastalar kan şekerleri regüle edildikten sonra çalışmaya alındılar. F-18 FDG enjeksiyonunu takiben biyodağılımın tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz bir şekilde 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresinin sonunda hasta sırtüstü yatar pozisyonda PET/BT cihazının yatağına yatırıldıktan sonra önce topogram görüntüleri alındı ve ardından verteksten uyluk 1/3 üst kesime kadar olan vücut bölümleri kontrastsız BT ile transmisyon ve takiben de PET ile emisyon görüntüleri alındı. BT görüntüleri 120 kV tüp voltajında 80 mAs'de ve 5 mm kesit genişliği ile elde edildi. BT çekimi esnasında i.v veya oral kontrast ajanlar kullanılmadı. Multipl metastaz olduğu görülen hastalarda alt ekstremiteler için ek görüntüleme yapıldı.

### **3.7. PET/BT Görüntülerinin Yorumlanması**

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

### 3.7. Veri Analizi

Sürekli veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında grup sayısı ikiden fazla olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, tekrarlı ölçümlerde ikili durumda Wilcoxon T testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler için dağılım türüne bağlı olarak Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare analizinden yararlanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM Statistics SPSS 21.0 programından yararlanılmıştır. Kaplan-Meier testi yaşam grafiklerin çizilmesinde ve log rank testi ile çoklu karşılaştırmaların yapılmasında kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin yaşam olasılıklarının hesaplanmasında Cox Regresyondan yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

**Hasta Sayısı:** Değerlendirmeye alınan kolorektal kanser hasta sayısı 205 (Evre 1-4), mide kanser hasta sayısı ise 9 (Evre 2,3,4)' dur.

**Takip Süresi:** Tüm hastaların izlem süresi 1 ile 169 ay arasında (ortalama  $32.8 \pm 26.0$  ay) değişmekteydi.

**Hasta Cinsiyeti:** Kolorektal kanser hastalarının 79 (%38.5)'u kadın, 126 (%61.5)'sı erkek idi. Kolorektal kanser hastalarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyete göre hastaların dağılımı.

Cinsiyet	Hasta Sayısı(n)	%
Kadın	79	38.5
Erkek	126	61.5

Mide kanser hastalarının 2 (%22.2)'si kadın, 7 (%78.2)'si erkek idi. Mide kanser hastalarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Cinsiyete göre hastaların dağılımı.

Cinsiyet	Hasta Sayısı(n)	%
Kadın	2	22.2
Erkek	7	78.2

**Hasta Yaşı:** Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının yaş ortalaması  $60.6 \pm 11.1$  idi. En genç hasta 27, en yaşlı hasta 87 yaşındaydı. 55 yaş sınır alırsak, 55 yaş altı 57 (%28) hasta, 55 yaş ve üstü 148 (%72) hasta vardı.



9 mide kanser hastasının yaş ortalaması  $62.1 \pm 4.8$  idi. En genç hasta 55, en yaşlı hasta 71 yaşındaydı.

**Tanı Anındaki Hemoglobin Değeri:** Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının ortalama hemoglobin değeri  $12.0 \pm 1.7$  gr/dl (min:5.6, max:19 gr/dl) idi. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı.

Hemoglobin Değeri	Hasta Sayısı(n)	%
$\leq 10$ gr/dl	33	16.1
$> 10$ gr/dl	172	83.9

Değerlendirmeye alınan 9 mide kanser hastasının ortalama hemoglobin değeri  $11.7 \pm 1.2$  gr/dl (min:9.9, max:14 gr/dl) idi. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların hemoglobin değerine göre dağılımı.

Hemoglobin Değeri	Hasta Sayısı(n)	%
$\leq 10$ gr/dl	2	22.2
$> 10$ gr/dl	7	77.8

**Tanı Anındaki CEA Değeri:** Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının ortalama CEA değeri  $49.4 \pm 157.9$  ng/ml (min:0.4, max:1449 ng/ml) idi. 77 (%37.5) hastanın CEA değeri normal, 128 (%62.4) hastanın CEA değeri normal sınırların üstünde saptandı. Hastaların CEA değerine göre dağılımı Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların CEA değerine göre dağılımı.

CEA Değeri	Hasta Sayısı(n)	%
≤10 ng/ml	135	65.9
>10 ng/ml	70	34.1

Değerlendirmeye alınan 9 mide kanser hastasının ortalama CEA değeri  $12.2 \pm 30.2$  ng/ml (min:0.8, max:92.9 ng/ml) idi. 7 (%77.8) hastanın CEA değeri normal, 2 (%22.2) hastanın CEA değeri normal sınırların üstünde saptandı. Hastaların CEA değerine göre dağılımı Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların CEA değerine göre dağılımı.

CEA Değeri	Hasta Sayısı(n)	%
≤10 ng/ml	8	88.9
>10 ng/ml	1	11.1

**Ta>nı Anındaki CA 19-9 Değeri:** Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının ortalama CA 19-9 değeri  $197.0 \pm 1610.8$  U/ml (min:0.4, max:21688 U/ml) idi. 160 (%78) hastanın CA 19-9 değeri normal, 45 (%22) hastanın CA 19-9 değeri normal sınırların üstünde saptandı.

Değerlendirmeye alınan 9 mide kanser hastasının ortalama CA 19-9 değeri  $233.7 \pm 580.8$  U/ml (min:2.0, max:1768.0 U/ml) idi. 7 (%77.8) hastanın CA 19-9 değeri normal, 2 (%22.2) hastanın CA 19-9 değeri normal sınırların üstünde saptandı.

**Tedavi Sonrası Tümör Belirteçleri:** Kemoterapi sonrası 116 kolorektal kanser hastasının CEA değerine ulaşıldı. Ortalama CEA değeri  $22.3 \pm 82.7$  ng/ml (min:0.2, max:640 ng/ml) idi. CEA değeri 100 hastanın 10 ve 10'dan küçük, 16 hastanın 10'dan büyük saptandı. 64 (%55.2) hastanın CEA değeri normal, 52 (%44.8) hastanın CEA değeri normal sınırların üstündeydi. Kemoterapi sonrası 115 kolorektal kanser hastasının CA 19-9 değerine ulaşıldı. Ortalama CA 19-9 değeri

39.4±120.9 U/ml (min:2, max:872 U/ml) idi. 97 (%84.3) hastanın CA 19-9 değeri normal, 18 (%15.2) hastanın CA 19-9 değeri normal sınırların üstünde saptandı.

Kemoterapi sonrası 9 mide kanser hastasının ortalama CEA değeri 17.9±41.4 ng/ml (min:0.6, max:128.0 ng/ml) idi. CEA değeri 8 hastanın 10 ve 10'dan küçük, 1 hastanın 10'dan büyük saptandı. 5 (%55.6) hastanın CEA değeri normal, 4 (%44.4) hastanın CEA değeri normal sınırların üstündeydi. Kemoterapi sonrası 9 mide kanser hastasının ortalama CA 19-9 değeri 1445.2±4213.6 U/ml (min:2.0, max:12681 U/ml) idi. 5 (%55.6) hastanın CA 19-9 değeri normal, 4 (%44.4) hastanın CA 19-9 değeri normal sınırların üstünde saptandı.

**Tedavi Öncesi ve Sonrası Tümör Belirteçleri:** Kolorektal kanser tanıli hastalarda tedavi öncesi ortalama CEA değeri 49.4±157.9 (min:0.4, max:1449), tedavi sonrası ortalama CEA değeri 22.3±82.7 (min:0.2, max:640) idi. CEA değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Kolorektal kanser tanıli hastalarda tedavi öncesi ortalama CA 19-9 değeri 197.0±1610.8 (min:0.4, max:21688), tedavi sonrası ortalama CA 19-9 değeri 39.4±120.9 (min:2, max:872) idi. Tedavi sonrası CA 19-9 değerinde düşüş vardı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.929).

Mide kanser tanıli hastalarda tedavi öncesi ortalama CEA değeri 12.2±30.2 (min:0.8, max:92.9), tedavi sonrası ortalama CEA değeri 17.9±41.4 (min:0.6, max:128.0) idi. CEA değerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.058).

Mide kanser tanıli hastalarda tedavi öncesi ortalama CA 19-9 değeri 233.7±580.8 (min:2.0, max:1768), tedavi sonrası ortalama CA 19-9 değeri 1445.2±4213.6 (min:2, max:12681) idi. CA 19-9 değerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.123).

## 4.2.Tümörün Özellikleri

### Tümör Lokalizasyonu

205 kolorektal kanser hastanın 96'sı (%46.8) kolonda,109'u (%53.2) rektumda lokalize idi. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.

<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>Kolon</b>	96	46.8
<b>Rektum</b>	109	53.2

### **Histolojik Tip**

Kolorektal kanser tanılı hastalar histolojik tiplerine göre incelendiğinde 189 (%92.2) hastada adenokarsinom, 16 (%7.8) hastada pür müsinöz karsinom saptandı.

Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı.

<b>Histolojik Tip</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>Adenokarsinom</b>	189	92.2
<b>Pür Müsinöz Karsinom</b>	16	7.8

Mide kanser tanılı hastalar histolojik tiplerine göre incelendiğinde 8 (%92.2) hastada adenokarsinom,1 (%7.8) hastada adenoskuamöz karsinom saptandı. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı.

<b>Histolojik Tip</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>Adenokarsinom</b>	8	88.9
<b>Adenoskuamöz Karsinom</b>	1	11.1

### **Nöroendokrin Komponent**

Değerlendirilmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 67 (%32.7)'sinin patolojisinde nöroendokrin komponent bakıldı. 2 (%3)'sinde nöroendokrin komponent pozitif, 65 (%97)'inde negatif saptandı.

Mide kanser tanıli hastaların hiçbirinin patolojisinde nöroendokrin komponent bakılmamıştı.

### **Müsinöz Komponent**

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 100 (%51.2)'ünün patolojisinde müsinöz komponent bakıldı. 47 (%47)'sinde müsinöz komponent pozitif, 53 (%53)'ünde negatif saptandı.

Mide kanser tanıli hastaların hiçbirinin patolojisinde müsinöz komponent bakılmamıştı.

### **Histolojik Grad (G)**

205 kolorektal kanser hastasının, 27 (%13.2)'sinde iyi differansiye tümör (G-I), 149 (%72.7)'unda orta differansiye tümör (G-II) ve 17 (%14.1)'sinde kötü differansiye tümör (G-III) saptanmış olup, hastaların histolojik gradlarına göre dağılımı Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların histolojik gradına göre dağılımı.

<b>Grad</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>I</b>	27	13.2
<b>II</b>	149	72.7
<b>III</b>	17	14.1

Histolojik gradına bakılan 7 mide kanser hastasının, 1 (%11.1)'inde iyi differansiye tümör (G-I), 6 (%66.7)'sında orta differansiye tümör (G-II) saptandı.

### Damar İnvazyonu

Damar invazyonu 205 kolorektal kanser hastasının 189'unda patoloji raporunda belirtilmiş olup, damar invazyonu varlığına göre hastaların dağılımı Tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Damar invazyonu varlığına göre hastaların dağılımı.

Damar İnvazyonu	Hasta Sayısı(n)	%
<b>Var</b>	72	38.1
<b>Yok</b>	117	61.9

Mide kanser tanılı hastaların damar invazyonu varlığına göre dağılımı Tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Damar invazyonu varlığına göre hastaların dağılımı.

Damar İnvazyonu	Hasta Sayısı(n)	%
<b>Var</b>	4	44.4
<b>Yok</b>	5	55.6

### Lenfatik İnvazyon

Lenfatik invazyon 205 kolorektal kanser hastasının 189'unda patoloji raporunda belirtilmiş olup, lenfatik invazyon varlığına göre hastaların dağılımı Tablo 4.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Lenfatik invazyon varlığına göre hastaların dağılımı.

<b>Lenfatik İnvazyon</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>Var</b>	84	44
<b>Yok</b>	105	55.6

Mide kanser tanımlı hastaların lenfatik invazyon varlığına göre dağılımı Tablo 4.14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Lenfatik invazyon varlığına göre hastaların dağılımı.

<b>Lenfatik İnvazyon</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>Var</b>	2	77.8
<b>Yok</b>	7	22.2

### **T Evresi**

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 16'sı opere olmadığı için 189 hastada T evresi bakıldı, T evrelerine göre hastaların dağılımı Tablo 4.15.'de gösterilmiştir (AJCC -7).

Tablo 4.15. Hastaların T evrelerine göre dağılımı.

<b>T Evresi</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	0	0
<b>2</b>	22	11.5
<b>3</b>	115	60.5
<b>4</b>	52	28

Mide kanserli hastaların 6 (%66.7)'si T3; 2 (%22.2)'si T4a; 1 (%11.1)'i T4b idi.

### **Cerrahi Sınır**

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 16'sı opere olmadığı için 189 hastada cerrahi sınır bakılmıştır. 189 hastanın 15 (%7.9)'ünde cerrahi sınır pozitif, 173 (%92.1)'ünde negatif saptandı. Hastaların cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre dağılımı Tablo 4.16.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre dağılımı.

<b>Cerrahi Sınır</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
(+)	15	7.9
(-)	173	92.1

Mide kanserli hastaların cerrahi sınıra göre dağılımı Tablo 4.17.'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Hastaların cerrahi sınır pozitif ve negatifliğine göre dağılımı.

<b>Cerrahi Sınır</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
(+)	2	22.2
(-)	7	77.8

### **Tümör Çapı**

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 16'sı opere olmadığı için 189 hastada tümör çapı bakılmıştır. Ortalama tümör çapı  $46.1 \pm 24.6$  mm, 1 ile 197 mm arasında değişmekteydi. Hastaların tümör çaplarına göre dağılımı Tablo 4.18.'de gösterilmiştir.



Tablo 4.18. Hastaların tümör çaplarına göre dağılımı.

<b>Tümör Çapı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>5 cm ' den küçük</b>	120	63.5
<b>5 cm ve üzeri</b>	69	36.5

Mide kanserli hastaların ortalama tümör çapı  $79.4 \pm 39.5$  mm, 45 ile 110 mm arasında değişmekteydi.

#### **Çıkarılan Lenf Nodu**

Lenf nodu disseksiyonu 205 kolorektal kanser hastasının 189'unda yapılmıştı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı  $16.5 \pm 18.5$  (min: 1 ve max: 197) idi. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı Tablo 4.19.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı.

<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>&lt;12</b>	83	43.9
<b><math>\geq 12</math></b>	106	56.1

Mide kanserli hastaların ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı  $14.8 \pm 10.3$  (min: 3 ve max: 34) idi. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı Tablo 4.20.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların çıkarılan lenf nodu sayılarına göre dağılımı.

<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<12	3	33.3
≥12	6	66.7

### **Metastatik (Pozitif) Lenf Nodu**

Kolorektal kanserli hastaların ortalama pozitif lenf nodu sayısı  $2.4 \pm 4.5$  (minimum 0 ve maksimum 36) idi. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı Tablo 4.21.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı.

<b>Pozitif Lenf Nodu Sayısı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<4	147	77.8
≥4	42	22.2

Mide kanserli hastaların ortalama pozitif lenf nodu sayısı  $4.2 \pm 3.8$  (minimum 0 ve maksimum 10) idi. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı Tablo 4.22.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Hastaların pozitif lenf nodu sayılarına göre dağılımı.

<b>Pozitif Lenf Nodu Sayısı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<4	5	55.6
≥4	4	44.4

### N (Lenf Nodu) Evrelemesi (AJCC -7)

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 16'sı opere olmadığı için 189 hastada nod evrelemesi yapılmıştır. Hastaların nod evrelemesine göre dağılımı Tablo 4.23.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Hastaların nod evrelemesine göre dağılımı.

N	Hasta Sayısı(n)	%
<b>N0</b>	53	25.9
<b>N1a</b>	36	17.6
<b>N1b</b>	24	11.7
<b>N2a</b>	23	11.2
<b>N2b</b>	19	9.3
<b>Nx ( Yetersiz Lenf Nodu Disseksiyonu )</b>	34	16.6

Mide kanser hastalarının nod evrelemesine göre dağılımı Tablo 4.24.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Hastaların nod evrelemesine göre dağılımı.

N	Hasta Sayısı(n)	%
<b>N0</b>	1	11.1
<b>N1</b>	1	11.1
<b>N2</b>	4	44.4
<b>N3a</b>	2	22.2
<b>Nx</b>	1	11.1

### Metastaz

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 81 (%39.5)'i M0, 94 (%45.5)'ü M1a, 30 (%14.4)'u M1b idi. Hastaların M kategorisine göre dağılımı Tablo 4.25.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.25. Hastaların M kategorisine göre dağılımı.

M	Hasta Sayısı	%
<b>M0</b>	81	39.5
<b>M1a</b>	94	45.9
<b>M1b</b>	30	14.6

Mide kanser hastalarının M kategorisine göre dağılımı Tablo 4.26.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Hastaların M kategorisine göre dağılımı.

M	Hasta Sayısı	%
<b>M0</b>	5	55,6
<b>M1</b>	4	44,4

### Metastaz Yeri

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 125 (%61)'inde metastaz vardı. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı Tablo 4.27.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı.

<b>Metastaz Yeri</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>Metastatik Hasta İçindeki Yüzdesi</b>	<b>Tüm Hastalar İçindeki Yüzdesi</b>
<b>Karaciğer</b>	39	31.2	19
<b>Akciğer</b>	21	16.8	10.2
<b>Karaciğer+Akciğer</b>	18	14.4	8.8
<b>İntraabdominal</b>	27	21.6	13.2
<b>Periton</b>	5	4	2.4
<b>Kemik</b>	8	6.4	3.9
<b>Diğer</b>	7	5.6	3.4

Mide kanser hastalarının 4'ünde metastaz vardı. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı Tablo 4.28.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Hastaların metastaz yerine göre dağılımı.

<b>Metastaz Yeri</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>Metastatik Hasta İçindeki Yüzdesi</b>	<b>Tüm Hastalar İçindeki Yüzdesi</b>
<b>Karaciğer</b>	3	75	33.3
<b>Akciğer</b>	1	25	11.1

### **Evre**

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal tanılı hasta TNM sınıflamasına (AJCC -7) göre evrelendirilmiştir.7 (%3.4)'si evre 1, 25 (%12.5)'i evre 2a, 3 (%1.5) '

ü evre 2b, 3 (%1.5) ‘ü evre 2c, 2 (%1) ‘si evre 3a, 33 (%16.1) ‘ü evre 3b, 9 (%4.4) ‘u evre 3c, 94 (%45.9) ‘ü evre 4a, 29 (%14.1) ‘u evre 4b idi. Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 4.29.’da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Hastaların evrelere göre dağılımı.

<b>Evre</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	7	3.4
<b>2A</b>	25	12.2
<b>2B</b>	3	1.5
<b>2C</b>	3	1.5
<b>3A</b>	2	1
<b>3B</b>	33	16.1
<b>3C</b>	9	4.4
<b>4A</b>	94	45.9
<b>4B</b>	29	14.1

Mide kanser tanılı hastaların TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesi Tablo 4.30.’da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Hastaların evrelere göre dağılımı.

Evre	Hasta Sayısı(n)	%
1	0	0
1B	0	0
2A	2	22.2
2B	0	0
3A	2	22.2
3B	1	11.1
3C	0	0
4	4	44.4

### K-RAS

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser hastasının 22 (10.7)'sinde K-RAS mutasyonu bakıldı. 8 (%36.4)'inde K-RAS mutasyonu pozitif, 14 (%63.6)'ünde K-RAS wild type (negatif) saptandı.

### 4.3. Kemoterapi Rejimleri

Değerlendirmeye alınan 205 kolorektal kanser tanılı hastanın 9 (%4.4)'u kendi rızasıyla ve/veya performans skorunun düşük olması nedeniyle kemoterapi almadı. Kemoterapi alan hastaların kemoterapi rejimlerine göre dağılımı Tablo 4.31.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Kemoterapi alan hastaların kemoterapi rejimlerine göre dağılımı.

<b>Kemoterapi Rejiminin Adı</b>	<b>Hasta Sayısı(n)</b>	<b>%</b>
<b>FOLFİRİ</b>	6	2.9
<b>FOLFİRİ-ALTUZAN</b>	77	37.6
<b>FOLFOX</b>	82	40
<b>FOLFOX-ALTUZAN</b>	6	2.9
<b>İRİNOTEKAN</b>	1	0.5
<b>İRİNOTEKAN- SETUKSİMAB</b>	5	2.4
<b>İRİNOTEKAN-ALTUZAN</b>	3	1.5
<b>OKSİLAPLATİN</b>	1	0.5
<b>SETUKSİMAB</b>	2	1
<b>FOLFİRİ-SETUKSİMAB</b>	3	1.5
<b>FOLFOX-SETUKSİMAB</b>	2	1
<b>FUFA(MAYO)</b>	109	53.2
<b>XELOX</b>	16	7.8
<b>XELOX-ALTUZAN</b>	1	0,5
<b>XELODA(KAPESİTABİN)</b>	16	7.8

Kemoterapi alan 195 kolorektal kanser hastasının aldığı kür sayısı 1 ile 66 arasında değişmekteydi. Ortalama kür sayısı  $10.0 \pm 7.8$  idi.

Mide kanser tanılı hastaların 1'i sisplatin-5-FU, 1'i TCF, 1'i xeloda ve FUFA, 6'sı FUFA aldı. Ortalama kür sayısı  $5.6 \pm 1.8$  idi (3 ile 9 arasında değişmekteydi).

#### 4.4. Hastalık Yanıtı

205 kolorektal kanser tanılı hastanın kemoterapi sonrası hastalık yanıtı değerlendirildi. 13 (%6.3)'ünde parsiyel yanıt, 46 (%22.4)'sında tam yanıt, 37 (%18)'sinde stabil hastalık, 109 (%53.2)'unda progresif hastalık mevcuttu.



Hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı Tablo 4.32.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. Hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı.

Hastalık Yanıtı	Hasta Sayısı(n)	%
Parsiyel Yanıt	13	6.3
Tam Yanıt	46	22.4
Stabil Hastalık	37	18
Progresif Hastalık	109	53.2

Mide kanser tanılı hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı Tablo 4.33.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Hastaların hastalık yanıtına göre dağılımı.

Hastalık Yanıtı	Hasta Sayısı(n)	%
Parsiyel Yanıt	0	0
Tam Yanıt	6	66.7
Stabil Hastalık	0	0
Progresif Hastalık	3	33.3

#### 4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası PET/BT

Kolorektal kanser tanılı hastalarda PET/BT'de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri mm olarak Tablo 4.34.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.34. PET/BT’de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri.

Metastaz Yeri	Min(mm)	Max(mm)	Ortalama(mm)
<b>Karaciğer</b>	4	140	34.2±27.0
<b>Akciğer</b>	5	50	15.4±9.2
<b>Sürrrenal</b>	15	30	22.5±10.6
	2	12	7±7
<b>Beyin</b>			
<b>Intraabdominal kitle</b>	10	140	26.2±25.2
<b>Kemik</b>	10	50	26±15.1

Mide kanser tanılı hastalarda PET/BT’de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri mm olarak Tablo 4.35.’de gösterilmiştir.

Tablo 4.35. PET/BT’de saptanan metastatik kitlelerinin boyutlarının ortalama değerleri.

Metastaz Yeri	Min(mm)	Max(mm)	Ortalama(mm)
<b>Karaciğer</b>	6	40	21.0±17.3
<b>Akciğer</b>	21	21	21

Kolorektal kanserli hastalarda;

Tedavi öncesi karaciğerde ortalama SUVmax değeri  $9.4 \pm 4.6$ ; tedavi sonrası karaciğerde ortalama SUVmax değeri  $9.2 \pm 3.3$  idi. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.114$ ).

Tedavi öncesi akciğerde ortalama SUVmax değeri  $7.0 \pm 4.0$ ; tedavi sonrası akciğerde ortalama SUVmax değeri  $5.3 \pm 3.8$  idi. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.889$ ).

Tedavi öncesi lenf nodunda ortalama SUVmax değeri  $7.2 \pm 3.8$ ; tedavi sonrası lenf nodunda ortalama SUVmax değeri  $6.7 \pm 3.9$  idi. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.465$ ).

Tedavi öncesi intraabdominal kitlede ortalama SUVmax değeri  $8.1 \pm 6.5$ ; tedavi sonrası intraabdominal kitlede ortalama SUVmax değeri  $7.2 \pm 4.4$  idi. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.917$ ).

Tedavi öncesi primer tümörde ortalama SUVmax değeri  $10.1 \pm 4.6$ ; tedavi sonrası primer tümörde ortalama SUVmax değeri  $10.9 \pm 4.7$  idi. Tedavi sonrası bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.249$ ).

Tedavi öncesi operasyon lojunda ortalama SUVmax değeri  $10.4 \pm 3.7$ ; tedavi sonrası operasyon lojunda ortalama SUVmax değeri  $8.8 \pm 1.9$  idi. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.655$ ).

Beyin, sürrenal, periton ve kemik için yeteli olay gözlenmediği için istatistik yapılamadı.

Kolorektal kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PET/BT de saptanan metastaz ve/veya nüks olan organlardaki ortalama SUVmax değerleri Tablo 4.36.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Tedavi öncesi ve sonrası PET-BT de saptanan metastaz ve/veya nüks olan organlardaki ortalama SUV max değerleri.

	Tedavi Öncesi SUVmax			Tedavi Sonrası SUVmax			P
	Min	Max	ortalama	min	max	Ortalama	
<b>Karaciğer</b>	3.5	25.3	9.4±4.6	4.1	18.6	9.2±3.3	0.114
<b>Akciğer</b>	2.2	13.5	7.0±4.0	1.1	19.1	5.3±3.8	0.889
<b>Kemik</b>	2.9	18.6	13.2±8.9	5.7	21.3	10.8±6.1	
<b>Sürrenal</b>	5.4	5.4	5.4	3.7	6.4	5.1±1.8	
<b>Beyin</b>	-	-	-	8.2	12	10.1±2.6	
<b>Periton</b>	-	-	-	6.4	6.4	6.4	
<b>Lenf Nodu</b>	3.4	15.7	7.2±3.8	2.4	19.7	6.7±3.9	0.465
<b>İntraabdominal</b>	2.6	28.1	8.1±6.5	2.8	19.9	7.2±4.4	0.917
<b>Primer Tümör</b>	1.5	19.2	10.1±4.6	2.4	22.3	10.9±4.7	0.249
<b>Operasyon Loju</b>	6.3	15.9	10.4±3.7	7.2	11	8.8±1.9	0.655

Mide kanserli hastalarda tedavi öncesi karaciğer metastazındaki ortalama SUVmax değeri 6.82; tedavi sonrası karaciğer metastazındaki ortalama SUVmax değeri 4.4±4.1 idi. Tedavi öncesi PET/BT ile saptanan akciğer metastazı olan hasta yoktu. Tedavi sonrası akciğer metastazındaki ortalama SUVmax değeri 5.8 idi. Yeterli olay gözlenmediği için tedavi öncesi ve sonrası ortalama SUVmax değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmadı.

#### 4.6. Sağkalım Değerleri

Değerlendirmeye alınan kolorektal kanser tanılı 205 hastanın 116

(%56)'sında nüks gelişti. 116 hastanın ortalama hastaliksız sağkalım süresi (HSK)  $40.1 \pm 3.7$  ay olarak bulundu.

Değerlendirmeye alınan kolorektal kanser tanılı 205 hastanın 162 (%79)'si hayatta, 43 (%21)'ü ise hayatta değildi. Ortalama genel sağkalım süresi  $105.8 \pm 9.5$  ay idi. Mide kanserli hastaların ortalama GSK süresi  $19.8 \pm 7.1$  ay, ortalama HSK süresi  $4.0 \pm 4.2$  ay idi.

Mide kanserli hastalar için hasta sayısı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak sağkalım analizleri yapılamadı.

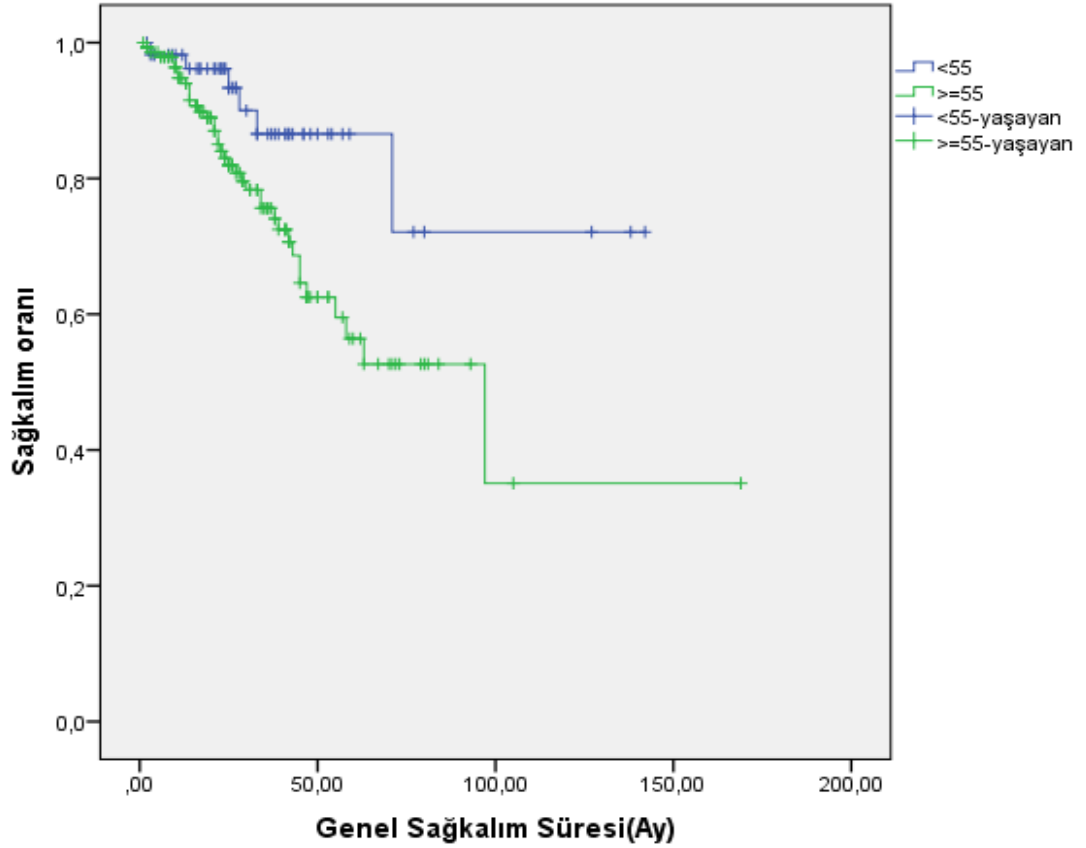
#### **4.6.1. Kolorektal Kanserlerde Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler**

##### **Cinsiyet**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda cinsiyete göre genel sağkalım (GSK) incelendiğinde kadınlarda ortalama GSK  $94.1 \pm 9.8$  ay (% 95 Güven Aralığı (GA), 74.8-113.4); erkeklerde ortalama GSK  $107.5 \pm 10.9$  ay (% 95 GA, 86.07-128.97) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.639$ ). Kadınlarda ortalama hastaliksız sağkalım (HSK) 37 ay (% 95 GA, 28.24-45.98); erkeklerde ortalama HSK 41 ay (% 95 GA, 31.5-50.5) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (0.925).

##### **Yaş**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda yaşa göre GSK incelendiğinde 55 yaş altı olanlarda ortalama GSK  $115.7 \pm 11.1$  ay (% 95 GA, 93.8-137.6); 55 yaş ve üstü olanlarda ortalama GSK  $92.6 \pm 12.6$  ay (% 95 GA, 67.8-117.4) idi.  $\geq 55$  yaş olanlarda ortalama GSK süresi daha kısa gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.021$ ). 55 yaş altı olanlarda ortalama HSK  $45.5 \pm 6.5$  ay (% 95 GA, 32.6-58.4); 55 yaş ve üstü olanlarda ortalama HSK  $36.3 \pm 3.8$  ay (% 95 GA, 28.6-43.9) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.092$ ).



Şekil 4.1.Yaşa göre GSK eğrisi (p=0,021).

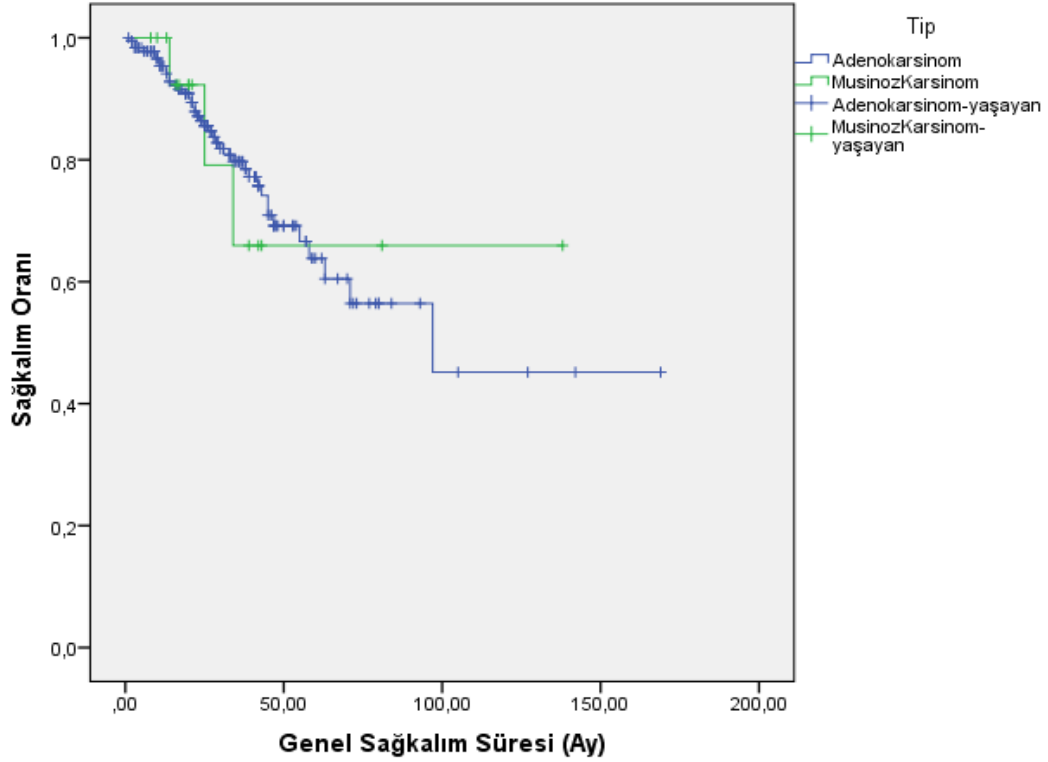
### Tümör Lokalizasyonu

Kolorektal kanser tanılı hastalarda tümör lokalizasyonuna göre GSK incelendiğinde kolon kanser tanılı hastalarda ortalama GSK  $110.1 \pm 11.7$  ay (% 95 GA, 87.0-133.2); rektum kanser tanılı hastalarda ortalama GSK  $81.6 \pm 8.4$  ay (% 95 GA, 65.0-98.2) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.951$ ). Kolon kanserinde ortalama HSK  $38.6 \pm 5.6$  ay (% 95 GA, 27.6-49.6); rektum kanserinde ortalama HSK  $37.5 \pm 3.6$  ay (% 95 GA, 30.5-44.6) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.993$ ).

### Histolojik Tip

Kolorektal kanser tanılı hastalarda histolojik tipe göre GSK incelendiğinde adenokarsinom olanda ortalama GSK  $103.7 \pm 10.3$  ay (% 95 GA, 83.4-124.1); müsinöz karsinom olanda ortalama GSK  $99.8 \pm 18.4$  ay (% 95 GA, 63.6-136.0) idi.

GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.925$ ). Adenokarsinom olanda ortalama HSK  $40.4\pm 3,8$  ay (% 95 GA, 32.9-47.9; müsinöz karsinom olanda ortalama HSK  $25.0\pm 5,0$  (% 95 GA, 15.0-34.9) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.992$ ).



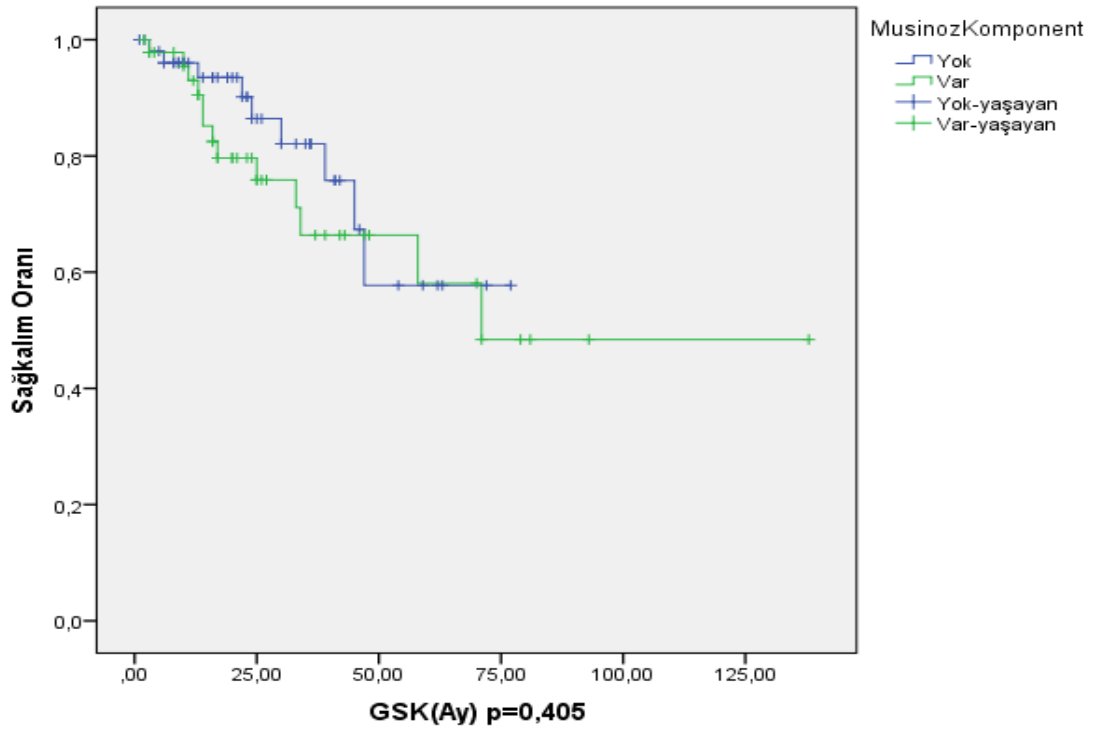
Şekil 4.2. Histolojik tipe göre genel sağkalım eğrisi ( $p=0.925$ ).

### Nöroendokrin Komponent

Kolorektal kanser tanımlı hastalarda patolojisinde nöroendokrin komponent pozitif olan grupta ortalama GSK  $18.5\pm 3.8$  ay (% 95 GA, 10.8-26.1); nöroendokrin komponent negatif olan grupta ortalama GSK  $61.6\pm 4.4$  ay (% 95 GA, 52.8-70.3) idi. GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.115$ ). Nöroendokrin komponent pozitif olan grupta ortalama HSK  $9.0\pm 0,0$  ay (% 95 GA, 9.0-9.0); nöroendokrin komponent negatif olan grupta ortalama HSK  $31.5\pm 5,0$  ay (% 95 GA, 21.5-41.5) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.212$ ).

### Müsinöz Komponent

Kolorektal kanser tanılı hastalarda patolojisinde müsinöz komponent pozitif olan grupta ortalama GSK  $85,1 \pm 11,6$  ay (% 95 GA, 62,3-107,9) ; müsinöz komponent negatif olan grupta ortalama GSK  $58,6 \pm 5,0$  ay (% 95 GA, 48,6-68,6) idi. GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,405$ ). Müsinöz komponent pozitif olan grupta ortalama HSK  $29,7 \pm 5,3$  ay (% 95 GA, 19,2-40,3) ; müsinöz komponent negatif olan grupta ortalama HSK  $30,5 \pm 6,8$  ay (% 95 GA, 17,2-43,9) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,959$ ).



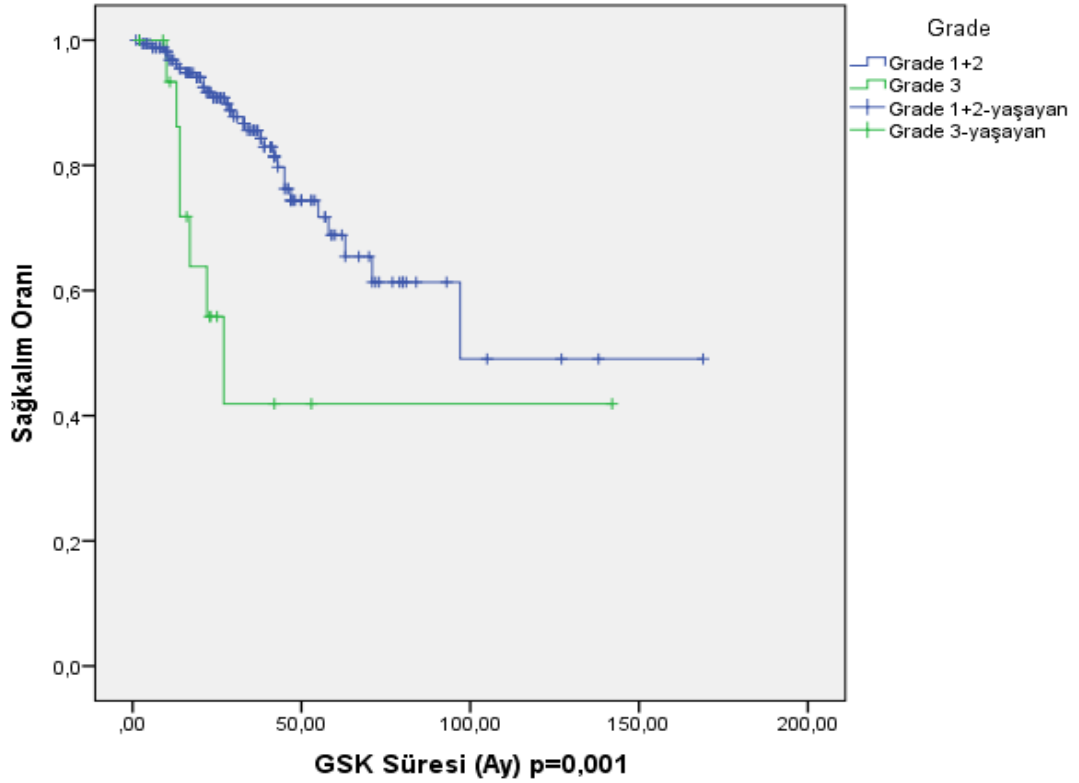
Şekil 4.3. Müsinöz komponente göre GSK eğrisi.

### Grad

Kolorektal kanser tanılı hastalarda grad 1+2 (iyi+orta diferansiye) hastalarda ortalama GSK  $110,8 \pm 10,8$  ay (% 95 GA, 89,5-132,1); grad 3 (kötü diferansiye) hastalarda ortalama GSK  $69,9 \pm 19,2$  ay (% 95 GA, 32,1-107,7) idi. GSK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Grad 1+2 (iyi+orta diferansiye) hastalarda ortalama HSK  $41,2 \pm 4,0$  ay (% 95 GA, 33,3-49,1); grad 3



(kötü diferansiye) hastalarda ortalama HSK  $33.1 \pm 8.4$  ay (% 95 GA, 16.6-49.6) idi. HSK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.274$ ).



Şekil 4.4. Grada göre GSK eğrisi

### Primer Tümör Boyutu

Kolorektal kanser tanılı hastalarda 5 cm'den küçük olanlarda ortalama GSK  $113.7 \pm 10,4$  ay (% 95 GA, 93.3-134.1); 5 cm ve daha büyük olanlarda ortalama GSK  $86.5 \pm 12.0$  ay (% 95 GA, 63.0-110.0) idi. İstatiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.875$ ). 5 cm'den küçük olanlarda ortalama HSK  $44.6 \pm 4.9$  ay (% 95 GA, 34.8-54.4); 5 cm ve daha büyük olanlarda ortalama HSK  $34.1 \pm 4.7$  ay (% 95 GA, 24.8-43.5) idi. HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.334$ ).

### Damar İnvazyonu

Kolorektal kanser tanılı hastalarda damar invazyonu olmayan grupta ortalama GSK  $101,1 \pm 8,6$  ay (% 95 GA, 84.1-118.0); damar invazyonu olan grupta ortalama GSK  $100.3 \pm 13.8$  ay (% 95 GA, 73.1-127.5) idi. GSK açısından her iki grup

arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p= 0.189$ ). Damar invazyonu olmayan grupta ortalama HSK  $41.5\pm 3.6$  ay (% 95 GA, 34.4-48.6); damar invazyonu olan grupta ortalama HSK  $35.6\pm 6.3$  ay (% 95 GA, 23.1-48.2) idi. HSK açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p= 0.137$ ).

### **Lenfatik İnvazyon**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda lenfatik invazyon olmayan grupta ortalama GSK  $105.8\pm 8.2$  ay (% 95 GA, 89.6-121.9); lenfatik invazyon olan grupta ortalama GSK  $91.3\pm 13.7$  ay (% 95 GA, 64.3-121.9) idi. Lenfatik invazyon pozitif olanlarda ortalama GSK süresi daha kısa gözlemlendi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.047$ ). Lenfatik invazyon olmayan grupta ortalama HSK  $38.0\pm 4.1$  ay (% 95 GA, 29.9-46.0); lenfatik invazyon olan grupta ortalama HSK  $39.2\pm 4.6$  ay (% 95 GA, 30.2-48.2) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.639$ ).

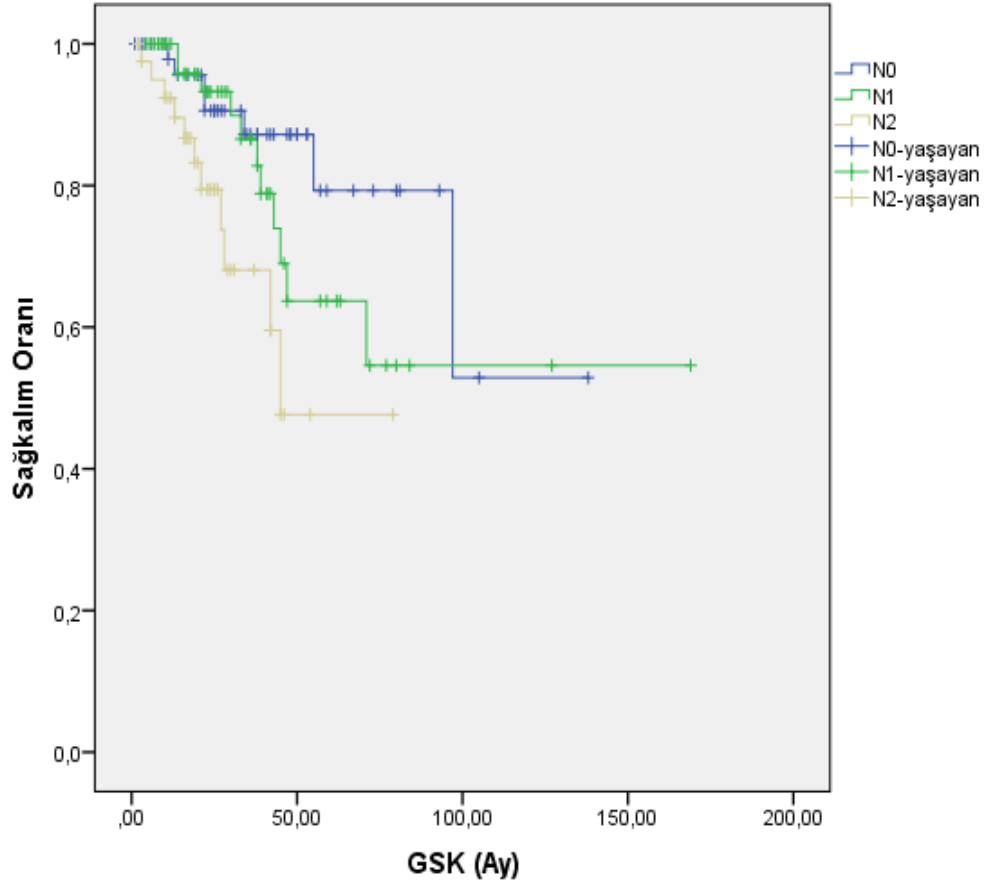
### **T Evresi**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda T2 tümörlü hasta grubunda ortalama GSK  $56.1\pm 4.7$  ay ( % 95 GA, 46.8-65.5); T3 tümörlü hasta grubunda ortalama GSK  $122.8\pm 9.9$  ay (% 95 GA, 103.3-142.4); T4 tümörlü hasta grubunda ortalama GSK  $83.1\pm 10.7$  ay ( % 95 GA , 62.0-104.2) idi. T1 tümörlü hasta olmadığı için GSK değeri belirlenemedi. GSK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p=0.420$ ). T2 tümörlü hasta grubunda ortalama HSK  $31.8\pm 5.7$  ay (% 95 GA , 20.4-43.1); T3 tümörlü hasta grubunda ortalama HSK  $44.5\pm 5.7$  ay (%95 GA , 33.3-55.7); T4 tümörlü hasta grubunda ortalama HSK  $35.9\pm 4.2$  ay (%95 GA , 27.6-44.3) idi. HSK açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.920$ ).

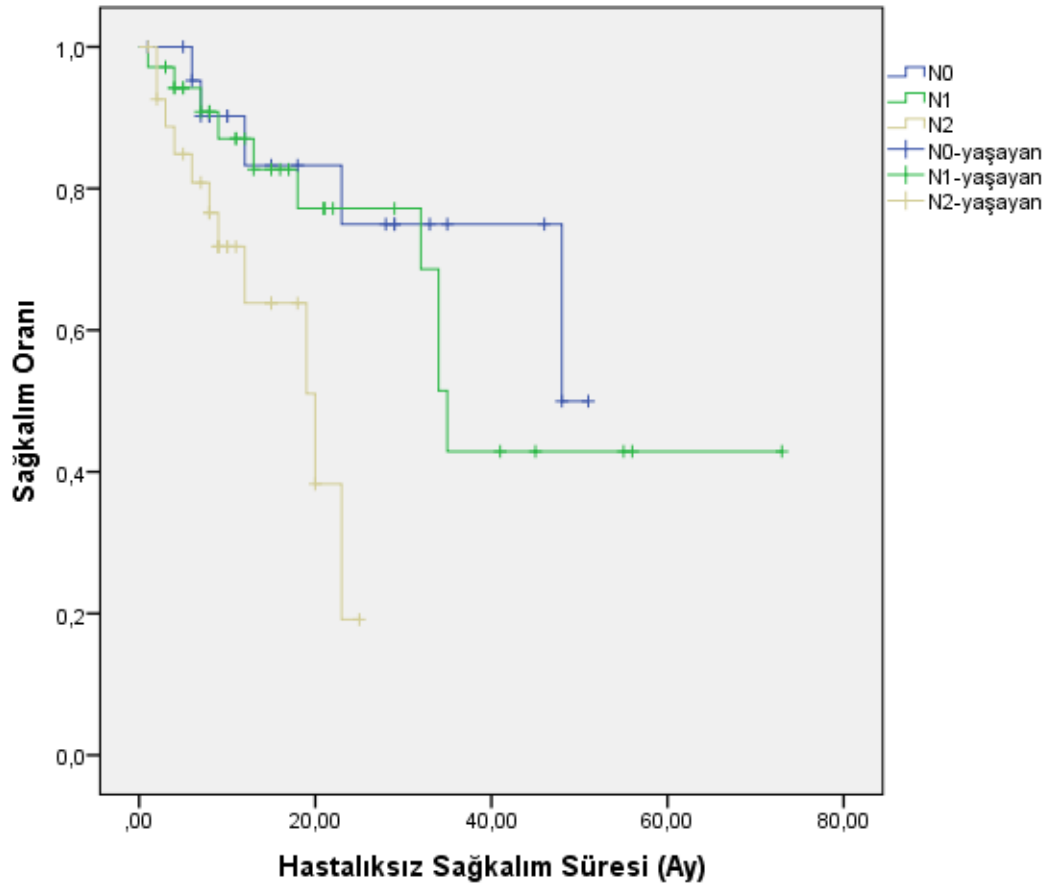
### **Lenf Nodu**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda N0 hasta grubunda ortalama GSK  $105.7\pm 11.5$  ay (% 95 GA, 83.1-128.2); N1 hasta grubunda ortalama GSK  $111,7\pm 14,1$  ay (% 95 GA, 83.9-139.5); N2 hasta grubunda ortalama GSK  $52.4\pm 6.3$  ay (% 95 GA, 40.0-64.8) idi. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.014$ ). N0 hasta grubunda ortalama HSK  $40.8\pm 4.0$  ay (% 95 GA, 32.8-48.8); N1

hasta grubunda ortalama HSK  $45.1 \pm 6.3$  ay (% 95 GA, 32.8-57.5); N2 hasta grubunda ortalama HSK  $16.5 \pm 1.7$  ay (% 95 GA, 13.0-20.0) idi. Gruplar arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.01$ ).



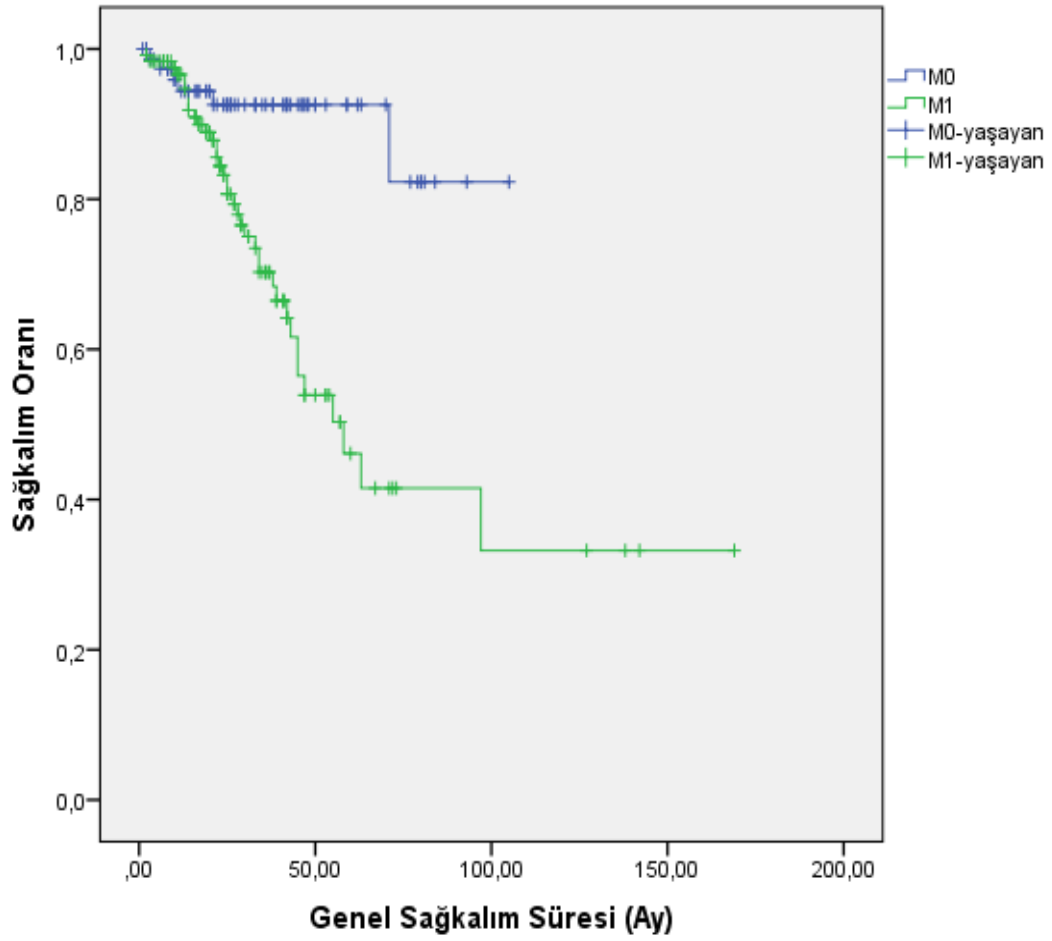
Şekil 4.5. N evrelemesine göre GSK eğrisi ( $p=0.014$ ).



Şekil 4.6. N evrelemesine göre HSK eğrisi (p=0.011).

### Metastaz

Kolorektal kanser tanılı hastalarda M0 hasta grubunda ortalama GSK  $94.5 \pm 4.3$  ay (% 95 GA, 85.9-103.1); M1 hasta grubunda ortalama GSK  $85.0 \pm 10.4$  ay (% 95 GA, 64.5-105.5) idi. İki grup arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,001$ ). M0 hasta grubunda ortalama HSK  $44.1 \pm 5.2$  ay (% 95 GA, 33.8-54.4); M1 hasta grubunda  $38.0 \pm 3.8$  ay (% 95 GA, 30.4-45.7) idi. İki grup arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0.253$ ).



Şekil 4.7. M evrelemesine göre GSK eğrisi ( $p < 0,001$ ).

### Metastatik Lenf Nodu

Kolorektal kanser tanıları hastalarda metastatik lenf nodu  $< 4$  olan grupta ortalama GSK  $114.2 \pm 10.4$  ay (% 95 GA, 93.7-134.6); metastatik lenf nodu  $\geq 4$  olan grupta ortalama GSK  $52.4 \pm 6.3$  ay (% 95 GA, 40.0-64.8) idi. Metastatik lenf nodu  $\geq 4$  olanlarda ortalama GSK süresi daha kısa gözlendi ve gruplar arasında GSK açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.010$ ). Metastatik lenf nodu  $< 4$  olan grupta ortalama HSK  $44.8 \pm 4.2$  ay (% 95 GA, 36.5-53,0) ; metastatik lenf nodu  $\geq 4$  olan grupta ortalama HSK  $16,5 \pm 1.7$  ay (% 95 GA, 13.0-20.0) idi. Gruplar arasında HSK açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.005$ ).

### **Çıkarılan Lenf Nodu**

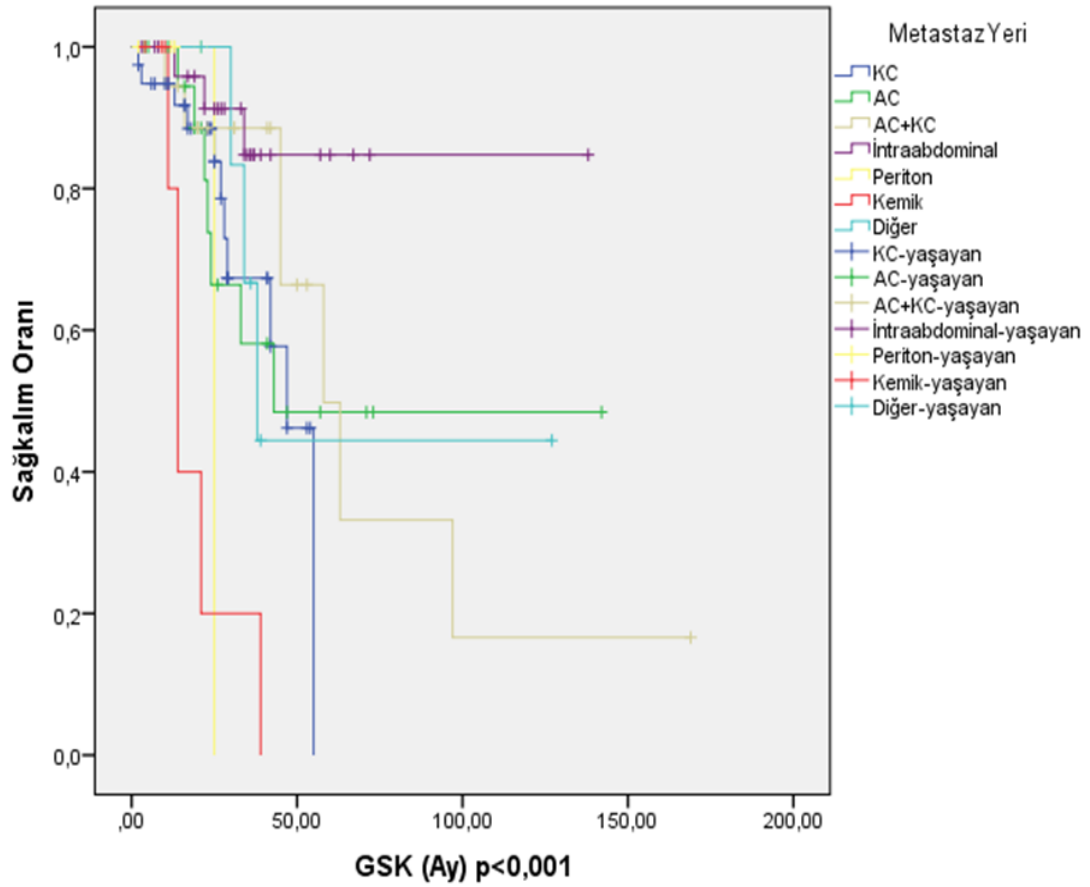
Kolorektal kanser tanılı hastalarda çıkarılan lenf nodu < 12 olan grupta ortalama GSK 114.4 ±11.3 ay (% 95 GA, 92.1-136.7); çıkarılan lenf nodu lenf nodu ≥ 12 olan grupta ortalama GSK 91.0±9.8 ay (% 95 GA, 71.7-110.4) idi. Gruplar arasında GSK açısından anlamlı fark yoktu (p=0.996). Çıkarılan lenf nodu < 12 olan grupta ortalama HSK 43.3±5.3 ay (% 95 GA, 32.9-53.7); çıkarılan lenf nodu lenf nodu ≥ 12 olan grupta ortalama HSK 34.4±3.5 ay (% 95 GA, 27.6-41.3) idi. Gruplar arasında HSK açısından anlamlı fark yoktu (p=0.691).

### **Tanı Anında Metastaz**

Kolorektal kanser tanılı hastalarda tanı anında metastaz olan grupta ortalama GSK 69.0± 15.9 ay (% 95 GA, 37.8-100.3); tanı anında metastaz olmayan grupta ortalama GSK 84.0± 12.7 ay (% 95 GA, 59.1-108.9) idi. Gruplar arasında GSK açısından anlamlı fark yoktu (p=0.229). Tanı anında metastaz olan grupta ortalama HSK 15.8±4,6 ay (% 95 GA, 6.8-24.9); tanı anında metastaz olmayan grupta ortalama HSK 40.7±4,1 ay (% 95 GA, 32.7-48.8) idi. Gruplar arasında HSK açısından anlamlı fark vardı (p=0.038).

### **Metastaz Yeri**

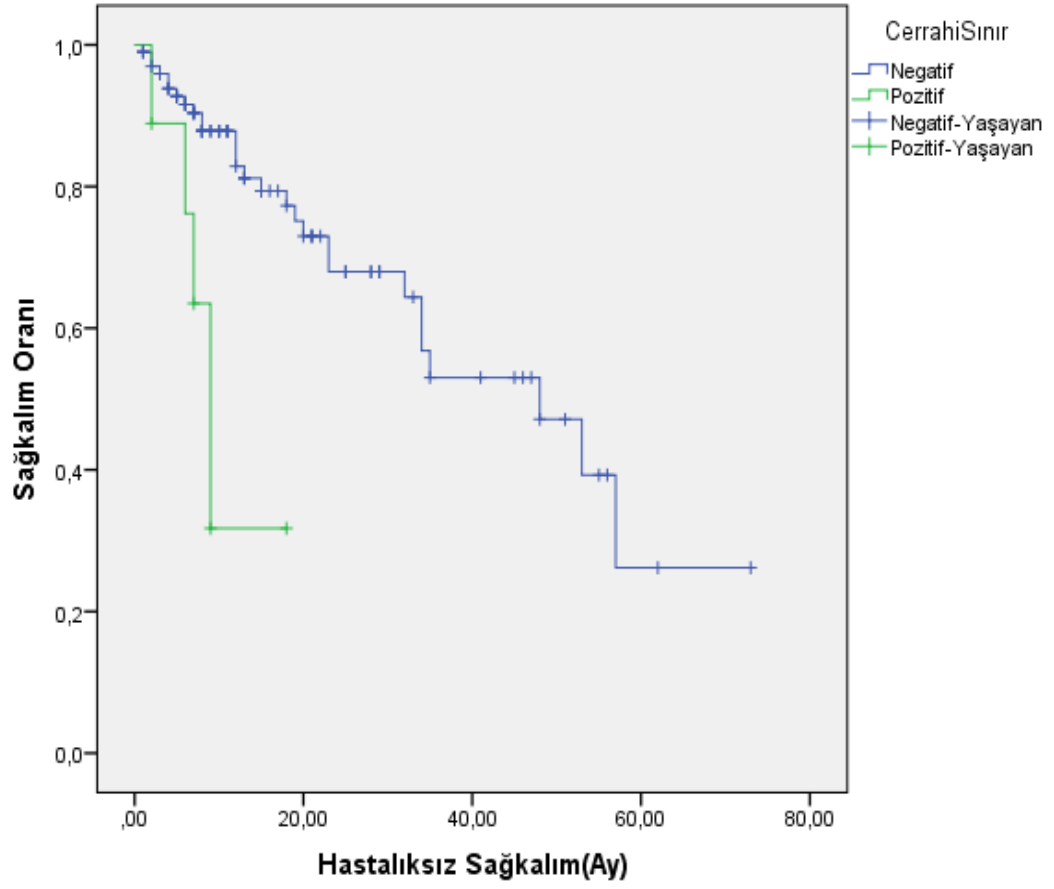
Kolorektal kanser tanılı hastalarda metastaz yeri karaciğer olanların ortalama GSK 41.7± 3.4 ay (% 95 GA, 34.9-48.4); metastaz yeri akciğer olanların ortalama GSK 82.6±16,1 ay (% 95 GA, 50.9-114.3); metastaz yeri hem akciğer hem de karaciğer olanların ortalama GSK 75.7 ±17.1 (% 95 GA, 42.0-109.3); metastaz yeri intraabdominal olanların ortalama GSK 120.7± 9.3 (% 95 GA, 102.4-139.0); metastaz yeri periton olanların ortalama GSK 25.0 ay; metastaz yeri kemik olanların ortalama GSK 19.8±5,0 (% 95 GA, 9.8-29.7); metastaz yeri diğer (sürrenal,over,beyin) olanların ortalama GSK 75.5±20.4 (% 95 GA, 35.4-115.6) idi.Ortalama GSK süresi metastaz yeri kemik olanlarda en kısaydı ve gruplar arasında GSK açısından anlamlı fark vardı (p<0.001). HSK değerini belirleyecek yeterli olay gözlenmedi ancak HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.020).



Şekil 4.8. Metastaz yerine göre GSK eğrisi.

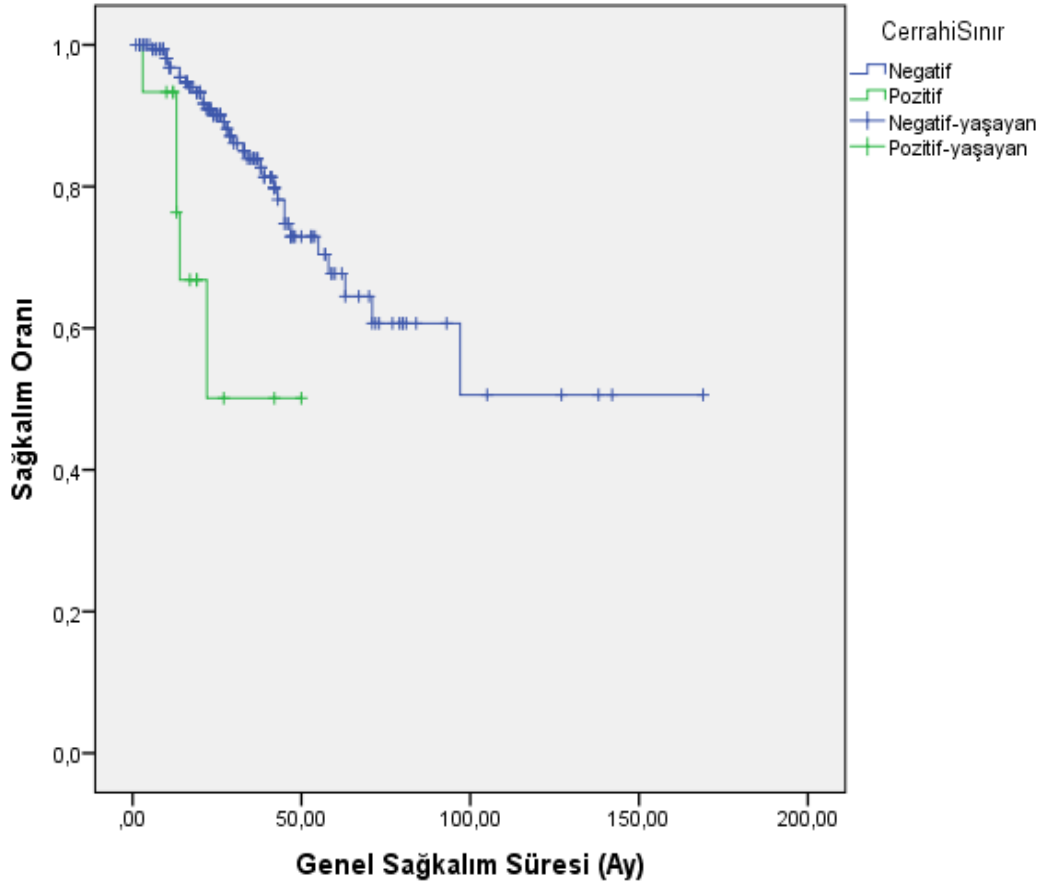
### Cerrahi Sınır

Kolorektal kanser tanıli hastalarda cerrahi sınır pozitif olan grupta ortalama GSK  $32.4 \pm 5.8$  ay (% 95 GA, 20.8-44.1); cerrahi sınır negatif olan grupta ortalama GSK  $111.1 \pm 10.0$  ay (% 95 GA, 91.5-130.7) idi. Cerrahi sınır pozitif olanlarda ortalama GSK süresi belirgin olarak daha kısaydı ve GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.002$ ). Cerrahi sınır pozitif olan grupta ortalama HSK  $10.4 \pm 2.0$  ay (% 95 GA, 6.4-14.4); cerrahi sınır negatif olan grupta ortalama HSK  $42.6 \pm 3.9$  ay (% 95 GA, 34.8-50.4) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.001$ ).



Şekil 4.9. Cerrahi sınıra göre HSK eğrisi (p=0.001).





Şekil 4.10. Cerrahi sınıra göre GSK eğrisi (p=0.002).

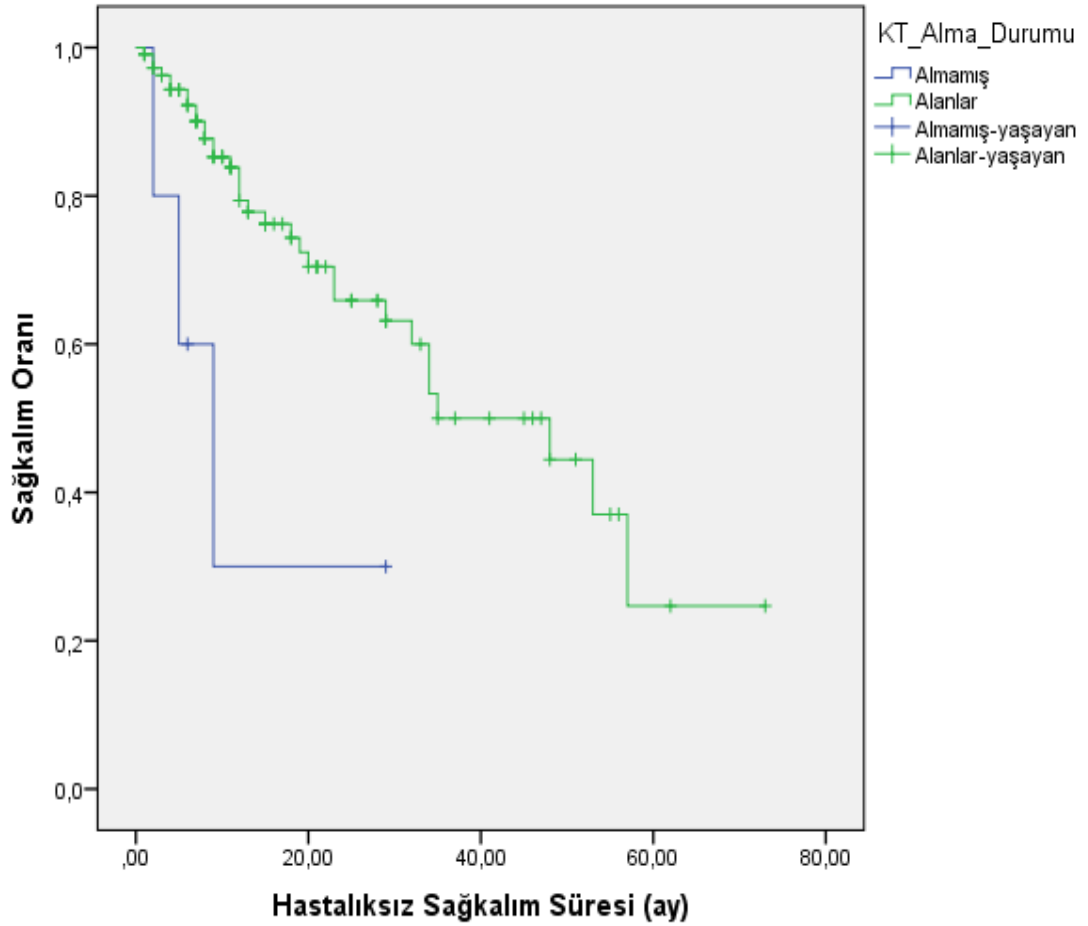
### K-RAS

K-RAS pozitif olan grupta ortalama GSK  $38,0 \pm 1,6$  ay (% 95 GA, 34.7-41.2); K-RAS negatif olan grupta ortalama GSK  $105,5 \pm 21,7$  ay (% 95 GA, 62.8-148.1) idi. GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.467). K-RAS pozitif olan grupta ortalama HSK  $26,2 \pm 3,3$  ay (% 95 GA, 19.6-32.8); K-RAS negatif olan grupta ortalama HSK  $54,2 \pm 7,1$  ay (% 95 GA, 40.2-68.2) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.588).

### Tedavi

Kemoterapi alanlarda ortalama GSK  $106,9 \pm 9,6$  ay (% 95 GA, 88.0-125.9); kemoterapi almayanlarda  $36,1 \pm 6,4$  ay (% 95 GA, 23.3-48.3) idi. GSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.076). Kemoterapi alanlarda

ortalama HSK  $41.0 \pm 3.7$  ay (% 95 GA, 33.5-48.4); kemoterapi almayanlarda  $12.8 \pm 5.4$  ay (% 95 GA, 2.1-23.4) idi. HSK açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.019$ ).



Şekil 4.11. Tedavi durumuna göre HSK eğrisi ( $p=0.019$ ).

### Tanı Anında CEA

Tanı anında CEA değeri normal olanların ortalama GSK  $98.8 \pm 8,2$  ay (% 95 GA, 82.6-115.0); CEA değeri yüksek olanların ortalama GSK  $96.2 \pm 11.1$  ay (% 95 GA, 74.3-118.1) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.057$ ). Tanı anında CEA değeri normal olanların ortalama HSK  $40.1 \pm 4.8$  ay (% 95 GA, 30.7-49.6); CEA değeri yüksek olanların ortalama HSK  $38.4 \pm 4.5$  ay (% 95 GA, 29.6-47.3) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.337$ ).

### **Tanı Anında CA 19-9**

Tanı anında CA 19-9 değeri normal olanların ortalama GSK 118.7±8,9 ay (% 95 GA, 101.3-136.2); CA 19-9 değeri yüksek olanların ortalama GSK 72.6±13.0 ay (% 95 GA, 47.0-98.2) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.011). Tanı anında CA 19-9 değeri normal olanların ortalama HSK 40,5±4.5 ay (% 95 GA, 31.5-49.5) ; CA 19-9 değeri yüksek olanların ortalama HSK 37.9±5.0 ay (% 95 GA, 27.9-47.9) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.836).

### **Tedavi Sonrası CEA**

Tedavi sonrası CEA değeri normal olanların ortalama GSK 112.4±7.1 ay (% 95 GA, 98.4-126.3); CEA değeri yüksek olanların ortalama GSK 54.6±3.9 ay (% 95 GA, 46.8-62.4) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.002). Tedavi sonrası CEA değeri normal olanların ortalama HSK 44.6±4.2 ay (% 95 GA, 36.2-52.9); CEA değeri yüksek olanların ortalama HSK 23.3±2,8 ay (% 95 GA, 17.7-28.9) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.006).

### **Tedavi Sonrası CA 19-9**

Tedavi sonrası CA 19-9 değeri normal olanların ortalama GSK 96.7±9.5 ay (% 95 GA, 78.0-115.5); CA 19-9 değeri yüksek olanların ortalama GSK 35.5±4.5 ay (% 95 GA, 26.5-44.5) idi. GSK açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.002). Tedavi sonrası CA 19-9 değeri normal olanların ortalama HSK 37.8±3.9 ay (% 95 GA, 30.0-45.6); CA 19-9 değeri yüksek olanların ortalama HSK 21.1±4.9 ay (% 95 GA, 11.4-30.7) idi. HSK açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.053).

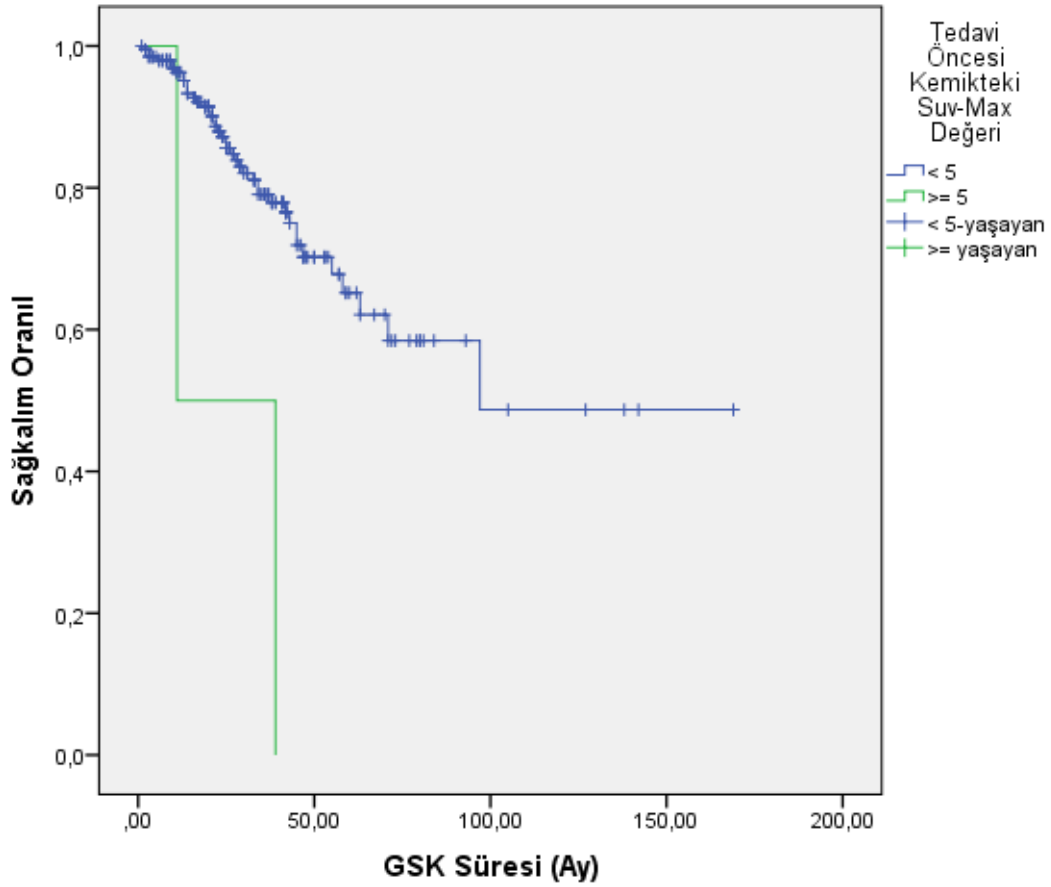
### **Tanı Anında Hemoglobin**

Hemoglobin 10 gr/dl'den büyük olanlarda ortalama GSK 114.3±8,3 (% 95 GA, 97.9-130.6) ; hemoglobin 10 ve 10 gr/dl'den küçük olanlarda ortalama GSK 61.4±12.4 (% 95 GA, 37.1-85.8) idi.GSK açısından anlamlı fark yoktu (p=0.265). Hemoglobin 10 gr/dl'den büyük olanlarda ortalama HSK 41.5±4.2 (% 95 GA, 33.3-

49.8); hemoglobin 10 ve 10 gr/dl' den küçük olanlarda ortalama HSK 35.2±7.3 (% 95 GA, 20.7-49.7) idi. HSK açısından anlamlı fark yoktu (p=0.677).

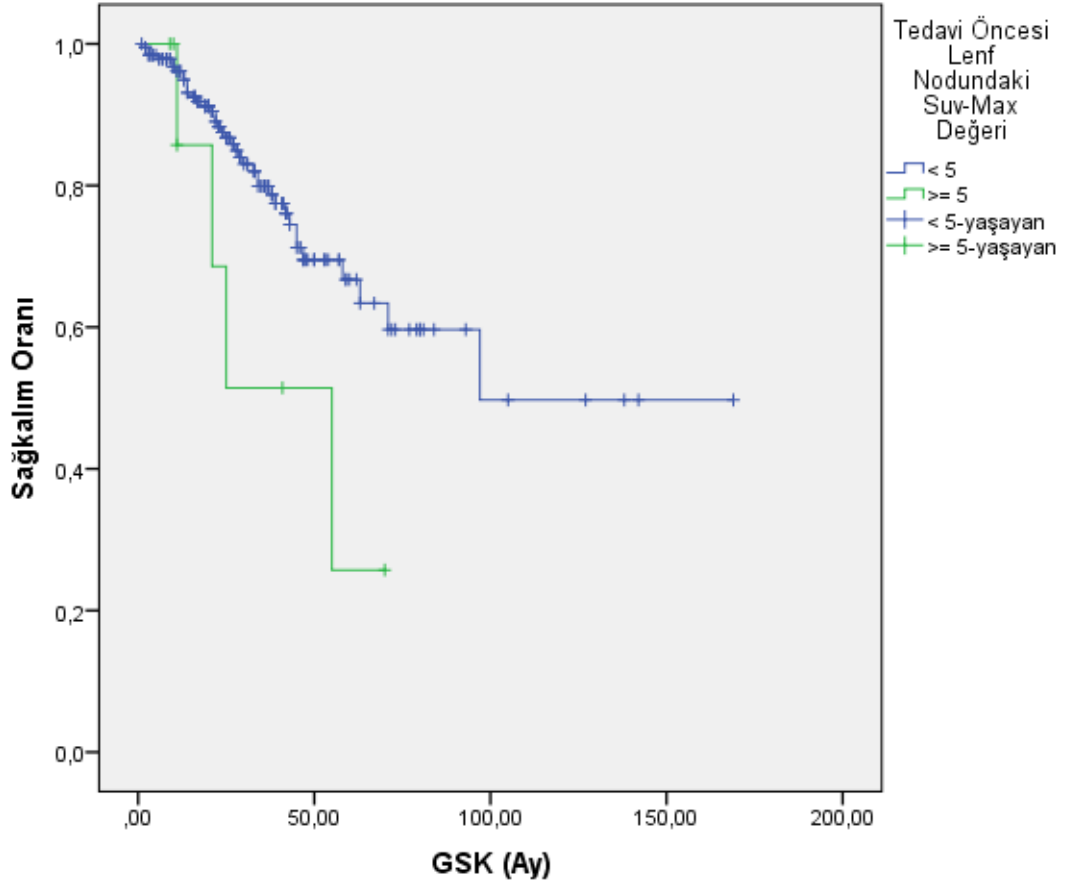
#### 4.6.2. Kolorektal Kanselerde PET/BT' de İle Yapılan Evrelemede Metastaz Saptanan Organlardaki SUVmax Değerlerine Göre Sağlıkım Analizleri

a) Kemikte saptanan metastatik lezyondaki SUVmax değeri < 5 olanlarda ortalama GSK 107.3±9.6 ay (% 95 GA, 88.4-126.2); SUVmax değeri ≥ 5 olanlarda ortalama GSK 25.0± 14.0 ay (% 95 GA, 0.0-52.4) idi. SUVmax değeri ≥ 5 olanlarda GSK süresi daha kısa gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.002). SUVmax değeri < 5 olanlarda ortalama HSK 40.9 ±3.7 ay (% 95 GA, 33.5-48.3); SUVmax değeri ≥ 5 olanlarda ortalama HSK 7.5±0.5 ay (% 95 GA, 6.5-8.4) idi. SUVmax değeri ≥ 5 olanlarda HSK süresi daha kısa gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.001).



Şekil 4.12. Kemikteki suv-max değerine göre GSK eğrisi (p=0.002).

b) Metastatik lenf nodundaki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $41.6 \pm 9.2$  ay (% 95 GA, 89.5-127.7); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $25.0 \pm 14.0$  ay (% 95 GA, 23.5-59.6) idi. SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda GSK süresi daha kısa gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p= 0.047$ ).



Şekil 4.13. Lenf nodundaki suv-max değerine göre GSK eğrisi ( $p=0.047$ ).

Metastatik lenf nodundaki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama HSK  $41.8 \pm 3.8$  ay (% 95 GA, 34.2-49.4); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama HSK  $16.0 \pm 3.4$  ay (% 95 GA, 9.3-22.6) idi. SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda HSK süresi daha kısa gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p= 0.041$ ).

c) Primer tümördeki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $108.0 \pm 9.6$  ay (% 95 GA, 89.0-127.0); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $55.4 \pm 5.5$  ay (% 95 GA, 44.6-66.2) idi. SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda GSK süresi daha kısa

gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0.773$ ). SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama HSK  $40.4\pm 3.9$  ay (% 95 GA, 32.6-48.2); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama HSK  $49.3\pm 8.8$  ay (% 95 GA, 31.9-66.6) idi. HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0.224$ ).

d) Sürrenalde metastatik lezyondaki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $106.6\pm 9.5$  ay (% 95 GA, 87.8-125.4); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $30.0\pm 0.0$  ay (% 95 GA, 30.0-30.0) idi. SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda GSK süresi daha kısa gözlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0.073$ ). SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama HSK  $40.5 \pm 3.7$  ay (% 95 GA, 33.1-47.8); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama HSK  $1.0\pm 0.0$  ay (% 95 GA, 1.0-1.0) idi. SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda HSK süresi daha kısa gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

e) Akciğerde metastatik lezyondaki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $103.8\pm 10.3$  ay (% 95 GA, 83.5-124.1); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $104.7\pm 22,0$  ay (% 95 GA, 61.6-147.9) idi. GSK açısından önemli fark yoktu ( $p=0.718$ ). SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama HSK  $38.4\pm 3.8$  ay (% 95 GA, 30.9-45.9); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama HSK  $44.2\pm 9.9$  ay (% 95 GA, 24.6-63.7) idi. HSK açısından önemli fark yoktu ( $p=0.405$ ).

f) Karaciğerde metastatik lezyondaki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $95.9\pm 6,5$  ay (% 95 GA, 83.2-108.7); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $108.3\pm 24.8$  ay (% 95 GA, 59.5-157.0) idi. GSK açısından önemli fark yoktu ( $p=0.665$ ). SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama HSK  $37.0\pm 3.0$  ay (% 95 GA, 83.2-108.7); SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama HSK  $108.3\pm 24.8$  ay (% 95 GA, 31.1-43.0) idi. HSK açısından önemli fark yoktu ( $p=0.539$ ).

#### **4.6.3. Kolorektal Kanserlerde PET/BT'deki SUVmax Değerleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki**

1) Karaciğer metastazının boyutu ile karaciğer metastazının SUVmax değeri arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ( $r=0.378$ ;  $p=0.016$ ).

2) Akciğer metastazının boyutu ile akciğer metastazının SUVmax değeri arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ( $r=0.443$ ;  $p=0.085$ ).

3) Tanı anındaki CEA değeri ile primer tümördeki SUVmax değeri arasında

pozitif yönde bir ilişki vardı ( $r=0.287$ ;  $p=0.138$ ).

4) Tanı anındaki Ca 19-9 değeri ile primer tümördeki SUVmax değeri arasında pozitif yönde bir ilişki vardı ( $r=0.273$ ;  $p=0.177$ ).

5) Kadınlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 11.25; erkeklerde primer tümördeki median SUVmax değeri 13.91 idi. Kadın ile erkekler arasında primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.522$ ).

6) Kolon kanserinde primer tümördeki median SUVmax değeri 7.75; rektum kanserinde primer tümördeki median SUVmax değeri 14.55 idi. Kolon ve rektum kanseri arasında primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.102$ ).

7) T evresi (T1,T2,T3,T4) ile tümördeki SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.664$ ).

8) Adenokanserde primer tümördeki median SUVmax değeri 15.7; müsinöz kanserde primer tümördeki median SUVmax değeri 4.0 idi. Adenokanser ve müsinöz kanser arasında primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark vardı ( $p=0.019$ ).

9) Lenfatik invazyon olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 14.8; lenfatik invazyon olmayanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 8.1 idi. Lenfatik invazyonla primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark vardı ( $p=0.017$ ).

10) Damar invazyonu olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 13.2; damar invazyon olmayanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 6.8 idi. Damar invazyonuyla primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark vardı ( $p=0.039$ ).

11) Müsinöz komponent pozitif olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 8.2; müsinöz komponent negatif olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 10.1 idi. Müsinöz komponentle primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.435$ ).

12) Nöroendokrin komponent pozitif olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 4.0; nöroendokrin komponent negatif olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 5.6 idi. Müsinöz komponentle primer tümördeki median

SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.632$ ).

13) DM (Diabetes Mellitus) olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 20.7 ; DM (Diabetes Mellitus) olmayanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 12.4 idi. DM ile primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark vardı ( $p=0.021$ ).

14) CEA değeri yüksek olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 14.2; CEA değeri normal olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 12.6 idi. CEA değeri ile primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark yoktu ( $p=0.607$ ).

15) CA 19-9 değeri yüksek olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 19.0; CA 19-9 değeri normal olanlarda primer tümördeki median SUVmax değeri 12.7 idi. CA 19-9 değeri ile primer tümördeki median SUVmax değerleri arasında bir fark yoktu ( $p=0.067$ ).

16) Hastalık yanıtı ile SUVmax değerlerindeki düşüş arasındaki ilişki bakıldığında hastalık yanıtı parsiyel olanda tedavi sonrası SUVmax değerinde ortalama  $8.3\pm 9.7$  düşüş; hastalık yanıtı stabil olanlarda tedavi sonrası SUVmax değerinde ortalama  $7.2\pm 6,0$  düşüş; hastalık yanıtı tam olanda tedavi sonrası SUVmax değerinde ortalama  $12.4\pm 5.1$  düşüş; hastalık yanıtı progresif olanda tedavi sonrası SUVmax değerinde ortalama  $4.1\pm 8.6$  artış saptandı. SUVmax değerindeki bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ).

17) Tedavi sonrası tümördeki SUVmax düşüşü ile CEA düşüşü arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.391$ ).



## 5.TARTIŞMA

Kolon kanseri bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (14). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen kolon kanserleri; erken tanı ile tam tedavisi yapılabilecek tümörlerdir (219). Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile radyoterapi ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin kullanılması ile kolon kanserinin daha erken evrelerde yakalanması ve daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesini sağlamıştır (220-223).

Çalışmamızdaki kolorektal kanser tanılı hastaların %3.4'ü evre 1, %15.2'si evre 2, %21.5'i evre 3, %59.9'u evre 4'dü. Kolorektal kanser tanılı hastaların ortalama GSK süresi 105.8 ay; ortalama HSK süresi 40.1 ay olarak bulundu.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan araştırmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; kolorektal kanser, akciğer ve meme kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır. Görülme sıklığı %7.7, dağılımı ise %59 erkek, %41 kadın olarak saptanmıştır (2, 3, 134, 224). Literatürle benzer olarak çalışmamızda 205 kolorektal kanserli hastanın %61.5'i erkek, %38.5'i kadın olarak bulundu.

Kolon kanseri görülme sıklığı 40 yaşından sonra giderek artmaktadır ve 60-75 yaş arası pik yapmaktadır (225-227). Fietkau ve ark. (228) tarafından 6016 hasta ile yapılan çalışmada, artan yaşla beraber kolon kanseri sıklığı artarken sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir. Chung ve ark. (229) tarafından 2064 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise 5 yıllık yaşam oranı 40 yaş öncesi grupta %54.8 bulunurken; 40 yaş üzeri grupta %54.1 ile anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Mitry ve ark. (230) tarafından 4643 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada 45 yaş öncesi ve üzeri hastalar karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda genç yaşın kolon kanseri için kötü prognostik faktör olmadığı; ancak genç yaş hasta grubunda predizpozan faktör varlığına daha sık rastlanıldığı belirtilmiştir. Alici ve ark. (227) tarafından 466 hasta ile yapılan bir çalışmada 40 yaş öncesi ve sonrası gruplar arasında sağkalım açısından fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kolorektal kanserli hastaların yaş ortalaması  $60.6 \pm 11.1$  idi. 40 yaş altı hasta grubunda hastaların hepsi hayattaydı. 55 yaş altı ve üzeri hastalar sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise, 55 yaş altı hastalar rakamsal olarak daha iyi HSK

ve GSK sürelerine sahipti ve istatistiksel olarak iki yaş grubu arasında HSK ve GSK açısından anlamlı bir fark vardı.

Kolorektal kanserli hastalarda müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha agresif seyreder (32). Han-Shiang ve ark. (231) tarafından 2082 vaka ile yapılan çalışmada müsinöz karsinomların müsinöz olmayanlara göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Quah ve ark. nin (232) yaptığı çalışmada evre II kolon kanserli 448 hastada müsinöz karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom varlığının sağkalıma etkisi olmadığı saptanmış olup yüksek risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da Han-Shiang ve ark çalışmasına benzer şekilde müsinöz karsinomlar non-müsinöz adenokarsinoma göre daha kısa GSK ve HSK sürelerine sahip olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Değerlendirmeye alınan 205 hastanın 47'sinde müsinöz komponent pozitif. Eğer çalışma daha büyük hasta grupları ile yapılırsa istatistiksel anlamlılık elde edilebilir. Konunun daha iyi aydınlatılması için daha büyük gruplarla yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Cohen ve ark. (233) tarafından yapılan bir çalışmada kolorektal kanserlerde histolojik grad anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Mekele ve ark. (234) tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, histolojik grad, lokal rekürrens ve GSK için anlamlı bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda ise grad ile prognoz arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmalardan biri Wang ve ark. (235) tarafından lenf nodu pozitif hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmadır. Bizim çalışmamızda histolojik grada göre yapılan değerlendirmede iyi ve orta differansiye hastalarda kötü diferansiye olanlara göre rakamsal olarak artmış HSK süreleri gözlemlenirken istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olmadığı bulundu. Ancak GSK sürelerine bakıldığında; Cohen ve ark. ile Mekele ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde iyi ve orta differansiye hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi sağkalım oranları elde edildiği görüldü.

Kolorektal kanserler için tümör çapı ile prognoz arasında ilişki olduğunu belirten araştırmacılar varsa da, çoğunlukla tümör çapı ile prognoz arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı kabul edilmektedir (32, 219, 236). Cohen ve ark. (233) tarafından lenf nodu pozitifliği olan 306 hastada yapılan çalışmada tümör çapının anlamlı bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Park ve ark. (237) tarafından 2230

hastada yapılan çalışmada tümör çapı prognozla ilişkisiz bulunmuştur. Türkiye’de Bekar’ın (238) kolorektal kanserli hastalarda prognostik fatörlerin araştırıldığı 35 kolorekal kanserli hastayla yaptığı çalışmada 5 cm’nin altındaki olgularda 5 yıllık yaşam süresi %52.9, 5 cm ve üzerindeki olgularda %27.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 205 hastanın ortalama tümör çapı 46.1 mm idi. Hastaları tümör çapı  $\geq 5$  cm ve  $< 5$  cm olmak üzere 2 gruba ayırdık. Tümör çapı 5 cm’in altında olan hasta grubunda, tümör çapı 5 cm ve üzerinde olan hasta grubuna göre HSK ve GSK oranları rakamsal olarak daha iyi olmasına rağmen; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamızda tümör çapı  $< 5$  cm olanların 5 yıllık yaşam süresi %62;  $\geq 5$  cm olanlarda %61 olarak bulunmuştur. Bu konunun daha iyi aydınlatılması için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Vasküler invazyon varlığı kolorektal kanserlerde önemli bir prognostik faktördür ve patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir (219). Burton ve ark. (239) tarafından yapılan çalışmada damar invazyon varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Enker ve ark. (240) tarafından yapılan çalışmada damar invazyon varlığının lokal rekürrens için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Mekele ve ark. (234) tarafından 50 yaş öncesi hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada damar invazyon varlığı lokal rekürrens ve GSK için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Petersen ve ark. (241) tarafından patolojik prognostik faktörlerin araştırıldığı Dukes B kolon kanserli hastalarda damar invazyon varlığı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. AJCC, bu bulguların ışığında damar invazyon varlığını kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir (67). Çalışmamızda damar invazyon varlığı olan hasta grubunda, damar invazyon varlığı olmayan hasta grubuna göre HSK ve GSK süreleri daha kötü bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki hasta sayısının artırılması halinde literatürle benzer olarak istatistiksel anlamlılık elde edilebilir.

Barsak duvarına invazyon derinliği TNM evreleme sisteminin esasını teşkil eder ve temel prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (32, 219, 235, 237, 239, 242-244) İngiltere’de Burton ve ark. (239) tarafından yapılan çalışmada T4 evre kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Gill ve ark. (243) tarafından Fluorourasil bazlı KT alan 3302 evre II ve evre III kolon kanserli hastada tümöral

invazyon, HSK ve GSK ile ilişkili prognostik faktör olarak bulunmuştur. Liang ve ark. (244) tarafından evre II ve III kolon kanserli genç hastalarda yapılan çalışmada, tümöral invazyon derinliği arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda da T4 evreli hastalarda T3 evreli hastalara göre GSK ve HSK süreleri daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kolon kanserinde çıkarılan lenf nodu sayısının ne olması gerektiği konusunda farklı otoriteler tarafından farklı öneriler yapılmıştır (32, 245). 2007 yılında AJCC ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) sponsorluğunda düzenlenen bir panelde kolon kanseri hastalarında en az 12 adet lenf nodu çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (246). Swanson ve ark. (247) tarafından 35787 T3N0 hasta ile yapılan çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı prognozla ilişkili bulunmuştur. Asaad ve ark. (248) tarafından TNM Evre II 174 kolon kanserli hastada prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan grupta prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Prandi ve ark. (249) tarafından 3648 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada aynı evrede çıkarılan lenf nodu sayısı 8-12 arasında olan hastaların; 7 ve daha az sayıda lenf nodu çıkarılan hastalara göre daha uzun bir HSK ve GSK sürelerine sahip olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmanın sonuç kısmında, yetersiz sayıda lenf nodu çıkarılan evre II hastaların kesin olarak evre II kabul edilemeyecekleri; bu hastalarda daha düşük yaşam beklentisi nedeniyle adjuvan KT almaları gerektiği belirtilmiştir. Chang ve ark. (11) tarafından 9 ülkeden 17 çalışmanın gözden geçirildiği analiz çalışmasında evre II ve evre III kolon kanserli hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın arttığı belirtilmiştir. Johnson ve ark. (250) tarafından 20702 evre IIIB ve evre IIIC kolon kanserli hastada yapılan çalışmada ise tutulum açısından negatif lenf nodu sayısı arttıkça hastalığa bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda opere olan 189 hastadan 83 (%43.9) hastanın çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerinde idi. 106 (%56.1) hastanın ise çıkarılan lenf nodu sayısı 12'nin altında idi. Literatürden farklı olarak çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerinde olan hasta grubunda, daha az sayıda lenf nodu çıkarılan hasta grubuna göre daha kısa sağkalım sürelerinin olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi de çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzerinde olan grupta daha çok sayıda metastazlı hasta olması olabilir.

Kolorektal kanserde lenf nodu pozitifliği hem genel sağkalım hem de nüks

açısından en önemli prognostik faktörlerden biridir (10, 219, 235, 237, 239, 244, 251, 252). Burton ve ark. (239) tarafından yapılan çalışmada 4 ve daha fazla sayıda lenf nodunun pozitif olması kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Yine, Suzuki ve ark. (251) tarafından lenf nodu pozitif 180 hastada yapılan çalışmada 3 ve daha az sayıda pozitif lenf nodu olan hasta grubunda; 4 ve üzerinde pozitif lenf nodu olanlara göre daha iyi sağkalım oranları saptanmıştır. Enker ve ark. (240) tarafından yapılan çalışmada pozitif lenf nodu sayısının artışı lokal rekürrens için risk faktörü olarak bulunmuştur. Pek çok çalışmada benzer yönde sonuçların çıkması üzerine AJCC, lenf nodu pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak tanımlamıştır (67). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak pozitif lenf nodu sayısı 3 ve altında olan hasta grubunda pozitif lenf nodu sayısı 4 ve üzerinde olan hasta grubuna göre HSK ve GSK sürelerinin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha iyi olduğu belirlendi. Özellikle lenf nodu pozitifliği ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinin klinik uygulama açısından önemi büyüktür. Çünkü lenf nodu diseksiyonu eksik yapılmış hastalarda nüks açısından yüksek riskli grubun belirlenmesi ve bu hastalara adjuvan kemoterapi başlanması nüks riskini azaltabilir. Ancak çalışmamız retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmış olduğundan konuyla ilgili prospektif randomize çalışmanın yapılıp buradan elde edilen bilgiler ile klinik uygulamaların düzenlenmesi uygun olur.

Khataak ve arkadaşlarının (254) yaptığı bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda metastaz bölgeleri ile sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve yalnız akciğer metastazı olanların sağkalımının en uzun (41.1 ay), izole kemik ve beyin metastazlarında ise sağkalımın en kısa olduğu (sırasıyla 5.1 ve 5.7 ay) bildirilmiştir (253). Yine başka bir çalışmada da ekstrahepatik metastazların hem yerinin hem de sayısının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak metastaz yeri kemik olanlar ( $19.8 \pm 5.0$  ay) en kısa GSK süresine sahipti. Metastaz yeri akciğer olanlar ( $82.6 \pm 16.1$  ay) metastaz yeri karaciğer olanlara ( $41.7 \pm 3.4$  ay) göre daha iyi sağkalım süresine sahipti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. HSK süresini belirleyecek yeterli olay gözlenmedi. Literatürden farklı olarak en uzun GSK süresi intraabdominal metastazı olan ( $120.7 \pm 9.3$  ay) kolorektal kanserli hastalarda gözlemlendi.

Mekele ve ark. (234) tarafından 50 yaş öncesi kolorektal kanserli hastalarda prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmada cerrahi sınır pozitifliği lokal rekürrens ve GSK için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur. Goldstein ve ark. (255) tarafından 418 kolon kanserli hastada yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitif olan hastalarda HSK süresinde ve GSK oranlarında belirgin kötüleşme olduğu bulunmuştur. Petersen ve ark. (241) tarafından Dukes B kolon kanserli hastalarda yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitifliği bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu bulguların ışığında AJCC (67), cerrahi sınır pozitifliğini kötü prognostik faktör olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğu gibi cerrahi sınır pozitif olan hastalarda daha kötü GSK ve HSK süreleri gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde kolorektal kanserlerde tümör belirteçleriyle ve özellikle de CEA ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda preoperatif CEA düzeyinin, kolorektal kanserin sağkalımını etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (256-258). Bir çalışmada preoperatif CEA değeri yüksek olanlarda sağkalımın azaldığı ve preoperatif CEA'nın tümör, tümör invazyon derinliği, lenf nodu durumu, evre ve postoperatif nüks ile korele olduğu bildirilmiştir (259). Birçok çalışmada ise CEA ve CA 19-9 birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğün arttığı ve tedavi öncesi değerlerin yüksek olmasının kötü prognostik faktör olduğu, bu hastalarda HSK ve GSK'nın anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (256, 258-260). Morales-Gutierrez ve ark. (261) çalışmasında hasta takiplerinde CA 19-9 yüksekliğinin relaps için bağımsız risk faktörü olduğu ve bu yüksek değerlere sahip hastaların kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise CEA'nın duyarlılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (262-264). Xavier ve arkadaşlarının (262) daha önce yaptığı bir çalışmada CEA'nın CA 19-9'a göre daha duyarlı olduğu ancak prognostik önemi olmadığı ayrıca HSK ile bağımsız olarak ilişkili tek faktörün CA 19-9 olduğu bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının (235) yaptığı çalışmada ise kolorektal kanserlerde bağımsız olarak prognozla ilişkili tek tümör belirteçinin CA 19-9 olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tanı anında CEA' sı yüksek ve normal olanların GSK süreleri benzer bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak literatürle benzer olarak tanı anında CA 19-9 değeri yüksek olanların normal olanlara göre GSK süresi belirgin olarak daha kısa olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak

anlamlıydı. CEA ve CA 19-9 değerleri yüksek olanlarla normal olanların HSK süreleri benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kolorektal kanserlerde tümör belirleyicilerinden pratikte sıklıkla kullanılanları CEA ve CA 19-9'dur. Bu tümör belirleyicilerinin kolorektal kanser tanısında yeri yoktur sadece tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılırlar. Bu belirleyiciler tümörün rezeksiyonundan 4 hafta sonra normal düzeyine gelir. Rezeksiyon tam olarak yapılamamışsa düzeyleri ya yüksek kalır veya düşme gösterdikten sonra yeniden yükselmeye başlar. Nüks veya metastaz varlığında da yeniden ortaya çıkarlar. Asıl yararları tedavinin takibinde ve metastazların erken saptanmasındadır (24-26). Çalışmamızda tedavi sonrası CEA değerinde belirgin düşüş vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. CA 19-9 değerinde de düşüş vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Asaad ve ark. (248) tarafından evre II 174 hastada yapılan çalışmada operasyon öncesi dönemde anemisi saptananlarda prognozun daha kötü olduğu bulunmuştur. Liang ve ark. (244) tarafından yapılan bir çalışmada genç kolon kanserli hastalarda prognostik faktörler araştırılmış ve operasyon öncesi kan transfüzyon ihtiyacı olanlarda prognozun daha kötü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tanı anında hemoglobin 10 ve 10 gr/dl'den daha düşük olanlar daha kötü GSK ve HSK süresine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Christos ve arkadaşlarının bir çalışmasında K-RAS mutasyonu negative "wild type" hastalarda, setuksimab monoterapisi ile destek tedavisine göre HSK ve GSK'da anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir. Sadece destek tedavisi alan hastalarda ise K-RAS durumu ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yani K-RAS'ın sağkalım üzerine olan etkisinin tedaviye bağımlı olduğu belirtilmiştir (265). Daha küçük çaplı bazı retrospektif çalışmalarda ise K-RAS "wild type" olan kolorektal kanserli hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu bulunmuştur (266-268). Bizim çalışmamızda da K-RAS "wild type" olan kolorektal kanserli hastalara setuksimab tedavisi tek başına ya da kombine şekilde verilmiş olup bu hastalarda GSK ve HSK süresi belirgin olarak daha uzun bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha yüksek glukoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun

yeri kolaylıkla görüntülenir. Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı erken dönemlerde tümöral dokuda var olan metabolik/fonksiyonel değişikliği gösterebilmesi PET/BT'nin diğer radyolojik yöntemlere olan üstünlüğüdür. Bu yöntem ile tümöral dokunun erken dönemde tesbiti, tedaviye erken başlanılmasını, dolayısıyla sağkalım süresinin uzamasını sağlar (124, 194, 269). F-18 FDG PET/BT pek çok kanser tipinde tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlama ve kemosenitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (124, 269).

Çoğu solid tümörde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulamasından sonra tümördeki metabolik aktivitenin azalması tedaviye iyi yanıtın etkili bir göstergesidir. Nagata ve ark. (270) primer veya metastatik karaciğer lezyonu nedeniyle tedavi edilen hastalarda FDG uptake'i ile tümörün tedaviye verdiği yanıt arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. Kim ve arkadaşlarının (271) yaptıkları bir çalışmada standart kemoterapiye cevabın değerlendirilmesi için FDG-PET kullanılmıştır. Bu çalışmada her iki kür kemoterapi sonrası hastalara PET/BT yapılmış ve tedavi cevabı değerlendirilmiştir. İki kür kemoterapi sonrası klinik cevap veren hastalarda FDG tutulumunun anlamlı olarak daha fazla azaldığı görülmüştür ( $p=0.03$ ). Aynı çalışmada metabolik olarak cevaplı hastaların progresyonsuz sağ kalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Dolayısıyla metastatik kolorektal kanserde standart kemoterapinin erken cevabının değerlendirilmesinde FDG-PET'in gelecek vadeden bir test olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da tedavi yanıtı olanlarda ortalama SUVmax değerinde düşüş, progresif hastalıkta ise ortalama SUVmax değerinde artış gözlemlendi ve SUVmax değerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi sonrası primer tümörde SUVmax değerinde düşüş olan hastalar daha iyi GSK ve HSK sürelerine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bertolini ve ark. (272) tam rezeke edilememiş karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli 21 hastada FOLFOX6 ve bevacizumab tedavisi etkinliğini değerlendirmişler, 3 hastada tedaviye tam yanıt, 9 hastada parsiyel yanıt ve 1 hastanın toksisite nedeniyle ex olduğunu görmüşlerdir. 21 hastanın 16'sı PET/BT ile değerlendirilmiş ve 11 hastada (%68.75) tedaviye yanıt izlenirken 5 hastada (%31.25) tedaviye yanıt izlenmemiştir. Bertolini ve ark. (272) yapmış oldukları aynı



çalışmada on altı hastada tedavi öncesi PET/BT'de karaciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değerini  $\geq 8.0$  bulmuşlar, tedavi sonrası yapılan PET/BT de ise ortalama SUVmax değeri 5.2 olarak izlemişlerdir. Aynı çalışmada SUVmax değerinde düşüş saptanmasına rağmen bunun tedavi yanıtını veya rezektabilite oranını tahmin etmede yararlı olmadığı gösterilmiştir ve bu hasta sayısındaki azlığa bağlanmıştır. SUVmax düşüşü olmasına rağmen bu hastalarda HSK değerleri daha uzun bulunmamıştır. Ayrıca GSK süresi ile ilgili herhangi bir istatistik yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi karaciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değeri 9.4; tedavi sonrası yapılan PET/BT'de ise ortalama SUVmax değeri 9.2 olarak bulundu. Tedavi sonrası bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliği olabileceği gibi progresyon gösteren hastaların SUVmax değerlerindeki artışın ortalama SUVmax değerini artırmasına bağlı olabilir.

Lee JE ve ark. (273) yapmış olduğu 163 kişilik çalışmada rezektable kolorektal karsinomlu hastalarda 18 FDG-PET/BT'nin prognostik önemi retrospektif olarak araştırılmış. 163 hastanın 23'ü evre 1, 67'si evre 2, 64'ü evre 3 ve 9'u evre 4'dü. Evre 4 olanların hepsinin metastaz yeri karaciğerdi. 163 hastanın 25'inde nüks gelişmiş ve 3'ü izlemin 25. ayında hayatını kaybetmişti. Primer tümörün median SUVmax değeri 8.6 idi ve bu değer cut-off değeri olarak belirlenmişti. Hastalar SUVmax  $< 8.6$  ,  $\geq 8.6$  olmak üzere iki gruba ayrılmış. İki grup arasında tümör boyutu ve T evresi ile anlamlı bir ilişki var iken nüks, histolojik grad, M ve N evresi ile anlamlı farklılık saptanmamış. Bu çalışmada SUVmax  $\geq 8,6$  olanlarda, iki yıllık HSK olasılığı %86.7; SUVmax  $< 8.6$  olanlarda iki yıllık HSK %88.8 olarak bulunmuştur ve iki grup arasında HSK açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda 205 kolorektal kanser hastasının 196'sı kemoterapi almıştı. Tedavi öncesi karaciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değeri 9.4 tedavi sonrası ise karaciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değeri 9.2, tedavi öncesi akciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değeri 7.0 tedavi sonrası akciğer metastazlarındaki ortalama SUVmax değeri 5.3 idi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi sonrası çekilen PET/BT' deki ekstrahepatik organlardaki (sürrenal, kemik, intraabdominal, beyin, periton) SUVmax değerindeki değişiklik de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi öncesi primer tümörde ortalama

SUVmax değeri 10.1 tedavi sonrası primer tümörde ortalama SUVmax değeri 10.9 idi. Tedavi sonrası bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karaciğer ve akciğer metastazlarında tedavi sonrası SUVmax değerinde azalma olanların hepsi hayattaydı ancak yeterli olay gözlenmediği için yaşam analizi yapılamadı. Primer tümörde SUVmax değeri azalanların ortalama GSK süresi  $48.0 \pm 5.3$  ay; ortalama HSK süresi  $24.8 \pm 2.9$  ay, primer tümörde SUVmax değeri artanların ortalama GSK  $71.0$  ay; ortalama HSK  $38.0 \pm 2.4$  aydı. HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda primer tümördeki SUVmax değeri azalanlar daha kısa GSK ve HSK sürelerine sahipti bunun sebebi primer tümörde SUVmax değeri azalanlarda daha çok sayıda metastazlı hasta olmasına bağlandı. Yine çalışmamızda primer tümördeki SUVmax değeri  $< 5$  olanlarda ortalama GSK  $108.0 \pm 9.6$  ay, ortalama HSK  $40.4 \pm 3.9$  ay; primer tümördeki SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda ortalama GSK  $55.4 \pm 5.5$  ay, ortalama HSK  $49.3 \pm 8.8$  ay idi. Primer tümördeki SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda GSK süresi belirgin olarak daha kısa gözlenirken HSK süresi ise daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Akciğer ve karaciğer metastazlarındaki SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlar daha uzun GSK ve HSK sürelerine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu konunun daha iyi aydınlanabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

FDG-PET/BT dokudaki artmış glukoz metabolizmasını gösteren moleküler bir görüntüleme yöntemidir (274). Hücre glukoz metabolizmasının tümör büyüklüğü ve agresifliği ile ilişkili olabileceğini destekleyen çalışmalar vardır (274-278). Yapılan in-vitro ve klinik çalışmalar kolon tümörlerindeki artmış glukoz metabolizması (GLUT-1 aktivitesi) ile FDG uptake artışı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (279-283). Çalışmamızda DM (Diabetes Mellitus) olanlarda tümördeki median SUVmax değerini 20.7; DM olmayanlarda tümördeki median SUVmax değerini 12.4 olarak bulduk ve DM ile tümördeki median SUVmax değerleri arasında önemli bir fark saptadık ( $p=0,021$ ). DM olanlarda median SUVmax değerinin daha yüksek olması literatürü desteklemektedir.

Gu ve ark.larının (280) çalışmasında hem primer kolon tümörlerinde hem de karaciğerde saptanan metastatik odakdaki SUV değerindeki artış ile tümör boyutu ve invazyon derinliği ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Ancak bu konuyla ilgili diğer kanserlerde olduğu gibi kolorektal kanserlerle ilgili yeterli çalışma yoktur. Akciğer kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda ise birçoğunda tümör boyutu arttıkça suv değeri arttığı gösterilmiştir (284-287). Li ve arkadaşları (288) değişik histolojik tipteki 107 KHDAK (küçük hücre dışı adenokarsinom) hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada evre I-IV arasında olan hastaların tümör boyutları 0.9-3.0 cm arasındadır ve tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda Gu ve ark. çalışmasına benzer olarak akciğer ve karaciğerdeki metastatik kitle boyutu artışı ile bu metastatik kitlelerdeki SUVmax değeri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipoksi ile GLUT-1 ekspresyonunun in-vitro olarak arttığını gösteren çalışmalar var (289). Tümör boyutu büyüdükçe O<sub>2</sub> tüketim hızı artar ve hipoksi meydana gelir. Hipoksi de GLUT-1 ekspresyonunu artırır. GLUT-1 ekspresyonun artması ile FDG-uptake ve dolayısıyla SUV değeri artar (290, 291). Çalışmamız literatürle uyumlu olarak bulundu. Tümör boyutunun suv değeri ile ilişkili olması FDG tutulumunun tümör yükünün indirekt bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Gu ve ark. (280) yaptığı aynı çalışmada SUV değeri ile metastatik lenf nodu ya da TNM evreleme arasında ilişki saptanmadı. Bizim çalışmada da T evresi ile tümördeki SUVmax değerleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Abdel-Nabi ve ark. (123) primer tümörü göstermede FDG PET sensitivitesini %100 (37/37) olarak bildirmişlerdir ancak F-18 FDG PET ile negatif saptanan tübülovillöz poliplerden gelişen 2 küçük karsinom odağı da dahil edildiğinde sensitiviteyi biraz daha düşük olarak saptamıştır (35/37, %95). Kantorova I. ve ark. (292)'nin yaptığı çalışmada da 2 yalancı negatif olgu bildirilmekle birlikte primer tümörü görüntülemeye F-18 FDG PET %95 (35/37 hasta) gibi oldukça yüksek bir duyarlılık göstermiştir. Mukai M. ve ark. (121) ise 24 hastanın 23'ünde %96 duyarlılık ile primer tümörü tespit etmiştir. Kolorektal kanserlerde tümörün FDG uptake'ini aynı zamanda tümörün histolojik tipine de bağlıdır. Gu ve ark. (280) çalışmasında en düşük SUV değeri (3.1) en küçük tümör olmamasına rağmen müsinöz adenokarsinomda gözlenmiştir. Bu durumu GLUT-1 ekspresyonun azalmasına bağlamışlardır. PET/BT müsinöz adenokarsinomlarda non-müsinöz adenokarsinoma göre daha düşük sensitiviteye sahiptir (200, 293). Berger ve ark.

(294) yaptığı 22 münöz karsinomlu bir çalışmada PET/BT ile sadece 13 (%59)'ünde malignite gösterilebilmiştir. Aynı çalışmada tümör kitlesindeki mün miktarı ile tümör hücre sayısının FDG-PET için prediktif değer olduğunu belirttiler (294). Başka bir çalışmada ise münöz kanserleri tespit etmede duyarlılık % 58 iken nonmünöz kanserlerde %92 olarak bildirilmektedir. Bu durumun da hiposellürite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (39). Çalışmamızda 205 hastanın 189'u adenokarsinom, 16'sı pür münöz karsinomdu. Pür münöz adenokarsinomda en düşük SUVmax değeri 2.4; en yüksek SUVmax değeri ise 7.7 idi. Non-münöz adenokanserde median SUVmax değeri 15.7; münöz kanserde median SUVmax değeri 4.0 idi. Non-münöz adenokanser ve münöz kanser arasında median SUVmax değerleri arasında anlamlı bir fark bulduk. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak münöz adenokarsinomlardaki FDG uptake değerinin non-münöz adenokarsinoma göre daha düşük olduğunu desteklemektedir.

Birçok çalışmada PET hepatic metastazları saptamada BT'ye daha üstün olarak bildirilmektedir. Abdel-nabi ve ark. (123) hepatic metastazların tespitinde PET'i BT'ye oranla daha duyarlı (%88'e karşılık %38) ama benzer özgüllükte (%100 ve %97) bulmuşlardır. Akiyoshi T. ve ark. (295) da benzer sensitivite değerleri bulmuştur (BT için %100, PET/BT için %91). Kantorova I ve ark. (292) hepatic metastazların tespitinde üç yöntem içerisinde (USG, BT ve PET) %78 ile en duyarlı olarak PET'i bulmuşlardır. PET'in duyarlılığı ise % 96 olarak bildirilmiştir. Manuel J. ve ark. (131) ise PET'in duyarlılığını %89, özgüllüğünü %93 bulmuşlardır. Boykin KN. ve ark. (296) PET'in sensitivitesini %100 bulmuştur. Rohren EM. ve ark. (297) ile Ogunbiyi OA. ve ark. (298) sensitiviteyi %88 spesiviteyi %100 olarak bildirmişlerdir. Kalff V. ve ark. (299) ise 1cm'den küçük hepatic lezyonlar için PET'in duyarlılığını düşük bulmuşlardır. Ayrıca hafifçe yüksek fizyolojik karaciğer aktivitesi FDG küçük lezyonu gizleyebilir, bu nedenle münöz karsinom gibi düşük metabolik aktiviteli tümörler atlanabilir (294). Drisamer A.ve ark. (300) 90 hastada yaptıkları çalışmada hepatic metastazların görüntülenmesinde geç görüntü alınmasının erken görüntülerde görülemeyen lezyonların görülebmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bulguyu Kuker R. Ve ark. (301) da 30 hastada yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir. Bununla birlikte rutin pratikte geç görüntüleme yapabilmek her zaman mümkün olamamaktadır. Bizim çalışmamızda karaciğer

metastazlarındaki min SUV<sub>max</sub>:3.5; max SUV<sub>max</sub>:25.3 idi. PET/BT ile saptanan karaciğer metastazlarından en küçük olanı 4 mm, en büyük olanı ise 140 mm idi.

Mide kanseri için yaş önemli bir faktördür. Yaşla birlikte artan mide kanseri 50-70 yaş arasında daha fazla görülmektedir (302). Ayrıca mide kanseri erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (173, 303). Bizim çalışmamızda da en genç hasta 55, en yaşlı hasta 71 yaşındaydı, yaş ortalaması ise 62.1±4.8 idi. Hastaların %78.2'si erkekti.

Mide kanserli hastalarda ise küçük çaplı tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu ifade edilmektedir (304). Yokuta ve ark'nın 697 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında tümör çapına göre hastalar 3 gruba ayrılmış; tümör çapı < 2cm (102 hasta), 2-7cm arası (392 hasta) ve >7cm (203 hasta) olanlar. Daha büyük tümörlerde invazyon derinliğinin daha fazla ve lenf nodu metastazının daha sık olduğu, lenfatik ve vasküler tutulumun daha büyük tümörlerde daha sık olduğu görülmüştür (305). Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre tümör büyüklüğü gastrik kanserli hastalarda sağ kalım için prognostik faktördür (306). Saito ve ark. (307) küratif rezeksiyon yapılan 1453 hastanın retrospektif analizinde tümör çapının sağ kalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tümör çapı 45 ile 110 mm arasında değişmekteydi ancak hasta sayısı yetersizliği nedeniyle tümör çapı ile ilgili yaşam analizi yapılamadı. Tümör boyutu en yüksek saptanan hasta halen yaşamaktaydı.

Mide kanserinde lenf bezi metastaz durumu da önemli prognostik kriterlerdendir (308). AJCC'ye göre, mide kanserinde en önemli prognostik faktör metastatik lenf nodunun sayısıdır. Huang ve ark. (309)'nın kardial ve fundusdan kaynaklanan gastrik kanser tanılı ve D2 küratif rezeksiyon yapılan 236 hastanın değerlendirildiği retrospektif analizinde yeterli sayıda rezeke edilen toplam lenf nodu varlığında, metastatik lenf nodu arasındaki düşük düzeyin (%30 altı) sağ kalımı arttırdığını saptamıştır. Know ve ark. (310) disseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranını %0, %1-25, %26-50 ve %50'nin üzeri olarak gruplandırmış ve beş yıllık yaşam süresi sırasıyla % 83, % 66, % 30 ve % 23 olarak bildirmişlerdir. Siwert ve ark'nın 1654 mide kanseri hastayı inceledikleri çalışmalarında lenf nodu tutulum oranlarının %20' nin üzerinde olmasının en önemli kötü prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Genişletilmiş lenfadenektomi

yapılan hastalarda çıkartılan metastatik lenf nodu sayısının artacağı ve bu sayede sağ kalımın uzatılabileceği vurgulanmıştır (311). Metastatik lenf nodunu sayısı ve seviyesi önemli bir prognostik faktördür. Bizim çalışmamızda da metastatik lenf nodu sayısı 0 ile 10 arasında; çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ise 3 ile 34 arasında değişmekteydi. Ancak hasta sayısı yetersizliği nedeniyle lenf nodu ile ilgili yaşam analizi yapılamamıştır.

Kim SY, Hwank YS ve ark. (312) tarafından yapılan çalışmada radikal gastrik rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirmede cerrahi sınır negatif ve pozitif olan olgular sağkalım açısından değerlendirilmiş. Cerrahi sınır negatif olan olguların medyan yaşam süresi  $93.0 \pm 30.3$ , cerrahi sınır pozitif olan hastalar için ise  $41.0 \pm 11.5$  ay olarak bildirilmiş. Bizim çalışmamızda 2 mide kanserli hastada cerrahi sınır pozitifliği saptandı ve bunlardan birisi yaşamaktaydı ancak hasta sayısı yetersizliği nedeniyle yaşam analizi yapılamadı.

Tümör belirteçleri ile prognoz arasında ilişki literatürde bildirilmiştir. Literatürde mide kanserinde CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün prognostik faktör olduğuyula ilişkili çalışmalar mevcuttur (313). Joupaul ve ark. (314) 52 mide kanseri ve 32 benign mide hastasında CA 19-9 ve CA 72-4 düzeyine bakmışlardır. CA 19-9, 24 kanserli hastada ve 9 benign hastada yüksek bulunmuştur. Bu tümör belirteçleri ile evre arası korelasyon bakıldığında ileri evrede olan 40 hastanın, erken evredeki 12 hastadan daha yüksek düzey gösterdiği saptanmıştır. Staab ve ark. (315) mide kanserinde preoperatif serum CEA düzeyini tümör büyüklüğü ve operabilite kriterleriyle karşılaştırılarak prognozdaki rolünü anlamaya çalışmışlardır. 390 mide kanserli hastada yaptıkları çalışmada serum CEA düzeyinin tümör büyüklüğü ve operabilite ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada preoperatif serum CEA düzeyinin prognostik parametre olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (315). Mihmanlı ve ark. (316)'nın yapmış olduğu çalışmada benzer bulgular saptanmış olup CEA düzeyi normal olan hastaların sağ kalım süresinin, CEA düzeyi yüksek olanlardan daha iyi olduğu saptanmıştır.

CA 19-9; gastrik adenokarsinomda nodal tutulum, invazyon derinliği ve peritoneal tutulum ile pozitif korelasyon içindedir. Kwon OK ve ark. (317)'lerinin yaptığı çalışmada kütatif gastrik rezeksiyon sonrası CA 19-9 düzeylerinin normalizasyonunun istatistiksel olarak kütatif cerrahi tedavi ile ilişkili olduğunu

göstermiştir. Aynı çalışmada, preoperatif CA 19-9 düzeylerinin cerrahi sonrası sağ kalım ile ilişkili olduğu da bildirilmiş. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama CEA değeri 12.2, tedavi sonrası ortalama CEA değeri 17.9 , tedavi öncesi ortalama CA 19-9 değeri 233.7, tedavi sonrası ortalama CA 19-9 değeri 1445.2 idi. Tedavi sonrası tümör belirteçlerindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gastrointestinal tümörde PET/BT ile evreleme sonrası prognoz hakkında fikir sahibi olunabileceğini düşünmekteyiz. Müsinöz komponent içeren tümörlerde FDG tutulumu çok düşük olduğu için PET duyarlılık ve özgüllüğünde azalma olduğundan bu tümörlerde FDG-PET dışı görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya Ocak 2000 ve Ocak 2014 tarihleri arasında kolorektal ve mide kanseri tanısı almış ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında takipli toplam 214 hasta alındı. Olguların klinik ve demografik özellikleri, hastalık ile ilgili prognostik faktörler ve PET/BT'nin prognostik önemi retrospektif olarak araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1) Hastaların 205'i kolorektal kanser, 9'u mide kanseriydi.
- 2) Hastaların ortalama takip süresi 32,8 aydı (min:1,max:169 ay) .
- 3) Kolorektal kanser tanılı hastaların 79'u kadın, 126'sı erkekti. Mide kanser tanılı hastaların 2'si kadın, 7'si erkekti.
- 4) Kolorektal kanser tanılı hastaların yaş ortalaması 60,6 (min:27,max:87) idi. Mide kanser tanılı hastaların yaş ortalaması 62,1 (min:55,max:71) idi.
- 5) Kolorektal kanser tanılı hastaların 77'sinin CEA değeri normal,128'inin CEA değeri yüksek ; 160'ının CA19-9 değeri normal, 45'inin ise CA19-9 değeri yüksek saptandı. Mide kanser tanılı hastaların da 2'sinin CEA değeri normal, 7'sinin CEA değeri yüksek ; 7'sinin CA19-9 değeri normal, 2'sinin CA19-9 değeri yüksek saptandı.
- 6) Kolorektal kanser tanılı hastaların 189'u non-müsinöz adenokarsinom, 16'sı pür müsinöz karsinomdu.
- 7) TNM evrelemesine göre kolorektal kanser tanılı hastaların 7'si evre 1, 31'i evre 2, 44'ü evre 3, 123'ü evre 4'dü. Mide kanser tanılı hastaların 2'si evre 2, 3'ü evre 3, 4'ü evre 4'dü.
- 8) Kolorektal kanser tanılı hastalar metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde 39 (%19) hastada karaciğer, 21 (%10.2) hastada akciğer, 18 (%8.8) hastada karaciğer ve akciğer, 27 (%13.2) hastada intraabdominal, 5 (%2.4) hastada periton ve 8 (%3.9) hastada kemik metastazı saptandı. Mide kanser tanılı hastaların 3'ünde karaciğer ve 1'inde akciğer metastazı saptandı.
- 9) Kolorektal kanser tanılı hastalar hastalık yanıtına göre değerlendirildiğinde 13 (%6.3) hastada parsiyel yanıt, 46 (%22.4) hastada tam yanıt, 37 (%18) hastada stabil hastalık, 109 (%53.2) hastada progresif hastalık saptandı. Mide kanser tanılı hastalarda ise 6 hastada tam yanıt, 3 hastada progresif hastalık saptandı.



10) Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında çekilen PET/BT ile saptanan en küçük metastatik lezyonun boyutu 2 mm idi ve beyinde saptandı. En büyük metastatik lezyonun boyutu ise 140 mm idi ve karaciğer ile intraabdominal bölgede saptandı.

11) Kolorektal kanser tanılı hastalarda ortalama HSK süresi 40,1 ay, ortalama GSK süresi 105,8 ay olarak bulundu. Mide kanser tanılı hastalarda ise ortalama HSK süresi 4 ay, ortalama GSK süresi 19,8 ay olarak bulundu.

12) Kolorektal kanserde yaş  $\geq 55$  olması, lenfatik invazyon varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, metastaz yeri, cerrahi sınır pozitifliği, tanı anında ve tedavi sonrası CA19-9 yüksekliğinin GSK süresini anlamlı şekilde etkilediğini bulduk.

13) Kolorektal kanserde metastatik lenf nodu sayısı, tanı anında metastaz varlığı, metastaz yeri, cerrahi sınır pozitifliği, kemoterapi alma durumu ve tedavi sonrası CEA yüksekliğinin HSK süresini anlamlı şekilde etkilediğini bulduk.

14) Kolorektal kanserde PET/BT ile yapılan evrelemede kemik ve lenf nodunda SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda anlamlı şekilde GSK süresini daha kısa bulduk.

15) Kolorektal kanserde PET/BT ile yapılan evrelemede kemik, lenf nodu ve sürrenalde SUVmax değeri  $\geq 5$  olanlarda anlamlı şekilde HSK süresini daha kısa bulduk.

16) Kolorektal kanserde karaciğer metastazının boyutu ile SUVmax değeri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptadık.

17) Kolorektal kanserde T evresi ile tümördeki SUVmax değeri arasında ilişki saptamadık.

18) Kolorektal kanserde müsinöz adenokarsinomda non-müsinöz adenokarsinoma göre anlamlı düzeyde daha düşük FDG tutulumu olduğunu saptadık. PET/BT'nin müsinöz karsinomda sensitivitesi düşük olmasına rağmen kolorektal kanser evrelemesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

19) Kolorektal kanserde lenfatik invazyon, vasküler invazyon varlığında ve tanı anında DM öyküsü olanlarda anlamlı düzeyde tümörde median SUVmax değerini daha yüksek bulduk.

20) Kolorektal kanserde hastalık yanıtı ile tedavi sonrası tümördeki SUVmax

düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Kolorektal kanserli hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmede anatomik yanıt henüz oluşmadan metabolik yanıtın değerlendirilebilmesi ve uzak metastazların tespit edilebilmesi nedeniyle PET/BT'nin kullanılması prognozu belirlemede doğru bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlıkları olmasına rağmen (retrospektif çalışma olması ve hastaların homojen tedavi almaması gibi) birçok literatür sonuçlarımızı destekler nitelikteydi.

Kolorektal kanserde tümörün SUV değerinin prognoz ile ilişkisine ve FDG tutulumunu etkileyen parametrelere yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Karaca H, Berk V, İnanç M ve ark. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2006–2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2011;20(1):1–8.
2. Büyükdoğan M. Kolorektal kanserde genetik ve etyolojik faktörler. Selçuk Tıp Dergisi 2009; 25(3):171-180.
3. Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, et al. The impact of fluor-18-dexyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases: A systematic review and metaanalysis. Cancer 2005;104:2658-2670.
4. Boyle P & Langman JS ABC of colorectal cancer: Epidemiology. BMJ 2000;7264:805-808.
5. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999;11:916-932.
6. Potter KC, Husband JE, Houghton SL, et al. Diagnostic accuracy of serial CT/magnetic resonance imaging review vs. positron emission tomography/CT in colorectal cancer patients with suspected and known recurrence. Dis Colon Rectum 2009;52(2):253-9.
7. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg, 1985;72(9):p.698-702.
8. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology, 2005; 47(2):p.141-6.
9. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Annals of Oncology 20:985–992, 2009 doi:10.1093/annonc/mdn735.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey

of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912–9.

11. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-5.
12. Mandel JS, Church TR, Ederer F & Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;5:434-437.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2002;55(2):74-108.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
15. Song KY, Park SM, Kim SN, et al. The role of surgery in the treatment of recurrent gastric cancer. *Am J Surg*. 2008;196:19-22.
16. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):898-902.
17. Whiting J, Sano T, Saka M, et al. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2006;9(2):74-81.
18. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26-39.
19. Lechner P, Lind P, Goldenberg DM. Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival? *J Am Coll Surg*. 2000 Nov;191(5):511-8.
20. Esteves FP, Schuster DM, Haklar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: An overview. *Semin Nucl Med* 2006;36:169-181.
21. Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but

- normal CEA. *World J Surg Oncol* 2007;5:64-72.
22. Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast –enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: Comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Radiol* 2010;73:324-328.
  23. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced F-18-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? *J Nucl Med.* 2008 Mar;49(3):354-61.
  24. Sayek \_ Kolorektal karsinomalar. “ Temel cerrahi” Cilt 1 (Ed. Sayek ), 2.Baskı, Günes Kitabevi, Ankara, 1996,s.1169-1179.
  25. Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg* 2006;72(10):902-905.
  26. Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM, Jan CM, Huang YS, Huang TJ, Wang JY. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22(11):547-553.
  27. Zuidema GD, Condon ER: *Surgery Of The Alimentary Tract; Shackelford’s Publication.*Philadelphia, 1996; 4:114.
  28. The Colon & Rectal Clinic of Ft. Lauderdale <http://www.crcftlauderdale.com/education/anatomy-of-the-colon.php> (03/05/2014).
  29. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
  30. Haznedar R. Kolorektal kanserler. İç:İliçin G., Biberoğlu K., Süleymanlar G., Ünal S., editörler. İç hastalıkları. Ankara; 2003. s. 1604-1615.
  31. Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of colon and rectum In: Kleihues P, Sobin LH, editors. *World Health Organisation Classification of Tumours.* Lyon: IARC Pres; 2000.p. 105-155.
  32. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji. *Türkiye Klinikleri.*

- Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004;9(1):25-27.
33. Cooper HS. Intestinal neoplasms, large intestine and rectum. In: Mills SE, Carter D, Reurer VE, Greenson JK, Mark HS, Oberman HA, editors. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volume 2. Philadelphia: 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2004.p.1568-1576.
  34. Compton C, Hawk E, Grochow L, Lee F, Ritter M, Niederhuber J. Colon cancer. In: Abelof M., Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, editors. Colon cancer. Abeloff's Clinical Oncology On MD Consult 4 th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia; 2008.p.1-101.
  35. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management colon cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2008;37(1):1-24. Review.
  36. Rosai J. Gastrointestinal tract, large bowel. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Volume 1. 9th ed. Philadelphia: Mosby; 2004.p.776-855.
  37. Crawford JM, Kumar V. Ağız boşluğu ve gastrointestinal sistem. İç: Kumar V, Cotran R, Robbins S, editörler. Robbins Temal Patoloji. İstanbul 7.ed. Nobel Tıp Kitabevi; 2003.s.543-597.
  38. Kodner SI., Fry RD., Fieshman JW., Birnbaum EH., Read TH. Colon, rectum and anus. In: Brunicardi Fc, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, editors Palock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 8 th ed. USA: McGraw-Hill; 2005;p.1055-1117.
  39. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2000;43(6):759-67.
  40. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA 2011;306(12):1352-8.
  41. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a nec- ropsy study in Liverpool. Gut 1982;23(10):835-42.

42. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997;386(6625):623-7.
43. Bakhoun SF, Compton DA. Chromosomal instability and cancer: a complex relationship with therapeutic potential. *J Clin Invest* 2012;122(4):1138-43.
44. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787-93.
45. Messerini L, Mori S, Zampi G. Pathologic features of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Tumori* 1996;82(2):114-6.
46. Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjø OH, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series *Ann Oncol* 2013;24(5):1274-82.
47. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1890-6.
48. WHO, IARC, GLOBOCAN Erişim adresi: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
49. Colorectal Cancer Facts & Figures 2011-2013  
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028323.pdf>.
50. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/), based on November 2012 SEER data submission.
51. Sağlık Bakanlığı, Kanser Kayıtlığı, <http://www.kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi.html>.
52. Hawk, E.T., P.J. Limburg, and J.L. Viner, *Epidemiology and prevention of*

- colorectal cancer. *Surg Clin North Am*, 2002;82(5):p.905-41.
53. Shike, M., et al., Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ*, 1990.68(3):p.377-85.
  54. Levin, B., Nutrition and colorectal cancer. *Cancer*, 1992;70(6 Suppl):p.1723-6.
  55. Ekbom, A., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*, 1990. 323(18):p.1228-33.
  56. Hu, F.B., et al., Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst*, 1999;91(6):p.542-7.
  57. Koenuma, M., T. Yamori, and T. Tsuruo, Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*, 1989; 80(1):p.51-8.
  58. Ma, J., et al., RESPONSE: Re: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *J Natl Cancer Inst*, 1999;91(23):p.2052.
  59. Jenkins, P.J., et al., Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997;47(1):p.17-22.
  60. Reid, F.D., et al., Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 1996;31(2):p.160-9.
  61. Chao, A., et al., Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst*, 2000;92(23):p.1888-96.
  62. Stewart, M., F.A. Macrae, and C.B. Williams, Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*, 1982;69(7):p.414-6.
  63. Sandler, R.S. and D.P. Sandler, Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. *Gastroenterology*, 1983;84(1):p.51-7.
  64. Betes, M., et al., Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*, 2003;98(12):p.2648-54.
  65. Klein, R.S., et al., *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon.



- Ann Intern Med, 1979;91(4):p.560-2.
66. Prof.Dr.M.Enver DOLAR Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı <http://gastro.uludag.edu.tr/eski-site/k0805.php>.
  67. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):979-94.
  68. Libutti S, Saltz LB, Willett CG. Cancer of the colon. Cancer of the rectum In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, DeVita RAW, eds. 9th ed. Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology; 2011;p.1084-1141.
  69. Kopetz S, Freitas D, Calabrich AF, Hoff PM. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Oncology (Williston Park) 2008;22(3):260-70.
  70. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Gastroenterology 2008;134(5):1296-310.
  71. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17(2):311-8.
  72. Washington MK, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al; Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2008;132(7):1182-93.
  73. 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;41(7):839-45.
  74. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. Ann Surg 2004;240(2):260-8.
  75. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer

1983;52(7):1317-29.

76. Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1995;38(11):1189-92.
77. De Bruïne AP, Wiggers T, Beek C, Volovics A, von Meyenfeldt M, Arends JW, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993;54(5):765-71.
78. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol* 1999;30(7):843-8.
79. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260(5109):816-9.
80. Ioana M, Angelescu C, Burada F, Mixich F, Riza A, Dumitrescu T, et al. MMR gene expression pattern in sporadic colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(2):155-9.
81. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998;58(8):1713-8.
82. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22):5248-57.
83. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Oberg A, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108(10):2153-63.
84. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374-9.
85. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated

- with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl) (abstr 2).
86. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, Ny: Springer; 2010;143-64.
  87. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34(9):798-804.
  88. Arnaud JP, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980;23(3):141-4.
  89. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23(4):338-51.
  90. Hara M, Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Negative serum carcinoembryonic antigen has insufficient accuracy for excluding recurrence from patients with Dukes C colorectal cancer: analysis with likelihood ratio and posttest probability in a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2008;51(11):1675-80.
  91. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3087-93.
  92. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, Horsley JS, Connolly DP, Salwan F, et al. Results of a 400 patient carcinoembryonic antigen second look colorectal cancer study. *Cancer* 1985;55(6):1284-90.
  93. Cancer Facts&Figures 2013.American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts&Figure at cancer.
  94. Labiancaand R, Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori* 2010;96(6):889-901.
  95. Gillespie JS, Kelly BE. Double contrast barium enema and colorectal carcinoma: sensitivity and potential role in screening. *Ulster Med J* 2001;70(1):15-8.
  96. Iyer RB, Silverman PM, DuBrow RA, Charnsangavej C. Imaging in the Diagnosis, Staging and Follow-Up of Colorectal Cancer. *AJR Am J Roentgenol*

- 2002;179(1):3-13.
97. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management. *Radio Graphics* 2000;20(2):419-30.
  98. Arda K, Çiledağ N. Multidedektör BT kolonografi ve sanal kolonoskopi. *Endoskopi* 2009;17(2):99-104.
  99. Mang T, Schima W. CT Colonography: A Guide for Clinical Practice. Germany: Thieme Verlag, KG; 2013.
  100. Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, Dekker E. Strategies in screening for colon carcinoma. *The Journal of Medicine* 2011;69(3):112-9.
  101. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology* 2010;138(6):2115-26.
  102. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):85-118. Review.
  103. Pijl ME, Chaoui AS, Wahl RL, van Oostayen JA. Radiology of colorectal cancer. 2002; 38(7):887-98. Review.
  104. Hekimoğlu ÖK, Üstündağ Y. Kolorektal Kanserlerde Güncel Radyolojik Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji.* 2007;11(3):154-159.
  105. Sönmezoğlu K. Pozitron emisyon tomografisi. *Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni.*: 2001;1(1):5-8.
  106. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kühl H. Gastrointestinal tumors and PET/CT. *Abdom Imaging.* 2008;31(1):25-35.
  107. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kühl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging.* 2006;31(1):25-35.
  108. Takalkar am, El-Haddad G, Lilien DL. FDG-PET and PET/CT. *Indian J. Radio Imaging.* 2007;17(3):169-179.
  109. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology--a major advance. *Clin Radiol.* 2005;60(11):1143-55.

110. Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2006;11(4):286-96 review.
111. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. *Clin Transl Oncol.* 2007;9(8):494-505.
112. Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2005; 53(1):94-112.
113. Bayhan H, Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi: Temel bilgiler, dünyadaki durumu ve f-18-2-floro-D-Glukoz (FDG) ile ilgili klinik uygulama sonuçları. *Genel Tıp Dergisi.* 2002;12(4ek):45-56.
114. Tzimas GN, Koumanis DJ, Meterissian S. Positron Emission Tomography and Colorectal Carcinoma: An Update. *J Am Coll Surg* 2004;198:645-652.
115. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med* 2001;42:989-992.
116. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR* 2005;185:495-500.
117. Friedland S, Soetikno R, Carlisle M, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography has limited sensitivity for colonic adenoma and early stage colon cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;61:395-400.
118. Van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, et al. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: A prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:3713-3717.
119. Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, et al. Selection of patients for resection of hepatic metastases: Improved detection of extrahepatic disease with FDG PET. *Radiographics* 2001;21:55-69.
120. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *NEJM* 2003;349:2191-2200.
121. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, et al. Preoperative evaluation by whole-body

- F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000;7:85–7.
122. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Spread of colorectal cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1229–1230.
123. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose wholebody PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755–760.
124. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177–1189.
125. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging a metaanalysis. *Radiology* 2004;232:773–783.
126. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21–26.
127. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, et al. Impact of F-18-FDG positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:129–134.
128. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone.
129. Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, Schwartz LH, Paty PB, Cohen AM, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 1999;188:33-42.
130. Yang QM, Bando E, Kawamura T, et al. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:1817-1821.

- 131.Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez- Sainz J, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:859-867.
- 132.Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis metaanalysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
- 133.Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-827.
- 134.Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of september 2006. *J Nucl Med* 2007;48:78-88.
- 135.Reimer P, Ruckle-Lanz H. New therapeutic options in chemotherapy of advanced colorectal cancer. *Med Klin* 2001;96:593-598.
- 136.Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 1932;35(3):323.
- 137.Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139(6):846-52.
- 138.Sobin LH, Wittekind Ch. The history of the TNM system. In: Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.p.1-4.
- 139.Hutter RVP. At last : worldwide agreement on the staging of cancer. *Arch Surg* 1987;122(11):1235-9.
- 140.Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and nod categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology and, end results rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(2):256-63.
- 141.Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene LF, Stewart AK. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol* 2010;28(2):264-71.

142. Libutti SK, Saltz LB, Willet CG. Cancer of the colon. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.1088-99.
143. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK. Impact of tumor location nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):154-61.
144. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi H, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y et al. Extramural Cancer Deposits Without Nodal Structure in Colorectal Cancer: Optimal Categorization for Prognostic Staging. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(2):287-94.
145. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD. Practice parameters for the management of colon cancer (Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons). *Dis Colon Rectum* 2012;55(8):831-43.
146. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583-96.
147. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16.
148. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013;6(3):50-5.
149. Pisani, P., Parkin, D.M., Ferlay, J., Estimates of the world Wide Mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and prolektions of future burden. *Int J Cancer*, 1993;55: 891-903.
150. Parkin, D.M., Pisani, P., Ferlay, J., Estimates of world wide incidens of 25 majör cancer in 1990. *Int J Cancer*, 1999;80:827-841.
151. Roder, R.D., Bottcher, K., Busch, R., et al. Clasification of regional lymph node metastases from gastric carcinoma. *Cancer*, 1998;82:621-631.



152. Bugra, D., Mide kanserinde genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu. Sağlıkım, morbidite ve mortalite üzerine etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*; 1999;15:270-281.
153. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:467-477.
154. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett*. 1998;102:227-234.
155. Yalçın S. Gastric cancer in Turkey a bridge between west and east. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(1):29-32.
156. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(4):312-327.
157. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control*. 1996;7(1):4155.
158. Joossens JV, Hill MJ, Eliot P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):494-504.
159. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424-1433.
160. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;11(1):799-801.
161. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992;70(1):50-55.
162. Freedman ND, Lacey JV, Hollenbeck AR, et al. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer*. 2010;116(6):1572-1581.
163. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma*. 1968;15(5):501-515.
164. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori*

- on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1037-1042.
165. Stadlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis.* 1999;20(12):2195-2208.
166. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol.* 2000;53(5):255-261.
167. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):851-856.
168. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy. Shifting fact from fiction. *Gut.* 1998;43(1):35-38.
169. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol.* 1993;46(3):235-240.
170. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(5):29-36.
171. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med.* 1990;150(10):2022-2026.
172. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res.* 1993;53(6):1317-1321.
173. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71(2):127-164.
174. Busuttill RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):193-201.
175. Kim DY, Kim HR, Kim YJ, et al. Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ J Surg.* 2002;72(10):739-742.
176. Chandrasoma P (ed.). *Gastrointestinal Pathology (1st ed.)*. Appleton&Lange, Connecticut. 1999:105-144.
177. Weidner N, Cote RJ, Suster S, et al (eds.). *Modern Surgical Pathology (2nd ed.)*. Saunders, Philadelphia. 2009:673-718.

178. Itabashi M, Kato Y, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet*. 1997;349(9067):1725-1729.
179. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
180. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer*. 1993;71(10):2926-2933.
181. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (eds.). *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006:205-240.
182. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon. 2000:37- 52.
183. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.). *Gastrointestinal and liver disease*. WB Saunders, Philadelphia. 2002:829-855.
184. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583-592.
185. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27-39.
186. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997;35(2):295-310.
187. Marelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*. 2001;181(1):16-19.
188. Sayek İ (ed.). *Temel Cerrahi* (2. baskı). Güneş Kitabevi, Ankara. 1993:705-710.
189. Karpeh MS, Brennan MF. Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(7):650-656.
190. Sadowski DC, Rabeneck L. Gastric ulcers at endoscopy: brush, biopsy or both?.

- Am J Gastroenterol. 1997;92(4):608-613.
191. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not?. Acta Cytol. 1991;35(2):195-198.
  192. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. J Gastroenterol. 2000;35(5):326-331.
  193. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006;12(1):43-47.
  194. Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. Semin Oncol. 1996;23(3):325-335.
  195. Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. Semin Surg Oncol. 1999;17(2):96-102.
  196. Zirbes TK, Schröder W, et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(2):365-367.
  197. Angelelli G, Ianora AA, Scardapane A, et al. Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. Semin Surg Oncol. 2001;20(2):109-121.
  198. Gastric cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2.2011 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
  199. Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, et al. Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study. Jpn J Clin Oncol. 2009;39(5):297-302.
  200. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer. 2005;103(11):2383-2390.
  201. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2009;35(5):449-455.

- 202.Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2006;26(1):143-156.
- 203.Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):183-188.
- 204.Vallböhmer D, Hölscher AH, Schneider PM, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2010;102(2):135-140.
- 205.Özkan E, Araz M, Soydal Ç, et al. The role of 18F-FDG-PET/CT in the preoperative staging and posttherapy follow up of gastric cancer: comparison with spiral CT. *World J Surg Oncol*. 2011;9:75.
- 206.Motohara T, Semelka RC. MRI in staging of gastric cancer. *Abdom Imaging*. 2002;27(4):376-383.
- 207.Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999;230(2):170-178.
- 208.Journink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:18.
- 209.Valentini V, Celini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):176-183.
- 210.Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730.
- 211.Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.

- 212.Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia, report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):929-934.
- 213.Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;5:50-54.
- 214.Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(3):421-427.
- 215.Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol.* 2007;95(2):118-122.
- 216.Sanchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg.* 1998;85(2):255-260.
- 217.Itoh H, Ooata Y, Nakamura K, et al. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg.* 1989;158(1):14-16.
- 218.DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds.). *Cancer Principles & Practice of Oncology* (8th ed.). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2008:1048-1050.
- 219.Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:57-65.
- 220.Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.* İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50.
- 221.Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.* İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63.
- 222.Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. *Kolorektal Özel Sayısı.* Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery 2004;9:39-45.

223. Tankurt E. Kolorektal Kanser Tanısında Endoskopi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery 2004;9:54-56.
224. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No: 582; 2003.
225. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
226. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.
227. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. Tohoku J Exp Med 2003;199(2):85-93.
228. Fietkau R, Zettl H, Klöcking S, Kundt G. Incidence, therapy and prognosis of colorectal cancer in different age groups. A population-based cohort study of the Rostock Cancer Registry. Strahlenther Onkol 2004;180(8):478-87.
229. Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, et al. Young age is not poor prognostic marker in colorectal cancer. Br J Surg 1998;85(9):1255-9.
230. Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in well-defined French population. Dis Colon Rectum 2001;44(3):380-7.
231. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. World J Surg 1999;23(12):1301-6.
232. Quah MH, Chou JF, Gönen M, Jinru Shia. Identification of Patients with High Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. Dis Colon Rectum 2008;51:503-507.
233. Cohen AM, Tremittera S, Candela F, Thaler JT, Sigurson ER. Prognosis of node positive colon cancer. Cancer 1991;67:1859-61.
234. Mekele J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patient younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterology 2002;49(46):971-5.

- 235.Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Lin TC, et al. Factors predictive of survival in patients with node positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1590-4.
- 236.Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bisset IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):860-6.
- 237.Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999;23(7):721-6.
- 238.Bekar E, Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörlerin Yaşam Süresi İle İlişkisi, *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2000;6(1-2):5-11.
- 239.Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;5(2):71-8:
- 240.Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdomino perineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997;21(7):215-20.
- 241.Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognosis determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 2002;51(1):6-7.
- 242.Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş ). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.
- 243.Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22(10):1773-5.
- 244.Liang H, Wang XN, Wang BG, Pan Y, Liu N, Wang DC, et al. Prognostic factors of young patients with colon cancer after surgery. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1458-62.
- 245.Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:71-80.



246. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007. Also available online. Last accessed December 20, 2007.
247. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):65-71.
248. Asaad SM, Jubelirer SJ, Welch CA. Prognostic indicators for stage II (Dukes' stage B) adenocarcinoma of the colon. *WV Med J* 2005;101(5):210-3.
249. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235(4):458-63.
250. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage III B and III C colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3570-5.
251. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Am Coll Surg* 2006;202(5):732-6.
252. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur Surg Oncol* 2007;33:1177-82.
253. Khattak MA, Martin HL, Beeke C et al. Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2012 Dec;11(4):247:54.
254. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multiinstitutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1380-8.
255. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-

- abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88(10):2228-38.
- 256.Sun LC, Chu KS, Cheng SC et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*. 2009 Aug 20;9:288.
- 257.Chew MH, Teo JY, Kabir T, Koh PK, Eu KW, Tang CL. Stage IV colorectal cancers: an analysis of factors predicting outcome and survival in 728 cases. *J Gastrointest Surg*. 2012 Mar;16(3):603-12.
- 258.Carriquiry LA, Piñeyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 1999 Jul; 42(7):921-9.
- 259.Wang JY, Lu CY, Chu KS et al. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res*. 2007; 39(4): 245-50.
- 260.Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg*. 2003 Sep; 138(9): 962-6.
- 261.Morales-Gutierrez C, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999; 86: 1675-1681.
- 262.Xavier Filella, R. Molina, J.J Grau et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in colorectal cancer. *Ann. Surg*. July 1992;216(1):55-59.
- 263.Szymendera JJ, Nowacki MP, Kozłowicz-Gudzinska I, et al. Value of serum levels of carcinoembryonic antigen, CEA, and gastrointestinal cancer antigen, GICA or CA19-9, for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1985;28:895-899.
- 264.Von Kleist S. The clinical value of the tumor markers CA 19.9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in colorectal carcinomas: a critical

- comparison. *Int J Biol Markers* 1986;1:3-8.
- 265.Christos S. Karapetis, Shirin Khambata-Ford et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N. Engl J. Med* 359;17.
- 266.Bazan V, Agnese V, Corsale S et al. Specific TP53 and/or Ki-ras mutations as independent predictors of clinical outcome in sporadic colorectal adenocarcinomas: results of a 5-year Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM) prospective study. *Ann Oncol* 2005;16:Supply 4: iv50-iv5.
- 267.Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:675-84.
- 268.Mevlüde İnanç, Halit Karaca, Veli Berk ve ark. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda K-RAS mutasyonu: Tek Merkez Deneyimi. 11-15 Nisan 2012-Antalya 4.Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi.
- 269.Sharma R, Aboagye E. Development of radiotracers for oncology--the interface with pharmacology, *Br J Pharmacol.* 2011;163(8):1565-85.
- 270.Nagata Y, Yamamoto K, Hiraoka M, et al. Monitoring liver tumor therapy with [18F]FDG positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:370-374.
- 271.Kim J, Choi S, Lim J, et al. Prediction of response to chemotherapy using sequential F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proceedings of ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2007;249.p:209.
- 272.F Bertolini, N Malavasi, L Scarabelli et al. FOLFOX6 and bevacizumab in non optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. *British Journal of Cancer* (2011) 104,1079-1084.
- 273.Lee JE et al. Prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer.*World J Gastroenterol* 2012 September 28;18(36):5072-5077.
- 274.Lin M. Molecular imaging using positron emission tomography in colorectal

- cancer. *Discov Med* 2011;11:435-447.
275. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kotsuji F. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int J Cancer* 2004;109:926-932.
276. Chung JK, Lee YJ, Kim SK, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. Comparison of fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:11-17.
277. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, Joshi U, Semenza GL, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Molthoff CF. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002;20:379-387.
278. Knox WE, Jamdar SC, Davis PA. Hexokinase, differentiation and growth rates of transplanted rat tumors. *Cancer Res* 1970;30:2240-2244.
279. Burt BM, Humm JL, Kooby DA, Squire OD, Mastorides S, Larson SM, Fong Y. Using positron emission tomography with [(18)F]FDG to predict tumor behavior in experimental colorectal cancer. *Neoplasia* 2001;3:189-195.
280. Gu J, Yamamoto H, Fukunaga H, Danno K, Takemasa I, Ikeda M, Tatsumi M, Sekimoto M, Hatazawa J, Nishimura T, Monden M. Correlation of GLUT-1 overexpression, tumor size, and depth of invasion with 18F-2-fluoro-2-deoxy-Dglucose uptake by positron emission tomography in colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:2198-2205.
281. Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, Slater G, Weiss A, Burstein DE. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998;83:34-40.
282. Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *J Nucl Med*

- 2009;50:1820-1827.
283. Sakashita M, Aoyama N, Minami R, Maekawa S, Kuroda K, Shirasaka D, Ichihara T, Kuroda Y, Maeda S, Kasuga M. Glut1 expression in T1 and T2 stage colorectal carcinomas: its relationship to clinicopathological features. *Eur J Cancer* 2001;37:204-209.
284. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40(4):556-65.
285. Dooms C, van Baardwijk A, Verbeken E, van Suylen RJ, Stroobants S, De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Association between 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage non-small cell lung cancer *J Thorac Oncol* 2009; 4(7):822-828.
286. Li M, Sun Y, Liu Y, Han A, Zhao S, Ma L, Zheng J, Yu J. Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET-CT for non-small cell lung cancer patients: An observation. *Lung Cancer* 2009;13.
287. Lu G, Wang Z, Zhu H, Chang L, Chen Y, Wu J, Zhao Y. The Advantage of PET and CT Integration in Examination of Lung Tumors. *Int J Biomed Imaging*. 2007;2007:17131. Erisim: Nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2233876/tool=pubmed Erisim tarihi:20.03.2010.
288. Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P, Fu Z, Yang G, Yu J. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63(3):383-386.
289. Aloj L, Caraco C, Jagoda E, Eckelman WC, Neumann RD (1999) Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2- deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res* 59:4709–4714.
290. Burke B, Giannoudis A, Corke KP, Gill D, Wells M, Ziegler-Heitbrock L, Lewis CE (2003) Hypoxia-induced gene expression in human macrophages: implications for ischemic tissues and hypoxia-regulated gene therapy. *Am J*

- Pathol 163:1233–1243.
291. Krishnamachary B, Berg-Dixon S, Kelly B, Agani F, Feldser D, Ferreira G, Iyer N, LaRusch J, Pak B, Taghavi P, Semenza GL (2003) Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 63:1138–1143.
292. Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, Visokai V, Trubač M, Schneiderová M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*. 2003;44(11):1784-8.
293. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K (2004) Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 28:247–253.
294. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA (2000) FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 174:1005–1008.
295. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, Koyama M, Tanaka H, Matsueda K, Muto T. Comparison of preoperative wholebody positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11(5):464-9.
296. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg*. 1999;65(12):1183-5.
297. Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, Nelson RC. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med*. 2002;27(8):550-5.
298. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH, Fleshman JW, Read TE, Philpott GW, Kodner IJ. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(8):613-20.
299. Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, Hogg A, Binns D, McKenzie AF. The clinical

- impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2002;43(4):492-9.
300. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M, Dirisamer F, Weber M, Langsteger W. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(6):335-40.
301. Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4:17.
302. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savas Dairesi Başkanlığı. 2004-2006 yılları Türkiye kanser insidansı.
303. Ha HK, Kim HH, Kim HS, et al. Local recurrence after surgery for gastric carcinoma: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:975-7.
304. Adachi Y, Oshiro T et al, Tumor's Size As a Simple Prognostic Indicator for Gastric Cancer *Ann Surg Oncol* 2009;4:137.
305. Takubo K, Honma N, Sawabe M, et al. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:458-65.52.
- 306.306- Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res.* 2002;22(6B):3673-7.
307. Saito H, Osaki T et al, Effect of Age On Prognosis In Patients With Gastric Cancer, *Anz J Surg,* 2006;76:458-61.
308. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D. Analysis of clinicopathologic Prognostic Features in Patients With Gastric Adenocarcinoma, *Surgery* 1994;118:804-810.
309. Huang CM et al, Prognostic Impact of Metastatic Lymph Node Ratio in Advanced Gastric Cancer From Cardia and Fundus *Gastroenterol.* 2008;21;14:4383-8.
310. Know SJ et al, Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis in Advanced Carcinoma of the Stomach. *Br J Surg.* 1996;83:1600-8.
311. Stewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in

- gastric cancer. Ten-year result of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-61 prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994;118:804-810.
312. Kim SY, Hwang et al, The predictors and clinical impact of positive resection margins on frozen section in gastric cancer surgery, *J. Gastric cancer*, 2012 Jun;12(2):113-9. doi: 10.5230/jgc.2012.12.2.113. Epub 2012 Jun 27.
313. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57:55-62.
314. Jopaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995;169:595-9.
315. Staab HJ, Andeer FA, Brummendorf T, et al. Prognostic value of preoperative serum CEA levels compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 1982;45:718-27.
316. Mihmanlı M, Dilege E, Demir U, et al. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1544-7.
317. Kwon et al, Prognostic Value of Postoperative CA19-9 Normalization in Patients with Advanced Gastric Cancer. 2012 Sep 14;60(122). doi: 10.5754/hge12585.



