

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLOREKTAL KANSERLERİN EVRELEMESİNDE
F-18 FDG PET/BT'NİN YERİ

Dr. İnci USLU BİNER

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOLOREKTAL KANSERLERİN EVRELEMESİNDE
F-18 FDG PET/BT'NİN YERİ

Dr. İnci USLU BİNER

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ

ESKİŞEHİR
2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İnci USLU BİNER'e ait "Kolorektal Kanserlerin Evrelemesinde F-18 FDG-PET/BT'nin yeri"adlı çalışma tez jürisi tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

02.09.2009

Jüri Başkanı	Doç.Dr.Zeki ÜSTÜNER Medikal Onkoloji Bilim Dalı Başkanı
Üye	Doç.Dr. İlknur AK SİVRİKOZ Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı
Üye	Doç.Dr.Emre ENTOK Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim Üyesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam Doç. Dr.İlknur AK SİVRİKOZ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocam Doç.Dr.Emre ENTOK'a, akademik bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan sayın hocam, annem Doç.Dr.Sema USLU'ya, aileme, eşime, birlikte çalıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli asistan arkadaşlarıma ve PET/BT çekimlerini gerçekleştiren teknisyen arkadaşlarıma; Genel Cerrahi Anabilim Dalında görevli Prof.Dr.Enver İHTİYAR'a ve asistan arkadaşlarıma; Medikal Onkoloji Bilim Dalında görevli Doç.Dr. Zeki ÜSTÜNER'e; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında görevli Doç.Dr.Fezan ŞAHİN'e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Uslu Biner İ. Kolorektal Kanserlerin Evrelemesinde F-18 FDG PET/BT'nin Yeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Amaç: Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarda primer tümör, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların saptanmasında F-18 FDG PET/BT tanı ve evrelemedeki rolünün belirlenmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Kolonoskopik biopsi ile kanıtlanmış kolorektal kanser tanısı olan 44 cerrahi öncesi hastada cerrahi sonrası histopatolojik bulgular, biyopsi ve yaygın uzak metastaz nedeniyle cerrahi yapılmayan hastalarda klinik ve radyolojik bulgular altın standart kabul edilerek kontrastlı rutin abdominopelvik BT ve F-18 PET/BT bulguları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Primer tümöral lezyonların tümünde (%100) F-18 FDG PET/BT ile artmış metabolik aktivite izlendi. Primer tümörlerin ortalama SUVmax 14.83±1.20 (range 5.85-45.7) olarak ölçüldü. Lenf nodu metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı BT'ye göre daha düşük (%35'e karşılık %60) oranda ancak özgüllüğü ve PPD'i BT'ye göre oldukça yüksek (%100'e karşılık %70.8 ve %100'e karşılık %63.2) olarak saptandı. Yedi hepatik metastazlı hastanın hepsinde PET/BT ile lezyonlar hipermetabolik olarak görüldü. BT'nin ise karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı %71, özgüllüğü %74, doğruluğu %63.6, NPD'i %92, PPD'i %38 olarak saptanmıştır. Toplam 44 hastanın 17'inde (%38.6) ekstrahepatik uzak metastaz (akciğer, kemik, sürrenaller ve supraklavikuler lenf nodu) saptandı. Metastazların eşik SUVmax değerlerini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde hepatik metastazlar için SUVmax 3.64, ekstrahepatik metastazlar için ise 1.99 olarak bulundu. **Sonuç** olarak; kolorektal kanserli hastaların preoperatif evrelemesinde primer tümör ve lenf nodu tutulumunun saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin tanısız BT'ye üstünlük göstermediği, ilk evrelemede sınırlı bir tanısız değere sahip olduğu görüldü. F-18 FDG PET/BT'nin major rolünün hepatik ve ekstrahepatik metastazların saptanması olduğunu ve tanı anında potansiyel ekstrahepatik uzak metastazı olan ileri evre hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin en üstün görüntüleme yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon tomografisi (FDG PET), BT, evreleme

ABSTRACT

Uslu Biner İ. Staging of Colorectal Cancers with F-18 FDG PET/BT. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine.

Specialty Thesis in Medicine. Eskişehir, 2009. Objective: The objective of the study was setting the role of F-18 FDG PET/BT in detection of the primary tumour and lymph node and distant metastases in patients with colorectal cancer. **Material Method:** Preoperative Abdominopelvic BT and PET/BT findings of 44 patients proved to have colorectal cancer by colonoscopic biopsy were compared by accepting postoperative histopathologic findings, biopsy (hepatic metastases) and clinical and radiological follow-up of lesion progression in patients that were not operated as gold standart. **Results:** All lesions were detected with F-18 FDG PET/BT (%100) as all had increased metabolic activity in F-18 FDG PET/BT images. Mean SUV Max value of the primary tumour was 14.83 ± 1.20 (range 5.85-45.7). Regarding detection of lymph node metastases, sensitivity of PET/BT was lower(%35 vs %60) but specificity (%100 vs %70.8) and PPD (%100 vs %63.2) were substantially higher than BT sensitivity. In all of the eleven patients with hepatic metastases, lesions were hypermetabolic on PET/BT images. Sensitivity of BT in detecting hepatic metastases was measured as %71, specificity is %74, accuracy is %63.6, NPV is %92, PPD is %38.17 of 44 patients (%38.6) had extrahepatic distant metastases (lung, bone, surrenal glands and supraclavicular lymph node). ROC analyse that was done to define the optimal SUV max value to define the hepatic and extrahepatic lesions seen as metastatic on PET/BT images was found as 3.64 for hepatic metastases and 1.99 for extrahepatic metastases. **Conclusion:** As a result, in the preoperative staging of colorectal cancers, F-18 FDG PET/BT was not found to be superior to BT in the detection of the primary tumour and lymph node involvement and it was seen that it had limited diagnostic value at initial staging. We think that the major role of PET/BT is detection of hepatic and extrahepatic metastases and for advanced stage patients that have potential to have extrahepatic metastases, PET/BT is the best imaging modality.

Keywords: colorectal cancer, F-18 FDG PET/BT, BT, staging

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Anatomi	5
2.2.Kolonun Lenfatikleri	9
2.3.Histoloji	10
2.4.Kolorektal kanserler	11
2.4.1. Kolorektal kanserler için predispozan faktörler	11
2.4.2. Kolorektal karsinogenez	14
2.4.3. Kolorektal kanserlerde histopatoloji	17
2.4.4. Kolorektal kanserlerde klinik belirtiler	22
2.4.5. Kolorektal kanserlerde yayılım yolları	23
2.4.6. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler	24
2.4.7. Kolorektal kanserlerde evreleme	25
2.4.8. Kolorektal kanserlerde tanıda ve taramada kullanılan diagnostik tetkikler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	54
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Adenomatozis Polipozis Coli
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BGO	Bizmut Germanat
CEA	Karsinoembriyojenik Antijen
CA 19-9	Karbohidrat Antijen
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype
Cs	Sezyum
ÇKBT	Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi
ERUS	Endorektal Ultrasonografi
FAP	Familiyal Adenomatozis Polipozis MDBT: Multidetektör BT
F-18 FDG	F-18 Fluorodeoksiglukoz
Ge	Germenyum
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümörler
GLUT	Glukoz Taşıyıcılar
GSO	Gadalinium Oksiortosilikat
HNPCK	Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
IGF-1R	İnsülin growth faktör 1 reseptörü
IGF-1	İnsülin growth faktör 1
IGFBP	İnsülin growth faktör bağlayıcı protein
LSO	Lutesyum Oksiortosilikat
MGMT	O-6 metilguanin DNA metiltransferaz
MI	Myokard İnfarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinazlar
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	Microsatellite Instability
MSI-L	Low microsatellite Instability
MSI-H	High microsatellite Instability
NIH	National Institute of Health
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPSS	Statistical Package of Social Sciences

SUVmax	Maksimum Standart Uptake Değeri
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1	Anatomik olarak kalın barsakların bölümleri	5
Şekil 4.1	Histopatolojik olarak tümör tiplerinin dağılımı	40
Şekil 4.2	Primer tümöral lezyonların anatomik yerleşim yerleri	41
Şekil 4.3	Rektumda yerleşmiş primer tümörün F-18 PET/BT’de transaxial, sagittal ve koronal kesitlerde hipermetabolik görünümü.	42
Şekil 4.4	Primer tümör çapı ve SUVmax düzeyinin ilişkisi	43
Şekil 4.5	Akciğer, sürrenal ve kemiklerinde yaygın metastatik hastalığı olan olguda abdominopelvik çok sayıda hipermetabolik lenf nodları izlenmektedir.	44
Şekil 4.6	Primer tümör, sakrum ve lomber 3. vertebrada kemik metastazı ile birlikte perirektal hipermetabolik lenf nodlarının izlendiği PET/BT görüntüsü	46
Şekil 4.7	Multipl hepatik metastazı olan bir hastanın F-18 FDG PET/BT görünümü. Hastada ayrıca pelvik hipermetabolik lenf nodları da izlenmektedir.	47
Şekil 4.8	Hepatik metastazların SUVmax değerlerinin ROC eğrisi	48
Şekil 4.9	Ekstrahepatik metastazların SUVmax değerlerinin ROC eğrisi	51
Şekil 4.10	Primer tümör, hepatik ve ekstrahepatik, abdominal, pelvik ve mediastinal lenf nodu metastazlarının ortalama SUVmax değerleri	51

TABLÖLAR

		Sayfa
Tablo 2.1.	Kolon ve rektum tümörleri histolojik sınıflaması	17
Tablo 4.1.	Histopatolojik, klinik ve radyolojik bulgulara göre tanımlanan hepatik ve ekstrahepatik metastazların dağılımı	49
Tablo 4.2.	Metastatik hastalarda F-18 FDG PET/BT ile saptanan metastazların dağılımları	49
Tablo 4.3.	Hastaların demografik bilgileri ve tümör SUVmax, değeri CEA, CA 19-9 düzeyleri	52
Tablo 4.3.	Devam	53

1. GİRİŞ

Kolorektal karsinomlar gastrointestinal sistemin en sık rastlanan tümörleridir (1,2). 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 (3). Erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserlerinden sonra gelir (4,5). Çeşitli tarama metodları ile erken teşhis edilme oranı artmıştır ve insidansında son 15 yılda %7 oranında azalma görülmüştür (6). 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 (5,7,8,9). 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 (10). Son yıllarda obezite, insülin direnci, adipoz dokudan salındığı belirlenen adiponektin, fiziksel aktivite azlığı, VEGF gibi maddelerin kolorektal kanser oluşumu ve yayılımı ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir (11).

Görülme riski yaşla artar, olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür (5,7,9). Erkeklerde biraz daha fazla görülmesine rağmen cinsiyet açısından önemli farklılıklar yoktur (1,14). 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 prealign poliplere polipektomi yapılması ile sol kaynaklı kanser sıklığında azalmaya bağlanmaktadır (9,13,15).

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 (7,16,17). Bazıları dışında histolojik tipin evreden bağımsız prognostik önemi yoktur (18). En sık metastaz yaptığı bölgeler sıklık sırasına göre bölgesel lenf ganliyonları, 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 de en uygun tedaviyi uygulamak ve survive'ı arttırmak için şarttır. Erken tanı ve doğru evreleme ile hastaların yaşam süresi belirgin olarak uzamaktadır (19,20). Tanı anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %75'e yükselmektedir (21). 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 sırasında uzak metastaz saptanmaktadır (21). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler tedavi tavrında ilerlemeye neden olmuştur (22).

Kolorektal neoplazilerin saptanması ve tanı konması rektal tuşe ile muayene ve dışkıda gizli kan varlığının incelenmesi başta olmak üzere çeşitli diagnosik yöntemlerin uygulanmasını gerektirir. Bunlar baryum enema, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve tanının konfirme edilebilmesi 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 (17). Bununla birlikte, optik kolonoskopi yalnızca endoluminal görüş sağlar. Tam evreleme lenf nodlarına ve solid organlara potansiyel metastatik yayılımı değerlendirmek için ek görüntüleme prosedürleri gerektirir (20). Bu konvansiyonel görüntüleme prosedürlerinden kontrastlı BT hem abdomen hem toraks için en yaygındır. Bununla beraber, BT tümör evresinin değerlendirilmesi için yalnızca morfolojik bilgi sağlar (12). 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 (6,16).

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 (23).

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 (24,25,26). F-18 FDG görüntülemeye temel prensip, kanser hücrelerinin artmış glukoz kullanımına dayanmaktadır (27). Tümörde artmış glukoz kullanımı, dolayısıyla artmış F-18 FDG uptake'i görüntülemenin temeli olup benign/ malign ayrımına 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 (3,23,27,28). Buna karşın, sınırlı uzaysal rezolüsyonuna dayalı olarak, FDG-PET sıklıkla bir lezyonun kesin anatomik lokalizasyonunu zor kılar. Bu nedendir 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 (12,13,20). Ayrıca FDG görüntülemeye, FDG biyodağılımının kendi doğasından kaynaklanan birçok fizyolojik tutulumun BT sayesinde tanımlanması mümkün olup yanlış pozitiflik oranları da büyük oradanda düşmektedir.

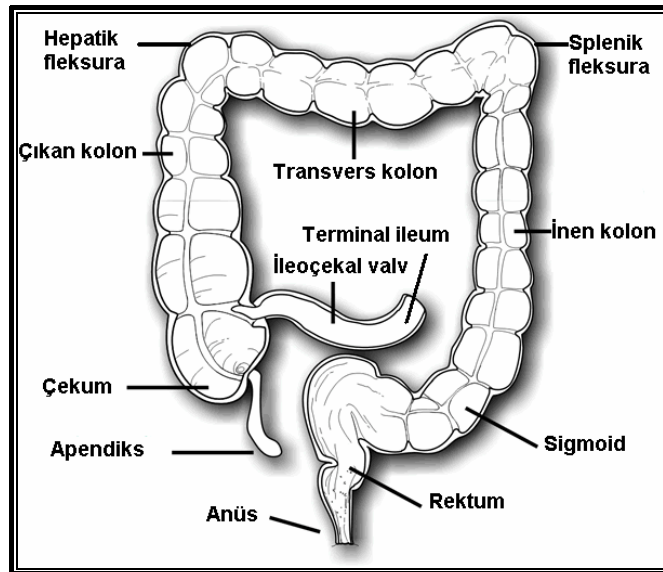
F-18 PET/BT görüntüleme bir çok onkolojik uygulamada yaygın olarak kabul görmüştür. Kolorektal kanserli hastalarda rekürrenslerin belirlenmesinde oldukça etkili bir yöntem olarak tanımlanmasına rağmen, preopertatif evrelemede PET'in kullanılabilirliği henüz tartışmalı olup standart tanısal yöntemlere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

Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarda primer tümör, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların saptanmasında F-18 FDG PET/BT ve rutin abdominopelvik BT karşılaştırılarak PET/BT'nin tanı ve evrelemedeki rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

Ortalama 1.5 m uzunluğunda olan kalın barsaklar sırasıyla çekum, kolon, rektum ve canalis analis olarak 4 bölüme ayrılır. Sağ fossa iliakada çekum ile başlar ve sağ yan tarafta karaciğere kadar çıkar. Burada hepatic fleksura denilen kıvrımı yaparak sol tarafa döner. Konveksliği aşağı ve öne bakan bir kavis çizerek sol hipokondriyak bölgeye gelir. Burada tekrar yön değiştirerek aşağı iner. Bu kıvrım yerine de splenic fleksura denir. Aşağıda pelvise girerken S harfi şeklinde bir kıvrım yapar. Daha aşağıda düzce bir seyir takip ederek anüsle son bulur (şekil1). İnce barsaklardan görünüş, yapı ve hacim bakımından farklılıklar gösterir. Daha büyük çaplıdır, daha kısadır, büyük bölümü karın arka duvarına yapışık durumdadır, longitudinal kas lifleri belirli yerlerde yoğunlaşarak üç adet taenia coli denilen şerit oluştururlar,taenia kolilerin uzunluklarının kalın barsaktan daha kısa olması nedeniyle kalın barsağı büzerek haustra coli denilen keselenmeleri oluştururlar ince barsakların ise dış yüzeyleri düzdür. Kalın barsağın görünen yüzünde taenia boyunca sıralanmış yağ dokusu çıkıntıları bulunur tamamen peritonla kaplı bu çıkıntılara apendices epiploicae denir (29,30).



Şekil 2.1. Kalın barsakların bölümleri.

2.1.1. Çekum

Kalın barsağın başlangıç ve en geniş bölümü olan çekum sağ iliak fossada yer alır. Uzunluğu ortalama 6 cm genişliği 7.5 cm dir. En ince muskuler duvara sahiptir, bu nedenlerle de perforasyona en yatkın, obstruksiyona en az yatkın segmenttir. Genellikle çekumun her tarafı peritonla örtülüdür, buna rağmen çekum bir hayli hareketlidir.

İleum ile çekumun birleşme yerinde ileoçekal valv denilen bir kapak vardır, çekumun iç yan ve arka bölümüne açılır. Bu valv ince barsağın kalın barsağın içine geçmesiyle oluşmuştur. Gıdaların mideye girmesi ince barsakta kontraksiyonun başlamasına neden olur ve buna bağlı olarak da ileumdaki barsak içeriği kalın barsağa geçer (gastro-ileal refleks). Bu kapak hem ileum kapsamının çekuma hızlı geçmesini önler hem de kalın barsağa geçen içeriğin tekrar ileuma geri gelmesini engeller. Buradaki sfinkteri sempatik sistemin kapattığı kabul edilmektedir (13, 31, 32).

2.1.2. Apendiks Vermiformis

İnce, solucan şeklinde bir çıkıntı olması nedeniyle bu ismin verildiği bir lenfoid doku oluşumudur. İleumun çekumla birleştiği yerin yaklaşık 2 cm aşağısında, çekumun medial duvarından çıkar. Ortalama uzunluğu 9 cm dir (2 ila 20 cm arasında değişir). Çapı 5-10mm dir. Lümeni oldukça dardır. Çocuklarda yetişkinlerden daha uzundur. Kolonun üç tenyası apendiksin kökü düzeyinde birleşerek apendiksin longitudinal kas yapısını meydana getirirler. Apendiksin mezosu üçgen biçimindedir, terminal ileum mezosu ile birleşir. İçinde ileokolik arterin yan dalı olan apendiks arteri yer alır. Apendiksin çekuma açılma yeri sabit olmakla birlikte gövdesi farklı konumlarda bulunabilir: retroçekal-retrokolik, pelvis içi, subçekal, preileal, postileal (31, 32, 33).

2.1.3. Kolon

Çıkan Kolon

Çekumdan başlayıp yukarıya doğru devam eder, karaciğer sağ lobunun alt yüzüne kadar yükselir ve sola dönerek transvers kolonla devam eder. Kıvrım yeri olan hepatik fleksura karaciğerin sağ lobunun arka yüzünde impressio colica denilen

izi oluşturur. Retroperitoneal olup yaklaşık 15 cm uzunluğundadır, 5-6 cm çapındadır (31, 32).

Transvers Kolon

Hepatik fleksuradan başlayıp karnın soluna doğru uzanarak dalağın alt yüzüne gelerek splenik fleksurayı oluşturur. Aşağıya doğru kıvrılarak inen kolon olarak devam eder. Yaklaşık 50 cm olan transvers kolonun en uzun ve en hareketli bölümü olup 4 cm çapındadır. Karın boşluğunu sağdan sola katederken açıklığı yukarı ve arkaya bakan bir kavis çizer. Kesin projeksiyonunu çizmek mümkün değildir çünkü kişiler arasında çok varyasyon gösterdiği gibi çok hareketli olması nedeniyle de aynı kişide değişik pozisyonlarda ve farklı seviyelerde olabilir. İntraperitoneal olup mesokolon transversum denilen bir periton uzantısı ile sağda pankreasın ön yüzüne ve duodenumun inen parçasına tutunur. Orta ve sol kısmı mesokolon transversum ile karın arka duvarına tutunur. Mesokolon transversumun iki yaprağı arasında transvers kolon ait damar ve sinirler yer alır. Mide ile arasında gastrokolik bağ bulunur. Splenik fleksura frenikokolik ligament ile diafragmaya asılı durumdadır (31, 32).

İnen kolon

Splenik fleksuradan başlayan inen kolon, aşağıya doğru sol iliak fossaya kadar uzanır. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas major ve kuadratus lumborum kası arasında iliak cristaya kadar iner. Dış yan, ön ve iç yandan periton ile örtülü olup arka yüzü peritonsuz karın arka duvarına yapışiktır. Retroperitoneal konumlu olarak yaklaşık 25 cm uzunluğunda, 3cm çapındadır. Çıkan kolondan daha ince çaplıdır ve daha derin planda bulunur (31, 32).

Sigmoid Kolon

İnen kolonun sol krista iliaka seviyesinde pelvise doğru kıvrılmasıyla başlar. Bazı kaynaklarda *pelvik kolon* da denilmektedir. S harfi şeklinde kıvrım gösteren sigmoid kolonun uzunluğu ortalama 40cm, çapı ise 5-6cm dir. Kalın barsağın en dar kısmıdır bu nedenle obstruksiyona en yatkın kalın barsak segmentidir. İntraperitoneal olduğundan hareketlidir ve mesokolon sigmoideum aracılığı ile karın arka duvarına asılmıştır. Sigmoid kolonun şekli ve pozisyonu kendi uzunluğuna, mezokolonun uzunluğuna, gerilme durumuna (içindeki muhtevanın durumuna), rektum, mesane ve

uterusun doluluk ve boşluk durumuna bağlıdır. Sigmoid kolon veya komşu organlar dolu olduğu zaman karın boşluğuna doğru yükselir, boşalınca tekrar pelvis içine iner. Sigmoid kolonun aşağı kısımlarında tenyalar incelmeye başlar, silikleşirler ve rektuma yakın kısımda tamamen kaybolurlar (13, 31, 32).

2.1.4. Rektum

Kalın barsağın son bölümü olan rektum, sakral 3 vertebra seviyesinden başlayıp sacrum ön yüzündeki eğriliği takip ederek koksiksin 3-4 cm aşağısında anüs ile sonlanır. Kalın barsağın son kısmını oluşturduğu için *intestinum terminale* de denir. Uzunluğu 15-16cm olup, çapı dolu veya boş oluşuna göre değişir. Rektum klasik olarak 1/3 üst,1/3 orta,1/3 alt bölüm olarak ayrılır. Pratikte her bölümün 5cm uzunlukta olduğu varsayılır. Linea dentate'den itibaren ilk 5cm alt segmenti, 5-10 cm arası orta segmenti, 10-15.cm üst segmenti oluşturur. Rektum üst 1/3 lük bölümünde ön ve yan yüzler periton ile örtülü iken, orta 1/3' lük bölümde sadece ön duvarı periton ile örtülüdür. Periton erkekte rektovezikal çukuru atlayarak vesicula seminalisler ve mesaneyi sarar; kadında ise rektouterin çukuru oluşturup vajina ve uterus üzerine geçer, bu nedenle rektumun 1/3 alt bölümü tüm yüzeylerinde peritonsuz kalır. Haustraları, appendices epiploicaları, mezenteri ve tenyaları yoktur. Rektum mukozası kolondan daha kalındır. Rektum mukozasında transversal sabit plakalar bulunur(Houston plikaları). Bunlar çoğunlukla üç adettir. Sağdaki en büyüğünü oluşturur, Kohlrausch plikası olarak isimlendirilir. Diğer ikisi bunun 2.5 cm üstünde ve altındadır. Orta valvin altında kalan rektum bölümü üst rektuma göre daha geniştir ve ampulla rekti adını alır (15, 31, 32, 33).

2.1.5. Anal kanal

Anal kanal kalın barsakların son 2.5-4 cm'lik kısmını oluşturur. Kontinansın sağlanması açısından önem taşır. Çapı yaklaşık 3 cm'dir. Yukarıdan aşağıya bir seyirle anüste sonlanmakta olup tamamen peritonsuzdur. Eksternal sfinkter, internal sfinkter ve levator ani kası ile komşuluk yapar. Bu kaslar anal kanalı kapalı tutar. Anal kanalın iç yüzünün üst kısmında anal kolumnalar (Morgagni) denilen longitudinal mukoza katlantıları görülür. Anal kolumnaların üst kısmında yer alan cep şeklindeki küçük çukurluklara ise anal sinüsler (anal kript) denir. Anal sinüsler çevresinde anal glandlar denilen bezler vardır. Anal kolumnalar aşağıya indikçe

kalınlaşır, birbirleriyle birleşerek anal valvleri oluştururlar. Anal kanal çevresince anal valvlerin birleştikleri yerdeki çizgi şeklindeki halkaya linea pectinata (dentate) denir. Linea pektinatının hemen üzerinde anal kanal çok sıralı küboid epitelle örtülüdür. Yaklaşık 1cm uzunluğundaki bu transizyonel mukoza tek katlı kolumnar rektum mukozası ile devam eder. Anal kanal linea pektinatının altında farklı bir cilt ile kaplıdır. Kıl, ter ve yağ bezleri içermeyen bu deriye pekten adı verilir. Pekten, inferior rektal venöz pleksus'un üzerini örttüğü için parlak mavimsi bir renkte görülür. Pekten kıl ve ter bezleri içeren normal deri ile devam eder. İki farklı deri arasındaki sınır anal verj olarak adlandırılır.. İki farklı deri arasındaki sınır anal verj olarak adlandırılır. Anal kanal tanımlamalarında anatomik ve cerrahi olmak üzere iki farklı tarif kullanılmaktadır. Anatomik anal kanal anal verj ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 3-4cm'lik bölümdür (31, 32).

2.2. KOLONUN LENFATİKLERİ

Kolonun submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenfatik pleksuslar mezokolon içinde bulunan lenf kanallarına drene olur. Mezenter içindeki lenfatikler o barsak segmentini besleyen arterler boyunca yer alır ve başlıca dört kademedен oluşur. İlk olarak kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine boşalır. İkinci kademe ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşur. Bir sonraki lenf grubunu meydana getiren intermediyer lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterin ana dalları boyunca yer alırlar. Kolon lenfatiklerinin son grubu ise üst ve alt mezenterik arterlerin aortadan çıktıkları yere yakın ana (prinsipal) lenf bezlerinden oluşur. Rektum ve anal kanal lenf kanalları arterleri izler. Rektumun 1/3 üst ve 1/3 orta bölümünün lenfi mezenterica inferior lenf bezlerine boşalır. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfi yukarıya doğru inferior mezenterik lenf bezlerine, yana doğru iliaka interna lenf bezlerine boşalır. Linea dentata altındaki anal kanal bölümünün lenf akımı perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf bezlerine doğru olur (1, 13, 31, 32).

2.3. HİSTOLOJİ

Kalın barsak lümenini çevreleyen duvar içten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, muscularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır

2.3.1. Tunika mukoza

Epitelyal örtü, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmuştur. Yüzey epiteli tek katlı kolumnar epitelden oluşur. Kalın barsağın epitel hücreleri, bezlerin 1/3 alt kısmındaki indiferansiye prekürsör hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu ile yaklaşık her altı günde bir yenilenir. Kalın barsak mukozası distal (rektal) kısmı hariç katlanmalar içermez. Anal bölgede bir dizi longitudinal katlanmalar oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. İntestinal bezler (Lieberkühn kriptaları) uzundur ve çok sayıda müköz (goblet) ve emici (absorbif) hücre az sayıda bezlerin alt kısmında yer alan enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Paneth hücrelerinin olmaması kalisiform hücrelerin çok sayıda olması ile ince barsaktaki lieberkühn kriptalarından farklıdır. Emici hücreler silindirik ve kısa düzensiz mikrovilluslara sahiptir. Absorbif hücreler su ve elektrolit emilimini sağlarken goblet hücreleri müköz sentez, salgı ve depolanmasından sorumludur. Kalın barsaktan salgılanan bir sindirim enzimi yoktur. Lamina propria epiteli destekleyen gevşek bir bağ dokusudur. Lamina propria lenfoid hücreler ve lenf nodüllerinden zengindir. Nodüller genellikle submukoza içinde yer alır. Lenfoid dokunun fazla olmasının nedeni, kalın barsaktaki oldukça yüksek bakteriel popülasyonun bulunmasıdır. Lenfoid foliküller çekum, apendiks ve rektumda daha boldur. Muscularis mukoza içte ince sirküler dışta longitudinal düz kas demetlerinden oluşur. Mukozayı daha derindeki submukozadan ayırır (31, 32, 34).

2.3.2. Tunica submukosa

Çok sayıda lenf ve kan damarları ve submukozal bir sinir sinir pleksusunu (meissner pleksusu) içeren gevşek bağ dokusudur (34).

2.3.3. Tunika muskularis

Dışta yerleşmiş olan longitudinal kas hücreleri Bu tabaka ince barsağinkinden farklıdır, bunun nedeni dış longitudinal tabaka liflerinin taenia coli adı verilen 3 kalın longitudinal bant halinde toplanmış olmasıdır. İçte sirküler düzenlenmiş düz kas

hücreleri bulunur. Bu iki kas tabakası arasında myenterik (Auerbach) sinir pleksusu bulunur (31, 32, 34).

2.3.4. Tunika Seroza

Tek katlı yassı epitel ile örtülü (mezotelyum) visseral periton ve subserozal ince bir gevşek bağ dokusu tabakasından oluşur. Kan ve lenf damarları ve yağ dokusundan zengindir. Periton kolonu tümüyle kuşatmaz. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). İnen kolon, çıkan kolon ve rektumun distali ile anal kanal peritonun arkasında kalır (retroperitoneal). Peritonun bulunmadığı alanlarda en dış tabaka tunika adventisya adını alır (13,31).

2.4. KOLOREKTAL KANSERLER

2.4.1. Kolorektal kanser için predispozan faktörler:

a) Yaş: Kolorektal kanser gelişmesinde önemli risk faktörüdür. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra görülme sıklığının arttığı ve kolorektal kanserlerin yaklaşık %90'ının 50 yaş ve üzerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (5, 7, 8).

b) Kişisel öyküde adenom veya kanser olması: Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı önceden var olan adenomlardan kaynaklanır ve kanser adenomun doğal seyri sonucu gelişmektedir. Adenomlar büyüdükçe progresif olarak dediferansiye olur, displastik hale gelir ve maligniteye dönüşür. Klinik çalışmalar adenomdan kansere ilerlemenin 5-10 yıl alabildiğini göstermektedir. Mevcut adenomların sayısı ile kolorektal kanser riski artmaktadır ki buna famiyal polipozis sendromları örnektir. Malignensi oranı büyük adenomlarda, villöz adenomlarda, sitolojik nükleer atipi veya displazi gösteren adenomlarda daha yüksektir. Adenomu olan kişilerde yıllık invaziv kansere dönüşüm oranı 1cm'den büyük olanlarda %3, villöz komponentli olanlarda %17 ve ciddi displazili olanlarda sırasıyla % 37'dir. Ayrıca, kolorektal kanserli hastalarda ikinci bir kanser (senkron kanser) ihtimali %2-6, daha sonradan tekrar kanser çıkması (metakron kanser) ihtimali %1.1-4.7' dir. Çeşitli çalışmalar metakron kanserlerin %50'sinin ilk kanserden 5-7 yıl sonra geliştiğini belirtmektedir (5, 7, 8).

c) Aile öyküsü: Sporadik kolorektal kanseri olanların birinci derecedeki yakınlarında kolon kanseri gelişme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır. Risk eğer bir yakınında daha genç yaşta adenom veya karsinom gelişmişse veya birden fazla yakınında karsinom varsa daha fazladır (7, 8, 13, 15, 17).

Familyal adenomatöz polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu, attenuated adenomatöz polipozis) otozomal dominant geçiş gösterir, FAP' da sayısız adenokarsinoma ilerlemeye meyilli polip vardır. Attenuated FAP formunda klasik FAP' dan farklı olarak adenomların sayısı 100'den azdır (13, 16). Tipik FAP'da polipler 15-20 yaşında çıkmaya başlar ve kolektomi yapılmaz ise hastaların %100' ünde polipler kansere ilerler(5, 7, 8). Turcot sendromu beyin tümörleri ve kolonik polipozisin nadir bir kombinasyonudur. Beyin tümörleri medulloblastom veya glioblastome multiforme' dir (8, 15). Gardner sendromu adenomlara ilave olarak epidermoid kistler, osteomlar, dental anomaliler ve desmoid tümörleri içerir (13, 19).

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (HNPKK) otozomal dominant geçişli bir sendromdur. HNPKK' de kolorektal kanserli hastanın en az üç akrabasında kolorektal kanser vardır ve bu hastaların en az biri 50 yaş altında olup en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesilden beri devam etmektedir; ayrıca bu olgularda FAP ekarte edilmelidir ve tümörler histopatolojik olarak doğrulanmalıdır (Amsterdam Kriterleri) (8, 9, 15). Lynch I ve Lynch II olmak üzere iki sub grubu vardır. Her ikisinde de kolon kanserleri 40-50 yaşlarında başlar, öncesine ait polipozis öyküsü yoktur. Sağ kolon tutulumu predominattır, %70' inde splenik fleksuranın proksimalinde yerleşir, %10 olguda senkron ya da ilk tanıdan sonraki altı ay içinde anastomoz dışındaki bölgede metakron kanserler gelişir. Lynch II de kolona ilave olarak endometrium, over, mide, ince barsak, hepatobilier sistem ve renal pelvis ve üreter gibi ekstrakolonik tümör gelişimi riski yüksektir (5, 7, 8, 13). Muir- Torre sendromu kolonik adenom veya adenokarsinomlara ilave olarak sebace adenomlar ve karsinomlar, bazal cell ve skuamöz cell karsinomlar, keratoksantomlar gibi multipl cilt lezyonları izlenen nadir bir varyantıdır (8).

Hamartomatöz polipozis sendromları nadirdir, çoğunlukla pediatrik ve adolesan popülasyonu etkiler (15). Peutz- Jeghers Sendromu büyük fakat az kolonik ve ince barsak poliplerini içerir, hastaların hamartomlarının %3-6'sında adenomatöz

değişiklikler bildirilmiştir. Ekstrakolonik kanserler yaygındır ve hastaların %50-90'ında bildirilmiştir. Özofagus, mide, ince barsak, pankreas, akciğer, meme, uterus ve over tümörlerinde önemli bir artış bildirilmiştir. Fizik muayenede ellerde, dudak çevresinde, bukkal mukozada ve periorbital bölgede çillenmeler görülür (8, 15). Cowden sendromunda kolonda polipler mide ve ince barsaklara kıyasla daha az oluşur. Yüz, bukkal mukoza ve ellerde hamartomlar olur. Diğer kutanöz lezyonlar lipom, hemanjiom ve nöromlar da sıktır. Meme, tiroid, uterus, mesane, akciğer ve kolon kanseri riski vardır (8, 15).

Juvenil Polipozis belirgin olarak kolorektum ama aynı zamanda da mide ve ince barsağında içeren gastrointestinal traktın multipl juvenil polipleri ile karakterizedir (16). Gastrik ve ince barsak poliplerinin tanımlanmış olmasına rağmen kolona özgü olma eğilimindedir ve artmış kolon kanseri riski vardır. Ekstrakolonik görünümeler belirgin değildir (15).

d) İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Kronik ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda kolon kanser riskinin hastalığın süresi ve yaygınlığına bağlı olarak arttığı bilinmektedir (5, 13). Pankoliti olanlarda kolon kanseri riski sol yanlı koliti olanlara göre daha yüksektir (5). Kanser riski kolitin başlangıç atağının ciddiyeti, hastalık aktivitesi kolitin başlangıcındaki yaşla ilişkili değildir. Proktokolektomi yapılan ülseratif kolitli hastalarda backwash ileitle kolorektal kanser arasında bir ilişki vardır. Birçok çalışma hastalık başladıktan sonraki 8-10 yıldan itibaren yıllık kolonoskopilerle multipl biopsiler yapılarak displazi saptandığında kolektomi gereğini vurgulamaktadır (5, 8). Crohn kolitinde de ülseratif kolit gibi artmış kolon karsinomu riski bildirilmiştir. (7, 8)

e) Diyet ve çevresel faktörler, alışkanlıklar: Emilemeyen bitkisel liflerden fakir içerik, buna karşılık zengin bir işlenmiş karbonhidrat içeriği, yüksek yağ miktarı, A,C, E vitaminleri gibi koruyucu mikrobelerin az tüketimi diyetle ilgili faktörlerin en dikkat çekenleridir.(16).

Fiziksel aktivite kolon kanseriyle ters ilişkilidir (11, 15, 17). Jinekolojik kanserler için pelvik ışınlamanın rektal kanserleri arttırabildiği öngörülmektedir (12, 3). Asbestozun bazı çalışmalarda kolorektal kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir (12). Akromegalide GH serum konsantrasyonları ile kolorektal neoplazi arasında

korelasyon vardır (5, 12, 13). Üreterokolik anastomozlar (5, 13) ve kolesistektomi öyküsü olanlarda da kolon kanserinin genel toplumdan daha sık olduğu bildirilmiştir. Streptococcus bovis bakteriyemisi veya endokarditi de latent kolorektal neoplazinin uyarıcı bir belirtisidir (12).

2.4.2. Kolorektal karsinogenez

Kolorektal karsinogenezde genomik instabilitenin tipine bağlı olarak kromozomal instabilite arayolu ve DNA mikrosatellit instabilite arayolu olarak adlandırılan iki farklı moleküler gelişim modeli tanımlanmıştır. Bununla birlikte, son çalışmalar serrated ve epigenetik yol gibi diğer yolları da bildirmiştir. APC / β -catenin yolu (kromozomal instabilite yolu) olarak da adlandırılan birinci yol, bir seri onkogene ve tümör baskılayıcı gende mutasyonların aşamalı olarak gerçekleşmesine ve birikimine neden olan bir kromozomal dengesizlik ile karakterizedir. Önce, kolonda lokalize bir epitel proliferasyonu meydana gelir. Bu aşamadan sonra, küçük adenomlar oluşur ve bunlar progresif olarak genişlerler. Bir yandan da daha displastik hale gelerek sonunda invaziv kansere dönüşürler. Bu olay adenom-karsinom sekansı olarak adlandırılmıştır. Bu konseptte göre, adenomatozis poliposis koli (APC) tümör süpresör gende görülen mutasyon adenom gelişimi boyunca erken dönemde yer almakta, daha sonra adenomatöz evre boyunca k-ras mutasyonu, maligniteye geçişte ise p53 mutasyonu ve 18q delesyonundan söz edilmektedir. 18q21' de lokalize olan süpresör olduğu farzedilen bir genin kaybı kolon kanserlerinin %60-70' inde mevcuttur. P53 tümör süpresör geninin kaybına kolon kanserlerinin %70-80' inde rastlanır. Bu kayıp adenomlarda seyrek görüldüğünden P53 mutasyonlarının kolorektal karsinogenezde geç bir olay olduğu düşünülmektedir (18, 29, 30).

İkinci arayol DNA mismatch onarım genlerindeki genetik bozukluklar nedeniyle oluşan mikrosatellit instabilitesi (MSI) üzerinden gerçekleşir. Bunda da mutasyonların birikimi söz konusudur fakat bu mutasyonların olduğu genler farklıdır. Ayrıca, adenom-karsinom sekansından farklı olarak tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur. MLH1, sporadik kolon karsinomu ile en ilişkili bulunan genidir. DNA mismatch tamir genlerinin kaybı sonucu mikrosatellit adı verilen tekrarlayan kısa DNA zincirleri DNA replikasyonu sırasında dengesiz hale gelirler ve bu durum tekrarlayan dizilerde yaygın alterasyonlar ile sonuçlanır. Bazı mikrosatellit dizileri, hücre büyümesinin regülasyonu ile ilişkili genlerin kodlama yapan ya da promoter

bölgelerinde yer alırlar. Mismatch tamir kaybı bu genlerde ve diğer büyüme regülasyonu yapan genlerde mutasyonların birikmesine ve kolorektal karsinomların ortaya çıkmasına yol açar. İki ya da daha fazla bölgede MSI bulunan kanserler yüksek MSI olarak kabul edilmektedir (18, 29, 30).

Son zamanlarda epigenetik mekanizmanın da kolorektal karsinogenezde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır. Metilasyon gösteren ve multipl genlerin sessizleşmesi ile sonuçlanan kanserler CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) pozitif olarak tanımlanır. HMLH1 geni MSI-H fenotipe neden olan hipermetilasyonun sık bir hedefidir. Hipermetilasyona uğradığı ve insan kolorektal kanserinde sessizleştiği bildirilen diğer genler p16, MGMT, östrojen reseptörü (ER), APC ve COX-2 'dir. Kolorektal adenomların, özellikle villöz ve tübülovilöz adenomların kanserler gibi CIMP gösterdiği bildirilmiştir (35).

Son zamanlarda, serrated adenomların ve hiperplastik poliplerin kolorektal kanser genetiğindeki potansiyel rolü önemli oranda dikkat çekmiştir. Serrated adenomlar histolojik olarak hiperplastik poliplerin morfolojik özelliklerine sahip fakat aynı zamanda konvansiyonel adenomların sitolojik özelliklerini de içeren adenomlar olarak tanımlanmaktadır. Serrated adenomların %30-50'sinde MSI olduğu, çoğunlukla Low Microsatellite Instability (MSI-L), bildirilmiş olmasına karşın düşük oranda K-ras ve APC mutasyonu gösterirler. BRAF mutasyonları serrated adenomlarda daha sıktır ve konvansiyonel adenomlarda nadiren bulunur. High Microsatellite Instability (MSI-H) fenotipinde serrated adenomlarda HMLH-1 geninin aberran metilasyonu CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) ve bunun ekspresyonunun kaybı sıklıkla bildirilmiştir. Dahası, MSI-H kanserlerdeki hedef genlerdeki aynı mutasyon örneğin, TGF- β RII, BAX, ve IGF1R de bildirilmiştir. p53'ün genetik değişikliği halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, birçok yakın zamanlı çalışma klasik adenomdakine benzer şekilde düşük sıklıkta p53 mutasyonu göstermiştir. Böylece, kolorektal kanserlerde MSI-H serrated yolu kanıtı artmıştır. MSI-L fenotipli serrated adenom göz önünde bulundurulduğunda, DNA tamir geni O-6 metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT)'ın metilasyonla kaybolduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte detaylar net değildir (35, 36).

Kolorektal karsinogenezde insülin growth faktör 1 reseptörü (IGF-1R) ekspresyonunun da önemli bir yeri vardır. İnsülin normal mukozada apoptozu azaltır

ve böylece kolorektal adenom gelişiminin uyararak adenom-karsinom zincirini erken uyarabilir. Bozulmuş insülin metabolizması sonucunda insülin growth faktör 1 (IGF-1) biyoyararlanım aktivitesi yani serbest IGF-1 miktarı artmaktadır. Azalmış insülin growth faktör bağlayıcı protein (IGFBP) 1 ve 2 nedeniyle artmış IGF-1 in gerek normal kolonik mukoza hücreleri gerekse kolorektal kanser hücreleri üzerinde mitojenik ve antiapoptik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (11, 37, 38).

Adipositler tarafından sekrete edilen leptin, adiponektin ve resistinin kanser gelişimindeki fonksiyonları ortaya çıkarılmıştır. Leptin kanser hücre büyümesini ve proliferasyonunu güçlendirebilir. Obezite seum leptin düzeylerini arttırır. Adiponektinin antianjiogenez ve antitümör aktiviteyi uyardığı gözlenmiştir. Şimdiki verilere dayanarak, kolorektal karsinogenezde artmış mukozal proliferasyon leptinle stimüle edilir ve kolorektal kanser dokusunda nispeten azalmış adiponektin konsantrasyonu ile inhibe edilemez. Bugüne kadar kolorektal karsinogenezde resistinin rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan yeni bir çalışmada serum resistin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve resistinin kolon proliferasyonuna yardım edebileceği tahmin edilmiştir ancak resistinin hücre proliferasyonu ve farklılaşmasındaki etkisi başka çalışmalar gerektirmektedir (39).

Kolorektal kanserin invazyon ve metastazı lokal ekstraselüler matriksin proteolizi, adezyon, anjiogenez, disseminasyon ve hücre büyümesini içeren kompleks basamaklardan oluşur. Proteoliz basamağında kanser hücreleri veya fibroblastlarca üretilen proteinazlar ekstraselüler matriks komponentlerini parçalar. Bu proteinazlardan matriks metalloproteinaz (MMP)'lar dominant etkili olmaktadır. MMP-7 kolorektal kanserlerin çoğunda fazla salgınır ve salgınımı metastatik potansiyelle pozitif olarak koreledir. MMP-7 fazla salgınımı karsinojenik kaskadda normal mukozadan adenoma ilerlemede erken bir olaydır. MMP-2 ve MMP-9 'un ekspresyonunu ise invaziv karsinomla ilişkili gibi görünmektedir. İntegrinler, cadhedrinler, selektinler, CD44, ICAM-I, VCAM-1 ve CEA'yı içeren birçok adezyon molekülleri kolorektal kanserlerde tanımlanmıştır. E-cadherin ekspresyonunda azalma tümör invazivliği ve metastatik potansiyel ile ilişkilidir. CEA ekspresyonunun karaciğer metastazları ile pozitif ilişkili olduğu belgelenmiştir. Bununla birlikte, CEA reseptör molekülü ve bunun bağlanması henüz netleşmemiştir. Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF)en önemli anjiogenetik

faktördür. Artmış VEGF ekspresyonu olan kolorektal kanserler kötü prognozludur (30, 40, 41).

2.4.3. Kolorektal kanserlerde histopatoloji

Tablo 1.1. Kolon ve rektum tümörleri histolojik sınıflaması (WHO)

EPİTELYAL TÜMÖRLER	NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenom	Lipoma
Tübüler	Leiomyom
Villöz	Gastrontestinal Stromal Tümör
Tubulovillöz	Leiomyosarkom
Serrated	Anjiosarkom
Kr.İnflamatuvar Hastalıklarla İlişkili	Kaposi Sarkomu
İntraepitelyal Neoplazi	Malign Melanom
Karsinomlar	Diğerleri
Adenokarsinom	Malign Lenfomalar
Müsinöz Adenokarsinom	Marginal Zone Bcell Lenfoma
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	Mantle Cell Lenfoma
Small Cell Karsinom	Diffüz Large B Cell Lenfoma
Skvamöz Cell Karsinom	Burkitt Lenfoma
Adenoskvamöz Karsinom	Burkitt-Like Lenfoma
Medüller Karsinom	Diğerleri
Undiferansiye Karsinom	
Karsinoid (İyidiferansiyeendokrin Neoplazm)	Sekonder Tümörler
Miks Karsinoid-Adenokarsinom	Polipler
Diğerleri	Hiperplastik(Metaplastik)
	Peutz Jeghers
	Juvenil

Kolorektal kanserler makroskopik olarak intraluminal büyümesi hakim olan polipoid (endofitik/mantarımsı), intramural büyümesi hakim olan infiltratif-ülser (ekzofitik) veya anüler olabilir(1). Nadiren (%0.3) midedeki linitis plasticaya benzer diffüz infiltratif tutulum görülür (42,43). 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 görünümüdür (16, 19).

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu glandüler epitelden kaynaklanır ve özel tipi olmayan adenokarsinomadır (1, 7, 16). Bu karsinomların %10-15 kadarı müsin salgılar (1, 9). Bazı kaydadeğer olanlardan başka histolojik tipin evre bağımsız prognostik önemi yoktur (12, 15). Hariç olanları signet-ring cell karsinom, small cell karsinom, andiferansiye karsinom gibi gland oluşturmeyen, prognostik olarak olumlu olmayan tipler ve diğer gland oluşturmeyen tümör tiplerine göre nispeten daha olumlu olan medüller karsinomdur. Gland oluşturmeyen histopatolojik tipler gradelenmeyen medüller karsinom haricinde yüksek grade olarak sayılır (12). Müsinöz adenokarsinom ve signet-ring cell karsinom kötü diferansiye olarak sayılmaktadır (19). 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 (8). Anal bölgedeki kanserler ise genelde yassı epitel hücre kaynaklıdır (16). Anorektal junctionda gelişen tümörler skuamöz cell karsinom, cloccogenic veya transizyonel karsinom ve melanomları içerir (8).

Adenokarsinom

Kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasını oluşturur (7). Çoğu kolorektal adenokarsinom gland yapılarının çap ve konfigürasyonunda çeşitlilik olan gland oluşturan tümörlerdir (19). Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilime göre derecelendirme yapılır. İyi (Grade I), orta (Grade II) veya az diferansiye (Grade III) olabilirler (1, 19, 42, 43). Düşük grade (iyi-orta diferansiye),

yüksek grade (kötü diferansiye-andiferansiye) olarak da derecelendirilebilir (12,19). 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 (42, 43). Yüksek tümör grade' i kendisi ters bir prognostik faktördür (12) . Grade III kanserler Grade I ve IIye göre daha kötü prognozludur (9, 43).

Müsinöz Adenokarsinom

Tümör hücre topluluklarıyla karışık geniş ekstraselüler müsin gölcüklerinin olduğu tiptir. Müsinöz karsinom tanısı için müsinöz komponentin tümörün %50' sinden fazla olması gerekir (18, 42, 43). 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 (18, 19). Müsin sekresyonu barsak duvarını boydan boya geçebildiği için kanserin ilerlemesini hızlandırarak prognozu kötüleştirir (9,16). Bu tümörler müsinöz olmayan kolorektal karsinomlara göre daha ileri evrede, daha fazla perirektal yayılım, daha fazla lenf düğümü tutulumu ve daha kötü prognoz gösterirler (18, 42, 43). Müsinöz karsinomlar içinde taşlı yüzük hücreli türü daha agresiftir ve prognozu daha kötüdür (19, 18, 42, 43). Kolorektal taşlı yüzük hücreli lezyonun gastrik veya meme primer lezyonundan metastaz olma olasılığı primer taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı verilmeden araştırılmalıdır (12)

Medüller Adeokarsinom

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun 2000 yılındaki sınıflaması ile kolorektal karsinomlar arasına girmiştir (18, 19) Sıklıkla çekum veya sağ kolonda olur. Sitoarşitektürel özellikleri nöroendokrin diferansiyasyon öngörür ama nöroendokrin markerlar negatiftir. Davranışı morfolojik görünümünün öngördüğü kadar agresif

değildir (18, 19). Diğer kötü diferansiye veya andiferansiye kolorektal karsinomlara kıyasla daha olumlu prognoza sahiptir (19). Genetik olarak, mikrosatellit instabilite ile karakterizedirler. Küçük lenfositlerle infiltrate eozinofilik ve poligonal hücre tabakaları ile karakterizedir ve glandular elemanlardan yoksundur (9). Bu tip tümörün çoğunluğu proksimal kolonda HNPCKK ile ilişkili olarak meydana gelir (12, 43).

Skuamöz diferansiyasyon

Çekal neoplazmlarda daha yaygındır ama kalın barsağın diğer alanlarında da görülebilir. Çoğu örnekte skuamöz komponent glandüler elamanlarla 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 (17, 18, 19, 42, 43).

Endokrin diferansiyasyon

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 (13, 18). 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 (16, 18) 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) (18).

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 (18, 19, 42, 43).

Malign Lenfomalar

Malign lenfomalar kalın barsakta ince barsak veya mideden daha nadir bulunur. Tüm gastrointestinal lenfomaların %10'undan sorumludur (13). 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-hodkin 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 (13, 18, 19).

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 ayrıdır ve tipik olarak MSI-H ile ilişkilidir (16, 42).

Gastrointestinal stromal tümörler

Kolon ve rektum orjinli gastrointestinal stromal tümörler (GİST) mide ve ince barsak orjinli olanlara göre daha seyrekdir. GİST' ler 6. ve 8. dekadlar arasında görülür ve çoğu maligndir, rekürrens siktir. 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 (13, 18, 19, 44).

2.4.4. Kolorektal Kanselerde Klinik Belirtiler

Kolon kanserlerinin klinik bulguları genellikle primer tümörün kolonda yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır (6,15). Hastaların çoğu semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadır (6). Klasik ilk semptomlar barsak alışkanlığında değişiklik ve rektal kanamadır. Hastalar asemptomatik olabilir veya açıklanamayan anemi, kilo kaybı veya iştah azalması mevcut olabilir (14). Kırk yaşın üzerindeki bir hastada demir eksikliği anemisi, gaitada kan görme, gaita çapında veya dışkılama alışkanlığında değişiklik hikayesi varsa kolorektal kanser mevcudiyeti araştırılmalıdır (7).

Kolonun çapındaki farklılıklar nedeniyle sağ taraf tümörleri klinik bulgu vermeden önce sol tarafyakilere göre daha büyük çapa ulaşma eğilimindedirler (15). Sağ taraf tümörlerinde çoğu kez az miktarda, yavaş kanama olur ve bu hastaların bir kısmında demir eksikliği anemisi araştırılırken tanı konulur (7, 8, 9, 15). 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 (7, 8).

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 (7, 8, 15). Barsak alışkanlığında değişme ile konstipasyon görülür. Tümörün proksimalindeki distansiyona bağlı olarak özellikle yemek sonrası artan intermitan kramp tarzında ağrılar görülür (7, 8, 15). Dışkı çapında incelme, dışkılama sayısında artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir. Sol taraf tümörlerinde

distale yaklařtıķça artmak üzere, hematokezya sık rastlanan bir bulgudur. Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tam boşalamama hissi görülür (7, 8, 14, 15). 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 tıkamasına bağlı olarak oluşur. Mesane, mide ve vajenle tümörlü barsak kısmı arasında fistül oluşursa buna bağlı yakınmalar oluşur (9, 40). 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 (6). Ancak, kilo kaybının varlığı kötü prognostik faktörlerden biridir (6, 15). 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 (6).

2.4.5. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Yolları

Kolorektal karsinomlar direk invazyon, implantasyon, lenfatik ve hematojen yolla yayılır. Kolorektal karsinomlar genellikle duvar derinliğine doğru yayılım gösterirler (1, 14). Barsak duvarında olan yayılımın distale doğru olması çok az olasıdır. Tümör sınırından itibaren lokalize karsinomlarda 2 cm'lik infiltratif karsinomlarda 3 cm'lik distal rezeksiyon yapılması önerilmektedir Barsağın tam kat tutulumundan sonra komşu organlara direk invazyon gösterebilirler (1, 14, 39). Komşu organ tutulumu rektumda seroza bulunmadığı için daha erken evrede görülür. Operasyon esnasında kitlenin manipulasyonu (7, 39) ve tümör hücrelerinin intraperitoneal kaviteye deskuamasyonu yoluyla implantasyon olabilir (1, 14, 39). İntraperitoneal implantasyon peritoneal karsinomatозise yol açar. Kolorektal karsinomların en sık yayılma yolu lenfatik yayılımdır (1, 14). Kolon kanserinde lenfatik yayılım genellikle etkilenen segmentin major venöz akımını takip eder. Rektumun lenfatik akımı iki yol izler. Üst rektumda drenaj alt mezenterik nodlara üst

rektal damarlar boyunca iner. Alt rektumda orta rektal damarlar boyunca gidebilir. İnternal iliak nodlara veya kasığa alt rektal damarlar boyunca nodal yayılım anal kanalı veya tümörle tıkanan lenfatikleri içerir (14). Hematojen olarak portal venöz sistem yoluyla en sık karaciğere uzak metastaz yaparlar. İkinci sıklıkta akciğere yayılım gösterirler (1, 14, 39).

2.4.6. Kolorektal Kanselerde Prognostik Faktörler

Kolorektal karsinomun en önemli prognostik göstergesi tanının konduğu sıradaki tümörün yayılım aşamasıdır (16,18). 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 (7, 8, 17, 18) 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 (7, 8, 17, 18). Venöz, lenfatik ve perinöral invazyon kötü prognozla ilişkilidir (7, 8, 17, 18). Polipoid- ekzofitik tümör morfolijisine sahip olanlar ülser-infiltratif tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümör kitlesinin büyüklüğü ile prognoz ilişkili bulunmamıştır (7, 8, 17, 18). 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 evrelendirmeler prognozu belirleyen ana öğeler olmakla birlikte bazı klinik özellikler de fikir verebilir. Genç hastalarda (30 yaş altı) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Asemptomatik 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 (7).

2.4.7. Kolorektal Kanselerde Evreleme

DUKES SINIFLAMASI

- A EVRESİ** : Muskularis propria tabakasına kadar invazyon vardır.
B EVRESİ : Tüm barsak duvarı tutulumu, lenf nodu tutulumu yoktur.
C EVRESİ : Lenf nodu metastazı vardır.
D EVRESİ : Uzak metastaz vardır.

MODİFİYE DUKES (ASTLER-COLLER) SINIFLAMASI

- A** : Mukozaya lokalize tümör
B1 : Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu
B2 : Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriayı invaze eden tümör
C1 : Tüm barsak duvarı tutulumu ile beraber lenf nodu metastazı
C2 : Barsak duvarını aşmış lezyon ile beraber lenf nodu metastazı
D : Uzak metastaz

AMERICAN JOINT COMMITTEE’NİN TNM SINIFLAMASI

Primer tümör (T)

- Tx** : Primer tümörü bilinmeyen (değerlendirilmiyor)
T0 : Primer tümörü olmayan
Tis : İn-situ karsinom
T1 : Submukozaya kadar tutulum
T2 : Muskularis propriaya kadar tutulum
T3 : Subserozaya kadar tutulum
T4 : Tüm duvar ve komşu organ tutulumu

Bölgesel Lenf nodu (N)

- Nx** : Değerlendirilemeyen lenf nodu
N0 : Lenf nodu metastazı olmayan
N1 : 1-3 perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var
N2 : 4 veya daha fazla perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var
N3 : Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodunda metastaz var

Uzak metastaz (M)

- MX** : Uzak metastazı değerlendirilemeyen
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var

TNM Evre Gruplaması

- 0:** İnsitu karsinom
- I:** Muskularis propriaya kadar yayılım
- II:** Tüm barsak duvarı tutulumu
- III:** Lenf nodu metastazı varlığı
- IV:** Uzak metastaz varlığı

2.4.8. Kolorektal kanserlerde tanıda ve taramada kullanılan diagnostik tetkikler

Dışkıda gizli kan testi

Kolorektal kanserlerde tarama metodu olarak kullanılmaktadır (6). Genellikle 2 ml kan bulunması ile test pozitifleşir. Kolorektal kanserler ve adenomlar aralıklı olarak kanayabildikleri için bir örnekte yalancı 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 (8).

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 yapılabilir (12). Daha ucuzdur, sedasyon gerekli değildir (3, 15). Tüm kolon incelenebilir, taramada kullanıldığında bu önemli bir özelliğidir (7, 22, 45). Polipoid tek duvarı ilgilendiren lezyonlarda lümen içine uzanan kitle görülür. Skiröz veya anüler lezyonlarda ise elma yeniği görünümü vardır (1, 8). Büyük polip ve kanserleri ayırt edebilmesine rağmen 1cm'den küçük polipleri saptamada genellikle

duyarsızdır (7). Polipleri tespit edememedeki nedenler feçes retansiyonu, hava baloncukları, üst üste binen barsak segmentleri, divertiküloz, fazla baryum, spazm, debil hastalar ve kötü film kalitesidir (7, 22). Kontrendikasyonları şüpheli kolonik perforasyon, yaygın peritonit, barsak duvarında hava varlığı, toksik megakolon ve postsigmoidoskopik kolon biopsisidir (22).

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 (2) ve kolon kanseri hastalarının %5'inde senkron kolon kanseri olasılığı bulunduğundan tanıda artık tüm kolonun dikkatle incelenmesi önerilmektedir (2, 13, 20). Konvansiyonel kolonoskopi tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (17, 27). 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 (17). 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 (2). 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 (7, 8). Kolonoskopinin asemptomatik kişilerde kitle tarama aracı olarak kullanılması ise şimdilik özel koşullara bağlıdır (7).

Ultrasonografi

Karaciğerdeki metastazların 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. Tıkaçıcı 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 (23, 45).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi kolorektal kanserli hastalarda abdomenin görüntülenmesinde standart görüntüleme yöntemi olmuştur (9). 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 (3, 23). Büyük hepatik lezyonların tespitinde küçük olanlara göre daha sensitiftir (9) Multislice BT ile çok fazlı görüntüleme yapılarak hepatik metastazlardaki doğruluk oranı arttırılmıştır (46). Akciğer metastazlarının saptanmasında spiral veya multislice BT ile inceleme yapılması milimetrik lezyonların görüntülenmesine olanak vermektedir (46). 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 ayrımı 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 evrelemesinde BT'nin doğruluk oranı artmıştır (46, 47). Lenf nodlarında çapına göre değerlendirme yaptığından reaktif lenf nodlarını malign lenf nodlarından ayıramaz (3, 23).

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'in 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 (22, 46). Teknolojik gelişmelere karşın lenf nodu karakterizasyonundaki doğruluk oranları hala düşüktür, değerlendirmede boyut kullanılmakta olup 5mm sınır olarak kabul edilmektedir (46). T evrelemede konvansiyonel MRG'ın BT'ye bir üstünlüğü yok iken endorektal coilli MRG rektal duvar tabakalarını göstermede BT'ye üstündür (22). Karaciğer spesifik MRG kontrast ajanları ile MRG'nin karaciğer metastazlarını saptama oranı artmıştır (9, 6). MRG aynı zamanda rekürren tümör-fibrozis ayrımında BT'ye göre daha başarılıdır (46).

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 (3, 23, 27,28).

PET görüntülemede en sık kullanılan ajan siklotronda üretilen nispeten uzun yarı ömrü (110 dk) ve bu nedenle çevredeki PET görüntüleme ünitelerine nakledilebilmesi nedeniyle ¹⁸F işaretli bileşiklerden olan ¹⁸F-FDG'dir (24, 25, 26).

FDG bir glukoz analogu olup glukoz taşıyıcı proteinler ile taşıyıp (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 kademedan sonra yıkılmaz ve hücre içinde birikir (24, 25, 48, 49). Bu nedenle temel prensip kanser hücrelerinin artmış glukoz metabolizmaları ile FDG kullanımlarının artışına ve bunun PET kamera ile tespitine dayanmaktadır (27). 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 (27, 49). 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 görüntülemedeki verilerin birleştirilerek aynı imajda izlenebilmesi sağlanarak lezyonların net lokalizasyonu ve lezyonun metabolik aktivitesi ile birlikte görüntülenmesi sağlanmaktadır (26, 27, 50). Eşzamanlı alınan görüntülerden elde edilen veriler iki görüntüleme arasında hastanın hareket etmesinden kaynaklanan uzaysal ve temporal yanlış eşleşmeleri minimize eder (24, 25, 50).

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 (51). 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 (26, 28, 52, 53). 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 oksiertosilikat (GSO) ve Lutesyum oksiertosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır (48, 50, 54, 55). 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 (54,55). 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 (26, 54). 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 (26, 48, 50). 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 görüntülemeye ciddi sıkıntı olan lezyon yeri belirleme kolaylaşmaktadır (24, 25, 48, 54).

Füzyon PET/BT görüntülemenin, metal implantlar (protezler, pacemakerlar), respiratuar etki ve oral veya i.v kontrast madde kullanımından kaynaklanabilen sınırlamaları da vardır. Kontrast ajanları ve metalik objeler BT attenuasyon için kullanıldığında PET aktivitesinin olduğundan fazla değerlendirilmesine neden olabilir. Bunlar minimize edilebilir veya en azından düzeltilmemiş imajlara bakılarak tanınabilir ve testi hiçbir koşulda kontrendike hale getirmez (26, 48, 50). Respiratuar gating tekniğinin kullanımı respiratuar etkiyi değerlendirmede etkili olabilir (48).

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 tiroiditlerde 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. (26, 52, 54).

FDG tümöre spesifik bir ajan değildir inflamatuvar lezyonlarda da artmış uptake saptanır (26,52). 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 (52). Hepatoselüler karsinomda yüksek diferansiye kanser hücreleri FDG negatifken kötü diferansiye kanser hücreleri FDG pozitifdir. Çoğu beyin tümöründe FDG uptake'ı normal beyinden fazla değildir (26, 49, 52, 54).

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 gözükür (52, 54)

Kanserli dokular FDG-PET'de kanser hücrelerinin artan glukoz tüketimini yansıtan pozitif sıcak noktalar şeklinde izlenirler (49). Bu nedenle görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik olmayan ve geri plan aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. Tüm vücut veri eldesi ve lezyonun geri plan aktivitesine göre yüksek kontrastı patolojik ve normal dokular arasındaki kontrastın sıklıkla daha az olduğu BT ve MRG görüntülemeye göre kritik avantajlar sağlar. Dahası, morfolojiye dayalı bu görüntüleme yöntemleri vücudun daha geniş alanlarından ziyade belli bir bölgeyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Böylece, inceleme alanı dışındaki ek bulgular BT ve MRG ile atlanabilmektedir. BT'de metastaz açısından belirleyici olmayan sonuçlarda şüphelenilmeyen metastatik lezyonların tespitinde etkilidir. Aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrasında tümörlerdeki metabolik değişiklikleri gösterebilir. BT'de tanımlanan tümör çapı değişikliğine göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteçdir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak "Maksimum Standart Uptake değeri"(SUVmax) adı verilen semikantitatif bir parametre elde edilir (24, 25, 49, 52)

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

Tümör çapı, tümör heterojenitesi, kan glukoz düzeyi, FDG enjeksiyonundan sonra geçen süreye bağlı olarak SUV değişir (49).

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 karşılaşıldığında 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 (27). Kolonoskopiye üstünlüğü noninvaziv olması, sedasyona gerek olmaması, daha düşük maliyet, önemli ekstrakolonik anormallik tespiti ve lezyonun daha doğru lokalize edilmesidir. En temel dezavantajı biopsi alınamamasıdır. İnkomplet kolonoskopi durumunda, kolonoskopide komorbid faktörleri olan (warfarin kullanımı, pulmoner fibroziste veya sedatiflere alerji) veya diğer tarama yöntemlerini reddeden hastalarda da tercih edilebilir (3, 23, 27).

Tümör belirleyiciler

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 (56). 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 (6). Tümörlü kişileri taramada veya benign hastalıkların malignlerden ayrılması amacıyla kullanılamaz (1). 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 tümörlü 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 (1, 6, 56).

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 (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Nisan 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na FDG-PET/BT uygulaması için gönderilen ve kolonoskopik biopsi ile kanıtlanmış kolorektal kanser tanısı olan, 19'u kadın, 25'i erkek toplam 44 cerrahi öncesi hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından etik kurul onay almıştır (13 Mayıs 2008 6 no'lu karar).

Rektal kanaması olan, gaitada gizli kan testi pozitif saptanan, barsak alışkanlıklarında değişiklik olan, sebebi bilinmeyen anemi saptanan ve ciddi ve uzun süredir karın ağrısı şikayeti olan yada yapılan fizik muayenede rektal kitle saptanan hastalara kolorektal kanser şüphesi ile tümör markerları araştırıldı, kontrastlı abdominopelvik BT çekildi ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda veya başka bir dış merkezde kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide kitle izlenen ve alınan biyopsi sonucunda kolorektal kanser tanısı alan hastalar preoperatif evreleme amacıyla PET/BT ile değerlendirildi.

Cerrahi sonrası histopatolojik bulgular, biyopsi (karaciğer metastazları) ve cerrahi yapılamayan hastalarda klinik ve radyolojik takip ile başlangıç muayeneye göre lezyonlarda büyüme olması altın standart kabul edilerek kontrastlı abdominopelvik BT ve PET/BT bulguları karşılaştırıldı.

3.2. PET/BT GÖRÜNTÜLEME

PET/BT incelemeleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda mevcut olan 6 kesit multi-detektör BT ile entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO Hı-Res PET/BT) yapılmıştır. En az 4 saatlik açlık sonrası iyi hidrate olmuş hastalara hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (Medisence Optimum, USA) ile kan şekeri ölçümü yapıldı. Pelvisin iyi değerlendirilebilmesi amacıyla mesanenin boş olmasını sağlamak için mesaneye sonda takıldı. Kan glukoz düzeyleri 160 mg/dl'nin altında olan hastalara 240-400 MBq (yaklaşık 10 mCi) F-18 FDG i.v yoldan enjekte edildi. Kan şekeri 160 mg/dl'nin üstünde olan hastalar kan şekerleri

regüle edildikten sonra çalışmaya alındılar. F-18 FDG enjeksiyonunu takiben biyodağılımın tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz bir şekilde 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresinin sonunda hasta sırtüstü yatar pozisyonda PET/BT cihazının yatağına yatırıldıktan sonra önce topogram görüntüleri alındı ve ardından verteksten uyluk 1/3 üst kesime kadar olan vücut bölümleri kontrastsız BT ile transmisyon ve takiben de PET ile emisyon görüntüleri alındı. BT görüntüleri 120kV tüp voltajında 80 mAs'de ve 5mm kesit genişliği ile elde edildi. BT çekimi esnasında i.v veya oral kontrast ajanlar kullanılmadı. Multipl metastaz olduğu görülen hastalarda alt ekstremitte için ek görüntüleme yapıldı.

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

3.3. BT GÖRÜNTÜLEME

BT görüntülemesi çok kesitli BT cihazı ile (Aquillion 64, Toshiba, Tokyo, Japonya) 64x0.5 mm kolimasyonda, 0.75 saniye rotasyon zamanı, 3.5 cm/sn gantri rotasyonundaki masa hareketi, 225 mAs ve 120kV parametreleri kullanılarak gerçekleştirildi. Kontrast madde enjeksiyonu otomatik BT enjektör (Ulrich Missouri BT enjeksiyon sistemi) ile yapıldı. Tüm hastalarda, ön kol venlerinden 150 ml kontrast madde, doktor gözetiminde, enjeksiyon hızı 3.5ml/sn olacak şekilde verildi. Bütün hastalarda kontrast madde olarak % 75 iohexol (Omnipaque 350; Amersham Health, Cork, Ireland) kullanılmıştı.

3.4. PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN YORUMLANMASI

PET/BT'de anormal FDG uptake'i çevre yumuşak dokudaki geriplan aktiviteden daha fazla olan fokal artmış aktivite olarak tanımlandı. Herbir lezyon vizüel olarak transvers, coronal ve sagittal planda ve üç boyutlu maksimum yoğunluk projeksiyon görüntülerinde kalitatif olarak değerlendirildi. Toraksta mediastinal, abdomende ise fizyolojik karciğer uptake'inden fazla tutulumlar patolojik olarak değerlendirildi. Geriplan aktivitesi seviyesinin üzerinde aktivite tutulumu göstermeyen lezyonlar ise negatif olarak tanımlandı.

Üç boyutlu görüntüler boyunca izlendiğinde barsağın şeklini takip eden uzamış uptake fizyolojik uptake olarak değerlendirildi. Fokal tutulumlar maligniteyi düşündürdü. Lenf nodları, metastatik hastalık için çapından bağımsız olarak artmış glukoz metabolizmasına dayanarak değerlendirildi. Fokal artmış glukoz metabolizmasının izlendiği bölgelerin FDG uptake'inin kantitatif değerleri maksimum standart uptake değerleri (SUVmax) olarak kaydedildi. Anormal bir F-18 FDG uptake'i izlendiğinde kesin anatomik lokalizasyonu ve fizyolojik tutulumdan ayrımı için PET, BT ve füzyon görüntüleri birlikte değerlendirildi.

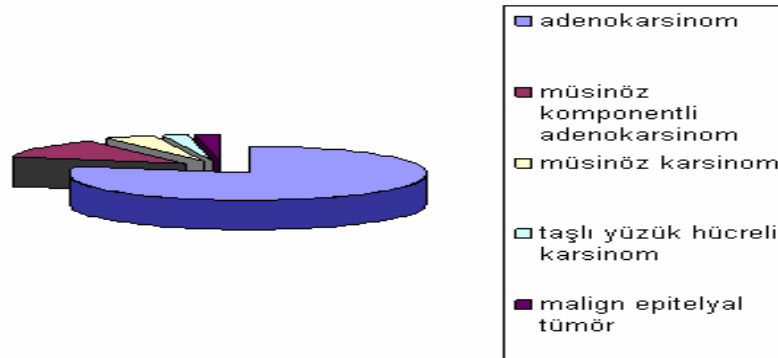
Abdominopelvik BT'de ise nodal evreleme için malign lenf nodları için standart 1 cm eşik değer kullanılarak çap bağımlıydı, kısa çapı 1cm'den büyük olan lenf nodları metastatik yayılım açısından pozitif kabul edildi.

3.5. VERİ ANALİZİ

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanırken güvenlik aralığı %95 olarak belirlendi. Spearman korelasyon analizi ile ilişkiler ve ROC analizi ile de metastazlar için SUVmax ölçümlerinin cut-off değerleri hesaplandı.

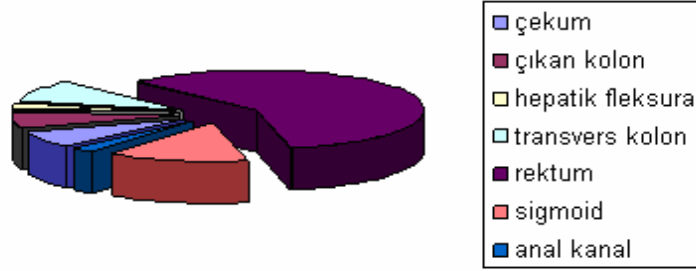
4. BULGULAR

1. Çalışmayı oluşturan 19'u kadın (ortalama yaş 65.63 ± 11.17) 25'i erkek (ortalama yaş 59.4 ± 13.15) toplam 44 hastanın yaş ortalaması 62.09 ± 1.89 yaş olup 35-83 yaş arasında değişmekteydi.
2. TNM sınıflamasına göre hastaların 20'si (20/44 ; %45) evre I, 7'si (7/44; %16) evre III, 17'si (17/44; %38.6) evre IV idi.
3. Kolonoskopik biyopsi ile otuzbeş hasta adenokarsinom (%79.5), beş hasta müsinöz komponentli adenokarsinom (%11.4), iki hasta müsinöz karsinom (%4.5), bir hasta taşlı yüzük hücreli karsinom (%2.3) ve bir hasta da malign epitelyal tümör (%2.3) tanısı aldı (Şekil 4.1). Adenokarsinomlu olguların biri iyi diferansiye adeno karsinom iken diğerleri orta derece diferansiasyon göstermekteydi.



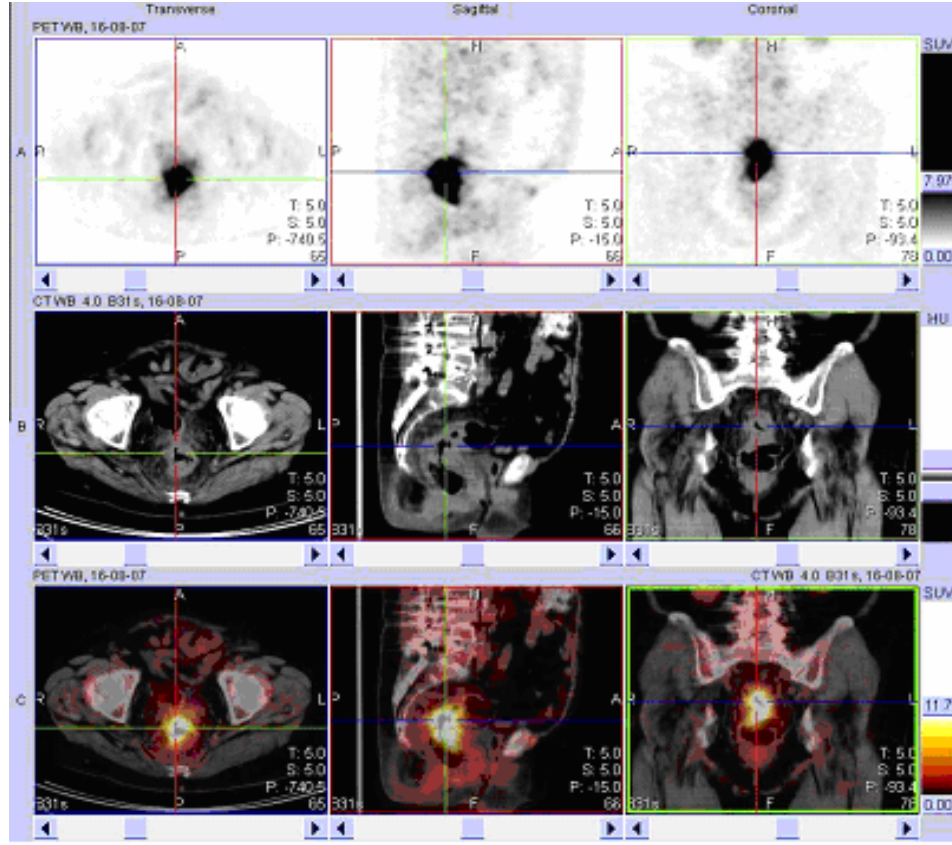
Şekil 4.1. Histopatolojik olarak tümör tiplerinin dağılımı.

4. Hastaların ortalama açlık kan şekeri düzeyleri 118.20 ± 2.90 mg/dl (range 79-157 mg/dl) olup tüm hastalar F-18 FDG PET/BT çalışmasını iyi tolere ettiler.
5. Primer tümöral lezyon üç hastada (%6.8) çekum, 3 hastada (%6.8) çıkan kolon, bir hastada (%2.3) hepatik fleksura, dört hastada (%9,1) transvers kolon, yirmi altıda (%59.1) rektum, altı hastada (%13.6) sigmoid ve bir hastada da (%2.3) anal kanalda yerleşmişti (Şekil 4.2).



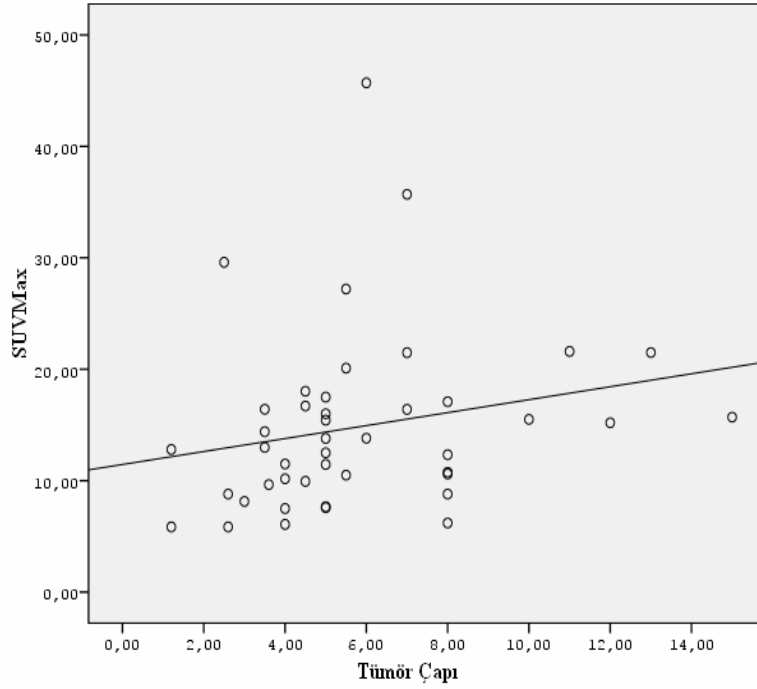
Şekil 4.2. Primer tümöral lezyonların anatomik yerleşim yerleri.

6. Ortalama primer tümör çapı 5.80 ± 0.45 cm (range 1.20-15.0 cm) idi.
7. CEA marker düzeyi 44 hastanın 33'ünde (%75), Ca 19-9 düzeyi de 13 hastada (%30) normal sınırlardan yüksekti. Ortalama CEA düzeyi 68.53 ± 25.98 ng/ml (range 1.7-974.6 ng/ml), ortalama Ca 19-9 düzeyi ise 91.97 ± 34.35 U/ml (range 2.5-1000.0 U/ml) olarak ölçüldü.
8. CEA marker düzeyi normal sınırlarda olan üç hastada uzak metastaz saptandı (bir olguda kemik, 1 olguda akciğer ve bir olguda da karaciğer metastazı). Yine abdominal lenf nodu metastazı izlenen bir hasta ile mediastinal lenf nodu metastazı izlenen bir hastada da CEA düzeyleri normal sınırlardaydı.
9. Yirmi (%45.5) hastada CEA düzeyi yüksek olmasına rağmen uzak metastaz ya da lenf nodu metastazı saptanmadı.
10. Primer tümöral lezyonların tümünde (%100) PET/BT ile artmış metabolik aktivite izlendi (şekil 4.3).



Şekil 4.3. Rektumda yerleşmiş primer tümörün F-18 PET/BT’de transaxial, sagittal ve koronal kesitlerde hipermetabolik görünümü.

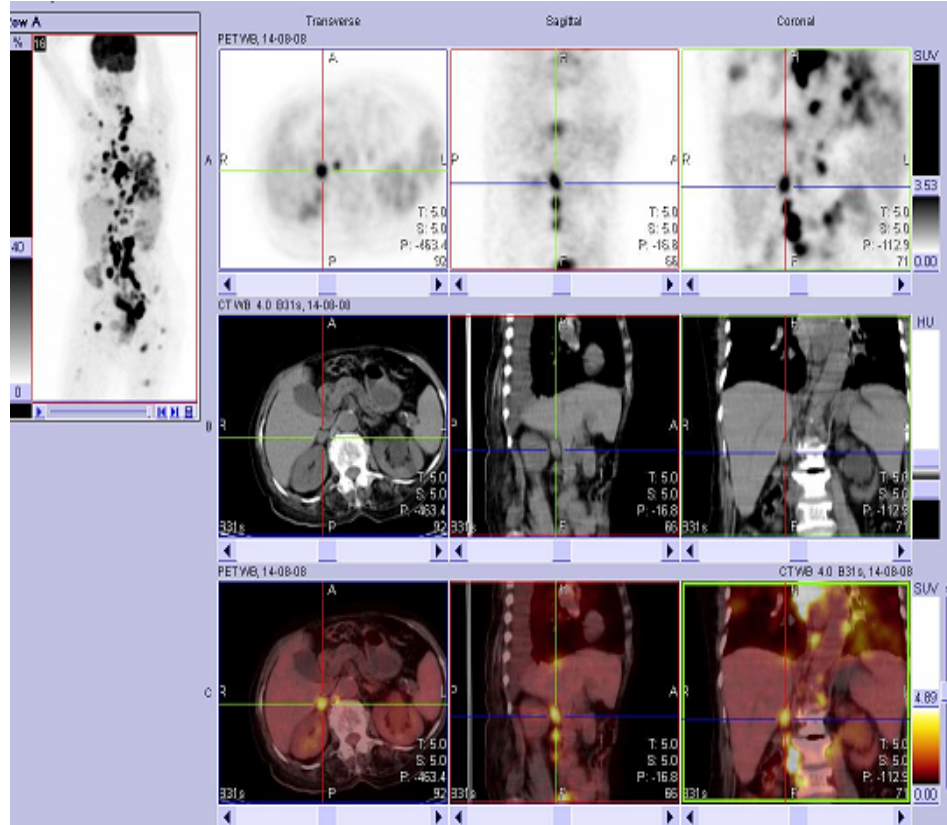
11. Primer tümörlerin ortalama maksimum standart F-18 FDG uptake değeri (SUVmax) 14.83 ± 1.20 (range 5.85-45.7) idi (Şekil8). En yüksek SUVmax (45.7) değeri müsinöz komponent içeren adenokarsinom histopatolojisinde bir hastada ölçülmüş olup en düşük SUVmax değeri ölçülen iki hastanın (5.85) histopatolojisi adenokarsinomdu.
12. Primer tümörün SUVmax değeri ile tümör çapı arasında zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon gözlemlendi, tümör çapı arttıkça SUVmax değerleri de artmaktaydı ($r: 0.353$; $p:0.019$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Primer tümör çapı ve SUVmax düzeyinin ilişkisi.

13. Primer tümör SUVmax değeri ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında bir korelasyon izlenmezken CEA ve CA 19-9 düzeylerinin kendi arasında zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon gözlemlendi ($r:0.442$; $p:0.003$).
14. Hastaların beşinde (%11.7) mediastende artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları saptanırken, 39 (%88.6) hastada lenf nodu tutulumu düşündürücü bulgu izlenmedi. Bu beş hastada ortalama SUVmax 6.13 ± 1.39 (range 2.74-9.55) idi. Ayrıca üç hastada da akciğerde metastaz düşündürücü lezyonların yanında mediastende hipermetabolik lenf nodları saptandı. Bu üç hastada mediastinal lenf nodlarında ortalama SUVmax $6,25 \pm 1,72$ olarak ölçülmüştü. Mediastende saptanan en büyük lenf nodu boyutu 4.5cm olup subkarinal yerleşimli idi (SUVmax 9.55). Bu hastaların cerrahi öncesi thoraks BT'leri olmadığı için BT bulguları değerlendirilemedi.
15. Kırk dört hastanın 36 (%81)'inde tümör rezeksiyonu ile birlikte bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile yapıldı. Biyopsi ile kanıtlanan karsinomu olan diğer 8 hasta BT ve PET/BT bulgularına göre yaygın uzak metastazları nedeniyle opere edilemedi, ileri evre hastalık kabul edildi, kolostomi açılarak kemoterapiye yönlendirildi.

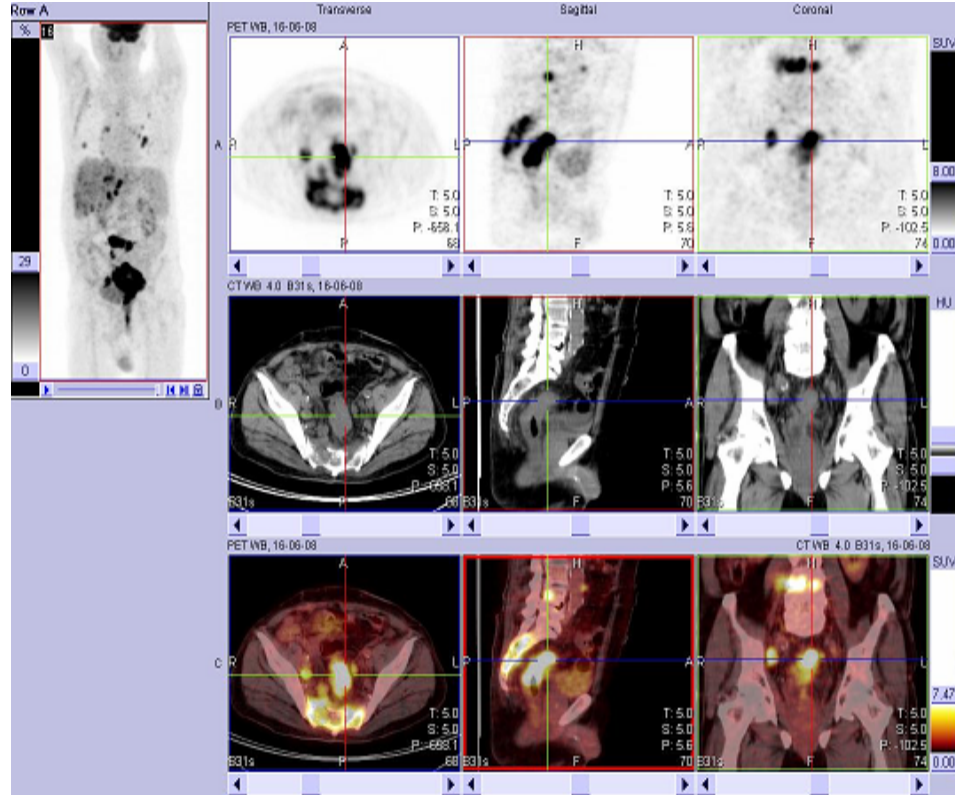
16. Opere olan 36 hastanın 12'sinde histopatolojik olarak abdominopelvik lenfatik metastaz saptandı (çıkarılan toplam 457 lenf nodundan 49'u tümör pozitif idi). Opere edilmeyen 8 hastadaki mevcut lenf nodları (yer yer konglomere kitle görünümünde, çoğu 1 cm'nin üzerinde çok sayıda lenf nodu) histopatolojik olarak gösterilemeseler de lenfatik tutulum olarak değerlendirildi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Akciğer, sürrenal ve kemiklerinde yaygın metastatik hastalığı olan olguda abdominopelvik çok sayıda hipermetabolik lenf nodları izlenmektedir.

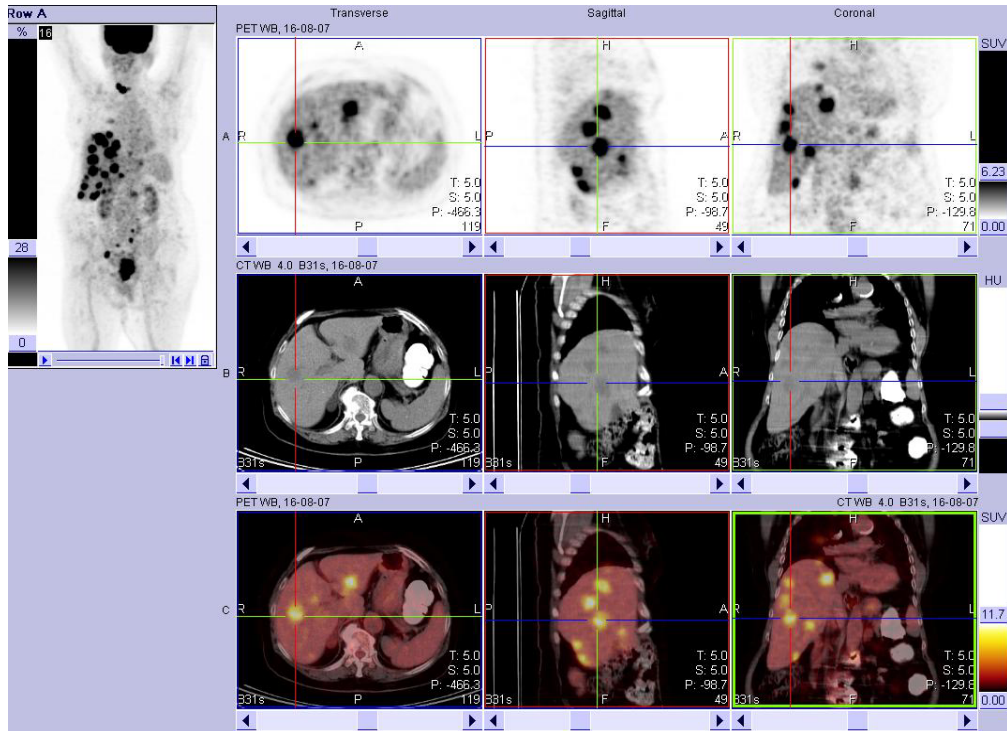
17. Abdominopelvik lenf nodu metastazı olan 20 hastadan 13'ünde tanısal BT lenf nodu tutulumunu ön gördü. BT ile 31 (31/44) hastada lenf nodu tutulumu düşündürecek 1cm üzeri lenf nodu saptanmadı. Bu bulgulara göre abdominopelvik lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde tanısal BT'nin duyarlılığı %60 (%95 CI: 44-73.4), özgüllüğü %70.8 (%95CI: %57.5-82), doğruluğu %65.9 (%95CI: %51.3-78.1.), negatif prediktif değer (NPD) %68 (%95CI: 55.2-78.7), pozitif prediktif değeri (PPD) %63.2 (%95CI: 46.5-77.2) olarak hesaplandı.

18. Abdominopelvik lenf nodu metastazı olan 20 hastadan 7'sinde F-18 FDG PET/BT ile artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları saptandı. Artmış metabolik aktivite gösteren en küçük lenf nodu boyutu 7mm olup bu lenf nodunda SUVmax 6.40 olarak ölçülmüştü. Otuz yedi (37/44) hastada lenf nodu tutulumunu düşündürecek fokal artmış F-18 FDG tutulumu izlenmedi. Ayrıca yanlış pozitif olarak değerlendirilen FDG tutulumu tanımlanmadı. Bu bulgulara göre abdominopelvik lenf nodu metastazını göstermede F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %35 (%95 CI: 23.8-35), özgüllüğü %100 (%95CI: 90.7-100), doğruluğu %70.5 (%95CI: 60.3-70.5), negatif prediktif değer (NPD) %64.9 (%95 CI: 58.8-64.9), pozitif prediktif değeri (PPD) %100 (%95CI: 68.1-100) olarak hesaplandı.
19. F-18 PET/BT'de abdominopelvik hipermetabolik lenf nodu tespit edilen toplam 7 hastanın 4'ünde lenf nodları yalnız abdominal bölgede izlenirken 2 hastada yalnız pelvik bölgede izlendi. Yedi hastanın birinde ise hem abdominal hem de pelvik lenf nodları izlendi, bu hastada paraaortik, iliak ve inguinal lenf nodları birlikte izlendi. Abdominopelvik hipermetabolik lenf nodlarının SUVmax değerleri ortalama 8.47 ± 1.08 (range 5.50-15.10) idi. Bu değer abdominal lenf nodları için ortalama 7.62 ± 0.57 , pelvik lenf nodları için ortalama 9.33 ± 2.13 olarak hesaplandı (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Primer tümör, sakrum ve lomber 3. vertebrada kemik metastazı ile birlikte perirektal hipermetabolik lenf nodlarının izlendiği PET/BT görüntüsü.

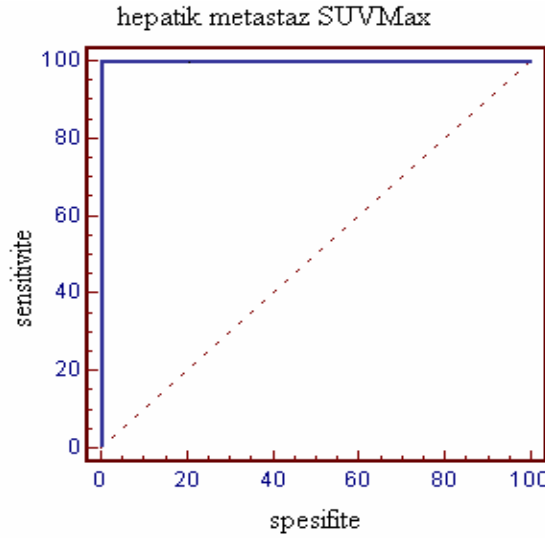
20. Karaciğer metastazı olan yedi (7/44 hasta, %15.9) hastanın hepsinde (7/7, %100) F-18 FDG PET/BT ile karaciğerde artmış metabolik aktivite gösteren lezyonlar saptandı. Bu lezyonlarda ortalama SUVmax 10.38 ± 1.62 , (range 6.22-18.30) olarak ölçüldü. Yedi hastanın ikisinde karaciğer iğne biopsisi ile histopatolojik olarak karsinom metastazı saptandı. Bir hastada ise operasyon sırasında yapılan karaciğer metastazektomi işlemi sonrası histopatolojik tanı tümör metastazı olarak bildirildi. Diğer 4 hastada ise karaciğerdeki multiple lezyonlar beraberinde başka uzak metastaz bulguları olması nedeniyle metastaz olarak kabul edildi (Şekil 4.7). Ölçülen en küçük karaciğer metastazı çapı 1,5cm iken en büyük çap 5cm'dir.



Şekil 4.7. Multipl hepatik metastazı olan bir hastanın F-18 FDG PET/CT görüntüleri. Hastada ayrıca pelvik hipermetabolik lenf nodları da izlenmektedir.

21. FDG PET/CT ile karaciğerde metastaz öngörülen ve sonrasında metastaz doğrulan yedi hastanın ikisinde (2/7 hasta, %28) tanısal CT'de karaciğerde patolojik bulgu izlenmedi.
22. Tanısal CT ile 13 hastada karaciğerde farklı parankimal dansite özelliği gösteren lezyonlar saptandı. On üç hastanın beşinde metastaz doğrulanırken kalan 8 hastadaki lezyonlar metastaz olarak tanımlanmadı. USG ve MRI ile değerlendirilen lezyonlar benign proses (kist, hemangioma) olarak verifiye edildi. CT'nin karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı %71, özgüllüğü %74, doğruluğu %63.6, NPD'i %92, PPD'i %38 olarak saptanmıştır.
23. Hepatik metastaz için en anlamlı olabilecek SUVmax düzeyini saptamak amacıyla (7 hasta için) ROC analizi yapıldı. Karaciğerde metastaz tanımlanmayan hastalarda SUVmax değeri karaciğerin geriplan aktivitesinden belirlendi. Kolorektal kanserde karaciğer metastazlarında SUVmax için ROC eğrisi altında kalan alan 1.000 (p=1.000) olarak tanımlandı. SUVmax eşik değeri 3.64 alındığında kolorektal kanserin karaciğer metastazı için özgüllük ve duyarlılık

sırasıyla % 100 (%95 CI: %58.9-100.0) ve %100 (%95 CI: %90.4-100.0) bulundu. ROC analiz sonuçları Şekil 4.8'de görülmektedir.



Şekil 4.8. Hepatik metastazların SUVmax değerlerinin ROC eğrisi.

24. Ekstrahepatik uzak metastaz bölgeleri olarak akciğer, kemik ve sürrenaller ve supraklavikular lenf nodu saptandı (17/44 hasta, %38.6). On hastada (10/44 hasta, %22) akciğerde, üç hastada (3/44, %6.8) kemikte, iki hastada (2/44, %4.5) sürrenalde ve bir hastada da supraclaviculer lenf nodunda (1/44, %2) metastaz tanımlandı. Ortalama SUVmax akciğer için 5.96 ± 0.70 , kemik için 6.15 ± 1.93 , sürrenal için 5.78 ± 1.27 olarak ölçüldü. Supraclaviculer lenf nodunda SUVmax değeri SUVmax 4.5 idi.
25. Akciğer metastazı izlenen hastaların ikisinde lezyonlar soliter metastaz olarak izlenirken diğer sekiz hastada multipl metastaz olarak saptandı. Ölçülen en büyük akciğer metastazı 4.5cm, en küçük olanı ise 1cm idi. Soliter metastazı olan hastalarda lezyon boyutu 15 mm (SUVmax 4.2) ve 17 mm (SUVmax 5,2) olarak ölçüldü.
26. FDG PET/BT'de izlenen kemik metastazları servikal, torakal ve lomber vertebralar ile scapula, pelvik kemikler ve femurda multiple odaklar tarzında izlenmiştir ve metastazı doğrulamak için başka tetkiğe gerek duyulmamıştır.

27. PET/BT’de sürrenal metastazı öngörülen iki hastada da BT’de de nodüler sürrenal lezyonları saptanmış (2.5cm’lik nodüller) ve metastaz ön görülmüştür. BT’de ayrıca bir hastada sürrenalde saptanan yaklaşık 1cm boyutundaki nodüler lezyonda PET/BT’de düşük yoğunlukta artmış F-18 FDG tutulumu izlenmiş olup (SUVmax 2.33) bu düşük SUV max değeri ile adenom olarak değerlendirilmiştir.
28. Hastaların 17’sinde (17/44, %38) hepatik ve ekstrahepatik uzak metastaz saptandı. Bunların dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Histopatolojik, klinik ve radyolojik bulgulara göre tanımlanan hepatik ve ekstrahepatik metastazların dağılımı

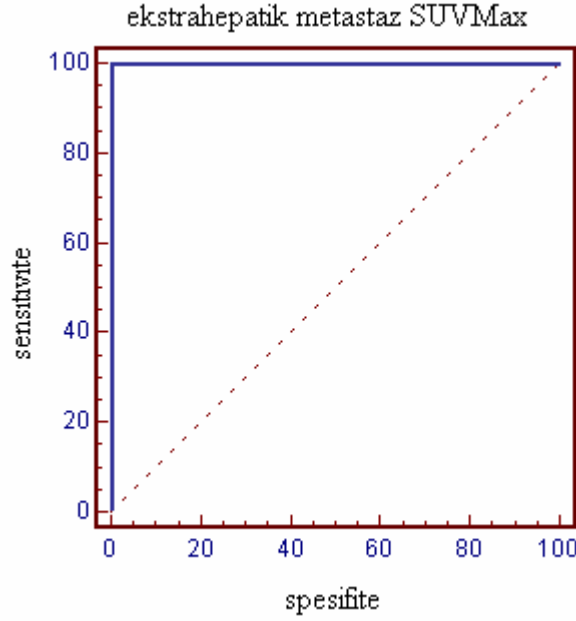
Kemik	3/44	%20
Akciğer	10/44	%67
Sürrenal	2/44	%13
Karaciğer	7/44	%15.9
Supraclavicular lenf nodu	1/44	%2

29. Uzak metastazların kendi içerisindeki dağılımları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Metastatik hastalarda F-18 FDG PET/BT ile saptanan metastazların dağılımları (Metastatik hasta sayısı 17)

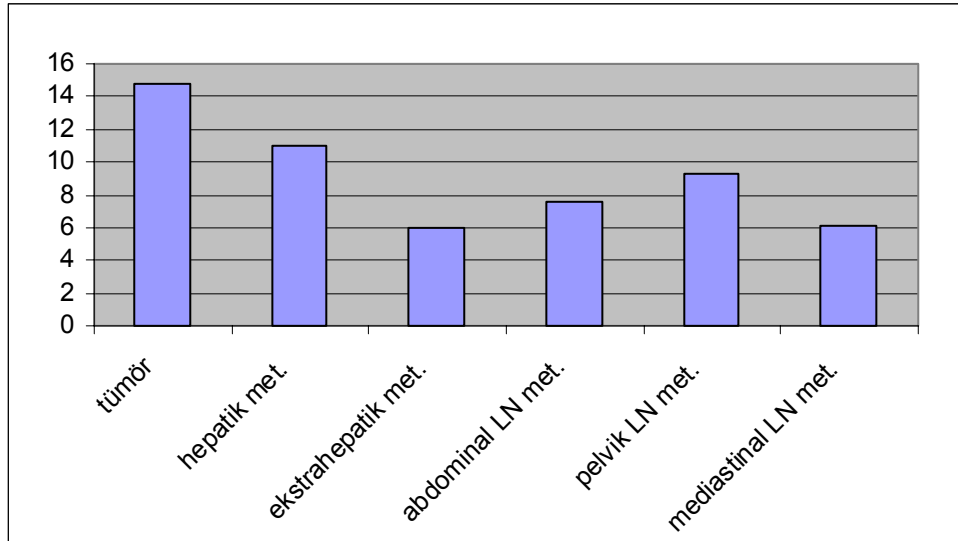
Yalnız karaciğer	5/17	%29
Yalnız akciğer	5/17	%29
Karaciğer ve akciğer	2/17	%11.7
Yalnız kemik	1/17	%5.88
Akciğer ve kemik	1/17	%5.88
Yalnız sürrenal	1/17	%5.88
Akciğer, kemik ve sürrenal	1/17	%5.88
Akciğer ve supraclavicular lenfnodu	1/17	%5.88

30. Bir hastada supraklavikuler bölgede izlenen hipermetabolik lenf nodunun patolojik incelemesi sonucu karsinom metastazı doğrulandı (27 no'lu hasta).
31. Tiroidinde multiple nodül varlığı olan bir hastada sağ tiroid lobundaki bir nodül hipermetabolik olarak izlendi (SUVmax 4.57) (18 numaralı hasta). Diğer bir hastada da sol tiroid lobunda hipermetabolik tiroid nodülü saptandı (SUVmax: 23.17, 1 no'lu hasta), histopatolojik inceleme önerildi ancak iki hastanın takibinde de bununla ilgili bir inceleme yapılmadığı görüldü.
32. Bir hastada midede izlenen artmış F-18 FDG tutulumunun H.pylori enfeksiyonuna ikincil olabileceği düşünüldü, yapılan C-14 üre nefes testinde H.pylori pozitif saptandı ancak hastaya endoskopi ile histopatolojik inceleme yapılmadı. Takiplerde de mide tutulumunu düşündürecek bulgu saptanmadı (37 no'lu hasta)
33. Bir hastada servikal bölgede artmış metabolizma gösteren bir adet lenf nodu tespit edildi, hastanın takibinde ampirik antibiyotik tedavisi sonrasında lenf nodunun gerilediği görüldü ve reaksiyoner lenf nodu olarak değerlendirildi (11 no'lu hasta).
34. Yedi (7/44, %15.9) hastada uzak metastaz ve abdominopelvik lenf nodu metastazı birlikte izlenmiştir.
35. Ekstra hepatik metastazlar için en anlamlı olabilecek SUVmax düzeyini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı. Ekstra hepatik metastaz bölgeleri olarak akciğer, kemik ve sürrenal alındı ve bunlardan iki veya üçünü içeren hastalarda temsilen SUVmax değeri metastaz bölgelerindeki en yüksek SUVmax değeri olarak tanımlandı. Metastazı olmayan hastalarda veriler normal akciğer parankimi, normal sürrenal ve normal kemik iliğinin yoğun olduğu sternumdaki SUVmax değerleri alındı. Kolorektal kanserde karaciğer dışı metastazlarda SUVmax için ROC eğrisi altında kalan alan 1.000 (p=1.000) olarak belirlendi. SUVmax için eşik değer 1.99 alındığında kolorektal kanserin ekstrahepatik metastazları için özgüllük ve duyarlılık sırasıyla % 100.0 (%95CI: %71.3-100.0) ve %100.0 (%95CI: %89.3-100.0) olarak hesaplandı. ROC analiz sonuçları şekil 4.9'da görülmektedir.



Şekil 4.9. Ekstrahepatik metastazların SUVmax değerlerinin ROC eğrisi.

36. Primer tümör, hepatic ve ekstrahepatik, abdominal, pelvik ve mediastinal lenf nodu metastazlarının ortalama SUVmax değerleri Şekil 4.10.'da gösterilmiştir



Şekil 4.10. Primer tümör, hepatic ve ekstrahepatik, abdominal, pelvik ve mediastinal lenf nodu metastazlarının ortalama SUVmax değerleri

37. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın demografik bulguları ile primer tümörün SUVmax değeri ve CEA, CA 19-9 düzeyleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların demografik bilgileri ve tümör SUVmax, değeri CEA, CA 19-9 düzeyleri

Hasta no	Cins	Yaş	Histopatoloji	TNM Evre	Lokalizasyon	Tümör çapı (cm)	Tümör SUVmax	CEA (ng/ml)	CA 19-9 (U/ml)
1	K	67	Adenokarsinom	IV	Rektum	4	6.08	4.72	77.7
2	K	73	Adenokarsinom	I	Splenik flexura	3.5	14.4	27.9	36.2
3	K	49	Adenokarsinom	I	Çekum	7.0	21.49	5.8	10.5
4	E	65	Adenokarsinom	I	Sigmoid	3.5	12.98	5.23	2.50
5	E	63	Adenokarsinom	IV	Sigmoid	3.0	8.14	974.6	85.04
6	E	54	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.5	10.5	67.1	9.23
7	K	49	Müsinöz komponent içeren Adenokarsinom	I	Rektum	6.0	45.7	6.02	51.7
8	K	80	Müsinöz Adenokarsinom	III	Sigmoid	4.0	10.17	2.16	8.71
9	E	75	Müsinöz komponent içeren Adenokarsinom	IV	Rektum	8.0	8.8	344	120
10	E	67	Adenokarsinom	IV	Rektum	8.0	10.76	2.68	29.7
11	K	76	Adenokarsinom	IV	Rektum	8.0	6.20	412	536
12	E	54	Müsinöz komponent içeren Adenokarsinom	I	Splenik flexura	15.0	15.7	393	33.1
13	E	74	Adenokarsinom	IV	Sigmoid	7.0	35.7	32.1	7.08
14	K	62	Adenokarsinom	III	Rektum	4.5	9.94	2.53	3.29
15	K	44	Taşlı yüzük hücreli karsinom	III	Rektum	5.0	7.58	6.16	45.8
16	E	60	Adenokarsinom	I	Transfers kolon	1.2	5.85	4.56	2.61
17	E	69	Malin epitelyal tümör	I	Anal kanal	5.0	15.43	2.49	9.91
18	K	68	Adenokarsinom	I	Rektum	13.0	21.5	19.6	1000
19	K	56	Adenokarsinom	I	Rektum	4.0	11.5	6.85	15.5
20	K	65	Adenokarsinom	I	Çekum	7.0	16.4	17.5	29.4
21	E	47	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.0	7.66	235	515

Tablo 4.3. devam

22	K	59	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.5	20.1	18.1	1000
23	K	70	Adenokarsinom	III	Rektum	8.0	10.60	11.3	33.7
24	E	53	Müsinöz Adenokarsinom	I	Rektum	2.60	8.80	11.1	22.8
25	K	83	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.0	17.5	5.53	3.21
26	E	62	Adenokarsinom	IV	Sigmoid	2.6	5.85	13.7	8.3
27	E	42	Adenokarsinom	IV	Hepatik flexura	3.5	16.41	46.1	57.4
28	K	63	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.0	13.80	3.78	16.9
29	K	70	Adenokarsinom	I	Sigmoid	5.0	12.5	9.36	2.5
30	E	68	Adenokarsinom	III	Rektum	4.0	7.5	14.0	6.09
31	K	83	Adenokarsinom	III	Rektum	10.0	15.5	1.77	5.02
32	E	67	Adenokarsinom	IV	Rektum	4.5	18.02	2.06	7.03
33	E	69	Adenokarsinom	IV	Rektum	5.5	27.2	9.88	130
34	E	38	Adenokarsinom	I	Rektum	2.5	29.6	3.01	3.97
35	E	69	Adenokarsinom	I	Çıkan kolon	1.2	12.8	2.49	8.83
36	E	36	Adenokarsinom	I	Rektum	3.6	9.65	2.0	10.1
37	K	70	Adenokarsinom	I	Rektum	5.0	11.46	69.1	2.5
38	E	39	Müsinöz komponent içeren Adenokarsinom	I	Çıkan kolon	11.0	21.6	3.30	5.22
39	E	79	Müsinöz komponent içeren Adenokarsinom	I	Rektum	4.5	16.7	24.1	17.3
40	K	60	Adenokarsinom	IV	Splenik flexura	8.0	12.33	1.70	2.5
41	E	35	Adenokarsinom	I	Çıkan kolon	8.0	17.09	4.78	9.71
42	E	60	Adenokarsinom	I	Çekum	12.0	15.2	49.5	39.0
43	E	70	Adenokarsinom	IV	Rektum	6.0	13.81	132	2.5
44	E	70	Adenokarsinom	III	Rektum	5.0	16.0	44.56	.33.2

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserli hastalarda preoperatif primer tümör, lenf nodu tutulumu ile karaciğer ve uzak metastazların saptanmasında F-18 FDG PET/BT ve rutin abdominopelvik BT'nin tanısal doğruluğunu karşılaştırdığımız bu çalışmamızda primer tümöral lezyonların tümünde (%100) F-18 FDG PET/BT ile artmış metabolik aktivite izlendi. Abdominopelvik lenf nodu metastazını göstermede F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %35, özgüllüğü %100, doğruluğu %70.5, NPD'i %64.9, PPD'i %100 olarak saptandı.

Kolorektal kanserler FDG tutulumu gösteren tümörlerdir ve genellikle de yüksek FDG tutulumu gösterirler. Abdel Nabi ve ark. (57). Primer tümörü göstermede FDG PET sensitivitesini %100 (37/37) olarak bildirmişlerdir ancak F-18 FDG PET ile negatif saptanan tübülovillöz poliplerden gelişen 2 küçük karsinom odağı da dahil edildiğinde sensitiviteyi biraz düşük olarak saptanmıştır (35/37, %95) Kantorova I. ve ark. (58)'nin yaptığı çalışmada da 2 yalancı negatif olgu bildirilmekle birlikte primer tümörü görüntülemeye F-18 FDG PET %95 (35/37 hasta) gibi oldukça yüksek bir duyarlılık göstermiştir. Mukai M. ve ark. (59) ise 24 hastanın 23'ünde %96 duyarlılık ile primer tümörü tespit etmiştir. Kolorektal kanserlerde tümörün FDG uptake'i aynı zamanda tümörün histolojik tipine de bağlıdır. Müsinöz kanserleri tespit etmede duyarlılık % 58 iken nonmüsinöz kanserlerde %92 olarak bildirilmektedir (60). Kırkdört hastalık çalışma grubumuzda FDG PET/BT %100 duyarlılık ile primer tümör görüntülenmiştir. İki müsinöz (SUVmax 8.8 ve 10.17) ve beşi de müsinöz komponenti olan adenokarsinomu olan hastaların hastaların da primer tümöründe artmış FDG tutulumu izlenmiştir (SUVmax 8.8-45.7). İlginç olarak çalışma grubumuzdaki en yüksek SUVmax değeri müsinöz komponent olan adenokarsinomlu olguda gözlemlendi (SUVmax 45.7).

Hasta grubumuzda ortalama primer tümör çapı 5.80 ± 0.45 cm (range 1.20-15.0 cm) idi. Küçük lezyonların PET ile saptanamaması dezavantajı her zaman olmakla birlikte kolorektal kanserlerde PET görüntüleme bir tarama testi olmadığından küçük boyutta primer tümörün saptanamaması sorunu ile sık karşılaşılmayacaktır. En küçük tümör boyutumuz olan 12 mm'lik lezyonda SUVmax 5.85 olarak ölçülmüştü. Primer tümörün SUVmax değeri ile tümör çapı arasında zayıf düzeyde bir pozitif korelasyon gözlemlendi, tümör çapı arttıkça SUVmax değerleri de

artmaktaydı (r:0.353; p:0.019). Bu bulgu, büyük boyuttaki tümörlerin agresiviteilerinin fazla olması, dolayısıyla da metabolik aktivitelerinin fazla olması ile açıklanabilir. Ancak tümör boyutu arttıkça beslenme sorunu nedeniyle oluşacak nekroz alanlarında FDG tutulumu azalacağından bu olgularda beklenenden daha düşük düzeyde FDG tutulumu görülebilecektir.

Mesanedeki idrarda mevcut radyoaktivite rektal tümörlerin saptanmasında sorun oluşturmadı. Hastalara mesaneye idrar sondası takılı olup mesaneler genellikle boşalmıştı. Ayrıca füzyon PET/BT görüntüleri de ayırırda oldukça faydalı oldu. Bununla birlikte, hastalarımızın hiçbirinde şüpheli mesane tutulumu yoktu. Mesane tutulumlarının gösterilmesinde BT daha üstün bir yöntem olarak bilinmektedir.

FDG tümöre spesifik bir ajan değildir. Kolonda artmış F-18 FDG uptake'ı fizyolojik, granülomatöz hastalıklar ve enterokolit, psödomembranoz kolit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi kolonun inflamatuvar lezyonlarla da görülebilir (47). Fizyolojik kolon uptake'ı entegre PET/BT cihazlarında füzyon görüntüleri ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. İnflamatuvar kolon patolojilerinde de fokal tutulumlar yerine segmental tutulumların izlenmesi ayırırda kolaylık sağlamaktadır. Olgularımızın hiç birisinde primer tümörde F-18 FDG PET/BT ile yanlış pozitif bulgu saptanmadı.

Primer tümör SUVmax değeri ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi. CEA marker düzeyi 44 hastanın 33'ünde (%75), CA 19-9 düzeyi ise 13 hastada (%30) normal sınırlardan yüksekti. CEA marker düzeyi normal sınırlarda olan üç hastada uzak metastaz saptandı (bir olguda kemik, 1 olguda akciğer ve bir olguda da karaciğer metastazı). Yine abdominal lenf nodu metastazı izlenen bir hasta ile mediastinal lenf nodu metastazı izlenen bir hastada da CEA düzeyleri normal sınırlardaydı. Yirmi (%45.5) hastada ise CEA düzeyi yüksek olmasına rağmen uzak metastaz ya da lenf nodu metastazı saptanmadı. Bilindiği gibi CEA ve CA 19-9 kolorektal kanserler için spesifik bir tümör belirleyicisi değildir. Tümörlü kişileri taramada veya benign hastalıkların malignlerden ayrılması amacıyla kullanılamaz (6, 55).

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Optimal terapötik planlamayı belirlemede doğru preoperatif evreleme şarttır. Lokoregional lenf nodu metastazlarının varlığı daha

fazla rekürrens ve ölüm riskine neden olduğundan önemlidir. Kolorektal kanserlerin lenf nodu evrelemesi genellikle rezeke edilen spesmenin histopatolojik icelenmesi ile yapılıdır (61). Çok kesitli BT ile milimetrik boyutta lenf nodlarının saptanabilmesinde rağmen lenf nodu saptanması lenf nodu tutulumunu göstermez. Ayrıca normal çaplı lenf nodları tümör içerebilmesine karşın büyümüş lenf nodlarının yalnızca reaktif olabilmesi nedeniyle lenf nodlarına metastaz tespiti oldukça zor olmaktadır.

Çalışmamızda lenf nodu metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %35 ile düşük, özgüllüğü ise %100 ile yüksek olarak saptandı. Doğruluğu %70.4, NPD'i %64.8 ve PPD'i de %100 olarak bulundu. Tanısal BT'nin ise duyarlılığı %60, özgüllüğü %70.8, doğruluğu %65.9 NPD'i %68, PPD'i %63 olarak hesaplandı. Bulgularımıza göre, PET/BT'nin duyarlılığı BT'ye göre daha düşük oranda izlenmekte ancak özgüllüğü ve PPD'i BT'ye göre oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Akiyoshi T. ve ark. (62)'nin çalışmasında F-18 FDG PET'in abdominopelvik metastatik lenf nodlarını saptamadaki duyarlılığı %43, özgüllüğü %95 olup bizim bulgularımıza benzer şekilde düşük duyarlılık, yüksek özgüllük göstermektedir. Bu çalışmada çok kesitli BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü ise %52 olarak bildirilmiştir. Nabi A ve ark. nın (59) lenf nodu metastazını saptamak için cerrahi sonrası histopatolojik veriler ile FDG-PET sonuçlarının karşılaştırdıkları çalışmada da benzer şekilde duyarlılık düşük (%29), özgüllük yüksek (%86) olarak bulunmuştur. Mukai M. ve ark. (59) %22.2 ile benzer sensitivite bulmuşlardır. Kantarova I. ve ark. (58) da FDG-PET'in duyarlılığını %29, özgüllüğünü %88 olarak bildirmiştir. Bunlardan başka birkaç çalışmada da FDG PET'in duyarlılığı düşük olarak bildirilmiştir (63,64). Furukawa H. ve ark. (64)'nin çalışmasında BT'nin duyarlılığı %58, özgüllüğü %67 olarak saptanmıştır. Tsunoda Y. ve ark.nın (65) seksensekiz hastada yaptığı çalışmada vizüel analizle PET/BT'nin duyarlılığı yine oldukça düşük (%28.6) ve özgüllüğü de yüksek %92.6 bulunmuştur. Bu çalışmada lenf nodları proksimal grup ve uzak grup olarak ayrılmış, uzak alanlardaki metastazlarda primer tümöre komşu alanlara göre daha iyi sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir ancak bu çalışmada BT ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Lenf nodu metastazlarını saptama FDG PET'in düşük sensitivitenin nedeni PET/BT ile görülemeyen mikroskopik metastazlar olabilir. Lenf nodlarındaki mikroskopik metastazlar PET ile görüntülenmeye yetecek kadar artmış metabolik

aktivite gösteremeyebilirler. PET ile lezyonun görüntülenmesinde esas olan lezyonun metabolik aktivitesidir. Lezyon küçük olsa bile yüksek metabolik aktivite gösterenler PET ile görüntülenebilirken, düşük metabolik aktivitesi olan büyük lezyonlar görüntülenemeyebilir. Yine primer tümörün FDG uptake'i yüksek ise tümöre çok yakın komşuluktaki lenf nodları PET görüntülerinde gizlenebilir. Öte yandan çalışmamızda özgüllük değerlerinin literatürde bildirilen özgüllük değerlerinden daha yüksek olması (%100'e karşılık %86-95) olgularımız içinde yalancı pozitif PET bulgumuzun olmaması ile ilişkilidir. Bu sonuçlarımız önceki diğer çalışmalara benzer biçimde preoperatif PET/BT'nin bölgesel lenf nodlarına metastazı saptamada sınırlı değeri olduğunu öngörmektedir. Tanısal BT'nin lenf nodu metastazlarını göstermede duyarlılığı çalışmamızda %60 ile her ne kadar PET/BT'den yüksek olarak bulunsa da, bu %60'lık duyarlılık da yeterince iyi bir sonuç değildir. Nodal tutulumun araştırıldığı başka bir çalışmada da PET'i negatif olan hastaların %54'ünde cerrahi sonrası lenf nodlarında mikro-metastaz varlığı gösterilmiştir (64).

FDG PET/BT tek seansta tüm vücut görüntüleme yapabilme avantajına sahiptir. Tanı anında kolorektal kanser popülasyonunun %19'unun uzak metastazı olduğu (66) göz önünde alındığında kolorektal kanserli hastaların ilk evrelemede uzak metastazların belirlenmesi önem kazanmaktadır. Hepatik hastalığa cerrahi yaklaşım, ekstrahepatik metastazın ekarte edilmesini gerektirir ve PET/BT bu noktada değerini gösterir. Çünkü ekstrahepatik metastazların belirlenmesi cerrahiden sistemik kemoterapiye doğru bir tedavi değişikliğine yol açacaktır. Biz olgularımızın %11'inde (5/44 hasta) sadece karaciğerde metastaz saptadık. Hasta grubumuzda yedi (7/44 hasta, %15.9) karaciğer metastazı olan hastanın hepsinde F-18 FDG PET/BT ile karaciğerde artmış metabolik aktivite gösteren lezyonlar saptanmıştı. Bu yedi hastanın ikisinde karaciğer iğne biopsisi ile histopatolojik olarak karsinom metastazı gösterilmişti. Bir hastada ise operasyon sırasında yapılan karaciğer metastazektomi işlemi sonrası histopatolojik tanı tümör metastazı olarak bildirildi. Diğer 4 hastada ise karaciğerdeki multiple lezyonlar beraberinde başka uzak metastaz bulguları olması nedeniyle metastaz olarak kabul edildi. Bu lezyonlarda ortalama SUVmax 10.38 ± 1.62 , (range 6.22-18.30) olarak ölçüldü. Ölçülen en küçük karaciğer metastazı çapı 1,5cm iken en büyük çap 5cm idi. Hepatik metastaz için en anlamlı olabilecek SUVmax düzeyini saptamak amacıyla 7 hastada yapılan ROC analizinde

SUVmax eşik değeri 3.64 alındığında kolorektal kanserin karaciğer metastazını saptamada PET'in özgüllük ve duyarlılık sırasıyla % 100 (%95 CI: %58.9-100.0) ve %100 (%95 CI: %90.4-100.0) bulunmuştu. Çalışma grubumuzda FDG PET/BT ile karaciğerde metastaz öngörülen ve sonrasında metastazı doğrulanan yedi hastanın ikisinde (2/7 hasta, %28) tanısal BT'de karaciğerde patolojik bulgu izlenmemişti. Ayrıca tanısal BT ile 13 hastada karaciğerde farklı parankimal dansite özelliği gösteren lezyonlar saptanmıştı. On üç hastanın beşinde metastaz doğrulanırken kalan 8 hastadaki lezyonlar metastaz olarak tanımlanmamıştı. USG ve MRI ile de değerlendirilen lezyonlar benign proses (kist, hemangioma) olarak verifiye edildi. BT'nin karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı %71, özgüllüğü %74, doğruluğu %63.6, NPD'i %92, PPD'i %38 olarak saptanmıştır. Karaciğerde mevcut hemangioma, kist gibi benign patolojiler BT ile karaciğer metastazlarını saptamada sorun oluşturmaktadır. Bu bulgular, PET/BT'nin kolorektal kanserli hastalarda hepatik metastazı saptamada standart görüntüleme yöntemi olması gerektiğini düşündürmektedir. Zaten birçok çalışmada da PET hepatik metastazları saptamada BT'ye daha üstün olarak bildirilmektedir. Abdel-nabi ve ark. (57) hepatik metastazların tespitinde PET'i BT'ye oranla daha duyarlı (%88'e karşılık %38) ama benzer özgüllükte (%100 ve %97) bulmuşlardır. Akiyoshi T. ve ark. (629 benzer sensitivite değerleri bulmuştur (Bt için %100BT, PET/BT için %91). Kantorova I ve ark. (58) hepatik metastazların tespitinde üç yöntem içerisinde (USG, BT ve PET) %78 ile en duyarlı olarak PET'i bulmuşlardır. PET'in duyarlılığı ise % 96 olarak bildirilmiştir. Manuel J. ve ark.(63) ise PET'in duyarlılığını %89, özgüllüğünü %93 bulmuşlardır. Boykin KN. ve ark. (67) PET'in sensitivitesini %100 bulmuştur. Rohren EM. ve ark (68). ile Ogunbiyi OA. ve ark. (69) sensitiviteyi %88 spesiviteyi %100 olarak bildirmişlerdir. Kalff V. ve ark.(70) ise 1cm'den küçük hepatik lezyonlar için PET'in duyarlılığını düşük bulmuşlardır. Ayrıca hafifçe yüksek fizyolojik karaciğer aktivitesi FDG küçük lezyonu gizleyebilir, bu nedenle müsinoz karsinom gibi düşük metabolik aktiviteli tümörler atlanabilir (71). Drisamer A.ve ark. (72) 90 hastada yaptıkları çalışmada hepatik metastazların görüntülenmesinde geç görüntü alınmasının erken görüntülerde görülemeyen lezyonların görülebmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bulguyu Kuker R. ve

ark. (73) da 30 hastada yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir. Bununla birlikte rutin pratikte geç görüntüleme yapabilmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Çalışmamızda ekstrahepatik uzak metastaz bölgeleri olarak akciğer, kemik, sürrenaller ve supraklavikuler lenf nodu saptandı (16/44 hasta, %36). On hastada (10/44 hasta, %22) akciğerde, üç hastada (3/44, %6.8) kemikte, iki hastada da (2/44, %4.5) sürrenalde, bir hastada da (1/44, %2) supraklavikuler lenf nodunda metastaz tanımlandı. Sürrenal metastazlar BT ile de gösterilmesinde rağmen akciğer ve kemik metastazları PET/BT tetkiki öncesinde bilinmiyorlardı. Selzner M. ve ark. (74) hepatic metastazı olan 66 kolorektal kanserli hastada PET ve BT'yi karşılaştırmışlar ve karaciğer rezeksiyonu düşünülen metastatik kolorektal kanserli hastalarda rutin PET çekimi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Zubeldia JM. ve ark. (75) da hepatic metastazı olan kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde BT ve PET/BT'nin kullanımını karşılaştırmışlar 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. Llamas-Elvira JM. ve ark. (63) 104 hastada yaptığı çalışmada 6 hastada ekstrahepatik metastatik tutulum saptamışlardır. Akiyoshi T. ve ark. (62) 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. Cohade C. ve ark. (76) kolorektal karsinomlu hastalarda dedicated PET ve PET/BT'yi karşılaştırmışlardır ve evrelemedeki doğruluğun %78'den %89'a artış gösterdiğini bulmuşlardır. Özellikle karaciğerden ziyade ekstrahepatik hastalığın, hem intraabdominal hem ekstraabdominal, değerlendirilmesinde PET/BT'nin PET'e üstünlüğünün daha belirgin olduğunu ve intraabdominal ekstrahepatik hastalık riski yüksek olan popülasyonda PET/BT'nin daha önemli olduğunu düşünmüşlerdir. Llamas-Elvira JM ve ark. (63) hastaların %13.6'sında PET'in evrede değişikliğe neden olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada (77) ise 20 hastanın toraks ve abdominopelvik BT'leri ve MRI bulguları ile PET/BT bulguları karşılaştırılmış olup hastaların neredeyse yarısında uyumsuz bulgular ve %30'unda evrede değişiklik tespit edilmiştir. Gearhart S. ve ark.nın (78) 37 hastada yaptıkları çalışmada konvansiyonel evrelemeye PET/BT de eklenmiş olup

37 hastanın 10'unda (%27) evrede değişiklik olmuştur. Davey K. ve ark. (79) da 86 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %31'inde evrede değişiklik saptamışlardır. Selzner M. ve ark.(74)' nın çalışmasında ekstrahepatik metastazların tespitinde PET/BT'nin BT'ye göre daha duyarlı olduğunu saptanmıştır (%89'e karşılık %64). Park IJ. ve ark. (80) PET/BT'nin BT'den 12 fazla ekstrahepatik metastatik lezyon tespit ettiğini bildirmiştir. Ruers TJ. ve ark. (81) 51 hastanın 5'inde (%10) unrezektabl akciğer metastazı tespit etmiştir. Whiteford MH. ve ark. (60) 101 hastanın 18'inde (%18) kanıtlanmış ekstrahepatik metastaz bulmuştur. PET/BT ile ekstrahepatik metastaz tespit yeteneği çeşitli lokalizasyonlarda farklı olabilir. En iyi sonuçlar pulmoner metastazlar için beklenebilir (74). Bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz 15 ekstrahepatik metastatik lezyondan çoğu akciğerlerdeydi. Kolorektal kanserli hastalarda peritoneal yüzeylere de metastaz görülebilir ancak bizim olgularımızda hiç peritoneal tutulum gösteren olgu yoktu. Selzner M. ve ark. (74) peritoneal tümöral implantların tanısı için PET/BT'nin laparoskopinin yerini alamayacağını savunmuşlardır.

Akciğer metastazı olan seçilmiş kolorektal kanserli hastalarda pulmoner metastezektomi güvenilir ve başarılı bir tedavidir (tümör çapı, metastaz sayısı, performans durumuna göre). İntraoperatif intratorasik lenf nodu metastazı tespiti önemli oranda daha kötü prognozu gösterir bu nedenle mediastinal metastazı olan hastalar rezeksiyon için uygun adaylar değildir (82). Stefan W. ve ark.(82) nodal tutulum durumunda metastazektomi sonrasında adjuvan kemoterapiyi önermişlerdir. Bu nedenle hastalarda preoperatif mediastinal lenf nodu metastazı varlığının tespitinin tedavi yönetiminde etkili olması açısından önemli olduğu aşıkardır. Biz de üç hastada akciğer metastazıyla birlikte mediastinal lenf nodu metastazı gözledik. Khalled M. ve ark. (83) da 67 yaşında soliter mediastinal lenf nodu metastazı saptadıkları rektosigmoid karsinomlu bir olguyu bildirmişlerdir. Akciğer metastazektomisi planlanan hastalarda PET ile şüpheli mediastinal lenf nodu tutulumu olan olgularda mediastinoskopi ile histopatolojik olarak lenfatik tutulumun değerlendirilmesi uygun olacaktır.

PET/BT aynı zamanda insidental ekstra kolorektal lezyonların varlığının tespitini de sağlayabilmektedir. Wang G. ve ark. (84) 1727 hastanın %12'sinde insidental bulgular saptamışlardır ve malignensi şüphesi olan 59 lezyonun %58'i

incelenmiştir ve %41’inde sekonder primer malignensi tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda malignite için şüpheli artmış tiroid nodülü uptake’i gösteren iki hasta saptadık. Normal tiroid dokusunda FDG tutulumu genellikle azdır veya yoktur. Bazen PET/BT’de diffüz veya fokal FDG tutulumu PET/BT görüntülemeye rastlantısal bulgu olarak görülebilir. Diffüz tiroid uptake’inin büyük olasılıkla benignidir ve Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olmasına karşın fokal uptake’de malignite riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Chen W. ve ark. (85) herhangi bir nedenle PET/BT çekilmiş 2594 hastada yaptıkları bir çalışmada 99 hastada tiroide fokal veya diffüz FDG tutulumu saptamış olup PET/BT’de insidental olarak saptanan tiroid uptake’inin sıklığını %3.8, fokal tiroid uptake’i olan hastalarda malignensi riskini %63.8 bulmuşlardır. Tiroide nodüllerinde fokal tutulumlar izlenen iki hastamıza histopatolojik verifikasyon önerilmiş ancak yapılmamıştır. Bir hastamızda servikal hipermetabolik lenf nodunu izlendi (SUVmax 4.21). Ampirik antibiyotik tedavisi ile bu lenf nodunun gerilediği görüldü. F-18 FDG tümöre spesifik değildir, enfeksiyon ve inflamasyon odaklarında da artmış FDG uptake’i görülebilir ki bu en sık yanlış pozitiflik nedenidir (86). Bir hastada midede izlenen artmış F-18 FDG tutulumunun H.pylori enfeksiyonuna sekonder olabileceği düşünüldü, yapılan C-14 üre nefes testinde H.pylori pozitif saptandı ancak hastaya endoskopi ile histopatolojik inceleme yapılmadı. Takiplerde de mide tutulumunu düşündürecek bulgu saptanmadı. Gastrik inflamasyona ikincil artmış gastrik FDG tutulumları onkolojik hastalarda yanlış pozitif bulgulardan birisi olarak bildirilmektedir (87). Hastaların PET/BT görüntülerinde izlenen ekstrakolonik hipermetabolik lezyonların araştırılmasını önermenin faydalı olacağını düşünmekteyiz ancak bunun hasta anksiyetesini arttıracığı da bir gerçektir.

Birçok çalışmada F-18 FDG tutulumu, SUV ile ifade edilmiştir. Bir lezyonun SUV değeri glukoz kullanımının yarı kantitatif ölçüsüdür. Lezyondaki FDG tutulumu, enjekte edilen FDG dozu ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle elde edilir. Literatürdeki birçok seri, SUV değerinin 2.5’in altında olduğu durumlarda lezyonun %96 duyarlılıkta benign olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda hasta sayımız relatif olarak az olmakla birlikte hepatik ve ekstrahepatik metastaz ROC analizi sonucunda bulunan eşik değerlerde SUVmax yüksek sensitivite ve spesivite göstermiştir. Hepatik metastaz için eşik SUVmax 3.64

iken ekstrahepatik lezyonlarda SUVmax 1.99 olarak saptanmıştır. Hepatik metastaz için bulunan eşik değerinin daha yüksek bulunmasının nedeni karaciğerin normal fizyolojik FDG uptake'inin yüksek olmasıdır. Daha fazla hasta sayısının olduğu bir çalışma ile bu bulguların gözden geçirilmesi faydalı olacaktır. Tsunada Y.ve ark.(65) yaptığı lenf nodu evrelemede lenf nodlarının doğru tanısında optimal SUV eşik değeri ROC analizi ile 1.5 olarak tespit edilmiş olup bu optimal cutoff değeri alındığında yapılan değerlendirmede SUV değerinin visüel analiz veya çapa bağlı değerlendirmeye kıyasla %53.1 ile en yüksek sensitiviteyi gösterdiği bulunmuştur. Bizim olgularımızda az sayıdaki lenf nodu tutulumları nedeniyle lenf nodları için ROC analizi yapmadık.

F-18 PET/BT çalışmasında BT görünlemeye oral kontrast eklenmesinin normal barsak tutulumunun daha iyi tanımlamaya yardımcı olması ve patolojik intraabdominal aktiviteyi (peritoneal implantlar) daha iyi göstermesi olasıdır. İntravenöz kontrast ajanın kullanımı BT'de karaciğer metastazlarını göstermeyi iyileştirebilir ve bir karaciğer metastazının rezeksiyonundan önce tam segmental karaciğer lokalizasyonunun tanımlanması zorunluysa gerekli olması olasıdır (76). FDG-PET/BT görüntülemeye oral kontrast eklenmesiyle yapılacak başka çalışmaların kolorektal kanserlerin ilk değerlendirilmesinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesinde ek bilgi sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Tateishi U ve ark. (88) da rektal kanserin nodal evrelemede kontrastlı PET/BT'nin regional lenf nodu durumunu belirlemede kontrastsız olanına kıyasla üstün olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak; kolorektal kanserli hastaların preoperratif evrelemede primer tümör ve lenf nodu tutulumunun saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin tanısal BT'ye üstünlük göstermediği, ilk evrelemede sınırlı bir tanısal değere sahip olduğu görülmektedir. PET/BT'nin major rolü hepatic ve ekstrahepatik metastazların saptanması konusundadır. Tanı anında potansiyel ekstrahepatik uzak metastazı olan ileri evre hastalarda FDG PET/BT'nin en üstün görüntüleme yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. Cerrahi öncesi evrelemede öngörülmeyen metastatik hastalığın belirlenmesiyle gereksiz cerrahi girişimler önlenir.

KAYNAKLAR

1. Sayek İ. Kolorektal karsinomlar. İç: Sayek İ., editör. Temel Cerrahi.1.Cilt Ankara:Güneş Kitabevi; 1996.s 1169-1178.
2. Tankurt E. Kolorektal kanser tanısında endoskopi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):54-56.
3. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. Radiol Clin North Am. 2007 ; 45(1):85-118. Review.
4. Landis SH, Murray T, Bolden S. et al. Cancer statistics. CA cancer J. Clin. 1999; 49:8-31.
5. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):11-14.
6. Menteş BB, Leventoğlu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):36-38.
7. Haznedar R. Kolorektal kanserler. İç:İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G., Ünal S., editörler. İç hastalıkları. Ankara; 2003. s. 1604-1615.
8. 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.
9. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management colon cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2008; 37(1):1-24. Review
10. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. Can Fam Physician. 2007; 53(11):1913-20.
11. Eraraslan E, Türkay C. Kolorektal kanser etiyolojisi ve predispozan faktörler. Güncel Gastroenteroloji. 2007; 11(1):19-26.
12. Compton C, Hawk E, Grochow L, Lee F, Ritter M, Niederhuber J. Colon cancer. In: Abeloff M., Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, editors. Colon cancer. Abeloff's Clinical Oncology On MD Consult 4 th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia; 2008. p.1-101.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
18. Rosai J. Gastrointestinal tract, large bowel. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Volume 1. 9th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 776-855.
19. 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.
20. Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):39-45.
21. 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.
22. Elmas N, Killi RM, Sever A. Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging. Eur J Radiol. 2002;42(3):206-23.

23. Pijl ME, Chaoui AS, Wahl RL, van Oostayen JA. Radiology of colorectal cancer. 2002; 38(7):887-98. Review.
24. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kühl H. Gastrointestinal tumors and PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008; Epub ahead of print.
25. 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.
26. Takalkar am, El-Haddad G, Lilien DL. FDG-PET and PET/CT. *Indian J. Radio Imaging*. 2007;17(3):169-179.
27. Hekimoğlu ÖK, Üstündağ Y. Kolorektal Kanserlerde Güncel Radyolojik Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2007; 11(3):154-159.
28. Sönmezoğlu K. Pozitron emisyon tomografisi. *Pozitron Emisyon Tomografisi Bülteni.*: 2001;1(1):5-8.
29. Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal Karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji*. 2007; 11(1):28-33.
30. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer. genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006; 41(3):185-92.
31. Colins P, Wigley C. Gastrointestinal tract, large intestine. In: Standring S., Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, editors. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Edinburgh: 39th ed. Churchill Livingstone; 2005. p. 1173-1211.
32. Arıncı K, Elhan A. Kalın barsaklar. *İç: Anatomi cilt 1*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. s. 316-330.
33. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı*. 2004; 9(1):1-10.
34. İnce S. Sindirim Kanalı. *İç: Aytekin Y, Solokaoğlu S, editörler. Temel Histoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.s 336-396.

35. Gertic DM, Hunter DJ. Genes and Environment in the Etiology of Colorectal Cancer. *Semin Cancer Biol.* 1998; (8): 285-298.
36. Harvey NT, Ruszkiewicz A. Serrated neoplasia of the colorectum. *World J Gastroenterol.* 2007;13(28):3792-8.
37. Topalak Ö, Çolakoğlu Ö, Terzi C, çölekçi a, Tırpan k, Sağol Ö, Sökmen S, Füzün m, Şimşek İ. Kolorektal Tümör Gelişiminde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptör sunumunun Rolü. *Akademik gastroentoloji Dergisi.* 2003; 2(1):1-6
38. Göker E. Kolorektal Kanser: Karsinogenezden Prognoz Belirlemeye Yeni Belirteçler. *Akademik gastroentoloji Dergisi.* 2003; 2(1):37-38.
39. Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, Małacka-Panas E. Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma (CC) patients. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24(3):275-81.
40. 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.
41. Suehiro Y, Hinoda Y. Genetic and epigenetic changes in aberrant crypt foci and serrated polyps. *Cancer Sci.* 2008;99(6):1071-6.
42. Küpelioglu AA. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji. *Türkiye Klinikleri. Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı.* 2004; 9(1):25-27.
43. 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.
44. 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.
45. 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

46. Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9(1):39-45.
47. 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.
48. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology--a major advance. *Clin Radiol*. 2005;60(11):1143-55.
49. 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.
50. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(8):494-505.
51. Demir M. Pozitron Emisyon Tomografisi. İç: Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. Ankara:Bayrak Ofset ve Matbabacılık; 2008. s. 95-110.
52. 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
53. Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. *Radiol Clin North Am*. 2001;39(5):919-29.
54. Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2005; 53(1):94-112.
55. Özgüven MA, E. Öztürk. Pozitron Emisyon Tomografisi genel prensipler ve temel uygulama alanları. İç: GATA PET El kitabı. Ankara; 2004. s. 1-12.
56. Oğuz H, Yasasever V. Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2004; 19(1):28-36.
57. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*. 1998;206(3):755-60.

58. Kantorová I, Lipská L, Bělohlávek 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.
59. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, Makuuchi H. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2000;7(1):85-7.
60. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(6):759-67.
61. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(1):1-6.
62. 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.
63. Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, Rebollo-Aguirre AC, Cabello-García D, Ferrón-Orihuela A. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(6):859-67.
64. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, Yamagushi S. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(7):1007-11.
65. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(5):347-53.

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M, Dirisamer F, Weber M, Langsteger W. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(6):335-40.
73. 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.
74. 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.

75. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of ¹⁸F-FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(4):450-6.
76. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2003;44(11):1797-803.
77. Eglinton T, Luck A, Bartholomeusz D, Varghese R, Lawrence M. Positron-Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in the Initial Staging of Primary Rectal Cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Apr 10 [Epub ahead of print].
78. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):397-404.
79. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, Milner AD, Hicks RJ. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(7):997-1003.
80. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Ryu MH, Chang HM, Kim JH, Ryu JS, Yeo JS, Kim JC. Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(9):941-7.
81. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbes T, Corstens FH, Oyen WJ. Value of positron emission tomography with [¹⁸F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):388-95.
82. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(2):167-72.
83. Musallam KM, Taher AT, Tawil AN, Chakhachiro ZI, Habbal MZ, Shamseddine AI. Solitary mediastinal lymph node metastasis in rectosigmoid carcinoma: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):69.

84. Wang G, Lau EW, Shakher R, Rischin D, Ware RE, Hong E, Binns DS, Hogg A, Drummond E, Hicks RJ. How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT? *Cancer*. 2007;109(1):117-24.
85. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*. 2009;30(3):240-4.
86. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005;33(3):145-55.
87. Ak I, Gülbaş Z. Intense F-18 FDG accumulation in stomach in a patient with Hodgkin lymphoma: Helicobacter pylori infection as a pitfall in oncologic diagnosis with F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*. 2005;30(1):41.
88. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1627-34.