

T.C  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERİN TANI VE TAKİBİNDE  
F-18 FDG PET-BT YÖNTEMİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet Alper ŞAHİN**

**SAMSUN-2015**

T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLERİN TANI VE TAKİBİNDE  
F-18 FDG PET-BT YÖNTEMİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet Alper ŞAHİN**

**TEZDANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Oktay YAPICI**

**SAMSUN-2015**

## ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık tezimin hazırlanmasında kıymetli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Oktay YAPICI'ya; uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile bana rehberlik eden, tezimin hazırlık dönemi başta olmak üzere eğitim sürecimde sabır ve hoşgörüsünü eksik etmeyen anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU'na; asistanlık dönemimde kendilerinden çok şey öğrendiğim, üzerimde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Murathan ŞAHİN, Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN ve Yrd. Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN'e; çalışmamızın istatistiksel analizinde bize yol gösteren Prof. Dr. Cihad DÜNDAR'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve onur duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm Nükleer Tıp personeline yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	I
<b>KISALTMALAR</b>	V
<b>TABLO İÇERİĞİ</b>	VII
<b>ŞEKİL İÇERİĞİ</b>	X
<b>ÖZET</b>	XII
<b>ANAHTAR KELİMELER</b>	XIV
<b>ABSTRACT</b>	XV
<b>KEY WORDS</b>	XVII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	5
2.1.1 Kolon Embriyolojisi	5
2.1.2. Kolon ve Rektum Anatomisi	5
2.1.3. Normal Fizyoloji	11
2.2. Kolon Polipleri ve Kolorektal Kanserler	14
2.2.1. Kolon Polipleri	14
2.2.1.1. Adenomatöz Polipler	14
2.2.1.2. Juvenil Polipler	15
2.2.1.3. İnflamatuvar Polipler	15
2.2.1.4. Hiperplastik Polipler	15
2.2.2. Kolorektal Kanserler	15
2.2.2.1. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji	16
2.2.2.1.1. Adenokarsinom	18
2.2.2.1.2. Müsinör Adenokarsinom	18
2.2.2.1.3. Medüller Adenokarsinom	19
2.2.2.1.4. Skuamoz Diferansiyasyon	19
2.2.2.1.5. Endokrin Diferansiyasyon	20
2.2.2.1.5.1. Karsinoid Tümörler (iyi diferansiye endokrin neoplazm)	20
2.2.2.1.5.2. Small cell Karsinom (kötü diferansiye nöroendokrin neoplazm)	20
2.2.2.1.6. Malign Lenfomalar	20
2.2.2.1.7. Andiferansiye Karsinom	21
2.2.2.1.8. Gastrointestinal Stromal Tümörler	21
2.2.2.2. Kolorektal Kanserlerde Klinik Belirtiler	22
2.2.2.3. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler	23
2.2.2.4. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Şekilleri	24
2.2.2.4.1. Bağırsak Duvarına Direk Yayılım	24
2.2.2.4.2. Lenfatik Yayılım	24
2.2.2.4.3. Hematojen Yayılım	25
2.2.2.4.4. Komşuluk Yoluyla Yayılım	25
2.2.2.4.5. Ekilim (İmplantasyon)	25

2.2.3. Kolorektal Adenokarsinoma	25
2.2.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	25
2.2.3.2. Kolorektal Kanselerde Genetik Yollar	26
2.2.3.3. Kolorektal Kansere Risk Faktörleri	28
2.2.3.3.1. Genel	28
2.2.3.3.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	29
2.2.3.3.3. Familial Adenomatöz polipozis	30
2.2.3.3.4. Lynch Sendromu	31
2.2.3.3.5. Mismatch Onarımı	32
2.2.3.3.6. Diğer Genetik Sendromlar	32
2.2.3.4. Kolorektal Kansere Taraması	33
2.2.3.5. Kolorektal Kansere Evreleme	36
2.2.3.6. Kolorektal Kanselerde Tanıda ve Taramada Kullanılan Diagnostik Tetkikler	39
2.2.3.6.1. Dışkıda Gizli Kan Testi	39
2.2.3.6.2. Çift Kontrastlı Baryum Grafisi	40
2.2.3.6.3. Endoskopik İncelemeler	40
2.2.3.6.4. Ultrasonografi	41
2.2.3.6.5. Bilgisayarlı Tomografi	42
2.2.3.6.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	42
2.2.3.6.7. Pozitron Emisyon Tomografisi	43
2.2.3.6.8. BT Kolonografi	48
2.2.3.6.9. Tümör Belirleyiciler	49
2.2.3.6.9.1. Karsino Embriyonik Antijen	49
2.2.3.6.9.2. Karbohidrat Antijen 19-9	50
2.2.3.7. Kolorektal Kanselerde 18F-FDG PET- BT Kullanımı	50
2.2.3.7.1. Tanı ve Cerrahi Öncesi Evreleme	51
2.2.3.7.2. Nüks Hastalık Araştırılması ve Yeniden Evreleme	51
2.2.3.7.3. Karaciğer Metastazları	52
2.2.3.7.4. Yüksek CEA Düzeyi ve FDG-PET	52
2.2.3.7.5. Lokal Nüks	53
2.2.3.7.6. Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi	53
2.2.3.7.6.1. Tedavi Sırasında Erken Cevabın Değerlendirilmesi	53
2.2.3.7.6.2. Tedavi Sonrası Cevabın Değerlendirilmesi	54
2.2.3.7.6.3. Tedavi Yaklaşımında Değişiklik	54
2.2.3.7.6.4. Kansere Hastalarında Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Anatomik Kriterler	54
2.2.3.7.6.5. Kansere Hastalarında Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Metabolik Kriterler	55
2.2.3.8. Tedavi	55
2.2.3.8.1. Cerrahi Tedavi	55
2.2.3.8.2. Kemoterapi	56
2.2.3.8.3. Radyoterapi	57

2.2.3.8.4. Radyofrekans ablasyon	58
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	59
3.1. Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması	59
3.2. PET/BT Görüntüleme	59
3.3. MR ve BT görüntüleme	60
3.4. Veri Analizi	60
<b>4. BULGULAR</b>	61
4.1. Genel Bulgular	61
4.2. Yeniden Evreleme	62
4.3. Tedaviye Yanıt	75
4.4. Evreleme	84
<b>5. TARTIŞMA</b>	94
<b>6.SONUÇ</b>	103
<b>VAKA ÖRNEKLERİ</b>	104
<b>KAYNAKLAR</b>	112
<b>Etik Kurul Onayı</b>	123

## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>APC</b>	Adenomatosis Poliposis Coli
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>BGO</b>	Bizmut Germanat
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA 19-9</b>	Karbohidrat Antijen 19-9
<b>CEA</b>	Karsinoembriyjenik Antijen
<b>CIMP</b>	CpG Island Methylator Phenotype
<b>CIN</b>	Chromosomal instability
<b>Cs</b>	Sezyum
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ERUS</b>	Endorektal Ultrasonografi
<b>Ge</b>	Germenyum
<b>FAP</b>	Famlyal Adenomatosis Poliposis
<b>F-18 FDG</b>	F-18 Fluorodeoksiglukoz
<b>GGK</b>	Gaytada Gizli Kan
<b>GIST</b>	Gastrointestinal Stromal Tumorler
<b>GLUT</b>	Glukoz Taşıyıcılar
<b>GSO</b>	Gadolinium Oksiortosilikat
<b>HNPCK</b>	Herediter Nonpoliposis Kolorektal Kanser
<b>HSSCC</b>	Hereditary site-specific colon cancer
<b>İBH</b>	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
<b>LNO</b>	Lenf Nodu Oranı
<b>LSO</b>	Lutesyum Oksiortosilikat
<b>MAC</b>	Modifiye Astler Coller
<b>MDBT</b>	Multidetektör BT

<b>MI</b>	Myokard İnfarktüsü
<b>MMO</b>	Mismatch Onarımı
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSI</b>	Microsatellite Instability
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>NSAİİ</b>	Non-Steroid Anti- İnflamatuvar İlaç
<b>PERCIST</b>	PET Response Criteria in Solid Tumors
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>RER</b>	Replication error
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RF</b>	Radyofrekans
<b>SEER</b>	Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>SUV<sub>max</sub></b>	Maksimum Standart Uptake Değeri
<b>TNM</b>	Tümör Nod Metastaz
<b>UICC</b>	Union Internaionale Contre le Cancer
<b>ÜK</b>	Ülseratif Kolit
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)



## TABLO İÇERİĞİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1:</b> Kolon ve rektum tümörleri histolojik sınıflaması	16
<b>Tablo 2:</b> Amsterdam II Kriterleri	32
<b>Tablo 3:</b> Sıradan riskli kişiler için tarama kılavuzu	34
<b>Tablo 4:</b> Yüksek riskli kişiler için tarama kılavuzu	35
<b>Tablo 5:</b> Kolorektal Kanserde TNM Evre Gruplaması	37
<b>Tablo 6:</b> Kolorektal Kanserde AJCC/UICC nin TNM Evrelemesi	38
<b>Tablo 7:</b> SEER programı 2010 verilerine göre evre-özlül 5 yıllık rölatif sağkalım oranları	39
<b>Tablo 8:</b> Modifiye Astler Coller sınıflaması	58
<b>Tablo 9:</b> Her bir grupta hasta ve PET / BT görüntüleme sayıları arasındaki ilişki	61
<b>Tablo 10:</b> Yeniden evreleme vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılımı	63
<b>Tablo 11:</b> PET / BT'si çekilen 203 yeniden evreleme vakasının MR ve BT çekim sayıları	64
<b>Tablo 12:</b> Yeniden Evreleme vakalarında PET/BT ile MR ve BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması	64
<b>Tablo 13:</b> Yeniden evreleme vakalarında PET / BT metastaz bulgularının primer hastalık lokalizasyonuna göre dağılımı	65
<b>Tablo 14:</b> Yeniden evreleme vakalarında BT ± MR bulgularının primer hastalık lokalizasyonuna göre dağılımı	66
<b>Tablo 15:</b> Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi	66
<b>Tablo 16:</b> Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	67
<b>Tablo 17:</b> Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	67
<b>Tablo 18:</b> Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malign lezyon değerlendirme durumu	68
<b>Tablo 19:</b> Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması	69

<b>Tablo 20:</b> Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması	69
<b>Tablo 21:</b> Yeniden Evreleme grubunda PET / BT ile CA 19-9 ve/veya CEA (N=155) karşılaştırması	70
<b>Tablo 22:</b> Yeniden evreleme grubunda PET/BT ile CEA ve CA 19-9'nin (N=93) birlikte değerlendirilmesi	70
<b>Tablo 23:</b> Yeniden Evreleme vakalarında BT ve/veya MR görüntüleme ile CEA karşılaştırması	71
<b>Tablo 24:</b> Yeniden Evreleme vakalarında BT ve / veya MR görüntüleme ile CA 19-9 karşılaştırması	71
<b>Tablo 25:</b> Yeniden evreleme grubunda tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması	72
<b>Tablo 26:</b> Yeniden Evreleme vakalarında karaciğer metastazı açısından PET/BT ve CEA düzeyleri karşılaştırması	73
<b>Tablo 27:</b> Tedaviye yanıt vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılımı	75
<b>Tablo 28:</b> PET / BT'si çekilen 227 tedaviye yanıt vakasının MR ve BT çekim sayıları	77
<b>Tablo 29:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında PET ile MR ve BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması	77
<b>Tablo 30:</b> Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi	78
<b>Tablo 31:</b> Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	78
<b>Tablo 32:</b> Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	79
<b>Tablo 33:</b> Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malign lezyon değerlendirme durumu	79
<b>Tablo 34:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması	80
<b>Tablo 35:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması	80
<b>Tablo 36:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında PET/BT ile CEA ve CA 19-9'nin birlikte değerlendirilmesi	81
<b>Tablo 37:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında PET/BT ile CEA ya da CA 19-9'nin birlikte değerlendirilmesi	81
<b>Tablo 38:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında BT+MR ile CEA karşılaştırması	82
<b>Tablo 39:</b> Tedaviye Yanıt vakalarında BT+MR ile CA 19-9 karşılaştırması	82
<b>Tablo 40:</b> Tedaviye yanıt grubunda tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması	83

<b>Tablo 41:</b> Tedaviye Yantı vakalarında karaciğer metastazı açısından PET ve CEA düzeyleri karşılaştırması	84
<b>Tablo 42:</b> Evreleme vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılım	84
<b>Tablo 43:</b> Evreleme vakalarının MR ve BT çekim sayıları	86
<b>Tablo 44:</b> Evreleme vakalarında PET ile MR ve/veya BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması	86
<b>Tablo 45:</b> Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi	87
<b>Tablo 46:</b> Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	87
<b>Tablo 47:</b> Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması	88
<b>Tablo 48:</b> Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malign lezyon değerlendirme durumu	88
<b>Tablo 49:</b> Evreleme vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması	89
<b>Tablo 50:</b> Evreleme vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması	89
<b>Tablo 51:</b> Evreleme vakalarında PET/BT ile CEA ve CA 19-9'nin birlikte değerlendirilmesi	90
<b>Tablo 52:</b> Evreleme vakalarında PET/BT ile CEA yada CA 19-9'un birlikte değerlendirilmesi	90
<b>Tablo 53:</b> Evreleme vakalarında BT ve/veya MR ile CEA karşılaştırması	91
<b>Tablo 54:</b> Evreleme vakalarında BT ve/veya MR ile CA 19-9 karşılaştırması	91
<b>Tablo 55:</b> Evreleme vakalarında tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması	92
<b>Tablo 56:</b> Evreleme vakalarında karaciğer metastazı açısından PET/BT ve CEA düzeyleri karşılaştırması	93

## ŞEKİL İÇERİĞİ

	Sayfa
<b>Şekil 1:</b> Analkanalın mukozal örtüsü	7
<b>Şekil 2:</b> Distal rektum ve analkanal	7
<b>Şekil 3:</b> Kolonun arteriyel beslenmesi	8
<b>Şekil 4:</b> Anorektumun arteriyel beslenmesi	9
<b>Şekil 5:</b> Kolonun venöz drenajı	10
<b>Şekil 6:</b> Kolon karsinogenezi ve kimyasal önleyici ajanların etkisi	28
<b>Şekil 7:</b> Kolorektal kanser riski	31
<b>Şekil 8:</b> Yeniden evreleme vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı	62
<b>Şekil 9:</b> Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT SUVmaks değeri ile CEA değeri arasındaki ilişki	73
<b>Şekil 10:</b> Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT SUVmaks değeri ile CA 19-9 değeri arasındaki ilişki	74
<b>Şekil 11:</b> Yeniden evreleme vakalarında serum CEA değerleri ile karaciğer metastazı SUVmaks ilişkisi	74
<b>Şekil 12:</b> Tedaviye yanıt vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı	76
<b>Şekil 13:</b> Evreleme vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı	85
<b>Şekil 14:</b> 59 yaşında opere kolon ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemesinde sağ akciğer üst lobda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodüler lezyon saptanmıştır. Hastanın tümör belirteçleri normal sınırlarda tespit edilmiştir.	104
<b>Şekil 15:</b> 68 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemede sol akciğer alt lobda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodüler lezyon saptanmıştır. Hastanın CEA düzeyleri normal sınırlarda iken CA 19-9 seviyeleri yüksek tespit edilmiştir.	105
<b>Şekil 16:</b> 67 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda tespit edilen ve abdominal MR incelemesinde sol paraortik lenf nodları metastaz olarak yorumlanmayan hastanın PET/BT incelemesinde bilateral mediastinal, hiler lenf nodlarında, pulmoner nodüler lezyonlarda ve sol paraaortik lenf nodlarında metastatik odaklar saptanmıştır.	106
<b>Şekil 17:</b> 43 yaşında opere rektum ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın toraks BT'sinde sol akciğer alt lob süperiorda şüpheli nodüler lezyon raporlanmıştır. PET/BT incelemede sol akciğer alt lob superior segmentte artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodül tespit edilmiştir.	107

- Şekil 18:** 79 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın MR görüntülemesinde karaciğerde metastatik lezyon raporlanmıştır. PET/BT incelemesinde MR ile uyumlu şekilde karaciğerde artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lezyon (kısa ok ucu) saptanmıştır. Bu bulguya ek olarak sağ böbrek posterior kortikal komşuluğunda subdiafragmatik implant ile uyumlu artmış FDG tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (uzun ok ucu) tespit edilmiştir. Böbrek komşuluğundaki bu lezyon alanında MR incelemede patolojik bulgu raporlanmamıştır. 108
- Şekil 19:** 63 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemede böbrek hilusları düzeyinde santral mezenterik bölgede ince bağırsak anslarından net ayırt edilemeyen yumuşak doku alanında malign tutulum açısından yüksek şüpheli olarak yorumlanan artmış FDG tutulumu saptanmıştır. Hastanın CEA düzeyleri normal sınırlarda CA 19-9 ise artmış olarak bulunmuştur. PET/BT’de şüpheli değerlendirilen bu lezyon MR görüntülemesinde metastaz lehine değerlendirilmiştir. 109
- Şekil 20:** 44 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın abdomen BT’sinde karaciğerde metastaz lehine patolojik bulgu raporlanmamıştır. PET/BT incelemesinde karaciğerde artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lezyon tespit edilmiştir. 110
- Şekil 21:** 67 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçlerinde yükselme belirlenen hastanın PET/BT incelemesinde tüm vücut düzeyinde nüks ya da metastaz lehine FDG tutulumu saptanmamıştır. 111

## ÖZET

Gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseri olan kolorektal kanser bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde her yıl 1.000.000’u aşkın kişide kolorektal kanser geliştiği tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı; erkeklerde akciğer , prostat ve mesane kanserini takiben 4. , kadınlarda ise meme ve tiroit kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009). Moleküler görüntüleme yöntemlerinin onkolojideki kullanım sıklığı her geçen gün artmakta olup, en sık kullanılan yöntemlerden birisi de FDG PET / BT tüm vücut taramadır. Çalışmanın amacı kolorektal kanserlerde FDG PET / BT görüntülemenin diğer radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile uyumunu değerlendirmektir.

Bilinen kolorektal kanser tanısı bulunan ve evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıt endikasyonları ile FDG PET/ BT tüm vücut tarama uygulanan 319 hastaya ait toplam 489 FDG PET / BT görüntüleme (vaka) çalışmaya dahil edildi. FDG PET / BT raporları ile birlikte sistemde bulunan patoloji sonuçları, yakın tarihli ( $\pm$  3 ay) abdomen MR, toraks BT, abdomen BT raporları ve tümör belirteç (CEA ve Ca19-9) verileri incelendi. Raporlar bölgesel yayılım ve uzak metastaz tespiti açısından incelendi. Kolorektal kanserde FDG PET/BT’nin en sık hasta takibinde tedaviye yanıt ve yeniden evreleme endikasyonları ile kullanıldığı (%88,3) görüldü. Tümör yerleşimi (%41,3) ve metastatik yayılım oranının (%88) en yüksek rektal orijinli kolorektal kanserde olduğu bulundu. Literatürde karaciğere en sık metastazın sağ / sol kolondan olduğu bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak rektum kaynaklı tümörlerin kolonun kalan bölgelerine göre karaciğere daha sık metastaz yaptığı görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Ki kare:1,97 p=016). Rekürren hastalık araştırılan kolorektal kanser vakalarında yeniden evreleme endikasyonu ile gerçekleştirilen radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri ile FDG PET/BT arasında malign lezyon tespiti açısından önemli derecede uyum (kappa:0,661; p<0,001) bulunmasına rağmen her iki görüntüleme branşında da şüpheli olarak yorumlanan vakalar değerlendirmeye eklendiğinde uyumun zayıfladığı (kappa:0,336;

$p<0,001$ ) görüldü. Aynı vaka grubunda karaciğer ve akciğerde metastatik lezyon tespiti açısından radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri ile FDG PET/BT arasında mükemmel derecede uyum (karaciğer için kapp: 0,828;  $p<0,001$  ve akciğer için kapp:0,869;  $p<0,001$ ) saptandı.

Rekürren hastalık tespitinde tümör belirteçleri ilk basamak yöntem olarak kullanılmasına rağmen tümör belirteç (CEA veya Ca 19-9) düzeyleri bulunan ve yeniden evreleme endikasyonu ile kesitsel görüntüleme uygulanan 187 vakada, tümör belirteçleri ile kesitsel görüntüleme yöntemleri (FDG PET/BT, MR ve BT) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf derecede uyum (kapp:0,032;  $p=0,552$ ) bulundu.

Sonuç olarak tümör belirteçlerindeki yükselmenin sebebi olan potansiyel patolojik odak, kesitsel görüntüleme yöntemleri ile her zaman tespit edilemeyebileceği gibi tümör belirteçlerinin yüksek olarak saptandığı her durum bir malign sürecin ifadesi olmayabilir. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin doğru zamanda doğru vakalarda kullanılması güvenilirliğin artırılmasında ve gereksiz tetkiklerden kaçınılmasında yardımcı olacaktır.

MR veya BT ile FDG PET/BT' nin kendi içinde patolojik lezyon tespit etmede duyarlılığın göreceli düşük olduğu vakalarda tetkikler arasındaki uyum azalmaktadır. Bu uyumsuzluğun kliniğe yansması ise iş gücü ve zaman kaybı şeklinde olmaktadır. Seçilmiş vakalarda histopatolojik inceleme gibi diğer tanı yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Farklı radyotrasör, kaliteli BT tetkiki ve iyi kurgulanmış MR görüntüleme sekansları ile uyumsuzluğun azaltılması sağlanabilir.

## **ANAHTAR KELİMELER**

Kolorektal Kanser

FDG PET/BT

BT

MR

Tümör Belirteçleri



## ABSTRACT

The colorectal cancer is the most common cancer of the gastrointestinal system which has important comorbidity and mortality in all over the world. Every year 1 million new cases are diagnosed in the world. The Turkish Health Authority reported that the colorectal cancer is the 4th most common cancer in men, preceding lung, prostate and bladder cancer and the third most common cancer in women preceding breast and thyroid cancer (TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009). The usage of molecular imaging systems is increasing in oncology practice day by day and FDG PET / CT wholebody imaging is one of the most common imaging modality. The aim of our retrospective study is to compare the pathologic lesion detection of FDG PET / CT with the cross sectional imaging of radiology and the colorectal tumor markers.

The imaging of 489 FDG PET/CT (cases) in 319 colorectal cancer patients coming for staging, re-staging and treatment response were included for the study. The data of pathology reports, the last three months results of abdominal and chest CT and the colorectal tumor markers (CEA and Ca 19-9) were analysed. The test results were categorised as the local and the distant metastases. It was shown that re-staging and treatment response were the most common usage of FDG PET/CT (88,3 %). It was found that the most frequent anatomic location and the highest metastatic rate of the colorectal cancer type was rectal cancer. It was reported in the literature that the most frequent colorectal liver metastases were from right/left colon however it was shown in our study that rectal cancers have the highest metastatic rate to the liver but there was no statistically significant difference with right/left colorectal cancer metastases to the liver. Although the pathologic lesions of colorectal cancer detection rate in CT/MR and FDG PET/CT were very similar and has high confidence, it will be less confident if suspicious cancer lesions in both modalities were accepted as true positive pathology.

The colorectal tumor markers were used as a first line screening method. There was 187 case which has an updated result of colorectal cancer markers in our

study. We found that the pathologic rise in the tumor markers and the pathologic lesion detection rate in both imaging modalities have poor concordance and less statistical confidence.

As a result, for every high colorectal tumor marker can not be shown by any imaging modality and for every new pathologic lesion in the imaging modalities is not be represented by high tumor markers. In the colorectal cancer patients management, the proper diagnostic modality and tumor markers at a proper time increases the confidence of the tests and decreases unnecessary spend of money.

It was shown that, the handicaps of each tests in their era causes poor concordance and less confidence between imaging modalities in the pathologic lesion detection which ends up lost of money and time in the colorectal cancer management. The histopathologic tests in proper cases were needed to increase the confidence. A well done CT imaging, a proper MR squences and proper imaging time and different radiotracers in molecular imaging would increase the concordance between tests.

**KEY WORDS**

Colorectal Cancer

FDG PET/CT

CT

MR

Tumor Markers

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en sık rastlanan tümörleridir (Sayek İ., 1996 ; Tankurt E., 2004). Tüm dünyada 3. en sık kanserdir ve kanser ölümlerinin 4. en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ikinci en sık tümördür. Ömür boyunca gelişme riski yaklaşık olarak % 5-6'dır (Gollub MJ. ve ark., 2007). Ülkemizde sıklığı erkeklerde akciğer , prostat ve mesane kanserini takiben 4., kadınlarda ise meme ve tiroit kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009). Çeşitli tarama metodları ile erken teşhis edilme oranı artmıştır ve insidansında son 15 yılda %7 oranında azalma görülmüştür (Menteş BB. ve ark., 2004). Genetik yatkınlık en belirgin risk faktörü olmakla beraber kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadik kanserlerdir. Her iki tipte de kanser bir anda gelişmez, öncelikle kolonik mukozada displazi, adenom gibi ilerleyici özellikteki öncül değişiklikler meydana gelir. Lezyonların preneoplastik veya erken neoplastik aşamadayken tespit edilmesi hayatta kalım süresi açısından önemlidir, bu nedenle de asemptomatik hastaların taranması önem taşımaktadır (Gönen Ö., 2004; Haznedar ve ark., 2003; Bresalier RS. ve ark., 2006; Cappell MS., 2008). Kötü diyet, özellikle aşırı kalori ve kilo alımı, fiziksel inaktivite, sigara içimi ve çok miktarda alkol kullanımı gibi sağlıksız uygulamalarla birleştiğinde kolorektal kanser etyolojisinde rolü vardır (Ryan-Harshman M. ve ark., 2007). Son yıllarda obezite, insülin direnci, adipoz dokudan salındığı belirlenen adiponektin, fiziksel aktivite azlığı, vasküler endotelyal growth factor (VEGF) gibi maddelerin kolorektal kanser oluşumu ve yayılımı ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir (Erarslan E. ve ark., 2007).

Görülme riski yaşla artar, olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür (Gönen Ö., 2004; Haznedar ve ark., 2003; Cappell MS., 2008). Erkeklerde biraz daha fazla görülmesine rağmen cinsiyet açısından önemli farklılıklar yoktur (Sayek İ., 1996 ; Veit-Haibach P. ve ark., 2006). Çoğu kolorektal karsinom sigmoid kolon ve rektumda lokalizedir fakat son yıllarda sağ kolon tümörlerinin sıklığında bir artış dikkati çekmektedir. Bu, fleksibl sigmoidoskopi ile solda yerleşimli premalign poliplere polipektomi yapılması ile sol kaynaklı kanser sıklığında

azalmaya bağlanmaktadır (Cappell MS., 2008; Kodner SI. ve ark., 2005; Libutti ve ark., 2008).

Kolorektal karsinomun en önemli prognostik göstergesi tanının konduğu sıradaki tümörün yayılım aşamasıdır. Tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Uzak organ metastazının bulunmasında prognoz daha kötüdür (Haznedar ve ark., 2003; Crawford JM ve ark., 2003; Fenoglio-Preiser ve ark., 1999). Bazıları dışında histolojik tipin evreden bağımsız prognostik önemi yoktur (Rosai J., 2004). En sık metastaz yaptığı bölgeler sıklık sırasına göre bölgesel lenf ganglionları, karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Bunları, periton boşluğunun serozal membranları gibi diğer bölgeler izler. Primer tedavi sonrası hastaların %40'ında rekürrens olduğundan hastalığın lokal veya uzak rekürrensini erken tespiti en uygun tedaviyi uygulamak ve sağ kalımı arttırmak için şarttır. Erken tanı ve doğru evreleme ile hastaların yaşam süresi belirgin olarak uzamaktadır (Hamilton SR. ve ark., 2000; Obuz F. ve ark., 2004). Tanı anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %75'e yükselmektedir (Dobrucalı A. ve ark., 2003). Son yıllarda teşhiste kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi tekniklerin keşfi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapide kullanılan yeni yöntemlerin kullanıma girmesi kolorektal kanserlerin daha erken dönemde teşhis edilmesine ve mortalitenin azalmasına yol açmıştır. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %70'ine küratif amaçla cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. Lokal invazyon nedeniyle hastaların %10'unda rezeksiyon mümkün olmamakta ve vakaların % 20'sinde de teşhis anında uzak metastaz saptanmaktadır (Dobrucalı A. ve ark., 2003). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler tedavi tavrında ilerlemeye neden olmuştur (Elmas N. ve ark., 2002).

Kolorektal neoplazilerin saptanması ve tanı konması rektal tuşe ile muayene ve dışkıda gizli kan varlığının incelenmesi başta olmak üzere çeşitli diğnosik yöntemlerin uygulanmasını gerektirir. Bunlar baryum enema, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve tanının konfirmasyonu için biyopsi alınmasıdır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve diğer radyografik incelemeler metastatik yayılımı

değerlendirebilmek için uygulanan yöntemlerdir. Optik kolonoskopi kanser tespiti ve doku örnekleme açısından referans standardı temsil eder (Fenoglio-Preiser ve ark., 1999). Bununla birlikte, optik kolonoskopi yalnızca endoluminal görüş sağlar. Tam evreleme lenf nodlarına ve solid organlara potansiyel metastatik yayılımı değerlendirmek için ek görüntüleme prosedürleri gerektirir (Obuz F. ve ark., 2004). Bu konvansiyonel görüntüleme prosedürlerinden kontrastlı BT hem abdomen hem toraks için en yaygındır. Bununla beraber, BT tümör evresinin değerlendirilmesi için yalnızca morfolojik bilgi sağlar (Compton C. ve ark., 2008). Kanda artmış Karsino Embriyojenik Antijen (CEA) seviyelerinin tanıdaki değeri azdır. Çünkü, ancak tümör yeterli büyüklüğe ulaştıktan ve olasılıkla yayıldıktan sonra bu antijen kanda anlamlı düzeylere çıkar (Menteş BB. ve ark., 2004, Crawford JM ve ark., 2003).

Anatomik görüntüleme yöntemleri kanseri kitlesel lezyonu tespit ederek bulur, bu nedenle tümörlerin tespit edilebilmeleri için belirli bir hacme ulaşmaları gerekir, küçük tümörler tespit edilemeyebilir. Bu durum primer lezyon ve bölgesel lenf nodu metastazı için geçerlidir. Normal anatomi cerrahi veya radyoterapi ile bozulabileceğinden tümör rekürrensi tespitinde yanlışlığa sebep olabilir. Bu nedenlerle anatomik görüntülemeyi tamamlayıcı yöntemler gereklidir (Pijl ME. ve ark., 2002).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) birçok tümörün tanı, evreleme, prognoz belirleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve yeniden evrelemesinde yaygın olarak kullanılan bir nükleer tıp yöntemidir. PET görüntülemeye en sık kullanılan ajan siklotronda üretildiği halde nispeten uzun yarı ömrü (110 dk) olan ve bu nedenle de çevredeki PET görüntüleme merkezlerine nakledilebilen F-18 işaretli Fluorodeoksiglukoz (F-18 FDG)'dur (Rosenbaum SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Takalkar ve ark., 2007). F-18 FDG görüntülemeye temel prensip, kanser hücrelerinin artmış glukoz kullanımına dayanmaktadır (Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007). Tümörde artmış glukoz kullanımı, dolayısıyla artmış F-18 FDG uptake'i görüntülemenin temeli olup benign/ malign ayırımına olanak sağlayabilmektedir. Yapısal detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması bu yöntemin önemli bir özelliği ve radyolojik 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 (Gollub MJ. ve ark., 2007; Pijl ME. ve ark., 2002; Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007; Comptom C. ve ark., 2008). Buna karşın, sınırlı uzaysal rezolüsyonuna dayalı olarak, FDG- PET sıklıkla bir lezyonun kesin anatomik lokalizasyonunu zor kılar. Bu nedenledir ki PET kameralara entegre edilen BT cihazlarından oluşan kombine PET/BT görüntüleyiciler klinik uygulamaya sunulmuş ve tek seansta morfoloji ve fonksiyona değerlendirebilme avantajları ile malign lezyonları tespit etme ve karakterize etmedeki becerileri çeşitli tümörler için belgelenmiştir (Compton C . ve ark., 2008; Kodner SI. ve ark., 2005; Obuz F. ve ark., 2004). Ayrıca FDG görüntüleme, FDG biyodağılımının kendi doğasından kaynaklanan birçok fizyolojik tutulumun BT sayesinde tanımlanması mümkün olup yanlış pozitiflik oranları da büyük oranda düşmektedir.

F-18 PET/BT görüntüleme bir çok onkolojik uygulamada yaygın olarak kabul görmüştür. Kolorektal kanserli hastalarda rekürrenslerin belirlenmesinde oldukça etkili bir yöntem olarak tanımlanmasına rağmen, preoperatif evrelemede PET'in kullanılabilişliği henüz tartışmalı olup standart tanısal yöntemlere bir üstünlüğü gösterilmemiştir.

Bu retrospektif çalışmada amaç FDG PET / BT görüntülemenin kolorektal kanser takibinde diğer radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile uyumunu değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.1. Kolon Embriyolojisi

Vitellus kesesi ile ilişkili bulunan basit endoderm diski yani primitif barsak, erkenden diferansiyasyona uğrayarak ön barsak, orta barsak ve arka barsak olmak üzere üç kısma ayrılır. Orta barsaktan çekum, apendiks, çıkan kolon, 2/3 proksimal transvers kolon gelişir. Arka barsaktan 1/3 distal transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal gelişir. Zamanla proksimal kolon mezosu batın sol yanında rezorbe olur ve fikse bir duruma geçer. Transvers kolonla sigmoid kolon mezoları kalır. Böylece en uzun mezoya transvers ile sigmoid kolonda rastlanır. Klinikte pratik olarak ilk yarıya sağ kolon, ikinci yarıya sol kolonadenmektedir.

### 2.1.2. Kolon ve Rektum Anatomisi

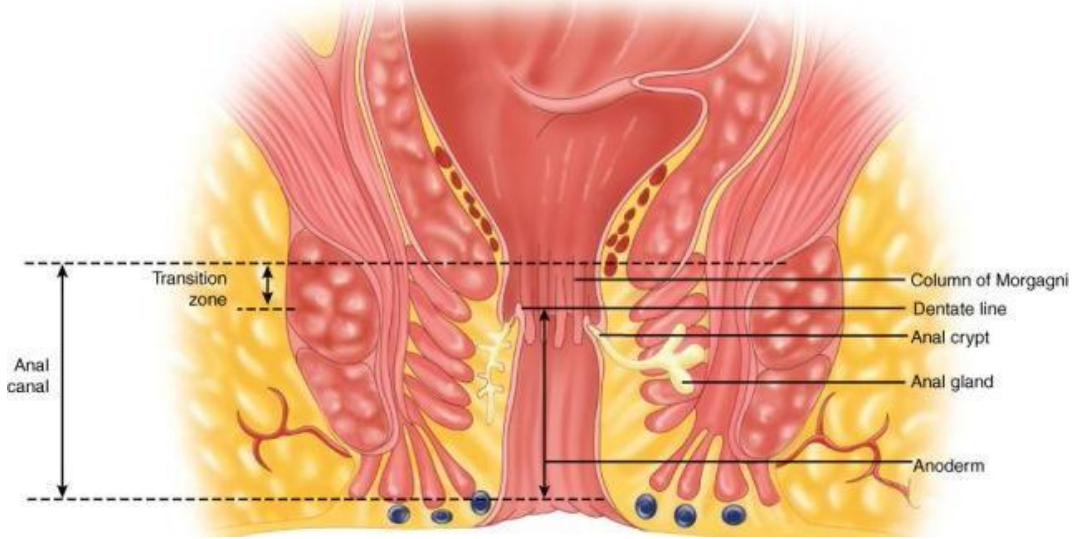
Kalın bağırsak ileumun sonundan anüse kadar uzanır ve ortalama 1.5 metre uzunluğundadır. Kalın bağırsak anatomik ve fonksiyonel olarak kolon, rektum ve anal kanal olarak 3 bölümde değerlendirilir. Kolon ve rektum duvarı 5 farklı tabaka içerir: mukoza, submukoza, iç sirküler kas, dış longitudinal kas ve seroza. Kolonda dıştaki longitudinal kas 3 tenia coli'ye ayrılır. Tenia coli ler proksimalde apendixte ve distalde rektumda birleşirler ve dış longitudinal kas tabakası sirkumferansiyel olur. Distal rektumda içteki düz kas tabakası birleşerek internal anal sfinkteri oluşturur. İntraperitoneal kolon ve proksimal 1/3 rektum seroza ile kaplıdır, orta ve aşağı rektumda seroza yoktur.

İleum ve çekumun birleşme yerinde ileoçekal valv denilen bir kapak vardır. Bu kapak bağırsak içeriğinin kalın bağırsaktan ince bağırsağa geçmesine engel olur. Rektosigmoid birleşme bölgesi yaklaşık sakral promontoryum seviyesinde bulunur ve üç tenia coli'nin birleşerek rektumun dıştaki longitudinal düz kas tabakasını oluşturduğu nokta olarak tarif edilebilir. Çekum kolonun en geniş çaplı bölgesidir (normal 7.5-8.5 cm) ve en ince kas tabakasına sahiptir. Sonuç itibariyle çekum perforasyona en çok ve obstrüksiyona da en az yatkın bölgedir. Çıkan kolon genellikle retroperitona fiksedir. Hepatik fleksura transvers kolona geçişi belirtir. İntraperitoneal tranvers kolon nispeten hareketlidir fakat gastrokolik ligament ve

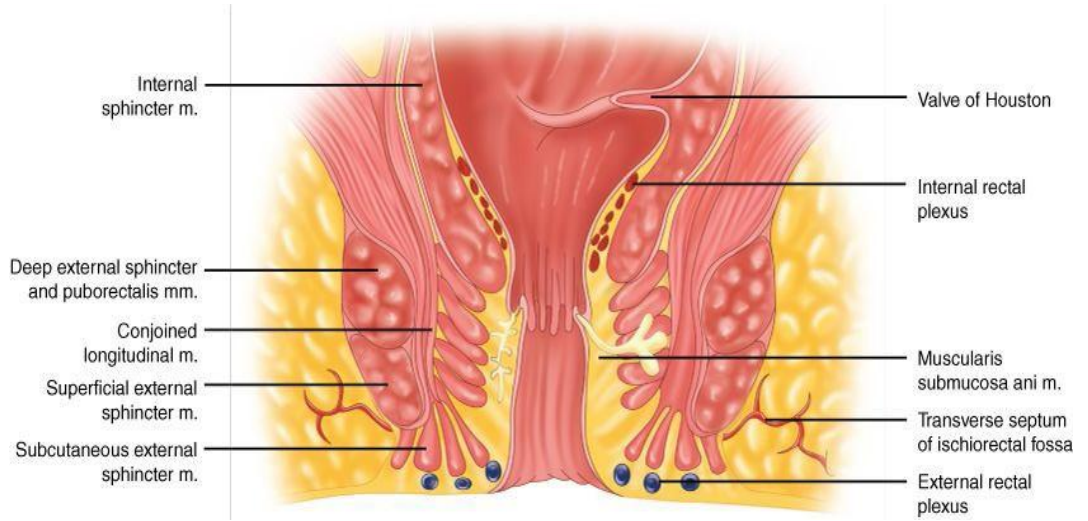


kolonik mezenterle bağlanmıştır. Büyük omentum transvers kolonun antero-süperior kenarına yapışmıştır. Bu bağlantılar transvers kolonun kolonoskopi sırasında görülen karakteristik üçgen şekilli görünümünü açıklar. Splenik fleksura da transvers kolondan inen kolona geçiş bölgesini gösterir. Splenik fleksura ile dalak arasındaki bağlantılar (lineokolik ligament) kısa ve sıkı olabilir ve kolektomi sırasında bu fleksuranın mobilizasyonunu zorlaştırabilir. İnen kolon da kısmen retroperitona fiksedir. Sigmoid kolon kalın bağırsağın en dar yeridir ve aşırı derecede hareketlidir. Sigmoid kolon genel olarak sol alt kadranda yerleşmesine rağmen uzunluk ve hareketlilik sigmoid kolonun bir kısmının sağ alt kadranda lokalize olmasına yol açabilir. Bu hareketlilik volvulusun neden en çok sigmoid kolonda olduğunu ve sigmoid kolonu etkileyen hastalıkların, divertikülit gibi, bazen sağ alt kadrana ağrısına yol açabileceğini açıklar. Sigmoid kolonun dar çapı kalın bağırsağın bu segmentini obstrüksiyona en yatkın bölgesi haline getirir.

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır. 3 tane belirgin submukozal katlantı, Houston valvleri, rektum lümenine uzanır. Arkada presakral fasya rektumu presakral venöz pleksustan ve pelvik sinirlerden ayırır. S4'te rectosakral fasya, Waldeyer fasyası, öne ve aşağı doğru uzanır ve anorektal birleşim bölgesindeki fasya propriaya yapışır. Önde Denonvillier fasyası rektumu erkeklerde prostat ve seminal veziküllerden, bayanlarda vaginadan ayırır. Lateral ligamentler aşağı rektumu destekler. Cerrahi anal kanal 2-4 cm'dir ve genel olarak erkeklerde kadınlardan daha uzundur. Anal kanal anorektal birleşim bölgesinden başlar ve anal verge de sonlanır. Dentate veya pectinate çizgi kolumnar rektal mukozadan skuamoz anoderme geçiş noktasıdır. Dentate çizginin hemen proksimalindeki 1-2 cm'lik mukoza kolumnar, küboidal ve skuamoz epitelin histolojik karakteristiklerini taşır ve anal geçiş zonu olarak adlandırılır. Dentate çizgi mukozal longitudinal katlantılarla çevrelenmiştir, Morgagni plikaları, ve bu plikalara anal kriptler dökülür. Bu kriptler kriptoglandüler apselerin kaynaklarıdır (Şekil 1). Distal rektumda içteki düz kaslar kalınlaşmıştır ve internal anal sfinkteri oluşturur. İnternal anal sfinkter de subkütan, yüzeysel ve derin eksternal sfinkterler tarafından çevrelenmiştir. Derin eksternal sfinkter puborektalis kasının bir uzantısıdır. Puborektalis, iliokoksigeus ve pubokoksigeus kasları da pelvik tabanın levator ani kas grubunu oluşturur (Şekil 2).

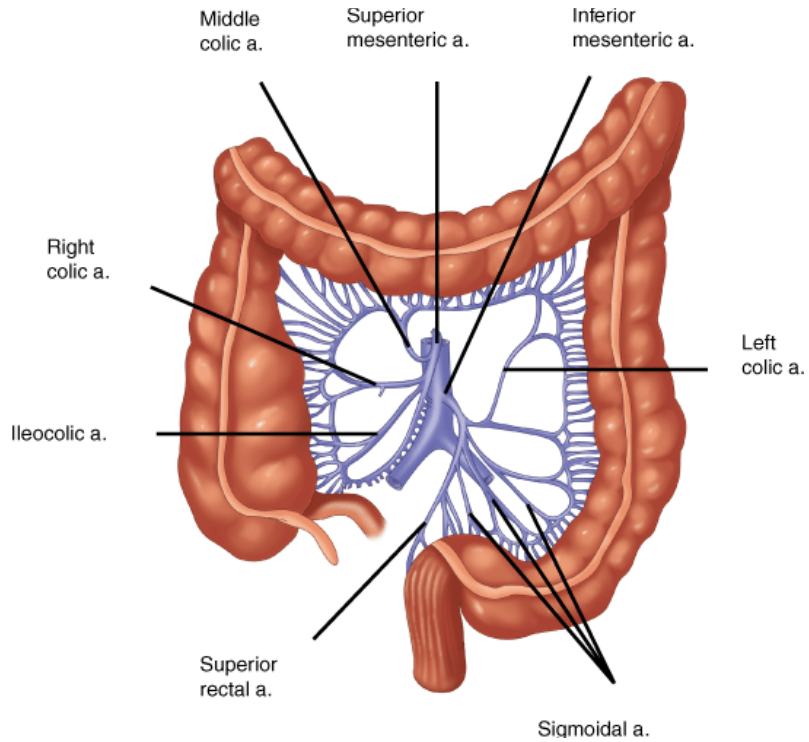


**Şekil 1.** Anal kanalın mukozal örtüsü (*Schwartz's principles of surgery, 9th edition*).

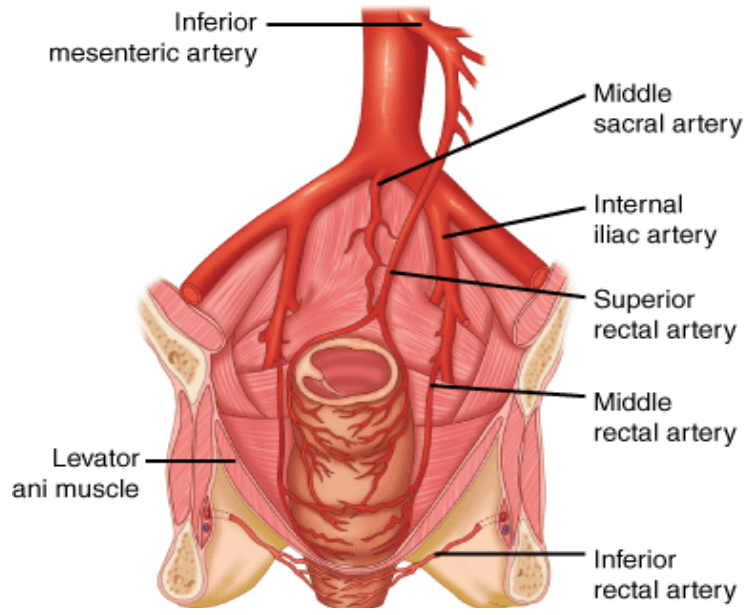


**Şekil 2.** Distalrektum ve anal kanal (*Schwartz's principles of surgery, 9th edition*).

Kolonun arteriyel beslenmesi çok değişkendir. Genel olarak superior mezenterik arter ileokolik artere (insanların %20'sinde yoktur, terminal ileum ve proksimal çıkan kolonun kan akımını sağlar) sağ kolik artere (çıkan kolonu besler) ve orta kolik artere (transvers kolonu besler) dallar verir. İnförior mezenterik arter de sol kolik artere (inen kolonu besler) birkaç sigmoidal dallara (sigmoid kolonu besler) ve superior rektal artere (proksimal rektumu besler) dağılır (Şekil 3). Her arterin terminal dalları komşu arterin terminal dalları ile anastomoz yapar ve Drummond'un marginal arteri ile birbirine açılırlar. Bu ark sadece %15-20 insanda tamdır. Üst rektumu besleyen superior rektal arter införior mezenterik arterin terminal dallarından doğar. Middle rektal arter internal iliak arterden doğar. Superior ve middle rektal arterin varlığı ve çapı çok değişkenlik gösterir. İnförior rektal arter de internal iliak arterin bir dalı olan internal pudental arterden çıkar (Şekil 4). Bu arterlerin terminal arterielleri zengin bir kollateral aç ile birbirlerine bağlıdır ve sonuçta rektumu iskemiye iskemiye oldukça dirençli hale getirirler.



**Şekil 3.** Kolonun arteriyel beslenmesi (*Schwartz's principles of surgery, 9th edition*).



**Şekil 4.** Anorektumun arteriyel beslenmesi (*Schwartz's principles of surgery, 9th edition*).

İnferior mezenterik ven dışında kolonun venleri eş arterleri ile paraleldir ve aynı terminolojiye sahiptir. İnfierior mezenterik ven retroperitonda psoas kası üzerinde seyrederek ve pankreasın arkasından devam ederek splenik venle birleşir. Kolektomi sırasında bu ven ayrı olarak serbestleştirilir ve pankreasın inferior kenarında bağlanır (Şekil 5). Rektumun venöz drenajı arteriyel beslenmeye paraleldir. Superior rektal ven inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülür. Middle ve inferior rektal venler internal iliak vene drene olurlar. Morgagni plikalarının altındaki submukozal pleksus hemoroidal pleksusu oluşturur ve her üç vene de drene olur.



drenaj olabilmektedir.

Kolon sempatik (inhibitör) ve parasempatik (stimülator) sinirlerin her ikisi tarafından da inerve edilir. Bu sinirler arterlere paralel seyrederek. Sempatik sinirler T6- T12 ve L1-L3 arasından çıkar. Sağ ve transvers kolonun parasempatik inervasyonu vagus sinirinden gelirken sol kolonun parasempatik inervasyonu da sacral S2-S4'ten çıkar ve nervus erigentes'i oluşturur.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin her ikisi de anorektumu innerve eder. Sempatik sinir uçları L1-L3'ten doğar ve preaortik pleksusa katılır. Ardından preaortik sinir lifleri aortanın altına uzanarak hipogastrik pleksusu oluşturur. Hipogastrik pleksusa parasempatik sinirler de katılır ve pelvik pleksusu oluştururlar. Nervus erigentes olarak da bilinen parasempatik lifler S2-S4'ten çıkar. İnternal anal sfinkter sempatik ve parasempatik sinir uçları tarafından uyarılır ve her ikisi de sfinkter kontraksiyonunu inhibe eder. Eksternal anal sfinkter ve puborektalis kası internal pudental sinir tarafından uyarılır. Levator ani kası hem internal pudental sinirden, hem de S3-S5 arasından direkt dallar alır. Anal kanalın duyu innervasyonu pudental sinirin inferior rektal dalından olmaktadır. Rektum duyu innervasyonu yokken dentate çizgi altındaki anal kanalın duyu innervasyonu vardır (Brucinardi FC ve ark., 2005 ; Sayek İ. ve ark., 2004)

### **2.1.3. Normal Fizyoloji**

Su absorpsiyonu ve elektrolit değişimi kolonda da devam eder. Gastrointestinal sisteme giren günlük yaklaşık 9 litre sıvının 1- 1.5 litresi kolondan absorbe edilir ve kolondaki bu absorpsiyon günlük 5 litre sıvıya kadar çıkabilir. Sodyum aktif olarak Na-K ATP ase tarafından emilir. Kolon günlük 400 mEq sodyum absorbe edebilir. Su taşınan sodyuma eşlik eder ve osmotik gradient boyunca pasif olarak emilir. Potasyum aktif olarak kolon lümenine sekrete edilirken emilmesi pasif difüzyonla olur. Klor aktif şekilde klor-bikarbonat değişimi ile emilir. Protein ve ürenin bakteriyel yıkılması ile amonyak oluşur. Ardından amonyak emilir ve karaciğere taşınır. Amonyakın absorpsiyonu kısmen intraluminal pH a bağlıdır. Kolonik bakterilerde azalma (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile) ve/veya

intraluminal pH'da düşme (laktüloz kullanılması ile) amonyak absorpsiyonunu azaltır.

Kısa-zincirli yağ asitleri (asetat, bütirat ve propionate) diyetteki karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu ile oluşur. Kısa zincirli yağ asitleri kolonik mukoza için önemli bir enerji kaynağıdır ve kolonositler tarafından metabolize edilmeleri ile sodyumun aktif transportu gibi süreçler için gerekli enerji kaynağını sağlarlar. Bu yağ asitlerinin diyetten olmaması veya ileostomi ve kolostomi ile fekal akışın diversiyonu mukozal atrofiye veya diversiyon kolitine neden olabilir.

Yaklaşık fekal kuru ağırlığın %30'unu bakteriler oluşturur. Anaeroblar baskın mikroorganizma sınıfıdır ve Bacteriodes türleri en çok bulunan anaerobdur. Escherichia coli de en sık bulunan aerobdur. Endojen mikroflora kolonda karbonhidratların ve proteinlerin yıkımı için çok önemlidir ve bilirubin, safra asitleri, östrojen ve kolesterolün metabolizmasında görev alırlar. Kolonik bakteriler aynı zamanda vitamin K'nın üretimi için gereklidir. Endojen mikrofloranın yine Clostridium difficile gibi patojenik mikroorganizmaların ortaya çıkmasını baskıladıkları da düşünülmektedir. Bununla beraber, kalın bağırsakta yüksek bakteriyel yükün kritik hastalarda sepsise katkıda bulunabileceği bilinmektedir. İntestinal gaz yutulmuş havadan, kandan difüzyon yoluyla ve intraluminal üretimle ortaya çıkar. Nitrojen, oksijen, CO<sub>2</sub>, hidrojen ve metan intestinal gazın ana bileşenleridir. Nitrojen ve oksijen yutulan havadan, CO<sub>2</sub> bikarbonat ve hidrojen iyonlarının reaksiyonundan ve trigliseridlerin yağ asitlerine sindirilmesinden kaynaklanırken, hidrojen ve metan gazı kolonik bakteriler tarafından üretilir. Gastrointestinal sistem genel olarak 100-200 ml gaz içerir ve yenilen yemeğe bağlı olarak günde 400- 1200 ml gaz deşarjı olabilir.

İnce bağırsaklardan farklı olarak kalın bağırsak gezici motor kompleksin özelliği olan siklik motor aktivite göstermez. Bunun yerine kolon düşük veya yüksek amplitüdü aralıklı kontraksiyonlar açığa çıkarır. Düşük amplitüdü, kısa süreli kontraksiyonlar patlama şeklinde olur ve kolonik içeriği geriye veya ileriye doğru hareket ettirir. Bu patlama şeklindeki motor aktivitelerin kolonik geçiş zamanını geciktirdiği ve böylece su absorpsiyonu ve elektrolit değişimi için zamanı arttırdığı düşünülmektedir.

Yüksek amplitüdü kontraksiyonlar daha koordineli şekilde olur ve kitle hareketi oluştururlar. Genel olarak kolinerjik aktivite kolonik motiliteyi artırır. Defekasyon kompleks, koordineli bir mekanizmadır ve kolonik kitle hareketini, artmış intraabdominal ve rektal basıncı ve pelvik tabanın relaksasyonunu içerir. Rektumun distansiyonu refleks olarak internal anal sfinkterde relaksasyona neden olur (rectoanal inhibitör refleks) ve fekal içeriğin anal kanalla temas etmesini sağlar. Sonuçta refleks mekanizma ile anal kanaldaki duyuşal epitelyum katı dışkıyı sıvı dışkıdan ve gazdan ayırt edebilir. Defekasyon olmazsa rektum gevşer ve defekasyon isteği geçer (akomodasyon cevabı). Defekasyon Valsalva manevrası ile intraabdominal basıncın artmasıyla, artmış rektal kontraksiyonla, puborektalis kasın gevşemesi ile ve anal kanalın açılmasıyla koordineli bir şekilde ilerler.

Fekal kontinans da en az defekasyon mekanizması kadar komplekstir. Kontinansın fekal bolusa uyum sağlayacak yeterli rektum duvar kompliyansına, pelvik tabanın ve sfinkter mekanizmasının uygun nörojenik kontrolüne ve fonksiyonel internal ve eksternal sfinkter kaslarına ihtiyacı vardır. Dinlenmede puborektalis kası distal rektum çevresinde bir askı oluşturur ve kısmen pelvik taban üzerine olan intraabdominal kuvvetleri ayırt edebilen bir dar açılı meydana gelmiş olur. Defekasyonla bu dar açılı düzleşir ve rektum ve anal kanala doğru olan aşağı kuvvetlere izin verir. Dinlenme anında internal ve eksternal anal sfinkterler tonik olarak aktiftir. İnternal anal sfinkter dinlenme anındaki istemsiz sfinkter tonusunun (dinlenme basıncı) büyük kısmından sorumludur. Eksternal sfinkter de istemli sfinkter tonusunun büyük kısmından sorumludur (sıkma basıncı). Pudental sinirin dalları internal ve eksternal sfinkterlerin her ikisini de inerve eder. Hemoroidal yastıkçıklar da mekanik olarak anal kanalı bloke ederek kontinansa katkıda bulunurlar. Sonuçta bozulmuş kontinans kötü rektal kompliyans, internal ve/veya eksternal sfinkterlerin veya puborektalis kasın yaralanmasından veya sinir hasarından veya nöropatiden kaynaklanabilir (Brucinardi FC ve ark., 2005 ; Sayek İ. ve ark.; 2004).



## **2.2. Kolon Polipleri ve Kolorektal Kanserler**

### **2.2.1. Kolon Polipleri**

Mukozadan başlayarak barsak lümeni içerisine doğru büyüyen sınırlı herhangi bir kitleye polip adı verilir. Bu terim benign veya malign, sesil veya pediküllü, mukozal, submukozal veya musküler tabakada yerleşimli olabilecek heterojen bir grubu kapsar. Bu nedenle morfolojik bir terimdir. Kolorektal poliplerin genel popülasyonda görülme oranı %9-60 arasındadır. Barsak içine doğru büyümüş bu kitleler değişik histopatolojik tipte olabilirler. Buna göre polipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırmak mümkündür:

#### **2.2.1.1. Adenomatöz Polipler**

Epitelden köken alan benign karakterli neoplastik yapılardır. Konvansiyonel kolonoskopi yapılan asemptomatik yetişkinlerin %25'inde adenomatöz polip izlenmektedir. Popülasyonda 6. dekatta adenom prevalansı %30, 7. dekatta %40, 8. dekatta %50 ve 9. dekatta %55 olarak bildirilmiştir. Ailevi poliposis sendromları hariç kolorektal adenomlar 40 yaş altında ender görülürler. Histolojik yapısına göre tübüler, villöz veya tübülovillöz olarak ayrılırlar. Adenomatöz poliplerde malignite riski polipin histolojik tipi ve büyüklüğüne bağlıdır. Malignite riski tübüler adenomda %5, tübülovillöz adenomda %22 ve villöz adenomda %40'dır. 1 cm'nin altındaki poliplerde kanser insidansı %1, 1-2 cm boyutundaki adenomlarda %10 ve 2 cm'nin üzerindeki adenomlarda %45'lere ulaşabilmektedir. Sesil lezyonların, pedinküllü lezyonlara oranla maligniteye dönüşme eğilimi daha fazladır.

Adenomatöz poliplerin büyük çoğunluğu tübüler adenomdur. Cinsiyet ayrımı göstermezler. Çapları genelde 2 cm'den daha küçüktür. Parmaksı çıkıntı şeklinde olup, etraf mukozaya göre daha koyu renklidirler. Kolon poliplerinin yaklaşık %10'u villöz adenomlardır. Erkeklerde daha sıktır. Sesil, yumuşak kadifemsi bir yüzeye sahip, iyi sınırlanmayan kabarıklıklardır. Tübülovillöz adenomlarda hem tübüler, hem de villöz komponentler bir arada bulunur.

### **2.2.1.2. Juvenil Polipler**

Juvenil polipler inflamatuvar debri ve mukus dolu kistik dilate bez yapıları içeren hamartamöz epitelyal lezyonlardır. Sıklıkla 10 yaş altındaki çocuklarda görülür. Genelde çocuk 4-5 yaşlarında iken tanı konulur. Olguların %70'inde tek bir polip vardır. Erkek / kız oranı 3/2'dir. Juvenil polipler kırmızı renkli, düzgün yüzeyle ve çoğunlukla saplıdır. Çapları 1-2 mm'den 2 cm'ye kadar değişir.

### **2.2.1.3. İnflamatuvar Polipler**

İnflamatuvar polipler ülseratif kolit ve crohn hastalıkları ile birlikte görülürler. Hasta dokular arasında sağlam olarak kalan veya rejenere olmuş mukoza adacıklarından ibarettirler. Malignite riskleri yoktur.

### **2.2.1.4. Hiperplastik Polipler**

Barsak kriptlerinde mukoza hücrelerinin doğal yenilenmeleri sırasında, kript tabanında bulunan hücreler normal mitotik aktivitelerini sürdürürken kriptin üst kısmındaki hücrelerin matürasyonu ve migrasyonu gecikir ve o bölgede aşırı bir hücre artışı sonucu hiperplastik polipler meydana gelir. Bunlara metaplastik polipler adı da verilir. Yaşla birlikte görülme sıklıkları artar. Genelde 1 cm'den küçük sesil yapıda poliplerdir. Malignite riskleri yoktur.

## **2.2.2. Kolorektal Kanserler**

Kolorektal kanserler ABD'de 3. en sık karşılaşılan kanserdir. Patolojik olarak %95'i adenokarsinomdur. Görülme sıklığı yaşla birlikte, özellikle 50 yaşından sonra, artar. Sağ kolon kanseri kadınlarda, rektum kanseri ise erkeklerde daha sık görülür. Çoklu senkronize kolon kanserinin görülme oranı literatürde %5 olarak bildirilmiştir (Biondo S. ve ark., 2008). Olguların küçük bir kısmında villöz

polipler, ailevi polipozis, ülseratif kolit, Gardner sendromu gibi prekanseröz hastalıkların etkisi vardır. Genetik faktörlerin de kolon kanseri gelişmesinde etkisi olduğu ortaya konmuştur. ‘Hereditary site-specific colon cancer (HSSCC)’ ve ‘Cancer Family Syndrome’ veya ‘Lynch Syndrome’ ailevi özellik gösteren kolon kanserleridir. Kolon kanseri etyolojisinde özellikle diyete bağlı faktörler üzerinde de durulmaktadır. Posa bırakmayan ve hayvani yağlardan zengin diyetle beslenen batı toplumlarında kolon kanserine daha sık rastlanmaktadır.

### 2.2.2.1. Kolorektal kanserlerde histopatoloji

<b>Tablo 1. Kolon ve rektum tümörleri histolojik sınıflaması (WHO)</b>	
<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	<b>NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>
<b>Adenom</b>	Lipoma
Tübüler	Leiomyoma
Villöz	Gastrointestinal Stromal Tümör
Tubulovillöz	Leiomyosarkom
Serrated	Anjiosarkom
Kronik İnflamatuvar Hastalık İlişkili	Kaposi Sarkomu
İntraepitelyal Neoplazi	Malign Melanoma
	Diğerleri
<b>Karsinomlar</b>	
Adenokarsinom	<b>Malign Lenfomalar</b>
Müsinöz Adenokarsinom	Marjinal Zon B cell lenfoma
Taşlı Yüzlük Hücreli Karsinom	Mantle Cell Lenfoma
Small Cell Karsinom	Difüz Büyük B hücreli Lenfoma
Skuamöz Cell Karsinom	Burkitt Lenfoma
Adenoskuamöz Karsinom	Burkitt Like Lenfoma
Medüller Karsinom	Diğerleri
Undiferansiye Karsinom	
Karsinoid (iyi diferansiye endokrin neoplazm)	<b>Polipler</b>
Miks karsinoid Adenokarsinom	Hiperplastik (metaplastik)
Diğerleri	Peutz Jeghers
	Juvenil

Kolorektal kanserler makroskopik olarak intraluminal büyümesi hakim olan polipoid (endofitik/mantarımsı), intramural büyümesi hakim olan infiltratif-ülser (ekzofitik) veya anüler olabilir (Sayek İ., 1996). Nadiren (%0.3) midedeki linitis plasticaya benzer diffüz infiltratif tutulum görülür (Küpeliolu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Proksimal kolon yerleşimli tümörler polipoid kitleler olarak büyümeye eğilimlidir. Obstruksiyon ender olarak görülür. Transvers ve inen kolondakiler ise daha çok endofitik veya anülerdir. Distal kolondaki karsinomlar saptandıklarında, duvarı çevreleyen anüler lezyonlardır ve barsağı halka şeklinde çevreleyerek lümende daralmaya neden olurlar. Müsinöz adenokarsinom tipinde çoğukez gros olarak görülebilen mukuslu alanlar vardır, jelatinöz görünümde dir (Hamilton SR ve ark., 2000; Crawford JM ve ark., 2003).

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu glandüler epitelden kaynaklanır ve özel tipi olmayan adenokarsinomadır (Sayek İ., 1996 ; Haznedar ve ark., 2003; Crawford JM ve ark., 2003). Bu karsinomların %10-15 kadarı müsin salgılar (Sayek İ., 1996 ; Cappell MS. 2008). Bazı kaydadeğer olanlardan başka histolojik tipin evre bağımsız prognostik önemi yoktur (Compton ve ark., 2008; Libutti ve ark., 2008). Hariç olanları signet-ring cell karsinom, small cell karsinom, andiferansiye karsinom gibi gland oluşturmayan, prognostik olarak olumlu olmayan tipler ve diğ er gland oluşturmayan tümör tiplerine göre nispeten daha olumlu olan medüller karsinomdur. Gland oluşturmayan histopatolojik tipler gradelenmeyen medüller karsinom haricinde yüksek grade olarak sayılır (Compton ve ark., 2008). Müsinöz adenokarsinom ve signet-ring cell karsinom kötü diferansiye olarak sayılmaktadır (Hamilton SR ve ark., 2000). MSI-H medüller karsinom andiferansiye gibi görünmektedir. Adenokarsinomlar dışındaki kanserler kalın barsağın malign tümörlerinin %5' inden azından sorumludur. Kalın barsağın primer lenfoma ve karsinoid tümörleri tüm kalın barsak tümörlerinin %0.1' den azından sorumludur (Bresalier ve ark., 2006). Anal bölgedeki kanserler ise genelde yassı epitel hücre kaynaklıdır (Crawford JM ve ark., 2003). Anorektal junctionda gelişen tümörler skuamöz cell karsinom, cloccogenic veya transizyonel karsinom ve melanomları içerir (Bresalier ve ark., 2006).

### **2.2.2.1.1. Adenokarsinom**

Kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasını oluşturur (Haznedar ve ark., 2003). Çoğu kolorektal adenokarsinom gland yapılarının çap ve konfigürasyonunda çeşitlilik olan gland oluşturan tümörlerdir (Hamilton SR ve ark., 2000). Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre derecelendirme yapılır. İyi (Grade I), orta (Grade II) veya az diferansiye (Grade III) olabilirler (Sayek İ., 1996; Hamilton SR ve ark., 2000; Küpelioğlu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Düşük grade (iyi-orta diferansiye), yüksek grade (kötü diferansiye-andiferansiye) olarak da derecelendirilebilir (Compton ve ark., 2008; Hamilton SR ve ark., 2000). Hastaların %15-20'si Grade I, %60-70'i Grade II, %15-20'si Grade III' tür. Grade I karsinomlar mikroskopik olarak adenom epiteline benzer. Hücreler uniform görünümündedir. Polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Grade II tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafifi-orta düzeyde kayıp vardır. Grade III tümörlerde glandüler-tübüler yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir. Bir tümörde az diferansiye tanısı vermek için bu tür alanların tümörün büyük kısmını tutması gerekir (Küpelioğlu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Yüksek tümör grade' in kendisi ters bir prognostik faktördür (Compton ve ark., 2008) . Grade III kanserler Grade I ve IIye göre daha kötü prognozludur (Cappell MS., 2008; Cooper HS ve ark., 2004).

### **2.2.2.1.2. Müsinöz Adenokarsinom**

Tümör hücre topluluklarıyla karışık geniş ekstraselüler müsin gölcüklerinin olduğu tiptir. Müsinöz karsinom tanısı için müsinöz komponentin tümörün %50' sinden fazla olması gerekir (Rosai J., 2004; Küpelioğlu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Kolloid karsinom ve signet-ring cell karsinom olarak iki tipi vardır. Kolloid karsinomda müsin ekstraselülerdir, signet-ring cell karsinomda intraselülerdir. İntraselüler müsin birikimi çok fazla olduğunda hücre çekirdeğini bir kenara iterek taşlı yüzük hücreli kanser (linitis plastica tip kanser) görünümü meydana getirir (Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000). Müsin sekresyonu barsak duvarını boydan boya geçebildiği için kanserin ilerlemesini hızlandırarak prognozu kötüleştirir (Cappell MS., 2008; Crawford JM ve ark., 2003). Bu tümörler müsinöz olmayan

kolorektal karsinomlara göre daha ileri evrede, daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler (Rosai J., 2004; Küpeliöglu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha agresiftir ve prognozu daha kötüdür (Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000; Küpeliöglu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004). Kolorektal taşlı yüzük hücreli lezyonun gastrik veya meme primer lezyonundan metastaz olma olasılığı primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmeden araştırılmalıdır (Compton ve ark., 2008)

#### **2.2.2.1.3. Medüller Adenokarsinom**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 2000 yılındaki sınıflaması ile kolorektal karsinomlar arasına girmiştir (Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000) Sıklıkla çekum veya sağ kolonda olur. Sitoarşitektürel özellikleri nöroendokrin diferansiyasyon öngörür ama nöroendokrin markerlar negatiftir. Davranışı morfolojik görünümünün öngördüğü kadar agresif değildir (Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000). Diğer kötü diferansiye veya andiferansiye kolorektal karsinomlara kıyasla daha olumlu prognoza sahiptir (Hamilton SR ve ark., 2000). Genetik olarak, mikrosatellit instabilite ile karakterizedirler. Küçük lenfositlerle infiltre eozinofilik ve poligonal hücre tabakaları ile karakterizedir ve glandular elemanlardan yoksundur (Cappell MS., 2008). Bu tip tümörün çoğunluğu proksimal kolonda HNPKK ile ilişkili olarak meydana gelir (Compton ve ark., 2008; Cooper HS ve ark., 2004).

#### **2.2.2.1.4. Skuamöz diferansiyasyon**

Çekal neoplazmlarda daha yaygındır ama kalın barsağın diğer alanlarında da görülebilir. 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 sıktır ama tüm kolorektal karsinomlar içindeki yeri çok seyrek. Primer kolorektal skuamöz/adenoskuamöz karsinom tanısı için hastada başka bir odakta skuamöz hücreli karsinom olmamalıdır. Anal kanal karsinoması ve transizyonel bölge karsinoması (kloakojenik karsinom) olmamalıdır (Fenoglio-Preiser ve ark., 1999 Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000; Küpeliöglu AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004).

### **2.2.2.1.5. Endokrin diferansiyasyon**

#### **2.2.2.1.5.1. Karsinoid tümörler (iyi 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 (Kodner SI. ve ark., 2005; Rosai J., 2004). Rektal karsinoidlerin vazoaktif maddeleri sekrete etmesi diğer lokalizasyondaki karsinoidlere göre daha az olasıdır. Kolorektal karsinoid pratik olarak hiçbir zaman karsinoid sendrom ile ilişkili değildir. ülseratif kolit veya crohn hastalığı olanlarda da rektal karsinoidler bildirilmiştir. Bu durumda sıklıkla multisenterik ve atipik olma eğilimindedirler (Crawford JM ve ark., 2003; Rosai J., 2004) 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) (Rosai J., 2004).

#### **2.2.2.1.5.2. 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 (Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000; Küpeliöğlü AA., 2004; Cooper HS ve ark., 2004).

#### **2.2.2.1.6. Malign Lenfomalar**

Malign lenfomalar kalın barsakta ince barsak veya mideden daha nadir bulunur. Tüm gastrointestinal lenfomaların %10'undan sorumludur (Kodner SI. ve ark., 2005). Primer kolorektal lenfomalar bu bölgedeki tüm neoplazmların %0.2'sini oluşturur. Çoğu kolorektal lenfoma cinsiyet farkı olmaksızın yaşlı kişilerde görülür. Kalın barsak lenfoması olgularının bazıları immünsüprese (HIV' le enfekte veya transplant alıcıları) veya ülseratif kolitli hastalarda görülebilir.

Kolorektumun herhangi bir seviyesinde meydana gelebilirler. Belirgin mukozal katlanmalar, belirgin ülserasyon, büyük bir kitle veya soliter veya kolorektum boyunca dağılan aynı zamanda ince barsağada yayılabilen multipl küçük polipler (lenfomatöz polipozis) yapabilir. Bölgesel lenf nodları olguların yaklaşık yarısında tutulmuştur. Hemen tamamı non-hodgkin tipindedir. Çoğu MALT lenfomalardır. Diğer rapor edilen kolorektal lenfomalar mantle-cell lenfoma, anaplastik large-cell lenfoma, AILD-like lenfoma ve hodgkin lenfomadır. Bazı kolorektal lenfoma olguları sayısız küçük polip formunda bulunur (lenfomatöz polipozis); bunun başlangıçta mantle-cell lenfoma ile daha yaygın olduğu düşünülüyordu fakat aynı zamanda foliküler lenfoma, MALT lenfoma ve large-cell lenfoma ile de belgelenmiştir (Kodner SI. ve ark., 2005; Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000).

#### **2.2.2.1.7. Andiferansiye karsinom**

Bu nadir tümörlerin değişken histolojik özellikleri vardır. Epitelyal bir tümörünün dışında diferansiyasyonun morfolojik kanıtı yoktur. Tümörü oluşturan hücreler glandüler ve diğer daha az görülen diferansiye tümör hücrelerine benzemez. Az diferansiye adenokarsinom ile karışabilir. Az diferansiye adenokarsinomda müsin varken, andiferansiye karsinomda yoktur. Andiferansiye özelliklerine rağmen bu tümörler genetik olarak ayırdır ve tipik olarak MSI-H ile ilişkilidir (Crawford JM ve ark., 2003; Küpelioğlu AA., 2004).

#### **2.2.2.1.8. Gastrointestinal stromal tümörler**

Kolon ve rektum orjinli gastrointestinal stromal tümörler (GİST) mide ve ince barsak orjinli olanlara göre daha seyreklerdir. GİST' ler 6. ve 8. dekadlar arasında görülür ve çoğu maligndir, rekürrens sıktır. Kalın barsak stromal/düz kas sarkomlarında survive ince barsak, mide ve özofagustakilerden hafifçe daha yüksek gibi görünmektedir. 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 (Kodner SI. ve ark., 2005; Rosai J., 2004; Hamilton SR ve ark., 2000; Grassi N. ve ark., 2008).



### **2.2.2.2. Kolorektal Kanserlerde Klinik Belirtiler**

Kolon kanserlerinin klinik bulguları genellikle primer tümörün kolonda yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır (Menteş BB. ve ark., 2004; Libutti ve ark., 2008). Hastaların çoğu semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadır (Menteş BB. ve ark., 2004). Klasik ilk semptomlar barsak alışkanlığında değişiklik ve rektal kanamadır. Hastalar asemptomatik olabilir veya açıklanamayan anemi, kilo kaybı veya iştah azalması mevcut olabilir (Veit-Haibach P. ve ark., 2006). Kırk yaşın üzerindeki bir hastada demir eksikliği anemisi, gaitada kan görme, gaita çapında veya dışkılama alışkanlığında değişiklik hikayesi varsa kolorektal kanser mevcudiyeti araştırılmalıdır (Haznedar ve ark., 2003).

Kolonun çapındaki farklılıklar nedeniyle sağ taraf tümörleri klinik bulgu vermeden önce sol taraf yakınlara göre daha büyük çapa ulaşma eğilimindedirler (Libutti ve ark., 2008). Sağ taraf tümörlerinde çoğu kez az miktarda, yavaş kanama olur ve bu hastaların bir kısmında demir eksikliği anemisi araştırılırken tanı konulur (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006, Cappell MS., 2008, Libutti ve ark., 2008). Bu hastalarda sık olarak gaitada gizli kan pozitifliği vardır. Tümör büyüdükçe karında dolgunluk hissi artar, hasta veya hekim kitle hissedebilir. Tümöral kitle ileoçekal valv bölgesini tutarsa seyrek olarak intestinal obstruksiyon tablosu meydana gelebilir (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006).

Sol kolonun çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha şekilli olduğu ve tümörler anüler şekilde büyüdükleri için obstruksiyon belirtileri daha çok görülür (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Libutti ve ark., 2008). Barsak alışkanlığında değişme ile konstipasyon görülür. Tümörün proksimalindeki distansiyona bağlı olarak özellikle yemek sonrası artan intermitan kramp tarzında ağrılar görülür (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Libutti ve ark., 2008). Dışkı çapında incelmeye, dışkılama sayısında artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir. Sol taraf tümörlerinde distale yaklaştıkça artmak üzere, hematokezya sık rastlanan bir bulgudur. Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tam boşalamama hissi görülür (Haznedar ve ark.,

2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Veit-Haibach P. ve ark., 2006; Libutti ve ark., 2008). Geç devrede komşu organ tutulumu ile perineal veya sakral bölge ağrıları görülür.

Bazen de komplikasyonlar hastalığın ilk bulgularını oluştururlar. Bazen gelişen nekroz nedeniyle tümörün olduğu yerden ve bazen de tıkanıklığa bağlı olarak çekum veya sağ kolondan perforasyon oluşabilir. İleus en sık görülen komplikasyon olup tümörün lümeni tıkanmasına bağlı olarak oluşur. Mesane, mide ve vajenle tümörlü barsak kısmı arasında fistül oluşursa buna bağlı yakınmalar oluşur (Cappell MS., 2008; Heslin MJ. ve ark., 2001). Kilo kaybı ve ateş kolon kanserlerinde daha nadir görülen ve akut olarak ortaya çıkmayan semptomlardır. Diğer bulgularla beraber hastaların yaklaşık %50' sinde kilo kaybı tespit edildiği bildirilmiştir. Tek başına kilo kaybı kolorektal kanserlerin varlığını kanıtlamamaktadır (Menteş BB. ve ark., 2004). Ancak, kilo kaybının varlığı kötü prognostik faktörlerden biridir (Menteş BB. ve ark., 2004, Libutti ve ark., 2008). İleri evre agresif kolon kanserlerinde nadiren septisemi sonucu ateş görülebilmektedir. Çok nadir olarak kolon kanserlerinin ilk bulgusu metastaz yaptığı organa ait kinik özellikler ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya neden olabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir (Menteş BB. ve ark., 2004).

### **2.2.2.3. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler**

Kolorektal karsinomun en önemli prognostik göstergesi tanının konduğu sıradaki tümörün yayılım aşamasıdır (Crawford JM ve ark., 2003; Rosai J., 2004). Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf düğümü sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Lenf düğümü metastazı 3'ü geçmiyorsa prognoz daha iyidir. Uzak organ metastazının varlığında prognoz daha kötüdür (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Fenoglio-Preiser ve ark., 1999; Rosai J., 2004) Histolojik olarak iyi diferansiye tümörü olan hastalar kötü diferansiye gruptan daha iyi prognoza sahiptir. Müsinöz, yüzük hücreli ve skirö histolojiye sahip olanların sağkalım oranları daha düşüktür (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Fenoglio-Preiser ve ark., 1999; Rosai J., 2004). Venöz, lenfatik ve perinöral invazyon kötü prognozla ilişkilidir (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Fenoglio-Preiser ve ark., 1999; Rosai J., 2004). Polipoid- ekzofitik tümör morfolijisine

sahip olanlar ülsere-infiltratif tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümör kitlesinin büyüklüğü ile prognoz ilişkili bulunmamıştır (Haznedar ve ark., 2003, Bresalier RS. ve ark., 2006; Fenoglio-Preiser ve ark., 1999; Rosai J., 2004). Tümörün DNA içeriği prognozla ilişkili bulunmuştur; anöploidi içeriği fazla olanlarda sağkalım daha kısadır. Yine, DCC genini içeren 18q ve p53 tümör supresör genini içeren kromozom 17 p' deki kayıplar daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. DNA tamir genlerini inaktive edici mutasyonlara sahip tümörlerin prognozu daha iyidir. Ameliyat bulguları ve patolojik evrelelendirmeler prognozu belirleyen ana öğeler olmakla birlikte bazı klinik özellikler de fikir verebilir. Genç hastalarda (30 yaş altı) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Aseptomatik safhada tanı konulması, ilk klinik belirtinin rektal kanama olması daha iyi prognoz belirtisidir. Perforasyon veya obstruksiyon gibi komplikasyonlarla gelen hastalarda da prognoz iyi değildir. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (Haznedar ve ark., 2003).

#### **2.2.2.4. Kolon Kanserlerde Yayılım Şekilleri**

Kolon kanserleri temel olarak 5 şekilde yayılım gösterirler.

##### **2.2.2.4.1. Barsak Duvarına Direkt Yayılım**

Bu yayılım daha çok submukozada olur. Genelde bu tür yayılım tümörün makroskopik sınırlarından itibaren 2 cm'yi geçemez. Bir tümörün barsak duvarının ¾'ünü tutabilmesi için yaklaşık bir yıllık süre geçmesi gerekir.

##### **2.2.2.4.2. Lenfatik Yayılım**

En sık lenfatik yayılım görülür. Eğer tümör muskularis mukoza tabakasını tutmuşsa, olguların yaklaşık yarısında lenf nodu tutulumu da vardır. Tümörün muskularis mukoza tabakasını tutmadığı olgularda bile %15 oranında lenf nodu tutulumuna rastlanır. Bazen tümöre en yakın olan lenf nodları tutulmadan, paraaortik lenf nodları tutulabilir. Normal lenf akımının tümör metastazları ile tıkanıdığı hallerde geriye doğru akımla daha aşağıda seviyelerdeki lenf nodları da tutulur. Rektum kanserlerinde bu mekanizma ile inguinal lenf nodları tutulabilir.

#### **2.2.2.4.3. Hematojen Yayılım**

Uzak metastaz kan akımına karışan tümör hücreleri ile oluşur. En sık karaciğere ikinci sıklıkla ise akciğere metastaz yapar. Tümör hücreleri kolonik venleri invaze eder ve portal ven kan akımı ile karaciğere ulaşır. Overlere metastaz da sıklıkla hematojen yolla olur. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %4'ünde over metastazı bulunur.

#### **2.2.2.4.4. Komşuluk Yoluyla**

Kanser serozaya ulaştıktan sonra komşuluk yoluyla diğer organlara ve peritona yayılır. Radial olarak büyüyen tümör komşu yapılara uzanım gösterebilir; karaciğer, mide büyük kurvatur, duodenum, ince barsak, pankreas, dalak, mesane, vajina, prostat, böbrekler, üreterler ve karın duvarı infiltrasyonları izlenebilir.

#### **2.2.2.4.5. Ekilim (İmplantasyon)**

Tümör serozaya uzanır ve tümör hücreleri periton boşluğuna geçerse, lokal veya yaygın abdominal implantlar görülebilir. Ayrıca ameliyat sırasında gerekli korumaya dikkat edilmezse anastomoz hattı veya karın kesisi üzerinde tümör hücrelerinin bu bölgelere ekilmesi sonucu metastazlara rastlanabilir (Bresalier RS. ve ark., 2006).

### **2.2.3. Kolorektal Adenokarsinoma**

#### **2.2.3.1. İnsidans ve epidemiyoloji**

Kolorektal kanser ABD'de 3. en sık görülen kanserdir (erkeklerde prostat ve akciğer kanserinden sonra, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra) ve kanserle ilişkili ölümlerde 2. başlıca nedendir. ABD'de her yıl 143.000 hasta kolorektal kanser tanısı almakta ve her yıl 51.000 ölüm bu hastalık sonucu olmaktadır. Hayat boyu kolorektal kanser geliştirme olasılığı yaklaşık %6'dır. Daha önceki 3 dekata göre kolorektal kanser için toplam insidans ve mortalite hem kadınlarda hem de erkeklerde düşmektedir. Türkiye'de erkeklerde akciğer , prostat ve mesane kanserini takiben 4. , kadınlarda ise meme ve tiroit kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009).

Tüm dünyada yılda 1 milyondan fazla insan kolorektal kanser tanısı almakta ve 500.000'den fazla ölüm de bu hastalık nedeniye olmaktadır. Kolorektal karsinomanın en yüksek oranda görüldüğü yerler daha çok endüstrileşmiş ülkelerdir. Doğu Avrupa'da, Asya'da, Afrika'da ve Güney Amerika'da daha düşük oranda görülür. ABD'ne göçen Japonlarla, İsrail'e göç eden Asya Yahudileriyle ve Avustralya'ya göçen Doğu Avrupalı hastalarla yapılan çalışmalarda göçmenlerin uyum sağladıkları ülkelerdeki yüksek oranda yaygın olan kolorektal kanser oranlarını yakaladıkları görülmüştür. Çevresel faktörler bu artışlardan sorumlu tutulmuştur. Bu çevresel faktörlerin içinde en önemli yeri besinler oluşturmaktadır.

Kolon kanseri rektal kanserden 3 kat daha fazla görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda görülmüştür ki; sağ taraf yerleşimli kolon lezyonlarının oranında artış vardır. Kolon kanserinin proksimale doğru hareket etmesi değişen çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Bununla beraber artan tarama testleri yaşlı popülasyonda lezyonların daha erken fark edilmesini sağlamaktadır diye düşünülmektedir (Zinner MJ. ve ark., 2007).

#### **2.2.3.2. Kolorektal kanserde genetik yollar**

Kanser hücreleri kontrolsüz büyümeyle karakterizedir, normal yaşlanma ve ölümden kaçabilme kapasitesi, ve invazyon ve metastaz yapabilme yeteneği vardır. Normal şartlarda bu fonksiyonları kontrol eden genlerde, onkogenlerde ve tümör süpressör genlerdeki değişiklikler hücre dönüşümüne neden olur. Bu durum adenoma- karsinoma kaskatı olarak adlandırılmıştır ve 20 yıl kadar önce tarif edilmiştir.

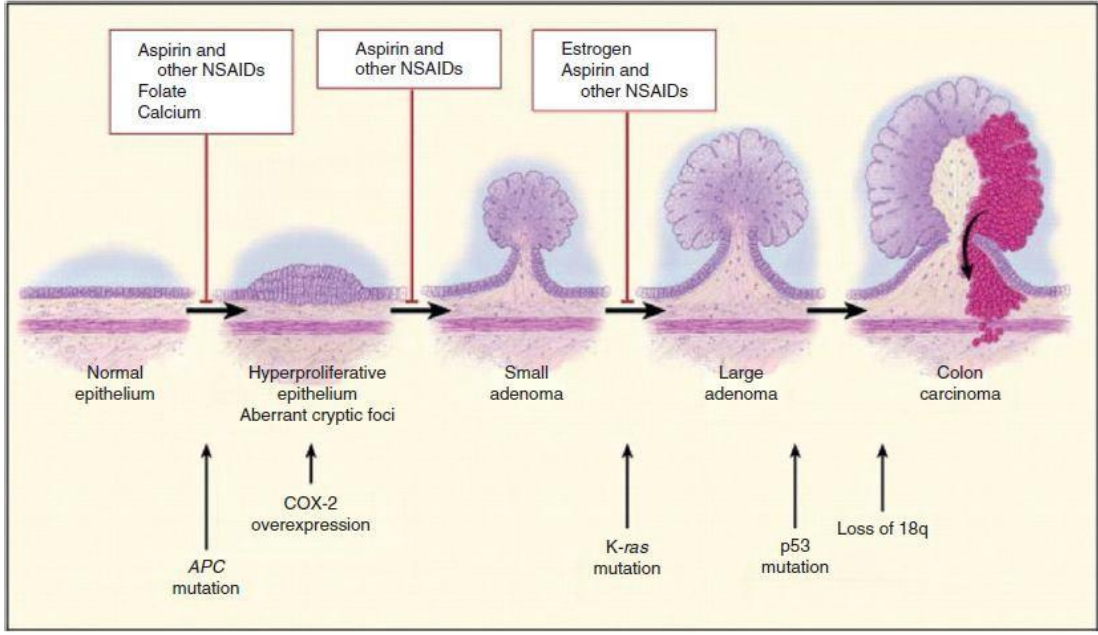
Kolorektal adenokarsinom gelişimine yol açan iyi tarif edilmiş en az 2 tane genetik yol vardır. Bunlardan birisi olan kromozomal kararsızlık yolu, CIN (chromosomal instability), aktive olmamış tümör süpressör genlerin ve aşırı aktive olmuş protoonkogenlerin birikmesi ile oluşan bir yoldur. Bu yolla oluşan tümörler APC, P53 ve K-ras genlerindeki mutasyonlarla ve 18q genindeki allelik kayıpla ve anöploidi ile karakterizedir. APC geni tümör oluşumunda asıl önemli rolü oynar: bu

mutasyonu taşıyan familyal adenomatöz polipozisli (FAP) hastaların %100'ü profilaktik cerrahi yapılmazsa kolorektal kanser geliştirir. Genel olarak tümörlerin %80'i CIN yoluyla oluşur (Yeo CJ. ve ark., 2012).

Kolorektal kanser gelişiminden sorumlu olan diğer bir iyi tarif edilmiş genetik kaskat da microsatellite instability (MIN) yoludur. Bu tümörler anormal DNA mismatch repair genlerine, daha düşük seviyede p53 genlerine ve K-ras mutasyonlarına sahiptirler. İlginç olarak bu tümörler splenik fleksura proksimalinde ortaya çıkarlar ve CIN yoluyla oluşan tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler. Lynch sendromlu hastalar MIN yoluyla malignite geliştirirler, DNA mismatch genlerindeki mutasyonla beraber. MIN yolu aynı zamanda replikasyon hata yolu, RER (replication error), olarak da adlandırılır ve toplam karsinomların %20'sinden sorumludur (Yeo CJ. ve ark., 2012).

Ek olarak aşırı gen metilasyonu CpG island methylator phenotype (CIMP) olarak adlandırılmıştır ve temelde diğer kolon kanserlerinden farklı olduğuna inanılmaktadır. CIMP varlığı tartışmalıdır; CIMP gen metilasyonu ile olan tümörlerde devam eden bozukluğun basitçe son noktasını mı oluşturmaktadır yoksa farklı moleküler etyoloji ile oluşan kolorektal kanserlerin özel bir alt grubu mudur net değildir. Serrate polipler genel olarak CIMP mutasyonunu gösterirler. Bu bulgular CIMP kolorektal kanserlerin serrate poliplerden oluşabileceğini göstermektedir, tübüler adenomlardan gelişen kolorektal kanserleri oluşturan kök hücrelerden farklı bir kök hücreden oluşmaktadır. Kolorektal kanserlerde anormal DNA metilasyonu şimdilerde aktif bir araştırma alanıdır.

Bazı tümörler tarif edilen kategorilerin hiç birine uymazlar. Bu durum farklı genetik yolların olduğunu işaret etmektedirler. Moleküler olaylarla ilgili daha fazla çalışma çok basamaklı karsinogenezi, moleküler evrelemeyi ve tümör spesifik tedaviyi şüphesiz daha iyi anlamamıza yol açacaktır. Şekil 6 kolorektal kanserin genetik yolunu ve kimyasal ajanların potansiyel profilaktik rolünü ana hatlarıyla özetlemektedir.



**Şekil 6.** Kolon karsinogenezi ve kimyasal önleyici ajanların etkisi (*Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 7th Edition*).

### 2.2.3.3. Kolorektal kanser risk faktörleri

#### 2.2.3.3.1. Genel

Açıkça, kolorektal malignite gelişmesi genetik ve çevresel faktörler arasında karşılıklı etkileşimi gerektirir. En kolay tanımlanan risk faktörleri şunlardır; yaşın 50'nin üzerinde olması, kişisel veya ailesel kolorektal kanser ve adenom hikayesi ve kişisel uzun süreli inflamatuvar bağırsak hastalığı hikayesi olması. Herediter bağlantıları olmayan hastalarda gelişen kolorektal kanserler 'sporadik' olarak adlandırılır ve tüm kolorektal kanserlerin %75'inden sorumludur. Kalan %25 hastada potansiyel olarak genetik etki tanımlanmıştır. Bunlar; aile hikayesi (%15-20 hastada), Lynch sendromu (%25) ve FAP (familyal adenomatöz polipozis) (< %1). Yaş en sık görülen risk faktörüdür. Kolorektal kanser indidansı 4.dekattan 8.dekata doğru artar. Hastaların çoğu 60 yaş üzeridir. Sadece %10'luk bir kısmında 40 yaşından önce kanser görülür. Kolorektal polip hikayesi de önemli bir risk faktörüdür; kanser polibin içinde olabilir veya kolonda diğer bir bölgede olabilir. Polibin invaziv hastalık barındırma riski lezyonun büyüklüğüne, morfolojisine ve histolojisine bağlıdır. Polipler tübüler, villöz ve tübülovillöz olarak sınıflandırılabilir. Büyük villöz polipler büyük bir olasılıkla

malignite içerirler, 2 cm'den büyük villöz poliplerin yaklaşık %50'sinde kanser vardır. Yaklaşık %40 hastada çok sayıda adenomatöz polipler bulunur ve bu insanların invaziv kansere sahip olma veya sonraki kanser geliştirme riski yüksektir. Beklendiği gibi daha önce kolorektal kanser tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların önemli oranda metakron hastalık geliştirme riski vardır. Sporadik kolorektal kanser için tedavi edilen hastaların %40 metakron polip geliştireceklerdir ve en az %6'sı izlem sırasında ikinci bir kolorektal kansere yakalanacaktır (Yeo CJ. ve ark., 2012).

#### **2.2.3.3.2. İnflamatuvar bağırsak hastalığı**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalar kolorektal kanser gelişimi için önemli derecede artmış risk taşırlar. Risk hastalığın süresi ve yaygınlığı ile beraberdır. Bu durum ülseratif kolit (ÜK) li hastalarda ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır. ÜK'li hastalarda kanser ortaya çıkma riski 8-10 yıl sonra başlar ve her yıl için yaklaşık %0.5- 1 oranında artış gösterir. Çalışmalarda 10 yılda %2-5, 20 yılda %8-10 ve 30 yılda %20-30 mutlak risk olduğu rapor edilmiştir (Yeo CJ. ve ark., 2012).

En yüksek risk pankolitli (proksimalde splenik fleksuraya kadar uzanan hastalık), genç yaşta tanı alan ve sklerozan kolanjit ile ilişkili hastalığı olan hastalardadır. ÜK'li hastalarda kanser kolonun herhangi bir yerinde gelişebilir, genellikle hayatın 4. dekatında olur ve genel kolon kanseri ile aynı prognoza sahiptir. Bununla beraber, bu hastalarda kanser geç evrede tanı alır. Bunun nedeni aktif kolit varlığında malignitenin endoskopik tanısının zor olmasıdır. Elimizdeki tüm tarama testleri problemlili olduğu için uzun süreli kolitli hastaların çoğu belli bir noktada profilaktik proktokolektomiden yarar görebilirler. Kolorektal kanser riski aynı zamanda Crohn kolitinde de artmıştır. Günümüzde crohn ve ülseratif kolitli hastaların, benzer sürede ve yaygınlıkta olan hastalıkta, kanser riskinin eşit olduğuna inanılmaktadır (Yeo CJ. ve ark., 2012, Philip GH. ve ark., 2007).

#### **2.2.3.3.3. Familial adenomatöz polipozis**

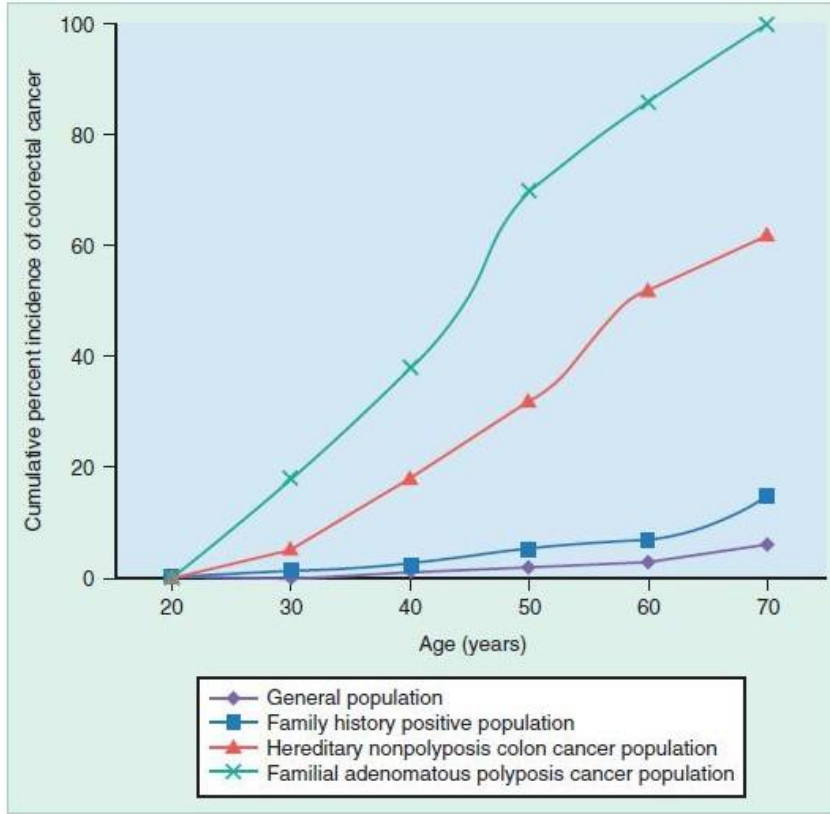
Ailesel faktörler kolorektal kanserlerin %25'inden sorumludur. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser olan kişilerde bu hastalığı geliştirme riski 2 kat



artmıştır. İki veya daha fazla birinci derece akrabasında kanser olanlarda risk 3 kat artar. Beklenildiği gibi, pozitif aile hikayesi erken yaşta tanı ile beraberdir ve bu bulgu genetik yatkınlığı gösterir. En yüksek risk FAP ve Lynch sendromu ile beraber olan genetik mutasyonları taşıyan hastalardadır. Yaklaşık FAP'lı kişilerin %100'ü ve Lynch sendromlu kişilerin de %80'i hayatları boyunca kolorektal kanser geliştireceklerdir (Şekil 7).

FAP sendromu tüm kolorektal kanserlerin %1'inden sorumludur ve tüm kolonda erken zamanlı binlerce poliple karakterizedir. Adenomlar tipik olarak ikinci dekatta erken zamanda başlar ve kolektomi yapılmazsa kaçınılmaz olarak dördüncü veya beşinci dekatta kanser gelişir. Bu sendrom yaklaşık 1: 8.000-10.000 kişiyi etkiler. %10-20 vakada görünen aile hikayesi olmadan yeni baştan mutasyonla kendini gösterir. Bu hastalık otozomal dominant özellikle aktarılır. Bu yüzden etkilenmiş kişilerin çocuklarının %50'si polipozis koli geliştirir. FAP'a neden olan gen (adenomatöz polipozis koli, APC) 5. kromozomda bulunur (5q21).

Kolonik poliplere ek olarak FAP'lı hastalar sıklıkla periampüller kanserler, gastrik fundus gland polipleri ve intraabdominal desmoid tümörler oluştururlar. Cerrahi ile kolorektal kanser elimine edildikten sonra FAP'lı hastalarda en sık ölüm nedeni periampüller tümörlerdir. FAP'ın bir varyantı Gardner sendromudur. Kolorektal adenomlarla ve osteomalar (daha çok mandibula ve kafatasında), yumuşak doku tümörleri (lipom, fibrom ve epidermoid ve sebace kistler), desmoid tümörler ve mezenterik fibromatozis gibi ekstraintestinal bulgularla karakterizedir. Turcot sendromu da FAP in diğer bir varyantıdır. Kolorektal adenomlar beyin tümörleri ile beraberdir. Atenüe FAP sendromu daha az sayıda polip gelişimi ve daha çok sağ kolonda ve daha geç yaşlarda ortaya çıkma özelliği ile karakterizedir. Bu da atenüe FAP ile Lynch sendromu ayırıcı tanısını zorlaştırmaktadır.



**Şekil 7.** Kolorektal kanser riski (*Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 7th Edition*).

#### 2.2.3.3.4. Lynch sendromu

Lynch sendromu klasik FAP taki gibi çok fazla sayıda polipozis olmadan kolon kanseri ile karakterize ailesel bir bozukluktur. Lynch sendromu kolon kanserlerinin %5-6 sından sorumludur. Fenotipik özellikleri erken başlangıçlı kolorektal kanserleri (ortalama yaş 46), senkron veya metakron kolorektal kanserleri (vakaların %35'inde) ve çoğunlukla sağ taraf yerleşimli tümörleri içerir. Aynı zamanda erken başlangıçlı over, pankreas, meme, safra kanalları, endometrium, mide, genitoüriner yol ve ince bağırsak adenokarinomları ile ilişkisi vardır. Lynch I sendromu sadece kolorektal kanserli hastaları ifade ederken Lynch II sendromu ise kolorektal kanserle birlikte diğer adenokarsinomlu hastaları tanımlar.

Lynch sendromunu düşündüren moleküler genetik işaret DNA mismatch onarım genlerindeki mutasyonlar sonucu (*hMSH2*, *hMLH1*...) oluşan mikrosatellit instabilitedir. Lynch sendromlu kişileri tanımlamak için oluşturulan tanı kriterleri Amsterdam II kriterleri olarak bilinir (tablo 2). Familial kolorektal kanser tip X terimi (hastaların %35'i) Amsterdam kriterlerini karşılayan fakat bilinen DNA mismatch onarım gen defekti olmadığı durumlarda kullanılır.

**Tablo 2.** Amsterdam II Kriterleri

1. En az 3 akrabada HNPCC ile ilişkili bir kanser bulunması (kolorektal, endometrium, ince bağırsak, üreter veya renal pelvis). Etkilenen bir akraba diğer ikisinden birisinin birinci derecede akrabası olması gerekir.
2. En az iki jenerasyon etkilenmiş olması gerekir.
3. En az bir akraba 50 yaşından önce tanı alması gerekir.
4. FAP dışlanmalıdır.

#### **2.2.3.3.5. Mismatch onarım**

Mismatch Onarımı (MMO) defekti gösteren bazı tümörler ailesel kalıtım veya genetik mutasyon göstermezler. Bu sporadik MMO tümörleri sıklıkla promoter gen hipermetilasyonu ile karakterizedir. Bu tümörler, hem herediter hem de sporadik olup, karakteristik histolojik görünümüne sahiptir. Kanserler sıklıkla taşlı-yüzük hücreli histolojisinde olurlar ve kötü diferansiyasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile beraber. Bu agresif histolojik görünümüne rağmen MMO'su sağlam olan kolorektal kanserlerle evre evre karşılaştırıldıklarında daha iyi prognoza sahiptirler.

#### **2.2.3.3.6. Diğer genetik sendromlar**

Peutz-Jeghers ve Familial Juvenil Polipozis gibi kolorektal kanser insidansında artış ile beraber olan diğer genetik sendromlar da vardır. Bunlar otozomal dominant sendromlardır ve hamartomatöz polipozisle karakterizedir. İntestinal hamartomların histolojisi onların doğal olarak bulunduğu yerlerdeki dokuların veya hücrelerin aşırı büyümesi ile karakterizedir.

Peutz-Jeghers sendromu çok sayıda gastrointestinal hamartomatöz poliplerle ve mukokütanöz melanin pigmentasyonla karakterizedir. Hastalar yaklaşan obstrüksiyonla, polipin neden olduğu intussusepsiyonla veya gastrointestinal sistemden olan kanama sonucu gelişen anemi ile başvururlar. Polipler genellikle non-neoplastiktir fakat karsinom içerebilirler. Peutz-Jeghers hastaları gastrointestinal ve ekstraintestinal malignitelerin (pankreas, meme, over, testiküler ve uterin) her ikisini geliştirmek için artmış risk taşırlar. Bu yüzden profilaktik kolektominin genellikle endikasyonu yoktur. Polipler endoskopik olarak tedavi edilirler ve cerrahi büyük, semptomatik veya neoplastik görünümlü lezyonlar içinsaklanır.

Familyal juvenil polipozis tüm gastrointestinal sistemde olan çok sayıda juvenil poliple karakterizedir ve sıklıkla diğer konjenital anomalilerle (kardiyak ve genitoüriner) birlikte olur. Hastalar çocukluk yaşlarında gastrointestinal sistemden olan kanamalar sonucu gelişen anemi ile, intussusepsiyona bağlı kramp şeklindeki karın ağrıları ile, protein kaybettiren enteropati ile ve belirgin rektal kanama ile başvurabilir. Sıklıkla sınırlı, soliter juvenil poliplerle gelen hasta bu tanım içine girmez. Bu sendromlu kişiler artmış üst ve alt gastrointestinal kanserler geliştirme riski ile beraberdir. Polipler genel olarak endoskopi ile tedavi edilir ancak total abdominal kolektomi+ileal pouch-anal anastomosis büyük ve çok fazla sayıda polipleri olan veya invaziv kanseri olan hastalarda uygulanır.

#### **2.2.3.4. Kolorektal kanser taraması**

Asemptomatik hastaları taramanın amaçları premalign adenomatöz polipleri tanımak ve çıkarmak ve erken kanserleri tanımlamaktır. İnvaziv hastalık içeren polipler daha çok sapsız, villöz ve büyük ( > 1.5 cm) poliplerdir. Kolonoskopik polipektomi ile kolon kanserinde mortalitenin azaldığı kanıtlanmıştır. Özünde bu kanıtlama kolorektal adenoma-karsinoma sekansını doğrulamaktadır ve taramanın önemini göstermektedir. Adenomatöz polip ortaya çıkarıldığı zaman tüm kalın bağırsak endoskopik olarak görüntülenmelidir. Çünkü %35-40 oranında senkron lezyonlar bulunur.

Kolorektal kanser taramasının özellikleri hasta riskini anlamaya dayanır. Asemptomatik sıradan riskli olan kişiler rutin tarama için adaydırlar buna karşın artmış riskli olanlar (kişisel veya ailesel kolorektal kanser hikayesi veya adenomu olanlar, İBH veya herediter kolon kanseri sendromu olanlar gibi) daha fazla kişiselleştirilmiş tarama ve sürveyans rejimlerine ihtiyaç duyarlar (Yeo CJ. ve ark., 2012, Philip GH. ve ark., 2007).

**Tablo 3.** Sıradan riskli kişiler için tarama kılavuzu

Test	Aralık	Yorum
GGK ve fleksible tercih sigmoidoskopi	GGK her yıl ve fleksible sigmoidoskopi her 5 yılda	Fleksible sigmoidoskopi ile GGK beraber edilir yalnız yapılmalarına göre Tüm pozitif testler kolonoskopi ile araştırılmalıdır
Fleksible sigmoidoskopi	Her 5 yılda	Tüm pozitif testler kolonoskopi ile araştırılmalıdır
GGK	Her yıl	Evde çok örnek alınma metodu kullanılmalıdır Tüm pozitif testler kolonoskopi ile araştırılmalıdır
Kolonoskopi	Her 10 yılda	Kolonoskopi önemli lezyonların görülmesine, örnek alınmasına ve/veya çıkarılmasına imkan verir
Çift kontrast baryum araştırılmalıdır enema	Her 5 yılda	Tüm pozitif testler kolonoskopi ile

**GGK:** Gaitada gizli kan

Sıradan riskli erkek ve bayanlar için rutin kolorektal kanser taraması 50 yaşında başlamalıdır. Bunun için birkaç seçenek mevcuttur. İlki yıllık gaitada gizli kan ve her 5 yılda bir fleksible sigmoidoskopi'dir. Gaitada kan pozitif gelirse tüm kolonu değerlendirmek için hastaya tam kolonoskopi yapılmalıdır. Tarama sigmoidoskopisinde tek, küçük lezyona biyopsi yapılmalıdır. Ek tedaviyi histoloji sonucu belirleyecektir. Lezyon adenomatöz polip gelirse polipektomi tamamlamak ve senkron lezyon için proksimal kolonu değerlendirmek amacıyla kolonoskopi yapılmalıdır. Polip benign hiperplastik polip olarak rapor edilirse ek teste gerek yoktur. Bununla beraber, tarama sigmoidoskopisi büyük polip veya multiple polipler ortaya çıkarırsa ilk biyopsi gereksizdir. Bu durumlarda hastaya tam kolonoskopi ile

beraber biyopsi yapılmalıdır. Her10 yılda bir yapılan tam kolonoskopi sıradan riskli hastaların taraması için ikinci seçenektir. Bu önerilen bir tarama metodudur. Üçüncü ve en az yaygın olan seçenek de her 5-10 yılda bir yapılan çift kontrastlı baryum lavmanlı grafi artı fleksible sigmoidoskopidir. Herhangi bir pozitif sonuçta tam kolonoskopi yapılmalıdır (tablo 3).

**Tablo 4.** Yüksek riskli kişiler için tarama kılavuzu

Risk Kategorisi	Başlama Yaşı	Öneri	Yorum
<b>Artmış Risk</b> Tek küçük (<1 cm) adenomlu ise hasta sıradan	İlk polipektomiden 3-6 yıl sonra	Kolonoskopi	İnceleme normal bundan sonra risk klavuzuna göre izle
Büyük (>1cm) ve multiple içinde adenomlu veya yüksek grade displazili veya villöz değişimli adenomu olan hasta	İlk polipektomiden sonraki 3 yıl kolonoskopiyi tekrarlar,	Kolonoskopi içinde	Normalse 3 yıl yine normale sıradan risk klavuzuna göre izle
Küratif amaçlı kolorektal kanser içinde rezeksiyon hikayesi tekrarlar,	Rezeksiyon sonrası ilk 1 yıl içinde	Kolonoskopi	Normalse, 3 yıl kolonoskopiyi yine normale her 5 yılda bir tekrarlar
Herhangi 1. derece akrabasında 60 yaş öncesi veya $\geq 2$ 1.derece akrabasında herhangi bir yaşta kolorektal kanser veya adenomatöz polip olması	40 yaşında veya ailedeki en genç vakanın tanı yaşından 10 yıl önce	Kolonoskopi	Her 5-10 yılda 1. dereceden daha uzak akrabada kolorektal kanser sıradan riskten fazla risk arttırmaz

## Yüksek Risk

FAP aile hikayesi	Ergenlikte	Endoskopi ile ise erken sürveyans gerekir ve genetik test danışmanlığı sevk	Genetik test pozitif kolektomi Bu hastaları FAP için uzman bir merkeze sevk etmek en iyisidir.
HNPCC aile hikayesi	21 yaşta	Kolonoskopi ve ise genetik test danışmanlığı yaşa	Genetik test pozitif veya hasta test yaptırmamışsa 40 yaşa kadar her 1-2 yılda sonra her yıl. Bunları HNPCC için uzman bir merkeze sevk etmek en iyisidir
İBH	Kanser riski pankolit başlangıcından 8 yıl sonra İBH veya sol taraflı kolit tedavisi başlangıcından 12-15 yıl sonra bir merkeze ortaya çıkar iyisidir.	Kolonoskopi displaziler için biyopsilerle	Her 1-2 yılda Bu hastaları sürveyansı ve beraber için uzman sevk etmek en

**HNPCC:** Herediter Nonpolipozis colon cancer

**İBH:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Yüksek riskli kişileri, adenom veya kanser hikayesi olanlar, ailesel genetik sendromlar veya adenokarsinom hikayesi ve İBH gibi medikal yatkınlık oluşturan hastalıkları bulunanlar oluşturur. Kolorektal adenom hikayesi olan hastalar metakron polipler veya daha önce fark edilmemiş küçük senkron polipler için vakaların %15'inde bulunur. Bu hastalar daha yakın bir gözetime ihtiyaç duyarlar. Polipektomi sonrası tekrar kolonoskopi ilk 3. yılda yapılmalıdır. Multiple adenomların, invaziv kanserli adenomun ve büyük sapsız adenomun parçalanmış olarak çıkarılmasından sonra veya kötü hazırlanmadan dolayı suboptimal incelemeden sonra daha yakın izlem gerekir. Diğer taraftan 3 yıllık kolonoskopi izlemi temiz gelirse sürveyans aralığı 5 yılda bire çıkarılır (tablo 4).

### 2.2.3.5. Kolorektal kanser evrelemesi

Kolorektal kanserli hastaların prognozu tanı anında hastalığın evresine, tümör histolojisine (diferansiyasyonu, lenfatik invazyonu içerir) ve negatif cerrahi rezeksiyon sınırının genişliğine bağlıdır (Yeo CJ. ve ark., 2012). İlerde moleküler genetik

markerlar tümör rekürrensi geliştirmek için daha çok veya daha az ihtimali olan hastaları tanımlayabilecekler ve daha rasyonel adjuvan çok yönlü tedavi uygulamaları yapılabilecektir.

AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union Internationale Contre le Cancer)'nin tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sistemi kolorektal kanser evrelemesinde standart hale gelmiştir (tablo 5 ve 6).

<b>Tablo 5. Kolorektal Kanserde TNM Evre Gruplaması</b>	
	<b>Primer Tümör (T)</b>
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propriya invazyonu
T1	Submukozaı invaze eden tümör
T2	Muskularis propriyayı invaze eden tümör
T3	Muskularis propriyadan geçerek perikolorektal dokuları invaze eden tümör
T4a	Visseral periton yüzeyine tümör invazyonu
T4b	Diğer organ ve dokulara direk invaze olan veya yapışık olan tümör
	<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 arası bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a	1 tane bölgesel lenf nodu metastazı var
N1b	2-3 tane bölgesel lenf nodu metastazı var
N1c	Subserozada, mezenterde ve peritonealize olmayan perikolik veya perirektal dokularda bölgesel nodal metastaz olmadan tümör depozitleri olması
N2	4 veya daha fazla lenf nodunda bölgesel lenf nodu metastazı var
N2a	4-6 tane bölgesel lenf nodu metastazı var
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var
	<b>Uzak Metastaz (M)</b>
M0	Uzak Metastaz yok
M1	Uzak Metastaz var
M1a	Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)
M1b	Bir organ veya bölgeden daha fazla metastaz olması veya peritona metastaz olması



**Tablo 6.** Kolorektal Kanserde AJCC/UICC nin TNM Evrelemesi

<u>Anatomik Evre</u>	<u>Prognostik Gruplar</u>		
<u>Evre</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0
IIIB	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b N2a	M0 M0 M0
IIIC	T4a  T3-T4a T4b	  N2b N1-N2	  M0 M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

Doğru evreleme ve tedavi için kolorektal kanser cerrahisinde en az 12 lenf nodu çıkarılması gerekmektedir. Kolorektal kanser evrelemesinde sentinel lenf nodu ve lenf nodu oranı (LNO) kavramları araştırma aşamasındadır. SEER programı 2010 verilerine göre evre-ölgül 5 yıllık rölafif sağkalım oranları tablo 7’de verilmiştir (tablo 7).

**Tablo 7.** SEER programı 2010 verilerine göre evre-özl 5 yıllık rölatif sağkalım oranları ( Cunningham D. ve ark., 2010 )

EVRE	5 YILLIK TAHMİNİ SAĞ KALIM (%)
I	97,1
IIA	87,5
IIB	71,5
IIIA	87,7
IIIB(T1-T2,N2)	75
IIIB(T3,N1)	68,7
IIIC(T3,N2)	47,3
IIIC(T4,N1)	50,5
IIIC(T4,N2)	27,1

### **2.2.3.6. Kolorektal kanserlerde tanıda ve taramada kullanılan diagnostik tetkikler**

#### **2.2.3.6.1. Dışkıda gizli kan testi**

Kolorektal kanserlerde tarama metodu olarak kullanılmaktadır (Menteş BB. ve ark., 2004). Genellikle 2 ml kan bulunması ile test pozitifleşir. Kolorektal kanserler ve adenomlar aralıklı olarak kanayabildikleri için bir örnekte yalnızca negatiflik %50'dir. İdeal olarak üç gün üst üste alınan dışkı örneklerinin herbirinin farklı kısımlarından iki örnek hazırlanarak test yapılmalıdır. Testten 3 gün önce ve test sırasında yanlış pozitif sonuç verecek kırmızı et, peroksidaz içeren sebze ve meyveler (karnıbahar, şalgam, kavun, turp vb), topikal iyot, üst gastrointestinal kanamaya yol açacak aspirin- NSAİİ'lerden ve yanlış negatif sonuca yol açacak vitamin C alımından ve hazırlanmış slaytları 4 günden daha fazla bekletmekten kaçınılmalıdır. Son çalışmalarda demir preparatlarının hiç veya çok az yanlış pozitifliğe yol açtığı bildirilmektedir. Bir hastada gaitada gizli kan pozitif bulunursa çift kontrast kolon grafisi (tercihen fleksibl sigmoidoskopi ile) veya kolonoskopi yapılmalıdır. Eğer bu iki araştırma negatif sonuçlanırsa o zaman üst GIS taranmalıdır. Orta risk grubu hastalarda her yıl yapılması önerilmektedir (Bresalier ve ark., 2006).

### **2.2.3.6.2. Çift Kontrastlı Baryum Grafisi**

Kolonoskopinin ortaya çıkmasından önce yıllarca kolorektal kanser ve polip tanısında kullanılmıştır. Artık kolonoskopi yoksa, hasta kolonoskopiye kabul etmiyorsa, kolonoskopi tamamlanamamışsa veya kolonoskopi için risk içeriyorsa yapılabilmektedir (Compton ve ark., 2008). Daha ucuzdur, sedasyon gerekli değildir (Gollub MJ. ve ark., 2007, Libutti ve ark., 2008). Tüm kolon incelenebilir, taramada kullanıldığında bu önemli bir özelliğidir (Haznedar ve ark., 2003; Elmas N. ve ark., 2002; Baykan A. ve ark., 2004). Polipoid tek duvarı ilgilendiren lezyonlarda lümen içine uzanan kitle görülür. Skiröz veya anüler lezyonlarda ise elma yeniği görünümü vardır (Sayek İ., 1996; Bresalier ve ark., 2006). Büyük polip ve kanserleri ayırt edebilmesine rağmen 1cm'den küçük polipleri saptamada genellikle duyarsızdır (Haznedar ve ark., 2003). Polipleri tespit edememedeki nedenler feçes retansiyonu, hava baloncukları, üst üste binen barsak segmentleri, divertiküloz, fazla baryum, spazm, debil hastalar ve kötü film kalitesidir (Haznedar ve ark., 2003; Elmas N. ve ark., 2002). Kontrendikasyonları şüpheli kolonik perforasyon, yaygın peritonit, barsak duvarında hava varlığı, toksik megakolon ve postsigmoidoskopik kolon biopsisidir (Elmas N. ve ark., 2002).

### **2.2.3.6.3. Endoskopik incelemeler**

Endoskopi hem karsinom tanısında mutlak öneme sahiptir, hem de polipektomi ve takiben uygulanan izlem yoluyla hastalığın önlenmesinde ve high-grade displazi evresindeyken erken tanısında yer alır. Son yıllarda proksimal kolon kanserlerindeki artış nedeniyle şüpheli semptomu olan ve yüksek riskli kişilerde (Tankurt E. ve ark., 2004) ve kolon kanseri hastalarının %5'inde senkron kolon kanseri olasılığı bulunduğundan tanıda artık tüm kolonun dikkatle incelenmesi önerilmektedir (Tankurt E. ve ark., 2004 ; Kodner SI. ve ark., 2005; Obuz F. ve ark., 2004). Konvansiyonel kolonoskopi tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (Fenoglio-Preiser CM. ve ark., 1999; Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007). Kolonoskopi direk görüntü, yerin doğru belirlenmesi, histolojik değerlendirme için tümör dokusu elde etme fırsatı sağlar. Ancak, kolonoskopi lokal invazyon ve diğer organlara yayılımın değerlendirilmesine olanak vermemektedir (Fenoglio-Preiser

CM. ve ark., 1999). İşlem sırasında perforasyon görülebilir. İşlemin en önemli kontrendikasyonu akut divertikülit ya da nedeni bilinmeyen akut peritonit durumlarıdır. Akut myokard infarktüsü (MI)'nü takip eden 3 haftada önemli aritmilere yol açabileceği için uygulanmamalıdır (Tankurt E. ve ark., 2004). Bir hastada klinik olarak kolon kanseri olabileceği düşünüldüğünde yapılacak tetkik kolonoskopik olarak bütün kolonun muayenesidir. İmkansızlık veya teknik olarak uygulanamıyorsa önce sigmoidoskopi ve sonra baryumlu kolon grafisi çekilmelidir. Gerek sigmoidoskopik gerekse radyolojik olarak kanser görüldüğünde yine kolonoskopi yapılmalı ve senkron lezyonların bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır (Haznedar ve ark., 2003; Bresalier ve ark., 2006). Kolonoskopinin asemptomatik kişilerde kitle tarama aracı olarak kullanılması ise şimdilik özel koşullara bağlıdır (Haznedar ve ark., 2003).

#### **2.2.3.6.4. Ultrasonografi**

Karaciğerdeki metaztazların saptanmasında ve özellikle rektum tümörünün evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Endorektal ultrasonografi (ERUS) özelleşmiş bir aparat sayesinde rektumun lümen içinden eş zamanlı 360 derecelik açıda sonografik görüntüleri alınarak yapılır. Tümörün yeri (yükseklik/cm), T değeri ve lenf nodu tutulumu saptanır. Yöntemin bazı yetersizlikleri bulunur. Tıkayıcı tümörlerde proksimale geçemediğinden alt evrelemeye, lenf bezi değerlendirmesinde doğruluk oranının çok yüksek olmaması sebebiyle alt evrelemeye, tümör inflamasyonu hipoekoik belirti yaptığından özellikle T3 tümörde üst evrelemeye neden olabilmektedir. Yapan kişinin deneyimi önemlidir. Bu dezavantajlarına rağmen diğer tetkiklerle kıyaslandığında rektum tümörlerinin değerlendirilmesinde ucuz, pratik, hasta açısından zorlayıcı olmaması ve doğruluk oranları yüksek olması nedeniyle klasik bir yöntem olarak en başta gelen tetkik aracıdır (Pijl ME. ve ark., 2002; Baykan A. ve ark., 2004).

### **2.2.3.6.5. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı Tomografi kolorektal kanserli hastalarda abdomenin görüntülenmesinde standart görüntüleme yöntemi olmuştur (Cappell MS., 2008). Tümör tespitinde endoskopi veya baryumlu grafi ile yarışamaz ancak BT en çok metastatik hastalığı ve bölgesel tümör yayılımını tespit etmede faydalıdır. Obstruksiyon, perforasyon ve fistül gibi komplikasyonlar görüntülenebilir. Aynı zamanda anatomik ilişkileri değerlendirmede, lokal rekürrensleri belirlemede ve tedavi sonrasında yeni lezyonların olup olmadığının takibinde de faydalı olabilir. Peritoneal tutulumu değerlendirmede etkisi sınırlıdır. Tedavi planlamada kullanılabilir (Gollub MJ. ve ark., 2007; Pijl ME. ve ark., 2002). Büyük hepatik lezyonların tespitinde küçük olanlara göre daha sensitiftir (Cappell MS., 2008) Multislice BT ile çok fazlı görüntüleme yapılarak hepatik metastazlardaki doğruluk oranı arttırılmıştır (Obuz F. ve ark., 2004). Akciğer metastazlarının saptanmasında spiral veya multislice BT ile inceleme yapılması milimetrik lezyonların görüntülenmesine olanak vermektedir (Obuz F. ve ark., 2004). Postoperatif dönemde görülen duvar kalınlaşmaları veya presakral kitleler granülasyon dokusuna da bağlı olabileceğinden rekürrens saptamadaki özgülüğü düşüktür. BT'nin kontrast rezolüsyonu düşük olduğundan submukoza, sirküler ve longitudinal kas tabakaları ayrı olarak değerlendirilememektedir bu nedenle barsak duvar invazyonunu gösteremez ve T1 ve T2 tümörlerin birbirinden ayırımı güçtür. Perirektal yağ dokusundaki mikroinvazyonlar BT'deki understaging'in önemli bir nedenini oluşturmaktadır, peritümöral inflamasyon ve fibrozis ise overstaging'e yol açmaktadır. Spiral ve multislice BT'nin yaygınlaşması ile rektum kanserinin T evrelemede BT'nin doğruluk oranı artmıştır (Obuz F. ve ark., 2004, Shin SS. ve ark., 2008). Lenf nodlarında çapına göre değerlendirme yaptığından reaktif lenf nodlarını malign lenf nodlarından ayıramaz (Gollub MJ. ve ark., 2007; Pijl ME. ve ark., 2002) .

### **2.2.3.6.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Lokal evrelemede konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin BT'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Son yıllarda endorectal coil ile yapılan incelemeler, rektal ve i.v kontrast kullanımı MRG'm tanısal doğruluğunu arttırmıştır. Ekstrakolonik lokal ve regional yayılım barsak duvarı ve komşu organlar

arasında yağ dokusunun yokluğu ile tanımlanır. Bu nedenle yumuşak doku ve yağ arasındaki sinyal farkını MRG daha iyi gösterdiğinden lokal tümör yayılımının değerlendirilmesinde çok önemlidir; ancak obstruktif lezyonlarda coil yerleştirilememektedir (Elmas N. ve ark., 2002, Obuz F. ve ark., 2004). Teknolojik gelişmelere karşın lenf nodu karakterizasyonundaki doğruluk oranları hala düşüktür, değerlendirmede boyut kullanılmakta olup 5mm sınır olarak kabul edilmektedir (Obuz F. ve ark., 2004). T evrelemede konvansiyonel MRG'ın BT'ye bir üstünlüğü yok iken endorektal coilli MRG rektal duvar tabakalarını göstermede BT'ye üstündür (Elmas N. ve ark., 2002). Karaciğer spesifik MRG kontrast ajanları ile MRG'nin karaciğer metastazlarını saptama oranı artmıştır (Cappell MS., 2008; Obuz F. ve ark., 2004). MRG aynı zamanda rekürren tümör-fibrozis ayrımında BT'ye göre daha başarılıdır (Obuz F. ve ark., 2004).

#### **2.2.3.6.7. Pozitron Emisyon Tomografisi**

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 (Gollub MJ. ve ark., 2007; Pijl ME. ve ark., 2002; Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007; Sönmezoğlu K., 2001).

PET görüntülemesinde 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 <sup>18</sup>F-FDG'dir (Rosenbaum

SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Takalkar ve ark., 2007). FDG bir glukoz analogu olup glukoz taşıyıcı proteinler ile taşınıp (GLUT1-GLUT5) heksokinaz ile FDG-6 fosfata fosforile olmaktadır. Malign hücrelerde, glukoz transport proteinleri ve glikolizi uyaran heksokinaz ve fosfofruktokinaz gibi intraselüler enzim seviyeleri artar. Ancak kanser hücrelerinde glukoz-6-fosfataz aktivitesindeki azalma nedeniyle bu kademedен sonra yıkılmaz ve hücre içinde birikir (Rosenbaum SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Wechalekar K. ve ark., 2005; Endo K. ve ark., 2006). Bu nedenle temel prensip kanser hücrelerinin artmış glukoz metabolizmaları ile FDG kullanımlarının artışına ve bunun PET kamera ile tespitine dayanmaktadır (Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007). 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 (Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007, Endo K. ve ark., 2006). 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 (Takalkar ve ark., 2007, Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007, Maldonado A. ve ark., 2007). Eşzamanlı alınan görüntülerden elde edilen veriler iki görüntüleme arasında hastanın hareket etmesinden kaynaklanan uzaysal ve temporal yanlış eşleşmeleri minimize eder (Rosenbaum SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Maldonado A. ve ark., 2007). Pozitron yayan radyonüklidler fazla proton içerirler. Pozitif yüklü bir elektron olan pozitron, yolu üzerindeki bir elektrona çarpınca kütlelerin enerjiye dönüşüm olayı gerçekleşir. Çarpışan kütleler yok olurken 511 keV enerjili iki adet foton birbirleriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınırlar. Bu olaya annihilasyon, oluşan fotonlara da annihilasyon fotonları denilir (Demir M., 2008). PET diğer nükleer tıp yöntemleri gibi "emisyon" tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Hasta vücudu içerisinde pozitron bozunması sonucu oluşan ve 180 derece açı ile birbirine zıt hareket eden 511 keV enerjili foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilen ham verilere bilgisayarda rekonstruksiyon işlemleri

uygulanarak üç değişik düzlemde (transvers, koronal, sagittal) kesitsel PET görüntüleri meydana getirilir (Takalkar ve ark., 2007; Sönmezoğlu K., 2001; Bayhan H. ve ark., 2002; Fahey FH. ve ark., 2001). Hasta bedeninden gelen gamma fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon meydana gelir. Bu sintilasyonlar kristalin arkasında bulunan foton çoğaltıcı tüpler tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülerek ve çoğaltılarak sistem bilgisayarına gönderilir. Algılayıcı kristalin kimyasal yapısı bir PET tarayıcının karakterini ve performansını etkileyen en önemli unsurdur. Günümüzde üretilen PET tarayıcılarda Bizmut germanat (BGO), Gadalinium oksiyortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksiyortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır (Wechalekar K. ve ark., 2005; Maldonado A. ve ark., 2007; Sönmezoğlu K., 2005; Özgüven MA. ve ark., 2004). LSO kristali birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama yeteneği nedeniyle en hızlı görüntüleme yapabilen ancak en pahalı olan kristal tipi olup BGO ışın durdurma gücü en yüksek olan ancak nispeten yavaş deteksiyon yapabilen ve sintilasyon oluşturma oranı düşük olan kristal tipidir ve günümüzde artık terk edilmeye başlamıştır. LSO hem durdurma gücü olarak BGO'ya yakın özelliktedir; hem de deteksiyon kapasitesi ve ışık verimi açısından daha yetenekli kristal tipidir. Bu nedenle daha çok tercih edilen kristal tipini oluşturmaktadır. GSO durdurma gücü, deteksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi açısından BGO ile LSO arasında özellikler sunan bir kristal tipidir (Sönmezoğlu K., 2005; Özgüven MA. ve ark., 2004). PET tarayıcıların önemli bir özelliği ve konvansiyonel gama kameralardan farkı emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapmalarıdır. Transmisyon görüntüleme radyoaktivitenin vücudun değişik katmanlarından geçerken kaybettikleri enerjileri hesaplamak için uygulanır ve buradan elde edilen bilgi emisyon görüntülerindeki kaybı düzeltmek için kullanılır (atenüasyon düzeltme). Konvansiyonel PET tarayıcılarda gantriye yerleştirilmiş Germanyum (Ge)-68 ve Sezyum (Cs)-137 çubukları bilgisayar kontrolünde muhafazalarından çıkarılarak transmisyon görüntüleme yapılabilmektedir. Bu şekilde elde edilen transmisyon verileri sadece atenüasyon düzeltme için yeterlidir (Takalkar ve ark., 2007; Sönmezoğlu K., 2005). Buna karşılık yeni nesil tarayıcılarda PET detektörünün hemen önüne BT detektörü yerleştirilerek "entegre PET/BT" sistemleri elde edilmiştir. Bu sistemlerde transmisyon BT tüpünde elde edilen X ışın huzmesi ile daha hızlı bir biçimde yapılarak toplam tüm vücut PET görüntüleme süresi kısaltılabilmektedir (Takalkar ve ark., 2007; Wechalekar K. ve ark., 2005; Maldonado A. ve ark., 2007). 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 (Rosenbaum SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Wechalekar K. ve ark., 2005; Sönmezoğlu K., 2005).

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 tanımlanabilir ve testi hiçbir koşulda kontrendike hale getirmez (Takalkar ve ark., 2007; Wechalekar K. ve ark., 2005; Maldonado A. ve ark., 2007). Respiratuar gating tekniğinin kullanımı respiratuar etkiyi değerlendirmede etkili olabilir (Wechalekar K. ve ark., 2005).

Normalde gri korteks çok glikoz kullandığı 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. Larenks kasları özellikle uptake fazında konuşan hastalarda simetrik olarak belirginleşmiş olarak görülebilir, tek taraflı görülmemesi vokal kord hasarını akla getirmelidir. Tonsillalar simetrik olarak değişken uptake gösterebilir, asimetric tutulumda inflamasyon veya malignite düşünülmelidir. Gergin hastalarda boyun kaslarında tutulum olabilir. Sublingual bezler görülebilir ve değişkendir. Mide ve barsak tutulumları kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmektedir. FDG böbreklerden atıldığı için renal toplayıcı sistem ve mesanede yoğun FDG uptake'i görülür, renal kortekste ise daha az tutulum görülür. Çekimden önce fiziksel aktivite yapılmışsa kas aktivitesi görülebilir, dinlenim halinde ise az görülür. Akut insülin etkisi (postprandial/iatrojenik) de artmış kas uptake'ine neden olabilir Boyunda, supraklavikuler, paraspinal alanda görülebilen kahverengi yağ

dokusunda tutulum da bazı hastalarda özellikle genç hastalarda görülebilmektedir. Tiroid aktivitesi ve timus tutulumu da kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir; artmış tiroid aktivitesi tiroditlerde veya Graves hastalığı, multinodüler guatr veya hiperfonksiyone nodüller gibi tiroid bozukluklarında görülebilirken fokal ve yoğun tutulum tiroid kanserinde görülebilir, timik uptake ise çocuklarda puberteye kadar görülebileceği gibi kemoterapi sonrasında da erişkin hastalarda görülebilir. Testislerde genellikle simetrik olan değişken tutulum olabilir. (Takalkar ve ark., 2007; Bayhan H. ve ark., 2002; Sönmezoğlu K., 2005).

FDG tümöre spesifik bir ajan değildir inflamatuvar lezyonlarda da artmış uptake saptanır (Takalkar ve ark., 2007; Bayhan H. ve ark., 2002;). Bu yüksek uptake muhtemelen aktif inflamatuvar hücrelerdeki belirgin olarak artmış glikoliz hızıyla ilişkilidir. Bazı malign tümörler düşük FDG affinitesi nedeniyle yeterli FDG uptake'ı göstermemektedir. En sık rastlanan yanlış negatiflik nedenleri bronkoalveoler kanserler, karsinoidler ve bazı müsinöz kanserler olarak bildirilmektedir (Bayhan H. ve ark., 2002;). Hepatoselüler karsinomda yüksek diferansiye kanser hücreleri FDG negatifken kötü diferansiye kanser hücreleri FDG pozitifdir. Çoğu beyin tümöründe FDG uptake'ı normal beyinden fazla değildir (Takalkar ve ark., 2007; Endo K. ve ark., 2006; Bayhan H. ve ark., 2002; Sönmezoğlu K., 2005).

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 (Bayhan H. ve ark., 2002; Sönmezoğlu K., 2005)

Kanserli dokular FDG-PET'de kanser hücrelerinin artan glukoz tüketimini yansıtan pozitif sıcak noktalar şeklinde izlenirler (Endo K. ve ark., 2006). 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 belirteçtir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak “Maksimum Standart Uptake değeri”(SUV<sub>max</sub>) adı verilen semikantitatif bir parametre elde edilir (Rosenbaum SJ. ve ark., 2008; Rosenbaum SJ. ve ark., 2006; Endo K. ve ark., 2006; Bayhan H. ve ark., 2002)

$$SUV_{maks} = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mci/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mci) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

Tümör çapı, tümör heterojenitesi, kan glukoz düzeyi, FDG enjeksiyonundan sonra geçen süreye bağlı olarak SUV değişir (Endo K. ve ark., 2006).

#### **2.2.3.6.8. BT kolonografi**

Barsak hazırlığı ve barsakların havayla şişirilmesi sonrası alınan BT cihazındaki görüntülerin üç boyutlu rekonstruksiyonu yapılarak, sanal endoskopik görüntülemenin yapılabildiği bir yöntemdir. Rekonstruksiyondan sonra hekim tüm kolorektal sistemi diğer organlardan ayırarak dıştan ve içten kendisinin ya da görüntünün konumunu değiştirerek değerlendirebilmekte ve lümen içerisinde sanal olarak dolaşabilmektedir. Bu sırada incelenen alanın aksiyel görüntüsünü de izleyebilmekte, bir lezyon ile karşılaştığında boyut ve dansite değerleri alınarak yorum yapılabilmektedir. Lümen ve mukozaya istenilen renk kodlaması yapılarak çift kontrastlı kolon grafisine benzer görüntü kontrastı yaratılabilmektedir. Günümüzde tarama testi olmaktan daha çok, tıkanıklık yaratan kolorektal kanser hastalarında ileri inceleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. İnceleme sırasında hastanın maruz

kaldığı yüksek X ışını düzeyi ve bunun da malign lezyonları indükleyebileceği bilgisi şu aşamada yöntemin rutin tarama testi olarak kullanılabilmesini engellemektedir (Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007). Kolonoskopiye üstünlüğü noninvaziv olması, sedasyona gerek olmaması, daha düşük maliyet, önemli ekstrakolonik anormallik tespiti ve lezyonun daha doğru lokalize edilmesidir. En temel dezavantajı biopsi alınmamasıdır. İnkomplet kolonoskopi durumunda, kolonoskopide komorbid faktörleri olan (warfarin kullanımı, pulmoner fibroziste veya sedatiflere alerji ) veya diğer tarama yöntemlerini reddeden hastalarda da tercih edilebilir (Gollub MJ. ve ark., 2007; Pijl ME. ve ark., 2002; Hekimoğlu ÖK. ve ark., 2007).

### **2.2.3.6.9. Tümör belirleyiciler**

#### **2.2.3.6.9.1. Karsino Embriyonik Antijen**

Karsinoembriyonik antijen (CEA) immünglobulin süper ailesinden, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Karboksi ucundaki hidrofobik bölge yardımıyla hücre membranına bağlanır. Hücre adezyonunda, immünitede ve apoptozda rol alan bir moleküldür. Homofilik ve heterofilik adezyon yeteneğinden dolayı metastaz oluşumunda da rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan birçok araştırma kolorektal kanserli hastalarda CEA düzeylerinin, sağlıklı bireylere oranla çok daha fazla arttığını göstermektedir (Oğuz H. ve ark., 2004). Buna karşılık her 1000 vakada 250 yalancı pozitif vaka bulunması dolayısıyla National Institute of Health (NIH) ve Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) tarafından yapılan panellerde CEA tarama testi olarak kabul edilmemiştir. Kolorektal kanserler için spesifik bir tümör belirleyicisi değildir. Akciğer, meme, mide ve pankreas kanserlerinde de değeri yükselmektedir (Menteş BB. ve ark., 2004). Tümörlü kişileri taramada veya benign hastalıkların malignlerden ayrılması amacıyla kullanılamaz (Sayek İ., 1996). Selim karaciğer hastalıklarında ve sigara içen kişilerde normal sınıra göre yüksek CEA düzeyleri belirlendiği için tanıdaki yeri, teşhisi konmuş bir kolorektal kanserli hastanın tedavi öncesi değerinin bilinmesi yönünden yararlıdır CEA'nın prognozdeki önemi yüksek düzeyiyle evrelemeyi doğrulamasıdır. En yararlı olduğu yer hastaların tedaviye verdiği yanıtın izlenmesi ve kanserin erken rekürrensini saptanmasıdır. Cerrahi sonrası 6 hafta içinde normal sınırlara dönen CEA düzeyi prognoz açısından değer taşımaktadır. Tümörün tam rezeksiyonundan 6 hafta sonra CEA düzeylerinin normale

dönmesi beklenir. Cerrahi sonrası artmış CEA düzeyi, tümör rekürrensini veya metastaz varlığını düşündürmektedir. CEA ölçümlerinin en yararlı klinik uygulaması ameliyattan sonra rekürrenslerin erken tanısı olmuştur. Ancak birçok değişik durumda serum CEA düzeylerinin etkilenebileceği göz önünde bulundurularak sonuçların klinik ve diğer laboratuvar ölçümlerinin ışığında değerlendirilmesi gerekmektedir. İleri evre kolorektal tümürlü hastalarda kemoterapinin amacı yaşam süresini uzatmak, semptomları kontrol altında tutabilmek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. CEA bu süreç zarfında kontrol faktörü olarak kullanılabilir. Düşen CEA düzeyi hastanın geleceği açısından ümit verici olurken, yükselen değerler hastalığın ilerlediğini gösterir. Kolorektal kanserlerde cerrahi öncesi CEA düzeylerinin bilinmesi ve karaciğer metastazının belirlenebilmesi için CEA takip testi olarak kullanılmalıdır (Sayek İ., 1996; Menteş BB. ve ark., 2004; Oğuz H. ve ark., 2004).

#### **2.2.3.6.9.2. Karbohidrat Antijen 19-9**

Gastrointestinal tümörlerde CEA'dan sonra en sık kullanılan tümör belirleyicidir. Müsin içeren sialillenmiş- Lewis A pentasakkarid epitopudur. Kolorektal kanserin tanısında ve hastanın takibinde önemi sınırlıdır. Ameliyat öncesi yüksek düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (Oğuz H. ve ark., 2004).

#### **2.2.3.7. Kolorektal Kanserlerde 18F-FDG PET- BT Kullanımı**

FDG-PET kolorektal kanserlerin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik kolorektal kanserlerde relaps ve metastazların cerrahi rezeksiyonu öncesi evrelemesinde, açıklanamayan karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliğinde relaps veya metastatik hastalığın lokalizasyonunda, tedavi sonrası rezidüel hastalığın belirlenmesinde neoadjuvan tedavide tümör cevabının belirlenmesinde ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmada kullanılabilir. Bu yöntem sayesinde kanser hücrelerinde meydana gelen metabolik değişiklikleri ölçmek veya karşılaştırmak mümkün olabilmektedir. Kombine PET-BT ile FDG tutan hipermetabolik tümörlerde doğru anatomik yerleşimin belirlenmesi mümkün olabilmektedir.

### **2.2.3.7.1. Tam ve Cerrahi Öncesi Evreleme**

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 %43'tür (Zealley IA. ve ark., 2001). Şu an için seçilmiş hastalarda yapılacak evreleme dışında, primer odağın saptanması amacıyla FDG-PET önerilmemektedir (Tzimas GN. ve ark., 2004). İlk evreleme sırasında FDG-PET'in nodal tutulumu göstermedeki başarısı; mikrometastazları gösterememesi ve mevcut sistemlerin rezolüsyon gücü nedeni ile düşüktür (Esteves FD. ve ark., 2006). Küçük hacimli peritoneal ve mezenterik metastazlar BT ile sıklıkla kaçırılırken, FDG-PET ile çok küçük hacimli olan (< 1 cm) lezyonların dışındakiler rahatlıkla saptanabilmektedir (Zealley IA. ve ark., 2001). Ciddi komorbiditeye bağlı artmış cerrahi risk altındaki hastalarda gereksiz cerrahiye engellemek için uzak metastaz araştırılmasında FDG PET kullanımını faydalıdır (Esteves FD. ve ark., 2006).

İleri evre hastalarda kemoterapi öncesi yapılan, bazal PET incelemesi tedaviye cevabın değerlendirmesinde büyük kolaylık sağlayacağından, bu endikasyonla kullanılabilir (Llamas-Elvira JM. ve ark., 2007).

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

Kolorektal kanserlerde nüks sıklıkla cerrahi sonrası ilk 4 yılda gelişir (Esteves FD. ve ark., 2006). İlerideki tedaviye kılavuzluk etmesi nedeniyle kolorektal kanserli hastalarda yeniden evreleme çok önemlidir. İzole karaciğer metastazı, bu olguların yaklaşık dörtte birinde izlenir ve kütatif rezeksiyon imkânı sunar (Esteves FD. ve ark., 2006). Lezyon sayısı, boyutu ve yerleşimi ise cerrahi için belirleyici faktörler olup, karaciğer dışı hastalık varlığında cerrahi kontraendikedir (Esteves FD. ve ark., 2006). Üst batın US genel hassasiyetinin düşük olması nedeni ile kütatif tedavi öncesi uygun bir seçenek değildir. Bu amaçla kullanılan BT ise karaciğer lezyonları, yeterince büyümemiş metastatik lenf nodları ve küçük hacimli peritoneal hastalığı saptamada yetersizdir, ayrıca cerrahi sonrası değişiklik ile lokal nüksü ayırt etmede güçlük olabilmektedir (Zealley IA. ve ark., 2001). Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı dönemlerde var olan metabolik değişikliği gösterebilmesi FDG-PET' in BT' den daha doğru sonuçlara ulaşmasının başlıca nedenidir (Bipat S. ve ark., 2005).

FDG-PET'in kullanılması, nüksün erken gösterilmesi ve tedaviye erken başlanmasını sağlar. Uzak metastaz ya da peritonitis karsinomatozisin gösterilmesiyle de gereksiz cerrahi önlenmiş olur (Tzimas GN. ve ark., 2004).

### **2.2.3.7.3. Karaciğer Metastazları**

Beş yıllık sağ kalımın %50'ler düzeyine kadar çıkabildiği metastatik kolorektal kanserli olgularda, mortalitenin başlıca nedeni karaciğer metastazlarıdır.

Parsiyel karaciğer rezeksiyonu düşünülen hastaların çoğunda karaciğer dışı hastalık araştırılması amacıyla BT kullanılmaktadır. Ancak gerek laparotomi sırasında fark edilen yaygın hastalık, gerekse takipte; kısa süre sonra ortaya çıkan karaciğer ya da karaciğer dışı nüks hastalıklar, gereksiz cerrahinin önlenmesi amacıyla daha etkin bir cerrahi öncesi görüntülemeye ihtiyaç duyurmaktadır. FDG-PET en belirgin karaciğer dışı lezyonlardaki yüksek hassasiyeti olmak üzere, kolorektal kanserli hastalarda konvansiyonel yöntemlere göre daha üstündür ve muhtemel cerrahi yaklaşımı anlamlı ölçüde azaltmaktadır (Wiering B. ve ark., 2005).

### **2.2.3.7.4. Yüksek CEA düzeyi ve FDG-PET**

Serum CEA düzeyi diğer tüm tanı metotlarından ve semptomlardan daha önce nüks hastalığı gösterebilmektedir (Graham RA. ve ark., 1998). Ancak lokorejyonel nüks ve akciğer metastazlarındaki hassasiyeti ne yazık ki karaciğer metastazlarındaki kadar yüksek değildir (Esteves FD. ve ark., 2006). Konvansiyonel yöntemler CEA yükselmesini takiben ancak 3-9 ay sonra nüksü lokalize edebilirler (Esteves FD. ve ark., 2006). CEA yüksek olgularda FDG-PET konvansiyonel yöntemlere göre daha hassas bir yöntem olup, serum CEA düzeyi yüksek, konvansiyonel yöntemlerin bir odak gösteremediği nüks hastalarının %65- 75'inde FDG-PET ile nüks hastalık lokalize edilebilmektedir (Kalff V. ve ark., 2002). PET' in yüksek CEA varlığında pozitif öngörü değeri %89-95, negatif öngörü değeri ise %85-100 düzeylerindedir (Esteves FD. ve ark., 2006). FDG-PET bu hasta grubunda cerrahiden fayda görecektir lokalize hastalık ile gereksiz cerrahi uygulanacak ileri evre hastalığı da ayırt edebilmektedir.

Diğer yandan normal serum CEA düzeylerinde bile FDG-PET ile nüks hastalık saptanması, PET'in CEA ölçümünden daha hassas bir yöntem olabileceğine işaret etmektedir (Kostakoglu L. ve ark., 2003).

#### **2.2.3.7.5. 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 (Tzimas GN. ve ark., 2004).

#### **2.2.3.7.6. Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi**

FDG PET-BT'nin tedaviye cevap takibinde en faydalı olduğu yer, ileri evre kolorektal kanserli hastalardır (Kostakoglu L. ve ark., 2003). 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 (Reimer P. ve ark., 2001).

##### **2.2.3.7.6.1. Tedavi Sırasında Erken Cevabın Değerlendirilmesi**

FDG-PET ile tedavinin henüz ilk kürlerinde tedaviye cevaplı-cevapsız hasta ayırımı ve uzun dönem prognoz tayini yapılabilmektedir (Esteves FD. ve ark., 2006). Erken cevap değerlendirilirken değerlendirme kriterleri tedavi sonrası değerlendirmeye göre farklılık gösterir. Burada hedef normo-metabolik lezyon görmek değildir. Lezyonda hala hipermetabolizma izlenebilir ve değerlendirme, tedavi sırasında lezyondan ölçülen SUV (standart tutulum değeri) değerinin tedavi öncesi değerine göre “%” cinsinden azalması ile yapılır. Kabul görmüş net bir sınır olmamakla birlikte, azalmanın %36- 65 düzeyinde olması cevap için yeterli sayılabilir (Esteves FD. ve ark., 2006).



#### **2.2.3.7.6.2. Tedavi Sonrası Cevabın Değerlendirilmesi**

Amaç, tedavi tamamen bittikten sonra rezidü/nüks hastalık varlığının değerlendirilmesidir. Bu aşamada anatomik görüntüleme yöntemleri tedaviye ikincil değişiklikler (nekroz, inflamasyon, vb.) nedeniyle rezidü/nüks ile tümör dokusunun ayırımında yetersiz kalmaktadır (Kahn H. ve ark., 1997). Burada FDG-PET çekilirken de dikkat edilmesi gereken durum, tedavi sonrası gelişebilecek benign metabolizma artışlarının ortadan kalkması için yeterli süre bekleme gerekliliğidir. Bu süre ne kadar uzun olursa FDG- PET incelemesinin özgünlüğü de o kadar yüksek olacaktır. Kemoterapi sonrası için önerilen ideal bekleme süresi yaklaşık 4- 5 hafta iken, radyoterapi için bu süre yaklaşık 6 aydır (Kostakoglu L. ve ark., 2003). Tedavi sonrası cevabın değerlendirilmesinde genellikle karmaşık analizlere gerek yoktur. Cevap için görsel olarak lezyonda geri plan ile benzer düzeyde metabolizmanın izlenmesi gereklidir.

#### **2.2.3.7.6.3. Tedavi Yaklaşımında Değişiklik**

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, hastaların yaklaşık üçte birinde tedavi yaklaşımı FDG-PET sonrası değişmiştir (Huebner RH. ve ark., 2000). Benzer şekilde karaciğer metastazı nedeniyle cerrahi rezeksiyon düşünülen hastaların beşte birinde klinik yaklaşım PET sonrası değişmektedir (Kostakoglu L. ve ark., 2003). FDG-PET sonrası oluşan değişiklikler; çoğunlukla yaygın hastalık gösterilmesi nedeniyle küratif olmayan tedavilere geçilmesi şeklindedir (Kostakoglu L. ve ark., 2003).

#### **2.2.3.7.6.4. Kanser hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde anatomik kriterler**

Moertel ve Hanley, 1976 (boyutta %50< değişiklik) (Moertel CG. ve ark., 1976)

World Healty Organization (WHO), 1979 (boyutta %50< değişiklik) (Miller AB. ve ark., 1981) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), 2000 (boyutta %30< azalma veya %20< artış) (Therasse P. ve ark., 2000)

RECIST 1.1, 2009 (boyutta %30< azalma veya %20< artış) (Wahl RL. ve ark., 2009)

#### **2.2.3.7.6.5. Kanser hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde metabolik kriterler**

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 1999 (SUV'da %25< artma veya %15- 25< azalma veya FDG tutulumunun boyutunda %20< artış) (Young H. ve ark., 1999)

PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST), 2009 (SUL peak'de %30<azalma veya %20< artış) (Wahl RL. ve ark., 2009)

#### **2.2.3.8. Tedavi**

Kolorektal kanserlerin standart tedavisi cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi yardımcı tedavi yöntemleridir.

##### **2.2.3.8.1. Cerrahi tedavi**

Primer kolon kanserlerinin rezeksiyonunda cerrahi amaç yeterli proksimal ve distal sınır bırakacak şekilde normal kolon dokusuyla birlikte tümörün bir bütün olarak çıkarılmasıdır. Birincil tümörün yapışıklık gösterdiği komşu dokular da tümüyle ya da kısmi olarak yeterli radyal sınır elde edilecek şekilde çıkarılmalıdır. Lenf nodu invazyon durumunun uygun şekilde değerlendirilebilmesi için bölgesel lenf nodları da çıkarılmalıdır. Doğru evreleme için en az 12 adet bölgesel lenf nodu patolojik olarak değerlendirilmelidir. Bu sayede yanlış “negatif nodal hastalık” kararı en alt düzeyde tutularak adjuvan kemoterapiye karar verilebilir (Galizia G. ve ark., 2004).

Cerrahi tedavi tümörün evresine göre değişir. Uzak organ metastazı olmayan tümörlerde küratif radikal rezeksiyon uygulanır. Kolorektal kanserlerin %25 kadarında başvuru esnasında, %50'sinde ise 5 yıl içinde karaciğer metastazı saptanır. Karaciğer ve akciğer metastazlarında rezeksiyon için kesin bir kontrendikasyon yoktur hatta aksine primer tümör rezeksiyonu ile beraber mümkünse metastatik kitlenin de çıkarılması gerektiği görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır. Evre IV tedavi edilmeyen olguların ortalama yaşam süresi 5 ay, 3 yıllık yaşam süresi %20 ve 5 yıllık yaşam süresi %1-2'dir (O'Connell J. ve ark., 1998; Elkablawy AM. ve ark., 2001). Tümör yerleşimi çekum ve çıkan kolonda ise sağ hemikolektomi ile çıkartılması uygundur.

Transvers kolon yerleşimli tümörlerde ise sağ ve sol yakınlığına göre genişletilmiş sağ/sol hemikolektomi uygulanmalıdır. Sigmoid kolon yerleşimli tümörlerde sigmoid kolektomi yeterli görülmektedir. Rektum kanserlerinde ise uzun yıllardır uygulanan total mezorektal eksizyon nüks oranlarını azaltmada ve sağkalımı uzatmada altın standart olarak uygulanmaktadır (Wibe A. ve ark., 2002). Bu prosedürde rektum ve mezorektum bir lenfovasküler yapı olarak sağlam fascia propia ile beraber çıkarılmaktadır. Son yıllarda hem sfinkter fonksiyonlarını korumak hem de lokal nüks oranlarını azaltmak amacı ile neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamaları ön plana çıkmaktadır. Laparoskopik uygulamalar kolon cerrahisinde daha ön planda olmak üzere rektum cerrahisinde de uygulanabilmektedir. Özellikle orta rektum yerleşimli tümörlere 1-2 cm lik distal mukoza marjin sağlanarak low-anterior rezeksiyon uygulanmaktadır. Distal rektum yerleşimli tümörlere ki anal verge den 5 cm mesafe de olan tümörler için kullanılır; abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktadır. Bu rezeksiyon sonucunda kalıcı kolostomi, sfinkter fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır.

#### **2.2.3.8.2. Kemoterapi**

Kolon kanserli hastaların yaklaşık üçte biri tanı anında küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş durumdadır. Kalanların yarısı ise potansiyel küratif cerrahi tedaviye rağmen nüks etmektedir. Bu durum, adjuvan olarak etkin bir kemoterapi uygulamasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kanseri tam olarak rezeke edilmiş hastalarda en önemli prognostik faktör patolojik evre olup, bunu serozal penetrasyon, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon izlemektedir (Kendal WS. ve ark., 2002).

Erken evrelerde cerrahi tedavi yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavilerin eklenmesi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde uzama sağlanmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin evre III kolorektal kanserli hastalarda hastalık nüksü ve hastalığa bağlı ölüm riskinde sırasıyla yaklaşık %40 ve % 33 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (Compton C., 2003; McKay JA. ve ark., 2002).

Küratif cerrahi rezeksiyon sonrasında nüks ve metastazların önlenmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak adjuvan kemoterapinin lenf nodu

tutulumu olan hastalarda etkili olduğu, lenfatik tutulumun olmadığı olgularda ise prognozu değiştirmediği ileri sürölmektedir (Compton C., 2003).

Günümüzde kolorektal kanser tedavisinde en çok kullanılan kemoterapötik ajan 5-fluorouracil (5-FU) dir. Son yıllarda 5-FU tabanlı İrinotekan (FOLFİRİ) ve Oxaliplatin içeren kombinasyon rejimleri (FOLFOX) kolon kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Kemoterapötik ajanlara, Amerikan İlaç Komitesi tarafından metastatik kolorektal kanserli olgularda kullanımına onay verilen ilk anti-anjiogenik ajan (Vasküler Endotelial Growth Faktör'e karşı elde edilmiş monoklonal antikor) Bevacizumab'ın eklenmesi kolon kanserlerinin adjuvan tedavilerinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur.

#### **2.2.3.8.3. Radyoterapi**

Adjuvan radyoterapi ile amaç lokal rekürensini azaltmak ve sağkalımı artırmaktır. Bununla birlikte adjuvan radyoterapinin erken ve geç etkileri ile maliyeti göz önüne alındığında hangi hasta grubunun bu tedavilerden yarar göreceğinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Kolon kanserlerinde rezeksiyondan sonra lokorejiyonel nüks riski hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Barsak duvarı ile sınırlı tümörü olan olgularda rezeksiyonu izleyen dönemde lokal nüks olasılığı düşüktür. Bu nedenle kolon kanserlerinde erken evrelerde cerrahi işlem sonrası ek bir tedavi yapılmasına gerek yoktur. Modifiye Astler Coller (MAC) evrelemesine (tablo 8) göre A, B1 ve C1 olgularda lokal nüks %0- 3, B2 de ise %10'dur. Bu olgularda radyoterapi uygulanması düşünülemez. Ancak lokal ileri rezektabl tümörlerde lokal nüks olasılığı daha fazladır. MAC B3, C2 ve C3 tümörlerde yalnız cerrahi ile lokal nüks oranları %36-53'tür. Retrospektif çalışmalar bu evrelerdeki olgularda radyoterapinin rektum kanserlerinde lokorejiyonel nüksleri azalttığı, riskli hastalarda da hastaliksız sağkalımı arttırdığını göstermiştir (Galizia G. ve ark., 2004).

**Tablo 8.** Modifiye Astler Coller sınıflaması

Stage A	Mukozada sınırlı
Stage B1	Muskularis propriya invazyonu var, lenf nod tutulumu yok
Stage B2	Subserozal yayılım mevcut (rektal kanserlerde perirektal dokularda tutulum), lenf nod tutulumu yok.
Stage B3	Etraf dokularda tutulum mevcut (rektal kanserlerde pelvik organ tutulumu), lenf tutulumu yok
Stage C1	Muskularis propriya invazyonu var, lenf nod tutulumu var
Stage C2	Subserozal yayılım mevcut (rektal kanserlerde perirektal dokularda tutulum), lenf nod tutulumu var
Stage C3	Etraf dokularda tutulum mevcut (rektal kanserlerde pelvik organ tutulumu), lenf nodu tutulumu var
Stage D	Uzak metastatik yayılım

#### **2.2.3.8.4. Radyofrekans ablasyon**

Radyofrekans (RF), elektromanyetik spektrumun bir parçası olup 10kHz ile 900MHz arasında değişen yüksek frekansta ve geniş bir enerji aralığına sahiptir. RF dalgaları uzun dalga boyunda olup düşük enerjilidir. Tedavide 200-1200 kHz arasındaki frekanslar kullanılmaktadır (Huntoon RD., 1937). Isı oluşumu hücre içi suyun buharlaşmasına neden olarak koagülasyon nekrozu oluşturur ( Huntoon RD., 1937; Delis S. ve ark., 2006). RF ablasyon, hastalığın yeri ve uzanımı ya da eşlik eden hastalıklar nedeniyle karaciğer rezeksiyonu ya da transplantasyonun uygun görülmediği hastalarda uygulanır. İşlem sırasında elektrod normal karaciğer parankiminden geçirilerek hedefteki tümörü tamamen ablasyona uğratacak şekilde yerleştirilir. Dokuya 90°C üzerinde 5-12 dakika süreyle ya da impedans hızla yükselene kadar ablasyon uygulanır. Boyutları 3cm'in üzerinde olan lezyonlar için işlem birkaç kere tekrarlanabilir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması**

Mayıs 2009 –Ocak 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirilen kolorektal kanser tanılı 319 hastaya ait toplam 489 PET / BT görüntüleme (vaka) çalışmaya dahil edildi. Vakalar evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıt olarak üç gruba ayrıldı.

Her bir gruptaki vakalara ait görüntüleme ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için tıp fakültesi hastanesi dijital hasta veri tabanı kullanıldı. PET / BT görüntüleme raporları ile birlikte sistemde bulunan patoloji sonuçları, yakın tarihli ( $\pm 3$  ay) abdomen MR, toraks BT, abdomen BT raporları ve tümör belirteç (CEA ve Ca19-9) verileri incelendi. Raporlar lokorejyonel yayılım ve uzak metastaz tespiti açısından incelendi.

CEA ve Ca19-9 değerleri elektrokemilüminesans yöntemi ile (E 170 module for modular analytics, Roche Diagnostics ) ölçüldü. CEA için normal değer aralığı 0-4,3 ng/mL , Ca19-9 için ise 0-37 U/ml olarak alındı.

#### **3.2. PET/BT Görüntüleme**

Çalışmamızda yer alan hastalara anabilim dalımızda kullanılan Siemens Biograph True Point PET/BT cihazı ile PET/BT görüntüleme uygulandı. Hastalar randevularına en az 4 saat olmak üzere aç olarak geldiler. Oral non-iyonik iyot içerikli kontrast madde 1 litre su içine konularak hastalara içirildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce laboratuvara gönderilen kan örneklerinden ve parmak kanından glukometre ile tüm hastaların kan glikoz düzeyleri saptandı. Enjeksiyon öncesinde hastaların sakin ve rahat olacakları odalara alınarak dinlenmeleri sağlandı. Gerekli görülen durumlarda rahatlamalarını sağlamak amacıyla hastalara 0,5 mg Alprazolam verildi. Kan glukoz düzeyleri 180 mg/dL'nin altında olan hastalara 0,15–0,20 mCi/kg  $F^{18}$ -FDG intravenöz olarak enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası radyofarmasötik biyodağılımının ideal bir şekilde tamamlanması için hastalar hareket etmemeleri ve konuşmamaları açısından uyarıldı. 45-60 dakikalık bir bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET/BT yatağına alındı. Önce kılavuz

topogram görüntüleri, ardından genelde verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin (gerekli bazı olgularda tüm vücudun) kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri elde edildi. Görüntüleme her bir yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde ortalama 7-8 pozisyonda, toplam yaklaşık 20-25 dakikada tamamlandı. Gerekli görüldüğünde bazı vakalarda bölgesel geç görüntüleme yapıldı. Ancak tüm SUV<sub>max</sub> ölçümlerinde sadece standart görüntüleme değerleri esas alındı. PET / BT görüntüleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 5 nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilerek yorumlandı.

### **3.3. MR ve BT görüntüleme**

Manyetik Rözenans görüntülemeler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla Siemens Magnetom Symphony Maestro Class cihazı ile gerçekleştirilmiş olup 2 radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek yorumlandı. Bilgisayarlı tomografi çekimleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, çok kesitli BT cihazları ile (Aquilion ve Activion 16, Toshiba) gerçekleştirilmiş olup iyot içerikli kontrast madde enjeksiyonu otomatik BT enjektör (Ulrich CT motion enjeksiyon sistemi) ile yapıldı. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri 4 radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek yorumlandı.

### **3.4. Veri Analizi**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS ver. 15 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların METSUV, Ca19-9 ve CEA değerlerinin normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Bu değişkenler normal dağılıma uymadıklarından birbirleriyle olan korelasyonun analizinde Spearman Rho korelasyon testi kullanıldı. PET, MR, BT ve tümör belirteçlerine göre pozitif, negatif ve şüpheli şeklinde değerlendirilen tanılar arasındaki uyum Cohen'in Kappa Katsayısı hesaplanarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için hata düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kolorektal kanser tanılı 319 hastaya uygulanan 487 PET/BT incelemesi üç grup halinde değerlendirildi. Yeniden evreleme grubundaki 153 hastaya 203 PET / BT; evreleme grubundaki 57 hastaya, 57 PET / BT ve tedaviye yanıt grubundaki 109 hastaya, 227 PET / BT çekimi uygulanmıştı. Her bir grupta hasta başına düşen PET / BT sayısı hesaplandığında en yüksek oranın tedaviye yanıt grubunda olduğu görüldü (tablo 9).

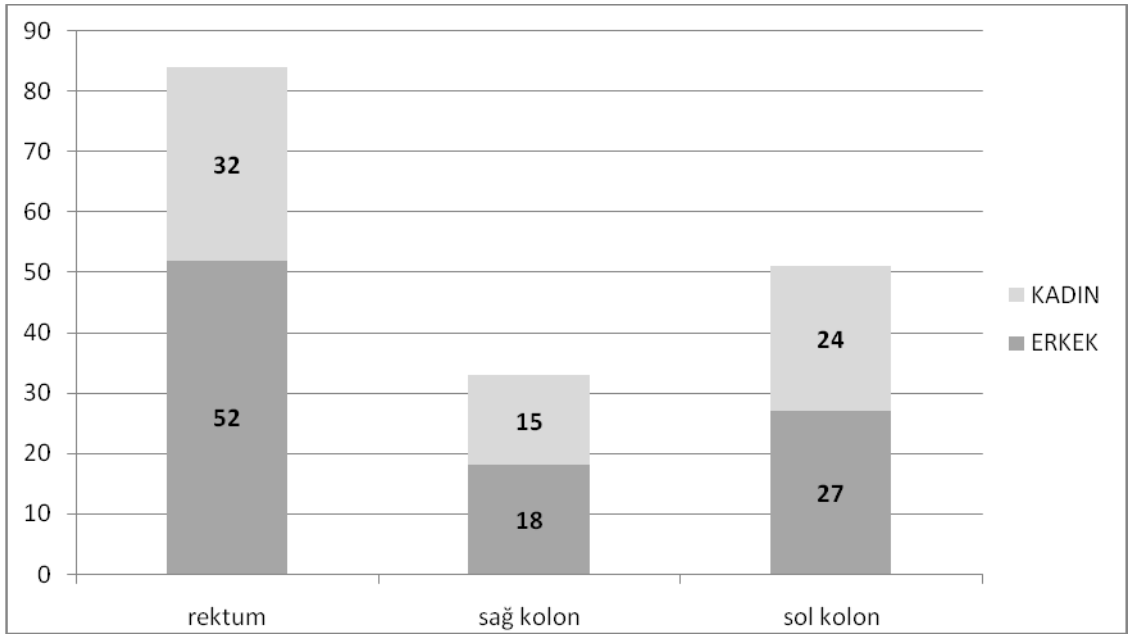
**Tablo 9:** Her bir grupta hasta ve PET / BT görüntüleme sayıları arasındaki ilişki

<b>Endikasyon grubu</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>PET / BT Çekim Sayısı (%)</b>	<b>Oran</b>
<b>Yeniden Evreleme</b>	153	203 (41,7)	1,32
<b>Tedaviye Yanıt</b>	109	227 (46,6)	2,08
<b>Evreleme</b>	57	57 (11,7)	1,00
<b>Toplam</b>	319	487 (100)	1,52



## 4.2. Yeniden Evreleme

Yeniden evreleme amacıyla PET / BT görüntüleme uygulanan 203 vakanın 121'i erkek (ortalama yaş 63,21±10,64), 82'si kadın (ortalama yaş 60,06±13,57) idi . Primer tümör lokalizasyonuna göre, vakaların 84'ü (%41,3) rektumda , 51'i (%25,1) sol kolonda, 33'ü (%16,2) sağ kolonda idi, 35 (%17,4) vakada ise primer tümör lokalizasyonuna ait bilgiye ulaşılamadı (şekil 8). Histopatolojik verilere göre vakaların 136'sı (%86,9) adenokarsinom, 24'ü (%11,8) müsinöz adenokarsinom, 3'ü (%1,4) taşlı yüzük hücreli karsinom, birer (%0,5) vaka da apendiks müsinöz adeno karsinom, epidermoid karsinom ve indiferansiye karsinom olarak raporlanmıştı, 37 (%18,2) vakada ise detaylı histopatolojik veriye ulaşılamadı (tablo 10).



**Şekil 8:** Yeniden evreleme vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı

**Tablo 10:** Yeniden evreleme vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılım

<b>Histopatolojik Tip</b>	<b>N (erkek)</b>	<b>N (kadın)</b>
Adenokarsinom	75	61
Müsinöz adenokarsinom	10	14
Taşlı yüzük hücreli karsinom	3	0
Apendiks müsinöz adenokarsinom	1	0
Epidermoid karsinom	1	0
İndiferansiye karsinom	1	0

Klinik takip sürecinde PET / BT çekilen 203 vakanın 60'ında (%29,5) MR, 107'sinde (%52,7) toraks ve/veya abdomen BT görüntüleme de uygulanmıştı (tablo 11). Yeniden evreleme vakalarının 169'unda (%83,2) PET / BT görüntüleme de metastaz tespit edilmiş iken, BT ve/veya MR uygulanan 142 vakanın 65'inde (% 45,7) metastaz vardı. PET / BT de metastaz saptanan 76 vakanın 51'inde (%67,1) BT ve/veya MR 'de metastatik lezyon tespit edilmişken, 10'u (%13,1) negatif, 15'i (%19,7) ise şüpheli olarak yorumlanmıştı. Öte yandan BT ve/veya MR görüntüleme de metastaz raporlanan 65 vakanın 51'inde (%78,4) PET / BT inceleme ile de metastatik lezyon saptandı. Bu vakaların 4 'ü (%6,1) PET / BT negatif, 10 'u (%15,3) ise şüpheli olarak raporlanmıştı (tablo 12).

**Tablo 11:** PET / BT'si çekilen 203 yeniden evreleme vakasının MR ve BT çekim sayıları

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>MR çekilmiş</b>	<b>MR çekilmemiş</b>	<b>Toplam</b>
<b>BT çekilmiş</b>	25	82	107
<b>BT çekilmemiş</b>	35	61	96
<b>Toplam</b>	60	143	203

**Tablo 12 :** Yeniden Evreleme vakalarında PET/BT ile MR ve BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>PET/BT pozitif</b>	<b>PET/BT negatif</b>	<b>PET/BT şüpheli</b>
<b>BT ve/veya MR pozitif</b>	51	4	10
<b>BT ve MR negatif</b>	10	25	12
<b>BT ve/veya MR şüpheli</b>	15	8	7

Primer tümör lokalizasyonuna göre rektum vakalarının %88'inde (84 vakanın 74'ü) , sol kolon vakalarının %78,4'ünde (51 vakanın 40'ı) ve sağ kolon vakalarının %75,7'sinde (33 vakanın 25'i) PET / BT'de metastaz tespit edilmiş iken, BT ve/veya MR bulguları baz alındığında rektum vakalarının %51,8'inde (56 vakanın 29'u), sol kolon vakalarının %50'sinde (38 vakanın 19'u) ve sağ kolon vakalarının %26,9'unda (26 vakanın 7'si) metastaz vardı (tablo 13 ,14).

**Tablo 13:** Yeniden evreleme vakalarında PET / BT metastaz bulgularının primer hastalık lokalizasyonuna göre dağılımı

Yeniden Evreleme	PET / BT	PET / BT	PET / BT	Toplam
	Metastaz Yok (%)	Metastaz Var (%)	Metastaz Şüpheli (%)	
<b>Rektum</b>	6 (7,1)	74 (88)	4 (4,7)	84
<b>Sol kolon</b>	5 (9,8)	40 (78,4)	6 (11,7)	51
<b>Sağ kolon</b>	4 (12,1)	25 (75,7)	4 (12,1)	33
<b>Primer odak yerleşimi bilinmiyor</b>	3 (8,5)	30 (85,7)	2 (5,7)	35
<b>Toplam</b>	18 (8,8)	169 (83,2)	16 (7,8)	203

**Tablo 14:** Yeniden evreleme vakalarında BT ± MR bulgularının primer hastalık lokalizasyonuna göre dağılımı

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>BT ± MR Metastaz Yok (%)</b>	<b>BT ± MR Metastaz Var (%)</b>	<b>BT ± MR Metastaz Şüpheli (%)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Rektum</b>	13 (23,2)	29 (51,8)	14 (25)	56
<b>Sol kolon</b>	14 (36,8)	19 (50)	5 (13,1)	38
<b>Sağ kolon</b>	12 (46,1)	7 (26,9)	7 (26,9)	26
<b>Primer odak yerleşimi bilinmiyor</b>	8 (36,3)	10 (45,4)	4 (18,2)	22
<b>Toplam</b>	47 (33,1)	65 (45,7)	30 (21,1)	142

Yeniden evreleme gurubunda, 84 rektum vakasının 17'sinde (%20,2) akciğer metastazı ve 26'sında (%30,9) karaciğer metastazı saptanırken, 84 kolon vakasında ise 8 (%9,5) akciğer 18 (%21,4) de karaciğer metastazı vardı (tablo 15).

**Tablo 15:** Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi.

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>Akciğer metastazı</b>	<b>Karaciğer metastazı</b>
<b>Rektum N:84</b>	17 (%20,2)	26 (%30,9)
<b>Kolon N:84</b>	8 (%9,5)	18 (%21,4)

Yeniden evreleme grubunda PET/BT’de karaciğer metastazı saptanan 23 vakanın 6’sında (%10) BT veya MR görüntülemeye karaciğerde lezyon saptanmamış iken BT veya MR’da karaciğer metastazı saptanan 17 vakanın tümünde PET/BT ‘de de lezyon tespit edilmişti (tablo 16).

**Tablo 16:** Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Yeniden Evreleme Karaciğer Metastazı</b>	<b>BT ve/veya MR (+)</b>	<b>BT ve/veya MR (-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	17	6
<b>PET/BT (-)</b>	0	97

Yeniden evreleme grubunda PET/BT’de akciğer metastazı saptanan 11 vakanın 1’inde (%9) BT görüntülemeye akciğerde lezyon saptanmamış iken BT ‘de akciğer metastazı saptanan 11 vakanın 1’inde (%9) PET/BT’de lezyon saptanmamıştı (tablo 17).

**Tablo 17:** Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Yeniden Evreleme Akciğer Metastazı</b>	<b>Toraks BT (+)</b>	<b>Toraks BT (-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	10	1
<b>PET/BT (-)</b>	1	24

Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malignite değerlendirme durumu tablo ile verildi (tablo 18).

**Tablo 18:** Yeniden evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malignite değerlendirme durumu

	<u>PET/BT</u>			<u>BT</u>			<u>MR</u>		
	Pozitif (%)	Şüpheli (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Şüpheli (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Şüpheli (%)	Negatif (%)
<b>Akciğer</b>	28 (13,7)	11 (5,4)	164 (80,9)	11 (25,5)	7 (16,2)	25 (58,1)			
<b>Karaciğer</b>	48 (23,6)	6 (2,9)	149 (73,5)	10 (10,7)	4 (4,3)	79 (84,9)	11 (20,0)	2 (3,6)	42 (76,3)
<b>Lenf nodu</b>	39 (19,2)	20 (9,8)	144 (70,9)	7 (7,4)	10 (10,6)	77 (81,9)	6 (10,3)	1 (1,7)	51 (87,9)
<b>Peritoneal implant</b>	23 (11,3)	16 (7,8)	164 (80,7)	12 (12,9)	15 (16,1)	66 (70,9)	2 (3,5)	1 (1,8)	54 (94,7)
<b>Kemik</b>	13 (6,4)	5 (2,4)	185 (91,1)	1 (1,1)	0 (0)	91 (98,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	56 (96,6)
<b>Diğer*</b>	36 (17,7)	11 (5,4)	156 (76,8)	11 (11,9)	8 (8,6)	63 (68,4)	5 (8,9)	3 (5,3)	48 (85,7)

\*: primer lezyon, rezidü/nüks, diğer metastaz ve insidental malignensiler

Yeniden evreleme grubunda (N=203) 186 vakada (%91,6) CEA ve 185 vakada (%91,1) CA 19-9 düzeylerine bakılmıştı. PET / BT’de metastaz saptanan 105 vakanın 64’ünde (%60,9) CEA pozitif iken, 41’inde (%39,1) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 50 vakanın 18’inde (%36) CEA pozitif iken, 32’sinde (%64) negatifti (tablo 19). PET / BT’de metastaz saptanan 104 vakanın 33’ünde (%31,7) CA 19-9 pozitif iken, 71’inde (%68,3) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 50 vakanın 19’unda (%38) CA 19-9 pozitif iken, 31’inde (%62) negatifti (tablo 20).

**Tablo 19:** Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>PET / BT (+)</b>	<b>PET / BT (-)</b>
<b>CEA (+)</b>	64	18
<b>CEA (-)</b>	41	32

**Tablo 20:** Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>PET / BT (+)</b>	<b>PET / BT (-)</b>
<b>CA 19-9 (+)</b>	33	19
<b>CA 19-9 (-)</b>	71	31

CEA ve/veya CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 187 vaka içerisinde PET / BT’de metastaz saptanan 105 vakanın 67’sinde (%63,8) CEA ve/veya CA 19-9 pozitif iken, 38’inde (%36,2) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 50 vakanın 31’inde (%62) CEA ve/veya CA 19-9 pozitif iken 19’unda (%38) negatifti (tablo 21).

CEA ve CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 93 vakada PET / BT’de metastaz saptanan 68 vakanın 30’unda (%44,1) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 38’inde (%55,9) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 25 vakanın 6’sında (%24) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 19’unda (%76) negatifti (tablo 22).



**Tablo 21:** Yeniden Evreleme grubunda PET / BT ile CA 19-9 ve/veya CEA (N=155) karşılaştırması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA veya CA 19-9 ( + )</b>	67	31
<b>CEA ve CA 19-9 ( - )</b>	38	20

**Tablo 22:** Yeniden evreleme grubunda PET/BT ile CEA ve CA 19-9'nin (N=93) birlikte değerlendirilmesi

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ve CA 19-9 ( + )</b>	30	6
<b>CEA ve CA 19-9 ( - )</b>	38	19

BT ve/veya MR çekilen ve beraberinde serum CEA takibi bulunan yeniden evreleme vakalarında; BT ve/veya MR'de metastaz saptanan 63 vakanın 35'inde (%55,5) CEA pozitif iken, 28'inde (%44,5) negatif idi. BT ve/veya MR'de metastaz saptanmayan 45 vakanın 20'sinde (%44,4) CEA pozitif iken 25'inde (%55,6) negatifti (tablo 23).

BT ve/veya MR çekilen ve beraberinde serum CA 19-9 takibi bulunan yeniden evreleme vakalarında; BT ve/veya MR'de metastaz saptanan 63 vakanın 17'sinde (%26,9) CA 19-9 pozitif iken, 46'sında (%73,1) negatif idi. BT ve/veya MR'de metastaz saptanmayan 46 vakanın 16'sında (%34,7) CA 19-9 pozitif iken 30'unda (%65,3) negatifti (tablo 24).

**Tablo 23:** Yeniden Evreleme vakalarında BT ve/veya MR görüntüleme ile CEA karşılaştırması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>BT ± MR ( + )</b>	<b>BT ± MR ( - )</b>
<b>CEA ( + )</b>	35	20
<b>CEA ( - )</b>	28	25

**Tablo 24:** Yeniden Evreleme vakalarında BT ve / veya MR görüntüleme ile CA 19-9 karşılaştırması

<b>Yeniden Evreleme</b>	<b>BT ± MR ( + )</b>	<b>BT ± MR ( - )</b>
<b>CA 19-9 ( + )</b>	17	16
<b>CA 19-9 ( - )</b>	46	30

Tümör belirteçleri ile kesitsel görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde yeniden evreleme grubunda CEA veya CA 19-9 değerlerinden herhangi birisinde yükseklik saptanan 117 vakanın 76'sında (%64,9) kesitsel görüntüleme metastatik lezyon tespiti edilmişken 24'ünde (%20,5) metastaz yoktu ve 17 vakada (%14,5) şüpheli metastaz bulgusu vardı. Kesitsel görüntüleme metastatik odak saptanan 117 vakanın 41'inde (%35) serum CEA ve CA 19-9 değerleri normal sınırlardaydı (tablo 25).

**Tablo 25:** Yeniden evreleme grubunda tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması.

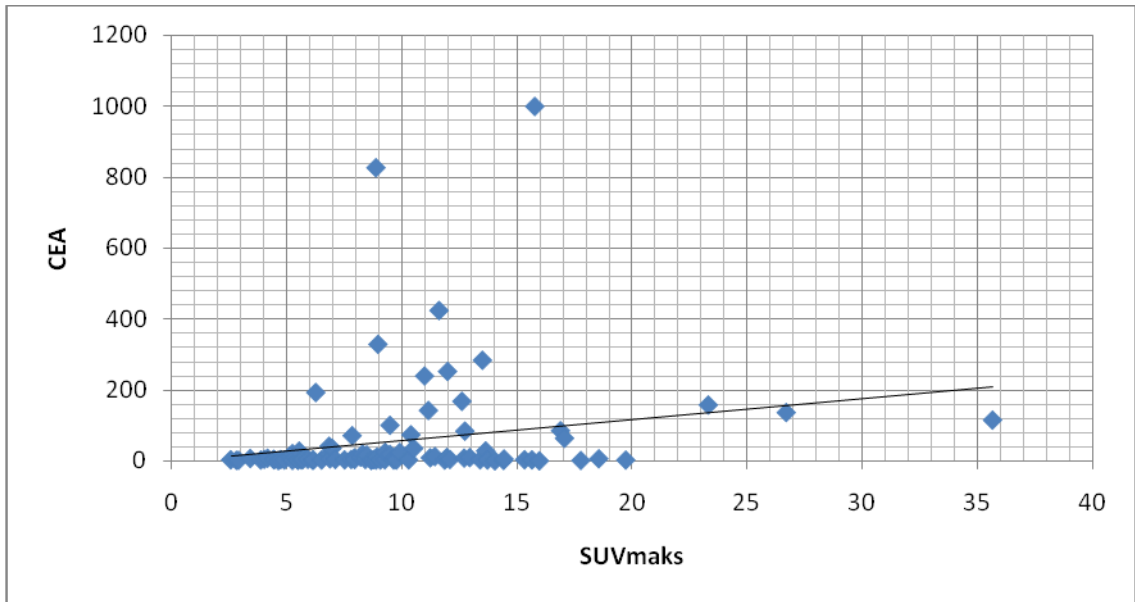
Yeniden Evreleme	PET/BT±MR±BT			
	pozitif	negatif	şüpheli	
CEA	(+)	70	12	13
	(-)	47	26	18
CA 19-9	(+)	37	17	6
	(-)	79	21	25
CEA veya CA 19-9	(+)	76	24	17
	(-)	41	15	14

Serum CEA takibi bulunan vakalar içerisinde PET / BT ile karaciğerde metastaz saptanan 42 vakanın 31'inde CEA pozitif (%73,8) iken 11'inde (%26,2) negatif idi. PET / BT'de karaciğer metastazı bulunmayan 138 vakanın 62'sinde CEA pozitif (%44,9) iken 76'sında (%55,1) negatifi (tablo 26).

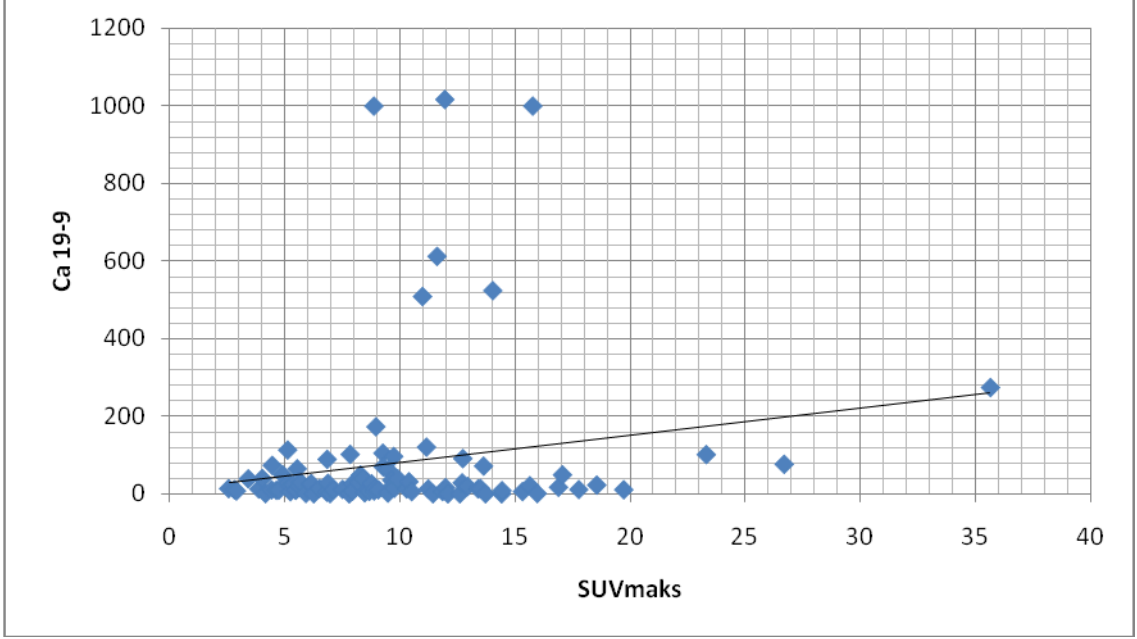
**Tablo 26:** Yeniden Evreleme vakalarında karaciğer metastazı açısından PET/BT ve CEA düzeyleri karşılaştırması

Yeniden Evreleme Karaciğer Metastazı	PET / BT ( + )	PET / BT ( - )
CEA ( + )	31	62
CEA ( - )	11	76

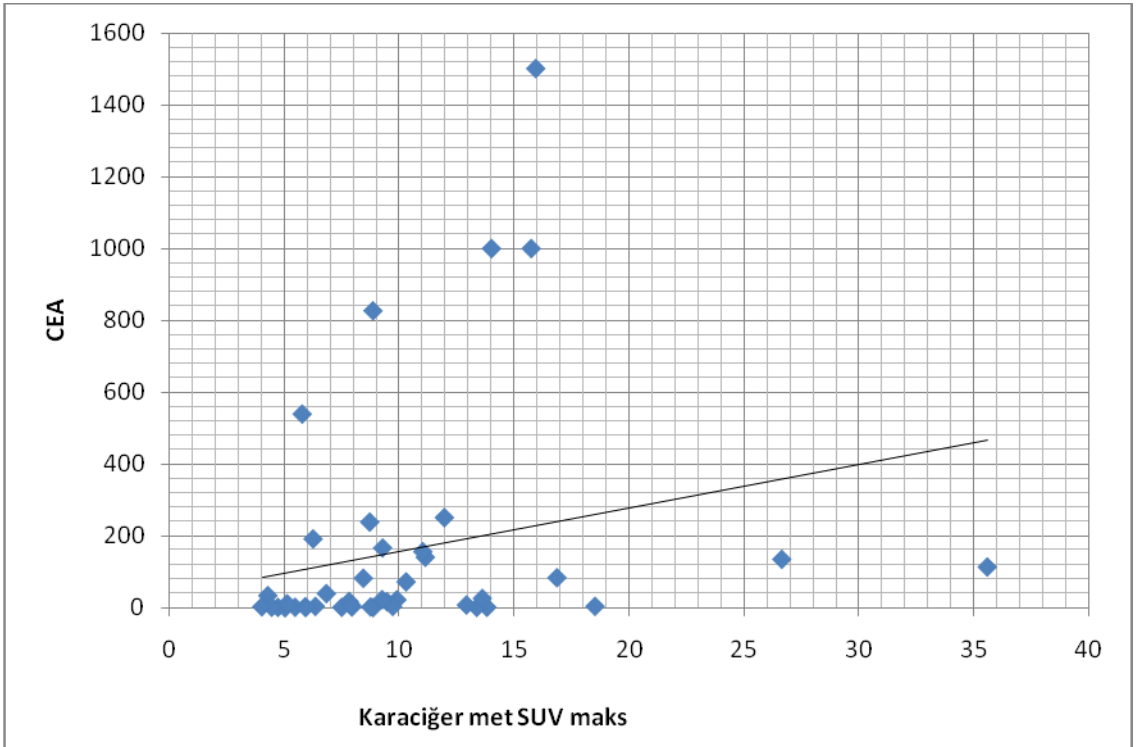
Tümör belirteç düzeyleri ile tüm vücut FDG PET/BT'de saptanan en yüksek SUVmaks değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında SUVmaks ile CEA arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı pozitif yönlü ancak zayıf düzeyde bir korelasyon ( $r=0,34$  ,  $p=0,001$ ) olduğu görüldü. SUVmaks ile CA 19-9 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönlü ve çok zayıf derece bir korelasyon ( $r=0,17$  ,  $p=0,09$ ) vardı. Karaciğer metastazı bulunan vakalarda ise metastazda ölçülen SUVmaks değerleri ile CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir korelasyon ( $r=0,48$  ,  $p=0,025$ ) vardı.



**Şekil 9:** Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT SUVmaks değeri ile CEA değeri arasındaki ilişki



**Şekil 10:** Yeniden Evreleme vakalarında PET / BT SUVmaks değeri ile CA 19-9 değeri arasındaki ilişki



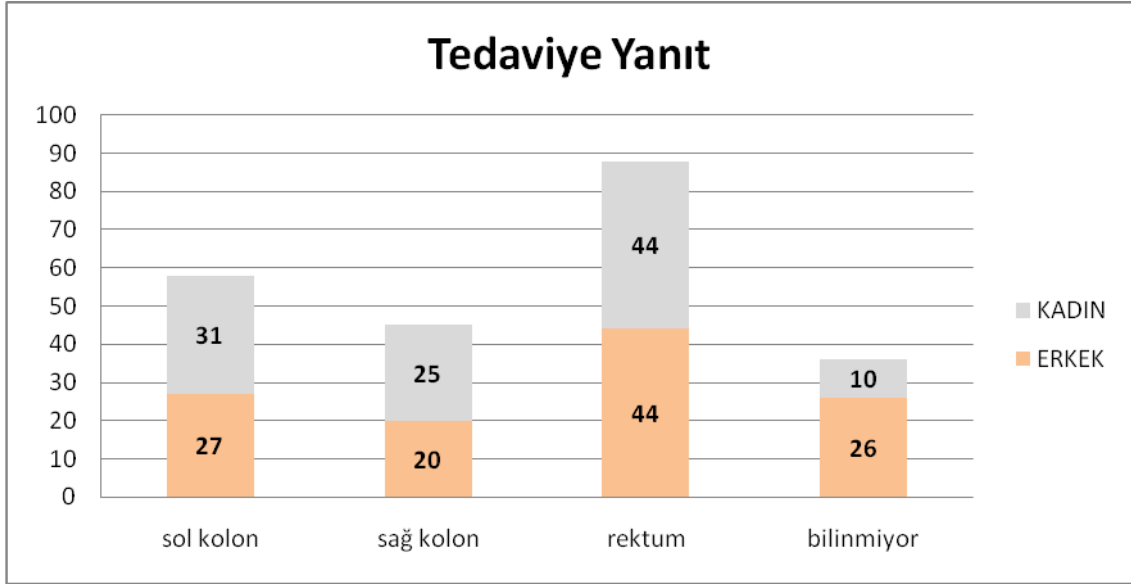
**Şekil 11:** Yeniden evreleme vakalarında serum CEA değerleri ile karaciğer metastazı SUVmaks ilişkisi

### 4.3. Tedaviye Yanıt

Tedaviye yanıt görüntülenmesi amacıyla PET / BT uygulanan 227 vakanın 117'si erkek (ortalama yaş 61,10±7,43), 110'u kadın (ortalama yaş 59,63±12,92) idi (şekil 1). Primer tümör lokalizasyonuna göre, toplam 227 vakanın 88'i (%38,7) rektumda , 58'i (%25,5) sol kolonda 45'i (%19,8) sağ kolonda idi (şekil 9). Histopatolojik verilere göre 175 vaka adenokarsinom (%77,1), 18 vaka müsinöz adenokarsinom (%7,9) 5 vaka taşlı yüzük hücreli adenokarsinom (%2,2) bir vaka nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom (%0,4), bir vaka klasifiye edilemeyen yüksek derecedeli malign oluşum (%0,4) ve bir vaka da epidermoid karsinom (%0,4) tanılı idi (tablo 27).

**Tablo 27:** Tedaviye yanıt vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılımı

<b>Histopatolojik Tip</b>	<b>N (erkek)</b>	<b>N (kadın)</b>
Adenokarsinom	90	85
Müsinöz adenokarsinom	5	13
Taşlı yüzük hücreli karsinom	1	4
Klasifiye edilemeyen yüksek dereceli malign oluşum	1	0
Epidermoid karsinom	1	0
Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	1	0



**Şekil 12.** Tedaviye yanıt vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı

Klinik takip sürecinde yeniden tedaviye yanıt görüntülemesi amacıyla PET / BT çekilen 227 vakanın 33'ünde MR (%14,5), 65'inde toraks ve / veya abdomen BT (%28,6) görüntüleme de uygulanmıştı (tablo 28). BT ve / veya MR görüntülemede metastaz raporlanan 34 vakanın 28'inde (%82,3) PET / BT inceleme ile de metastatik lezyon saptandı. Bu vakaların 2'si (%5,8) PET / BT negatif, 4'ü (%11,7) ise şüpheli olarak raporlanmıştı. Öte yandan PET / BT de metastaz saptanan 47 vakanın 28'inde (%59,5) BT ve / veya MR 'de metastatik lezyon tespit edilmişken, 13'ü negatif (%27,6), 6'sı ise şüpheli (%12,7) olarak yorumlanmıştı (tablo 29).

**Tablo 28:** PET / BT'si çekilen 227 tedaviye yanıt vakasının MR ve BT çekim sayıları

	MR çekilmiş	MR çekilmemiş	Toplam
<b>BT çekilmiş</b>	13	52	65
<b>BT çekilmemiş</b>	20	142	162
<b>Toplam</b>	33	194	227

**Tablo 29:** Tedaviye Yanıt vakalarında PET ile MR ve BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması

Tedaviye Yanıt	PET/BT pozitif	PET/BT negatif	PET/BT şüpheli
<b>BT±MR pozitif</b>	28	2	4
<b>BT±MR negatif</b>	13	15	2
<b>BT±MR şüpheli</b>	6	5	10

Tedaviye yanıt grubunda, 88 rektum vakasının 21'inde (%23,8) akciğer metastazı ve 27'sinde (%30,7) karaciğer metastazı saptanırken, 103 kolon vakasında ise 31 (%30) akciğer 41 (%39,8) de karaciğer metastazı vardı (tablo 30).



**Tablo 30:** Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi.

<b>Tedaviye Yanıt</b>	<b>Akciğer metastazı</b>	<b>Karaciğer metastazı</b>
<b>Rektum N:88</b>	21 (%23,8)	27 (%30,7)
<b>Kolon N:103</b>	31 (%30,0)	41 (%39,8)

Tedaviye yanıt grubunda PET/BT’de karaciğer metastazı saptanan 20 vakanın 2’sinde (%10) BT veya MR görüntülemeye karaciğerde lezyon saptanmamış iken BT veya MR’da karaciğer metastazı saptanan 20 vakanın 2’sinde (%10) PET/BT ‘de lezyon saptanmamıştı (tablo 31).

**Tablo 31:** Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Tedaviye Yanıt Karaciğer Metastazı</b>	<b>BT veya MR (+)</b>	<b>BT veya MR (-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	18	2
<b>PET/BT (-)</b>	2	43

Tedaviye yanıt grubunda PET/BT’de akciğer metastazı saptanan 12 vakanın 3’ünde (%25) BT görüntülemeye akciğerde lezyon saptanmamış iken BT ‘de akciğer metastazı saptanan 12 vakanın 3’ünde (%25) PET/BT ‘de lezyon saptanmamıştı (tablo 32)

**Tablo 32:** Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Tedaviye Yanıt Akciğer Metastazı</b>	<b>Toraks BT (+)</b>	<b>Toraks BT (-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	9	3
<b>PET/BT (-)</b>	3	19

Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malignite değerlendirme durumu tablo ile verildi (tablo 33).

**Tablo 33:** Tedaviye yanıt grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malign lezyon değerlendirme durumu

	<b>PET/BT</b>			<b>BT</b>			<b>MR</b>		
	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>
<b>Akciğer</b>	56 (24,6)	9 (3,9)	162 (71,3)	13 (31,7)	6 (14,6)	22 (53,6)			
<b>Karaciğer</b>	81 (35,6)	2 (0,8)	144 (63,4)	12 (24,4)	2 (4,0)	35 (71,4)	10 (35,7)	3 (10,7)	15 (53,5)
<b>Lenf nodu</b>	61 (26,8)	11 (4,8)	155 (68,2)	4 (8,1)	6 (12,2)	39 (79,5)	2 (6,4)	0 (0)	29 (93,6)
<b>Peritoneal implant</b>	33 (14,5)	8 (3,5)	186 (81,9)	2 (4,0)	2 (4,0)	45 (91,8)	0 (0)	0 (0)	31 (100)
<b>Kemik</b>	14 (6,2)	5 (2,2)	207 (91,5)	2 (3,9)	3 (5,8)	46 (90,1)	2 (6,2)	0 (0)	30 (93,8)
<b>Diğer*</b>	32 (14,1)	63 (27,8)	131 (57,9)	6 (11,7)	13 (25,5)	32 (62,7)	1 (3,0)	4 (12,1)	28 (84,8)

\*:primer lezyon, rezidü/nüks, diğer metastaz ve diğer insidental malignensiler

Tedaviye yanıt grubunda (N=227) 193 vakada (%85) CEA ve 194 vakada (%85,4) CA 19-9 düzeylerine bakılmıştı. PET / BT’de metastaz saptanan 130 vakanın 96’sında (%73,8) CEA pozitif iken, 34’ünde (%26,2) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 38 vakanın 14’ünde (%36,8) CEA pozitif iken, 24’ünde (%63,2) negatifti (tablo 34). PET / BT’de metastaz saptanan 131 vakanın 59’unda (%45) CA 19-9 pozitif iken, 72’sinde (%55) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 38 vakanın 5’inde (%13,1) CA 19-9 pozitif iken, 33’ünde (%86,9) negatifti (tablo 35).

**Tablo 34:** Tedaviye Yanıt vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması

<b>Tedaviye Yanıt</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ( + )</b>	96	14
<b>CEA ( - )</b>	34	24

**Tablo 35:** Tedaviye Yanıt vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması

<b>Tedaviye Yanıt</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CA 19-9 ( + )</b>	59	5
<b>CA 19-9 ( - )</b>	72	33

CEA ve CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 112 vakada; PET / BT'de metastaz saptanan 87 vakanın 56'sında (%64,3) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 31'inde (%35,7) negatif idi. PET / BT'de metastaz saptanmayan 25 vakanın 3'ünde (%12) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 22'sinde (%88) negatifti (tablo 36).

CEA ve / veya CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 167 vakada; PET / BT'de metastaz saptanan 130 vakanın 99'unda (%76,1) CEA ve / veya CA 19-9 pozitif iken, 31'inde (%23,9) negatif idi. PET / BT'de metastaz saptanmayan 37 vakanın 15'inde (%40,5) CEA ve / veya CA 19-9 pozitif iken 22'sinde (%59,5) negatifti (tablo 37).

**Tablo 36:** Tedaviye Yanıt vakalarında PET/BT ile CEA ve CA 19-9'nin birlikte değerlendirilmesi

<b>Tedaviye Yanıt</b>	<b>PET/BT (+)</b>	<b>PET / BT (-)</b>
<b>CEA ve CA 19-9 (+)</b>	56	3
<b>CEA ve CA 19-9 (-)</b>	31	22

**Tablo 37:** Tedaviye Yanıt vakalarında PET/BT ile CEA ya da CA 19-9'nin birlikte değerlendirilmesi

<b>Tedaviye Yanıt</b>	<b>PET / BT (+)</b>	<b>PET / BT (-)</b>
<b>CEA ya da CA 19-9 (+)</b>	99	15
<b>CEA ya da CA 19-9 (-)</b>	31	22

BT ve / veya MR çekilen ve beraberinde serum CEA takibi bulunan toplam 57 tedaviye yanıt vakasında; BT ve / veya MR'de metastaz saptanan 30 vakanın 21'inde (%70) CEA pozitif iken, 9'unda (%30) negatif idi. BT ve / veya MR'de metastaz saptanmayan 27 vakanın 16'sında (%59,2) CEA pozitif iken 11'inde (%40,8) negatifti (tablo 38).

BT ve / veya MR çekilen ve beraberinde serum CA 19-9 takibi bulunan toplam 57 tedaviye yanıt vakasında; BT ve / veya MR'de metastaz saptanan 30 vakanın 15'inde (%50) CA 19-9 pozitif iken, 15'inde (%50) negatif idi. BT ve / veya MR'de metastaz saptanmayan 27 vakanın 9'unda (%33,3) CA 19-9 pozitif iken 18'inde (%66,7) negatifti (tablo 39).

**Tablo 38:** Tedaviye Yanıt vakalarında BT+MR ile CEA karşılaştırması

Tedaviye Yanıt	BT ± MR ( + )	BT ±MR ( - )
CEA ( + )	21	16
CEA ( - )	9	11

**Tablo 39:** Tedaviye Yanıt vakalarında BT+MR ile CA 19-9 karşılaştırması

Tedaviye Yanıt	BT ± MR ( + )	BT ± MR ( - )
CA 19-9 ( + )	15	9
CA 19-9 ( - )	15	18

Tümör belirteçleri ile kesitsel görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde tedaviye yanıt grubunda CEA veya CA 19-9 değerlerinden herhangi birisinde yükseklik saptanan 129 vakanın 101'inde (%78,2) kesitsel görüntülemelerde metastatik lezyon tespiti edilmişken 13'ünde (%10) metastaz yoktu ve 17 vakada (%11,8) şüpheli metastaz bulgusu vardı. Kesitsel görüntülemelerde metastatik odak saptanan 135 vakanın 34'ünde (%25,1) serum CEA ve CA 19-9 değerleri normal sınırlardaydı (tablo 40).

**Tablo 40:** Tedaviye yanıt grubunda tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması

Tedaviye yanıt	PET/BT±MR±BT			
	pozitif	negatif	şüpheli	
CEA	(+)	98	12	12
	(-)	37	19	15
CA 19-9	(+)	60	3	4
	(-)	76	27	22
CEA veya CA 19-9	(+)	101	13	15
	(-)	34	18	12

Serum CEA takibi bulunan tedaviye yanıt vakaları içerisinde PET / BT ile karaciğerde metastaz saptanan 67 vakanın 58'inde CEA pozitif (%86,5) iken 9'unda (%13,5) negatif idi. PET / BT'de karaciğer metastazı bulunmayan 124 vakanın 63'ünde CEA pozitif (%50,8) iken 61'inde (%49,2) negatifti (tablo 41).

**Tablo 41:** Tedaviye Yanıt vakalarında karaciğer metastazı açısından PET ve CEA düzeyleri karşılaştırması

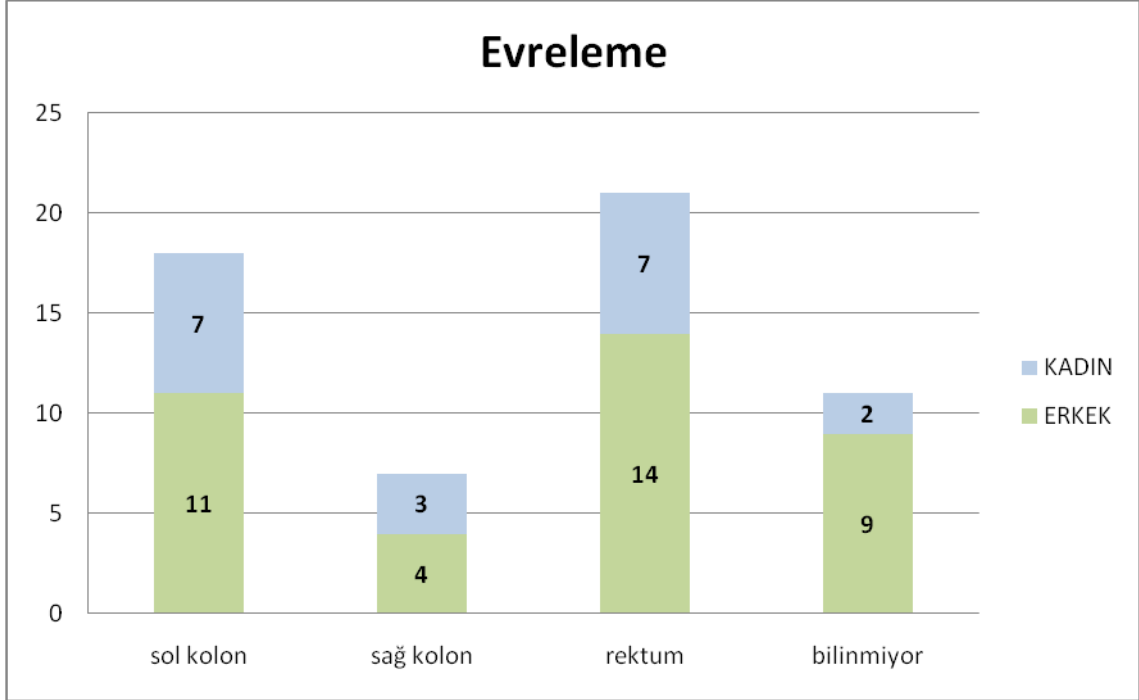
<b>Tedaviye Yanıt Karaciğer Metastazı</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ( + )</b>	58	63
<b>CEA ( - )</b>	9	61

#### 4.4. Evreleme

Evreleme amacıyla PET / BT görüntüleme uygulanan 57 vakanın 38'i erkek (ortalama yaş 62,18±13,00), 18'i kadın (ortalama yaş 58,52±15,03) idi (şekil 10). Primer tümör lokalizasyonuna göre, toplam 57 vakanın 21'i (%36,8) rektumda , 18'i (%31,5) sol kolonda 7'si (%12,2) sağ kolonda idi (şekil 2). Histopatolojik verilere göre 44 vaka adenokarsinom (%77,2), 3 vaka müsinöz adenokarsinom (%5,2) bir vaka karsinoid (%1,7) ve bir vaka da klasifiye edilemeyen (sarkom?) (%1,7) tanıılı idi (şekil 42).

**Tablo 42:** Evreleme vakalarında patolojik tipin cinsiyete göre dağılım

<b>Histopatolojik Tip</b>	<b>N (erkek)</b>	<b>N (kadın)</b>
Adenokarsinom	30	14
Müsinöz adenokarsinom	2	1
Klasifiye edilemeyen, sarkom?	3	0
Karsinoid	1	0



**Şekil 13** : Evreleme vakalarında primer odağın cinsiyete ve lokalizasyonuna göre dağılımı

Klinik takip sürecinde PET / BT çekilen 57 vakanın 16'sında MR (%28,1), 36'sında toraks ve / veya abdomen BT (%63,1) görüntüleme de uygulanmıştı (tablo 43). BT ve / veya MR görüntülemeye metastaz raporlanan 19 vakanın 17'sinde (%89,4) PET / BT inceleme ile de metastatik lezyon saptandı. Bu vakaların 1'i (%5,2) PET / BT negatif, 1'i (%5,2) ise şüpheli olarak raporlanmıştı. Öte yandan PET / BT de metastaz saptanan 23 vakanın 17'sinde (%73,9) BT ve / veya MR 'de metastatik lezyon tespit edilmişken, 4'ü negatif (%17,3), 2'si ise şüpheli (%8,7) olarak yorumlanmıştı (tablo 44).



**Tablo 43:** Evreleme vakalarının MR ve BT çekim sayıları

	MR çekilmiş	MR çekilmemiş	Toplam
<b>BT çekilmiş</b>	12	24	36
<b>BT çekilmemiş</b>	4	17	21
<b>Toplam</b>	16	41	57

**Tablo 44:** Evreleme vakalarında PET ile MR ve/veya BT'nin metastaz açısından karşılaştırılması

Evreleme	PET/BT pozitif	PET/BT negatif	PET/BT şüpheli
<b>BT±MR pozitif</b>	17	1	1
<b>BT±MR negatif</b>	2	6	1
<b>BT±MR şüpheli</b>	4	3	5

Evreleme gurubunda, 21 rektum vakasının 5'inde (%23,8) akciğer metastazı ve 5'inde (%23,8) karaciğer metastazı saptanırken, 25 kolon vakasında ise 1 (%4) akciğer 3 (%12) de karaciğer metastazı vardı (tablo 45).

**Tablo 45:** Primer hastalığın lokalizasyonuna göre PET / BT incelemede akciğer ve karaciğer yayılımının değerlendirilmesi.

<b>Evreleme</b>	<b>Akciğer metastazı</b>	<b>Karaciğer metastazı</b>
<b>Rektum</b>	5	5
<b>N:21</b>	(%23,8)	(%23,8)
<b>Kolon</b>	1	3
<b>N:25</b>	(%4)	(%12)

Evreleme grubunda PET/BT’de karaciğer metastazı saptanan 6 vakanın tümünde BT veya MR görüntülemeye de karaciğerde lezyon saptanmamış iken BT ve/veya MR’da karaciğer metastazı saptanan 7 vakanın 1’inde (%14,2) PET/BT ‘de de lezyon saptanmamıştı (tablo 46).

**Tablo 46:** Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin karaciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Evreleme</b>	<b>BT ve/veya MR</b>	<b>BT ve/veya MR</b>
<b>Karaciğer Metastazı</b>	<b>(+)</b>	<b>(-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	6	0
<b>PET/BT (-)</b>	1	27

Evreleme grubunda PET/BT’de akciğer metastazı saptanan 2 vakanın tümünde BT görüntülemeye akciğerde lezyon tespit edilmiş iken BT ‘de akciğer metastazı saptanan 4 vakanın 2’sinde (%50) PET/BT’de lezyon saptanmamıştı (tablo 47).

**Tablo 47:** Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin akciğer metastazı tespiti açısından karşılaştırılması

<b>Evreleme Akciğer Metastazı</b>	<b>Toraks BT (+)</b>	<b>Toraks BT (-)</b>
<b>PET/BT (+)</b>	2	0
<b>PET/BT (-)</b>	2	8

Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malignite değerlendirme durumu tablo ile verildi (tablo 48).

**Tablo 48:** Evreleme grubunda kesitsel görüntüleme yöntemlerinin malign lezyon değerlendirme durumu

	<b>PET/BT</b>			<b>BT</b>			<b>MR</b>		
	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>	<b>Pozitif (%)</b>	<b>Şüpheli (%)</b>	<b>Negatif (%)</b>
<b>Akciğer</b>	7 (12,2)	2 (3,5)	48 (84,2)	4 (25,0)	4 (25,0)	8 (50,0)			
<b>Karaciğer</b>	12 (21,0)	4 (7,0)	41 (71,9)	4 (11,7)	4 (11,7)	26 (76,4)	4 (28,5)	0 (0)	10 (71,4)
<b>Lenf nodu</b>	10 (17,5)	5 (8,7)	42 (73,6)	4 (12,1)	7 (21,2)	22 (66,6)	3 (18,7)	0 (0)	13 (81,2)
<b>Peritoneal implant</b>	3 (5,2)	6 (10,5)	48 (84,2)	3 (8,8)	3 (8,8)	28 (82,3)	1 (6,2)	1 (6,2)	14 (87,5)
<b>Kemik</b>	2 (3,5)	1 (1,7)	54 (94,7)	0 (0)	0 (0)	34 (100)	0 (0)	0 (0)	16 (100)
<b>Diğer*</b>	20 (34,4)	7 (12,0)	31 (53,4)	13 (38,2)	8 (23,5)	13 (28,2)	8 (47,1)	1 (5,8)	8 (47,1)

\*: primer lezyon, rezidü/nüks, diğer metastaz ve diğer insidental malignensiler

Evreleme grubunda (N=57) 49 vakada (%85,9) CEA ve 47 vakada (%82,4) CA 19-9 düzeylerine bakılmıştı. PET / BT’de metastaz saptanan 30 vakanın 10’unda (%33,3) CEA pozitif iken, 20’sinde (%66,7) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 10 vakanın 3’ünde (%30) CEA pozitif iken, 7’sinde (%70) negatifti (tablo 49). PET / BT’de metastaz saptanan 29 vakanın 8’inde (%27,5) CA 19-9 pozitif iken, 21’inde (%72,5) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 10 vakanın 3’ünde (%30) CA 19-9 pozitif iken, 7’sinde (%70) negatifti (tablo 50).

**Tablo 49:** Evreleme vakalarında PET / BT ile CEA karşılaştırması

<b>Evreleme</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ( + )</b>	10	3
<b>CEA ( - )</b>	20	7

**Tablo 50:** Evreleme vakalarında PET / BT ile CA 19-9 karşılaştırması

<b>Evreleme</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CA 19-9 ( + )</b>	8	3
<b>CA 19-9 ( - )</b>	21	7

CEA ve CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 28 vakada; PET / BT’de metastaz saptanan 20 vakanın 4’ünde (%20) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 16’sında (%80) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 8 vakanın 2’sında (%25) CEA ve CA 19-9 pozitif iken 6’sında (%75) negatifti (tablo 51).

CEA ve / veya CA 19-9 tetkiki yapılan toplam 40 vakada; PET / BT’de metastaz saptanan 30 vakanın 14’ünde (%46,6) CEA ve / veya CA 19-9 pozitif iken, 16’sında (%53,4) negatif idi. PET / BT’de metastaz saptanmayan 10 vakanın 4’ünde (%40) CEA ve / veya CA 19-9 pozitif iken 6’sında (%60) negatifti (tablo 52).

**Tablo 51:** Evreleme vakalarında PET/BT ile CEA ve CA 19-9’nin birlikte değerlendirilmesi

<b>Evreleme</b>	<b>PET/BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ve CA 19-9 ( + )</b>	4	2
<b>CEA ve CA 19-9 ( - )</b>	16	6

**Tablo 52:** Evreleme vakalarında PET/BT ile CEA yada CA 19-9’un birlikte değerlendirilmesi

<b>Evreleme</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ya da CA 19-9 ( + )</b>	14	4
<b>CEA ya da CA 19-9 ( - )</b>	16	6

BT ve / veya MR çekilen ve beraberinde serum CEA takibi bulunan toplam 26 evreleme vakasında; BT ve / veya MR'de metastaz saptanan 19 vakanın 9'unda (%47,3) CEA pozitif iken, 10'unda (%52,7) negatif idi. BT ve / veya MR'de metastaz saptanmayan 7 vakanın 2'sinde (%28,5) CEA pozitif iken 5'inde (%71,5) negatifti (tablo 53).

BT ve / veya MR çekilen ve beraberinde serum CA 19-9 takibi bulunan toplam 26 evreleme vakasında; BT ve / veya MR'de metastaz saptanan 19 vakanın 6'sında (%31,5) CA 19-9 pozitif iken, 13'ünde (%68,5) negatif idi. BT ve / veya MR'de metastaz saptanmayan 7 vakanın 3'ünde (%42,8) CA 19-9 pozitif iken 4'ünde (%57,2) negatifti (tablo 54).

**Tablo 53:** Evreleme vakalarında BT ve/veya MR ile CEA karşılaştırması

Evreleme	BT ± MR (+)	BT ± MR (-)
CEA (+)	9	2
CEA (-)	10	5

**Tablo 54:** Evreleme vakalarında BT ve/veya MR ile CA 19-9 karşılaştırması

Evreleme	BT ± MR (+)	BT ± MR (-)
CA 19-9 (+)	6	3
CA 19-9 (-)	13	4

Tümör belirteçleri ile kesitsel görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirildiğinde evreleme grubunda CEA veya CA 19-9 değerlerinden herhangi birisinde yükseklik saptanan 21 vakanın 15'inde (%71,4) kesitsel görüntülemeye metastatik lezyon tespiti edilmişken 3'ünde (%14,3) metastaz yoktu ve 3 vakada (%14,3) şüpheli metastaz bulgusu vardı. Kesitsel görüntülemeye metastatik odak saptanan 32 vakanın 17'sinde (%53,1) serum CEA ve CA 19-9 değerleri normal sınırlardaydı (tablo 55).

**Tablo 55:** Evreleme vakalarında tümör belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin metastaz tespiti açısından karşılaştırılması

Evreleme		PET/BT±MR±	PET/BT±MR±B	PET/BT±MR±BT
		BT pozitif	T negatif	şüpheli
CEA	(+)	11	3	1
	(-)	21	3	10
CA 19-9	(+)	9	2	3
	(-)	23	4	7
CEA veya CA 19-9	(+)	15	3	3
	(-)	17	3	8

Serum CEA takibi bulunan evreleme vakaları içerisinde PET / BT ile karaciğerde metastaz saptanan 10 vakanın 5'inde CEA pozitif (%50) iken 5'inde (%50) negatif idi. PET / BT'de karaciğer metastazı bulunmayan 36 vakanın 9'unda CEA pozitif (%25) iken 27'sinde (%75) negatifti (tablo 56).

**Tablo 56:** Evreleme vakalarında karaciğer metastazı açısından PET/BT ve CEA düzeyleri karşılaştırması

<b>Evreleme Karaciğer Metastazı</b>	<b>PET / BT ( + )</b>	<b>PET / BT ( - )</b>
<b>CEA ( + )</b>	5	9
<b>CEA ( - )</b>	5	27



## 5.TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseri olan kolorektal kanser bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde her yıl 1.000.000’u aşkın kişide kolorektal kanser geliştiği tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı; erkeklerde akciğer , prostat ve mesane kanserini takiben 4. , kadınlarda ise meme ve tiroit kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009). Moleküler görüntüleme yöntemlerinin onkolojideki kullanım sıklığı her geçen gün artmakta olup en sık kullanılan yöntemlerden birisi de FDG-PET / BT tüm vücut taramadır.

Bu retrospektif çalışmada Mayıs 2009 – Ocak 2014 tarihleri arasında kolorektal kanser tanılı 319 hastaya ait toplam 487 PET / BT vakası yeniden evreleme, tedaviye yanıt ve evreleme şeklinde 3 gruba ayrılarak analiz edildi. Çalışmanın amacı PET / BT görüntülemenin diğer radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile uyumunu değerlendirmektir.

Kolorektal kanserde FDG-PET/BT sıklıkla primer cerrahi tedavi sonrası takipte lokal nüks ve uzak metastaz belirlemede (yeniden evreleme) ve metastatik hastalıkta tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (Selzner ve ark., 2004; Smith ve ark., 2015). Çalışmamızda FDG PET / BT görüntülemenin % 88,3 gibi büyük bir oranda yeniden evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirilmesi vakalarında kullanıldığı görüldü. Hasta başına düşen PET / BT çekim sayısı en yüksek 2,08 oranı ile tedaviye yanıt grubundaydı. Yeniden evreleme hastalarında bu oran 1,32 olarak bulundu (tablo 9). Tartışmanın ilerleyen bölümlerinde hasta sayısı en fazla olan yeniden evreleme grubundan elde edilen veriler kullanıldı.

Kolorektal kanserde primer tümör sıklıkla rektum kaynaklıdır. Sobhani ve arkadaşlarının 2008 yılında 2 yıllık hasta takibine dayalı olarak gerçekleştirdiği prospektif kontrollü randomize çalışmasında primer tümörün %43,8 oranında rektal kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Sobhani ve ark., 2008). Bu oran Sanli ve arkadaşlarının

çalışmasında %42,9; Sorensen ve arkadaşlarının çalışmasında %40,9; Michl ve arkadaşlarının çalışmasında %37,1 ve Shiono ve arkadaşlarının çalışmasında ise %44 olarak bildirilmektedir (Sanli ve ark., 2012; Sorensen ve ark., 2009; Michl ve ark., 2009; Shiono ve ark., 2004) . Bizim çalışmamızda da 203 yeniden evreleme vakasının primer malign lezyonu %41,3 oranı ile rektum kaynaklı idi (şekil 8).

Primer lezyon lokalizasyonu ve metastaz oranları karşılaştırıldığında en fazla metastaz rektum orijinli kolorektal kanser vakalarında izlendi (%88). Metastaz oranlarını sol kolon orijinli kolorektal vakalarında %78,4 ve sağ kolon vakalarında %75,7 olarak bulduk (tablo 13).

Kolorektal kanser metastazlarının en sık görüldüğü organ karaciğerdir (Fong ve ark., 1999). Kolorektal kanser tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında 5 yıl içerisinde hepatik metastaz gelişmektedir (Abdel-Nabi ve ark., 1998). Leparier ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen 1325 kolorektal kanser hastasının incelendiği toplum tabanlı araştırmada , karaciğer metastazı bulunan 358 hastanın %31,8'inde primer lezyonun rektum kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Leporrier J ve ark., 2005). Literatürde rektum ile kolonun kalan bölgelerini karaciğer metastazı sıklığı açısından karşılaştıran bir başka çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda Leporrier J ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak rektum kaynaklı tümörlerin kolonun kalan bölgelerine göre karaciğere daha sık metastaz yaptığını (%30,9 'a karşılık %21,4) ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük (K i kare:1,97 p:0,16) (tablo 15).

Karaciğerde metastaz tespit edilmesi tedavi stratejisi üzerinde etkili olması nedeniyle önem taşımakta olup görüntüleme yöntemleri bu metastazların saptanmasında önemli rol oynamaktadır (Ertürk ve ark., 2005). Birçok çalışmada FDG-PET hepatik metastazları saptamada BT'ye daha üstün olarak bildirilmektedir. Abdel-nabi ve arkadaşları hepatik metastazların tespitinde FDG-PET'i BT'ye oranla daha duyarlı (%88'e karşılık %38) ama benzer özgüllükte (%100 ve %97) bulmuşlardır (Abdel-nabi ve ark., 1998). Akiyoshi T. ve arkadaşları ise benzer duyarlılık değerleri bulmuştur (BT için %100, PET/BT için %91) (Akiyoshi T. ve ark., 2009). Kantorova I ve arkadaşları hepatik metastazların tespitinde üç yöntem içerisinde (USG, BT ve FGD-PET) %78 ile en duyarlı olarak yöntem olarak FDG-PET'i bulmuşlardır. FDG-PET'in duyarlılığı ise % 96 olarak bildirilmiştir (Kantorova I ve ark., 2003). Llamas-Elvira JM. ve arkadaşları ise FDG-PET'in duyarlılığını %89, özgüllüğünü %93 bulmuşlardır (Llamas-Elvira JM

ve ark., 2007). Boykin KN. ve arkadaşları FDG-PET'in duyarlılığını %100 bulmuştur (Boykin KN. ve ark.,1999). Rohren EM. ve arkadaşları ile Ogunbiyi OA. ve arkadaşları duyarlılığı %88 özgüllüğü %100 olarak bildirmişlerdir (Rohren EM. ve ark., 2002; Ogunbiyi OA. ve ark., 1997). Whiteford ve arkadaşları FDG-PET için duyarlılığı %89 özgüllüğü %98 , BT içinse sırasıyla %71 ve %92 olarak bildirmiştir (Whiteford ve ark., 2000). Kinkel ve arkadaşları tarafından kolorektal , gastrik ve özo-fagal kanserlere bağlı karaciğer metastazlarının tespitinde görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı meta analizinde FDG-PET, BT ve MR 'a göre daha duyarlı (sırasıyla %90'a karşılık %72 ve %76) bulunmuştur (Kinkel ve ark., 2002). Bipat ve arkadaşlarının FDG-PET , helikal BT ve kontrastsız MR'ı karşılaştırdıkları meta analizlerinde benzer şekilde FDG-PET'in duyarlılığını daha yüksek (sırasıyla % 94,6'ya karşılık %64,7 ve %75,8) bulmuşlardır (Bipat ve ark., 2005). Florioni ve arkadaşlarının sistematik gözden geçirme ve meta analizinde FDG-PET'in duyarlılığı %94 ile BT ve MR'dan daha yüksek (sırasıyla BT için %75, MR için %81) bulunmuştur (Florioni ve ark., 2010). Watson ve arkadaşları FDG-PET'in konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine oranla daha yüksek duyarlılığa (%94'e karşılık %87) ve özgüllüğe (%98'e karşılık %90) sahip olduğunu belirtmiştir (Watson ve ark., 2007). Kalff V. ve arkadaşları ise 1cm'den küçük hepatik lezyonlar için FDG-PET'in duyarlılığını düşük bulmuşlardır (Kalff V. ve ark., 2002). Ayrıca hafifçe yüksek fizyolojik karaciğer aktivitesi küçük boyutlu lezyonları gizleyebilir, bu nedenle müsinöz karsinom gibi düşük metabolik aktiviteli tümörler atlanabilir (Berger KL. ve ark., 2000). Drisamer A. ve arkadaşları 90 hastada yaptıkları çalışmada hepatik metastazların görüntülenmesinde geç görüntü alınmasının erken görüntülerde görülemeyen lezyonların görülebilmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (Drisamer A. ve ark., 2008). Benzer bulguyu Kuker R. ve arkadaşları da 30 hastada yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir (Kuker R. ve ark., 2007). Bununla birlikte rutin pratikte geç görüntüleme yapabilmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Bizim çalışmamızda da karaciğer metastazı tespiti açısından FDG-PET/BT ile radyolojik kesitsel görüntüleme (BT veya MR) tetkikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve mükemmel derecede (Kappa:0,828 p<0,001) bir uyum vardı (tablo 16). FDG PET/BT ile 24 hastada metastaz saptanmış iken BT veya MR ile metastaz tespit edilen hasta sayısı 18 idi. BT veya MR ile metastaz saptanan hastaların (N=18) tamamında FDG PET/BT ile de metastaz raporlanmıştı.

Kolorektal kanserlere bağlı akciğer metastazlarının sıklıkla rektal kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Mitry ve arkadaşlarının 30 yıllık toplum tabanlı çalışmasında küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık takipte pulmoner metastaz gelişim oranı rektum kaynaklı tümörlerde %9 , kolon kaynaklı tümörlerde ise %4-5 olarak bildirilmiştir (Mitry ve ark., 2010). Embun ve arkadaşlarının 543 hastalık çalışmasında hastaların yaklaşık üçte birinde primer tümör rektum yerleşimli olmasına rağmen tüm pulmoner metastazların yüzde %46'sının rektal kaynaklı tümörlere bağlı geliştiği belirtilmiştir (Embun ve ark., 2013). Bu bulguyu destekleyen birçok çalışma mevcut olup , rektum lehine var olan oransal yüksekliğin muhtemelen venöz drenaj farkından kaynaklandığı düşünölmektedir. Kolonun venöz drenajı portal sistem ile gerçekteşmekte iken rektum (özellikle rektum distal kesimi) venöz dönüşünü vena kava üzerinden sağlamaktadır. Bu sayede kanser hücreleri orta ve alt rektal venler vasıtasıyla portal venöz sistemi by-pass ederek akciğere ulaşabilmektedir (Watanabe ve ark., 2010; Pihl ve ark., 1987; Scheele ve ark., 1990).

Bizim çalışmamızda da rektum kaynaklı kolorektal kanser vakalarında akciğer metastaz oranları kolonun diğer bölgelerine kıyasla daha yüksek görülmesine rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (K i kare:3,31 p:0,051) (tablo 15).

Akciğer metastazı tespiti açısından FDG-PET/BT ile BT tetkikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve mükemmel derecede (Kappa:0,869 p<0,001) bir uyum olduğu göröldü (tablo 17). Her iki tetkik ile şüpheli olarak yorumlanan vakalar da değerlendirilmeye dahil edildiğinde (N=43) istatistiksel olarak anlamlı olan bu mükemmel uyum önemli derecede uyuma geriledi (Kappa:0,741 p<0,001). FDG PET/BT ile 12 hastada akciğer metastazı saptanmış iken BT ile metastaz tespit edilen hasta sayısı 11 idi. BT ile 7 hasta akciğer metastazı açısından şüpheli yorumlanmışken bu sayı FDG PET/BT için yalnızca 3 idi.

Hepatik hastalığa cerrahi yaklaşım, ekstrahepatik metastazın ekarte edilmesini gerektirir. Ekstrahepatik metastazların belirlenmesi cerrahiden sistemik kemoterapiye doğru bir tedavi değişikliğine yol açacaktır. Henüz tanı anında dahi kolorektal kanser popülasyonununun %19'unun uzak metastazı olduğu göz önünde alındığında tek seansta

tüm vücut görüntüleme yapabilme avantajına sahip olan FDG-PET/BT'in önemi bu noktada çok daha iyi anlaşılacaktır (Jemal A. ark., 2006). Zubeldia JM. ve arkadaşları hepatik metastazı olan kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde BT ve PET/BT'nin kullanımını karşılaştırmış ve PET/BT'nin bu hastalarda cerrahi öncesi değerlendirmeye katılmasının ekstrahepatik hastalığı tespit edebilme yeteneğinden dolayı tedavi masrafı ve morbiditesini büyük miktarda azalttığı ve böylece gereksiz cerrahi işlemleri önlediğini bildirmiştir (Zubeldia JM. ve ark., 2006). Llamas-Elvira JM. ve arkadaşları 104 hastada yaptığı çalışmada 6 hastada ekstrahepatik metastatik tutulum saptamışlardır (Llamas-Elvira JM. ve ark., 2007). Akiyoshi T. ve arkadaşları primer kolorektal kanserli 65 hastada PET ve çok kesitli BT'yi karşılaştırmışlar ve PET'in en önemli etkisinin tedavi planını etkileyen ekstrahepatik uzak metastazların tespitinde önemli ek bilgi vermesi olduğunu bildirmişlerdir (Akiyoshi T. ve ark., 2009). Whiteford ve arkadaşları ekstrahepatik metastaz tespitinde FDG-PET'i BT'ye oranla daha duyarlı (sırasıyla %94'e karşılık %67) ancak benzer özgüllükte (sırasıyla %98 ve %96) bulmuşlardır (Whiteford ve ark., 2000). Selzner ve arkadaşlarının çalışmalarında FDG-PET'in ekstrahepatik metastaz tespitinde BT'ye oranla daha duyarlı olduğu (%89'a karşılık %64) bildirilmiştir (Selzner ve ark., 2004). Desai DC. ve arkadaşlarının çalışmasında BT ile izole hepatik metastaz saptanan 25 hastanın 11'inde FDG-PET ile ekstrahepatik yayılım tespit edilmiştir (Desai DC ve ark., 2003).

Yeniden evreleme vakalarında ekstrahepatik metastaz tespiti açısından FDG PET/BT ile radyolojik kesitsel görüntüleme yöntemleri (BT ve/veya MR) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli derecede bir uyum olduğu (Kappa:0,605;  $p<0,001$ ) görüldü. FDG PET/BT ile ekstrahepatik yayılım saptanan hasta sayısı 51 iken BT ve/veya MR görüntülemesinde bu sayı 41 idi. FDG PET/BT ile ekstrahepatik metastaz tespit edilen 14 hastada BT ve/veya MR ile metastaz saptanmamıştı (tablo 18).

Kolorektal kanserlerde rekürrens sıklıkla cerrahi sonrası ilk 4 yılda gelişir. Hastalığın yeniden evrenmesi ilerideki tedaviye kılavuzluk etmesi nedeniyle büyük önem taşır. FDG-PET'in kullanılması, nüksün erken gösterilmesi ve tedaviye erken başlanmasını sağlar (Esteves FD. ve ark., 2006; Tzimas GN. ve ark., 2004). Chen ve arkadaşları rekürren kolorektal kanser saptanan 68 hastayı inceledikleri çalışmalarında FDG PET/BT'nin doğruluğunu %94,6 özgüllüğünü %83,3 olarak bildirmişlerdir (Chen

LB. ve ark., 2007). Sobhani ve arkadaşlarının 2 yıllık hasta takibine dayalı prospektif çalışmasında FDG PET konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı (sırasıyla %96 ya karşılık %91) ancak benzer özgüllükte (sırasıyla %92 ve %93) bulunmuştur (Sobhani ve ark., 2008). Lonneux ve arkadaşları rekürren hastalık tespitinde FDG PET'in duyarlılığını %97 özgüllüğünü %73 olarak bulmuşlardır. Konvansiyonel görüntüleme için ise aynı değerleri sırasıyla %61 ve %36 olarak bildirmişlerdir (Lonneux M. ve ark., 2002). Whiteford ve arkadaşları FDG PET için duyarlılığı %87 özgüllüğü %68 BT'den daha yüksek (BT için sırasıyla %66 ve %59) bulmuşlardır (Whiteford ve ark., 2000). Dirisamer ve arkadaşları 73 hastalık çalışmasında FDG PET/BT'nin duyarlılığını daha BT'ye oranla yüksek (%100'e karşılık %91) bulmuşlardır (Dirisamer ve ark., 2010). Deleau ve arkadaşları 78 hastalık çalışmalarında FDG PET/BT'nin BT'ye oranla daha duyarlı (%95 karşılık %55) ve özgüllüğünün daha yüksek (%54 karşılık %43) olduğunu bildirmişlerdir (Deleau ve ark., 2011). Metser ve arkadaşları ise 50 hastalık çalışmalarında FDG PET/BT'nin duyarlılığını BT'den daha yüksek (%97'ye karşılık %70) belirlemiştir. Özgüllüğü ise her iki tetkik için de %94 olarak bulmuşlardır (Metser ve ark., 2010). Çağlar ve arkadaşlarının 155 hastada rekürren kolorektal kanser araştırdığı retrospektif çalışmasında BT'de lezyon saptanmayan 15 hastada FDG PET/BT ile rekürrens tespit edildiğini belirtmişlerdir (Çağlar ve ark., 2014). Kula ve arkadaşları rekürren kolorektal kanser tespitinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerlerini FDG PET/BT için sırasıyla %98, %94 ve %97 ; BT için %85, %91 ve %89 ; MR için sırasıyla %96 ,%86 ve %83 olarak bildirmişlerdir (Kula ve ark., 2004).

Tüm vücut düzeyinde metastaz değerlendirmesinde FDG PET/BT ile bölgesel BT ve / veya MR tetkiklerinin malign lezyon tespitindeki uyumuna bakıldı. Vakalar (N=90) radyolojik ve nükleer tıp olarak malign lezyon tespiti açısından pozitif ve negatif şeklinde gruplandırıldığında tetkikler arasında önemli derecede uyum olduğu görüldü (Kappa:0,662) ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ) (tablo 12). Gruplandırmaya şüpheli olarak değerlendirilen vakalar da dahil edildiğinde (N=52) ise tetkikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) ancak zayıf düzeyde bir uyum (Kappa: 0,336) olduğu görüldü (tablo 12). FDG PET/BT ile 61 hastada metastaz saptanmış iken BT ve/veya MR ile metastaz tespit edilen hasta sayısı 55 idi. BT ve /

veya MR ile metastaz saptanmayan 35 hastanın 10'unda FDG PET/BT ile metastaz tespit edilmişti.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) immünglobulin süper ailesinden, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Yapılan birçok araştırmada kolorektal kanserli hastalarda CEA düzeylerinin, sağlıklı bireylere oranla çok daha fazla arttığını gösterilmiştir (Oğuz ve arkadaşları, 2004). Kolorektal kanserlerde erken rekürrens saptanmasında önemli rolü bulunmakla birlikte hastalığın lokalizasyonu hakkında bilgi vermez (Moss AA ve ark., 1989). CA 19-9 kanser hücre yüzeyinde eksprese edilen sialillenmiş- Lewis A pentasakkarid yapıda münis içerikli bir antijendir. Kolorektal kanserlerin tanı ve takibinde önemi sınırlıdır. CEA'dan sonra en sık kullanılan tümör belirteçidir (Oğuz H. ve ark., 2004; Ballehaninna K. ve ark., 2012).

Yeniden evreleme grubunda rekürren hastalık tespiti açısından gerçekleştirilen kesitsel görüntüleme yöntemlerinde (BT , MR ve FDG-PET/BT) pozitif ve negatif vakalar (N=155) ile CEA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak çok zayıf derecede (Kappa:0,161 p=0,007) bir uyum olduğu görüldü (tablo 25). Görüntüleme yöntemlerinin şüpheli olarak yorumlandığı vakalar da değerlendirilmeye dahil edildiğinde (N=186) çok zayıf derecede uyum devam etmekteydi (Kappa:0,164 p=0,001) (tablo 25). CEA yüksekliği bulunan 12 vakada kesitsel görüntüleme yöntemleri ile metastaz tespit edilmemişti. Normal sınırlarda CEA düzeyi bulunan 47 vakada ise kesitsel görüntüleme ile metastaz saptanmıştı.

Yeniden evreleme grubunda rekürren hastalık tespiti açısından gerçekleştirilen kesitsel görüntüleme yöntemlerinde (BT , MR ve FDG-PET/BT) pozitif ve negatif vakalar (N=156) ile tümör belirteç (CEA veya CA 19-9) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok zayıf derecede (Kappa:0,010 p=0,881) bir uyum olduğu görüldü (tablo 25). Görüntüleme yöntemlerinin şüpheli olarak yorumladığı vakalar da değerlendirilmeye dahil edildiğinde de (N=187) istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok zayıf uyuda değişiklik olmadı. (Kappa:0,032 p=0,552) (tablo 25). CEA veya CA19-9 yüksekliği bulunan 24 vakada kesitsel görüntüleme yöntemleri ile metastaz tespit edilmemişti. Normal sınırlarda CEA ve CA19-9 düzeyi bulunan 41 vakada ise kesitsel görüntüleme ile metastaz saptanmıştı.

Lee ve arkadaşları 63 hastalık retrospektif çalışmasında CEA seviyeleri normal sınırlarda olan ancak artmış CA 19-9 düzeyleri saptanan 8 hastanın 5'inde (%63,3) rekürren hastalık tespit edildiğini bildirmiştir (Lee ve ark., 2010). Bu bulgu düşük CEA seviyelerinde CA 19-9'un rekürren ya da metastatik hastalık değerlendirmesinde tamamlayıcı rolü olabileceği fikrini desteklemektedir. Moertel ve arkadaşları rekürren kolorektal kanser tespitinde CEA'nın duyarlılığını %59 özgüllüğünü ise %84 olarak bulmuşlardır (Moertel ve ark. 1993). Sanli ve arkadaşları 235 vakalık çalışmalarında rekürren hastalık tespitinde CEA'nın duyarlılığı %60,4 özgüllüğü %79,3 doğruluğu ise %65,5 olarak bulmuş iken, FDG PET/BT için aynı değerleri sırasıyla %98,2 %84,1 ve %94,4 olarak bildirmişlerdir (Sanli ve ark, 2012). Aynı çalışmada CEA düzeyi normal sınırlarda olan 118 hastanın 68'inde (%57,6) ve CEA düzeyi yüksek olan 117 hastanın 104'ünde (%88,8) FDG PET / BT ile rekürren hastalık tespit edilmiştir (Sanli ve ark, 2012). Sarıkaya ve arkadaşlarının normal CEA seviyesine sahip ancak klinik ya da radyolojik rekürrens şüphesi bulunan 39 hastayı incelediği çalışmasında FDG-PET görüntüleme ile 26 hastada malign lezyon saptanmıştır. Bu hastaların 22'sinde bulgular histopatolojik olarak doğrulanmış olup FDG-PET 'in duyarlılığı %81,4 özgüllüğü %66,6 ve doğruluğu %76,9 olarak bildirilmiştir (Sarıkaya ve ark., 2007). Panagiotidis ve arkadaşlarının rekürren hastalık tespitinde FDG PET/BT ile CEA ve CA 19-9 takibini incelediği 43 hastalık çalışmalarında artmış CEA düzeyi bulunan 23 hastanın 20'sinde ve CA 19-9 yüksekliği bulunan 14 hastanın 6'sında rekürrens saptanırken CEA ve CA 19-9'un birlikte yüksek olduğu 6 hastanın tamamında rekürren hastalık tespit etmişlerdir. FDG PET/BT'nin ise bu hasta grubunda %97 duyarlılık ve %80 özgüllük ile rekürrens saptadığını bildirmişlerdir (Panagiotidis ve ark., 2014). Kula ve arkadaşları rekürren hastalık tespitinde CEA'nın duyarlılığını %68 özgüllüğünü %82 doğruluğunu ise %72 olarak bulmuş iken, FDG PET/BT için aynı değerleri sırasıyla %98 %94 ve %97 olarak bildirmişlerdir (Kula ve ark., 2004). Çağlar ve arkadaşlarının rekürren hastalık tespitinde FDG PET/BT , BT , CEA ve CA 19-9 takibini karşılaştırdığı 155 hastalık retrospektif çalışmasında FDG PET/BT'nin %92,4 duyarlılık ve %100 özgüllük değerleri ile diğer yöntemlerden üstün olduğunu belirtilmiştir (BT, CEA ve CA 19-9 için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %79,2 ve %45 ; %73,9 ve %86,1 ; %34,8 ve %83,3) (Çağlar ve ark., 2014). Makis ve arkadaşlarının kolorektal kanser tanısıyla FDG PET/BT ve CEA takibi bulunan 139 hastayı incelediği çalışmalarında



FDG PET/BT'nin rekürren hastalık tespit ettiği 99 hastanın yalnızca 65'inde CEA düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Makis ve ark., 2013). Wasserberg ve arkadaşları postoperatif dönemde CEA ve CA 19-9 düzeyleri ile FDG PET/BT bulguları arasında önemli düzeyde korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Wasserberg ve ark., 2015). Çağlar ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde kantitatif FDG PET/BT verileri ile CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (Çağlar ve ark., 2014). Diğer yandan Mittal ve arkadaşları ile Özkan ve arkadaşları çalışmalarında CEA düzeyleri ile FDG PET/BT SUVmaks değerleri arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır (Mittal ve ark., 2011 ; Özkan ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda FDG SUVmaks değerleri ile CA 19-9 arasında pozitif yönlü çok zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki saptandı ( $r=0,17$  ;  $p=0,09$ ). SUVmaks ile CEA arasında pozitif yönlü zayıf ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki bulundu ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ).

Çalışmamızda yeniden evreleme grubunda rekürren hastalık tespiti açısından FDG-PET/BT ile pozitif ve negatif olarak yorumlanan vakalar (N=156) ile tümör belirteçleri (CEA veya CA19-9) arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ve çok zayıf derecede (Kappa:0,029  $p=0,714$ ) bir uyum saptandı (tablo 21). FDG-PET/BT 'de şüpheli olarak yorumlanan vakalar da değerlendirilmeye dahil edildiğinde (N=187) istatistiksel olarak anlamlı olmayan ve çok zayıf uyumda değişiklik olmadı (Kappa:0,022  $p=0,699$ ). CEA veya CA19-9 yüksekliği bulunan 31 vakada metastaz tespit edilmemişti. Normal sınırlarda CEA ve CA19-9 düzeyi bulunan 38 vakada ise FDG-PET/BT ile metastaz saptanmıştı.

Bu bulgular literatür ile benzer değildir. Literatürde CEA ve CA 19-9 rekürren kolorektal kanser taramada oldukça faydalı olduğu bildirilmektedir.

## 6.SONUÇ

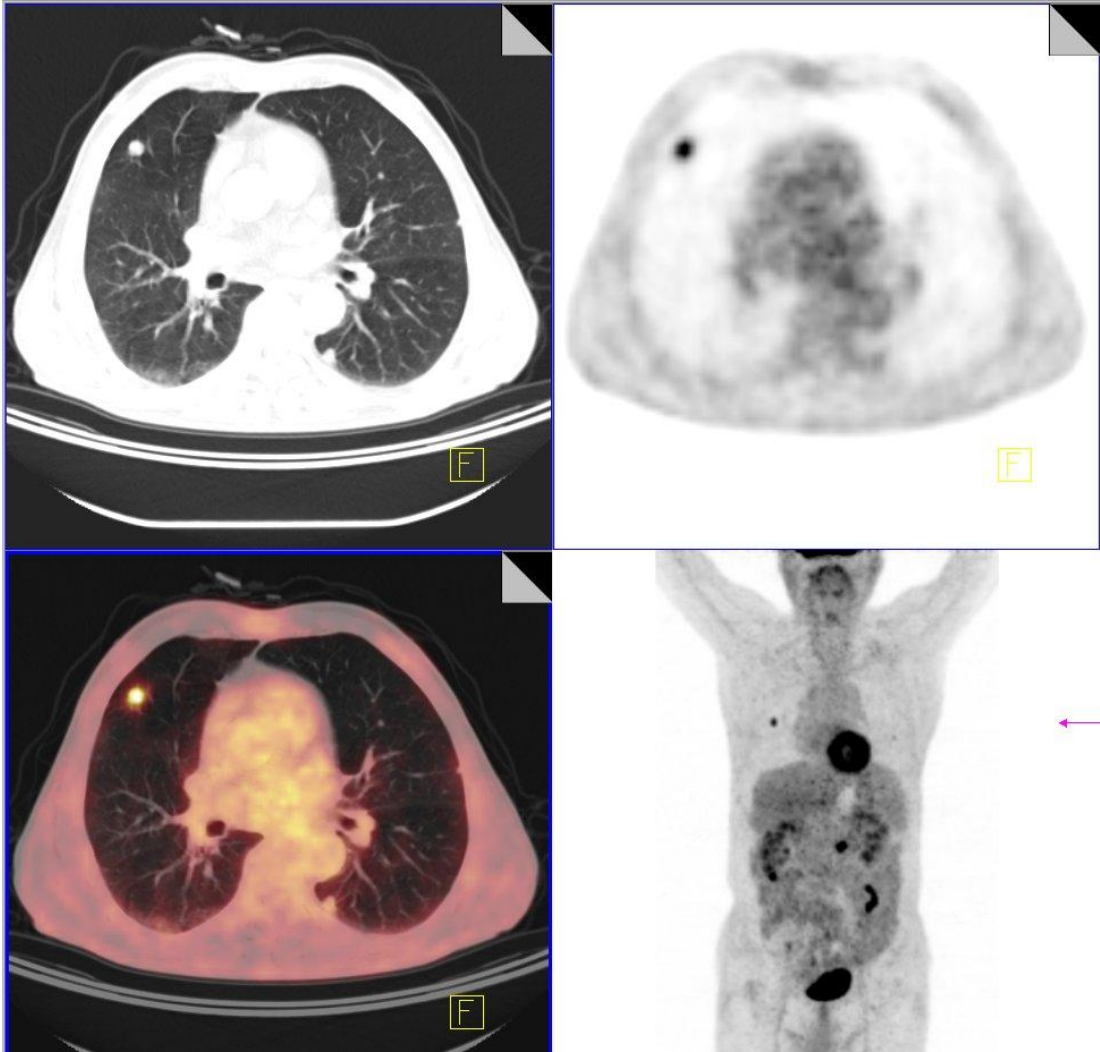
Sonuç olarak kolorektal kanserde FDG PET/BT'nin en sık tedaviye yanıt ve yeniden evreleme amacıyla kullanıldığı (%88,3) görüldü. Tümör yerleşimi (%41,3) ve metastaz oranının (%88) en yüksek rektal orijinli kolorektal kanserde olduğu bulundu. Literatürde karaciğere en sık metastaz sağ/sol kolondan olduğu bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak rektum kaynaklı tümörlerin kolonun kalan bölgelerine göre karaciğere daha sık metastaz yaptığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Ki kare:1,97 p:0,16).

Kolorektal kanser vakalarında radyolojik kesitsel görüntüleme ve FDG PET/BT yönteminin malign lezyon tespit etmede önemli derecede uyumlu olduğu (kappa:0,662) bulundu. İstatistiğe her iki görüntüleme branşında malign lezyon açısından şüpheli vakalar da eklendiğinde uyum zayıf olarak bulundu ( $p<0,001$  ve kappa 0,336). MR veya BT ve FDG PET/BT nin kendi içinde patolojik lezyon tespit etmede zayıf olduğu vakalarda tetkikler arasındaki uyum azalmaktadır. Bu uyumsuzluğun kliniğe yansması iş gücü ve zaman kaybına neden olmaktadır. Seçilmiş vakalarda histopatolojik inceleme gibi diğer tanı yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Farklı radyotrasör ve iyi kurgulanmış MR görüntüleme sekansları ile uyumsuzluğun azaltılması sağlanabilir.

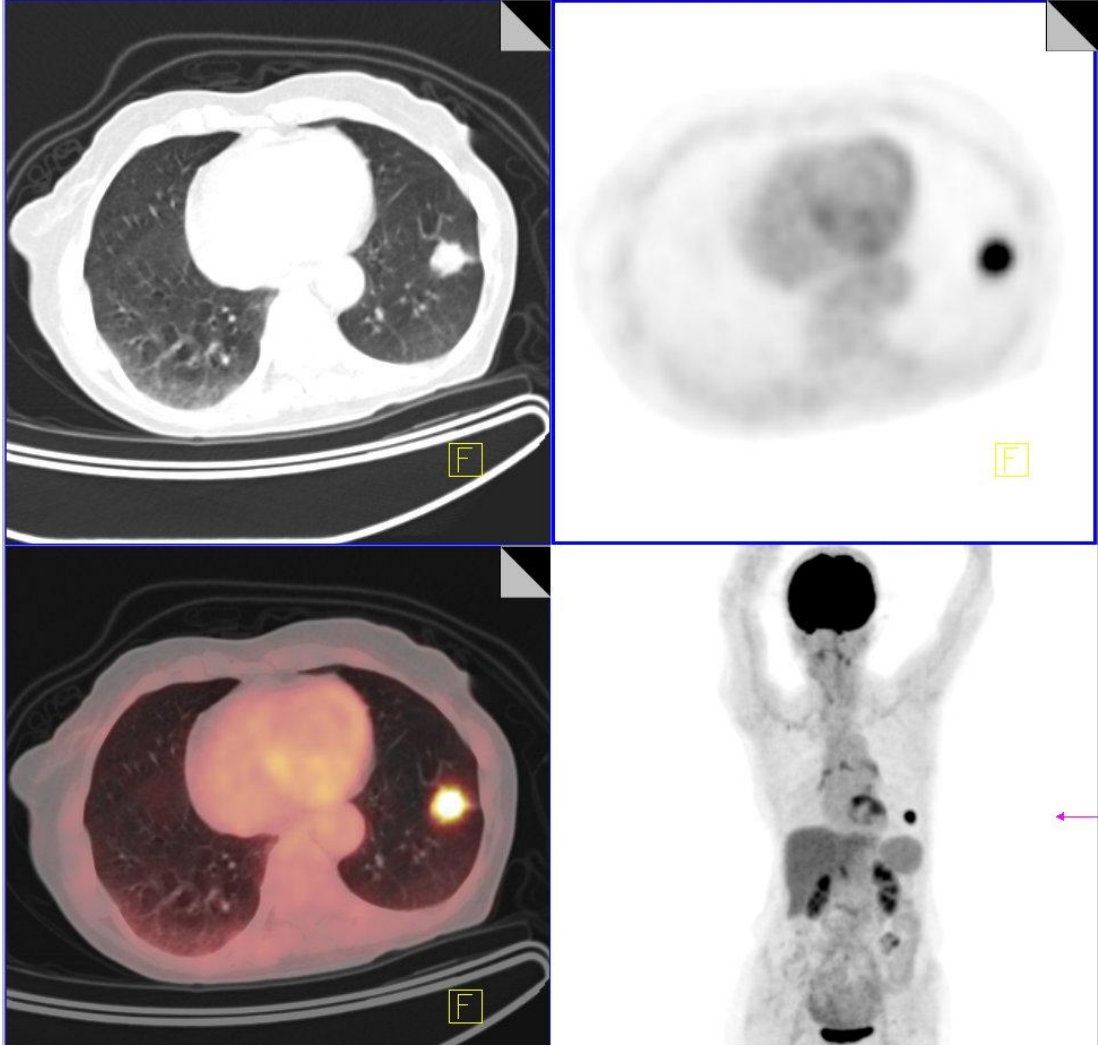
Karaciğer ve akciğerde metastaz saptama uyumuna bakıldığında ise FDG PET/BT ile BT ve MR yöntemleri arasında yüksek uyum görüldü (sırasıyla kappa: 0,828 ve 0,869;  $p<0,001$ ).

Reküren hastalık belirlemede tümör belirteçleri ilk basamak tarama yöntemi olarak kullanılmasına rağmen belirteç ve görüntülemesi yapılan 187 vakada, tümör belirteçleri (CEA veya Ca 19-9) ile kesitsel görüntüleme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf uyum (kappa: 0,010 ;  $p=0,881$  ) bulundu.

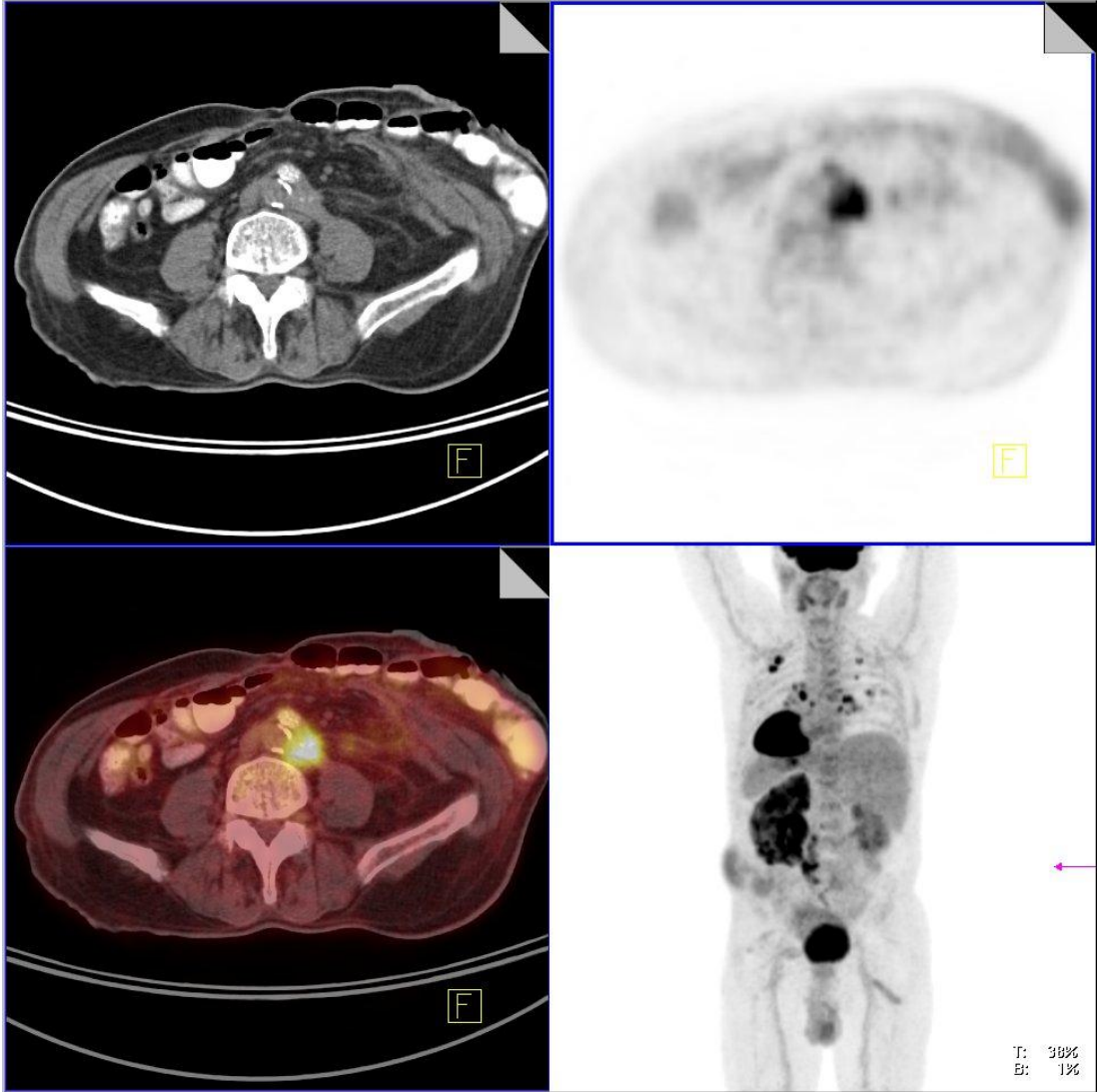
## VAKA ÖRNEKLERİ



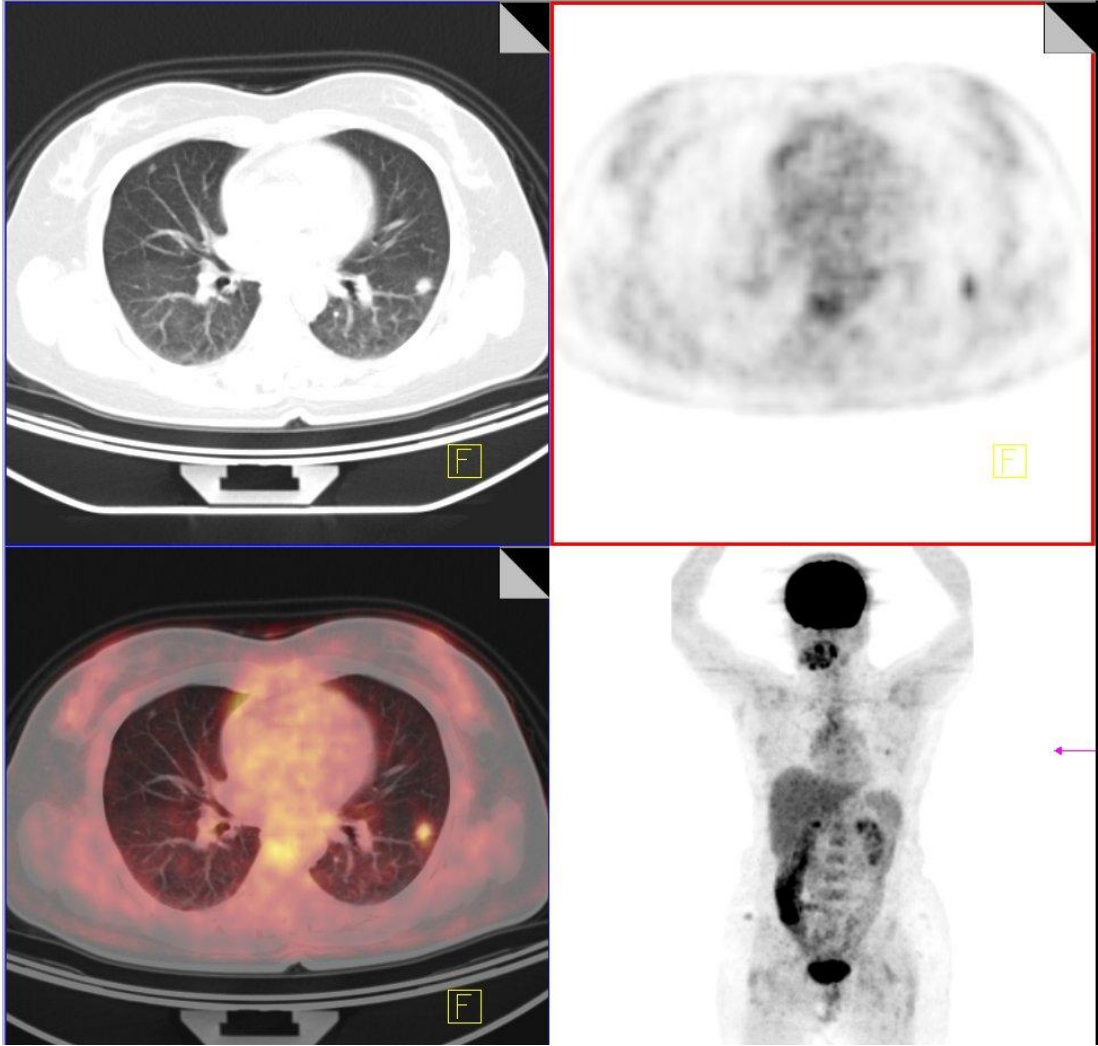
**Şekil 14.** 59 yaşında opere kolon ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemesinde sağ akciğer üst lobda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodüler lezyon saptanmıştır. Hastanın tümör belirteçleri normal sınırlarda tespit edilmiştir.



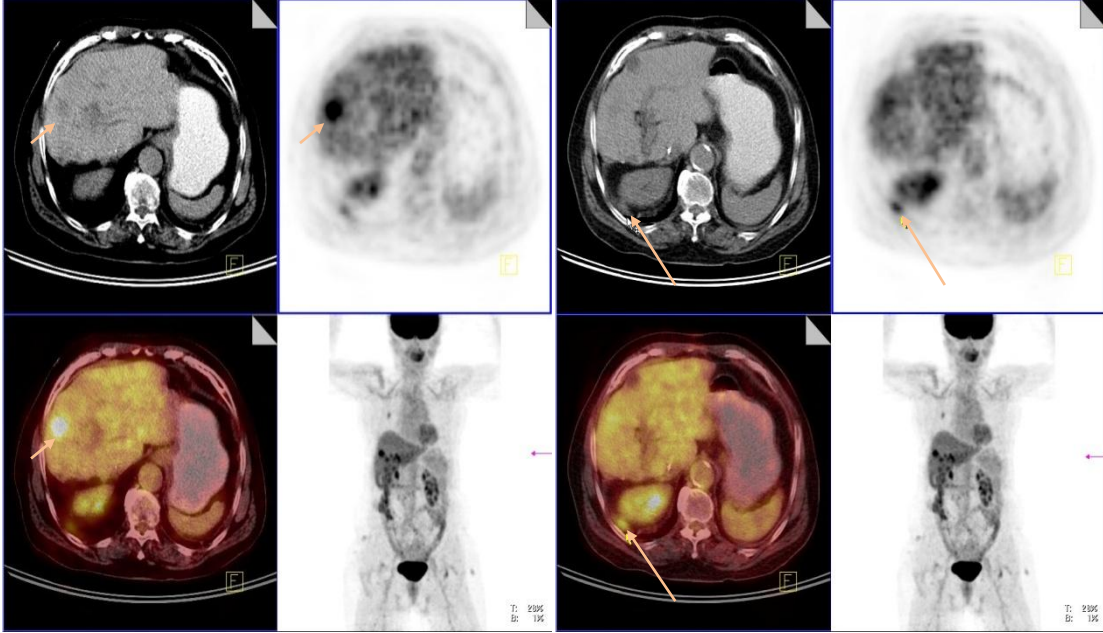
**Şekil 15.** 68 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemede sol akciğer alt lobda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodüler lezyon saptanmıştır. Hastanın CEA düzeyleri normal sınırlarda iken CA 19-9 seviyeleri yüksek tespit edilmiştir.



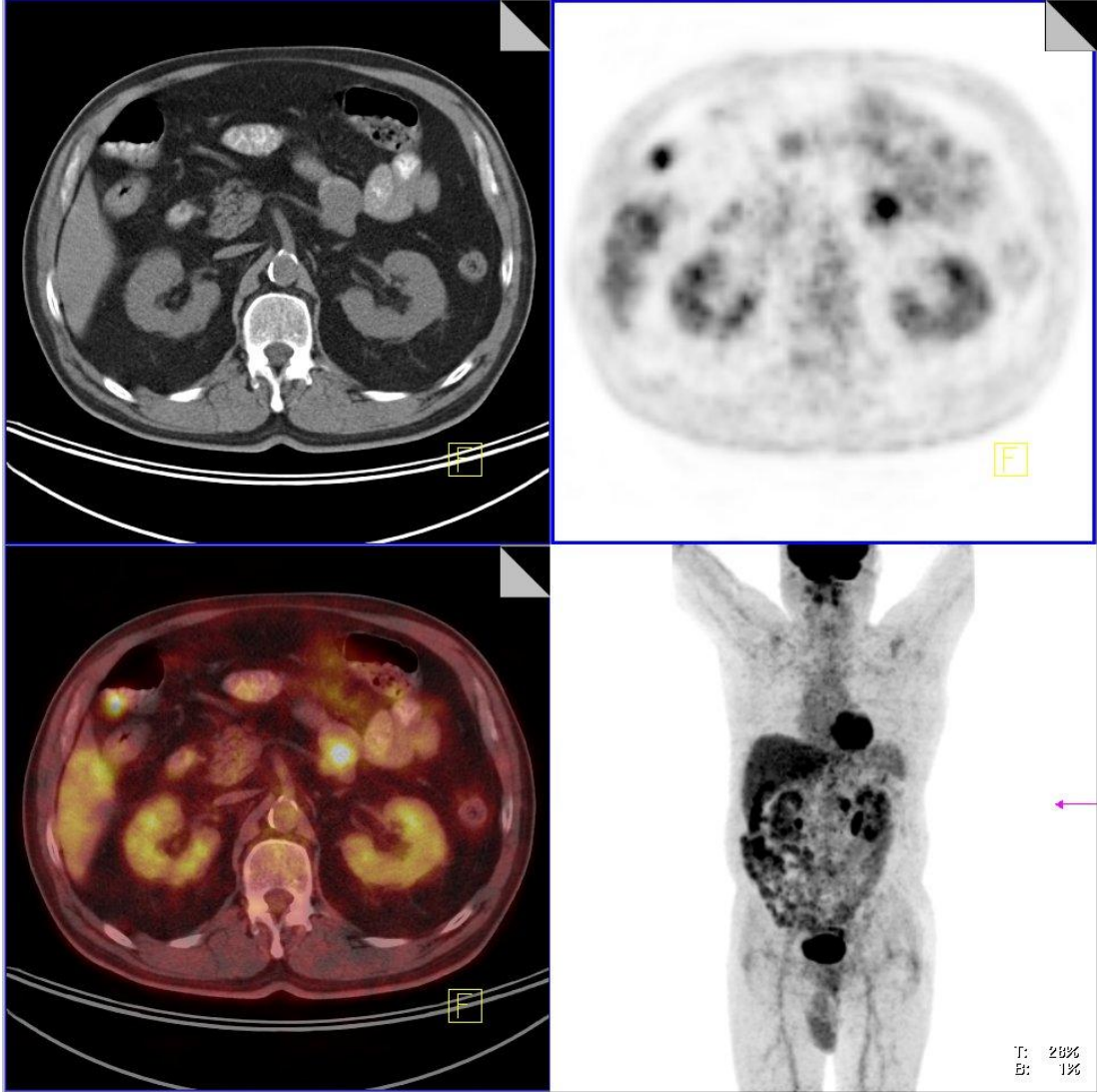
**Şekil 16.** 67 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda tespit edilen ve abdominal MR incelemesinde sol paraortik lenf nodları metastaz olarak yorumlanmayan hastanın PET/BT incelemesinde bilateral mediastinal, hiler lenf nodlarında, pulmoner nodüler lezyonlarda ve sol paraaortik lenf nodlarında metastatik odaklar saptanmıştır.



**Şekil 17.** 43 yaşında opere rektum ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın toraks BT'sinde sol akciğer alt lob süperiorda düzgün sınırlı nodüler lezyon raporlanmıştır. PET/BT incelemede sol akciğer alt lob süperior segmentte artmış FDG tutulumu gösteren metastatik nodül tespit edilmiştir.

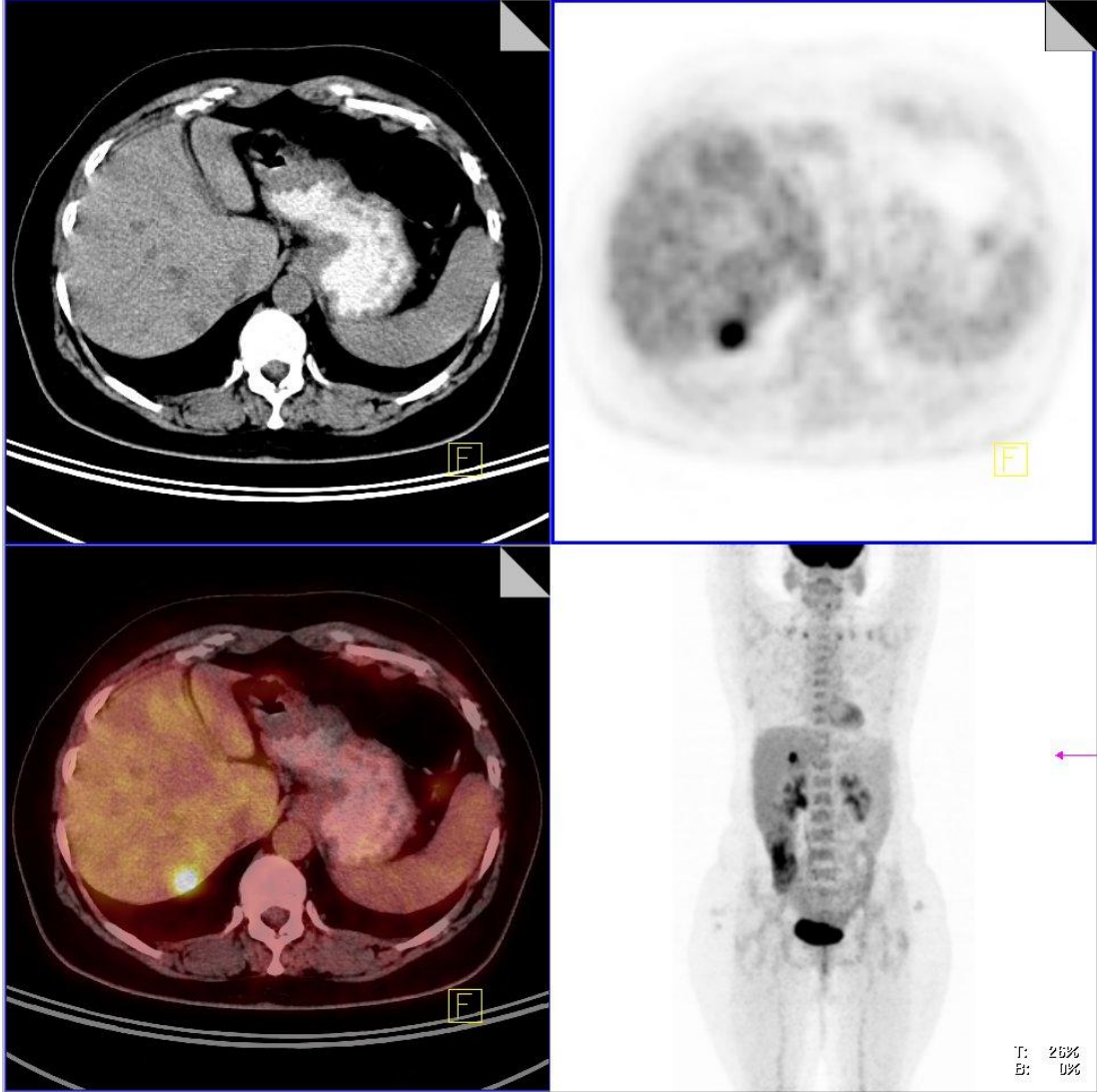


**Şekil 18.** 79 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın MR görüntülemesinde karaciğerde metastatik lezyon raporlanmıştır. PET/BT incelemesinde MR ile uyumlu şekilde karaciğerde artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lezyon (kısa ok ucu) saptanmıştır. Bu bulguya ek olarak sağ böbrek posterior kortikal komşuluğunda subdiafragmatik implant ile uyumlu artmış FDG tutulumu gösteren yumuşak doku lezyonu (uzun ok ucu) tespit edilmiştir. Böbrek komşuluğundaki bu lezyon alanında MR incelemede patolojik bulgu raporlanmamıştır.

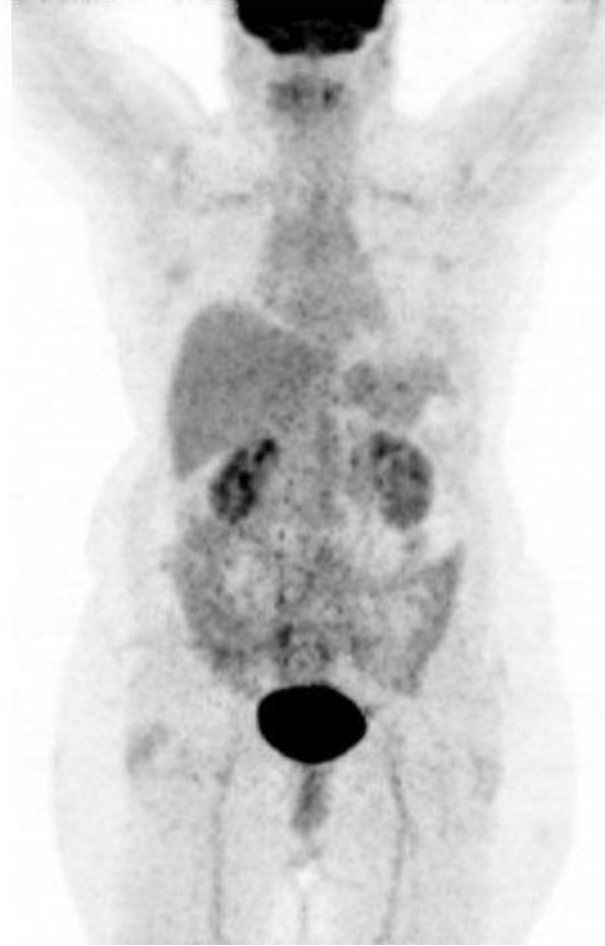


**Şekil 19.** 63 yaşında opere rektum ca tanılı erkek hasta. PET/BT incelemede böbrek hilusları düzeyinde santral mezenterik bölgede ince bağırsak anslarından net ayırt edilemeyen yumuşak doku alanında malign tutulum açısından yüksek şüpheli olarak yorumlanan artmış FDG tutulumu saptanmıştır. Hastanın CEA düzeyleri normal sınırlarda CA 19-9 ise artmış olarak bulunmuştur. PET/BT’de şüpheli değerlendirilen bu lezyon MR görüntülemeye metastaz lehine değerlendirilmiştir.





**Şekil 20.** 44 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçleri normal sınırlarda bulunan hastanın abdomen BT'sinde karaciğerde metastaz lehine patolojik bulgu raporlanmamıştır. PET/BT incelemesinde karaciğerde artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lezyon tespit edilmiştir.



**Şekil 21.** 67 yaşında opere kolon ca tanılı kadın hasta. Tümör belirteçlerinde yükselme belirlenen hastanın PET/BT incelemesinde tüm vücut düzeyinde nüks ya da metastaz lehine FDG tutulumu saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

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

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

Ballehaninna UK , Chamberlain RS The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal *Journal of Gastrointestinal Oncology*, Vol 3, No 2 June 2012

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

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

Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(4):1005-8.

Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology* 2005; 237:123-31.

Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda T, Rague JM, Salazar R. Differences in patient postoperative and long term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer. *Am J Surg* 2008; 195(4): 427–32.

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.

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

Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery*, 8 th edition. McGraw-Hill 2005; 1055-117.

Caglar M, Yener C, Karabulut E Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer (2014) Int J CARS DOI 10.1007/s11548-014-1115-8

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

Chen LB, Tong JL, Song HZ, Zhu H, Wang YC. 18F-FDG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2007; 13(37):5025–9.

Compton C. M.D. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features Mod Pathol 2003;16(4):376–388 Accepted 8 January 2003.

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

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.

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. 543-590.

Cunningham D, Atkin W, Lenz H-J, et al. Colorectal cancer. Lancet 2010; 375: 1030–47

Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Flamant M (2011) Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. Eur J Gastroenterol Hepatol 3(3):275–281

Delis S, Bramis I, Traintopulou C, et al. The Imprint of Radiofrequency in the Management of Hepatocellular Carcinoma. HPB, 2006; 8: 255-263.

Demir M. Pozitron Emisyon Tomografisi. İç: Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. Ankara:Bayrak Ofset ve Matbabacılık; 2008. s. 95-110.

Desai DC, Zervos EE, Arnold MW, Burak WE Jr, Mantil J, Martin EW Jr. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol. 2003 Jan-Feb;10(1):59-64.

Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W. 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 Feb;73(2):324-8.

Dobrucalı A. Kolon kanserinde sınıflandırma. İç: Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D, editörler. *Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.* İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003. s. 395-412.

Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. *Journal of Pathology* 2001; 194:436-443.

Elmas N, Killi RM, Sever A. Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging. *Eur J Radiol.* 2002;42(3):206-23.

Embun R, Fiorentino F, Treasure T, Rivas JJ, Molins L. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open.* 2013;3(5).

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.

Erarslan E, Türkay C. Kolorektal kanser etiyolojisi ve predispozan faktörler. *Güncel Gastroenteroloji.* 2007; 11(1):19-26.

Erturk SM, Ichikawa T, Fujii H, Yasuda S, Ros PR. PET imaging for evaluation of metastatic colorectal cancer of the liver. *Eur J Radiol.* 2006 May;58(2):229-35.

Esteves FP, Schuster DM, Haklar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: An overview. *Semin Nucl Med* 36:169-181, 2006.

Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(5):919-29.

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

Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Jan;31(1):19-31.

Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, De Vita F, Castellano P, et al. Determination of molecular marker expression can predict clinical outcome in colon carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2004;10:3490-99.

Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore M et al. Prognostic value of p27, p53, and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1904-1914.

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

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

Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg* 228:59-63,1998.

Grassi N, Cipolla C, Torcivia A, Mandala S, Graceffa G, Bottino A, Latteri F. Gastrointestinal stromal tumour of the rectum: report of a case and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2008 Feb 28;14(8):1302-4.

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

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.

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

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

Heslin MJ, Yan J, Johnson MR, Weiss H, Diasio RB, Urist MM. Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. *Ann Surg.* 2001;233(6):786-92.

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* 41:1177-1189, 2000.

Huntoon RD. Tissue Heating Accompanying Electrosurgery : An Experimental Investigation. *Ann Surg* 1937;105:270-290.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(2):106-30.

Kahn H, Alexander A, Rakinic J, et al. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0, N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 40:140-144,1997.

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.

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.

Kendal WS, Cripps C, Veirtelhausen S, Stern H. Multimodality management of locally recurrent colorectal cancer. *Surg. Clin North Am* 2002;82,1059–73.

Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):748-56.

Kodner SI., Fry RD., Fieshman JW., Birnbaum EH., Read TH. Colon, rectum and anus. In: Brunnicardi 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.

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

Kula Z , Szefer J, Zuchora Z, Romanowicz G, Pietrzak T. Evaluation of positron emission tomography by using F-18-fluorodeoxyglucose in diagnosis of recurrent colorectal cancer . *Pol Merkur Lekarski.* 2004;17 Suppl 1:63-6.

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.

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

Lee JH, Park SG, Jee KN, Park DG, Namgung H, Song IH. Performance of FDG PET/CT in postoperative colorectal cancer patients with a suspected recurrence and abnormal CEA level. *Nucl Med Commun.* 2010 Jun;31(6):576-82.

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

Lonneux M, Reffad AM, Detry R, Kartheuser A, Gigot JF, Pauwels S. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Jul;29(7):915-21

Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Apr;93(4):465-74.

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* 34:859-867, 2007.

Makis W , Kurzenwyg D, Hickeson M. 18F-FDG PET/CT superior to serum CEA in detection of colorectal cancer and its recurrence. *Clin Imaging.* 2013 Nov-Dec;37(6):1094-7.

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

McKay JA, Murray LJ, Curran S, Ross VG, Clark C, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *European Journal of Cancer* 2002;38:2258-2264.

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

Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A (2010) Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *Am J Roentgenol* 194(3):766–771

Michl M, Koch J, Laubender RP, Modest DP, Giessen C, Schulz Ch, Heinemann V. Tumor markers CEA and CA 19-9 correlate with radiological imaging in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy. *Tumour Biol.* 2014 Oct;35(10):10121-7.



- Miller AB, Hoogstraten B, Staguet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-214.
- Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*.2010;59:1383–8.
- Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R, et al. 18F-FDG-PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011; 32:789–793.
- Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer*. 1976; 38:388-394
- Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270(8):943–7.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270:943–947.
- Moss AA. Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989;170: 308–10.
- O’Connell J, Bennett MW, O’Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins JK Shanahan F. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immune Evasion in human colon cancer. *Journal of Pathology* 1998;186:240-246.
- Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı*. 2004; 9(1):39-45.
- 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.
- Oğuz H, Yasasever V. Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2004; 19(1):28-36.
- Orihuela A. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(6):859-67.
- Ozkan E, Soydal C, Araz M, Kir KM, Ibis E. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA levels. *Nucl Med Commun* 2012; 33:395–402.

Özgüven MA, E. Öztürk. Pozitron Emisyon Tomografisi genel prensipler ve temel uygulama alanları.İç: GATA PET El kitabı. Ankara; 2004. s. 1-12.

Panagiotidis E , Datseris IE, Rondogianni P, Vlontzou E, Skilakaki M, Exarhos D, Bamias A. Does CEA and CA 19-9 combined increase the likelihood of 18-FDG in detecting recurrence in colorectal patients with negative CeCT? Nucl Med Commun. 2014 Jun;35(6):598-605.

Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR, Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1987;30:417-9.

Philip GH, Santhat N. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 3rd edition. Informa Healthcare 2007; 489-643.

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

Reimer P, Ruckle-Lanz H. New therapeutic options in chemotherapy of advanced colorectal cancer. Med Klin 96:593-598, 2001.

Richard L. Wahl et al. From recist to perclist: Evolving Considerations for PET response Criteria in solid tumors. The journal of nuclear medicine Vol. 50 No.5 May 2009

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.

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

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.

Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kühl H. Gastrointestinal tumors and PET/CT. Abdom Imaging. 2008; Epub ahead of print.

Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. Can Fam Physician. 2007; 53(11):1913-20.

Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, Kilic L, Balik E, Turkmen C, Has D, Isik G, Asoglu O, Kapran Y, Adalet I. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. Ann Nucl Med. 2012 Aug;26(7):551-8.

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

Sayek İ. Temel Cerrahi, 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004: 1015-38, 1243-50.

Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp MV, Martin EW Jr. FDG-PET scan in patients with clinically and / or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. World J Surg Oncol. 2007 Jun 7;5:64.

Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. Br J Surg. 1990;77(11):1241-6.

Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver?. Ann Surg. 2004;240(6):1027-34.

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

Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, Tsuta K, Nishiwaki Y, Kodama T, Ochiai A. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Ann Thorac Surg. 2005 Jan;79(1):278-82.

Smith JJ, D'Angelica MI. Surgical management of hepatic metastases of colorectal cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2015 Feb;29(1):61-84.

Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F, Vaylet C, Rougier P, André T, Gornet JM, Cherqui D, Delbaldo C, Panis Y, Talbot JN, Meignan M, Le Guludec D. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow up of patients with colorectal cancer. Br J Cancer. 2008 Mar 11;98(5):875-80.

Sørensen NF, Jensen AB, Wille-Jørgensen P, Friberg L, Rørdam L, Ingeman L, Hennild V. Strict follow-up programme including CT and <sup>18</sup>F-FDG-PET after curative surgery for colorectal cancer. Colorectal Dis. 2010 Oct;12.

Sönmezoğlu K. Pozitron emisyon tomografisi. Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni.: 2001;1(1):5-8.

Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005; 53(1):94-112.

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 2009

Takalkar am, El-Haddad G, Lilien DL. FDG-PET and PET/CT. Indian J. Radio Imaging. 2007;17(3):169-179.

Tankurt E. Kolorektal kanser tanısında endoskopi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):54-56.

Therasse P, Arbuck SG, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the United States, national cancer institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205-216

Tzimas GN, Koumanis DJ, Meterissian S. Positron Emission Tomography and Colorectal Carcinoma:An Update. J Am Coll Surg 198:645-652 2004.

Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, Stergar H, Kuehl H, Schmidt J, Börsch G, Dahmen G, Barkhausen J, Bockisch A, Antoch G. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. JAMA. 2006; 296(21):2590-600.

Wasserberg N, Purim O, Bard V, Kundel Y, Gordon N, Groshar D, Goldberg N, Kashtan H, Sulkes A, Brenner B. Early Postoperative 18F-FDG PET/CT in High-Risk Stage III Colorectal Cancer. Clin Nucl Med. 2015 Apr;40(4).

Watanabe K, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer. Ann Surg Oncol. 2013 Apr;20(4):1374-80.

Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology--a major advance. Clin Radiol. 2005;60(11):1143-55.

Wibe A, Moller B, Norstein J et al. Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer: implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. Dis Colon Rectum 2002; 45: 857-66.

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 Jun;43(6):759-67.

Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases: A systematic review and metaanalysis. Cancer 104:2658-2670, 2005.

Yeo CJ, Matthews JB, McFadden DW, Pemberton JH, and Jeffrey H. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 7th Edition. Elsevier Saunders 2012; 2051-74.

Young H, Baum R, Cremerius U et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose and PET: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for research and treatment of cancer (EORTC) PET study group: *Eur J cancer*, 1999 Dec;35(13):1773-82.

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* 21: 55-69, 2001.

Zinner MJ, Ashley SW. *Maingot's Abdominal Operations*, 11<sup>th</sup> edition. McGrawHill 2007; 625-59.

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

## ETİK KURUL ONAYI

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

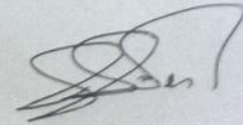
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 66

27.09.2013

Sayın : Doç.Dr.Oktay YAPICI

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Kolorektal Kanserlerin Tanı ve Takibinde Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi Füzyon Görüntüleme Yönteminin Yeri** başlıklı OMÜ KAİK 2013/ 415 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.09.2013 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.



Doç.Dr.A.Tevfik SÜNER  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Başkan Yard.

