



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA KARACİĞER METASTAZLARINI SAPTAMADA F18-FDG PET/MR GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI

Dr. Pınar GÜNDÜZ

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Elgin ÖZKAN**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA KARACİĞER
METASTAZLARINI SAPTAMADA F18-FDG PET/MR
GÖRÜNTÜLEMENİN KATKISI**

Dr. Pınar GÜNDÜZ

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Elgin ÖZKAN**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kolonorektal Kanseri Hastalarında Karaciğer Metastazlarını Saptamada F18-FDG PET/MR Görüntülemenin Katkısı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 12.12.2019 tarihinde İ6-279-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Pınar GÜNDÜZ

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Kolorektal Kanser Hastalarında Karaciğer Metastazlarını Saptamada F18-FDG PET/MR Görüntülemenin Katkısı

ORJİNALLİK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**6**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Submission author: Pınar Gündüz
Assignment title: Tez
Submission title: Kolorektal Kanser Hastalarında Karaciğer Metastazlarını Sap...
File name: TEZ_METNI_SON.docx
File size: 2.88M
Page count: 85
Word count: 19,267
Character count: 127,484
Submission date: 06-Jul-2021 01:00PM (UTC+0300)
Submission ID: 1616324334

KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: DR.PINAR AKKUŞ GÜNDÜZ	Sınav tarihi: 28 / 07 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı	: DOÇ.DR.ELGİN ÖZKAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA KARACİĞER METASTAZLARINI SAPTAMADA F18-FDG PET/MR GÖRÜTÜLEMENİN KATKISI	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK
A.Ü.T.F.Nükleer Tıp Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr.EHİ ÖZDEMİR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer
Tıp Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Elgin ÖZKAN
A.Ü.T.F.Nükleer Tıp Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi, birikim ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösterici olan başta tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Elgin ÖZKAN olmak üzere, sayın Prof. Dr. K. Metin KIR , Prof. Dr. N. Özlem KÜÇÜK, Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL ve Öğr. Gör. Dr. Mine ARAZ’a,

Tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere tüm Nükleer Tıp ABD çalışanlarına,

Tezime olan önemli katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. G. Ayşe ERDEN ve Öğr. Gör. Dr. Didem KURU ÖZ’e,

Tez çalışmam boyunca manevi destek ve fedakarlıkları ile her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Kutalmış GÜNDÜZ’e çok teşekkür ederim.

Dr. Pınar GÜNDÜZ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası.....	iv
Önsöz.....	v
İçindekiler.....	vi
Simgeler Ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	x
Tablolar Dizini.....	xi
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ.....	7
4.2. KARACİĞER ANATOMİSİ.....	9
4.3. KOLOREKTAL KANSER	11
4.3.1. Etiyolojisi.....	11
4.3.2. Patolojisi.....	12
4.3.3. Tanı ve Evrelemesi.....	14
4.3.4. Tedavisi.....	17
4.3.4.1. Primer Hastalık Tedavisi	17
4.3.4.2. Karaciğer Metastazlarının Tedavisi.....	19
4.3.5. Takibi	21
4.3.6. Görüntüleme Yöntemleri	22
4.3.6.1. Primer Hastalık Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri.....	22
4.3.6.1.1. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)	22
4.3.6.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	22
4.3.6.1.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	23
4.3.6.1.4. F18-FDG PET/BT	24
4.3.6.1.5. F18-FDG PET/MR	25
4.3.6.2. Karaciğer Metastazlarının Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri	25
4.3.6.2.1. Ultrasonografi (US)	26
4.3.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	26
4.3.6.2.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	27

4.3.6.2.4. F18-FDG PET/BT	28
4.3.6.2.5. F18-FDG PET/MR	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	30
5.1. Hasta Grubu	30
5.2. F18-FDG PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	31
5.3. Karaciğer PET/MR Çekim Protokolü ve Değerlendirme	32
5.4. İstatistik Analiz	33
6. BULGULAR	34
7. TARTIŞMA	50
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
9. KAYNAKLAR	58



SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
ALPPS	: Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
APC	: Adenomatöz Polipozis Coli
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ERUS	: Endorektal Ultrasonografi
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
F18-FDG	: Flor 18- Florodeoksiglukoz
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
İV	: İntravenöz
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
kV	: Kilovolt
MAC	: Modifiye Astler-Coller
Max	: Maksimum
MIP	: Maximum Intensity Projection
Min	: Minimum
MR	: Manyetik Rezonans
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MSS	: Mikrosatellit Stabilite
MTV	: Metabolik Tümör Hacmi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NPD	: Negatif Prediktif Değer
Ort	: Ortalama
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PET/MR	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
ROC	: Receiver Operating Characteristic

RT	: Radyoterapi
SIRT	: Selektif İnternal Radyoterapi
SS	: Standart Sapma
SUV	: Standardize Uptake Değeri
SUVmax	: Standardize Uptake Değeri Maksimum
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteriyel Radyoembolizasyon
TD	: Tanı Doğruluğu
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
US	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin Fonksiyonel Segmental Anatomisi.....	10
Şekil 2. Bilgisayarlı Tomografide Aksiyel Düzlemde Karaciğer Segmental Anatomisi	10
Şekil 3. Lezyon Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Görüntülemelerin Duyarlılık, Özgüllük, PPD, NPD, Tanı Doğruluğu Karşılaştırması	38
Şekil 4. Hasta Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Görüntülemelerin Duyarlılık, Özgüllük, PPD, NPD, Tanı Doğruluğu Karşılaştırması	39
Şekil 5. İki Görüntüleme Yöntemi Uyumsuz Olan Hastanın PET/BT ve PET/MR Görüntüleri	44
Şekil 5.1. Yanlış Pozitif PET/BT Görüntüleri.....	44
Şekil 5.2. Yanlış Pozitif Hastanın PET/MR Görüntüleri.....	45
Şekil 6. İki Görüntüleme Yöntemi Uyumsuz Olan Hastanın PET/BT ve PET/MR Görüntüleri	46
Şekil 6.1. Yanlış Negatif PET/BT Görüntüleri	46
Şekil 6.2. Yanlış Negatif Hastanın PET/MR Görüntüleri	47
Şekil 7. Hasta Bazında Uyumlu, Lezyon Bazında Uyumsuz Olan PET/BT ve PET/MR Görüntüleri	48
Şekil 7.1. Doğru Pozitif PET/BT Görüntüleri	48
Şekil 7.2. Doğru Pozitif Hastanın PET/MR Görüntüleri.....	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. AJCC 8. Versiyon Kolorektal Kanserde TNM Sınıflaması	16
Tablo 2. TNM sınıflamasına göre Evreleme, Duke ve MAC sınıflaması ile Karşılaştırma	17
Tablo 3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	35
Tablo 4. F18-FDG PET/BT Görüntülemesine Göre Hastaların Verileri.....	36
Tablo 5. Hasta ve Lezyon Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Bulguları	37
Tablo 6. Alt Grupların Analiz Sonuçları	41
Tablo 7. Karaciğer PET/MR Görüntüleme ile Klinik Yaklaşımındaki Değişiklikler	43

1. TÜRKÇE ÖZET

Kolorektal Kanser Hastalarında Karaciğer Metastazlarını Saptamada F18-FDG PET/MR Görüntülemenin Katkısı

Amaç: Kolorektal kanserde karaciğer metastazı varlığı prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Karaciğer metastazının erken tanısı ve doğru evrelendirilmesi klinik yaklaşımı etkiler. Bu çalışmanın temel amacı, kolorektal kanser tanılı hastalarda tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülemeye ek olarak yapılan karaciğer PET/MR'ın karaciğer metastazı saptamadaki başarısını ve klinik karara etkisini değerlendirmektir. İkincil amaç ise hastalara ait bazı klinik ve histopatolojik özelliklere göre PET/BT ve PET/MR'ın karaciğer metastazı saptama başarıları arasında fark olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kolorektal kanser tanısı ile evreleme ya da yeniden evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT yapılan 78 hasta (29 K, 49 E; ortalama yaş: $58,9 \pm 11,6$) dahil edildi. Tüm hastalara tüm vücut F18-FDG PET/BT'nin ardından karaciğer PET/MR görüntüleme yapıldı. Karaciğer PET/MR ve PET/BT bulguları hasta bazında ve lezyon bazında değerlendirilerek, altın standart olarak kabul edilen en az 3 aylık klinik takip ve/veya histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Hastaların cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, primer tümör histopatolojisi, T evresi ve PET endikasyonu alt gruplarında PET/BT ve PET/MR'ın karaciğer metastazı saptama başarıları arasında fark olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: 23 hastada evreleme ve 55 hastada yeniden evreleme amacıyla tüm vücut F18-FDG PET/BT ve ardından karaciğer PET/MR görüntüleme yapıldı. Yeniden evreleme amacıyla FDG PET/BT yapılan grupta 23 hastada tümör belirteç yüksekliği, 32 hastada şüpheli radyolojik bulgular vardı. 68 hastada karaciğer PET/BT ve PET/MR bulguları uyumlu iken, geri kalan 10 hastada uyumsuzdu. Uyumlu grupta 36 kişide her iki görüntüleme negatif iken, her iki görüntülemenin pozitif olduğu 32 hastanın 14'ünde PET/MR'da daha fazla sayıda lezyon saptandı. Uyumsuz grupta ise 8 hastada sadece PET/MR ile lezyon saptanabilirken, 2 hastada PET/MR ile metastaz dışlandı. Lezyon bazlı analizde PET/BT ve PET/MR'ın duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve tanı doğruluğu sırasıyla %59, %96, %97, %46, %69 ve %94, %100, %100, %86, %95 olarak hesaplandı. Hasta bazlı analizde PET/BT ve PET/MR'ın duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve tanı doğruluğu sırasıyla %77, %94, %93, %80, %85 ve %97, %100, %100, %97, %98 olarak hesaplandı. PET/MR ve PET/BT'nin karaciğer metastazı göstermede doğruluk oranları arasındaki fark özellikle; yeniden evreleme grubunda ($p=0.003$), primer tümörü T3 evre ($p=0.012$), sağ veya sol kolon kanseri ($p=0.036$ ve 0.021)

ve adenokarsinom histopatolojisine sahip (0.009), erkek hastalarda ($p=0.014$) anlamlı bulundu. Karaciğer PET/MR ile elde edilen ek bilgiler 10/78 (%13) hastada klinik yaklaşımı değiştirdi.

Sonuç: Kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazlarını saptamada PET/MR görüntüleme PET/BT görüntülemeden daha başarılıdır. Kolorektal kanser hastalarında özellikle; yeniden evreleme yapılacak olan, primer tümörü T3 evre, sağ veya sol kolon yerleşimli ve adenokarsinom histopatolojisine sahip, erkek hastalarda rutin tüm vücut PET/BT görüntülemeye ek olarak karaciğer PET/MR görüntüleme yapılması, karaciğer metastazlarının daha erken evrede ve doğru saptanması ile hastaların klinik yaklaşımını değiştirme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, karaciğer metastazı, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme

2. ABSTRACT

Added Value of F18-FDG PET/MR Imaging for Detecting Liver Metastases in Patients with Colorectal Cancer

Aim: The presence of liver metastases in colorectal cancer is an important factor that affects the prognosis. Early diagnosis and correct staging of liver metastasis affects the clinical approach. The main purpose of this study is to evaluate the success of liver PET/MR imaging in addition to whole-body F18-FDG PET/CT imaging in detecting liver metastasis and its effect on clinical decision in patients with colorectal cancer. The secondary aim is to determine whether there is a difference between the success of PET/CT and PET/MR in detecting liver metastasis according to some clinical and histopathological features of the patients.

Materials and Methods: 78 patients (29 F, 49 M; mean age: $58,9 \pm 11,6$ years) with colorectal cancer who underwent F18-FDG PET/CT for staging or restaging were enrolled in the study. Liver PET/MR imaging after whole body F18-FDG-PET/CT was performed to all patients. Liver PET/MR and PET/CT findings were evaluated on a patient and lesion based and compared with at least 3 months of clinical follow-up and/or histopathology results, which are accepted as the gold standard. It was evaluated whether there was a difference between the liver metastasis detection successes of PET/CT and PET/MR in subgroups of gender, primary tumor localization, primary tumor histopathology, T stage and PET indication.

Results: Whole-body F18-FDG PET/CT followed by liver PET/MR imagings were performed for staging in 23 patients and restaging in 55 patients. 23 patients had elevated tumor markers and 32 patients had suspicious radiological findings who underwent FDG PET/CT for restaging. In 68 patients, liver PET/MRI and PET/CT findings were compatible, while incompatible in the remaining 10 patients. Among the compatible patients, while both imaging modalities were negative in 36 patients, in 14 of 32 patients who had both imaging modalities were positive, greater number of liver lesions were detected in PET/MR than in PET/CT. In the incompatible group, lesion could be detected only with PET/MR in 8 patients, while metastasis was excluded with PET/MR in 2 patients. In the lesion-based analysis Se, Sp, PPV, NPV, accuracy of PET/CT and PET/MR were %59, %96, %97, %46, %69 and %94, %100, %100, %86, %95, respectively. In the patients-based analysis Se, Sp, PPV, NPV, accuracy of PET/CT and PET/MR were %77, %94, %93, %80, %85 and %97, %100, %100, %97, %98, respectively. The difference between the accuracy rates of PET/MR and PET/CT

in showing liver metastases is found significant especially; in the restaging group ($p=0.003$), T3 stage ($p=0.012$), right or left colon cancer ($p=0.036$ and 0.021), adenocarcinoma histopathology ($p=0.009$) and male patients ($p=0.014$). The additional information obtained from PET/MRI changed treatment strategy in 10/78 (%13) patients.

Conclusions: PET/MR is more successful than PET/CT in detecting liver metastases. In colorectal cancer patients, especially to whom restaging is going to be performed, in patients with primary tumor T3 stage, located in the right or left colon and adenocarcinoma histopathology performing liver PET/MR imaging in addition to routine whole body PET/CT has the potential to detect liver metastases at an earlier stage accurately and change the clinical approach of patients.

Key Words: Colorectal cancer, liver metastasis, positron emission tomography, magnetic resonance imaging

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, dünyada üçüncü en sık görülen kanserdir ve kanser ilişkili ölümün ikinci en sık nedenidir (1). Bu nedenle kolorektal kanser hastalarının doğru evrenmesi, tedavi planı ve prognoz tayini için önem taşır. Uzun dönem prognozu öngörmeye en önemli unsurlardan birisi tanı anında senkron metastaz saptanması veya hastalığın seyri boyunca metastaz gelişmesidir. Evre I-III kolorektal kanser hastalarında beş yıllık sağ kalım yaklaşık %80 iken evre IV hastalarda %13 civarındadır (2). Kolorektal kanser hastalarında ilk ve en sık görülen uzak metastaz bölgesi karaciğerdir (3). Evre IV kolorektal kanser hastalarının neredeyse %60'ında karaciğer metastazı gelişir (4). Karaciğer metastazı tedavi edilmezse ortalama toplam sağ kalım süresi 5-20 ay civarındadır (5). Primer tümörün eksizyonundan sonra 3 yıldan kısa bir sürede hastaların yaklaşık %20'sinde karaciğer metastazı gelişirken, tanı anında ise hastaların yaklaşık %25'inde karaciğer metastazı saptanır (6).

Karaciğer metastazının tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur ve cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %50 civarına ulaşmaktadır. Ancak hastaların sadece %25'i ilk aşamada cerrahi rezeksiyona uygun iken evre azaltma yöntemleri ile cerrahi rezeksiyona uygun hale gelen hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu sayede hastaların uzun dönem prognozları iyileşebilmektedir. Sistemik kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonları ile hastalarda %50 civarında evre azaltımı sağlanmaktadır. Sistemik tedavilerin yanı sıra lokal ablatif tedavi yöntemlerinden de faydalanılabilir. Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin doğru hasta seçimi ile doğru kombinasyonda uygulanması ile kolorektal kanser hastalarında kür şansı artar, uzun dönem prognozda iyileşme sağlanabilir (7).

Kolorektal kanserli hastalarda evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Hastalığın yönetimini ve prognozunu büyük ölçüde etkilediği için karaciğer metastazlarının erken evrede ve doğru olarak saptanması büyük önem taşır. Karaciğer metastazlarını saptamanın bazı zorlukları olsa da son yıllarda gelişen teknoloji ile beraber metastaz saptama duyarlılığı ve özgüllüğü artmıştır (8). Multifaz BT, karaciğer metastazlarını görüntülemeye en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Kolorektal kanser evrelemesinde toraks, abdomen ve pelvisin bir arada ve hızlı bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlar (9).

Kontrastlı BT'nin karaciğer metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %52-84.6 arasında bildirilmiştir (10). Ancak, 1 cm'den küçük lezyon varlığında, karaciğer parankiminde yağlanma olması durumunda karaciğer metastazlarını saptamadaki başarısı düşmektedir (11). MR görüntüleme, karaciğer lezyonlarının tanımlanmasında kontrastlı BT görüntülemeye

üstün olup, özellikle kontrastlı MR görüntülemenin duyarlılığı %76-85.7 aralığında bildirilmiştir. Difüzyon ağırlıklı MR ve karaciğere özgü kontrast ajanlarının kullanımı ile MR görüntülemenin başarısı daha da artmaktadır (12). Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) metastaz saptamada duyarlılığı %82, özgüllüğü %90 civarında olup, özellikle kontrast verilemeyen böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilmesi avantaj sağlar (13). Ancak MR görüntülemenin, karaciğer dışı metastazları saptamada duyarlılığı düşük olduğu için kolorektal kanser evrelemesinde rolü kısıtlıdır (14). F18-FDG PET/BT, kolorektal kanserli hastalarda evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Lenf nodu metastazlarını ve karaciğer dışı uzak metastazları saptamada kontrastlı BT ve MR görüntülemeden üstündür. Karaciğer metastazlarını saptamada kontrastlı BT'den daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak özellikle küçük karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı MR görüntülemeden daha azdır (15). Son dönemde geliştirilen bir hibrit görüntüleme yöntemi olan PET/MR, PET ile elde edilen metabolik veriler ve MR ile elde edilen yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde iki görüntüleme yönteminin avantajlarını bir arada sunmaktadır. PET/MR görüntülemenin karaciğer metastazlarını saptamada PET/BT'den üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (16).

Bu çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülemeye ek olarak yapılan dinamik karaciğer PET/MR görüntülemenin karaciğer metastazlarını saptamadaki başarısının ve klinik karara olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ

Kolon, sağ alt kadranda çekum ile başlar, çıkan kolon ile hepatik fleksuraya doğru uzanır. Sol tarafa doğru transvers kolon adını alır, splenik fleksuradan inferiora inen kolon olarak devam eder. Alt abdomene sigmoid kolon olarak giriş yapar ve pelvik kavitede rektum ve anal kanal olarak devam eder. Kolon, üç adet tenia coli ve haustra içerir. Tenia koliler, kolonun dışında yer alan düz kas dokusuna ait longitudinal bantlardır ve mezokolik, serbest ve omental olarak isimlendirilirler.

Çekum, sağ alt kadranda yer alır. Alt komşuluğunda apendikse bağlıdır. Periton ile örtülüdür ve hareketlidir. Çıkan kolon, çekumdan yukarıya doğru karaciğer alt komşuluğunda hepatik fleksuraya uzanır. Çoğu kişide mezenter dokusu yoktur ve karın arka duvarına sabitlenmiştir. Ancak bazı kişilerde kendi mezenter dokusu bulunur. Transvers kolon sağ kolik fleksuradan sol kolik fleksuraya uzanır. Karın arka duvarına transvers mezokolon tarafından asılmış durumdadır ve intraperitoneal yerleşimlidir. İnen kolon, sol kolik fleksuradan sol alt kadrana doğru inferiora uzanır. Çoğu kişide mezenter dokusu yoktur ve karın arka duvarına sabitlenmiştir. Sol alt kadranda sigmoid kolon başlar ve inferiora doğru mezenter doku bitişine kadar uzanır. Sakral 3.vertebra ön komşuluğunda sigmoid kolon biter ve rektum başlar. Sigmoid mezokolon tarafından çevrelenir. Sigmoid kolon posteriorunda, sigmoid mezokolon içerisinde, sol eksternal ve internal iliak venler, sol gonadal venler, sol ureter ve sakral plexus kökleri gibi önemli yapılar yer alır. Rektum, sakral 3. vertebra düzeyinde rektosigmoid bileşkeden başlar ve anal kanala uzanır. Retroperitoneal yerleşimlidir. Anal kanal, rektum sonundan başlayarak perineumu geçer ve anüs olarak sonlanır.

Çıkan kolonu, süperior mezenterik arterden çıkan ileokolik arter ve sağ kolik arter besler. Sağ kolik arter, süperior mezenterik arterden, ileokolik arterden veya orta kolik arterin sağ dalından köken alabilir. Transvers kolonu, süperior mezenterik arterden çıkan sağ kolik arter ve orta kolik arter; inferior mezenterik arterden çıkan sol kolik arter besler. İnen kolonu, inferior mezenterik arterden köken alan sol kolik arter besler. Inferior mezenterik arterin sigmoidal dalları, sigmoid kolonun kanlanması görev alır. Rektum, inferior mezenterik arterin dalı olan süperior rektal arter, internal iliak arterden köken alan orta rektal arter ve internal pudental arterin dalı inferior rektal arter ile kanlanır. Kolon ve rektumun venöz drenajı, inferior mezenterik ven, splenik ven ve portal venden sağlanır (17).

Kolonun lenfatik drenajı vasküler yapılar boyunca yer alır. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenfler öncelikle kolon duvarı çevresindeki epikolik lenf nodlarına drene

olurlar. Daha sonra marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf nodlarına boşalırlar. Üçüncü sırada süperior ve inferior mezenterik arter dalları boyunca yer alan intermediate lenf nodları ve son olarak da principal (apikal) lenf nodlarına drenaj olur. Rektum ve anal kanalda dentat çizgi üzerinde kalan bölge, öncelikle internal iliak lenf nodlarına ve daha az olarak da paraaortik ve inferior mezenterik lenf nodlarına drene olur. Dentat çizgi distalinde kalan anal kanal bölgesi ise yüzeysel inguinal lenf nodlarına boşalır (18).

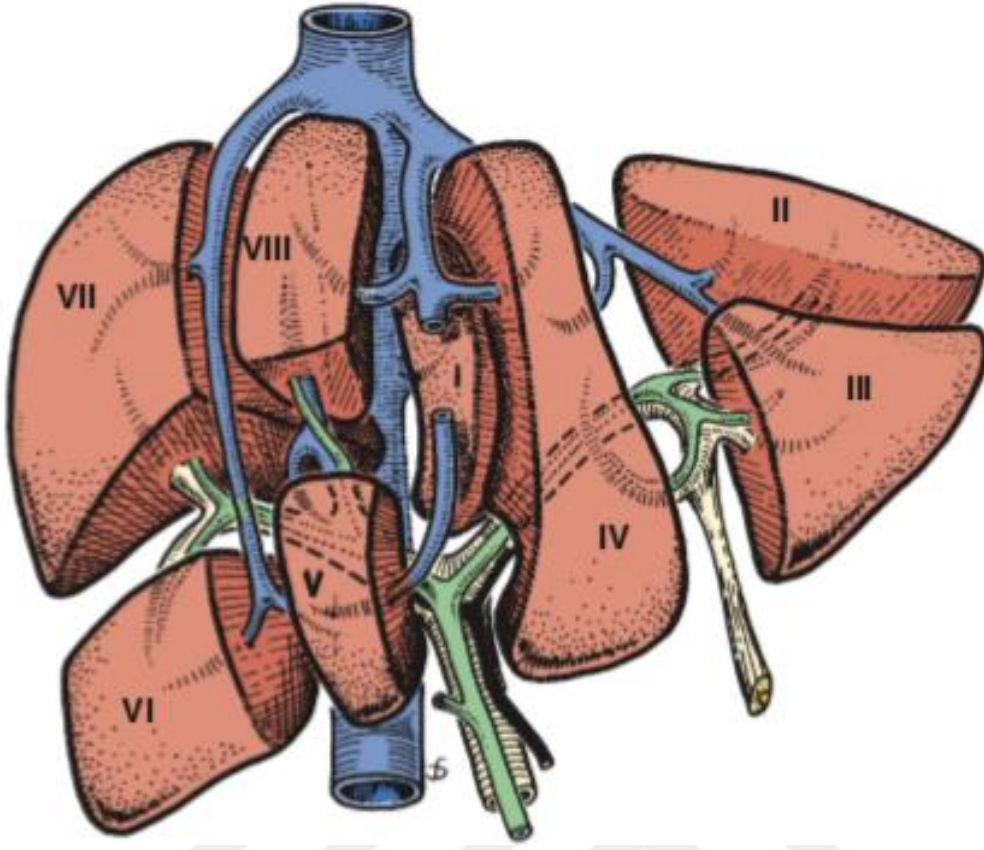


4.2. KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer, batında sağ üst kadranda, diafragmanın altında yerleşimlidir. Morfolojik olarak falsiform ligament tarafından sağ ve sol loba ayrılır. Karaciğerin segmental anatomisinde ise orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loba ayırır. Posteroinferior da sağ ve sol lob arasında kaudat lob yer alır ve segment I olarak adlandırılır. Sağ lob, sağ hepatik ven ile posterior ve anterior segmentlere; sol lob, sol hepatik ven ile medial ve lateral segmentlere ayrılır. Sağ ve sol ana portal venlerden geçen hayali paralel çizgi ile karaciğer; kaudat lob (segment I) haricinde segment II, III, IVa (süperior), IVb (inferior), V, VI, VII ve VIII olarak subsegmentlere ayrılır (Şekil 1, Şekil 2).

Karaciğer dual kan akımına sahiptir. Karaciğer kan akımının %75'i portal ven tarafından, %25'i ise hepatik arter tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise hepatik venler ile sağlanmaktadır. Genel olarak sağ hepatik ven sağ lobu, orta hepatik ven sol lob medial segmenti, sol hepatik ven ise sol lob lateral segmenti direne eder, sol ve orta hepatik ven birleşerek ortak bir trunkus ile inferior vena kavaya açılır. Kaudat lobun ise inferior vena kavaya kendi venöz drenajı vardır. Ancak varyasyonlar görülebilir. Karaciğerin venöz sisteminde segmentler arası intrahepatik anastomozlar yaygın olarak mevcuttur. Arteriyel, portal ve biliyer sistemde ise segmentler arasında bağlantı bulunmaz.

Portal ven, hepatoduodenal ligament içerisinde, koledok ve hepatik arterin posteriorunda seyreder. Porta hepatis bölgesinde sağ ve sol ana dallara ayrılır. Sağ ana portal ven, anterior ve posterior dallarına ayrılır. Anterior dal segment V'i ve VIII'i, posterior dal ise segment VI ve VII'yi besler. Sol ana portal ven, ligamentum teresin medialinde yerleşimlidir. Ana dalı segment II ve III'ü besler, inferior ve süperior dallar segment IV'ü besler. Sağ ve sol ana portal venden gelen dallarla kaudat lob beslenir. Bu portal sistem yapısı çoğu kişide mevcut olsa da daha az oranda varyasyonlar da bulunmaktadır. Anatomik ve fonksiyonel varyasyonlar cerrahi veya intraarteriyel girişimlerde önem taşır (19).



Şekil 1. Karaciğerin Fonksiyonel Segmental Anatomisi.



Şekil 2. Bilgisayarlı Tomografide Aksiyel Düzlemde Karaciğer Segmental Anatomisi

A: Hepatik ven seviyesi, B: Portal ven bifurkasyon seviyesi, C: Hepatik hilus inferioru.

4.3. KOLOREKTAL KANSER

4.3.1. Etiyolojisi

Kolorektal kanser etiyolojisinde hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler önemli bir rol oynar. Kolorektal kanserlerin çoğu sporadik gelişimlidir. Hastaların yaklaşık %75'inde aile öyküsü yoktur. Çoğu batı toplumunda hayat boyu kolorektal kansere yakalanma riski %3-5 civarındadır. Ancak ailesinde kolorektal kanser öyküsü olanlarda bu oran büyük oranda artmaktadır. Sporadik kolorektal kanser vakalarında, aile öyküsü durumunda riskin artması düşük penetranslı genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde pozitif aile öyküsü rol almaktadır (7).

Kolorektal kanserli hastaların %5-10 kadarında herediter kolorektal kanser sendromları bulunmaktadır. Bu sendromlardan en sık görüleni Lynch sendromudur. Bu sendromda MLH1, MSH2 gibi DNA mismatch tamir genlerinde mutasyon görülür. İkinci en sık görülen herediter sendrom familial adenomatosis polipozistir. Bu sendromda WNT sinyal yolağını kontrol eden adenomatosis poliposis coli (APC) geninde mutasyon meydana gelir. Hastalarda, fazla sayıda kolorektal adenom mevcuttur ve genç yaşta kolorektal kanser gelişir. Bir diğer herediter sendrom ise Peutz Jeghers sendromudur. MutY DNA glikozilaz (MUTYH) geninde mutasyon olması sonucunda gelişir ve serrated poliposis ve juvenil poliposis ile seyreder (20).

İnflamatuar barsak hastalığına bağlı kronik kolit, artmış kolorektal kanser riski ile ilişkilidir ve batı toplumlarında kolorektal kanserin yaklaşık %1'inden sorumludur. Bu risk inflammatuar barsak hastalığı süresi uzadıkça artar. Etkili anti inflammatuar tedavi sayesinde inflammatuar barsak hastalarında kanser insidansı azalmaktadır (21).

Yaşam tarzı değişikliği ile değiştirilebilen çevresel faktörler, kolorektal kanser gelişimini etkilemektedir. Obezite, kolorektal kanser riskini artırmaktadır. Vücut kitle indeksi ile kolorektal kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Özellikle distal kolon kanserleri ile vücut kitle indeksi ilişkisi daha güçlü saptanmıştır. Bu ilişkinin nedeni, yağ doku tarafından üretilen, pro-inflamatuar özellik gösteren, proliferasyon migrasyon, anjiogenezisi etkileyen ve oksidatif stresi artıran sitokinler ve metabolitler olarak gösterilebilir. Aynı zamanda, yağ dokudan üretilen sitokinler insülin direncini de tetiklemektedir. Bazı gıdalar ile kolon kanseri riski arasında ilişki mevcuttur. Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, liften fakir ve yüksek karbonhidrat alımı olan beslenme düzeni, yüksek şeker oranı içeren içecekler, alkol kullanımı, folat eksikliği kolorektal kanser riskini artırmaktadır (22). Bir diğer indirekt faktör ise sigaradır. Uzun süre sigara kullanımı

kolorektal kanser riskini artırmaktadır (23). Ayrıca Tip 2 diyabet hastalarında da kolorektal kanser riski artmıştır (24). Bunlara karşın süt, tam tahıl, taze sebze, meyve ve lifli gıda tüketimi, kalsiyum ve D vitamini kullanımı, fiziksel aktivite ve düşük doz aspirin kullanımı kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (25,26).

Kolorektal karsinogenezi etkileyen çevresel faktörlerin çeşitliliği, kolorektal kanserin heterojenitesini yansıtmaktadır. Aynı zamanda coğrafya ve sosyoekonomik farklılıklar ile kolorektal kanser insidansı arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

4.3.2. Patolojisi

Kolonda bulunan öncül neoplastik lezyonların büyük bir çoğunluğunda genomik ve/veya epigenomik stabilitenin kaybı gözlenir ve büyük olasılıkla kolorektal kanser oluşumunu başlatan ve şekillendiren moleküler ve patofizyolojik olayların merkezinde yer alır. Genomik ve epigenomik stabilitenin kaybı tümör supresör gen ve onkogenlerde mutasyonların birikimini ve epigenetik değişiklikleri hızlandırır ve bu durum kolon hücrelerinde malign dönüşümü başlatır (27).

Klasik kolorektal kanser dönüşüm modelinde, kanserlerin büyük bir çoğunluğu başlangıçta anormal kript yapısı içeren polipten erken dönem adenoma (<1 cm boyutunda, tübüler veya tübülovillöz histolojiye sahip) dönüşür. Erken adenom daha sonra ileri düzeyde adenoma (<1 cm boyutunda, villöz histolojiye sahip) ilerler ve son olarak da kolorektal kanser gelişir. Bu süreç genelde 10-15 yıl gibi uzun bir sürede meydana gelir; ancak Lynch sendromu gibi bazı durumlarda çok daha hızlı gelişebilir. Poliplerin moleküler biyolojisi heterojendir ve bu durum bazı poliplerin kolorektal kansere dönüşürken (yaklaşık %10), bazılarının ise dönüşmemesini açıklayabilir (28).

Yakın geçmişte kansere ilerleyebilen tek lezyonun tübüler ve tübülovillöz adenomatöz polip olduğu düşünülüyordu. Ancak bazı kolorektal kanserlerin poliplerin yaklaşık %5-10 oranında görülen bir alt tipi olan sesil serrated poliplerden geliştiği gösterildi. Serrated polipler tübüler adenomlardan daha farklı moleküler ve histolojik olaylar sonucu gelişirler ve üç sınıfa ayrılırlar: hiperplastik polipler, sesil serrated adenomlar ve klasik serrated adenomlar. Hiperplastik polip, sesil serrated adenoma dönüşür ve o da adenokarsinoma dönüşür (29). Sağ kolondan (çekum, çıkan kolon, transvers kolon) kaynaklanan serrated poliplerde mikrosatellit instabilite (MSI) ve aşırı anormal CpG adacığı DNA metilasyonu ile karakterize epigenetik instabilite görülür. Sol kolondan (inen kolon, sigmoid kolon, rektum) kaynaklanan poliplerde ise mikrosatellit stabilite mevcuttur; ancak KRAS mutasyonu gösterirler (29). Poliplerde ve dönüştüğü kanserlerde görülen bu moleküler farklılıklara göre

kolorektal kanser moleküler özellikler bakımından dört alt gruba ayrılmıştır: hipermutasyone/mikrosatellit anstabil (Hyp-MSI), hipermutasyone/mikrosatellit stabil (Hyp-MSS), mikrosatellit stabil (MSS) veya kromozom anstabil (CIN) ve CpG adacık metilatör fenotip (CIMP) kanserler (30).

Kolorektal kanserlerdeki spesifik mutasyonlarda heterojenite bulunsa da belirli sinyal yollarını etkileyen genlerde mutasyonların belirgin kümeleşme gösterdiği görülmektedir. Kolorektal kanserde sinyal yollarını etkileyen en sık mutasyon grupları APC, katenin-beta 1, KRAS, BRAF, SMAD4, TGFBR2, TP53, PIK3CA, ARID1A, SOX9, FAM123B, ERBB2'dir. Kolorektal kanserlerde genellikle WNT, RAS-RAF-MAPK, TGF-beta, PI3K-AKT sinyal yollarının etkilendiği bilinmektedir (31).

Moleküler özelliklerin çoğunun görülme sıklığı tümörün barsakta yerleştiği lokalizasyona göre değişiklik gösterir. Tümör mikroçevresi olarak adlandırılan barsak mikrobiyası ve çevre dokunun inflamatuvar durumu, mutasyonları düzenler ve kanser gelişimini etkiler (32).

World Health Organization (WHO) tarafından yapılan histopatolojik sınıflandırmanın en son 2019 yılında yayınlanan 5. versiyonunda kolon ve rektum kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

*Adenokarsinoma in-situ

*Adenokarsinoma, NOS

- Adenom benzeri adenokarsinom
- Mikropapiller adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom (Kolloid tip- %50'den fazla müsinöz komponent)
- Zayıf kohesiv adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom (%50'den fazla taşlı yüzük hücresi)
- Medüller adenokarsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Andiferansiye karsinom
- Sarkomatoid komponenti olan karsinom

Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %10-20 kadarı müsinöz alt tipe sahiptir; ancak bu oran uzak doğu toplumlarında daha düşük, batı toplumlarında daha yüksektir. Müsinöz karsinom, ekstraselüler alanda müsin varlığı ile karakterizedir. Müsinöz adenokarsinom daha çok proksimal kolonda yerleşimli olur ve kadınlar ile genç yaş grubunda görülme oranı yüksektir. Müsinöz adenokarsinomlar genelde daha ileri evrede tanı alırlar ve müsinöz komponenti nedeniyle kemoterapi yanıtı zayıftır (33). Taşlı yüzük hücreli karsinomda, hücre

sitoplazmasında bol miktarda müsin bulunur ve hücre çekirdeği hücrenin periferinde yerleşimlidir. Müsinöz karsinoma benzer şekilde daha çok proksimal yerleşim gösterirler, daha genç yaş grubunda bulunurlar, ileri evrede tanı alırlar ve peritoneal yayılım oranı yüksektir. Müsinöz tip ile taşlı yüzük hücreli tip kolorektal kanserler daha az sıklıkla görülmekle birlikte prognozu kötüdür (34).

4.3.3. Tanı ve Evrelemesi

Kolorektal kanser tanısı bazı semptomları olan hastaların ileri değerlendirilmesi sonucu veya toplumsal tarama-takip programı sayesinde olabilir. Kolorektal kanser düşündürebilecek bazı klinik bulgular; dışkıda kan görülmesi, barsak hareketlerinde değişiklik, karın ağrısı, halsizlik, solukluk ve nefes darlığı gibi anemiye bağlı semptomlar ve kilo kaybıdır. Bu klinik bulguların ileri yaşta hastalarda kolorektal kanseri öngörme oranı kısıtlı olsa da ileri inceleme yapılması gerekir (35). Yaygın olarak uygulanan tarama yöntemleri sayesinde birçok hasta erken evrede tanı alabilmektedir. Tarama yöntemi olarak dışkı-bazlı ve kan-bazlı bazı testler, kontrastlı baryum grafisi, kapsül endoskopi, bilgisayarlı tomografik kolonografi gibi radyolojik yöntemler, fleksibl sigmoidoskopi ve kolonoskopi gibi girişimsel yöntemler kullanılmaktadır (36). Ülkemizde 50 yaşından 70 yaşına kadar iki yılda bir dışkıda kan testi ve on yılda bir kolonoskopi ile tarama uygulanmaktadır. Tarama testleri pozitif çıkan veya belirgin semptomları olan hastalara bir sonraki basamakta kolonoskopi önerilir.

Kolorektal kanser tanısında kolonoskopi altın standart yöntemdir. Kolonoskopinin tanı doğruluğu yüksektir ve tümör lokalizasyonunu da değerlendirebilir. Ayrıca tanı sırasında biyopsi alınarak histopatolojik doğrulama yapılması ve moleküler profilin belirlenmesine de olanak sağması önemlidir. Ayrıca kolonoskopi aynı anda hem tanı hem tedavi yöntemi olarak kullanılabilen tek takip yöntemidir. Endoskopik polipektomi ile adenomların çıkarılması, kanser insidansını ve mortaliteyi azaltır (37). Ancak kolonoskopinin girişimsel bir işlem olması hastaların tarama programına uyumunu zorlaştırabilir. Bu nedenle son yıllarda kapsül endoskopi ve biyomarker testleri gibi alternatif tanı yöntemleri de kullanılmaktadır.

Kapsül endoskopide kablosuz kapsül cihazı kullanılır ve yutularak hasta vücuduna alındıktan sonra neredeyse tüm gastrointestinal sistemin klasik endoskopi kullanılmadan incelenmesini sağlar. Adenomların ve kolorektal kanserlerin tanısında kullanışlı bir yöntemdir (38). İkinci nesil kapsül endoskopinin kolorektal kanser tanısındaki başarısını araştıran geniş kapsamlı bir çalışmada 6 mm'den büyük adenomlarda duyarlılık %88, özgüllük ise %82 olarak saptanmıştır (39). Kapsül endoskopinin endikasyonları şu anda klasik kolonoskopiyi

kabul etmeyen hastalar ve anatomik nedenlerle tam kolonoskopi yapılamayan hastalarla kısıtlıdır. Stenoz varlığı durumunda kapsül retansiyonuna neden olabileceği için kapsül endoskopi kontrendikedir (40).

Bilgisayarlı tomografi kolonografide düşük doz BT ile kolonun internal görüntüleri elde edilir. Kolorektal kanser tanısında iyi belirlenmiş bir yöntemdir. Kolorektal kanser saptamadaki duyarlılığı %96 olarak bildirilmiştir (41). Bu performans klasik kolonoskopiye yakın olarak değerlendirilebilir. Ancak BT kolonografinin, küçük lezyonlarda (6-9 mm) ve düz yapıya sahip lezyonlarda duyarlılığı düşüktür. Maliyeti ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olması nedeniyle çoğu ülkede tarama yöntemi olarak kullanımı sınırlıdır (42).

Kolorektal kanserin biyomarkerlarla moleküler olarak saptanması girişimsel olmaması ve birçok hasta örneğinin bir arada analiz edilebilmesi ile ilgi gören bir yöntemdir. Bu nedenle kan, dışkı, idrar örneklerinde bulunan protein, RNA ve DNA'ları kullanan kitler geliştirilmiştir ve bunların başarı oranları farklılıklar göstermektedir. Dışkı örneğinden SEPT9 metilasyon testi, APC ve KRAS mutasyonu testleri gibi yöntemler mevcuttur. Ayrıca sirküle tümör mRNA, mikroRNA ve sirküle sitokeratinler araştırılmakta olan diğer biyomarkerlardır (43).

Kolorektal kanser evrelemesinde farklı sistemler mevcuttur. İlk evreleme sistemi olan Duke sınıflamasında kolon duvarının tamamını kaplamayan tümör evre A, duvarın tamamını kaplayan tümör evre B, lenf nodlarına metastaz yapan tümör evre C ve uzak organ metastazı yapan tümör evre D olarak sınıflandırılır. Daha sonra geliştirilen modifiye Astler-Coller (MAC) sınıflandırmasında ise mukozaya sınırlı tümör evre A, muskularis propriaya invaze tümör evre B1, serozayı aşan ancak lenf nodu tutulumu olmayan tümör evre B2, yakın dokulara invazyon yapmış tümör evre B3, B1-B2-B3'e eşlik eden bölgesel lenf nodu metastazı varlığında da evre C1-C2 ve C3 olarak sınıflandırılır (44). Ancak günümüzde bu sınıflamalardan daha yaygın olarak kullanılan AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan TNM sınıflamasıdır ve güncel olarak kullanılan 2017 yılında yayınlanan 8.versiyonudur.

Bu sınıflamaya göre tümör invazyon derinliği, metastatik bölgesel lenf nodu sayısı, uzak metastaz sayısı ve periton tutulumu dikkate alınmaktadır (45) (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. AJCC 8. Versiyon Kolorektal Kanserde TNM Sınıflaması

T Evrelemesi	
Tis	Karsinoma-in-situ: Lamina propriyada sınırlı tümör hücreleri (intramukozal)
T1	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Muskularis propriayı aşan, perikolorektal dokuya invaze tümör
T4a	Visseral peritonun yüzeyine invaze tümör (serozayı aşmayan)
T4b	Serozayı aşan, çevre yapı ve organlara invaze tümör
N Evrelemesi	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1a	1 adet bölgesel lenf noduna metastaz
N1b	2-3 adet bölgesel lenf noduna metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subseroza, mezenter veya perikolik-perirektal dokularda tümör depozitleri varlığı
N2a	4-6 adet bölgesel lenf noduna metastaz
N2b	7 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf noduna metastaz
M Evrelemesi	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bir organla sınırlı metastaz (peritoneal metastaz yok)
M1b	Birden fazla organa metastaz (peritoneal metastaz yok)
M1c	Peritoneal metastaz (diğer organlara metastaz olabilir veya olmayabilir)

Tablo 2. TNM sınıflamasına göre Evreleme, Duke ve MAC sınıflaması ile Karşılaştırma

Evre	T	N	M	Duke	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	-	-
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	-	-
IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c	-	-

4.3.4. Tedavisi

4.3.4.1. Primer Hastalık Tedavisi

Cerrahi, metastatik olmayan kolorektal kanser hastalarında temel küratif tedavi yöntemidir. Ancak uzun dönem klinik sonuçlar cerrahinin başarısı ile yakından ilişkilidir (46). Tümörün ve ana lenfatik yayılım bölgesinin çıkarılması amaçlandığı için diseksiyon ideal olarak embriyolojik anatomik planlar takip edilerek yapılır. Cerrahi rezeksiyon sınırı çevresine özellikle dikkat edilmelidir. İleri evre rektum kanserlerinde neoadjuvan tedaviler ile tümör yükü ve evresi azaltılabilir ve başarılı rezeksiyon şansı artırılabilir (47). Hastaların yaklaşık %2,3-12,4'ünde senkron kanser odağı olabileceği için cerrahi öncesi tüm kolonu değerlendirmek önemlidir (48). Obstrüksiyon nedeniyle preoperatif kolonoskopi tam yapılamadıysa cerrahi öncesi BT kolonografi veya cerrahi sonrası 3 ay içerisinde kolonoskopi

yapılmalıdır (49). Ayrıca cerrahi öncesi uzak metastaz varlığının araştırılması da önerilir. Postoperatif takip için bazal değer elde edebilmek adına operasyon öncesi serum CEA değerine tercihen bakılabilir. Kolorektal kanserde laparoskopik cerrahinin açık cerrahi kadar güvenli olduğu gösterilmiştir; ancak uygun hasta seçimi önemlidir. Obezite, geçirilmiş abdominal cerrahi, ileri evre hastalık durumlarında laparoskopik cerrahi kontrendikedir (50). Rektum kanserinde tümörün evresine göre değişik cerrahi yaklaşımlar mevcuttur. Temelde hepsinin amacı; sfinkteri koruyarak, kalıcı stoma takılması durumundan kaçınarak tümörün ve bölgesel lenf nodlarının tam rezeksiyonunu sağlamak ve rekürrens riskini en aza indirmektir. Rektal cerrahi sonrası lokal rekürrensi en aza indirmek için kısa dönem radyoterapi uygulanabilir, ancak uzun dönem takiplerde bu uygulamanın toplam sağ kalım üzerine bir etkisi yoktur (51). Kısa dönem radyoterapi sonrası cerrahinin zamanlaması önemlidir. Radyoterapi sonrası uzun bekleme süresi olduğunda cerrahide daha az komplikasyon gelişmektedir (52). Bazı hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası klinik tam yanıt görülebilir ve bu hastalarda yine de cerrahi uygulanmalı mı sorusu gündeme gelmektedir. Cerrahi uygulanmadan tedavi edilen hastalarda bazı çalışmalarda yüksek yanıt oranları bildirilirken bazı çalışmalarda ise daha düşük yanıt oranları saptanmıştır (53). Cerrahi sonrası elde edilen spesimen ile cerrahinin kalitesi değerlendirilebilir. Cerrahi sınırlarda kanser hücresi saptanmazsa yapılan operasyon yüksek kalitede kabul edilebilir (54). Lenf nodu eksizyonunun değerlendirilmesi mezokolon veya mezorektal rezeksiyonun yeterliliğinin belirlenmesi için önemlidir. Histopatolojik evrelemenin uygun yapılabilmesi için en az 12 adet lenf nodunun çıkarılmış olması gerekir. Ayrıca lenf nodları hastalık prognozunu değerlendirmede de kullanılabilir (47).

Neoadjuvan tedavi yaklaşımının kolon kanserinde kabul edilmiş bir yeri yoktur. Rektum kanserinde ise orta ve ileri evre kanserde lokal rekürrensi azaltmak için neoadjuvan radyoterapi veya kemoterapi önerilir. Neoadjuvan tedavi olarak cerrahi öncesi kısa dönem radyoterapi veya 5-florourasil veya kapesitabinle kemoradyoterapi uygulanabilir. Lokal rekürrensi azaltmada neoadjuvan KRT, cerrahi sonrası tedaviden daha başarılı olsa da toplam sağ kalım üzerine etkisi yoktur (55).

T3, T4a, T4b ve N0M0 (Evre II) kolon kanserinde tek başına cerrahi tedavi ile kür oranı yüksektir ve sadece %5 hastada adjuvan kemoterapi fayda gösterir. Ancak yüksek riskli hastalıkta (kötü diferansiye tümör, 12'den az lenf nodu çıkarıldıysa, vasküler, lenfatik veya perinöral tümör invazyonu, obstrüktif veya perfore tümör veya pT4 evre tümör) adjuvan tedavinin düşünülmesi önerilmektedir. Evre III kanserde ise adjuvan tedavi standart olarak uygulanmaktadır. Bunun için genellikle 5-florourasil ve oksaliptatin kombinasyonu kullanılmaktadır. Ek olarak adjuvan tedavi için hedefe yönelik ajanların (EGFR veya VEGF

monoklonal antikor) kullanılması fayda sağladığını destekleyecek veriler bulunmamaktadır (56). Rektum kanserinde ise cerrahi öncesi tedavi verilmediyse ve bazı risk faktörleri (cerrahi sınır pozitifliği, tümör bölgesinde perforasyon veya mezorektumda defekt) mevcutsa adjuvan tedavi uygulanabilir. Adjuvan kemoterapide genellikle floropirimidinler kullanılır. Metastatik hastalıkta ise cerrahi rezeksiyon, oksaliplatin ve irinotekan gibi kemoterapi ajanları, hedefe yönelik tedavilerin kullanılması ile toplam sağ kalım son yıllarda iyileşmiştir.

4.3.4.2. Karaciğer Metastazlarının Tedavisi

Kolorektal kanser karaciğer metastazının tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Ancak hastaların sadece %10-20'sinde karaciğer metastazı rezeksiyona uygundur ve rekürrens oranı yüksektir (57). Cerrahi rezeksiyonun esas amacı, komplikasyon olmadan ve yetersiz karaciğer dokusu bırakmadan R0 rezeksiyon yapabilmektir. Geriye kalacak karaciğer dokusunun yeterli olup olmayacağına operasyon öncesi cerrahın karar vermesi gerekir. Normal karaciğer parankimi varlığında genellikle %75'e kadar rezeksiyon yapılabilir. Ancak siroz olmadan kronik karaciğer hastalığı varsa geriye kalan karaciğer hacmi en az %30, portal hipertansiyon olmadan siroz varlığında ise en az %40 olmalıdır (58). Ayrıca hastanın operasyon öncesi aldığı kemoterapiden karaciğeri etkilendiyse veya operasyon sonrası kemoterapi verilmesi planlanıyorsa en az %30-40 karaciğer hacmi korunmalıdır. Karaciğer rezeksiyonu, R0 rezeksiyon yapılabilecekse, en az 2 karaciğer segmenti kan akımı ve biliyer drenajı ile beraber korunabilecekse planlanmalıdır (59). Günümüzde genel olarak, genel durumu iyi olan, 4 veya daha fazla metastatik lezyonu olan, her iki lobda metastazı olan, karaciğer dışında metastazı olmayan ve geriye kalan karaciğer hacmi yeterli olan hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %21,5 ve toplam sağ kalım %50,9 olarak bildirilmiştir (60). Cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens oranı yüksek olduğu için NCCN (National Comprehensive Cancer Network) perioperatif 6 ay sistemik kemoterapi uygulanmasını önermektedir. Perioperatif 6 aylık sistemik tedavi olarak, 2-3 ay neoadjuvan kemoterapi veya operasyon sonrası adjuvan 2-3 ay kemoterapi veya operasyon sonrası immünoterapi (Nivolumab ± İpilimumab veya Pembrolizumab) uygulanabilir (61). Ancak kemoterapi toksisitesi olarak karaciğer hasarı gelişebileceği ve bu durumda operasyon sonrası komplikasyon riskinin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Hepatik rezeksiyon sonrası yeterli karaciğer dokusu kalmayacak hastalarda iki aşamalı hepatektomi, ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) gibi cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. İki aşamalı hepatektomide önce bir grup metastatik lezyonlar rezeke edilir,

4-12 ay beklenerek karaciğer rejenerasyonu sağlandıktan sonra diğer lezyonlar çıkarılır (62). ALPPS yönteminde ise birinci aşamada sağ portal ven ligasyonu yapılarak karaciğer parankimi falsiform ligamentten iki ayrı parçaya bölünür, 1-2 hafta rejenerasyon sürecinden sonra ikinci aşamada sağ hepatik arter, ven ve biliyer kanal bağlanarak sağ hepatektomi yapılır. Ancak bu yöntemde nispeten yüksek morbidite ve mortalite oranları gözlenmektedir (63).

Rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazlarında ise ilk tedavi seçeneği kemoterapidir. Bazı hastalarda kemoterapi evrede azalma sağlayarak hastayı rezeksiyona uygun hale getirebilir (64). 5-florourasil ve folinik asitle tek ajanlı kemoterapi uygulandığında yaklaşık %20 oranında tedavi yanıtı elde edilir ve toplam sağ kalım (11 ay) iyileşirken, 5-florourasil ve oksaliptatin veya irinotekan ile kombine tedavi uygulandığında tedavi yanıtı oranı %40-50'ye ve toplam sağ kalım 12-20 aya yükselir (65).

VEGF antikorları (bevacizumab), EGFR antikorları (cetuximab, panitumumab) gibi hedefe yönelik tedavi ajanları da kolorektal kanser karaciğer metastazı tedavisinde kullanılabilir. Hedefe yönelik tedavi ajanlarının kemoterapi ajanları ile kombine kullanımının progresyonsuz sağ kalımı, toplam sağ kalımı, klinik tedavi yanıtını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (66,67).

Karaciğer metastazında rezeksiyon esas olsa da tam rezeksiyona uygun olmayan hastalarda, geniş rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliğinin önüne geçebilmek için kombine ablatif tedaviler uygulanabilir. Radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) gibi yöntemler rezeksiyona uygun olmayan hastalarda cerrahi rezeksiyonla kombine kullanılarak küratif tedavi hedeflenebilir (68,69). RFA için uygun hasta seçimi önemlidir. 3'ten fazla lezyonu olan hastalarda, serum CEA seviyesi 200 ng/ml'den fazlaysa, ekstrahepatik metastaz varsa, karaciğer metastazı boyutu 5 cm'den büyükse RFA tedavi yanıtı düşüktür (70). RFA perkütanöz yolla uygulandığında birtakım komplikasyonlar gelişebilir ve lokal rekürrens oranı yüksektir, bu nedenle intraoperatif RFA daha etkilidir ve daha çok tercih edilen yöntemdir.

Selektif internal radyoterapi (SIRT) veya transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) olarak adlandırılan yöntem karaciğer lezyonlarının distal vasküler yapılarını hedefler. Yttrium-90 mikroküreler veya camküreler, tümörü besleyen vasküler yapının distalinde birikerek embolizasyona ve beta ışını sayesinde tümörde radyasyon hasarına neden olurlar. Kemoterapiden fayda görmemiş rezeksiyona uygun olmayan karaciğer metastazlı hastalarda %90 tedavi başarısı gösterebilmektedir (71). Ancak TARE tedavisinde vasküler anatomik yapıya hakim olmak, teknik açıdan yeterli ve tecrübeli kişiler tarafından yapılması, komplikasyona ve radyasyon hasarına yol açabilecek değişik anatomik varyasyonların

belirlenmesi tedavi başarısı için çok önemlidir (72).

4.3.5. Takibi

Adenomatöz polip veya kolorektal kanser saptanan hastalarda eksizyondan sonra yeni neoplastik lezyon gelişme riski devam etmektedir. Bunun nedeni biyolojik ve çevresel nedenler veya her ikisi birden olabilir. Hastalar tedavi sonrası takipte saptanan yeni lezyonların çıkarılmasından fayda görürler (73). İlk saptanan lezyonun boyutu, histopatolojik özellikleri gibi faktörler ile daha sonraki dönemde rekürrens riski ve kolorektal kanser nedeniyle ölüm riski arasında ilişki mevcuttur. Bu nedenlerle hastaların takip edilmesi önemlidir; ancak takibin gerçekten kolorektal kanser rekürrensini veya mortalitesini azalttığına dair veri bulunmamaktadır (74).

NCCN kılavuzuna göre kolon kanserinde Evre I hastalıkta cerrahiden 1 yıl sonra kolonoskopi yapılmalıdır. Kolonoskopide ileri evre adenom saptanırsa 1 yıl sonra kolonoskopi tekrarlanmalı, eğer saptanmazsa 3 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir olmak üzere kolonoskopi takibi yapılması önerilir. Evre II ve III hastalıkta ilk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonra 3 yıl boyunca 6 ayda bir muayene yapılması ve CEA düzeyi ölçülmesi, 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir toraks/abdomen/pelvik BT yapılması önerilir. Cerrahi öncesi kolonoskopi tam yapılamadıysa senkron tümör varlığını araştırmak için cerrahi sonrası 3-6 ay içinde mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır, eğer yapıldıysa cerrahi sonrası 1.yılda kolonoskopi yapılması, eğer ileri evre adenom saptanırsa 1 yıl sonra tekrar edilmesi, saptanmazsa 3 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir kolonoskopi önerilir. Evre IV hastalıkta ise evre II-III hastalıktan farklı olarak toraks/abdomen/pelvik BT ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl 6-12 ayda bir yapılması önerilir, diğer takip önerileri aynıdır (61).

Rektum kanserinde sadece transanal lokal eksizyon yapıldıysa ilk 2 yıl her 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir endoskopik ultrason (EUS) veya kontrastlı MR ile proktoskopi yapılmalıdır. Ayrıca cerrahi sonrası 1.yılda kolonoskopi yapılması, eğer ileri evre adenom saptanırsa 1 yıl sonra tekrar edilmesi, saptanmazsa 3 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir kolonoskopi önerilir. Tam cerrahi evreleme yapılan evre I hastalıkta yine cerrahi sonrası 1.yılda kolonoskopi yapılması, eğer ileri evre adenom saptanırsa 1 yıl sonra tekrar edilmesi, saptanmazsa 3 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir kolonoskopi önerilir. Evre II-IV hastalıkta ilk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonra 3 yıl boyunca 6 ayda bir muayene yapılması ve CEA düzeyi ölçülmesi önerilir. Toraks/abdomen/pelvik BT, evre II-III hastalıkta 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir, evre IV hastalıkta ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6-

12 ayda bir yapılır. Ayrıca cerrahi öncesi kolonoskopi tam yapılamadıysa senkron tümör varlığını araştırmak için cerrahi sonrası 3-6 ay içinde, eğer yapıldıysa cerrahi sonrası 1.yılda kolonoskopi yapılması, eğer ileri evre adenom saptanırsa 1 yıl sonra tekrar edilmesi, saptanmazsa 3 yıl sonra ve sonrasında her 5 yılda bir kolonoskopi önerilir (75). Hem kolon hem de rektum kanserinde 5.yıldan sonra rutin CEA düzeyi ölçümü ve toraks/abdomen/pelvik BT önerilmemektedir.

NCCN kılavuzlarında henüz takipte PET/BT önerilmemektedir; ancak kolorektal kanser takibinde F18-FDG PET/BT ile rutinde önerilen kontrastlı BT'yi karşılaştıran çalışmalarda PET/BT ile daha çok sayıda rekürrens saptandığı ve BT'ye göre duyarlılığının ve tanı doğruluğunun anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (76,77). Özellikle organ bazlı analizde lenf nodu tutulumunu saptamada BT'den üstün olduğu görülmüştür (78). Ancak mevcut çalışmalarda PET/BT ile daha çok rekürrens lezyon saptanmasının kuratif tedaviye yönlendirilen hasta sayısında ve toplam sağ kalımda anlamlı fark yarattığı gösterilememiştir (79,80).

4.3.6. Görüntüleme Yöntemleri

4.3.6.1. Primer Hastalık Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

4.3.6.1.1. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

Rektum kanserinde özellikle T evrelemesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Tümör ile potansiyel tümörü çevreleyen sınır ilişkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda ERUS'un rektal kanser T evrelemesinde tanı doğruluğu %69, N evrelemesinde %65 olarak bildirilmiştir. Ancak ERUS'un görüntü alanı küçüktür ve büyük, ileri evre rektum kanserini görüntülemeye yetersiz kalır. Hem ilk evrelemede hem de tedavi sonrası değerlendirmede peritümöral fibrozis ile tümör yayılımını ayırt etmede başarısız bir yöntemdir. Ayrıca tüm mezorektum ve pelvisi tümör depozitleri varlığı açısından değerlendirmede, vasküler invazyon ve mezorektal fasya invazyonunu saptamada yetersizdir. ERUS, rektumda mevcut adenomlarda malign transformasyonu saptamada faydalı bir yöntem olabilir (81).

4.3.6.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), kolorektal kanser görüntülemesinde tüm

dünyada yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kolon kanserinin lokal evrelemesinde, tümör infiltrasyonunun değerlendirilmesinde abdomen BT kullanılmaktadır. Abdomen BT çoğu hastada, tümör barsak duvarı ile sınırlı mı yoksa çevre yumuşak dokulara uzanımı var mı ayrımını yapabilir. Ancak yumuşak doku kontrastı düşük olduğu için T evrelemesini tam olarak yapmakta başarısızdır (47). NCCN kılavuzunda ilk evrelemede toraks/abdomen/pelvik BT önerilmektedir ve bu yöntemle lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı da değerlendirilebilir. Lenf nodu değerlendirmesinde boyut lenf nodu tutulumu için bir kriter olmaktan çıkmıştır. Boyutu artmış reaktif lenf nodları ya da 5 mm'den küçük lenf nodlarında mikrometastazlar görülebilir. Bu nedenle esas önemli olan lenf nodlarının morfolojik ve metabolik özellikleridir. Bu nedenle BT'nin lenf nodu tutulumunu değerlendirmedeki başarısı kısıtlıdır (82). Akciğer, karaciğer ve peritoneal metastazların saptanmasında kontrastlı BT yaygın kullanılan bir yöntemdir. Ancak özellikle küçük boyutlu karaciğer lezyonları ve peritoneal implantları göstermede yetersiz kalabilir (11). Kemoradyoterapi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BT kullanılabilir, tümör boyutundaki küçülmeyi gösterir. Ancak primer tümörün lokal değerlendirilmesinde fibrotik kalınlaşmalar nedeniyle yanılabılır. Uzak metastazların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ise genel olarak güvenilir bir yöntemdir (82).

4.3.6.1.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Rektum kanserinin lokal evrelemesinde ilk önerilen yöntemlerdendir. Özellikle tümörün mezorektal yağ dokuya uzanımını ve mezorektal fasyaya invazyonunu değerlendirmede faydalıdır. Bu sayede T evrelemesi tam olarak yapılabilir ve hastaya uygulanacak cerrahi yaklaşım ve tedavi kararı doğru bir şekilde verilebilir. Ayrıca hastalarda mezorektal fasya tutulumunun prognostik değeri vardır (83). MR görüntüleme ile aynı zamanda tümörün distal ucunun anorektal bileşkeye mesafesi ve tümörün uzunluğu ölçülebilir, sfinkter infiltrasyonu değerlendirilebilir (84). Lenf nodu tutulumunu göstermede kontrastlı MR'ın duyarlılığı BT ile benzerdir ve yaklaşık %85 civarındadır. Ancak kontrastsız bir görüntüleme yöntemi olan difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazları göstermedeki duyarlılığı klasik kontrastlı MR'dan daha yüksektir (85). Tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde MR, BT'ye benzer şekilde tümör boyutundaki azalmayı gösterir. Ayrıca difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin patolojik tam yanıtı öngörmeye duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (86).

4.3.6.1.4. F18-FDG PET/BT

F18-FDG PET/BT, tümörler hakkında hem anatomik hem de fonksiyonel bilgi sağlayan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Flor-18 ile işaretlenmiş glukoz analogu olan fluorodeoksiglukoz (FDG) metabolizması yüksek tümör hücrelerinde tutulur ve görüntüleme yapmaya olanak sağlar. Eşlik eden BT ile de anatomik bilgi elde edilir. Standardize uptake değeri (SUV), tümör hücrelerindeki F18-FDG tutulumunu değerlendirmeye olanak sağlayan en önemli parametrelerden birisidir. Kolorektal kanserler genellikle FDG tutulumu yüksek malignitelerdir ve F18-FDG PET/BT primer tümörü yüksek duyarlılıkla gösterir. Ancak primer tümörün değerlendirilmesinde PET/BT'nin diğer yöntemlere fazla bir ek katkısı bulunmamaktadır. Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde PET/BT'nin duyarlılığı düşük, özgünlüğü ise yüksektir. Duyarlılığının düşük olmasının nedeni boyutu küçük lenf nodlarındaki mikrometastazların saptanabilecek ölçüde aktivite tutulumu göstermemesi ve yoğun aktivite tutulumu olan primer tümörün yakınındaki metastatik lenf nodlarındaki aktivite tutulumunun baskılanması olarak gösterilebilir (87). Ayrıca uzak metastazları görüntülemeye önemli bir yere sahiptir. Kolorektal kanserli hastaların ilk evrelemede PET/BT rutin olarak önerilen görüntüleme yöntemleri arasında yer almasa da konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda hastaların önemli bir kısmında evrelemede azalma ya da artmaya neden olarak tedavi yaklaşımını anlamlı oranda değiştirdiği gösterilmiştir (88). PET/BT'nin en önemli kullanım alanlarından birisi de tedavi yanıtının değerlendirilmesidir. Özellikle rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmede duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu bilinmektedir (89,90). Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Tedaviye erken dönemde metabolik yanıt gözlenen hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım süresinin gözlenmeyen hastalara oranla daha uzun olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde tedaviye yanıt vermeyen hastaların saptanması tedavi planı değişikliği açısından klinisyene yol gösterici olabilir (91). Takipte serum CEA yüksekliği olan hastalarda PET/BT, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde göre rekürrens saptamada daha başarılıdır. %98,1 duyarlılık, %75 özgüllük oranları bildirilmiştir (92). Ayrıca normal veya düşük CEA düzeylerine sahip ama şüpheli radyolojik bulguları olan hastalarda da PET/BT rekürrens saptamada faydalı bir yöntemdir (93).

4.3.6.1.5. F18-FDG PET/MR

PET/MR son dönemde kullanıma girmiş olan yeni bir hibrit görüntüleme yöntemidir. PET komponenti ile metabolik görüntüleme, MR komponenti ile ayrıntılı morfolojik ve fonksiyonel görüntülemeyi tek seferde sağlaması sayesinde birçok görüntüleme yöntemi ile fark yaratmaktadır. İdeal bir kolorektal kanser evrelemesi için tümörün hem lokal yayılımının hem de uzak metastazlarının doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi önemlidir. PET/BT uzak metastazların değerlendirilmesinde BT'den üstündür ve başarılı bir yöntemdir; ancak yumuşak doku rezolüsyonunun düşük olması nedeniyle lokal yayılımı değerlendirmede yeterli değildir. Ayrıca küçük karaciğer ve peritoneal metastazları saptamada da başarısı düşüktür. PET/MR ise PET/BT'nin lokal evreleme ve küçük metastazları saptamadaki yetersizliğini gidermeyi hedeflemektedir. Kolorektal kanser hastalarının ilk evrelemesinde ve tedavi sonrası yeniden evrelemesinde PET/MR ile PET/BT'nin tanı doğruluğunu karşılaştıran bir çalışmada PET/MR'ın tanı doğruluğu PET/BT'den anlamlı olarak üstün saptanmıştır. Hastaların %27'sinde PET/BT'ye göre daha doğru evreleme yapılmasını sağlamıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile lenf nodu tutulumunu daha doğru olarak göstermiştir (94). Kolorektal kanser hastalarında kontrastlı BT ile F18-FDG PET/MR'ı karşılaştıran bir başka çalışmada ise PET/MR, belirsiz lezyonların daha iyi karakterizasyonunu sağlayarak ve kolon dışında daha fazla lezyon saptayarak %27,5 hastada ek katkı sağlamıştır. Bu ek bilgiler sayesinde %21,6 hastada tedavi planında değişikliğe neden olmuştur. PET/MR'ın, kontrastlı BT'den anlamlı ölçüde üstün olduğu gösterilmiştir (95). Bir başka çalışmada ise tedavi uygulanmış kolorektal kanser hastalarında standart görüntüleme yöntemleri ve F18-FDG PET/MR karşılaştırılmıştır ve PET/MR hastaların bazılarında evrede azalma, bazılarında artma sağlayarak %36 klinik yaklaşımın değişmesine neden olmuştur. PET/MR, standart görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında evrelemede ve klinik yaklaşımı belirlemede üstün olarak saptanmıştır (96). Sonuç olarak PET/MR, kolorektal kanser hastalarında evrelemede, tedavi sonrası yeniden evrelemede, takipte ve klinik yaklaşımı belirlemede önemli bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilebilir.

4.3.6.2. Karaciğer Metastazlarının Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, özellikle metastatik lezyonları saptayarak TNM evrelemesinde önemli bir rol oynarlar. Kolorektal kanser hastalarında yaygın olarak görülen karaciğer metastazlarını saptamada kullanılabilen birçok yöntem mevcuttur.

4.3.6.2.1. Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi (US) karaciğer lezyonlarını değerlendirmede kullanılabilen, maliyeti düşük ve hasta için konforlu bir görüntüleme yöntemidir. Ancak genellikle US ile karaciğerde bir lezyon saptandığında benign lezyon-malign lezyon ayrımını yapabilmek için BT, MR veya biyopsi gibi yöntemlerle ileri inceleme gerekmektedir. Ayrıca US'nin tanı koymadaki başarısı büyük oranda uygulayan kişinin tecrübesine bağlıdır. Kontrast ajanlarının kullanılması ile US'nin benign-malign lezyon ayrımı yapabilmesi kolaylaşır. Yapılan bazı çalışmalarda kolorektal kanserde karaciğer metastazını göstermede kontrastlı US'nin etkinliği ve maliyeti kontrastlı BT ile benzer bulunmuştur. Ancak bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (97). Açık kolorektal kanser cerrahilerinde karaciğer metastazlarının saptanmasında intraoperatif ultrasonografi ile karaciğerin değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. İntraoperatif US senkron karaciğer metastazlarını saptamada preoperatif US, BT ve kontrastlı BT'den daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve tanı doğruluğuna sahiptir. Günümüzde açık cerrahinin yerini laparoskopik cerrahi yaklaşım almaya başladığı için rutin olmasa da laparoskopik US kullanılmaya başlanmıştır. Laparoskopik US'nin karaciğer metastazlarını saptama oranı BT, kontrastlı BT ve MR'dan yüksektir. Özellikle 10 mm'den küçük metastatik lezyonlarda intraoperatif US ve laparoskopik US yüksek tanı doğruluğu sağlamaktadır (98). İntraoperatif US uygulaması başarılı sonuçlar sağlamaktadır; ancak bunun haricinde standart US görüntülemenin karaciğer metastazının saptanmasında fazla bir rolü kalmamıştır.

4.3.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kontrastlı BT, kolorektal kanser evrelemesinde kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Kolorektal kanser karaciğer metastazları genel olarak hipovasküler yapıya sahiptir. Pre-kontrast fazda hipodens görünürler ve metastatik lezyonları hepatik kist gibi kontrastlanmayan diğer benign lezyonlardan ayırt etmek zordur. Arteriyel fazda karaciğer metastazları, ortası hipodens, çevresi halka şeklinde kontrastlanma paterni (target sign) gösterir. Hipovasküler yapısı nedeniyle lezyonlar en iyi portal venöz faz görüntülerinde kontrastlanan karaciğer parankiminde kontrastlanmayan lezyonlar olarak görülürler (14). Kontrastlı BT'nin karaciğer metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %52-84,6 aralığında bildirilmiştir (10). Ancak 1 cm'den küçük lezyonları saptamada BT'nin performansı düşmektedir (11). Sistemik kemoterapi alan hastalarda karaciğer parankiminin yapısında ve metastatik lezyonlarda bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Örneğin irinotekan hastaların

yaklaşık %20'sinde hepatosteatoza neden olmaktadır (99). Kemoterapi alan kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazı saptamada BT'nin duyarlılığı düşmektedir (14). Karaciğer metastazı rezeksiyonu planlanan hastalarda cerrahi öncesi geriye kalan karaciğer hacminin değerlendirilmesi ve ayrıntılı anatomik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Cerrahi öncesi planlama için hem BT hem de MR görüntüleme kullanılabilir. Kontrastlı BT, karaciğerin vasküler anatomisini değerlendirmede daha başarılıdır, MR ise biliyer kanalların anatomisini değerlendirmede öne çıkmaktadır (5). Sistemik kemoterapi veya lokal ablatif (RFA, TAKE, TARE) tedavileri sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede hem BT hem de MR görüntülemeleri kullanılabilir. Tedavi yanıtını değerlendirmede morfolojik özellikleri baz alan RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) kriterleri kullanılır (100). Tedavi öncesi yapılan kontrastlı BT'de doku özellikleri analizinin (entropi-heterojenite, üniformite-homojenite, dansite sinyalinde asimetri vb.) tedavi yanıtını ve sağ kalımı öngörme oranı araştırılmaktadır. Kontrastlı BT'nin portal venöz faz görüntülerinde bazal tümör heterojenitesinin tedaviye yanıtı öngörebildiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur (101,102). Kemoterapi sonrası yapılan BT'de lezyonlarda homojenite görülmesi daha iyi sağ kalımla ilişkilidir (103).

4.3.6.2.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

MR görüntülemesinde kolorektal kanser karaciğer metastazlarının bazı tipik özellikleri mevcuttur. T1 görüntülerde hipointens, T2'de hiperintens, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması, klasik gadolinyum bazlı kontrastlı MR'da hipokontrast görünür. Arteriyel fazda periferik halka şeklinde kontrastlanma paterni ve geç portal venöz fazda hipointens görünüme sahiptir (104). Ancak tüm lezyonlar tipik özellikte olmayabilir ve MR ile görüntülenemeyebilir. Difüzyon ağırlıklı MR, karaciğer metastazını saptamada T2 ağırlıklı MR'a göre daha duyarlıdır. Bir diğer avantajı ise alerji veya renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle kontrast verilemeyen hastalara da uygulanabilmesidir (105). Yeni geliştirilen hepatobiliyer kontrast ajanı (gadoksetik asit) MR'ın duyarlılığını artırmıştır. Hepatobiliyer kontrastlı MR, kontrastlı MR ve kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında karaciğer metastazını saptamada daha iyi performans göstermektedir (106). Daha yaygın olarak kullanılan kontrastlı MR'ın karaciğer metastazı saptamadaki duyarlılığı %76-85,7 aralığındadır ve kontrastlı BT'den üstündür. Bu üstünlük özellikle küçük lezyonlarda daha belirgindir (107). Ancak MR'ın ekstrahepatik metastazları saptamadaki duyarlılığı azalır, bu nedenle kolorektal kanser evrelemesindeki rolü kısıtlıdır. Karaciğer rezeksiyonu planlanan hastalarda cerrahi öncesi planlama için kontrastlı MR'ın yanı sıra hepatobiliyer kontrastlı MR'ın kullanımı da gün

geçtikçe artmaktadır (106). Sistemik kemoterapi alan kolorektal kanser hastalarında karaciğer lezyonlarını göstermede MR en başarılı yöntemlerden biridir ve tercih edilebilir (12). Kemoterapi sonrası meydana gelen yağlanma ultrason ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinde zorluğa neden olur. Bu hastalarda MR, diğer yöntemlerden üstündür. Ayrıca diğer lokal tedavi yöntemlerinin yanıtını değerlendirmede de başarılıdır. MR'da da aynen BT'de olduğu gibi lezyonların kontrastlanma paternleri ile tedavi yanıtı ilişkisi araştırılmıştır. Kemoterapi sonrası lezyonlarda halka şeklinde kontrastlanma paterni canlı tümör dokusunu gösterir. MR'da kontrastlanması fazla olan lezyonların daha iyi biyolojik özelliklere sahip olduğu ve daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu bilinmektedir (108). Tedavi öncesi yapılan hepatobiliyer kontrastlı MR'da güçlü geç kontrastlanma paterni görülmesi tedaviye daha iyi yanıtla ve daha uzun sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (109).

4.3.6.2.4. F18-FDG PET/BT

F18-FDG PET/BT, kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazlarını göstermede kullanışlı olsa da esas avantajı ekstrahepatik metastazları %97 gibi yüksek bir tanı doğruluğu ile gösterebilmesidir (110). Karaciğer metastazlarını saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü ise %74,1 ve %93,9 olarak bildirilmiştir (111). Ancak tüm karaciğer lezyonları PET ile gösterilemeyebilir. Örneğin müsinöz tümörlerin yaklaşık %17'sinde FDG tutulumu görülmeyebilir. Ayrıca 1 cm'den küçük karaciğer lezyonlarını saptamada PET/BT'nin duyarlılığı kısıtlıdır (100). Cerrahi öncesi değerlendirmede PET/BT, kontrastlı BT ile görülmeyen ekstrahepatik metastazları saptayarak cerrahi kararı değiştirebilir. Rezeksiyona uygun hastalarda evrelemede, eş zamanlı başka tümörleri saptamada ve rekürrens düşünülen hastalarda tedavi planı öncesi yeniden evrelemede PET/BT önemli bir role sahiptir (112,113). PET/BT'nin sağladığı ek katkılara dayanarak cerrahi öncesi değerlendirmede kullanılması önerilir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde BT ve MR ile morfolojik özellikler kullanılsa da yapılan çalışmalar fonksiyonel kriterler ile tümör yanıtının morfolojik kriterlere göre daha erken değerlendirilebildiğini göstermektedir. Sistemik ve lokal ablatif tedavilerin yanıtı PET/BT ile BT ve MR'a göre daha erken dönemde değerlendirilerek, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda zamanında tedavi planı değiştirilebilir. Ayrıca tümörün metabolik özelliklerinin belirlenmesi, tedavi yanıtını, rekürrens riskini ve sağ kalımı öngörebilir. Daha agresif tümör tiplerinde glukoz metabolizması artmıştır ve tümörde daha yüksek F18-FDG tutulumu olması canlı tümör hücrelerinin varlığını gösterir. Tedavi öncesi daha yüksek SUV değerleri, daha agresif tümör varlığını ve daha kötü toplam sağ kalımı göstermektedir. Ayrıca bu tümörlerde rekürrens riski daha yüksektir (114). PET/BT'de yüksek metabolik tümör volümü, kötü sağ

kalımı öngörmektedir. Tedavi sonrası yapılan PET/BT’de ise SUV değerindeki azalma ise tedaviye yanıtın iyi olduğunu ve tedaviye tam yanıt şansının yüksek olduğunu gösterir; ayrıca daha iyi uzun dönem sonuçları ile ilişkilidir (115).

4.3.6.2.5. F18-FDG PET/MR

F18-FDG PET’in MR görüntüleme ile kombinasyonu, kolorektal kanser metastazlarının tanısında son dönemlerde kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Karaciğer metastazlarını saptamada MR komponentinin yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde PET/BT’den üstün duruma gelmiştir. Özellikle küçük lezyonları PET/BT’nin kısıtlı duyarlılığına karşılık PET/MR yüksek duyarlılıkla saptayabilmektedir (116). PET/MR’ın sağladığı avantajlar fokal karaciğer lezyonlarının simultane karakterizasyonu, daha fazla sayıda karaciğer metastazını ve ek olarak ekstrahepatik metastazların saptanması, tedavi yanıtının çoklu parametre ile değerlendirilebilmesidir (117). Yapılan bir çalışmada karaciğer metastazlarını saptamada PET/MR, PET/BT’den daha yüksek tanı doğruluğu göstermiştir (118). Bir meta-analizde kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazını saptamada PET/MR’ın duyarlılığının PET/BT’den yüksek olduğu bildirilmiştir (duyarlılık %85,4 ve özgüllük %100) (16). Sonuç olarak PET/MR, kolorektal kanserde primer tümörün değerlendirilmesinde, hepatik ve ekstrahepatik metastazları saptamada ve tedavi yaklaşımında önemli rol oynayabilecek bir görüntüleme yöntemidir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Tek merkezli, prospektif yürütülen bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 12.12.2019 tarihinde İ6-279-19 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Ocak 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında evreleme veya yeniden evreleme amacıyla F18-FDG PET/BT görüntülemesi için kliniğimize yönlendirilen kolorektal kanser tanılı 100 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya;

- Histolojik/sitolojik olarak doğrulanmış kolorektal kanser tanısı olup primer operasyon öncesi/sonrası evreleme amacıyla veya tümör marker yüksekliği veya radyolojik görüntülemelerinde nüks açısından şüpheli bulgular nedeniyle yeniden evreleme amacıyla F18-FDG PET/BT çekimi yapılmış olup, 18F-FDG PET/BT görüntülemesi sonrasında aynı seansta karaciğer bölgesine yönelik dinamik PET/MR görüntülemesi yapılan,
- 18 yaşından büyük,
- Takip verilerine ulaşılabilen,
- Bilgilendirilmiş onam veren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- Gebelik/laktasyon döneminde olan,
- Gebeliği ekarte edilmemiş premenapozal kadın,
- 18 yaşından küçük,
- Görüntülemeyi engelleyen ciddi ağrısı olan ve performans durumu kötü olan,
- Klostrofobi, vücutta metal protez, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerle MR görüntülemeye uygun olmayan,
- Takip verilerine ulaşılamayan,
- Bilgilendirilmiş onam vermeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan 100 hastadan 22'si görüntüleme sonrası klinik takibi olmadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak 78 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların görüntüleme sonrası tedavi seçimi veya yönetimine herhangi bir müdahalede bulunulmamış, hastaya uygulanacak tedavi veya klinik takip kararı hastayı takip eden ilgili branşın uzmanı tarafından verilmiştir.

5.2. F18-FDG PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme

F18-FDG PET/BT çekimi yapılacak hastalardan öncelikle ayrıntılı anamnez alınmış, görüntü değerlendirmesini etkileyebilecek kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, daha önceki KT, RT, operasyon öyküsü, yakın zamanlı travma öyküsü vb. bilgiler kaydedilmiştir. Hastaların kılavuzlara uygun olarak görüntüleme öncesi en az 4 saat yiyecek ve su harici içecek tüketmemiş olması, diyabetik hastalarda insülin yapılmamış olması, intravenöz (iv) glukoz içeren sıvıların kullanılmamış olması, kan şekerinin <200 mg/dl olması, görüntüleme öncesi en az 24 saat ağır egzersiz yapmamış olması sağlanmıştır. Cerrahi sonrası görüntüleme için yönlendirilen hastalarda operasyonun üzerinden en az 1 ay süre geçmiş olmasına, daha önce tedavi alan ve yeniden evreleme amacıyla yönlendirilen hastalarda KT sonrası en az 15 gün, RT sonrası en az 3 ay süre geçmiş olmasına dikkat edilmiştir.

F18-FDG intravenöz olarak uygulandıktan sonra hastaların çekime kadar sessiz bir odada, mümkün olduğunca hareket etmeden istirahat etmesi sağlanmıştır. Hastaların, tüm vücut radyasyon dozunun azaltılması ve görüntü kalitesinin artırılması amacıyla oral veya iv olarak hidrasyonu sağlanmış ve çekim öncesi mesanelerinin boşaltılması istenmiştir. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 60.dakikada tüm vücut PET/BT çekimi yapılmıştır. PET/BT çekimi için, kollar başın üzerinde olacak şekilde, supin pozisyonda, kafa tabanından uyluk ortasına kadar, atenüasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyon amacıyla 140 kV, 35 mAs BT çekiminin ardından tüm vücut PET görüntüleri alınmıştır. Eşlik eden BT görüntüleri tanısal amaçlı BT olmadığı için iv kontrast kullanılmamıştır. Ancak, hastaların tanısı kolorektal kanser olduğu için, PET/BT görüntülerinde primer lezyon bölgesinin daha iyi değerlendirilebilmesi amacıyla hastalara düşük yoğunluklu, su bazlı oral kontrast uygulanmıştır. PET/BT çekimleri, GE Healthcare PET/BT Discovery ST (Waukesha, Wisconsin, USA) cihazı ile yapılmıştır.

Görüntülerin değerlendirilmesinde öncelikle maximum intensity projection (MIP) görüntüleri, sonrasında aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde kesitsel görüntüler incelenmiş, primer lezyon bölgesi, lenf nodları, uzak metastaz açısından karaciğer ve diğer organlar, Nükleer Tıp alanında deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. Kolon veya

rektumda primer tümörü bulunan hastalarda primer tümörün; SUVmax (standardize uptake değeri maksimum), MTV (metabolik tümör volümü), TLG (total lezyon glikolizis) olmak üzere metabolik değerleri ölçülmüştür. Primer lezyon dışında lenf nodları lokal lenf nodu metastazı ve uzak lenf nodu metastazı olarak sınıflandırılmış, ayrıca uzak organ metastazı varlığı (akciğer, kemik, periton-omentum, diğer) değerlendirilip SUVmax değerleri kaydedilmiştir. Karaciğer lezyonları, eşlik eden BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilip referans karaciğer parankimine göre yüksek düzeyde aktivite tutulumu olan (hipermetabolik) lezyonlar pozitif (malign), referans karaciğer parankimi ile aynı düzeyde veya düşük düzeyde (hipometabolik) aktivite tutulumu gösteren lezyonlar negatif (benign) kabul edilerek incelenmiştir. Hipermetabolik lezyonlar, karaciğer segmentlerine göre, sayısı, boyutu (en büyük ve en küçük lezyon için) ve en yüksek SUVmax değeri ölçülerek kaydedilmiştir. Eşlik eden BT’de karaciğerde net lezyon seçilememekle birlikte PET görüntüsünde hipermetabolik lezyon görülmesi durumunda pozitif kabul edilmiş olup, boyutu PET görüntüsündeki hipermetabolik alanın boyutu olarak ölçülmüştür. Tüm vücut PET/BT değerlendirmesi karaciğer PET/MR görüntülerine bakılmadan tek başına PET/BT görüntüsü incelenerek yapılmıştır.

5.3. Karaciğer PET/MR Çekim Protokolü ve Değerlendirme

Tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülemesi bittikten sonra aynı seansta sadece karaciğer bölgesinden PET/MR görüntüleri alınmıştır. Hastaların karaciğer PET/MR görüntülemesi 3.0 Tesla hibrid PET/MR cihazında (SIGNA PET/MR, GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin) standart dinamik karaciğer MR protokolü ile yapılmıştır. PET/MR sistemi, spine vücut koili ve silikon foton çoğaltıcı (SiPM) teknolojisine dayanan dijital PET dedektörü içermektedir. Standart MR protokolü kapsamında koronal T2 A SSFSE, aksiyel T2 A PROPELLER, aksiyel T2 A PROPELLER yağ baskılı (FSE), aksiyel dual eko, eko planar görüntüleme ve $b=50, 400, 800 \text{ s/mm}^2$ değerleri ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve postkontrast 3D GE T1 (Disco) sekansları yer almaktadır.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrast madde olarak iv meglumin gadoterat kullanılmıştır ve arteriyel, venöz, denge fazlarında postkontrast görüntüler elde edilmiştir. Karaciğer PET/MR görüntüleri öncelikle MIP görüntüleri, sonrasında kesitsel görüntüler olmak üzere Nükleer Tıp alanında deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. Karaciğer lezyonları, eşlik eden MR görüntüleri ile birlikte değerlendirilip referans karaciğer parankimine göre yüksek düzeyde aktivite tutulumu olan (hipermetabolik) lezyonlar pozitif (malign), referans karaciğer parankimi ile aynı düzeyde veya düşük düzeyde (hipometabolik)

aktivite tutulumu gösteren lezyonlar negatif (benign) kabul edilerek incelenmiştir. Hipermetabolik lezyonlar, karaciğer segmentlerine göre, sayısı, boyutu (en büyük ve en küçük lezyon için) ve en yüksek SUVmax değeri ölçülerek kaydedilmiştir. Karaciğer PET/MR görüntüleri, hastaları hatırlama durumu olmaması için, PET/BT görüntülerinden iki hafta sonra tek başına değerlendirilmiştir. Arada kalınan durumlarda abdomen MR değerlendirmesinde deneyimli bir Radyoloji uzmanı ile birlikte değerlendirme yapılarak ortak bir karara varılmıştır.

Tüm vücut PET/BT ve karaciğer PET/MR bulguları, altın standart olarak kabul edilen en az 3 aylık klinik takip ve/veya histopatoloji sonuçlarına göre değerlendirilmiş ve karaciğer lezyonları için hem lezyon bazında hem de hasta bazında; doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif olarak sınıflandırılmıştır. PET/BT ve PET/MR görüntüleri karşılaştırılarak karaciğer lezyonları açısından, lezyon bazında ve hasta bazında uyumlu/uyumsuz olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca görüntüleme sonuçlarına göre iki görüntülemenin uyumsuz olduğu hastalarda karaciğer PET/MR görüntülerinin klinik yaklaşımı değiştirip değiştirmediği ilgili klinisyenlere danışılarak veya hastane sistemindeki klinik notları incelenerek kaydedilmiştir.

5.4. İstatistik Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Nicel değişkenler için Bağımsız Örneklerde t-testi ve Mann Whitney U testi, nitel değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. Oran karşılaştırmaları iki oran z testi ile yapıldı. Serum CEA değerleri ROC analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilip analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Versiyon 15.0 (IBM, Chicago,IL.) ve Minitab 16 programı kullanıldı.

6. BULGULAR

Kolorektal kanser tanısı olan ve evreleme veya yeniden evreleme amacıyla F18-FDG PET/BT çekimi için kliniğimize başvuran ve ek olarak dinamik karaciğer PET/MR görüntüsü alınan 100 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak 22 hasta, görüntüleme sonrası karaciğer lezyonlarına yönelik histopatoloji sonucu ve/veya en az 3 aylık klinik takibi olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 78 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçları incelenmiştir.

Dahil edilen 78 hastanın 29'u kadın, 49'u erkektir. Hastaların yaşları ortalaması $58,9 \pm 11,6$ 'dır. Hastaların primer tümörü 18 kişide (%23) sağ kolonda (çıkan kolon, sağ transvers kolon), 32 kişide (%41) sol kolonda (sol transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon), 27 kişide (%35) rektumda, 1 kişide (%1) ise hem sağ hem de sol kolonda saptanmıştır. Histopatolojik incelemelerinde 69 hastada (%89) adenokarsinom, 7 hastada (%9) müsinöz karsinom, 1 hastada (%1) taşlı yüzük hücreli karsinom ve 1 hastada (%1) hem adenokarsinom hem de müsinöz karsinom mevcuttur. Dahil edilen 78 hastanın 49'unda (%62) PET görüntüleme öncesi primer tümör opere edilmiş ve bunlardan sadece 44'ünde primer tümörün cerrahi eksizyon materyali histopatolojik bulgularına göre TNM evrelemesi yapılabilmektedir. Bu 44 hastanın T evreleri incelendiğinde 3'ü (%7) T1, 3'ü (%7) T2, 22'si (%50) T3, 16'sı (%36) T4 evresinde saptanmıştır. TNM evresi açısından değerlendirildiğinde 44 hastanın 5'i (%11) evre I, 10'u (%23) evre II, 15'i (%34) evre III ve 14 tanesi (%32) evre IV olarak değerlendirilmiştir. Görüntülemesi yapılan 78 hastanın 11'inde (%14) PET görüntüleme öncesi metastaz nedeniyle karaciğer rezeksiyonu yapılmıştır. Hastaların 27'si (%35) cerrahi dışı henüz hiç tedavi almamışken, 51'i (%65) daha önceden KT, RT, lokorejyonel tedaviler (RFA, TARE, TAKE), immünoterapi gibi çeşitli tedaviler almıştır. 78 hastadan 18'ine (%23) PET/BT çekimi öncesi yakın zamanda herhangi bir radyolojik görüntüleme yapılmamışken, geri kalan hastaların (%77) PET/BT çekimi öncesi USG, BT veya MR görüntüleme sonuçları mevcuttur. F18-FDG PET/BT çekimine yönlendirilen hastaların 23'üne (%29) evreleme amacıyla, 55 hastaya (%71) ise yeniden evreleme amacıyla çekim yapılmıştır. Yeniden evreleme nedeniyle PET/BT yapılan 55 hastanın 23'ünde (%42) serum tümör belirteç (CEA veya CA 19-9) yüksekliği, 32'sinde (%58) şüpheli radyolojik bulgu saptandığı için PET/BT çekimine yönlendirilmiştir. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Özellikler	(n=78)
Cinsiyet, n (%)	
- Kadın	29 (37)
- Erkek	49 (63)
Yaş, ort+SS (yıl)	
- Tüm Hastalar	58,8 ± 11,6
- Kadın	58,7 ± 11,9
- Erkek	58,7 ± 11,6
Primer tümör yerleşim yeri, n (%)	
- Sağ kolon	18 (23)
- Sol kolon	32 (41)
- Rektum	27 (35)
- Sağ+Sol kolon	1 (1)
Histopatoloji, n (%)	
- Adenokarsinom	69 (89)
- Müsinöz karsinom	7 (9)
- Taşlı yüzük hücreli karsinom	1 (1)
- Adenokarsinom+Müsinöz karsinom	1 (1)
PET/BT öncesi cerrahi tedavi, n (%)	
- Primer tümör	49 (62)
- Karaciğer	11 (14)
PET/BT öncesi cerrahi dışı tedavi, n (%)	
- Almamış	27 (35)
- KT	34 (44)
- KT+RT	12 (15)
- KT+Lokorejyonel tedavi	4 (5)
- KT+İmmünoterapi	1 (1)
PET/BT endikasyonu, n (%)	
- Evreleme	23 (29)
- Yeniden evreleme	55 (71)
Yeniden evreleme nedeni, n (%)	
- Tümör belirteç yüksekliği	23 (42)
- Şüpheli radyolojik bulgu	32 (58)
TNM sınıflaması T evresi, n (%)	(n=44)
- T1	3 (7)
- T2	3 (7)
- T3	22 (50)
- T4	16 (36)
Evre, n (%)	(n=44)
- I	5 (11)
- II	10 (23)
- III	15 (34)
- IV	14 (32)

Ort: ortalama, SS: standart sapma, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi

F18-FDG PET/BT çekimi öncesi 78 hastanın 75'inde tümör belirteçleri olarak serum CEA ve serum CA 19-9 değerleri ölçülmüştür. Hastaların ortanca (medyan) serum CEA değeri 5,13 (min: 0,79 – max: 1236) ng/mL (referans değer aralığı: 0-3 ng/mL); ortanca serum CA 19-9 değeri 18,7 (min: 0,8 – max: 12303) U/mL (referans değer aralığı: 0-35 U/mL) olarak saptanmıştır.

Kliniğimize PET/BT çekimi için başvuran 78 hastaya F18-FDG enjeksiyonu sonrası ortalama $61 \pm 0,01$ dakika sonra tüm vücut PET/BT çekimi yapılmıştır. Hastalardan, PET/BT çekimi sonrası ortalama 142 ± 48 dakika sonra iv kontrast madde kullanılarak dinamik karaciğer PET/MR görüntüleri alınmıştır. Hastaların tüm vücut PET/BT ile karaciğer PET/MR görüntülemeleri arasında geçen bekleme süresi ortalama 81 ± 47 dakikadır. Primer tümörü henüz opere edilmemiş olan 29 hastanın 27'sinde (%34) primer tümör değerlendirilebilirken, neoadjuvan tedavi alan 2 hastada primer tümör görüntülenemedi. Değerlendirilebilen 27 hastada primer tümörün SUVmax, MTV ve Tlg değerleri ölçüldü. Ortalama SUVmax değeri $20,3 \pm 12$, ortalama MTV değeri $17,3 \pm 11 \text{ cm}^3$, ortanca Tlg değeri 134,5 (min: 6,1- max: 1350,8) g/mlxcm³ olarak hesaplandı. Hastaların 8'inde (%10) lokal nüks bulgusu görüldü. 20 hastada (%26) lokal lenf nodu metastazı, 24 hastada (%30) karaciğer dışı uzak organ metastazı saptandı. PET/BT görüntülerine göre hastalardan elde edilen sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. F18-FDG PET/BT Görüntülemesine Göre Hastaların Verileri

	n (%)
Primer tümör odağı görüntülenen	27 (34)
Lokal nüks	8 (10)
Lokal lenf nodu metastazı	20 (26)
Karaciğer dışı uzak organ metastazı	24 (30)
- Akciğer	9 (38)
- Kemik	1 (4)
- Uzak lenf nodu	4 (17)
- Periton, mezenter, omentum	2 (8)
- Birden fazla bölge	8 (33)

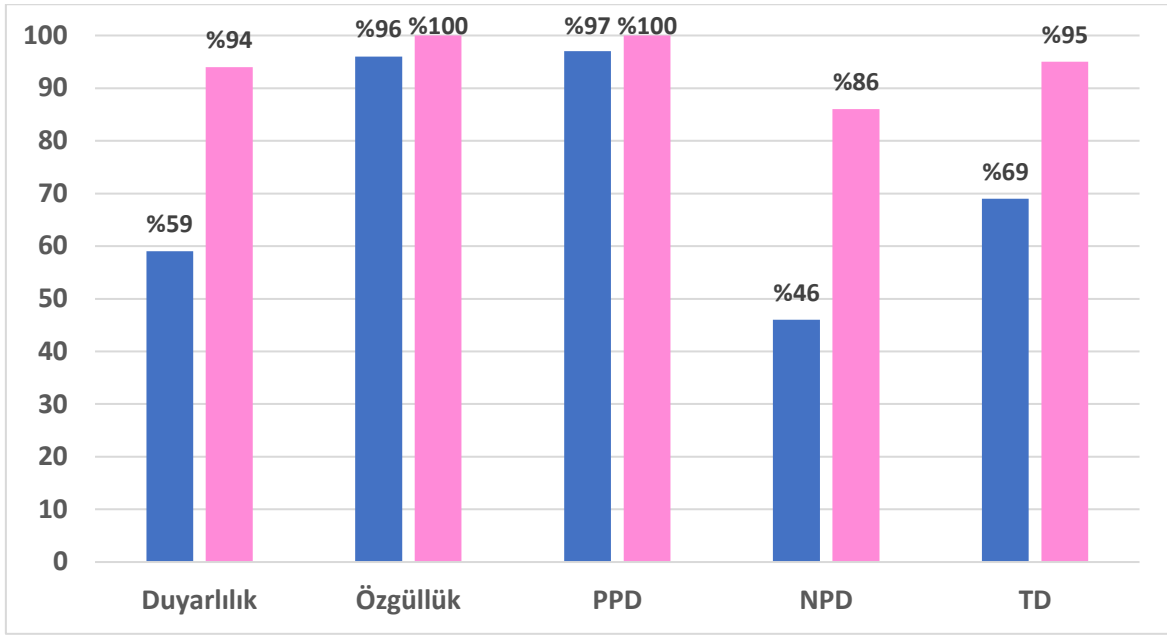
F18-FDG PET/BT ve karaciğer PET/MR görüntülerinin incelenmesinde 78 hastada toplamda 325 adet karaciğer lezyonu değerlendirildi. Bu lezyonlardan gerçek metastatik olan lezyonlar, histopatolojik inceleme sonucu ya da hastaların en az üç aylık takipteki radyolojik

görüntülemeleri ve klinik durumu altın standart olarak kabul edilerek belirlendi (Tablo 5). Toplam 325 karaciğer lezyonunun 237'si metastaz ile uyumlu, diğerleri kist ve hemanjiyom gibi benign lezyonlar olarak değerlendirildi. PET/BT ile 141/237 (%59) metastatik lezyon doğru olarak saptandı. PET/MR ile 223/237 (%94) metastatik lezyon doğru olarak gösterildi. Metastatik lezyonları doğru saptama oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Lezyon bazlı analizde karaciğer metastazlarını saptamada PET/BT'nin duyarlılığı %59, özgüllüğü %96, pozitif prediktif değeri %97, negatif prediktif değeri %46 ve tanı doğruluğu %69 olarak hesaplandı. PET/MR'ın ise duyarlılığı %94, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %86 ve tanı doğruluğu %95 olarak hesaplandı (Şekil 3).

Tablo 5. Hasta ve Lezyon Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Bulguları

	Hasta Bazlı Analiz (n=78)		Lezyon Bazlı Analiz (n=325)	
	PET/BT	PET/MR	PET/BT	PET/MR
GP	31	39	141	223
GN	36	38	85	88
YP	2	0	3	0
YN	9	1	96	14

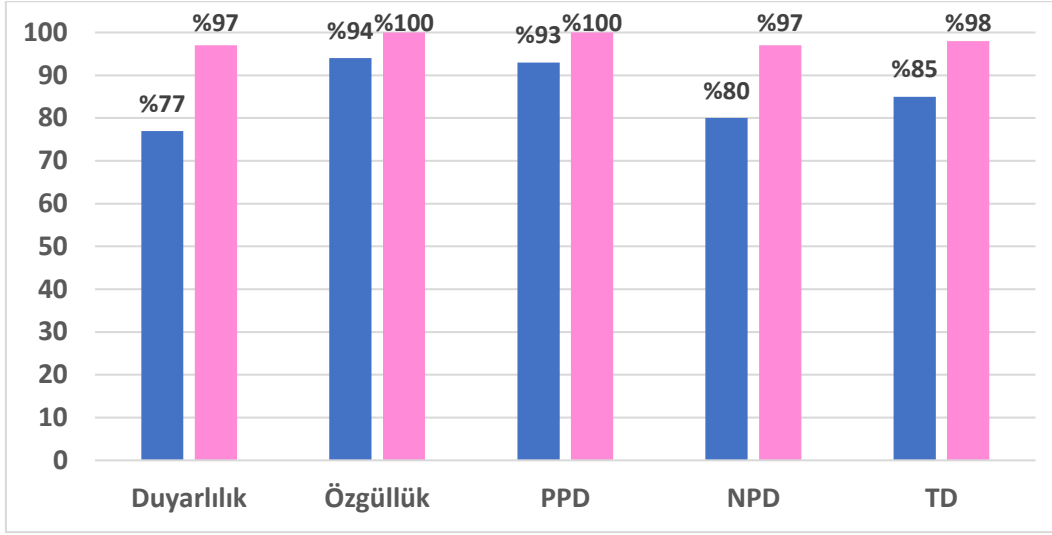
GP: Gerçek pozitif, GN: Gerçek negatif, YP: Yalancı pozitif, YN: Yalancı negatif



Mavi Sütun: PET/BT, Pembe Sütun: PET/MR, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, TD: Tanı doğruluğu

Şekil 3. Lezyon Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Görüntülemelerin Duyarlılık, Özgüllük, PPD, NPD, Tanı Doğruluğu Karşılaştırması

Hastaların değerlendirilmesinde 78 hastanın 40'ında karaciğer metastazı saptandı. PET/BT ile 31/40 (%77) karaciğer metastazı olan hasta doğru olarak saptandı. PET/MR ile 39/40 (%97) hasta doğru olarak saptandı. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). Hasta bazlı analizde karaciğer metastazı olan hastaları saptamada PET/BT'nin duyarlılığı %77, özgüllüğü %94, pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %80 ve tanı doğruluğu %85 olarak hesaplandı. PET/MR'ın ise duyarlılığı %97, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %97 ve tanı doğruluğu %98 olarak hesaplandı (Şekil 4).



Mavi Sütun: PET/BT, Pembe Sütun: PET/MR, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, TD: Tanı doğruluğu

Şekil 4. Hasta Bazlı Analizde PET/BT ve PET/MR Görüntülemelerin Duyarlılık, Özgüllük, PPD, NPD, Tanı Doğruluğu Karşılaştırması

Hastaların alt gruplarının analizinde 29 kadın hastanın 12'sinde karaciğer metastazı mevcuttu. Kadınlarda PET/BT ile 8/12 (%66) hastada, PET/MR ile 11/12 (%91) hastada metastaz doğru olarak saptandı. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.11$). Erkeklerde 28/49 hastada karaciğer metastazı mevcuttu. Erkeklerde PET/BT ile 23/28 (%82) hastada, PET/MR ile 28/28 (%100) hastada metastaz doğru olarak gösterildi. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.014$).

Primer kolorektal kanser odağının yerleşim yerlerine göre değerlendirme yapıldığında karaciğer metastazı olan hastaların 11'inde tümör sağ kolonda, 16'sında sol kolonda, 13'ünde ise rektumda yerleşimliydi. Primer tümör odağı sağ kolonda olan hastalarda PET/BT ile 6/11 (%54), PET/MR ile 10/11 (%90) hastada karaciğer metastazı doğru olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.036$). Sol kolon tümörü olan hastalarda PET/BT ile 12/16 (%75), PET/MR ile 16/16 (%100) hastada karaciğer metastazı doğru olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.021$). Rektum kanseri tanılı hastalarda hem PET/BT hem de PET/MR ile 13/13 (%100) hastada metastaz doğru olarak saptandı. Herhangi bir fark görülmedi.

Hastaların histopatolojik tanılarına göre değerlendirme yapıldığında adenokarsinom tanılı 69 hastanın 37'sinde, müsinöz karsinom tanılı 7 hastanın 3'ünde karaciğer metastazı saptandı. Taşlı yüzük hücreli karsinomu olan 1 hastada ise karaciğer metastazı görülmedi. Adenokarsinom tanılı hastalarda PET/BT ile 29/37 (%78) hastada, PET/MR ile 36/37 (%97) hastada metastaz gösterildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$).

Müsinöz karsinom tanılı hastalarda PET/BT ile 2/3 (%66), PET/MR ile 3/3 (%100) hastada metastaz saptandı. Anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.22$).

TNM evrelemesi yapılabilen 44 hastanın T evreleri incelendiğinde, T1 ve T2 evre toplam 6 hastanın hiç birisinde karaciğer metastazı görülmedi. T3 evre 22 hastanın 12'sinde, T4 evre 16 hastanın 3'ünde karaciğer metastazı gözlemlendi. T3 evre hastalarda PET/BT ile 6/12 (%50) hastada, PET/MR ile 11/12 (%91) hastada metastaz saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.012$). T4 evre hastalarda ise PET/BT ile 2/3 (%66), PET/MR ile 3/3 (%100) hastada metastaz görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.221$).

Hastaların PET/BT görüntülemesi yapılma endikasyonlarına göre değerlendirme yapıldığında evreleme amacıyla yapılan 23 hastanın 11'inde, yeniden evreleme nedeniyle yapılan 55 hastanın 29'unda karaciğer metastazı görüldü. Evreleme amacıyla PET yapılan 11 hastanın hepsinde PET/BT ve PET/MR karaciğer metastazlarını doğru olarak saptadı. Yeniden evreleme amacıyla yapılan hastalarda ise PET/BT ile 20/29 (%68), PET/MR ile 28/29 (%96) hastada metastaz görüldü. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Alt grupların analizleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Alt Grupların Analiz Sonuçları

	PET/BT (%)	PET/MR (%)	p
Cinsiyet			
- Erkek	82	100	0.014
- Kadın	66	91	0.11
Primer tümör lokalizasyonu			
- Sağ kolon	54	90	0.036
- Sol kolon	75	100	0.021
- Rektum	100	100	Fark yok
Histopatoloji			
- Adenokarsinom	78	97	0.009
- Müsinöz karsinom	66	100	0.22
- Taşlı yüzük hücreli karsinom	lezyon yok	lezyon yok	
T evresi			
- T1	lezyon yok	lezyon yok	
- T2	lezyon yok	lezyon yok	
- T3	50	91	0.012
- T4	66	100	0.221
PET endikasyonu			
- Evreleme	100	100	Fark yok
- Yeniden Evreleme	68	96	0.003

PET/BT görüntülerinde karaciğerde saptanan en küçük metastatik lezyon boyutu 7 mm iken PET/MR ile saptanan en küçük metastatik lezyon boyutu 5 mm olarak ölçüldü. Lezyon bazlı değerlendirmede 78 hastanın 24'ünde (%30) PET/BT ile PET/MR görüntüleri uyumsuz olarak görüldü. Hasta bazlı analizde ise 78 hastanın 10'unda (%13) PET/BT ve PET/MR uyumsuz saptandı. Bu 10 hastanın 2'sinde PET/BT yanlış pozitif, PET/MR ise doğru negatif olarak hastaları sınıflandırdı (Şekil 5). Geriye kalan 8 hastada ise PET/BT sonucu yanlış negatif iken PET/MR ile hastalar doğru pozitif olarak tanımlanmış oldu (Şekil 6).

Hasta bazlı değerlendirmede 68 hastada (%87) PET/BT ve PET/MR sonuçları uyumlu görüldü; 36 hastada her iki tetkik uyumlu negatif iken uyumlu pozitif olan 32 hastanın 14'ünde lezyon bazlı değerlendirmede iki görüntüleme yöntemi arasında uyumsuzluk görüldü. Bu hastaların hepsi hasta bazlı değerlendirmede hem PET/BT hem de PET/MR ile gerçek pozitif olarak sınıflandırılmış olsa da lezyon bazlı değerlendirildiğinde PET/MR ile 14 hastanın tamamında PET/BT'de görülemeyen toplamda 64 metastatik lezyon fazladan saptandı (Şekil 7). Bu 14 hastanın 12'sinde (%85) PET/MR ile PET/BT'ye göre daha fazla sayıda karaciğer segmentinde metastatik tutulum gösterildi. 1 hastada PET/MR'da daha fazla sayıda lezyon olsa da PET/BT ve PET/MR ile karaciğerin bütün segmentlerinde tutulum izlendi. 1 hastada ise PET/BT'de 1 adet metastatik lezyon grlrken, PET/MR'da aynı segmentte daha fazla sayıda lezyon saptandı.

Primer kolorektal kanser odağı opere olan hastalarda serum CEA ve CA 19-9 değerleri ile iki görüntülemeden herhangi birinde metastaz saptanması arasındaki ilişki ROC eğrisi ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan analiz edildiğinde CEA değerinin doğrulama performansı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.001$), CA 19-9 değeri ise anlamlı grlmedi. Bu hastalardan PET/BT ve PET/MR görüntüleri karaciğer metastazı açısından uyumsuz olan hastalar ayrıca değerlendirildi. İki görüntülemenin uyumsuz olduğu 47 lezyonun lezyon bazlı analizinde, PET/MR'ın PET/BT'ye göre daha duyarlı olup olmadığını öngörmede serum CEA düzeyi için yapılan ROC analizinde hem duyarlılık hem özgüllüğün yüksek olduğu optimal bir kesme değeri bulunamadı ($p=0.316$). PET/BT ve PET/MR görüntülemenin uyumsuz olduğu 3 hastanın hasta bazlı analizinde de benzer şekilde serum CEA düzeyi için optimal kesme değeri bulunamadı ($p=0.584$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, PET/BT ve PET/MR görüntülemeleri sonrası ortalama $7,2 \pm 3$ aylık klinik takipleri incelendi. 10 hastada (%13) görüntülemeler sonrası cerrahi rezeksiyon veya biyopsi ile elde edilen histopatolojik sonuçları mevcuttu. Hastaların hastane sisteminde kayıtlı klinik takip notlarının incelenmesi veya hastaları takip eden klinisyenlere danışılarak dinamik karaciğer PET/MR görüntülemesinin sağladığı ek bilgiler ile klinik takip veya tedavi yaklaşımı deęiŐen hastalar kaydedildi. 78 hastanın 10'unda (%13) karaciğer PET/MR görüntülemesi sonucu klinik yaklaşımın değiştiği saptandı. 10 hastanın 3'ünde PET/BT görüntülerinde karaciğerde metastaz lehine değerlendirilen yanlış pozitif aktivite artıŐları kaydedildi. PET/MR ile bu hastaların 2'sinde hiç metastatik lezyon grlmedi ve hastaya tedavi veya cerrahi planlanmayarak tedavisiz takibe alındı. 1 hastada ise PET/BT'de metastaz lehine değerlendirilen aktivite artıŐının yanlış negatif olduğu, ancak karaciğerin başka iki segmentinde metastatik lezyonlar olduğu görüldü ve hastaya cerrahi rezeksiyon ile RFA uygulandı. 10 hastanın 5'inde PET/BT görüntülemede karaciğerde hiç

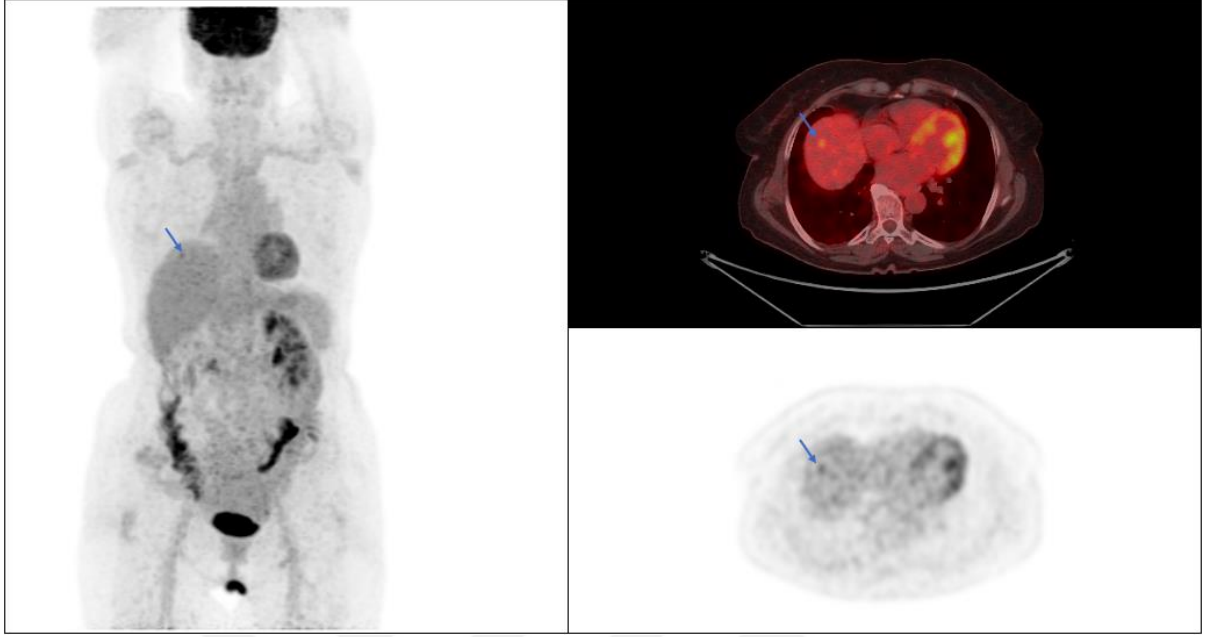
metastatik lezyon görülmezken PET/MR ile metastatik lezyonlar olduğu saptandı. Bunun üzerine tedavisiz takip kararı yerine 3 hastada kemoterapiye başlandı, 1 hastada cerrahi rezeksiyon yapıldı ve 1 hastada cerrahi rezeksiyon + RFA uygulandı. 10 hastanın 2'sinde PET/BT'de 1 veya 2 metastatik lezyon görülürken PET/MR ile karaciğerde multipl metastatik lezyon saptandı ve bu hastalara cerrahi rezeksiyon veya lokorejyonel tedavi yerine sistemik kemoterapi başlanmasına karar verildi. Klinik yaklaşımdaki değişiklikler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Karaciğer PET/MR Görüntüleme ile Klinik Yaklaşımdaki Değişiklikler

PET/BT sonucu	10 hasta (%13)	Hasta sayısı	PET/BT sonucuna göre klinik karar		Karaciğer PET/MR sonucuna göre klinik karar	
Yanlış Pozitif	3	2	Cerrahi/ Lokal tedavi		Tedavisiz takip	
		1	Yanlış segmente cerrahi / Lokal tedavi		Doğru segmentlere cerrahi + RFA	
Yanlış Negatif	5	3	Tedavisiz takip		Sistemik KT	
		2	Tedavisiz takip		Cerrahi / Cerrahi + RFA	
Gerçek Pozitif	2	1	1 lezyon	Cerrahi/ Lokal tedavi	Multipl lezyon	Sistemik KT
		1	2 lezyon			

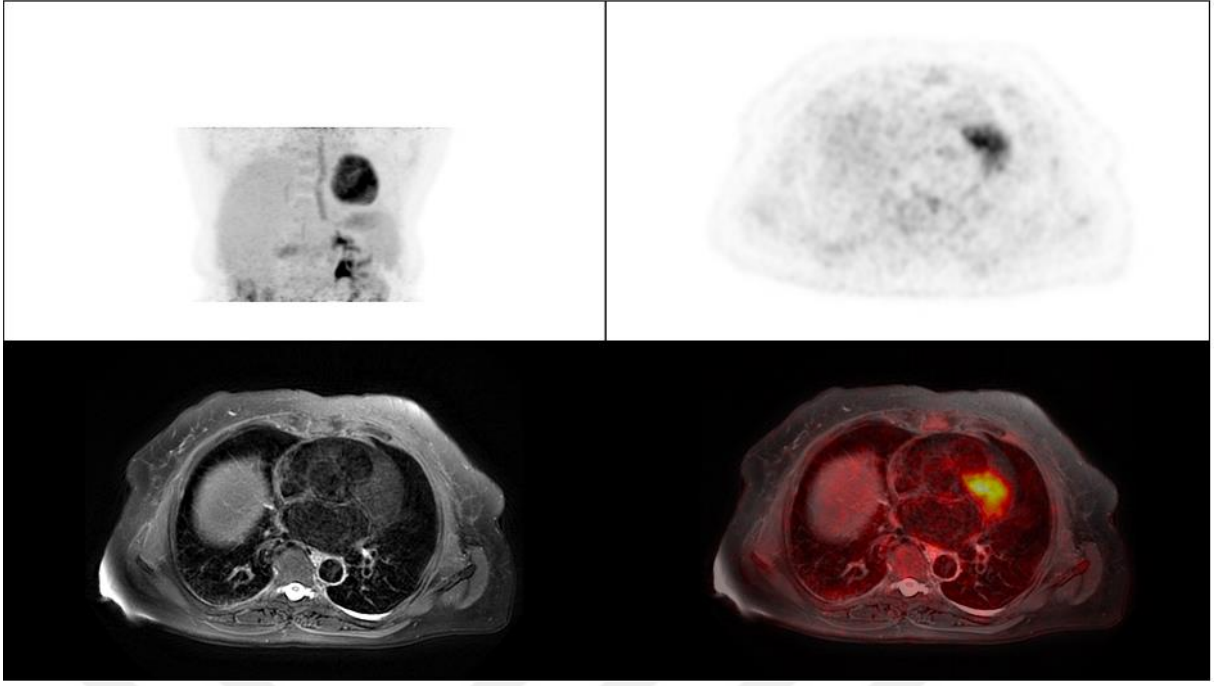
RFA: Radyofrekans ablasyon, KT: Kemoterapi

Şekil 5. İki Görüntüleme Yöntemi Uyumsuz Olan Hastanın PET/BT ve PET/MR Görüntüleri



Şekil 5.1. Yanlış Pozitif PET/BT Görüntüleri

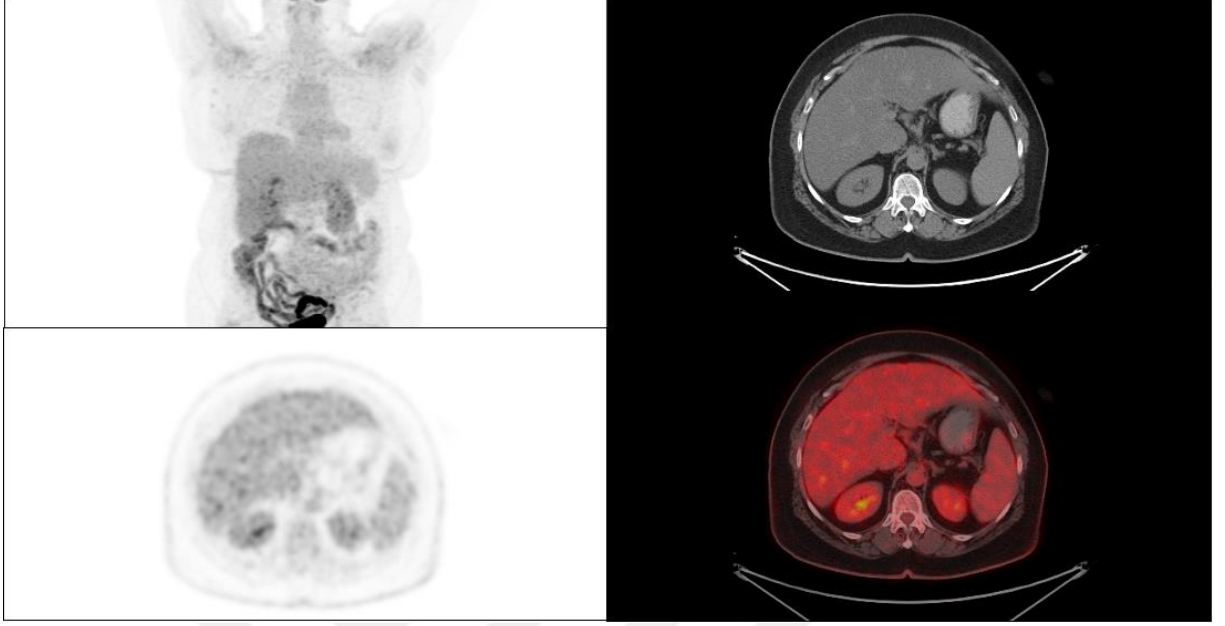
Tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülerinde karaciğer kubbe düzeyinde metastaz açısından pozitif olarak değerlendirilen fokal aktivite artışı (mavi ok) saptanan hastanın MIP, transaksiyel PET ve füzyon görüntüleri.



Şekil 5.2. Yanlış Pozitif Hastanın PET/MR Görüntüleri

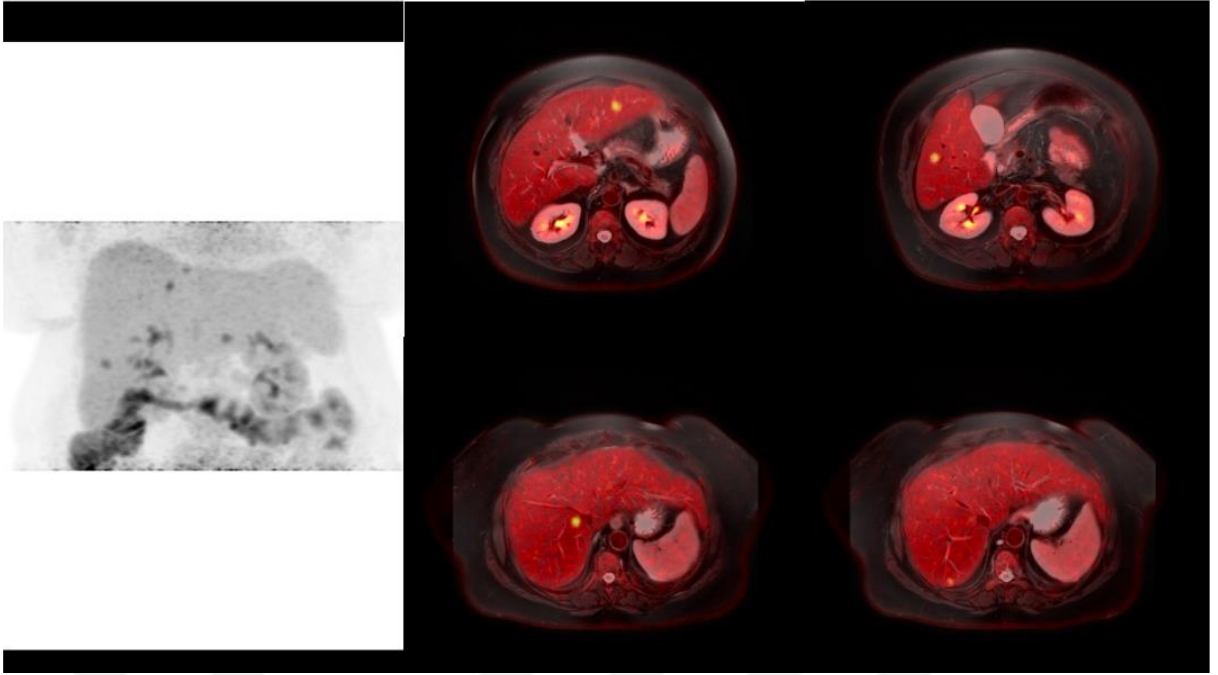
PET/BT görüntülerinde metastaz şüphesi olan hastanın karaciğer PET/MR görüntülerinde metastaz olmadığı gösterildi. Hastanın daha sonraki takip radyolojik görüntülemelerinde ve klinik değerlendirmelerinde PET/BT’de aktivite artışı görülen alan fokal yağlanma alanı olarak belirlendi.

Şekil 6. İki Görüntüleme Yöntemi Uyumsuz Olan Hastanın PET/BT ve PET/MR Görüntüleri



Şekil 6.1. Yanlış Negatif PET/BT Görüntüleri

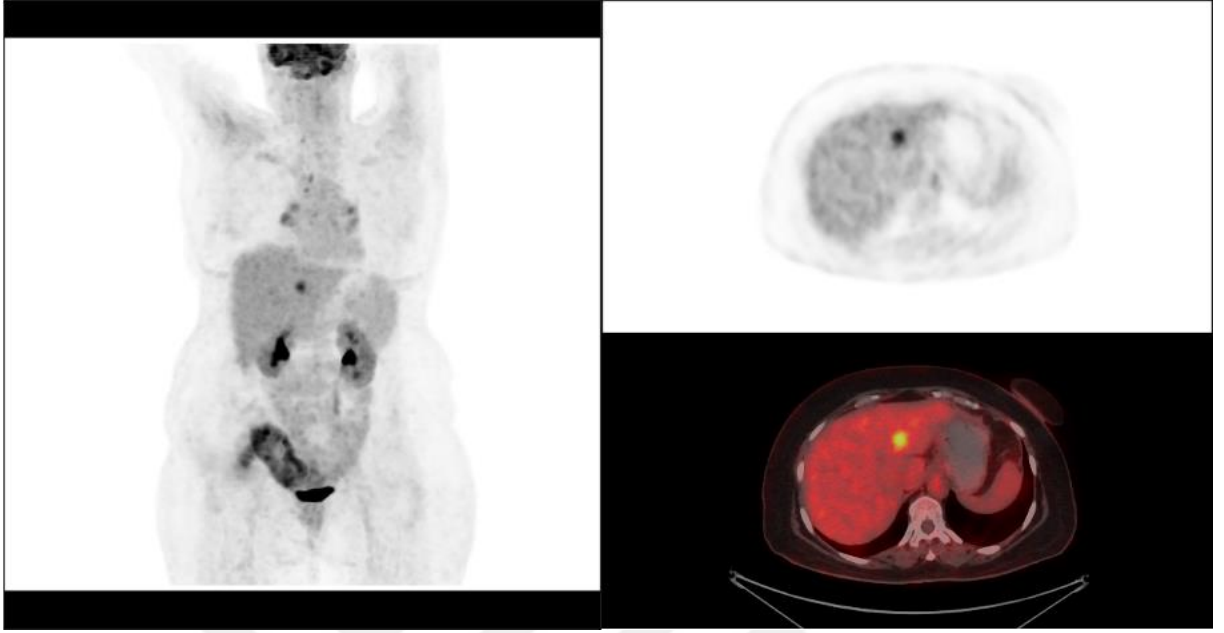
Hastanın; MIP, transaksiyel BT, PET füzyon görüntülerinde karaciğerde metastazla uyumlu lezyon görülmedi.



Şekil 6.2. Yanlış Negatif Hastanın PET/MR Görüntüleri

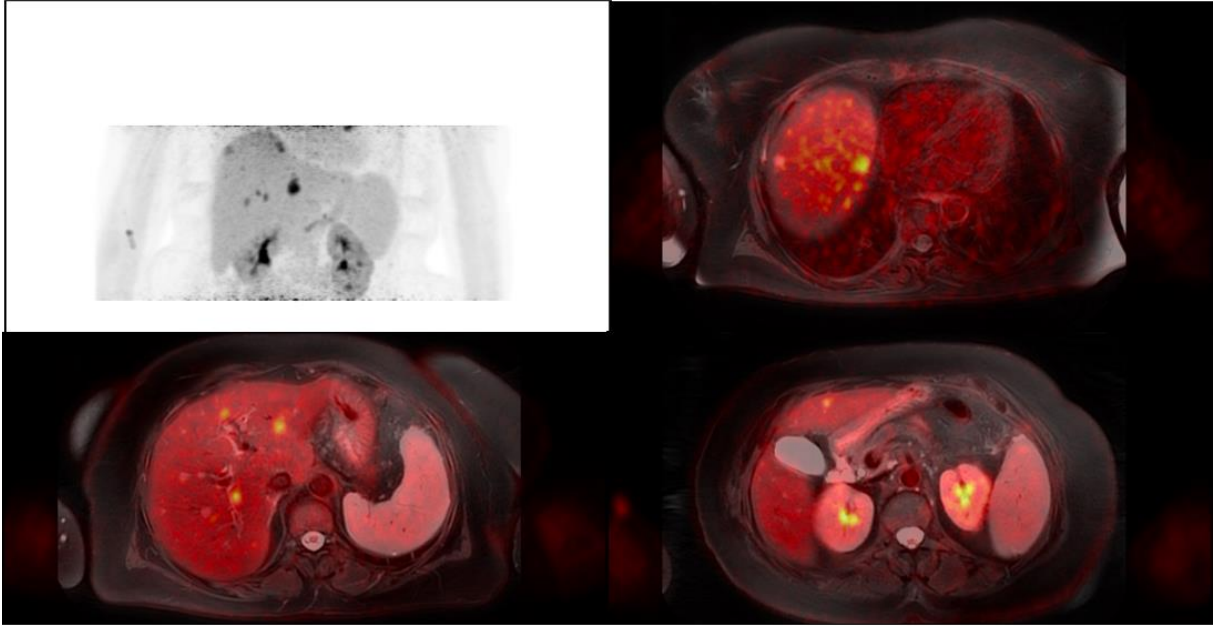
PET/BT görüntülerinde karaciğerde metastatik lezyon görülmeyen hastanın karaciğer PET/MR görüntülerinde değişik segmentlerde multipl metastatik lezyon saptandı.

Şekil 7. Hasta Bazında Uyumlu, Lezyon Bazında Uyumsuz Olan PET/BT ve PET/MR Görüntüleri



Şekil 7.1. Doğru Pozitif PET/BT Görüntüleri

F18-FDG PET/BT görüntülerinde karaciğerde 1 adet metastaz ile uyumlu lezyon saptanan hastanın MIP, transaksiyel PET ve füzyon görüntüleri.



Şekil 7.2. Doğru Pozitif Hastanın PET/MR Görüntüleri

PET/BT’de karaciğerde 1 adet metastazla uyumlu lezyon görülen hastanın karaciğer PET/MR görüntülerinde değişik segmentlerde multipl metastatik lezyon saptandı.

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kolorektal kanserli hastalarda tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülemeye ek olarak yapılan dinamik karaciğer F18-FDG PET/MR görüntülemenin karaciğer metastazlarını saptamadaki başarısını ve klinik karara etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre, hem hasta bazlı hem de lezyon bazlı analizde PET/MR ile metastatik lezyon saptama oranı PET/BT'ye göre anlamlı yüksekti. Özellikle; yeniden evreleme yapılacak olan, primer tümörü T3 evre, sağ veya sol kolon yerleşimli ve adenokarsinom histopatolojisine sahip, erkek hastalarda PET/MR ile PET/BT görüntülemenin karaciğer metastazı saptama oranı arasındaki fark anlamlı bulundu.

Çalışmamızda 78 hastada toplam 325 karaciğer lezyonu incelendi. PET/MR görüntüleme için metastatik lezyonları doğru saptama oranı 223/237 (%94), PET/BT ile 141/237 (%59) olarak saptandı. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$). Hasta bazlı değerlendirmede 78 hastanın 40'ında karaciğer metastazı saptandı. PET/MR ile 39/40 (%97) hastada ve PET/BT ile 31/40 (%77) hastada metastaz görüntülendi. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). Hem lezyon bazında hem de hasta bazında değerlendirmede PET/MR görüntülemenin, karaciğer metastazlarını saptamada tanısal performansı PET/BT görüntülemeden üstündü.

Lee ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada kolorektal kanser tanılı 55 hastada toplamda 98 karaciğer lezyonunu; multidedektör BT, tüm vücut PET, karaciğere spesifik kontrast (gadoksetik asit) ajanlı MR ve tüm vücut PET/MR görüntüleme ile değerlendirilmiş ve görüntüleme protokolü olarak önce tüm vücut PET/MR, ardından karaciğere spesifik kontrast ajan ile karaciğer PET/MR görüntüleme yapmıştır. Karaciğer metastazı saptanması açısından kontrastlı karaciğer PET/MR, multidedektör BT ve tüm vücut PET görüntülemeye göre daha yüksek tanısal performans göstermiştir. PET/MR'ın duyarlılığı tek başına kontrastlı MR görüntülemeden hafif yüksek bulursa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Karaciğer metastazı saptanması açısından hasta bazlı analizde PET/MR görüntülemenin duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %100; lezyon bazlı analizde ise sadece duyarlılık hesaplanarak %89 olarak bildirilmiştir. PET/MR görüntülemede 12/98 (%12) lezyon yanlış negatif olarak değerlendirilmiş, bunların çoğu 1 cm'den küçük lezyonlar, bir kısmı ise benign-malign ayrımı yapılamayan lezyon olarak tanımlanmıştır (119).

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli retrospektif bir çalışmada 79 hastada PET/MR, kontrastlı MR ve sadece PET görüntüleri karaciğer metastazı saptama başarısı açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada dahil edilen hastalarda en sık primer malignite kolorektal kanser (%56) olsa da primer karaciğer malignitesi (hepatoselüler karsinom,

kolanjioselüler karsinom) hariç çeşitli kanser türleri dahil edilmiştir. Hastalara tüm vücut PET/MR ve ardından kontrastlı (gadoterat meglumin veya gadoksetik asit) karaciğer PET/MR görüntüleme yapılmış ve sonuç olarak PET/MR, sadece PET ve MR görüntülemeye oranla daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermiştir. Ayrıca PET/MR ile diğer görüntülemelere oranla daha az sayıda lezyon belirsiz olarak sınıflandırılmıştır (120).

Sivesgaard ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kolorektal kanser tanılı 76 hastada karaciğer metastazı saptamada kontrastlı BT, karaciğer spesifik kontrastlı MR ve F18-FDG PET/BT görüntülemeleri karşılaştırılmıştır. Toplamda 260 metastatik lezyon belirlenmiş ve lezyon bazlı analizde kontrastlı MR görüntülemenin duyarlılığı kontrastlı BT ve PET/BT'den anlamlı oranda daha yüksek görülmüş; özgüllükleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada F18-FDG PET/BT'nin duyarlılığı %72, özgüllüğü %93 olarak bildirilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda F18-FDG PET/BT ile dinamik karaciğer PET/MR görüntüleri karşılaştırıldı ve hem lezyon bazlı hem de hasta bazlı analizde PET/MR görüntülemenin tanısal performansı, PET/BT'ye göre daha üstün bulundu. Hasta bazlı analizde PET/MR ve PET/BT görüntülemenin duyarlılıkları %97 ve %77, özgüllükleri ise %100 ve %94 olarak hesaplandı. Lezyon bazlı analizde PET/MR ve PET/BT görüntülemenin duyarlılıkları %94 ve %59, özgüllükleri ise %100 ve %96 olarak bulundu. PET/BT görüntülemesinde özgüllük literatürle uyumlu olarak yüksek bulunurken, duyarlılık özellikle lezyon bazlı analizde literatüre göre nispeten düşük saptandı. Bunun sebebi tüm vücut PET/BT'de sadece anatomik korelasyon amaçlı nispeten kalın kesitli, kontrastsız ve tanısal olmayan BT görüntüleme yapmamız olabilir. Eşlik eden BT görüntüleme tanısal amaçlı kontrastlı, ince kesitli yapılırsa duyarlılığın artması muhtemeldir.

Çalışmamızda PET/MR görüntülemesinde 14/325 (%4) lezyon yanlış negatif grupta yer aldı. Bu lezyonların hepsi 1 cm'nin altında milimetrik lezyonlardı. PET/MR görüntülemesinde difüzyon ağırlıklı görüntülerin değerlendirmeye dahil edilmemesi ve metastaz tanımlaması için sadece lezyonun hipermetabolik olmasını baz almamız nedeniyle PET rezolüsyonu sınırı altında kalan çok küçük boyutlu lezyonları saptayamamış olabiliriz.

Lee ve ark.'nın çalışmasında karaciğere spesifik kontrastlı ajanla PET/MR görüntüleme yapılmasına rağmen yanlış negatif oranının belirgin yüksek ve duyarlılığın bizim çalışmamıza göre düşük olmasının nedeni, çalışmaya yakın zamanda KT almış hastaların da dahil edilmesi ve bu hastalarda tedavi etkisine bağlı olarak lezyonların FDG tutulumunun canlı tümör dokusuna rağmen negatifleşmesi olabilir (122). Bizim çalışmamızda ise yakın zamanda KT almış ve tedavi yanıtı için görüntülemeye yönlendirilmiş hastalar dahil edilmedi, dinamik MR görüntülememizde karaciğere spesifik kontrast ajan kullanılmamasına rağmen duyarlılık

yüksek saptandı.

BT, MR ve F18-FDG PET/BT görüntülemesinde yüksek dereceli displastik nodül, kist, hemanjiyom, KT ilişkili sinüzoidal hasarlanma, total tümör nekrozu, organize abse gibi nedenlerle yanlış pozitif sonuçlar görülebilmektedir. Çalışmamızda PET/MR görüntülemesinde hiç yanlış pozitif sonuç bulunmazken PET/BT görüntülemesinde 3 lezyon yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Bu lezyonlardan birisi daha sonra yapılan takip dinamik MR görüntülemelerinde fokal yağlanma alanı olarak, bir diğeri ise post-operatif değişiklik alanı olarak tanımlandı. 3. lezyonun ise PET/BT görüntüsündeki artefaktan kaynaklandığı belirlendi. Bu lezyonların hepsini PET/MR doğru negatif olarak saptamıştı ve hastaların klinik ve radyolojik takiplerinde karaciğer metastazı görülmedi. Hastalarımızda 6 lezyon dinamik MR görüntülemesinde yanlış pozitif olarak sınıflandırıldı ve PET/MR bu lezyonları doğru negatif olarak gösterdi. 9 hastada ise PET/BT görüntüsünde karaciğerde hiç metastatik lezyon görülmezken bu hastaların 8'inde PET/MR'da metastatik lezyon olduğu görüldü. 1 hastada ise milimetrik boyutlu olması nedeniyle PET/MR bu lezyonu saptayamadı; dinamik MR görüntülemesinde metastaz şüphesi olan lezyon olarak tanımlandı. 3 ay sonraki kontrol görüntülemesinde lezyon PET/MR'da görünür hale geldi. PET/BT ve PET/MR görüntülemenin metastaz saptamada hasta bazında uyumlu olduğu hastaların 14'ünde PET/MR'da PET/BT'ye göre daha fazla sayıda lezyon tespit edildi. PET/BT'de görülemeyip PET/MR ile saptanabilen lezyonlar çoğunlukla 1 cm'nin altında küçük lezyonlardı. MR görüntülemenin daha yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde karaciğerdeki lezyonları göstermede BT'ye oranla üstün olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (123). Hasta ve lezyon bazında tanımlandığımız farklılıklar da bu bilgiyi desteklemektedir.

Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir çalışmada değişik kanser tanılarına sahip hastalarda PET/MR ve PET/BT görüntülemeleri karşılaştırılmış ve tanı doğruluğu %97,3 ve %83,9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle PET/MR'ın tanı doğruluğunun karaciğer ve beyin metastazlarında belirgin arttığı ve bunun hasta yönetiminde anlamlı fark yarattığı gösterilmiştir (124). Bir diğer çalışmada ise kolorektal kanser hastalarında evreleme ve yeniden evrelemede PET/BT ve PET/MR karşılaştırması yapılmış; ancak özellikle karaciğer metastazları değerlendirilmemiştir (125). Literatürde kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazı saptamada BT, MR, PET/MR karşılaştırması yapan çalışmalar mevcut olsa da bizim çalışmamız, bilindiği kadarıyla, kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazını saptamada hibrit yöntemler olan PET/MR ile PET/BT görüntülemeyi karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda hasta bazlı analizde PET/MR ve PET/BT görüntülemenin tanı doğruluğu %98 ve %85, lezyon bazlı analizde ise %95 ve %69 olarak bulunmuştur.

Daha önce de belirtildiği gibi tek başına MR, PET veya BT'nin karaciğer metastazı

saptamada kısıtlılıkları mevcuttur. Tek başına PET/BT küçük boyutlu lezyonlarda, tek başına MR ise metabolik bilgi veremediği için metastatik lezyonları saptamada yetersiz kalabilmektedir. PET/MR görüntüleme ile küçük lezyonlarda kontrastlı MR sayesinde, MR ile tanımlanamayan lezyonlarda ise metabolik bilgi sayesinde tanısal güç artmaktadır. Bu sayede PET/MR görüntülemenin hastaların klinik yönetimine önemli katkısı olabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda tüm vücut F18-FDG PET/BT'ye ek olarak alınan kontrastlı karaciğer PET/MR görüntüleme sayesinde hastaların %13'ünde klinik yaklaşımın değiştiği görülmüştür. Tedavi alan 39 kolorektal kanser hastasıyla yapılan retrospektif bir çalışmada hastalara tüm vücut PET/MR ve ayrıca karaciğer/pelvik PET/MR görüntüleri alınarak, standart görüntüleme yöntemleri (BT, MR, FDG PET/BT) ile karşılaştırılarak hastaların evrelemesinde olan değişiklikler saptanmıştır. Sonuç olarak PET/MR'ın klinik yaklaşımı %35.7 oranında değiştirdiği belirtilmiştir (96). Bir diğer çalışmada 51 kolorektal kanser hastasında tüm vücut PET/MR ve lezyon saptanan bölgeye yönelik ayrıca PET/MR görüntüleri alınarak kontrastlı BT ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak hastaların %21,6'sında klinik yaklaşımın değiştiği gözlenmiştir (95). Sadece rektum kanseri tanılı 36 hastada yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada ise hastalara tüm vücut PET/MR ve pelvik PET/MR görüntüleme yapılarak BT ile karşılaştırılmış, sonuç olarak hastaların %11'inde tedavi yaklaşımının değiştiği gösterilmiştir (126). Tüm bu çalışmalarda genel olarak PET/MR'ın kolorektal kanser evrelemesi üzerindeki etkisi ve bunun klinik yaklaşıma katkısı değerlendirilmiş olup, PET/MR görüntüleri çoğunlukla standart görüntüleme olarak tanımlanan BT ile karşılaştırılmıştır. F18-FDG PET/BT'nin kolorektal kanser evrelemesinde özellikle uzak metastaz saptamadaki başarısı ile genel olarak BT'den üstün olduğu bilinmektedir (127). Bu çalışmada, PET/MR'ın kolorektal kanserin evrelendirmesine katkısı araştırılmamıştır. Diğer çalışmalardaki genel değerlendirmenin aksine çalışmamızda kolorektal kanser hastalarında sadece karaciğerin PET/MR ile görüntülenmesinin PET/BT'ye kıyasla klinik yaklaşımı %13 hastada değiştirdiği bulunmuştur. Kolorektal kanser hastalarında klinik yaklaşımı değiştirmede karaciğer PET/MR, tüm vücut PET/BT'ye önemli bir katkı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki alt gruplar incelendiğinde cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede erkek hasta (%63) oranımız kadın (%37) hastalardan fazladır. PET/MR ile PET/BT görüntülemenin metastazları doğru saptama oranı arasındaki fark kadın hastalarda anlamlı bulunmazken, erkek hastalarda bu fark anlamlı görülmüştür. Kadınlarda daha sık olarak sağ kolon tümörü görülür ve daha geç saptanabildiği için daha agresif seyirlidir. Özellikle 65 yaş üstü kadınlarda mortalite erkeklerden yüksektir. Bizim çalışmamızdaki kadın hastalar, yaş ortalaması $58,7 \pm 11$ olarak nispeten genç yaş grubundaydı. Erkeklerde kolorektal kanser

görölme sıklığının daha fazla olması, özellikle sol kolon tümörü ve senkron ya da metakron karaciğer metastazının daha sık görölmesi, PET/MR ile karaciğer metastazı saptanmasında cinsiyetler arasında saptanan farkın nedeni olabilir (128,129).

Tümör yerleşim yerlerinden sağ kolon ve sol kolon tümörlerinin ikisinde de karaciğer metastazlarını saptamada PET/MR ve PET/BT görüntölme arasındaki fark anlamlıydı. Ancak rektum kanseri için bir fark bulunmadı. Sağ kolon ve sol kolon tümörleri, embriyolojik orijinlerinin farklı olması nedeniyle hastalık özellikleri, tedavi stratejileri ve sağ kalımları açısından benzer özelliklere sahip değildirler. Sağ kolon tümörleri, yerleşim yeri ve tümör morfolojisi nedeniyle sol kolona göre daha geç tespit edilir ve daha agresif seyirlidir. Genel olarak sağ kalım, sol kolon tümörlerinde daha iyidir. Sağ kolon tümörlerinde müsinöz karsinom tipi daha sıktır, TNM evresi daha ileri ve tümör diferansiyasyonu daha kötüdür (130). Sağ kolon tümörlerinde peritoneal metastaz daha sık görölürken, sol kolon tümörlerinde akciğer ve karaciğer metastazı daha çok görölür (131). Tüm bu farklılıklara rağmen, çalışmamızda hem sağ kolon hem de sol kolon için karaciğer metastazlarının saptanmasında PET/MR, PET/BT'den anlamlı olarak üstün bulundu. Ayrıca hastalarımızın daha büyük kesimi (%65) kolon kanseriydi. Kolon kanserinde karaciğer metastazı oranının rektum kanserinden yüksek olduğu bilinmektedir (132). Çalışmamızda da kolon kanseri tanılı hastalarda karaciğer metastazı saptanma oranı 27/51 (%59) iken rektum kanserinde 13/27 (%48) idi. Karaciğer metastazlı rektum kanseri tanılı hasta sayımız daha yüksek olsaydı belki anlamlı bir fark bulunabilirdi.

TNM evrelemesine göre erken evre olarak sınıflandırılan T1 ve T2 evre kolorektal kanserlerde uzak metastaz olasılığı düşük olduğundan rutinde F18-FDG PET/BT tetkiki önerilmemektedir. TNM evre I hastalarda karaciğer metastazı oranı %3,7; evre III hastalarda ise %30,4 olarak bildirilmiştir (129). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki T1 ve T2 evre tümörü olan hastalarda hiç karaciğer metastazı saptanmadı. TNM evrelemesi yapılabilen hastaların %50'si T3, %36'sı ise T4 evreydi. T3 evre tümörü olan hastalarda karaciğer metastazı saptamada PET/MR ile PET/BT görüntölmeleri arasındaki fark anlamlı bulundu. T4 evre hastalarda ise sadece 3 hastada karaciğer metastazı vardı ve iki görüntölme yöntemi arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni daha ileri evre hastalık nedeniyle mevcut karaciğer metastazlarının daha büyük boyutlu veya daha çok sayıda olması olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda yeniden evreleme nedeniyle görüntölmeye yönlendirilen hastalarda karaciğer metastazı saptamada PET/MR ile PET/BT görüntölme arasındaki fark anlamlı bulundu, evreleme grubunda ise fark görölmedi. Yeniden evreleme için yönlendirilen hastalar cerrahi veya diğer tedavilere rağmen takipte tümör belirteç yüksekliği veya radyolojik

görüntülemelerinde nüks/metastaz açısından şüpheli bulgu olan hastalardı. Dolayısıyla bu hastaların evreleme grubuna göre daha ileri evre olma ihtimali ve hastalarda karaciğer metastazı görülme ihtimali daha yüksektir. Yeniden evreleme grubunda PET/MR ile değerlendirme bu nedenle daha fazla katkıda bulunmuş olabilir.

Histopatolojik incelemeye göre adenokarsinom tanılı hastalarda karaciğer metastazı saptamada PET/MR ile PET/BT görüntüleme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, müsinöz karsinom tanılı hastalarda fark saptanmadı. Literatürde kolorektal kanserde müsinöz karsinom alt tipi sıklığı %10-20 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise bu orandan biraz daha az olarak %9 hastada müsinöz karsinom görüldü. Bilindiği gibi müsinöz karsinomda FDG PET duyarlılığı adenokarsinoma göre belirgin düşüktür (133). Ayrıca müsinöz karsinomda ve taşlı yüzük hücreli karsinomda karaciğer metastazı görülme sıklığı daha azdır (132). Literatür ile de uyumlu olarak adenokarsinom grubu için PET/MR istatistiksel olarak başarılı bir yöntemdir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastalarında prognostik açıdan optimal serum CEA kesme değeri olarak 6,15 ng/mL bildirilmiştir (134). Bir başka çalışmada ise rekürren hastalık değerlendirmesinde serum CEA ve F18-FDG PET/BT bulguları incelenmiş ve PET/BT'nin rekürrens saptadığı hastalarda optimal serum CEA kesme değeri 3,5 ng/mL olarak bulunmuştur (135). Bu çalışmada primer kolorektal kanser odağı opere olan hastalarda serum CEA değeri yüksek olan ve PET/BT ve PET/MR görüntüleri karaciğer metastazı açısından uyumsuz olan hastalar değerlendirildi. Lezyon bazlı ve hasta bazlı analizde PET/MR'ın PET/BT'ye göre daha duyarlı olup olmadığını öngörmeye serum CEA düzeyi için yapılan ROC analizinde hem duyarlılık hem özgüllüğün yüksek olduğu optimal bir kesme değeri bulunamadı. Bu gruptaki hasta ve lezyon sayısı az olduğu için anlamlı bir kesme değeri elde edilememiş olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile değerlendirme yapmak uygun olacaktır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklarımız mevcuttur. Başlıca kısıtlılık, değerlendirilen bazı alt gruplardaki (müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom vb.) hasta sayılarının istatistiksel analiz için yeterli sayıda olmamasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmaya dahil edilen hasta grubunun nispeten heterojen olmasıdır. Çalışmaya daha önce tedavi alan-almayan, primer tümörü opere olan-olmayan, karaciğer metastaz cerrahisi olan-olmayan gibi farklı klinik özelliklere sahip hastalar dahil edildi. Ancak bu hasta çeşitliliği bir nükleer tıp kliniğinin gerçekte olan hasta çeşitliliğini yansıttığı için çalışma sonuçlarının gerçek klinik uygulamalara uyarlanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, bilindiği kadarıyla, kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazı saptamak ve vücudun diğer bölgelerini değerlendirmek için tüm vücut F18-FDG PET/BT'ye

ek olarak karaciğer bölgesine yönelik kontrastlı karaciğer PET/MR görüntülemesi yapılan ilk çalışmadır. Literatürde mevcut F18-FDG PET/MR ile ilgili çalışmalarda görüntüleme tüm vücut PET/MR protokolüyle uygulanmıştır ve tüm vücut PET/BT ile tüm vücut PET/MR görüntülemenin karşılaştırılması yapılmıştır. Kolorektal kanser hastalarında genel olarak evrelemede PET/MR görüntülemenin başarılı olduğu gösterilmiştir. Primer tümörün lokal yayılımını, karaciğer metastazlarını ve küçük peritoneal metastazları değerlendirmede PET/MR başarılı olsa da özellikle 1 cm'den küçük akciğer metastazlarını değerlendirmede PET/BT kadar başarılı değildir (136). Akciğerler ikinci en sık görülen metastaz bölgesi olduğu için akciğerlerin doğru değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca tüm vücut PET/MR görüntüleme, tüm vücut PET/BT'den belirgin olarak daha uzun sürmektedir. Tüm vücut PET/BT yaklaşık 15-20 dakika sürmekteyken, tüm vücut PET/MR yaklaşık 60 dakika sürmektedir. Bu durum hastaların çekime toleransını azaltmakta ve hasta hareketi ihtimali de artmaktadır. Genel olarak tüm vücut PET/MR görüntüleme protokolünde standart sekanslarda görüntüleme yapılmaktadır ve özellikle incelenmek istenen bölgeye yönelik sekanslar protokole dahil değildir, karaciğere yönelik kontrastlı dinamik bir incelemeyi kapsamamaktadır. Bazı çalışmalarda bu dezavantajı aşmak için tüm vücut PET/MR ve ardından incelenmek istenen bölgeye yönelik (karaciğer PET/MR, pelvis PET/MR) kontrastlı PET/MR görüntüleri alınmıştır (95,119,120). Kontrastlı karaciğer veya pelvis PET/MR görüntüleme protokolleri de yaklaşık 30-40 dakika sürmektedir. Bu durumda görüntüleme süresi daha da uzamakta olup, hastalar için uygulaması zor bir protokol haline gelmektedir. Bu nedenle çalışmamızda FDG enjeksiyonunu takiben ortalama $61 \pm 0,01$ dakikada, yaklaşık 15-20 dakika süren tüm vücut PET/BT görüntülemesi yapıldı. PET/BT'yi takiben ortalama 81 ± 47 dakika sonra yaklaşık 30-40 dakika süren kontrastlı karaciğer PET/MR görüntülemesi yapıldı. Bu protokolde hastaların tüm vücut PET/MR görüntüleme protokolüne oranla toleransı daha iyiydi. Kolorektal kanser hastalarında F18-FDG PET/BT'nin akciğerleri değerlendirmede daha başarılı, lenf nodu veya diğer uzak organ metastazlarını değerlendirmede ise yeterli olduğu göz önüne alınarak tüm vücudun genel değerlendirilmesinde PET/BT tercih nedeni olmuştur. Ayrıca tüm vücut PET/MR protokollerinde karaciğere yönelik kontrastlı görüntüleme yapılamadığı için tüm vücut PET/BT'nin ardından kontrastlı karaciğer PET/MR görüntüsü alınarak, bölgeye yönelik tanısal değeri yüksek bir görüntüleme yapılmış olmaktadır. Bu protokolle PET/BT ile PET/MR görüntülemenin avantajlı yönleri kombine edilerek kolorektal kanser hastalarının değerlendirilmesinde hastalar için tolere edilebilen, yeterli ve başarılı bir görüntüleme protokolü oluşturulmuştur.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazlarını saptamada PET/MR görüntüleme PET/BT görüntülemeden daha başarılıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre karaciğer metastazlarını saptamada iki görüntüleme yöntemi arasındaki fark özellikle; yeniden evreleme grubunda, primer tümörü T3 evre olan, sağ veya sol kolon yerleşimli ve adenokarsinom histopatolojisine sahip, erkek hastalarda anlamlıdır. Tüm vücut F18-FDG PET/BT görüntülemeye ek olarak yapılan karaciğer PET/MR görüntüleme hastaların tedavi yaklaşımını değiştirme potansiyeline sahiptir.



9. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;0(0):1–41.
2. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145–64.
3. Okholm C, Mollerup TK, Schultz NA, Strandby RB, Achiam MP. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer. *Dan Med J.* 2018;65(12):1–6.
4. Oki E, Ando K, Nakanishi R, Sugiyama M, Nakashima Y, Kubo N, et al. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(3):167–75.
5. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4067–75.
6. Adam R., De Gramont A, Figuera J. et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist.* 2012;17:1225–1239.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422.
8. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *Eur J Radiol.* 2017;97(March):76–82.
9. Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):S234–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.012>.
10. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(11):1739–49. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2664-9>.

11. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Update on the role of imaging in management of metastatic colorectal cancer. *Radiographics*. 2014;34(7):1908–28.
12. Van Kessel CS, Buckens CFM, Van Den Bosch MAAJ, Van Leeuwen MS, Van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2805–13.
13. Scurr ED, Collins DJ, Temple L, Karanjia N, Leach MO, Koh DM. Appearances of colorectal hepatic metastases at diffusion-weighted MRI compared with histopathology: Initial observations. *Br J Radiol*. 2012;85(1011):225–30.
14. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Cappelli A, Serra C, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: Results of the PROMETEO-01 study. *Br J Cancer*. 2014;111(4):667–73.
15. Crimi F, Vallengia S, Baffoni L, Stramare R, Lacognata C, Spolverato G, et al. [18F]FDG PET/MRI in rectal cancer. *Ann Nucl Med*. 2021;35(3):281–90. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01580-0>.
16. Hong SB, Choi SH, Kim KW, Park SH, Kim SY, Lee SJ, et al. Diagnostic performance of [18F]FDG-PET/MRI for liver metastasis in patients with primary malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3553–63.
17. Steele, Scott R.; Church, James M.; Delaney, Conor P.; Hull T. *Cleveland Clinic Illustrated Tips and Tricks in Colon and Rectal Surgery*. 2021. 1267 p.
18. Sagar P., Hill A.G. , Knowles C.H., Post S., Bemelman W.A. RPL. Keighley & Williams' *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, Fourth Edition. 2019.
19. Basak M, Akan D. Karaciğerin ve Safra Yollarının Radyolojik Anatomisi. *Türk Radyoloji Semin*. 2016;3(3):336–48.
20. Vasen HFA. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:113–26.
21. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375–381. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.016>.

22. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: Molecular features of adipose tissue. *J Transl Med.* 2016;14(1):1–12.
23. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(10):2406–15.
24. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):6026–31.
25. Song M. , Garrett W.S. CAT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244–1260.
26. Arem H., Moore S.C., Park Y., Ballard-Barbash R., Hollenbeck A. LM. Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(2):423–31.
27. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci.* 2013;14(8):16365–85.
28. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, Diehl F, Beerenwinkel N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(11):4283–8.
29. Jass JR. Hyperplastic Polyps and Colorectal Cancer: Is There a Link? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1–8. [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(03\)00284-2](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(03)00284-2).
30. McCullough A. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Yearb Pathol Lab Med.* 2013;2013(7407):295–6.
31. Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol.* 2014;42(1):124–39.
32. Yamauchi M., Morikawa T., Kuchiba A., Imamura Y., Rong Qian Z. NR. Assessment of Colorectal Cancer Molecular Features along Bowel Subsites Challenges the Conception of Distinct Dichotomy of Proximal vs. Distal Colorectum. *Gut.* 2012;61(6):847–854.

33. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: Clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun.* 2019;39(1):1–13. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0361-0>.
34. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J.* 2010;33(1):51–7.
35. De Mello MRSP, Moura SF, Muzi CD, Guimarães RM. Clinical evaluation and pattern of symptoms in colorectal cancer patients. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(2):131–6.
36. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5086–96.
37. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687–96.
38. Van Gossum André, Munoz Navas Miguel, Fernandez-Urien Inaqui, Carretero Cristina, Gay Gérard, Delvaux Michel, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancers. *Cancéro Dig.* 2009;361(3).
39. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology.* 2015;148(5):948-957.e2.
40. Pasha SF. Applications of Colon Capsule Endoscopy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(5):1–7.
41. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2011;259(2):393–405.
42. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1747–63.
43. Vatandoost N, Ghanbari J, Mojaver M, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Nedaeinia R, et al. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(2):341–51. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-015-1928-z>.

44. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology*. 2007;51(4):555–6.
45. Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, Shimada Y. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: A comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Co. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(4):321–8.
46. Van De Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e1-1.e34.
47. Quirke P, West NP, Nagtegaal ID. EURECCA consensus conference highlights about colorectal cancer clinical management: The pathologists expert review. *Virchows Arch*. 2014;464(2):129–34.
48. Yang J, Peng JY, Chen W. Synchronous colorectal cancers: A review of clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis. *Dig Surg*. 2012;28(5–6):379–85.
49. Flor N, Ceretti AP, Luigiano C, Brambillasca P, Savoldi AP, Verrusio C, et al. Performance of CT colonography in diagnosis of synchronous colonic lesions in patients with occlusive colorectal cancer. *Am J Roentgenol*. 2020;214(2):348–54.
50. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MHGM, de Lange-de Klerk ESM, et al. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1324–32.
51. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9666):811–20.
52. Pettersson D, Cederniark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(4):580–7.
53. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633–40.

54. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821–8.
55. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
56. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24:vi64–72.
57. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: A population-based study. *Cancer*. 2007;109(4):718–26.
58. Hou W, Zhu X. Extra vascular interventional treatment of liver cancer, present and future. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):335–41.
59. Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, Hassanain M. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):567–81.
60. Al Bandar MH, Kim NK. Current status and future perspectives on treatment of liver metastasis in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2017;37(5):2553–64.
61. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer Guideline Version 2.2021. *NCCN Guidel*. 2021;Version 2.(Colon Cancer).
62. Sharma S, Camci C, Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: An update. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(6):570–80.
63. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: Challenging the concept of unresectability - A systematic review. *Int J Surg*. 2015;13:280–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.008>.
64. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246(2):183–91.

65. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G V., Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J*. 1993;306(6880):752–5.
66. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013–9.
67. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663–71.
68. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 1998;228(2):201–8.
69. Lee BC, Lee HG, Park IJ, Kim SY, Kim KH, Lee JH, et al. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. *Med (United States)*. 2016;95(39).
70. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: A prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1358–64.
71. Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA, Lam MGEH, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: A structured meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19(4):951–9.
72. Stubbs RS, Wickremesekera SK. Selective internal radiation therapy (SIRT): A new modality for treating patients with colorectal liver metastases. *Hpb*. 2004;6(3):133–9.
73. Van Heijningen EMB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, Ter Borg F, et al. Features of adenoma and colonoscopy associated with recurrent colorectal neoplasia based on a large community-based study. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1410–8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.002>.
74. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami H-O, Bretthauer M. Long-Term Colorectal-Cancer Mortality after Adenoma Removal. *N Engl J Med*. 2014;371(9):799–807.

75. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer Guideline Version 1.2021. NCCN Guidel. 2021;Version 1(Rectal Cancer).
76. Choi EK, Yoo IR, Park HL, Choi HS, Han EJ, Kim SH, et al. Value of Surveillance 18F-FDG PET/CT in Colorectal Cancer: Comparison with Conventional Imaging Studies. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012;46(3):189–95.
77. Zhang Y, Feng B, Zhang GL, Hu M, Fu Z, Zhao F, et al. Value of 18F-FDG PET-CT in surveillance of postoperative colorectal cancer patients with various carcinoembryonic antigen concentrations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6608–14.
78. Marashdeh WM, Al-Mugbel KM, Alebbini MM, Tashtoush AG, Alghzawi AA, Al-Omari MH, et al. Pitfalls and value of organ specific approach in evaluating indeterminate lesions detected on CT in colorectal cancer by [F18] FDG PET/CT. *Eur J Radiol*. 2020;7(August):100264. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100264>.
79. Monteil J, Le Brun-Ly V, Cachin F, Zasadny X, Seitz JF, Mundler O, et al. Comparison of 18FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: A randomised prospective study. *Dig Liver Dis*. 2021;53(2):231–7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.012>.
80. Sobhani I, Itti E, Luciani A, Baumgaertner I, Layese R, André T, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: An open-label multicentre randomised trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):931–7.
81. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(6). <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-016-0403-7>
82. Baeßler B, Maintz D, Persigehl T. Imaging procedures for colorectal cancer. *Visc Med*. 2016;32(3):166–71.
83. Glimelius B, Beets-Tan R, Blomqvist L, Brown G, Nagtegaal I, Páhlman L, et al. Mesorectal fascia instead of circumferential resection margin in preoperative staging of rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2142–3.
84. Kim H, Lim JS, Choi JY, Park J, Chung YE, Kim MJ, et al. Rectal cancer: comparison of accuracy of local-regional staging with two- and three-dimensional preoperative 3-T MR imaging. *Radiology*. 2010;254(2):485–92.

85. de Souza GD, Souza LRQ, Cuenca RM, Vilela VM, Santos BE de M, de Aguiar FS. Pre- and postoperative imaging methods in colorectal cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):2–6.
86. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FCH, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: A multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2224–31.
87. Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(6):859–67.
88. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. *Nucl Med Mol Imaging.* 2014;AJR 2014(203):1109–1119.
89. Murcia Duréndez MJ, Frutos Esteban L, Luján J, Frutos MD, Valero G, Navarro Fernández JL, et al. The value of 18F-FDG PET/CT for assessing the response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):91–7.
90. Amthauer H, Denecke T, Rau B, Hildebrandt B, Hünnerbein M, Ruf J, et al. Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: Correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(6):811–9.
91. Avallone A, Aloj L, Caracò C, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, et al. Early FDG PET response assessment of preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: Correlation with long-term outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1848–57.
92. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *Am J Roentgenol.* 2010;194(3):766–71.

93. Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp M V., et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. *World J Surg Oncol.* 2007;5:1–8.
94. Catalano OA, Coutinho AM, Sahani D V., Vangel MG, Gee MS, Hahn PF, et al. Colorectal cancer staging: comparison of whole-body PET/CT and PET/MR. *Abdom Radiol.* 2017;42(4):1141–51.
95. Kang B, Lee JM, Woo S, Kang B, Jm L, Ys S, et al. Added Value of Integrated Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Colorectal Cancer: Comparison With Contrast-Enhanced MDCT. *AJR.* 206:10–20.
96. Amorim BJ, Hong TS, Blaszkowsky LS, Ferrone CR, Berger DL, Bordeianou LG, et al. Clinical impact of PET/MR in treated colorectal cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(11):2260–9.
97. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver me. *Health Technol Assess (Rockv).* 2013;17(16):7–243.
98. Ellebæk SB, Frstrup CW, Mortensen MB. Intraoperative Ultrasound as a Screening Modality for the Detection of Liver Metastases during Resection of Primary Colorectal Cancer-A Systematic Review. *Ultrasound Int Open.* 2017;3(2):E60–8.
99. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065–72.
100. Hazhirkarzar B, Khoshpouri P, Shaghghi M, Ghasabeh MA, Pawlik TM, Kamel IR. Current state of the art imaging approaches for colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(1):35–48.
101. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, Halberg RB, et al. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes. *Abdom Imaging.* 2015;40(7):2331–7.

102. Rao SX, Lambregts DMJ, Schnerr RS, Van Ommen W, van Nijnatten TJA, Martens MH, et al. Whole-liver CT texture analysis in colorectal cancer: Does the presence of liver metastases affect the texture of the remaining liver? *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(6):530–8.
103. Chun YS., Vauthey J., Boonsirikamchai P., Maru DM., Kopetz S. M. Association of computed tomography morphological criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA*. 2009;302(21):2338–2344.
104. Cho JY, Lee YJ, Han HS, Yoon YS, Kim J, Choi Y, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of small hepatic lesions in patients with colorectal cancer. *World J Surg*. 2015;39(5):1161–6.
105. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aubé C, Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4595–615. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4250-5>.
106. Zech CJ, Justo N, Lang A, Ba-Ssalamah A, Kim MJ, Rinde H, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. *Eur Radiol*. 2016;26(11):4121–30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4271-0>.
107. Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO. Colorectal liver metastases: State of the art imaging. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1185–93.
108. Cheung HMC, Karanickolas PJ, Hsieh E, Coburn N, Maraj T, Kim JK, et al. Late gadolinium enhancement of colorectal liver metastases post-chemotherapy is associated with tumour fibrosis and overall survival post-hepatectomy. *Eur Radiol*. 2018;28(8):3505–12.
109. Cheung HMC, Karanickolas PJ, Coburn N, Seth V, Law C, Milot L. Delayed tumour enhancement on gadoxetate-enhanced MRI is associated with overall survival in patients with colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2019;29(2):1032–8.
110. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DMJ, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis: Imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1560–71.

111. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1237–50.
112. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases - Comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(7):1323–9.
113. Scarsbrook AF. BS. PET-CT in the UK: Current status and future directions. *Clin Radiol*. 2016;71(7):673–90.
114. Xia Q, Liu J, Wu C, Song S, Tong L, Huang G, et al. Prognostic significance of 18FDG PET/CT in colorectal cancer patients with liver metastases: A meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2015;15(1):1–9. <http://dx.doi.org/10.1186/s40644-015-0055-z>.
115. Chiu KWH, Lam KO, An H, Cheung GTC, Lau JKS, Choy TS, et al. Long-term outcomes and recurrence pattern of 18F-FDG PET-CT complete metabolic response in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A lesion-based and patient-based analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–10.
116. Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: Tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. *J Nucl Med*. 2012;53(6):928–38.
117. Yeoh E, Miles K. Simultaneous positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the detection and characterisation of liver lesions in patients with colorectal cancer: A pictorial review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(5):624–9.
118. Brendle C, Schwenzer NF, Rempp H, Schmidt H, Pfannenberger C, la Fougère C, et al. Assessment of metastatic colorectal cancer with hybrid imaging: comparison of reading performance using different combinations of anatomical and functional imaging techniques in PET/MRI and PET/CT in a short case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):123–32.
119. Lee DH, Lee JM, Hur BY, Joo I, Yi NJ, Suh KS, et al. Colorectal cancer liver metastases: Diagnostic performance and prognostic value of pet/mr imaging. *Radiology*. 2016;280(3):782–92.

120. Zhang C, O'Shea A, Parente CA, Amorim BJ, Caravan P, Ferrone CR, et al. Evaluation of the Diagnostic Performance of Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance for the Diagnosis of Liver Metastases. *Invest Radiol*. 2021;Publish Ah(00):0–7.
121. Sivesgaard K, Larsen LP, Sørensen M, Kramer S, Schlander S, Amanavicius N, et al. Diagnostic accuracy of CE-CT, MRI and FDG PET/CT for detecting colorectal cancer liver metastases in patients considered eligible for hepatic resection and/or local ablation. *Eur Radiol*. 2018;28(11):4735–47.
122. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8713–6.
123. Granata V, Fusco R, de Lutio di Castelguidone E, Avallone A, Palaia R, Delrio P, et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):129.
124. Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, Tamandl D, Beyer T, Hoeller C, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):51–60.
125. Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1415–25.
126. Crimi F, Spolverato G, Lacognata C, Garieri M, Cecchin D, Urso ED, et al. 18F-FDG PET/MRI for Rectal Cancer TNM Restaging After Preoperative Chemoradiotherapy: Initial Experience. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(3).
127. 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.
128. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5167–75.

129. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244(2):254–9.
130. Hsu YL, Lin CC, Jiang JK, Lin HH, Lan YT, Wang HS, et al. Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location. *Int J Biol Markers.* 2019;34(1):47–53.
131. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 Patients With Right- and Left-Sided Colon Cancer: Differences in Epidemiology, Perioperative Course, Histology, and Survival. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1).
132. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:1–9. <http://dx.doi.org/10.1038/srep29765>.
133. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: Correlation of FDG uptake with histopathologic features. *Am J Roentgenol.* 2000;174(4):1005–8.
134. Kamphues C, Andreatos N, Kruppa J, Buettner S, Wang J, Sasaki K, et al. The optimal cut-off values for tumor size, number of lesions, and CEA levels in patients with surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2021;123(4):939–48.
135. Chiaravalloti A, Fiorentini A, Palombo E, Rinino D, Lacanfora A, Danieli R, et al. Evaluation of recurrent disease in the re-staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET/CT: Use of CEA and CA 19-9 in patient selection. *Oncol Lett.* 2016;12(5):4209–13.
136. Sawicki LM, Grueneisen J, Buchbender C, Schaarschmidt BM, Gomez B, Ruhlmann V, et al. Comparative performance of 18F-FDG PET/MRI and 18F-FDG PET/CT in detection and characterization of pulmonary lesions in 121 oncologic patients. *J Nucl Med.* 2016;57(4):582–6.