



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**REKTUM KANSERİNDE VOLÜMETRİK F-18 FDG PET/BT  
PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ:  
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

**Dr. Gökçe BELGE BİLGİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2020**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

REKTUM KANSERİNDE VOLÜMETRİK F-18 FDG PET/BT  
PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ:  
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Dr. Gökçe BELGE BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ

Bursa – 2020

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>iv</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Rektum Anatomisi</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Rektumun Komşulukları</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Rektumun Histolojisi</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Rektum Kanseri</b> .....	<b>7</b>
a) Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri .....	7
b) Etiyolojisi.....	7
c) Karsinogenez .....	8
d) Histopatolojik Subtipleri ve Sınıflandırma .....	9
f) Evreleme.....	11
g) Yayılım.....	14
h) Prognoz.....	14
<b>5. Rektum Kanserinde Diyagnostik Yöntemler</b> .....	<b>16</b>
b) Endoskopik tetkikler:.....	16
c) Baryumlu Tetkikler: .....	16
d) Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	16
e) Endorektal Ultrasonografi (ERUS) .....	18
f) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	20
g) Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) .....	21
<b>6. Rektum Kanseri Tedavisi</b> .....	<b>31</b>
a) Cerrahi Tedavi .....	31
b) Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT) .....	32
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>34</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>38</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>50</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>62</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>64</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>65</b>

## ÖZET

Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmada rektum kanseri hastalarında tedavi öncesi dönemde yapılan F-18 FDG PET/BT'deki hesaplanan volümetrik parametrelerin sağkalım ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Kasım 2011 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT yapılmak üzere başvuran 112 retrospektif olarak incelendi. Metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizi (TLG), SUVmax ve SUVmean iş istasyonunda hesaplandı. Genel sağkalım, lokal rekürrens ve progresyonsuz sağkalımın ayrı ayrı klinik (yaş, pT, pN) ve PET parametreleri (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) ile ilişkisi tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde incelendi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak belirlendi.

Takip süresince ( $27.1 \pm 17.9$  ay) hastalardan 13'ünde (%11.6) ex, 27'sinde (%24.1) metastaz ve 8'inde (%7.1) lokal rekürrens saptandı. TLG (HR 0.955 %95 CI 0.920-0.993,  $p=0.001$ ) ve yaş (HR 0.955 %95 CI 0.920-0.993,  $p=0.020$ ) ise hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde uzak metastaz için prediktif değere sahip olduğu belirlendi. Kaplan-Meier analizinde ise TLG (log rank  $p=0.019$ ), MTV (log rank  $p=0.035$ ) ve SUVmax (log rank  $p=0.007$ ) progresyonsuz sağkalım için anlamlı idi. MTV (HR 1.011 %95 CI 1.005-1.017,  $p<0.001$ ) ve yaş (HR 0.904 %95 CI 0.849-0.963,  $p=0.002$ ) ise hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Kaplan-Meier analizinde, SUVmax (log rank  $p=0.018$ ) ve MTV (log rank  $p=0.046$ ) genel sağkalım için anlamlı bulundu.

Çalışmamızda tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'nin metastatik olmayan rektum kanserinde volümetrik parametreler olan TLG ve MTV'nin

sağkalım için prognostik belirteçler olabileceği öngörmekle beraber bu konuda kesin bir sonuca ulaşabilmek için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Rektum kanseri, Volümetrik PET parametreleri, F-18 FDG PET/BT.

## **SUMMARY**

### **PROGNOSTIC VALUE OF VOLUMETRIC F-18 FDG PET / CT PARAMETERS IN RECTUM CANCER**

In this thesis study, it was aimed to determine the relationship between the survival and the volumetric pretreatment F-18 FDG PET / CT parameters in rectal cancer patients.

F-18 FDG PET / CT scans of the rectal cancer patients, which performed in the Bursa Uludag University Nuclear Medicine department, retrospectively screened. Between November 2011 and May 2018, there were 112 rectal cancer patients with pretreatment F-18 FDG PET / CT. Metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), SUVmax, and SUVmean were calculated at the workstation. The relationship between overall survival, local recurrence, and progression-free survival with individual clinical (age, pT, pN) and PET parameters (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) were examined in univariate and multivariate Cox regression analysis. Survival curves were determined using the Kaplan-Meier method.

During follow-up ( $27.1 \pm 17.9$  months) period, 13 (11.6%) patients died. Metastasis occurred in 27 (24.1%) cases and 8 (7.1%) patients diagnosed with local recurrence. TLG (HR 0.955 95% CI 0.920-0.993,  $p=0.001$ ) and age (HR 0.955 95% CI 0.920-0.993,  $p=0.020$ ) were determined to have predictive value for distant metastasis in both univariate and multivariate analyzes. In Kaplan-Meier analysis, TLG (log rank  $p=0.019$ ), MTV (log rank  $p=0.035$ ) and SUVmax (log rank  $p=0.007$ ) were significant for progression-free survival. MTV (HR 1.011 95% CI 1.005-1.017,  $p<0.001$ ) and age (HR 0.904% 95 CI 0.849-0.963,  $p= 0.002$ ) were

found to be independent risk factors for overall survival in both univariate and multivariate analysis. In the Kaplan-Meier analysis, SUVmax (log rank  $p=0.018$ ) and MTV (log rank  $p=0.046$ ) were found significant for overall survival.

Our thesis study suggests that pretreatment TLG and MTV, which are volumetric parameters, can be used as prognostic markers for survival in non-metastatic rectal cancer. Further studies and randomized clinical trials are still needed to reach a definitive conclusion in this regard.

**Keywords:** Rectal cancer, Volumetric PET parameters, F-18 FDG PET/CT.

## GİRİŞ VE AMAÇ

KRK (Kolonrektal kanser) Avrupa'da tüm kanserler arasında ikinci sırada görülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN (Global cancer incidence, mortality and prevalence) veritabanına göre erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanserdir (2). Ülkemizde ise her iki cinsiyette sıklık bakımından üçüncü sırada yer almaktadır (3).

İnsidansındaki artışa karşın bireyselleşmiş ve multidisipliner tedavi yaklaşımları sayesinde mortalite oranları giderek azalmakta ve yaşam süreleri git gide artmaktadır. Son verilere göre metastatik hastalar için genel sağkalım süresi ortalama 30 aydır (4). Ancak belirtmek gerekir ki rektum kanserinden kaynaklanan çok sayıda ölüm, kolon kanseri olarak yanlış sınıflandırılmakta olup kolon ve rektum kanserleri için mortalite oranları genellikle birlikte değerlendirilmektedir (5). İnsidansına bakıldığında rektum kanseri, kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır olup en sık lokalizasyonlardan biridir (5).

Rektumun özellikle diğer pelvik organlarla yakın komşuluğu nedeniyle normal anal sfinkter ve genitoüriner fonksiyonları sürdürmek açısından morbiditeyi en aza indiren ve yüksek yaşam kalitesi sunan tedavi yaklaşımları önem taşır. Tedavi stratejisi multidisipliner yaklaşım ile hastanın yaş, komorbidite ve en önemlisi primer veya metastatik hastalık derecesine göre belirlenmektedir (4,6).

F-18 FDG PET/BT (Flor-18 Fluoro-Deoksi-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi), tümör hücrelerinin fazla glukoz tüketmesi esasına dayanarak tek seferde tüm vücudun metabolik ve anatomik görüntülemesine olanak sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (7,8). F-18 FDG PET/BT özellikle; tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, uygun tedaviler sonrasında nüks veya metastaz varlığı şüphesinde yeniden evrelemede, tedavi sonrası rezidü doku kontrolünde ve nedeni açıklanamayan tümör marker yüksekliğinde (CEA,



CA 19-9 vs) kullanılmaktadır (9). Genel anlamda KRK hastalarında evrelemede F-18 FDG PET/BT incelemesinin yeri tartışmalıdır (10,11). Ancak diğer görüntüleme metodları kullanılarak yapılan evreleme sonrası lokal ileri rektum kanserinde ise F-18 FDG PET/BT tümör lokalizasyonunun belirlenerek biyopsi alınacak ve RT (radyoterapi) uygulanacak alanın değerlendirmesinde preoperatif dönemde sıklıkla başvurulmaktadır (12-14).

F-18 FDG PET/BT değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre; tümör içerisindeki en yoğun aktivite tutulumu yani standardize edilmiş maksimum aktivite tutulum değeri olan SUVmax'tır. SUVmax'ın özellikle özofagus kanserinde ve mide kanseri gibi gastrointestinal kanserler de dahil olmak üzere çeşitli malign tümörlerde sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir (15-23). KRK'lerde ise SUVmax ile sağkalım ilişkisi tartışmalıdır. TLG (total lezyon glikolizi) ve MTV (metabolik tümör volümü) gibi volümetrik parametrelerin sadece tek bir piksele ait ölçümdense tümörün tamamını ve bununla birlikte varsa metastatik lezyonları da içeren tüm vücut tümör yükünü birlikte değerlendirmesi umut verici olup sağkalım üzerine yapılan birçok çalışmaya konu olmasına neden olmuştur. Yapılan bu araştırmalarda TLG ve MTV'nin rektum için prognostik değerini destekleyen pekçok yayın mevcuttur (24-29).

Uzmanlık tezi olarak seçilen bu çalışmanın amacı lokal ileri rektum kanserinde tedavi öncesi dönemdeki volümetrik F-18 FDG PET/BT parametrelerinin sağkalıma etkisini araştırmaktır.

## **1. Rektum Anatomisi**

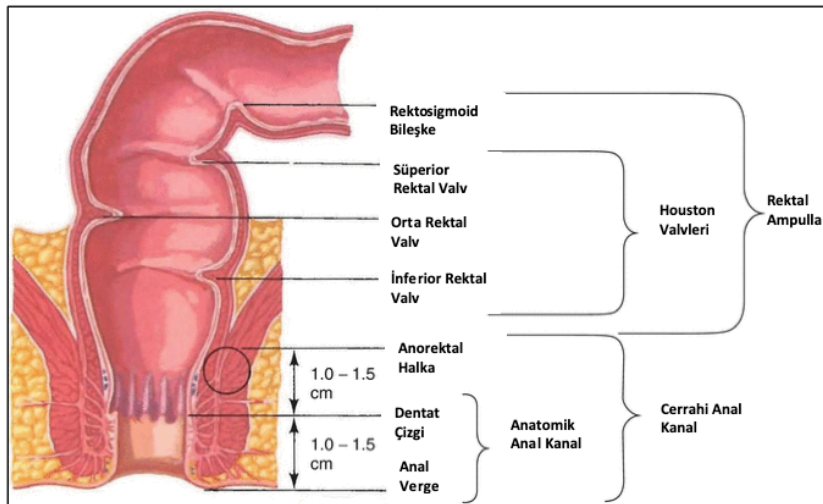
Kolon; terminal ileum ile anal kanalın proksimalindeki pektinat hat arasında uzanmakta olup yaklaşık 1.5-1.8 metre uzunluğa sahiptir. Kolon; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak 5 bölüme ayrılır (29) (Şekil-1).

Rektum, sakral 3. vertebra düzeyinden başlayıp anorektal halkaya dek sakrum ve koksiksin eğimine uygun olarak aşağı ve arkaya doğru uzanmaktadır. Yaklaşık 13-18 cm uzunluğundadır. Pelviste yaklaşık olarak

koksiksin 2-3 cm altında “rektal ampulla” adı verilen genişlemiş bir bölümle sonlanır. Burası defekasyon öncesi gaytanın saklandığı alandır.

Rektum anatomik olarak alt, orta ve üst segment adı verilen segmentlere ayrılır. Anorektal bileşkedен yukarı ilk 5 cm alt segmenti, 5-10 cm arası orta segmenti ve 10-15 cm üst segmenti oluşturur (30,31). Kolonun diğer bölümlerinden farklı olarak rektumda haustra, plika semilunaris, appendiks epiploika, mesenterium ve taeniae coli bulunmaz (32,33).

Rektum; süperior, orta ve inferior rektal arterle beslenir. İMA (inferior mezenterik arter), aort bifurkasyonunun 3–5 cm üstünde ve duodenumun horizontal bölümünün hemen altında abdominal aortun ön yüzünden ayrılır. Parietal peritonun arkasında ilk olarak sol kolik arteri, sonra sigmoid kolonun mezosu içinde sigmoid arterleri verir. Üst rektal arter İMA'nın uç dalıdır ve sigmoid kolonun mezosunda üst rektuma ulaşır. Orta rektal arter İİA'in (internal iliak arterin) yan dalıdır ve 1/3'lük orta kısmı besler. Superior ve orta rektal arterler arasında anastomozlar bulunmaktadır. Alt rektal arter, İİA'nın dalı olan internal pudental arterden çıkar. İskiorektal fossayı geçip internal-eksternal sfinkterleri besler. Orta sakral arter, aort bifurkasyonunun 1 cm üzerinden çıkar. Terminal dalları anal kanala ulaşır. Bu anastomoz bölgesine Riolan arkı denir. Bu kollateral oluşum splanknik alanın iskemi ve enfarktüsten korunmasında önemli rol oynar.



Şekil-1. Rektum Anatomisi (34).

Rektumun venleri seyri boyunca arterlere eşlik ederler. Süperior rektal ven, inferior mezenterik vene dökülür. İnférieur mezenterik ven aynı zamanda inen kolon ve sigmoid kolonu da drene eder ve portal sisteme dökülür. Dentat çizginin üstünde superior rektal vene dökülen 3 tane submukozal internal hemoroid pleksus, altında ise pudental vene dökülen eksternal hemoroid venler vardır. İnternal ve eksternal pleksuslar arasında bağlantılar mevcuttur (33). Orta ve alt rektal ven, internal iliak ven aracılığı ile inferior vena kava'ya dökülür. Bu nedenle alt rektum kanserleri iliak venler aracılığı ile doğrudan akciğer metastazı yapabilir (35).

Rektumun lenfatik drenajı arterleri takip eder. Üst ve orta segmentin lenfatik akımı inferior mezenterik lenf nodlarına doğrudur. Rektumun 1/3'lük alt segmentinin lenfatik drenajı yukarı doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Anal kanal bölümünün lenfatikleri ise perianal lenfatik pleksusa ve oradan da inguinal lenf nodlarına dökülür (36).

Rektum otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik lifleri ile innerve olur. Sempatik sinirler peristaltizmi ve sekresyonları azaltır, defekasyonu geciktirir. Parasempatik sinirler sekresyonları ve peristaltizmi artırır. Parasempatik innervasyon, sakral 2-4. sinir liflerinden oluşan parasempatik sinirlerle (Nervus erigentes) gerçekleşir. Sempatik sinirler lomber 1-3. segmentlerinden çıkarlar. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altında süperior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu bölgede hipogastrik sinir her iki yanda aşağıya doğru inerek rektumun lateralinden inferior hipogastrik pleksusu oluşturur (36).

## **2. Rektumun Komşulukları**

Rektum ön komşuluklarında her iki cinsiyette farklılıklar mevcuttur. Ön yüzü erkeklerde; mesane, glandula vezikalis, rektovezikal çukur ile içindeki yapılar olan kolon sigmoideum ve ileum, duktus deferens, üreterlerin son kısımları ile komşudur. Kadınlarda ise ön yüzde uterus, vagina, rektouterin çukur (Douglas Çıkmazı) ile içindeki yapılar olan ileum ve kolon sigmoideum

yer almaktadır. Arkada her iki cinsiyette de koksigeal kas, levator ani, piriform kas, superior rektal arter ve ven, sakral 3.-5. vertebralar, koksiks, sakral pleksus, sempatik trunkus, ile komşuluk gösterir (Şekil-2).

Rektum üst 1/3'lük segmentinin ön ve yan yüzler periton ile örtülüdür, arkada ince bir mezorektum bölümünde periton bulunmaz. Orta 1/3'lük bölümde sadece ön duvar periton ile örtülüdür, yan ve arka duvarlar peritonsuzdur. Alt 1/3'lük kısmı ise tamamen retroperitonealdir. Periton, kadınlarda rektouterin çukuru oluşturup vajina ve uterus üzerine; erkeklerde rektovezikal çukuru atlayıp vezikula seminalisler ile mesaneyi örter ve böylece rektumun 1/3 alt bölümü peritonsuz kalır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon adı verilir. Bu alana rektal tuşe ile ulaşmak mümkündür.

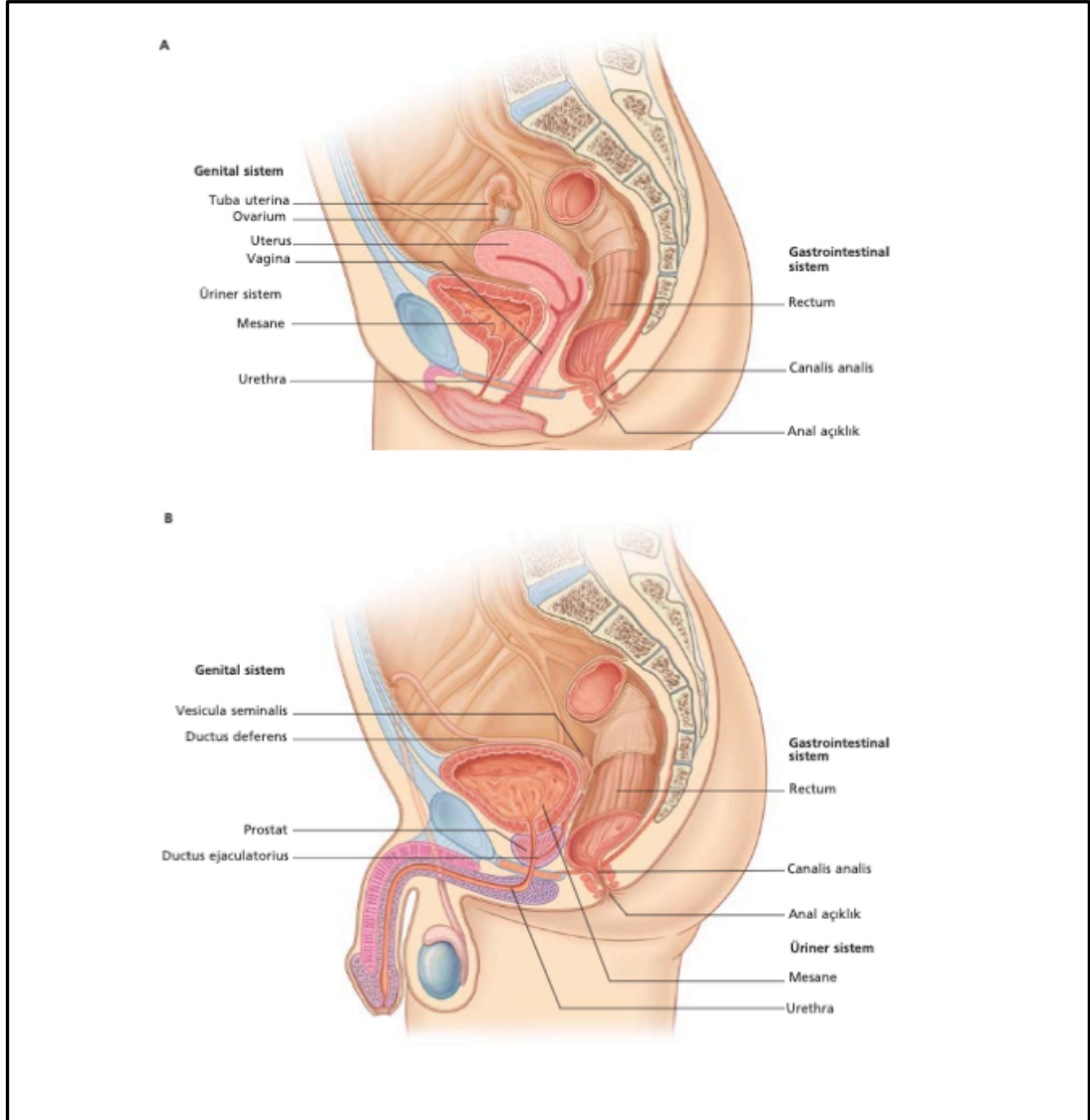
Perirektal fasya endopelvik fasyanın viseral yaprağından kaynaklanır ve rektumu sarar. Rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusu, vasküler yapılar, lenf nodları ve lenfatik damarlar bu kılıfla sarılıdır ve mezorektal fasyayı oluşturur. Mezorektal fasya cerrahi bir yöntem olan TME (total mezorektal eksizyon) için rezeksiyon sınırını oluşturmaktadır (33,38).

Presakral fasya (Waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın parietal yaprağının kalınlaşmasından oluşur. Sakrum ve koksiksin ön yüzleri ile sınırları ve presakral venleri örter. Waldeyer fasyasından ayrılan fasya yapraklarından bir kısmı aşağı ve öne doğru ilerleyerek anorektal halkanın hemen üzerinde perirektal fasyaya karışır. Bu yapıya rektosakral fasya veya sakrorektal ligament adı verilir. Rektumun önünde, perirektal fasyasında önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diafragma doğru uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler arasında kadında ise rektum ile vajen arasında yer alır (36).

### **3. Rektumun Histolojisi**

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır; içten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve perirektal yağ dokusu(adventisya) yer alır.

Mukoza; epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır (39,40). Mukozada en çok bulunan hücreler enterositler ve goblet hücreleridir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür. Mukozanın ana fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilmesi ile potasyum ve bikarbonatın lümene sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villus bulunmaz (40).



**Şekil-2.** Rektum Komşulukları (**A.**Kadın Pelvik Organlar, **B.** Erkek Pelvik Organlar) (37).

Submukoza, gevşek kollajen dokudan oluşur. Vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. Mukozayı destekler. Submukozada parasempatik dallardan oluşan "Meissner pleksusu" bulunur.

Muskularis propria, içte sirküler dışta longitudinal olarak sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında "Auerbach pleksusu" adı verilen parasempatik ganglionlar bulunur. Bu pleksus güçlü peristaltik dalga oluşumunu sağlar (41).

Adventisya, en dış tabaka olup, majör damar ve sinirleri kapsar.

#### **4. Rektum Kanseri**

##### **a) Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri**

KRK, gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseridir. Dünya genelinde, son verilere göre 1.8 milyondan fazla yeni vaka ile tüm kanserlerin yaklaşık %10.2'sini oluşturmaktadır (2). KRK'in insidansındaki dağılımda dünya genelinde neredeyse 8 kata varan değişiklikler görülmektedir. Hastalığın sanayileşmiş ülkelerde insidans oranları artma eğilimindedir (2). KRK'lerin en yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da olup, en düşük oranlar Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (42). Dünya genelinde erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde yüksektir (2).

Rektum kanseri riski ileri yaşta belirgin artış göstermesine karşın genç hastalarda prognozu genel popülasyona göre daha kötüdür (43-46). Genç bireylerde hastalık, çoğunlukla ileri evrede tanı almaktadır (46-48). Hastalığın gençlerde agresif seyretmesinde herediter hastalık zemini veya bu yaş grubunda neoplastik süreçlerin geri planda düşünülmesine bağlı tanıda gecikme gibi faktörler sebep olabilir.

##### **b) Etiyolojisi**

KRK'lerin, yaklaşık %75-80 kadarı sporadik kanserlerdir. Etiyolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kanser sıklıkla adenomatöz bir polip zemininden gelişmektedir. Ancak normal kolon

mukozasından da gelişebilir. Belirtilen bu polipler sporadik olarak ortaya çıkabileceği gibi ailevi polipozis sendromları ile ilişkili olabilir.

Yaş, cinsiyet, ırk, inflamatuvar barsak hastalığı, aile öyküsü, kalıtsal sendromlar, düşük sosyoekonomik durum, fiziksel inaktivite, obezite, alkol kullanım gibi faktörler KRK için risk oluşturmaktadır. KRK riski açısından sigara, miktarı ve içme süresi ile pozitif korelasyon gösteren predispozan faktörlerden biridir (49). Pelvik malignitelere yönelik uygulanan radyoterapi, rektum kanserine neden olabildiği gösterilmiştir (50). Posasız, yüksek et ve yağ içeren, sebze ve meyveden fakir diyet riski belirgin arttırmaktadır. Kalsiyum, D vitamini, folat ve antioksidanlar (A,C ve E vitamini, tokoferol, selenyum), liften zengin beslenmenin koruyucu etkisi vardır(51). Aspirin ve diğer NSAİİ'nin (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) KRK'den koruyucu etkinliği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (52). Ayrıca düzenli fiziksel aktivite ve postmenapozal dönemde uygulanan hormon replasman tedavisi de koruyucu olabilecek faktörlerdendir (53).

### **c) Karsinogenez**

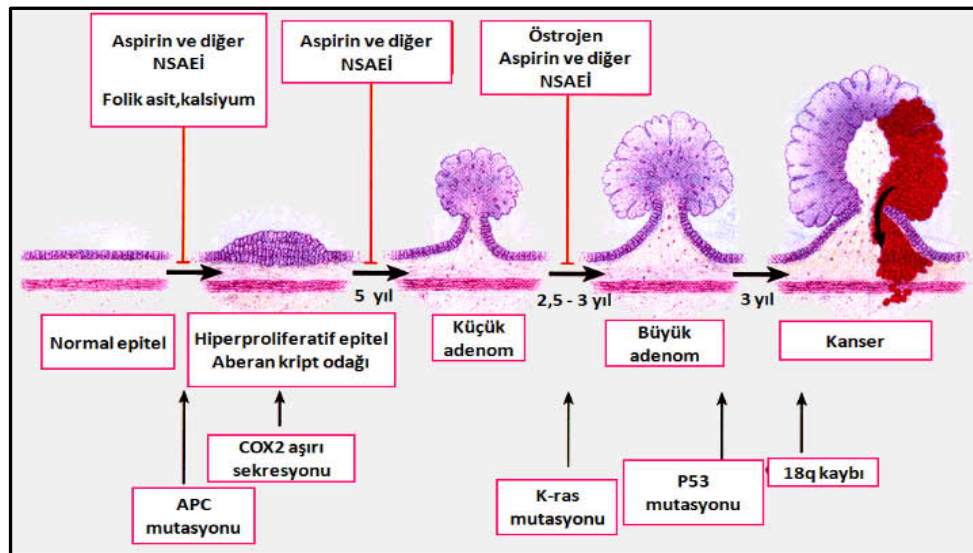
KRK'lerin %95'i sporadik, geri kalanı ise herediter zeminde oluşmaktadır (54). KRK'da, normal mukozanın önce adenoma ve daha sonra karsinomaya dönüşmesi ile meydana gelir. Karsinogenez mekanizmaları altta yatan genetik ve epigenetik özelliklerin kombinasyon ile ortaya çıkmaktadır. KRK oluşumunda CIMP (CpG Island metilator fenotipi), CIN (kromozomal instabilite) ve MSI (mikrosatellit instabilite) yolları etkilidir (55). Tümör baskılayıcı veya hücre döngüsü genlerini, DNA (deoksiribonükleik asit) onarımında görevli genleri hedef alan mutasyonlar bozulmuş hücre yollarına yol açarak epigenetik ve/veya genetik değişiklikler meydana getirir (55).

Adenomatöz polipler hem sporadik hem de herediter vakaların gelişiminde rol oynamaktadır. Malignite potansiyeli en yüksek olan histolojik tip villöz adenomdur. Polipoid adenom gelişimi için kromozomal instabiliteye örnek olabilecek KRAS gen aktivasyonu ile APC, p53 ve DCC genlerindeki inhibitör mutasyonlar rol oynar (54) (Şekil-3).

Kromozomal instabilite tümör supresör genlerin inaktivasyonunu, protoonkojenlerin aktivasyonu veya farklı moleküllerin düzensiz ekspresyonunu kapsar. Mikrosatellitler genom boyunca devam eden DNA'daki kısa sekanslardır. Bu sekanslar tekrarlamalar nedeniyle, DNA replikasyonu sırasında hatalara yatkındır. Bu hatalar DNA tamir enzimleri tarafından düzeltilir. Mismatch tamir sistemini oluşturan bazı genler; MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 ve Exo1 dir. Eğer bu tamir süreci hasar görürse, mikrosatellit sekansları nükleotidleri kazanabilir ya da kaybedebilir. Bu MSI olarak adlandırılmaktadır (56). Kolorektal kanserlerin birçoğunda MLH1 hipermetilasyonu mevcuttur (57).

#### d) Histopatolojik Subtipleri ve Sınıflandırma

Dünya sağlık örgütü (WHO) KRK'leri temelde 4 gruba ayırmaktadır. Bunlar; epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, lenfomalar ve sekonder tümörlerdir. Büyük çoğunluğu kolorektal mukozanın epitel hücrelerinden köken alan epitelyal tümörlerdir. Yaklaşık %80-90'ı adenokarsinomlardır (58).



Şekil-3. Kolorektal Kanser Oluşumu (59)

KRK'lerde 5 yıllık sağkalım oranı, hasta evresine ve differansiyasyon derecesine yani grade bağlıdır (60). Histolojik grade, tümörde bulunan gland formasyonlarına ve hücresel dizilime göre kategorilere ayrılır. Tümörde



mevcut olan gland formasyonu >%95 ise iyi differansiye, gland formasyonu %50-95 ise orta differansiye, tümör daha solidse ve gland formasyonu <%50 ise kötü differansiyedir. Vakaların yaklaşık %70'inde orta düzey differansiyasyon izlenmektedir (61) (Şekil-4). İleri evre ve kötü differansiye tümörlerde prognoz kötüdür.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen gradeleme sistemi aşağıdaki gibidir (6):

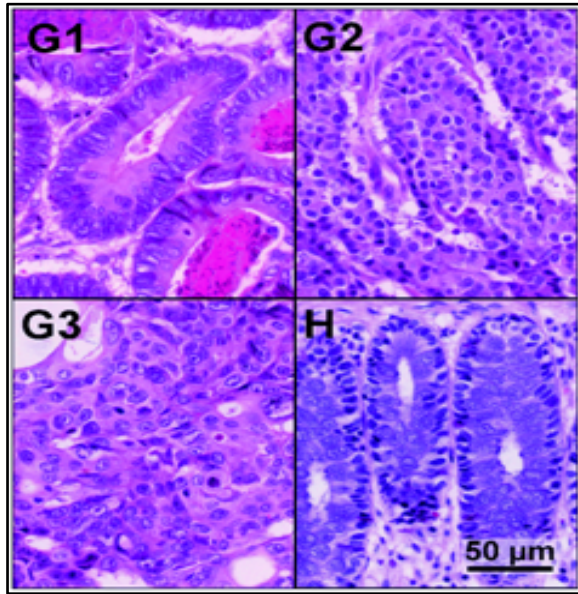
Grade X: Diferansiye derecesi bilinmeyen

Grade I: İyi diferansiye (Düşük gradeli)

Grade II: Orta dercede diferansiye (Orta gradeli)

Grade III: Kötü diferansiye (Yüksek gradeli)

Grade IV: Undiferansiye (Yüksek gradeli)



**Şekil-4.** Farklı gradelerdeki KRK mikroskopik görünümleri. **G1**, **G2** ve **G3**; tümörün differansiyasyonlarını göstermektedir. **H**; sağlıklı kolonrektal dokunun H&E ile boyanmış bir örneğini temsil etmektedir (62).

#### e) Klinik Bulgular

Hastaların önemli bir kısmının asemptomatiktir. Semptomatik olan hastaların çoğunda dışkılama alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya, rektal dolgunluk hissi, şişkinlik, karın ağrısı, diyet olmaksızın kilo kaybı

vardır (63,64). Pelvik taban kaslarının tutulumuna bağlı olarak tenesmus görülebilir. Daha çok distal yerleşimli kanserlerde dışkılama sırasında ağrı şikayeti olabilmektedir. Parsiyel obstrüksiyona bağlı kolonik distansiyon, peritoneal yayılıma bağlı olarak karın ağrısı olabilir. Hastaların bir kısmında nöropatik ağrı sendromu görülebilir (63). Şiddetli anal ağrısı olan olgularda rektum tümörü anal sfinkterleri invaze etmiş olabilir ve çok duyarlı olan anal mukoza ağrıya yol açabilir. Diğer olası semptomlar arasında bulantı, kusma ve halsizlik sayılabilir. KRK tanısı konan hastaların yaklaşık %20'si tanı anında uzak metastaz yapmış durumdadır (63).

#### **f) Evreleme**

Evreleme, tüm malignitelerde olduğu gibi rektum kanserinde de hastaya en az zarar vererek maksimum fayda sağlayacağı, mortalite ve morbiditenin göz önüne alınarak uygun tedavi yaklaşımının planlanabilmesi açısından oldukça önemlidir. En yüksek doğruluk oranına ulaşmak için evreleme sırasında multidisipliner çalışmak oldukça önem taşımaktadır(65).

#### **Dukes Sınıflaması**

Dukes Sınıflaması 1932'de İngiltere St. Mark Hastanesi'nden patolog Cuthbert E. Dukes tarafından sunulmuştur(66). Sınıflama tümörün invazyon derinliğine göre A'dan C'ye kategorize edilmiştir. Dukes A'da tümör rektum duvarına sınırlıdır. Dukes B'de tümörün rektum duvarının dışına uzanımı mevcuttur ancak lenf noduna metastazı yoktur. Dukes C ise tümör duvar tutulumundan bağımsız bölgesel lenf nodları metastazını mevcuttur.

#### **Astler-Coller Sınıflaması**

Astler-Coller sınıflaması Dukes sınıflamasının modifiye edilmesi ile geliştirilmiştir (Tablo-1). Evre A'da tümör rektum duvarına sınırlıdır. Evre B'de tümörün ektramural dokulara uzanımı mevcuttur ancak lenf noduna metastazı yoktur. Evre B kendi içinde ikiye ayrılır. Evre B1'de tümör muskularis proprianın içindedir ve sınırlı bir alanda penetrasyon göstermektedir. Evre B2'de muskularis propriaya boylu boyunca penetre etmiştir. Evre C ise bölgesel lenf nodları metastazını mevcuttur. Evre C de kendi içinde ikiye ayrılır. Evre C1'de tümör rektum duvarının içindedir ve

sınırlı bir alanda penetrasyon göstermektedir. Evre C2'de tüm rektum duvarını penetre etmiştir. Astler-Coller Sınıflaması'na 1967 Yılında Turnbull tarafından uzak metastazla ilgili olan "Evre D" eklenmiştir. Evre D'de peritoneal tutulum, omental implantasyon ve uzak metastazı mevcuttur.

**Tablo-1.** Rektum Kanseri Astler-Coller Sınıflaması

<b>Evre A</b>	Tümör rektum duvarına sınırlı
<b>Evre B</b>	Tümörün ektramural dokulara uzanımı mevcuttur ancak lenf noduna metastazı yoktur
<b>Evre B1</b>	Tümör muskularis proprianın içindedir ve sınırlı bir alanda penetrasyon
<b>Evre B2</b>	Tümör muskularis propriaya boylu boyunca penetre
<b>Evre C</b>	Bölgesel lenf nodları metastazını mevcuttur
<b>Evre C1</b>	Tümör rektum duvarının içindedir ve sınırlı bir alanda penetrasyon
<b>Evre C2</b>	Tümör tüm rektum duvarını penetre etmiştir
<b>Evre D</b>	Peritoneal tutulum, omental implantasyon ve uzak metastaz mevcuttur

### **TNM (Tümör, Nod, Metastaz) Evreleme Sistemi**

Bu evreleme ilk olarak Amerikan Kanser Komitesi ve Uluslararası Kanserle Savaş Birliği tarafından sunulmuştur. Tüm solid kanserlerde kullanılan TNM evreleme sistemi klinik ve patolojik bilgileri baz almaktadır. Her bir kategori birbirinden bağımsızdır. Rektum kanserinin 5 yıllık yaşam oranları TNM evreleri ile korelasyon göstermektedir (Tablo-2).

Primer tümörün invazyonu (T) Evrelemesi;

TX - Primer tümör değerlendirilemedi veya penetrasyon derinliği belirtilmemiş

T0 - Primer tümör açısından kanıt yok

Tis - Karsinoma in situ (mukozal); intraepitelial veya lamina propriaya invaze

T1 - Tümör submukozaya invaze

T2 - Tümör muskularis propriaya invaze

T3 – Tümör muskularis propriayı aşmış ve subserozaya veya peritonsuz perikolik veya perirektal yağlı planlara ulaşmış

T4 - Tümör muskularis propriaya invaze direkt komşu organlara/yapılara ve/veya visseral peritona invazyon oluşturmuş

Bölgesel Lenf Nodu (N) Evrelemesi

NX - Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0 - Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 - Perikolik veya perirektal 1-3 lenf nodu pozitif

N2 - Perikolik veya perirektal 4 veya daha fazla lenf nodu pozitif

N3 - Ana vasküler yapılar çevresinde konumlanmış herhangi bir metastatik lenf nodu

Uzak metastaz (M) Evrelemesi:

MX - Metastaz varlığı değerlendirilemedi

M0 - Uzak metastaz yok

M1 - Uzak metastaz var

**Tablo-2.** TNM Evrelemesi ile Dukes Sınıflamasının Karşılaştırması ve Evrelere Göre Yaşam Beklentileri

Evre	TNM	Dukes	Tümör İnvazyon Derecesi	5 Yıllık Yaşam Beklentisi
0	T0N0M0		Gözle görülür tümör yok	%97
I	T1N0M0	A	Tümör muskularis mukoza ve submukozaya sınırlı	>%90
I	T2N0M0			>%90
IIA	T3N0M0			%60-85
IIB	T4N0M0	B	Tümör muskularis propriaya sınırlı	%60-85
IIIA	T1-2N1M0			%55-60
IIIB	T3-4N1M0	C	Tümör serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	%35-42
IIIC	T1-4N2M0			%26-37
IV	T1-4N1-2M1	D	Uzak metastaz var	%5-7

## **g) Yayılım**

Rektum kanseri doğrudan komşuluk yolu ile yayılmasının yanı sıra lenfojen ve hematojen yollar ile uzak metastaz yapabilmektedir. Metastatik yayılım en sık bölgesel lenf nodları ve karaciğere olup, ayrıca peritoneal ve akciğere metastatik yayılım gösterebilmektedir. Santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kaviteye olan metastazlar olabilmektedir ancak nadir görülür.

## **h) Prognoz**

### **Evre**

Rektum kanserinde evre en önemli prognostik faktördür. Tedavi yaklaşımına evre göz önüne alınarak karar verilmesi nedeniyle erken evre kanserlerde agresif seçeneklerden uzaklaşarak hastanın yaşam süresinin yanı sıra aynı zamanda yaşam kalitesi de artmaktadır.

### **Lokal yayılım**

Prognoz mukoza ve submukozada sınırlı olan tümörlerde daha iyidir. Barsak duvarını aşmış invazyonu olan tümörlerde prognoz kötüdür. Tümörün hemen komşuluğunda tutulan nodlar dışında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmış olması ve metastatik lenf nodu sayısının fazla olması kötü prognoz ile ilişkilidir.

### **Vasküler ve Perinöral invazyon**

Lenfovasküler invazyon olduğunda 5 yıllık yaşam belirgin azalır. Perinöral invazyon ilerlemiş bir hastalığın işaretidir ve genellikle kötü bir patolojik bulgudur.

### **Grade**

Rektum kanseri için yüksek grade, kötü differansiye ve undifferansiye tümörleri tanımlamakta olup prognoz arasında belirgin ilişki bulunmuştur. İyi differansiye tümörlerin prognozu daha iyidir.

### **Histopatolojik subtip**

Histopatolojik subtiplerinden müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ile KRK'ların neredeyse %90'ını oluşturan

adenokarsinomlar ile karşılaştırıldığında adenokarsinomların daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir.

### **Cerrahi sınır**

Operasyon sonra, kitlenin çıkarıldığı bölgede rezidü kanser hücrelerinin bulunmaması yani cerrahi sınırın temiz olması iyi prognoz ile ilişkilidir.

### **Cinsiyet**

Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.

### **Bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu**

Rektum kanserinde olası intestinal perforasyon ve obstrüksiyonlardan her ikisi de kötü prognoz ile ilişkilidir.

### **Moleküler Biyomarkerler**

BRAF gen mutasyonu varlığı, kromozom 18q'nun allelik kaybı, müsinle ilişkili sialasyl-Tn ve sialasyl Lewis antijeni ekspresyonu varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir.

KRAS gen mutasyonu varlığında hedefe yönelik tedavilere yanıt alınmaması nedeniyle tedavi seçeneklerini kısıtlar ve buna bağlı olarak prognoz kötüdür. Bazı KRK'lerde izlenen MSI (mikrosatellit instabilite) varlığı daha iyi prognozu işaret etmektedir (67).

KRK oluşumunda etkinliği bilinen CIMP gibi DNA metilasyonlarının prognostik gruplarda sınıflandırma ve tedaviye yanıtı öngörmede yararlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar kanıtlar hem hiper hem de hipometilasyonun sonuçları ve tedavi yanıtını tahmin edebileceğini ve dokuların demetilasyonunun radyoterapi yanıtını iyileştirebileceği göstermektedir (68).

### **Tümör belirteçler**

KRK için kullanılan tümör belirteçleri ; TPA, CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, ve TPS'dir. En sık kullanılanlar ise CEA, CA19- 9, ve TPA'dır. Tümör belirteçleri primer tümörün tanısı, tedavi takibi ve nüks/metastaz varlığının saptanmasında rol oynamaktadır. Aynı zamanda yapılan çalışmalar neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi CEA düzeyinin hem tedaviye yanıt

hem de yaşam süresiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük CEA düzeyleri tedavi yanıtının bağımsız prediktif göstergesidir(69-71).

## **5. Rektum Kanserinde Diyagnostik Yöntemler**

### **a) Fizik muayene:**

İyi bir anamnez sonrası yapılan fizik muayene sırasında rektal tuşedekitlenin kendisi, mobilitesi ve pozisyonu ile büyük lenf nodları fark edilebilir.

### **b) Endoskopik tetkikler:**

Rijid rektosigmoidoskopi rektumun incelenmesi için yeterlidir. Ancak olası senkron kolon kanseri varlığı nedeniyle rektal kitlesi şüphesi olan hastalarda total kolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopi ile kanserin yeri, boyutları, morfolojik özellikleri, anal vergeden uzaklığı saptanabilirken ayrıca kitleden biopsi alınabilir.

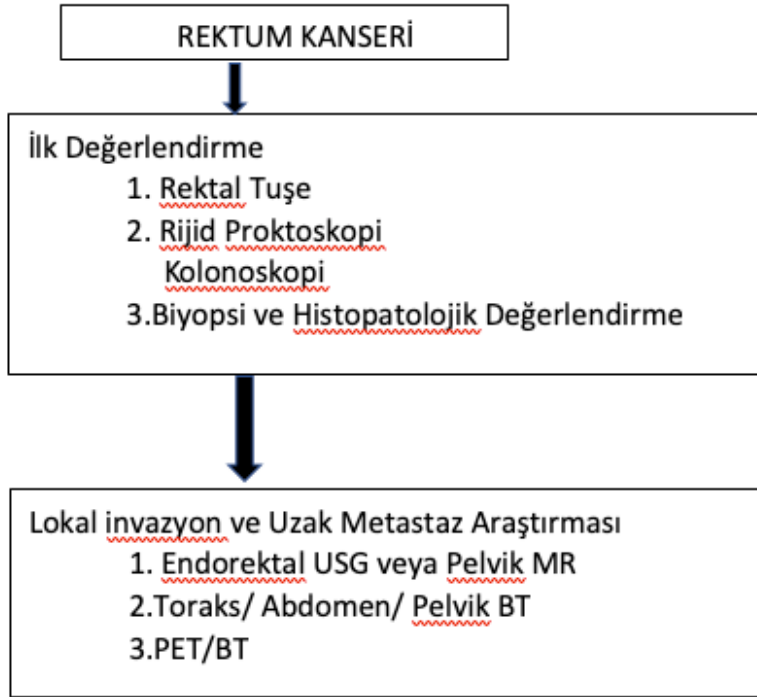
### **c) Baryumlu Tetkikler:**

Baryumlu tetkikler anatomik ve topografik bilgiler sağlama ve lezyonun yerini, konfigürasyonunu gösterme amacıyla kullanılmaktadır. Ancak günümüzde endoskopik incelemelerin hem vizüel değerlendirme hem de biyopsi olanağı sağlaması nedeniyle baryumlu tetkikler önemini kaybetmiştir. Özellikle başka nedenlerle endoskopi yapılamayan hastalarda baryumlu tetkikler yararlı olabilir. Ancak günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte baryumlu tetkikler tanı algoritmasında yer almamaktadır (72) (Şekil-5).

### **d) Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi, günümüzde pek çok kanser de olduğu gibi rektal kanserlerin de özellikle uzak metastazını değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Lokal evrelemede uzaysal ve kontrast çözünürlüğü düşük olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Tümörün lokal invazyonunu

değerlendirmede BT etkinliğini gösteren ve 13 çalışmayı içeren metaanalizde tümörün T evrelemesinde %21-90 arasında değişen duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (73). Özellikle T1 ve T2 tümörlerin ayırımında daha büyük kısıtlığa sahiptir (74,75). BT ile yapılan nodal evreleme ise malignite kriteri olarak yalnızca lenf nodu boyutunun baz alınmaktadır (76). Genellikle 5 mm ve üstü lenf nodları metastataz açısından yüksek olasılıklı kabul edilmekte olup benzer boyutlarda reaktif lenf nodlarının olabilmesi ve mikrometastazların göz ardı edilebilmesi nedeniyle güvenilirliği oldukça düşüktür. Onaltı çalışmanın dahil edildiği metaanalizde duyarlılığının % 5-71 arasında bulunmuştur (73).



**Şekil-5.** Rektum Kanserinde Tanı Algoritması

Lokal evrelemede ve nodal değerlendirmede olan dezavantajlarına karşın tüm abdomenin ve pelvisin değerlendirilmesinde, MRG'ye göre daha ucuz ve hızlı bir yöntem olması ve özellikle hematojen metastazın en sık



saptandığı karaciğerin ve akciğerin değerlendirilmesinde etkinliğinin yüksek olması nedeniyle klinik pratikte sıklıkla tercih edilmektedir.

#### **e) Endorektal Ultrasonografi (ERUS)**

Rektum kanserin lokal evrelemede kullanılmaktadır. ERUS'ta kullanılan probaların frekansı yaklaşık 5-10 MHz arasında olup frekansı rezolüsyonunu ve görüntülenen alanın derinliğini etkilemektedir. Örneğin 10 MHz frekansa sahip bir probun lokal görüntüleme alanı 1-4 cm olup yüksek rezolüsyona sahiptir (77).

ERUS, rektum duvarının tabakalarını birbirinden ayırmada ve bu sayede tümörün bu katmanlardaki invazyonunu yani tümörün T evrelemede değerlendirilmede oldukça başarılıdır. Özellikle erken dönem rektum kanserinde ve adenomlarda T evrelemede yüksek doğrulukla görüntülemektedir (78,79). Bununla birlikte klinik uygulamada ERUS ve MRG çoğu kez birlikte kullanılmaktadır (80).

Normal rektum duvarı katmanları, içe içe farklı ekojeniteli halkalar şeklinde izlenirler. En içteki hiperekoik halka, mukozayı yansıtır. İkinci halka hipoekoiktir ve muskularis mukozayı gösterir. Hiperekoik olan üçüncü halka submukoza tabakasını, hipoekoik dördüncü halka muskularis propriaya temsil etmektedir. En dıştaki hiperekoik beşinci halka ise serozayı veya perirektal yağlı alanı yansıtır (Şekil-6) (81,82).



**Şekil-6.** Normal Rektum ERUS Görünümü. ERUS; Enorektal ultrasonografi. (83).

ERUS için modifiye TNM sınıflandırması mevcut olup bu sınıflandırmaya göre tümörün T evresi dörde ayrılır (82,85). Rektumda izlenen ve hipoekoik görünüme sahip olan kitlelerin ERUS ile rektum duvarına infiltrasyonu, rektal tabakaların distorsiyonu ve bütünlük kaybı gösterilebilmektedir (Şekil-7).

ERUS ile T evreleme:

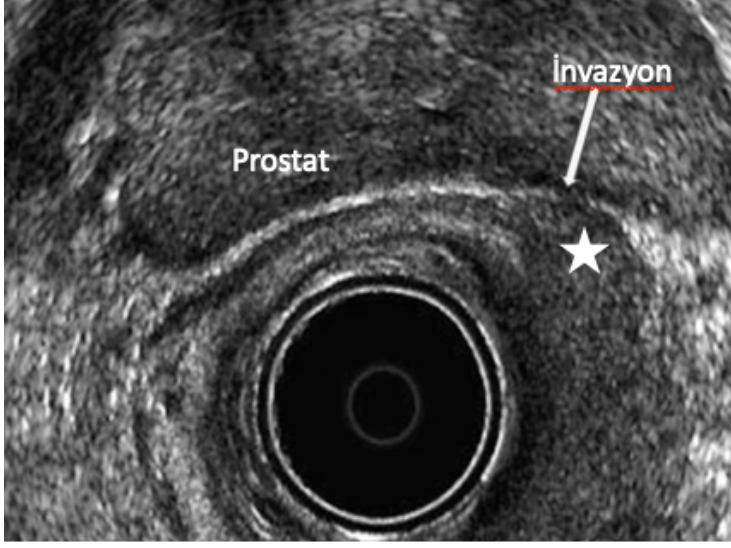
uT1: ilk 3 tabaka (mukoza, muskularis mukoza, submukoza) içine sınırlı

uT2: 4. tabakayı (muskularis propria) penetrasyon mevcut ancak buraya sınırlı

uT3: 5. tabakayı geçmiş ve perirektal yağlı alana uzanmış

uT4: komşu organa invazyon mevcut

ERUS ile lokal lenf nodları değerlendirilebilmektedir. Evreleme sırasında özellikle inflamatuvar lenf nodu ile metastatik lenf nodu ayrımı önem taşır. İnflamatuvar lenf nodları hiperekoik, genellikle daha büyük ve düzensiz konturlara sahiptir (82,86). Bununla birlikte hipoekoik lenf nodları ise daha çok metastaz açısından kuşku uyandırır. ERUS'un metastatik lenf nodu açısından doğruluk yüzdesi 50% to 88% arasındadır (87-90). ERUS'un nodal evrelemede çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Yanlış pozitif lenf nodu evresi ile yanlış yüksek evrelemeye neden olabilmektedir (91).



**Şekil-7.** Komşu prostata invaze T4 evre rektum tümörü, Üç boyutlu ERUS. ERUS; Enorektal/endoanal ultrasonografi. (84)

Literatürde evreleme açısından doğruluk oranlarında farklı sonuçlar elde edilmesinde özellikle uygulayan hekimin deneyimine bağlı olması ve görüntüleme alanının kısıtlı olması gibi faktörler etkili olmaktadır. Ancak ucuz ve hasta uyumunun yüksek olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.

#### **f) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG, rektum kanserinde yumuşak doku kontrastının oldukça yüksek olması nedeniyle tümörün rektum duvarlarına invazyonunu değerlendirmede ve dolayısıyla tümörün T evrelemede kullanılabilmektedir. Ancak özellikle erken evre kanserlerde ve adenomlarda mukoza ile submukoza tabakalarını ayırmada yetersizdir. Bu nedenle T1 ve T2 tümörleri her zaman doğru olarak değerlendiremediği bilinmektedir. Son çalışmalarda erken evre kanserlerde ERUS ile eş zamanlı MRG'nin invazyon açısından doğruluğu arttıracığı gösterilmiştir (80). Muskularis propriada yerleşik kitle ile komşuluğundaki perirektal yağ dokunun silinmesi T2 ve T3 evre tümör ayırımında kullanılmaktadır. Evre T4 tümörlerde ise tümör komşu musküler yapılara veya organlara uzanmaktadır (92).

MRG'de de BT ile benzer şekilde nodal değerlendirme tutulumun belirlenmesi genellikle boyut baz alınmaktadır (93,94). Büyümüş lenf nodlarının reaktif ya da metastatik ayrımı net olarak yapılamamakta ve bu nedenle nodal değerlendirilmede güvenilirliği düşük düzeylerde kalmaktadır (95,96). Buna karşın yeni geliştirilen artmış manyetik alan gücüne sahip MRG ile yapılan çalışmalarda boyutla birlikte, şekil ve değişen sinyal intensitesi, nodal evrelemede doğruluk oranlarına katkı sağlamaktadır (97).

#### **g) Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)**

PET, "radyofarmasötik" adı verilen ve vücudun ana fizyolojik parametreleri hedefleyen radyoaktif maddelerin kullanılarak, hücresel fonksiyonun görüntülenmesini ve ölçülmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Radyofarmasötikler iki temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlardan birincisi radyoaktif ışın yayan bir radyoaktif element yani radyonüklid, diğeri ise radyonüklidin bağlı olduğu farmasötik kısımdır. Radyofarmasötikler, taşıdıkları farmasötik kısmın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine göre belli organlarda ve/veya dokularda birikim gösterir. Radyonüklid kısmının yaydığı ışınlar sayesinde ise görüntülenebilmekte ve terapötik amaçla kullanılabilir (98). PET görüntülemede kullanılan pozitron yayan radyonüklidlerin fiziksel özellikleri ve üretim şekilleri Tablo-3'te gösterilmektedir (99,100).

Pozitron ışınması yapan radyonüklid ajanlar siklotron adı verilen sistemlerde yapay olarak oluşturulurlar. Pozitron ışınması yapan radyonüklidler kısa yarı ömürlü ve yüksek enerjili gama fotonlarına sahiptir. Bu radyonüklidlerin ayrıca biyolojik moleküllere kolayca bağlanabilme özellikleri mevcut olup bu elementlerin kararlı izotopları birçok biyolojik molekülün temel yapısında bulunmaktadır. PET görüntüleme için başlıca kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler; Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15'dir. F-18 ile işaretlenmiş radyofarmasötiklerin diğerlerine kıyasla nispeten uzun yarı ömrü (110 dakika) nedeniyle, asıl

üretim noktasından görüntüleme merkezlerine ulaştırılması mümkün olup günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Rutin kullanımda en sık tercih edilen F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG)'dur.

**Tablo-3.** Önemli PET radyonüklitleri, fiziksel özellikleri ve elde edilme yöntemleri

Radyonüklit	Fiziksel Yarı Ömrü	Maks $\beta^+$ Enerjisi (MeV)	Üretim Şekli
F-18 (F <sup>-</sup> )	110 dk	0,635	<sup>18</sup> O (p,n) <sup>18</sup> F
F-18 (F <sub>2</sub> )	110 dk	0,635	<sup>20</sup> Ne(d, $\alpha$ ) <sup>18</sup> F
C-11	20,3 dk	0,960	<sup>14</sup> N (p, $\alpha$ ) <sup>11</sup> C
N-13	9,97 dk	1,198	<sup>16</sup> O (p, $\alpha$ ) <sup>13</sup> N
O-15	2,1 dk	1,723	<sup>14</sup> N (d,n) <sup>15</sup> O
I-124	4,17 gün	2,13 (%50) 1,535 (%50)	<sup>124</sup> Te (d,2n) <sup>124</sup> I
Cu-64	12,8 saat	0,653	<sup>64</sup> Ni (p,n) <sup>64</sup> Cu
Zr-89	78,4 saat	0,897	<sup>89</sup> Y (d,2n veya p,n) <sup>89</sup> Zr
Y-86	14,74 saat	3,15	<sup>86</sup> Sr(p,n) <sup>86</sup> Y
Ga-68	68 dk	1,899	<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga Jeneratör
Rb-82	1,3 dk	3,15	<sup>82</sup> Sr/ <sup>82</sup> Rb Jeneratör
Sc-44	3,92 saat	1,47	<sup>44</sup> Ti/ <sup>44</sup> Sc Jeneratör
Br-76	16,2 saat	1,310	<sup>76</sup> Se (p,n) <sup>76</sup> Br

F: Flor, C: Karbon, N: Azot, O: Oksijen, I: Iyot, Cu: Bakır, Zr: Zirkonyum, Y: Yitrium, Ga: Galyum, Rb: Rubidyum, Sc: Skandinyum, Br: Brom, Ne: Neon, Te: Tellür, Ni: Nikel, Sr: Stronsiyum, Ti: Titanyum, Se: Selenyum

Biyolojik taşıyıcı moleküllere Tablo-4'te de belirtilen çeşitli pozitron yayıcı radyonüklidler eklenebilir. Nükleozitler, amino asitler, yağ asidi bileşenleri ve glukoz analogları gibi taşıyıcı moleküller, hücrel metabolizma ve bölünmenin bileşenlerini hedefleyen radyofarmasötikler oluşturmak için seçilebilir. Hedefler arasında DNA sentezi, membran sentezi ve glukoz metabolizması bulunmaktadır.

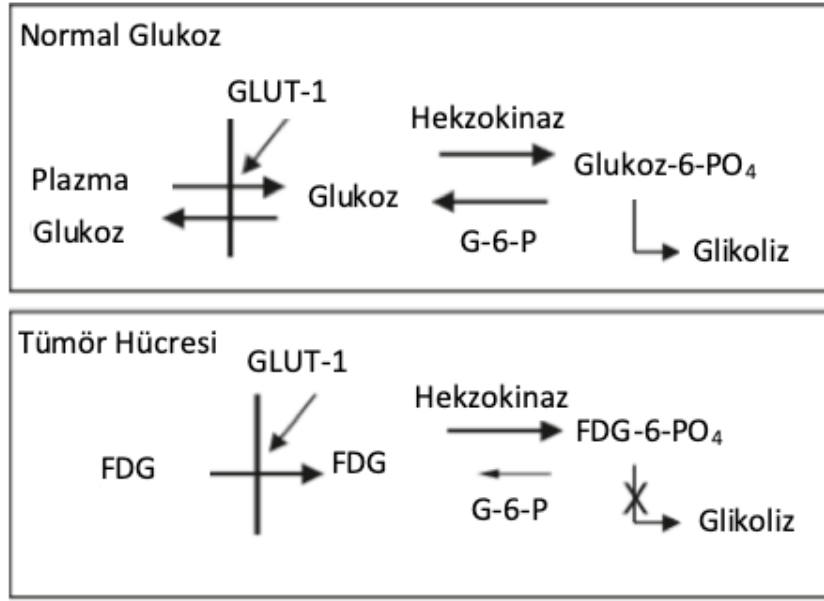
**Tablo-4.** Onkolojide Pozitron Emisyon Tomografi Görüntülemesi için Taşıyıcı Moleküller

Biyolojik Taşıyıcı Molekül	Hedef	Radyonüklidler
Deoksiglukoz	Glukoz metabolizması	F-18
Timidin	DNA sentezi	F-18, C-11
Asetat	Lipid sentezi	F-18, C-11
Kolin	Lipid sentezi, Membran sentezi	C-11
Tirozin	Protein sentezi	F-18, C-11
Metiyonin	Protein sentezi	C-11

F: Flor, C: Karbon

Birçok kanser türünde kanser hücrelerinin, enfeksiyon/enflamasyon odaklarının artan metabolizmasına bağlı glukoz tüketimi ve glukozun hücre içine taşınmasını kontrol eden taşıyıcı moleküllerde (GLUT) artış meydana gelmektedir. Bu taşıyıcı moleküllerden en çok GLUT-1 ekspresyonu izlenir. F-18 FDG, D-glukoza benzer şekilde hücre membranından GLUT'lar aracılığıyla geçer. Heksokinaz enzimlerinden özellikle HK-2 aracılığı ile FDG-6-fosfat'a fosforilize edilir (Şekil-8). Normal glukoz, fosforilasyon sonrası hızla metabolize edilebilirken FDG metabolize edilemez ve hücre içinde birikir. Metabolizması artmış dokuların buna bağlı olarak artan glukoz tüketimleri nedeniyle PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım konsantrasyonu gösteren hipermetabolik odaklar şeklinde tespit edilirler.

PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötiklerin kararsız ve çekirdeklerinde proton fazlalığı olan radyonüklidleri, kararlı hale geçmek için bozunurken çekirdekten pozitif yüklü bir elektron yani "pozitron" partikülü fırlatırlar. Pozitron partikülü ortamda kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun negatif yüklü gerçek elektronu ile çarpışır. Bu çarpışma sonrası iki kütle de yok olur ve enerjiye dönüşerek 180 derece açı ile birbirine zıt hareket eden 511 kiloelektronVolt (keV) sabit enerjide iki gama



**Şekil-8.** Glukoz ve F-18 FDG hücre içi metabolizması.  
G-6-P, Glukoz-6-fosfataz. (101).

ışını oluşur. Bu olay “annihilasyon” veya “çift oluşumu” olarak isimlendirilir[96]. Ardından oluşan bu ışımalar PET sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilmekte ve bu kristaller ile etkileşerek sintilasyon meydana getirmektedir. Bu sintilasyonlar kristallerin arkasında yerleşik olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından elektrik sinyallerine dönüştürülmüş ve çoğaltılarak görüntülerin işlendiği iş istasyonlarındaki bilgisayarlara gönderilir. Algılayıcı kristallerin kimyasal yapısı bir PET tarayıcının performansını etkileyen unsurlardandır. Günümüzde üretilen PET tarayıcılarda Lutesyum oksitortosilikat (LSO), Bizmut germanat (BGO) ve Gadalinium oksitortosilikat (GSO) kristalleri kullanılmaktadır (102-104). LSO kristali birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama kapasitesine sahip olması sayesinde en hızlı görüntüleme yapabilen kristal tipidir. BGO ışın durdurma gücü en yüksek olan ancak nispeten yavaş deteksiyon yapabilen ve sintilasyon oluşturma oranı düşük olan kristal tipidir. LSO hem durdurma gücü olarak BGO'ya yakın özelliktedir; ayrıca deteksiyon kapasitesi ve ışık verimi açısından daha iyi performansa sahip olup daha çok tercih edilmektedir. GSO durdurma gücü, deteksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi açısından BGO ile LSO arasında özellikler sunan bir kristal tipidir (104).

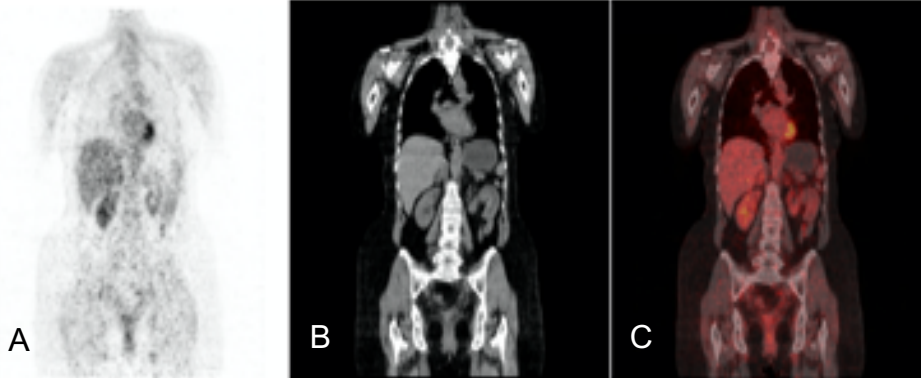
PET tarayıcıların önemli bir özelliği ve diğer gama kameralardan farklı olarak emisyon transmisyon görüntüleme fonksiyonlarıdır. Transmisyon görüntüleme radyoaktif ışınların vücudun değişik katmanlarından geçerken kaybettikleri enerjileri hesaplamak için uygulanır ve buradan elde edilen bilgi emisyon görüntülerindeki atenüasyonlara bağlı kaybı düzeltmek için kullanılır. Konvansiyonel PET tarayıcılarda gantriye yerleştirilmiş Germanyum (Ge)-68 ve Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılabilmektedir (104,105).

Günümüzde hem atenüasyon düzeltme hem de PET'in uzaysal rezolüsyonunun çok düşük olmasına bağlı anatomik detayları tanımlamada yetersiz olması nedeniyle PET/BT veya PET/MR gibi hibrit görüntüleme teknikleri tercih edilmektedir. Anatomik bilgilerin metabolik verilerle kombinasyonu sağlayan bu cihazlar patolojilerin değerlendirilmesi için optimal yöntemlerdir. Elde edilen işlenmemiş ham verilere çalışma istasyonlarında uygulanan rekonstrüksiyon işlemleri sonrası transvers, koronal ve sagittal düzlemlerde görüntüleri meydana getirilmektedir (104,105) (Şekil-9). Ayrıca bu iş istasyonlarında ham PET datalarından oluşturulan üç boyutlu ve hareketli MIP (maksimum yoğunluk yansıtan) video görüntüleri de elde edilmektedir (Şekil-10).

SUV (standardized uptake value), tümör metabolizmasını ölçen semikantitatif bir parametredir. Klinikte en sık SUVmax kullanılmaktadır. Bu değer tümör içerisindeki maksimum SUV değerini yansıtmaktadır. Genel anlamda spesifik olmamakla birlikte SUVmax'ın 2.5 ve üzerinde olması malignite açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Görüntü üzerinde seçilen ilgi alanı, hastaya enjekte edilen doz ve hasta kilosu kullanılarak maksimum SUV değeri olan SUVmax hesaplanır. SUVmean, tümörde belirlenen ilgi alanı içindeki ortalama SUV değerini göstermektedir. SUV aşağıda belirtilen matematiksel formül ile hesaplanmaktadır:

$$SUV = \frac{\text{mCi/mL (Lezyonda)}}{\text{mCi (enjekte edilen)/Vücut ağırlığı (gr)}}$$



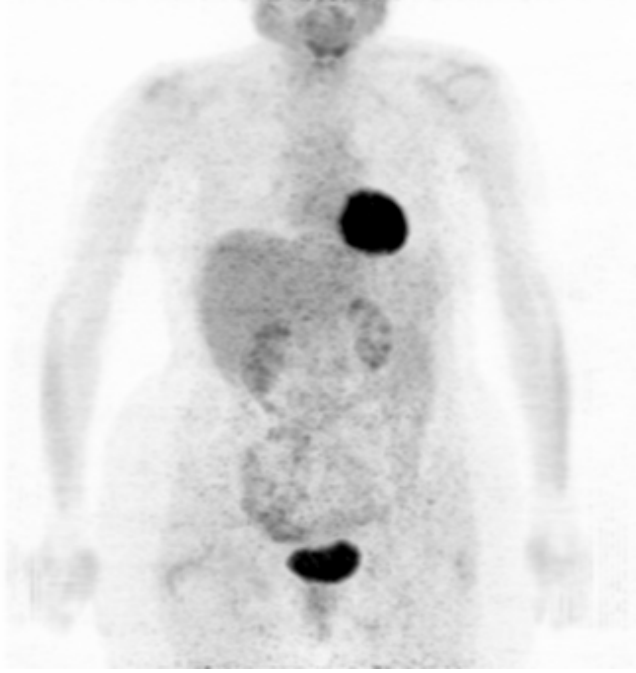


**Şekil-9.** Normal koronal kesit F-18 FDG PET/CT görünümü. A, ham PET görüntüsü. B, CT görüntüsü. C, F-18 FDG PET/CT füzyon görüntüsü.

F-18 FDG: Flor-18 florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, CT: Bilgisayarlı tomografi.

MTV (metabolik tümör volüm) ve TLG (total lezyon glikolizi) volümetrik PET parametreleri olup kitle içerisinde metabolik olarak aktif tümörü gösterir. MTV hesaplamada çeşitli tümör segmentasyon yöntemleri mevcut olup aralarında birbirlerine göre çeşitli üstünlükler olsa da optimal yöntem açısından fikir birliği bulunmamaktadır. Bunlar; manuel, fikst (SUV'un "SUV>2.5" gibi fikst bir eşik değerinin olması veya fizyolojik organ tutulumunun hedef doku tutulumuna bölümü+2SD), yüzdeler (lezyondaki SUVmax değerinin %30-40-50'si gibi eşik değeri), adaptif, gradyent ve ileri algoritim gibi metodlardır (106-111). TLG ise metabolik olarak aktif tümör hacmi yani MTV ile SUVmean çapımından elde edilir. MTV'nin birimi  $cm^3$  veya  $mm^3$ 'tür. TLG'nin birimi ise gr'dır.

F-18 FDG, glukoz metabolizmasının yüksek olduğu dokularda ve vücuttan eliminasyonunu gerçekleştiren organlarda fizyolojik olarak yüksek konsantrasyon gösterir. Radyasyonun dokularda oluşturabileceği biyolojik etkiye "radyobiyojik etki" adı verilmekte olup birimi Sv (sievert)'tir. Standart tüm vücut PET taramada hastaya uygulanan ortalama 400 MBq



**Şekil-10.** Normal MIP görüntüsü.

MIP: Maximum intensity projection.

radyoaktif maddenin etkin dozu 1.6 mSv'tir. Anatomik lokalizasyon için kullanılan BT taramaları genellikle düşük dozlar kullanılarak yapılır. PET/BT için gerçekleştirilen düşük dozlu tüm vücut BT'nin etkin radyasyon dozu hastanın boyu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir, ancak ortalama 2 mSv düzeyindedir. Uluslararası Atom Enerji Ajansı'nın verilerine göre tüm vücut PET/BT'den alınan etkin radyasyon dozu ile 8 mSv'e ulaşan etkin doza sahip toraks BT karşılaştırıldığında, PET/BT'nin insan vücudu üzerindeki biyolojik yan etkileri çok daha düşük düzeydedir (113). F-18 FDG'nin vücuttaki klirensinin üriner yolla olması nedeniyle radyasyonun en yoğun olduğu organ mesanedir ve tek bir tüm vücut PET/BT taraması sırasında aldığı etkin doz ortalama 0.027 mSv'tir.

F-18 FDG böbreklerde, üreterlerde ve mesanede üriner aktivite nedeniyle fizyolojik olarak çok yoğun artmış aktivite tutulumu göstermekte olup bu zaman zaman yorumlamada zorluklara yol açabilmektedir. Serebral kortikal yapılar, yüksek glukoz metabolizmaları nedeniyle yoğun artmış aktivite tutulumları göstermektedir. Çoğu intrakranial kitlelerin F-18 FDG tutulumu, normal kortikal aktiviteden ayırt edilebilir düzeyde olmaması nedeniyle değerlendirilememektedir. Karaciğerde vasküler havuzun

üzerindeki düzeylerde, bazen heterojen F-18 FDG tutulumu izlenir. Miyokardiyal FDG alımı plazma glikozu, serbest yağ aside ve insülin seviyeleri ile ilişkili olsa da oldukça değişkenlik göstermektedir. Açlık durumunda yağ asitlerini metabolize ederken, toklukta glukoz kullanımı arttığı için myokarddaki F-18 FDG tutulumu daha belirgindir. Bununla birlikte çok sayıda çalışma, açlık durumunda kalpteki bölgesel glukoz alımının belirgin bir değişkenliğinin olduğunu ve hatta standart çekim protokolünde uygulanan en az 6 saat açlığın bile fizyolojik miyokardiyal F-18 FDG alımını azaltmak için yetersiz olabileceğini göstermiştir (113-115). Mide ve barsak tutulumları da hastalar arası varyasyonlar gösterebilir. Oral antidiyabetiklerden metformin kullanan hastalarda diffüz artmış barsak aktivitesi ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında veya enfeksiyöz durumlarda da diffüz aktivite tutulumu dikkat çekmektedir. Uterusta, menstrüel siklusun fazlarıyla ilişkili olarak endometrial metabolik aktivite artışı görülebilir. Kemik iliğinde düşük seviye aktivite normaldir. Özellikle hematopoezin arttıran GCSF kullanımında, kronik anemi gibi patolojilerde vertebral kolonda diffüz ve özellikle appendiküler iskeletin proksimallerinde aktivite artışı görülebilmektedir. İskelet kaslarında özellikle kontraksiyona ve toklukta artan insulinin muskuler glukoz alımını arttırmasına sekonder yoğun F-18 FDG tutulumu görülebilir. Bunun yanı sıra anksiyeteye bağlı bazı hastalarda fiziksel aktivasyon olmaksızın yoğun muskuler aktivite tutulumu özellikle baş, boyun ve paravertebral muskuler yapılarda görülebilmektedir. Larengeal kaslarda özellikle uptake fazındaki fonasyona bağlı hastalarda bilateral tutulum görülebilir, tek taraflı görülmesi durumunda vokal kord hasarını veya paraliziyi düşündürebilir. Lenfatik dokulardan da özellikle tonsillalarda simetrik tutulum çoğunlukla normaldir. Boyunda, supraklavikuler, paraspinal ve paravertebral alanlarda görülebilen kahverengi yağ dokusuna ait fizyolojik aktivite artışı özellikle genç hastalarda ve ortam sıcaklığının düşük olmasına bağlı olarak görülebilmektedir. Tiroid aktivitesi ve timus tutulumu kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Artmış tiroid aktivitesi tiroiditlerde, nodüller ve/veya hiperfonksiyone tiroid hastalıklarında görülebilirken; fokal

ve yoğun tutulum tiroid malignitelerini düşündürebilir. Timik tutulum ise çocuklarda puberteye kadar fizyolojik olarak görülebilir. Erişkinlerde ise rezidü timik dokuda kemoterapi sonrasında timik rebounda sekonder artmış tutulum gösterebilir (104,105).

Kanser hücrelerine özgü bir molekül olmaması nedeniyle F-18 FDG'nin sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşüktür. Bazı malign tümörler düşük F-18 FDG affinitesi veya yüksek metabolizmaya sahip olmaması nedeniyle yeterli düzeyde F-18 FDG alımı göstermemektedir. En sık rastlanan yanlış negatiflik nedenleri; bronkoalveoler kanserler, karsinoidler ve bazı müsinöz kanserler olarak bildirilmektedir[39]. Hepatoselüler karsinomda iyi diferansiye kanser hücreleri, karaciğerin fizyolojik düzeydeki F-18 FDG alımına eş düzeylerde F-18 FDG tutar ve normal dokudan ayırt edilmez. Kötü diferansiye hepatoselüler karsinomda ise kanser hücreleri F-18 FDG tutulumu pozitif ve hipermetabolik olarak izlenirler (36,104,105).

PET/BT'in radyolojik tetkiklerden temel farkı, anatomik özelliklerden daha çok, metabolizmayı göstermeye yönelik olmasıdır. Bu yaklaşım, anatomik görüntüleme tekniklerine göre çeşitli potansiyel avantajlara sahiptir. Örneğin; henüz anatomik değişikliklerin oluşmadığı erken dönemlerdeki metabolik değişiklikleri saptayabilmekte ve bu da özellikle günümüzde yaygın bir şekilde kullanıldığı onkoloji alanında erken tedavi yanıtı, metastatik odakların tespiti ve metastatik lenf nodlarının boyutlarından bağımsız şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (116). PET/BT en sık tanımlanamayan lezyonların benign-malign ayrımında, primeri bilinmeyen malignitelerde primer odak tespitinde, bilinen malignitelerin evrelendirilmesinde ve tedavi takibinde, rekürrens malignitesi olan hastalarda yeniden evreleme, tümör belirteçlerinin yüksekliğinde sebebinin araştırılmasında, biyopsi için en uygun lokalizasyonun belirlenmesinde, radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Bununla birlikte nedeni bilinmeyen ateş gibi tanı konulamayan hastalıkların tanısında, enfeksiyon odaklarının bulunmasında, kardiyak dokuda viabilite amacıyla ve nörolojide epileptik odakların tespitinde, Alzheimer ve demansın ayrımında kullanılmaktadır (105). Amerika'da PET'in klinik etkisi

hakkında veri toplayan Ulusal Onkolojik PET Arşivi oluşturulmuş olup birçok farklı tip kanser hastası incelendiğinde bu araştırmanın elde ettiği verilere göre, başlangıç sonuçları PET'in hasta yönetimini %36.5 oranında değiştirdiğini göstermiştir. Tanımlanan bu yönetim değişikliği biyopsiden kaçınmayı, tedavi planında değişikliği ve genel tedavi hedefinde değişikliği içermektedir. Çıkan bu sonuçlara göre günümüzde çoğu solid tümör için en az bir başlangıç değerlendirmesi ve takiben yapılacak değerlendirmeler için uygun olabileceği belirtilmiştir (117).

PET/BT rektum kanserinde nRT (neoadjuvan radyoterapi) planlamada tercih edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda nRT'de kullanılacak hedef tümör hacmi hesaplamada PET/BT ile elde edilen verilerde hekimler arası farklılıkların BT'ye kıyasla daha az olduğu ve kansersiz dokuların daha iyi ayırt edilebildiği gösterilmiştir (118-122). Böylece RT'ye sekonder çevre sağlıklı dokularda oluşabilecek potansiyel hasara bağlı morbidite düzeyleri azaltılmakta, hastanın yaşam kalitesi arttırılmaktadır. Aynı zamanda preoperatif dönemde PET/BT'den elde edilen ek bilgiler ile hastaların evresinde ve tedavi planında değişiklikler de yapılabilmektedir (122,123). KRK, F-18 FDG PET/BT'nin evrelemede kullanımı tartışmalı olsa da uzak metastaz saptamada en değerli diagnostik yöntemdir. Bipat ve ark. 2005 yılında yaptığı 3187 hastayı kapsayan 61 çalışmanın yer aldığı meta-analizde hepatik ve ekstrahepatik metastaz saptamada PET'in sensitivitesi %94.6 olarak bulunmuştur ve dahası PET/BT hibrit görüntülemeye bu oran %97'lere ulaşmaktadır (124). Kinkel ve ark 111 veri setinin incelediği 3080 hastalık meta-analizinde diğer konvansiyonel görüntüleme metodları ile PET/BT'nin KRK'da hepatik metastaz saptama oranları karşılaştırılmıştır (125). Çalışmadan elde edilen verilere göre PET/BT'nin sensitivitesi %90 iken ultrason, BT ve MRG'nin sensitivileri sırasıyla %55, %72 ve %76 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda rektum kanserinde de diğer solid tümörlerde olduğu gibi tedavi yanıtı değerlendirmede, tedavi takibinde, tümör marker yüksekliğinde olası nüks ve uzak metastaz araştırmasında PET/BT rutin pratikte vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

## 6. Rektum Kanseri Tedavisi

### a) Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, rektum kanserinde temel tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi yaklaşımlar lokal eksizyondan geniş radikal rezeksiyonlara ve kitle ile birlikte bölgede bulunan diğer organların ve lenf nodüllerinin çıkarılması yani pelvik ekzentasyonlara kadar değişen yaklaşımları içermektedir. Hangi cerrahi prosedürün uygulanacağına, preoperatif dönemde neoadjuvan tedavinin uygulanıp uygulanmayacağına hastanın genel durumuna ve evresine göre karar verilmektedir.

Rektum kanserinde lokal ve bölgesel nüks %5'ten %50 dek değişen düzeylerde görülebilmektedir (126). Nüks oranlarının bu düzeyde değişkenlik göstermesinde en başta hastalığın evresi, tümörün histopatolojik özellikleri, seçilen cerrahi teknik ve hekimin deneyimi gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Özellikle operasyon sonrası göze görülemeyen kanser odakları lokal nüks açısından yüksek risk oluşturmaktadır.

Kanser hücrelerinin barsak duvarı içinde distale doğru ilerlemesi, distal intramural sınır olarak tanımlanmaktadır. Temiz cerrahi sınırlarla kitlenin eksizyonu için bu sınır önem taşımaktadır. Kabul edilen güncel yaklaşımda alt rektum kanserlerinde en az 1 cm distal temiz sınırın bırakılması önerilmektedir. Ayrıca kanserli hücreler rektum mezosu içinde satellit odaklar şeklinde de distale doğru yayılabilmektedir. Tümörün makroskopik sınırının distalinde mezorektum içindeki en uzak satellitin yaklaşık 4–5 cm uzağa dek gidebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle orta ve distal yerleşimli rektum kanserlerinde TME (total mezorektal eksizyon) yapılması önerilmektedir. Üst rektum tümörlerinde ise en az 5 cm'lik distal mezorektumun piyesle beraber çıkarılması olarak tanımlanan parsiyel mezorektal eksizyon yapılması yeterlidir. Rektum kanser cerrahisinde lokal nüksün diğer önemli bir nedeni ise çevresel rezeksiyon sınırı tutulumudur. Tümör infiltrasyonunun çevresel sınıra 1mm ve daha yakın oluşu lokal nüks için çok güçlü bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Tümör lokalizasyonu cerrahi tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Erken evre distal rektum kanserleri transanal lokal eksizyonla yeterli olabilmektedir. Transanal yaklaşım dışında transsfinkterik veya posterior parasakral yaklaşımla yapılabilir. Transabdominal rektum rezeksiyonu sonrası yapılan anastomoz anterior peritoneal refleksiyonun üzerinde ise anterior rezeksiyon, peritoneal refleksiyonun altında ise aşağı anterior rezeksiyon, levator kasları düzeyi veya altında ise çok aşağı anterior rezeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Kitlenin sfinkterleri tutması ve yapılacak rezeksiyonun hastada inkontinansa sebep olacağı durumlarda abdominoperineal rezeksiyon uygulanmaktadır.

#### **b) Neoadjuvan ve Adjuvan Kemoradyoterapi (KRT)**

Neoadjuvan ve adjuvan tedavilerde hedef; tümör boyutlarını küçülterek rezeksiyon sınırlarını daraltmak, lokal nüks ve uzak metastaz olasılığını azaltmaktır. Rektum kanserleri KT (kemoterapi) ve RT (radyoterapi)'ye oldukça duyarlı tümörlerdir. Uygulanan neoadjuvan ve/veya adjuvan tedaviler ile tümörün hem T hem de N evresinde azalma olduğu bilinmektedir. Rektumun, pelviste yer alan diğer genitoüriner organlarla yakın komşuluk göstermesi nedeniyle agresif cerrahi yaklaşımlar anorektal ve genitoüriner fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Ancak bununla birlikte yetersiz eksizyon ise lokal nükse zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle yeterli ve uygun tedaviye karar vermek çok büyük önem taşımaktadır.

Neoadjuvan RT kısa süreli , günlük 500 cGy olarak toplam 2500 cGy ya da uzun süreli günlük 180-200 cGy olarak toplam 4500-6000 cGy olmak üzere iki farklı şekilde verilebilir. Ülkemizde uzun süreli radyoterapi protokolü tercih edilmektedir. Ayrıca NRT'ye eş zamanlı olarak haftada beş gün infüzyonel fluorourasil (FU; günde 225 mg/m<sup>2</sup>) veya oral kapesitabin (günde iki kez 825 mg/m<sup>2</sup>, haftada beş gün) tedavisi NKT için uygun alternatifleridir (127).

Cerrahi tedavi neoadjuvan KRT bittikten sonra radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkmasını beklemek amacıyla 4–6 hafta sonra yapılmaktadır.

Etkinliği tartıřmalđ olsa da cerrahi rezeksiyonu takiben NKRT uygulanan tüm hastaların patolojik bulgulara bakılmaksızın dört aylık adjuvan kemoterapi almasını önerilmektedir (128). Adjuvan tedavi için en iyi rejim kesin olarak belirlenmemiştir. Hali hazırda uygulanan seçenekler; kısa süreli infüzyonel florourasil artđ lökovorin ve oksaliptatin (FOLFOX), kapesitabin artđ oksaliptatin (CAPOX), kısa süreli infüzyonel florourasil+lökovorin (de Gramont rejimi) veya tek başına kapesitabindir.

Özetle tedavide;

Karsinoma insitu ve erken evre kanserde (evre 1) polipoid tip kitlelerde lokal eksizyon çoğu zaman yeterlidir. Sapsız erken evre tümörlerde ise radikal rezeksiyon gerekebilir. Lokal ileri kanserlerde (evre 2 ve evre 3) kitle büyükse nüks olasılığı daha fazladır. Bu vakalara aşağı anterior rezeksiyon ya da abdominoperineal rezeksiyon gibi radikal cerrahi girişimler gereklidir. Aynı zamanda lokal ileri kanserlerde cerrahi ncesi NKRT ve sonrasında uygulanan ajuvant tedavinin yaşam süresini arttırdığı bilinmektedir. Uzak metastazđ olan ileri evre (evre 4) kanserlerde ise sağkalım oranđ düşüktür. İzole karaciğer metastazđ saptanırsa metastazektomi yapılabilir. Çoğu hastaya palyatif işlemler yapılır. Ağrı, kanama kontrolü için radikal rezeksiyonlar yapılabilir. Üst rektumdaki obstrüksiyonlarda intralüminal stentler kullanılabilir. Bazende proksimal kolostomiye ihtiyaç duyulabilir (72). Yine ileri evre kanserlerde cerrahiye ek olarak sistemik tedaviler de, tedavi planında yer almaktadır



## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Kasım 2011 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı aldıktan sonra preoperatif evrelememe ve radyoterapi planma amacıyla F-18 FDG PET/BT yapılmak üzere birimize başvuran 198 rektum kanseri hastası incelendi. Olguların hastalık takibi, tıbbi verileri ve mortaliteleri hakkındaki bilgiler tıbbi kayıtların incelemesi ve hastalara veya hastaların yakınlarına telefon görüşmeleri yapılarak araştırıldı. Çalışmada son takip tarihi Ocak 2019 idi.

Hastaların F-18 FDG PET/BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT incelemesi olan ve histopatolojik olarak rektum kanseri tanılı uzak metastazı olmayan hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri ; evreleme sırasında uzak organ metastazının görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmesi , yeterli tıbbi kaydı bulunmaması ve diabet tanısının bulunması olarak belirlendi.

Birimize başvuran 198 rektum kanseri hastasından F-18 FDG PET/BT incelemesi öncesi tedavi uygulanan 24 hasta, uzak metastazı tespit edilen 39 hasta, diabet tanısı mevcut olan 23 hasta (bu hastaların 13'ü metastatik, 10'u nonmetastatik) ve yeterli tıbbi kaydı bulunmayan 13 hasta çalışmaya alınmadı. Yukarıda tanımlanan kriterlere uyan 34'ü kadın, 78'i erkek toplam 112 hasta dahil edildi (Tablo-5).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne göre gerekli olan, çalışma ile ilgili tüm yazılı ve sözlü bilgilendirmeler yapıldı ve hasta onam formu ile yazılı izinleri alındı. Çalışma protokolü 09/09/2019 tarihli 2019-14/24 nolu karar numarası ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Tüm hastalar The Union for International Cancer Control / American Joint Cancer Committee (UICC / AJCC)'nin 7th edition TNM sınıflandırmasına evrelendirildi.

**Tablo-5.** Hastaların ve Tümörün Özellikleri.

Hastaların ve Tümörün Özellikleri		Değer
Yaş (yıl)		
Ortalama ± SD		61.7±9.9
Cinsiyet		
Erkek		78 (%69.6)
Kadın		34 (%30.4)
Histoloji		
Adenokarsinom		101 (%90.2)
Diğeri		11 (%9.8)
T Evresi		
T1		17 (%15.2)
T2		40 (%35.7)
T3		52 (%46.4)
T4		3 (%2.7)
Tx		0 (%0)
N Evresi		
N0		81 (%72.3)
N1		24 (%21.4)
N2		7 (%6.3)
Nx		0 (%0)
TNM Evresi		
I		46 (%41.1)
II		35 (%31.2)
III		31 (%27.7)
IV		0(%0)
Lokasyon		
Üst Rektum		40 (%35.7)
Orta Rektum		21 (%18.8)
Alt Rektum		51 (%45.5)
Neoadjuvan Kemoradyoterapi		
Yalnız Fluoropyrimidine		42 (%37.5)
Fluoropyrimidine+Oxaliplatin		60 (%62.5)
Adjuvan Kemoterapi		
Yok		16 (%14.3)
Var		96 (%85.7)
Cerrahi		112 (%100)

SD: Standart deviasyon

### 18F-FDG PET/BT Görüntüleme

Görüntüleme öncesi hastalardan en az 4-6 saat süreyle aç olmaları istendi. Kan glikoz düzeyleri <150 mg/dl olan hastalara, 0.10-0.15 mCi / kg 18F-FDG intravenöz olarak enjekte edildi. İstirahat sonrası 60. dakikada,

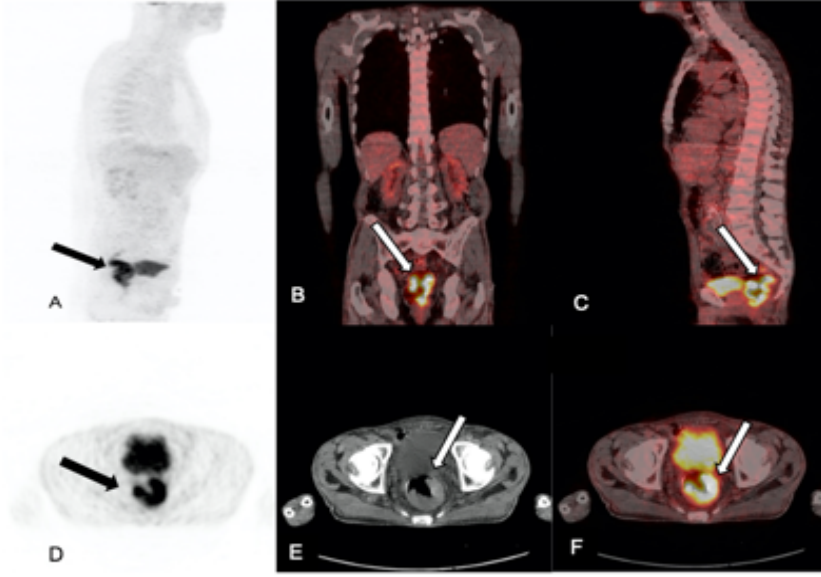
kafatasıtabanından proksimal uyluklara kadar Biograph 6 LSO tarayıcı (Siemens Medical Systems, Erlangen, Almanya) kullanılarak görüntüleme gerçekleştirildi. Atenüasyon düzeltme ve kesin anatomik lokalizasyonu belirlemek amacıyla 3.0 mm kesit kalınlığında BT görüntüleri (110 mA, 120 kV) elde edildi. Yatak pozisyonu başına tarama süresi yaklaşık 3 dakika olacak şekilde standart tüm vücut PET görüntüleme sonrası PET/BT füzyon görüntüleri üretildi.

### **Görüntülerin Değerlendirilmesi**

FDG PET/BT füzyon görüntüleri GE AW Workstation Volume Share 5 ile bir öğretim üyesi ve bir asistan hekim tarafından değerlendirildi (Şekil-11). Rektumda yerleşik lezyonda en yoğun radyoaktiviteyi temsil eden ilgi alanı hacmi (VOI) yarı otomatik belirlendi. Belirlenen VOI içerisindeki en yüksek SUV değerini gösteren SUVmax ve SUV değerlerinin ortalamasını gösteren SUVmean hesaplandı. Metabolik tümör hacminin (MTV) eşik değeri lezyon SUVmax'ının %42'si olarak belirlendi ve otomatik olarak iş istasyonunda hesaplandı (129,130). Total lezyon glikoliz (TLG), MTV ile SUVmean çarpılarak elde edildi. SUVmax 2.5 üzerinde olan lezyonlar malign olarak kabul edildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada incelenen sağkalım analizlerinde başlangıç noktası ilk PET/BT görüntülemesi olarak belirlendi. Ölüme dek geçen süre "genel sağkalım (GS)", anastomoz hattı düzeyindeki nüks bulgusuna dek geçen süre "lokal rekürrens (LR)" ve ilk uzak metastaz bulgusuna dek geçen süre "progresyonsuz sağkalım (PS)" üç klinik son nokta idi. Hayatta kalma ya da hastalık durumu ile ilgili bilgiye erişilemeyen hastalara, son takip tarihine kadar sansür uygulandı.



**Şekil-11.** Rektumda yerleşik beyaz ve siyah oklar ile gösterilen kitlenin F-18 FDG PET/BT görünümü.

A, MIP görüntüsü. B, koronal kesit; C, sagittal kesit; F, aksiyal kesit F-18 FDG PET/BT görüntüleri. D, aksiyal kesit ham PET görüntüsü. E, aksiyal kesit BT görüntüsü.

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, F-18 FDG: Flor-18 flürodeoksiglukoz, MIP: maximum intensity projection.

GS, LR ve PS'in ayrı ayrı klinik (yaş, pT, pN) ve PET parametreleri (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) ile ilişkisi tek değişkenli Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Çok değişkenli Cox regresyon analizlerine, tek değişkenli analizlerde ( $p < 0.05$ ) anlamlı olduğu belirlenen parametreler dahil edildi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak belirlendi ve gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testleri ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizlerde PET parametreleri için eşik değer olarak "ortanca değer" kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık 0.05'in altındaki p değeri kabul edildi. Kantitatif değişkenler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde bildirildi. İstatistiksel analizler IOS için SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 112 hasta dahil edildi. Hastaların özellikleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Ortalama yaş  $61.7 \pm 9.9$  idi. Takip süresince ( $27.1 \pm 17.9$  ay) hastalardan 13'ü (%11.6) öldü. Hastaların 27'sinde (%24.1) metastaz ve 8'inde (%7.1) lokal rekürrens saptandı.

Ortalama GS ve PS sırasıyla 24.3 ay ve 11.8 aydı. Ortalama SUVmean, SUVmax, MTV ve TLG sırasıyla  $6.30 \pm 3.06$ ,  $14.54 \pm 4.82$ ,  $65.95 \pm 62.85$  ml ve  $351.47 \pm 339.83$  g idi. Ortanca SUVmean, SUVmax, MTV ve TLG değerleri sırasıyla 5.61 (3.19-27.87), 14.30 (6.17-29.94), 51.90 ml (2.59-494.66 ml) ve 261.67 g (12.88-1754.40 g) idi (Tablo-6).

**Tablo-6.** F-18 FDG PET/CT parametrelerinin ortalama ve ortanca değerleri

Parametre	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-max)
SUVmax	$14.54 \pm 4.82$	14.30 (6.17-29.94)
SUVmean	$6.30 \pm 3.06$	5.61 (3.19-27.87)
MTV (ml)	$65.95 \pm 62.85$	51.90 (2.59-494.66l)
TLG (g)	$351.47 \pm 339.83$	261.67 (12.88-1754.40)

TLG, Total lezyon glikolizi; MTV, Metabolik tümör volümü; SUVmax, Standardized uptake value maximum; SUVmean, Standardized uptake value mean; Min, minimum; Max, maksimum.

### Lokal Rekürrens(LR)

Takip süresinde hastaların 8'inde (%7.1) lokal rekürrens saptandı. Tek değişkenli COX regresyon analizlerinde incelenen tüm parametreler için p değeri 0,1'den büyüktü. Bu nedenle, LR daha fazla analiz edilmedi.

### Progresyonsuz Sağkalım (PS)

TLG (hazard ratio 1.001 %95 CI 1.000-1.002, p=0.001), MTV (hazard ratio 1.006 %95 CI 1.002-1.009, p=0.001), SUVmax (hazard ratio 1.080

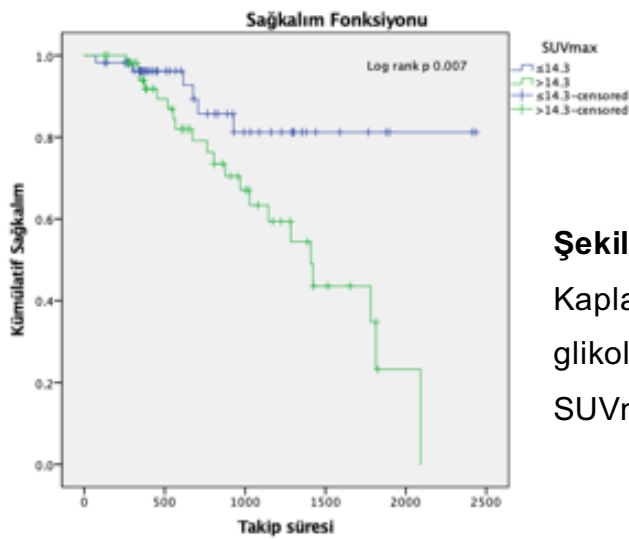
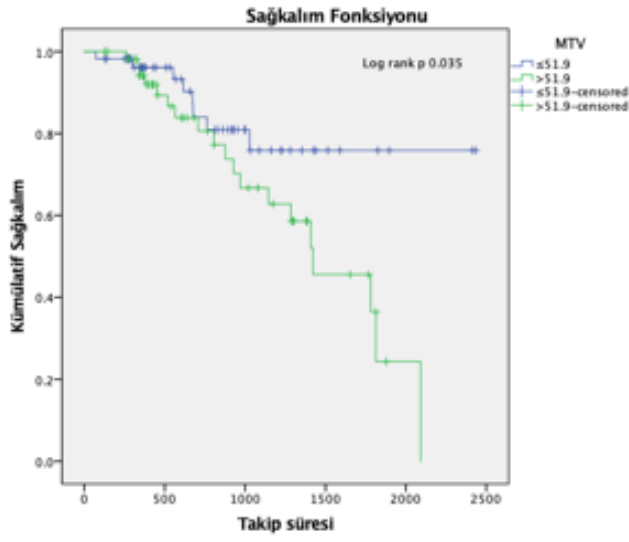
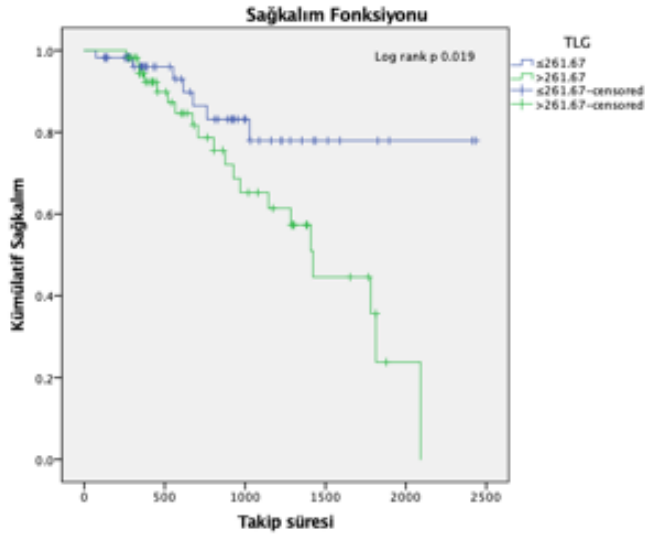
%95 CI 1.017-1.148, p=0.012) ve yaş (hazard ratio 0.954 %95 CI 0.918-0.991, p=0.016) tek değişkenli analizde prediktif olduğu görüldü. TLG (hazard ratio 0.955 %95 CI 0.920-0.993, p=0.001) ve yaş (hazard ratio 0.955 %95 CI 0.920-0.993, p=0.020) ise çok değişkenli analizde uzak metastaz için prediktif değere sahip olduğu belirlendi (Tablo-7).

Log-rank testi ile Kaplan-Meier analizinde, TLG (log rank p=0.019), MTV (log rank p=0.035) ve SUVmax (log rank p=0.007) progresyonsuz sağkalım için anlamlı idi (Şekil-12).

**Tablo-7.** Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	p	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI
Yaş (Yıl)	0.016	0.954	0.918-0.991	0.020	0.955	0.920-993
Cinsiyet						
Kadın	-	-	-			
Erkek	0.975	0.987	0.438-2.227			
T Evresi						
pT1&pT2	-	-	-			
pT3&pT4	0.851	0.930	0.436-1.985			
N Evresi						
pN0	-	-	-			
pN1&pN2	0.859	1.079	0.466-2.496			
TLG (g)	0.001	1.001	1.000-1.002	0.001	0.955	0.920-0.993
MTV (ml)	0.001	1.006	1.002-1.009			
SUVmax (g/ml)	0.012	1.080	0.1017-1.148			
SUVmean (g/ml)	0.094	1.065	0.989-1.147			

HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval; TLG, Total lezyon glikolizi; MTV, Metabolik tümör volümü; SUVmax, Standardized uptake value maximum; SUVmean, Standardized uptake value mean



**Şekil-12.** Progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meiere eğrileri. TLG, total lezyon glikolizi; MTV, metabolik tümör volümü; SUVmax, standardized uptake value.

## Genel Sağkalım (GS)

Yaş (hazard ratio 0.926 %95 CI 0.876-0.979, p=0.007), SUVmax (hazard ratio 1.100 %95 CI 1.010-1.198, p=0.029), TLG (hazard ratio 1.001 %95 CI 1.000-1.002, p=0.019) ve MTV (hazard ratio 1.008 %95 CI 1.004-1.013, p<0.001) tek değişkenli analizde prediktif olduğu görüldü. MTV (hazard ratio 1.011 %95 CI 1.005-1.017, p<0.001) ve yaş (hazard ratio 0.904 %95 CI 0.849-0.963, p=0.002) ise çok değişkenli analizde genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (Tablo-8).

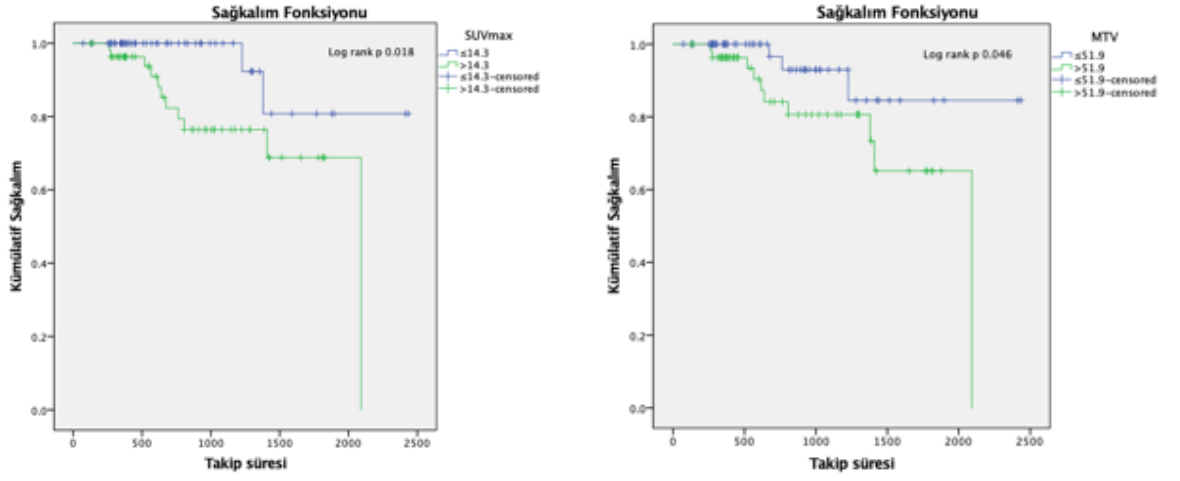
Log-rank testi ile Kaplan-Meier analizinde, SUVmax (log rank p=0.018) ve MTV (log rank p=0.046) genel sağkalım için anlamlı bulundu (Şekil-13).

**Tablo-8.** Genel sağkalım için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	p	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI
Yaş (Yıl)	0.007	0.926	0.876-0.979	0.002	0.904	0.849-0.963
Cinsiyet						
Kadın	-	-	-			
Erkek	0.184	2.847	0.608-13.326			
T Evresi						
pT1&pT2	-	-	-			
pT3&pT4	0.125	2.753	0.755-10.043			
N Evresi						
pN0	-	-	-			
pN1&pN2	0.395	1.650	0.521-5.224			
TLG (g)	0.019	1.001	1.000-1.002	<0.001	1.011	1.005-1.017
MTV (ml)	<0.001	1.008	1.004-1.013			
SUVmax (g/ml)	0.029	1.100	0.1010-1.198			
SUVmean (g/ml)	0.728	0.959	0.758-1.213			

HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval; TLG, Total lezyon glikolizi; MTV, Metabolik tümör volümü; SUVmax, Standardized uptake value maximum; SUVmean, Standardized uptake value mean





**Şekil-13.** Genel sağkalım Kaplan-Meiere Eğrileri. TLG, total lezyon glikolizi; MTV, metabolik tümör volümü; SUVmax, standardized uptake

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm kanserlerde olduğu gibi rektum kanserinde de başlangıçta doğru evreleme, ardından evreye uygun tedavi planı ve sonrasında efektif tedavi takibi büyük önem taşımaktadır. Hem başlangıçta evreleme aşamasında hem de tedavi takinde doğru diyagnostik yöntemleri kullanmak hastaya en yüksek verimlilikte fayda sağlarken hekime ise günümüzde çok sayıda gelişmiş tedavi seçenekleri arasından hasta için en uygun olanı seçebilmesinde yardımcı olmaktadır.

Rektum kanserinde erken evrede yalnızca total mezorektal eksizyon yeterli iken, lokal ileri evrede ve mezorektal fasya tutulumu nedeniyle, sağkalımı uzatan ve tümör boyutunda küçülmeyi sağlayan neoadjuvan KRT ve ardından uygulanan cerrahi, standart tedavi haline gelmiştir (4). Ancak hastalar arasında neoadjuvan KRT'ye tümör yanıtı çok geniş bir spektrumda gözlemlenmektedir. Vakaların yaklaşık %15-20'sinde tümörün tamamen kaybolmasından, tedavi sırasında herhangi bir patolojik değişikliğin olmamasına ve hatta tümörün progrese olmasına kadar varan önemli ölçüde varyasyonlar mevcuttur (131). Genel sağkalımda herhangi bir iyileşme gözlemlenmese de rektum kanserinde sık rastlanan lokal nüks, yalnızca postoperatif tedavi uygulanan yaklaşım ile karşılaştırıldığında neoadjuvant KRT uygulanan vakalarda çok daha düşük düzeydedir (132). Neoadjuvan KRT sonrası patolojik olarak tam yanıt alınan hastalar ile rezidü hastalığı olan vakalar karşılaştırıldığında, neoadjuvant tedavi yaklaşımının düşük lokal nüks oranına sahip olduğunu ve genel sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (131-134). Tüm bu kompleks tümör davranış tespit ederek neoadjuvant, adjuvant ve cerrahi tedavi de dahil olmak üzere daha iyi bireyselleştirilmiş multidisipliner bir terapötik yaklaşımı belirlemek, preoperative tedavilerin etkinliğini tahmin edebilmek, erken nüks veya uzak metastaz gibi istenmeyen durumları öngörücü prognostik belirteçler araştırılmaktadır (131,132).

Kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye tümör cevabını değerlendirmek için F-18 FDG-PET kullanımı 1990'ların başında başlamıştır (135). Yayımlanan ilk çalışmada özel bir kanser türüne ait çıktılar yerine çok çeşitli tipte maligniteden veriler elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre düşük FDG tutulumu her zaman iyi prognozu göstermemekte ancak yüksek FDG tutulumu daha yüksek oranda relaps ile ilişkilendirilmiş ve F-18 FDG-PET'in terapötik etkilerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir role sahip olabileceği belirtilmiştir. Ardından F-18 FDG-PET kullanarak preoperatif KRT'ye primer rektal kanser cevabının prospektif değerlendirmesi 2000 yılında Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yapılmıştır (136). Tedaviye yanıtın her hasta için histopatolojik olarak doğrulandığı bu çalışmada, F-18 FDG-PET'in preterapötik dönemde %100 doğrulukla tedaviye yanıtı tahmin edebildiği öte yandan BT'nin ise %78 tedaviye doğru yanıtı tahmin edebildiği gösterilmiştir. Ardından Capirci ve ark.'larının neoadjuvan KRT alan lokal ileri rektum kanserinde yaptığı çalışmada F-18 FDG/PET'in sadece tedavi yanıtının değerlendirilmesinde değil aynı zamanda potansiyel prognostik faydası da gösterilmiştir (137). Ayrıca moleküler veya fonksiyonel görüntülemenin dozimetrik radyoterapi planlaması için faydalı olabileceği düşünülmektedir (138).

Lambrecht ve ark., rektal kanserin tedavi yanıtını değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'nin güvenilir ve yeterli bir araç olduğunu ancak diffüzyon ağırlıklı MRG gibi modaliteler ile eş zamanlı değerlendirilmesinin klinik uygulamada değerini attıracağını belirtmiştir (139). Joye ve ark, yaptıkları 14 çalışmanın dahil edildiği sistematik incelemede ise hem F-18 FDG PET/BT'in hem de diffüzyon ağırlıklı MRG'nin rektum kanserinde tedavi yanıtı ve prognozu öngörmeye yeterli olmadığını göstermiştir. Ancak çok az veri olmasına rağmen, FDG alımındaki erken değişikliklerin umut verici olduğu, tedavi yanıtı ve prognoz tayininde F18-FDG PET / BT'nin rolü daha fazla araştırılması gerektiğini vurgulamıştır (140).

ERUS, BT ve MRG gibi standart görüntüleme yöntemleri, evrelemede tümörün morfolojik olarak değerlendirilmesine izin verir ancak tümör davranışını tahmin etmede başarısı düşüktür (141,142). F-18 FDG PT/BT'in

ise evrelemede meme ve akciğer kanseri gibi en sık görülen maligniteler de dahil olmak üzere daha pekçok tip kanserde prediktif ve/veya prognostik değere sahip olduğu bilinmektedir (143). Ayrıca gastrointestinal kanserlerden özofagus ve mide kanserinde başlangıçtaki metabolik aktivite düzeyi ile sağkalım arasında korelasyonun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17,22). Rektum kanserinde evrelemede F-18 FDG PET/BT incelemesi yeri tartışmalı olsa da yakın tarihte yayımlanan bir makalede metastatik KRK'de F-18 FDG PET/BT ile yapılan evrelemede kemik metastazı ve yüksek SUVmax düzeyine sahip metastatik lezyon varlığının, sağkalımı öngörmeye prognostik değere sahip olabileceğini gösterilmiştir (10,11,144).

SUV, F-18 FDG birikiminin yarı kantitatif göstergesi olup tümör içindeki maksimum değer olan SUVmax kolay hesaplanabilirliği ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle onkolojik görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır (145). Ancak plazma kan glukoz düzeyinden, hastanın vücut ağırlığından, yağ ve/veya kas yüzdesi gibi vücut kompozisyonundaki farklılıklardan ve renal fonksiyonlardan oldukça etkilenmektedir. Dahası SUVmax sadece bir vokselin değeridir ve tüm tümörün glikoz metabolizmasını yansıtmaz ve bir tümörün sadece bir kısmında glikoz metabolizması arttığında bile yüksek bir değer tespit edilebilir. Bu nedenle, SUVmax düzeyi varolan malignitenin agresifliğini her zaman göstermemektedir. Bu da sadece SUVmax'a dayanarak malign tümörlerde aktif lezyonların ciddiyetini ve tümör yükünü tanımlamayı zorlaştırmaktadır (146). Aynı zamanda tek bir düzlemden yapılan ölçümler oldukça gözlemci bağımlıdır ve farklı kişiler tarafından yapılan ölçümlerde %30'lara varan varyasyonlar gözlemlenmektedir (147,148). Yine de pekçok malignitede sağkalım açısından prediktif olduğu ve prognoz tayininde anlamlı olduğu gösterilmiştir (16-22). Calvo ve ark., FDG-PET'in lokal olarak ileri rektum kanserinin KRT cevabını değerlendirmede yararlı olduğunu ve bazal SUVmax'ın uzun dönemde hasta sonuçları açısından prognostik değere sahip olabileceğini belirtmektedir (149). Dencke ve ark. ise, lokal ileri rektum kanserinde preoperative dönemde uygulanan tedavi yanıtını öngörmeye

FDG-PET'in BT ve MRG'den üstün olduğunu bildirmişlerdir (150,151). Prospektif olarak 152 hasta ile yapılan bir çalışmada metastatik KRK'de, metastatik lezyonların metabolik aktivitesini değerlendirilmiş ve lezyonların SUV'sinin ardışık tedaviden bağımsız olarak genel sağkalım için bir prognostik olduğu sonucuna varılmıştır (152). Ancak bu çalışmalarda mevcut örneklem boyutunun kısıtlılığı nedeniyle prognostik değeri hakkında bir sonuç çıkarmak zordur. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte çalışmamızda SUVmax tek değişkenli analizlerde hem genel sağkalım (hazard ratio 1.100 %95 CI 1.010-1.198, p=0.029) hem de progresyonsuz sağkalım (hazard ratio 1.080 %95 CI 1.017-1.148, p=0.012), için anlamlı olduğu bulunmuştur. Ancak her iki sağkalım için yapılan çok değişkenli analizlerde etkinliği saptanmamıştır. Bu sonuç hasta grubunun kısıtlı olması veya örnekleme yalnızca lokal ileri kanserin yer almasına, metastatik vakaların dahil edilmemesine bağlı olabilir.

MTV ve TLG toplam tümör metabolizmasını değerlendirmek için geliştirilen volümetrik parametrelerdir. Her ikisi de tümör biyolojisini yansıtmak için tüm tümör kütledeki metabolik aktiviteyi ölçen SUV bazlı fonksiyonlardan elde edilir. MTV, belirlenen ilgi alanı içindeki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini temsil eder, santimetre küp veya milimetre cinsinden ifade edilir. Bu aslında tümör metabolik aktivitesinin çevre doku aktivitesinden daha yüksek olduğu varsayımdır. Metabolik hacim belirlenirken belli SUV değeri ve üzerindeki tümöral dokunun hacmi hesaplanmaktadır. MTV hesaplamada kullanılan çeşitli segmentasyon metodları mevcuttur (106, 109-111, 153,154). Bunlardan bazıları; yüzde, sabit eşik, uyarlanabilir eşik ve gradyan tekniğidir. Tümör segmentasyonunun en önemli unsuru tekrarlanabilirliktir (147). Hesaplamalar kısmi hacim etkisinden, hareket artefaktlarından ve gürültüden olumsuz yönde etkiler (155). Kullanılan algoritmaların çeşitliliği ve operatör bağımlılığının derecesi göz önüne alındığında, farklı yöntemlerin kullanıldığı yayınlara ait verilerin karşılaştırılması yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. PET/BT'de kullanılan hacim

belirlemedeki segmentasyonun doğruluğunu karşılaştırmak için BT, MRG ve patoloji örnekleri kullanılmış olmasına rağmen tümör hacmini belirlemek için optimal veya en doğru yöntem konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır (147,156). BT ve MRG gibi diğer diagnostik yöntemlerle yapılan ölçümlerde malign lezyonların düzensiz şekilleri nedeniyle birçok durumda nonviable nekrotik bir bölge ile canlı dokuyu ayırt etmek zordur. Bu da ölçülen hacmin canlı tümör bölgesini ne kadar yansıttığını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (157-159). Bu nedenle konvansiyonel yöntemler yerine metabolik verileri baz alan PET/BT ile volüm hesaplamak daha umut vaat edicidir. Çalışmamızda lokal nüks açısından MTV ile yapılan tek değişkenli COX regresyon analizinde istatistiki olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte hem progresyonsuz sağkalım (hazard ratio 1.006 %95 CI 1.002-1.009,  $p=0.001$ ) hem de genel sağkalım (hazard ratio 1.008 %95 CI 1.004-1.013,  $p<0.001$ ) için yapılan tek değişkenli analizlerde anlamlı ( $p<0.05$ ) sonuçlar elde edilmiş ve diğer olası risk faktörlerinden oluşan çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Yapılan çok değişkenli COX regresyon analizlerinde ise MTV'nin genel sağkalımda bağımsız risk faktörü olabileceği görülmüştür (hazard ratio 1.011 %95 CI 1.005-1.017,  $p<0.001$ ).

Total lezyon glikoliz (TLG), SUVmean ve MTV'nin çarpımından elde edilen bir değerdir ve gram cinsinden ifade edilir. İlk olarak terapötik yanıtı değerlendirmek için Larson ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (160). On yedisi rektum kanseri olan 41 hastadan oluşan bu çalışmada Larson ve ark., TLG'deki değişimin tedavi yanıtını değerlendiren diğer parametreler (SUVmax vb) ile korelasyon gösterdiğini ve hatta onları tamamlayıcı bilgiler içerdiğini, klinik tedavi yanıtını öngörücü olabileceğini ve en önemli tekrarlanabilir olduğunu belirtmiştir. TLG hacimsel ve metabolik bilgilerini birleştirir. Tümörü global olarak değerlendirmesi nedeniyle tüm tümör metabolizmasını daha objektif olarak yansıtmaktadır. Metabolik olarak aktif tümöral lezyon kütlelerini göstermesi nedeniyle diğer konvansiyonel yöntemlere kıyasla malignite derecesini daha doğru bir şekilde tahmin edebilmektedir. Çalışmalar rektum kanserinde, küçük hücreli dışı akciğer



saptanmaması takip süresinin kısa olmasına ve evrelere göre hasta sayılarının homojen olmamasına bağlı olabilir.

Rektum kanseri riski ileri yaşta belirgin artış göstermesine karşın genç hastalarda prognozu genel popülasyona göre daha kötüdür (43-45,176). Genç bireylerde hastalık, çoğunlukla ileri evrede ve kötü tümör diferansiyasyonları tanı almaktadır (47,48,176). Hastalığın gençlerde agresif seyretmesinde herediter hastalık zemini veya bu yaş grubunda neoplastik süreçlerin geri planda düşünülmesine bağlı tanı gecikme gibi faktörler sebep olabilir. Biz çalışmamızda hem progresyonsuz sağkalımda (hazard ratio 0.955 %95 CI 0.920-0.993, p=0.020) hem de genel sağkalımda (hazard ratio 0.904 %95 CI 0.849-0.963, p=0.002) genç yaşın bağımsız risk faktörü olduğunu bulduk. Bu bulgu önceki yayınlarla da uyumludur (43-45,175).

Sonuç olarak, bu çalışmanın verilerine göre F-18 FDG PET/BT'nin metastatik olmayan rektum kanserinde volümetrik parametreler olan TLG ve MTV'nin sağkalım için prognostik belirteçler olabileceği öngörülmektedir. Bu parametreler özellikle karaciğer gibi hayati organlara metastazın sık rastlandığı rektum kanserinde, metastaz olasılığı yüksek olan hastaların erken dönemde belirlenerek daha yakın takip edilmesine, radyofrekans, intraarteriyel kemoembolizasyon ve/veya intraarteriyel radyoembolizasyon gibi lokal tedavilere olanak sağlayabilir. Ayrıca genel sağkalımın önceden tahmin edilebilmesi, agresif tedavilere erken dönemde geçilerek yaşam süresinin uzatılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra her iki parametrenin de SUV'a kıyasla daha az gözlemci bağımlı olması tekrarlanabilirliği arttırarak PET/BT'nin güvenilirliğini arttırabileceği tahmin edilmektedir. Ancak çalışmamızın retrospektif yapısı, tek merkezli olması, olguların uzun süre takip edilememiş olması ve olgu sayısının azlığı limitasyonlarımızı oluşturmaktadır. Bazal ve takip F-18 FDG PET/BT görüntülemeler ile volümetrik parametrelerin değişimi ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin saptanması ve sağkalım üzerine etkilerinin belirlenmesi için uzun süreli, çok merkezli, prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2015. Ankara.
4. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*. 2017;28:22–40.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7–34.
6. Hari DM, Leung AM, Lee JH et al. AJCC cancer staging manual 7th edition criteria for colon cancer: Do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg*. 2013;217:181–90.
7. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8:27–31.
8. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging*. 2006;21(2):123–36.
9. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology. *Cancers*. 2014;6(4):1821–89.
10. Chowdhury FU, Shah N, Scarsbrook AF, Bradley KM. [18F]FDG PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. *Postgrad Med J*. 2010;86(1013):174–82.
11. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):382–92.
12. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the management of colorectal and anal cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(5):1109–19.
13. Dane F, Dede F, Atasoy BM, et al. Kolorektal Kanserlerde 18F-FDG PET/BT Kullanımı. *UHOD*. 2008;18(2):121-8.
14. Lee M, Yeum TS, Kim JW, et al. Recent chemotherapy reduces the maximum-standardized uptake value of 18f-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in colorectal cancer. *Gut Liver*. 2014;8:254–64.
15. Kitajima K, Kita M, Suzuki K, Senda M, Nakamoto Y, Sugimura K. Prognostic significance of SUVmax (maximum standardized uptake value) measured by [18F]FDG PET/CT in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(5):840–5.
16. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival

in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):6–12.

17. Kato H, Nakajima M, Sohda M, et al. The clinical application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to predict survival in patients with operable esophageal cancer. *Cancer.* 2009;115(14):3196–203.

18. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer.* 2007;110:1738–44.

19. Chung HH, Nam BH, Kim JW, et al. Preoperative [18F]FDG PET/CT maximum standardized uptake value predicts recurrence of uterine cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(8):1467–73.

20. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg.* 2007;73(11):1151–7.

21. Cerfolio RJ, Bryant AS. Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):391–5.

22. Chung HW, Lee EJ, Cho YH, et al. High FDG uptake in PET/CT predicts worse prognosis in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(12):1929–35.

23. Jo HJ, Kim SJ, Lee HY, Kim IJ. Prediction of survival and cancer recurrence using metabolic volumetric parameters measured by 18F-FDG PET/CT in patients with surgically resected rectal cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;39:493–7.

24. Deantonio L, Caroli A, Puta E, et al. Does baseline [18F] FDG-PET/CT correlate with tumor staging, response after neoadjuvant chemoradiotherapy, and prognosis in patients with rectal cancer?. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):211-7.

25. Burt BM, Humm JL, Kooby DA, et al. Using positron emission tomography with [(18)F]FDG to predict tumor behavior in experimental colorectal cancer. *Neoplasia.* 2001;3(3):189–95.

26. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, et al. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med.* 2007;48(5):771–5.

27. Wang H, Zhang J, Tian J, et al. Using dual-tracer PET to predict the biologic behavior of human colorectal cancer [published correction appears in *J Nucl Med.* 2010 Jan;51(1):167]. *J Nucl Med.* 2009;50(11):1857–64.

28. Lee JE, Kim SW, Kim JS, et al. Prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18(36):5072–7.

29. Skandalakis JE. *Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*; 2004.

30. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley and Sons; 2011.
31. Santoro, Giulio Aniello, Di Falco G. Benign Anorectal Diseases; 2006.
32. Fujita T. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;376(9738):331–2.
33. Anne M. Gilroy. Atlas Of Anatomy; 2015.
34. Fry RD, Kodner IJ. Anorectal disorders. *Clin Symp*. 1985;37(6):2–32.
35. Paulsen, Friedrich, and Jens Waschke. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*. Vol. 2. Elsevier Health Sciences; 2011.
36. Baykan A, Zorluoglu A, Gecim E, Terzi C. Kolon ve rektum kanserleri. *İstanbul*; 2010:148-51.
37. Gray H. *Gray's anatomy: with original illustrations by Henry Carter*. Arcturus;2009.
38. Delancey JOL, Shobeiri SA. State of the art pelvic floor anatomy. *Milano*; 2010: 3–15.
39. Junqueira L. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 2018;234-9.
40. Kumar V, Abbas A K, Aster J C. *Robbins Basic Pathology*.2013;542-9.
41. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon ve Rektum Anal Bölge Hastalıkları. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul*: 2004;33-8.
42. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncology*. 2017;3(4):524-48.
43. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg*. 2004;28:558–62.
44. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg*.1994;60:607-12.
45. Chung YF, Eu KW, Machin D, et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1998;85(9):1255–9.
46. Keswani SG, Boyle MJ, Maxwell JP 4th, et al. Colorectal cancer in patients younger than 40 years of age. *Am Surg*. 2002;68(10):871–6.
47. Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Large bowel cancer: Surgical pathology and its relationship to survival. *Br J Surg*. 1984;71:604–10.
48. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome?. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):259–63.
49. Pande M, Amos CI, Eng C, Frazier ML. Interactions between cigarette smoking and selected polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes in risk for colorectal cancer: A case-only analysis. *Mol Carcinog*. 2010;49:974–80.
50. Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2010;2:119–25.

51. Morales-Oyarvide V, Meyerhardt JA, Ng K. Vitamin D and physical activity in patients with colorectal cancer: Epidemiological evidence and therapeutic implications. *Cancer J*. 2016; 223–31.
52. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(4-5):461–72.
53. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta- analysis. *Obstet. Gynecol*. 1999; 880–8.
54. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1982–7.
55. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol. Med. Cancer Biology and Medicine*. 2016; 120–35.
56. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(9):1423–31.
57. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology*. 1982;82(5):891–8.
58. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system (No. Ed. 4). World Health Organization. 2010.
59. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1960–18.
60. Sun H, Xu Y, Yang Q, Wang W. Assessment of Tumor Grade and Angiogenesis in Colorectal Cancer: Whole-volume Perfusion CT. *Acad Radiol*. 2014;21:750–7.
61. Remo A, Fassan M, Vanoli A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036-42
62. Kuepper C, Großerueschkamp F, Kallenbach-Thieltges A, Mosig A, Tannapfel A, Gerwert K. Label-free classification of colon cancer grading using infrared spectral histopathology. *Faraday Discuss*. 2016;187:105–18.
63. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84(5):575–8.
64. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*. 1986;57(9):1866–70.
65. Schnall MD, Furth EE, Rosato EF, Kressel HY. Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 1994;190(3):709–14.
66. Audisio RA, Geraghty JG, Longo WE. *Modern Management of Cancer of the Rectum*. London. 2015.
67. Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(9):145-9.
68. Williamson JS, Harris DA, Beynon J, Jenkins GJ. Review of the

- development of DNA methylation as a marker of response to neoadjuvant therapy and outcomes in rectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):70-5.
69. Bitterman DS, Resende Salgado L, Moore HG, et al. Predictors of Complete Response and Disease Recurrence Following Chemoradiation for Rectal Cancer. *Front Oncol*. 2015;5:286-92.
70. Kim CH, Lee SY, Kim HR, Kim YJ. Prognostic Effect of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Level: A Useful Tool for Prediction of Distant Metastasis in Locally Advanced Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):1291-6.
71. Song JH, Kim SH, Lee JH, et al. Significance of histologic tumor grade in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative surgery: A multi-institutional retrospective study. *Radiother Oncol*. 2016;118(2):387–92.
72. Brunicki F, Andersen D, Billiar T, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e. McGraw-hill. 2014.
73. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(5):984–95.
74. Kulinna C, Scheidler J, Strauss T, et al. Local staging of rectal cancer: assessment with double-contrast multislice computed tomography and transrectal ultrasound. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):123–30.
75. Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, Marinelli T, Genovesi D, Bonomo L. Preoperative T and N Staging of Colorectal Cancer: Accuracy of Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT Colonography - Initial Experience. *Radiology*. 2004;231:83–90.
76. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg*. 1990;125(3):385–8.
77. Schiessel R, Metzger P. *Intersphincteric resection for low rectal tumors*. Springer Science & Business Media. 2012.
78. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin?. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18(5):385–91.
79. Doornebosch PG, Bronkhorst PJ, Hop WC, Bode WA, Sing AK, de Graaf EJ. The role of endorectal ultrasound in therapeutic decision-making for local vs. transabdominal resection of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):38–42.
80. Oien K, Forsmo HM, Rösler C, Nylund K, Waage JE, Pfeffer F. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging for staging of early rectal cancers: how well does it work in practice?. *Acta Oncol*. 2019;58(1):49–54.
81. Edelman BR, Weiser MR. Endorectal ultrasound: Its role in the diagnosis and treatment of rectal cancer. *Clin. Colon Rectal Surg*. 2008;167–77.
82. Brook OR, Sun M, Kane RA, Kruskal JB. *Endorectal ultrasound. Abdom Imaging*. Berlin Heidelberg; 2013: 759–68.
83. Kim MJ. Transrectal ultrasonography of anorectal diseases:

- advantages and disadvantages. *Ultrasonography*. 2015;34(1):19–31.
84. Kolev NY, Tonev AY, Ignatov VL, et al. The role of 3-D endorectal ultrasound in rectal cancer: our experience. *Int Surg*. 2014;99(2):106–11
  85. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum*. Springer-Verlag; 1985;28:42–6.
  86. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4:124–32.
  87. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. Springer Verlag; 2000;15:9–20.
  88. Beynon J, Mortensen NJMC, Foy DMA, Channer JL, Rigby H, Virjee J. The detection and evaluation of locally recurrent rectal cancer with rectal endosonography. *Dis Colon Rectum*. Springer-Verlag; 1989;32:509–17.
  89. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology*. Radiology; 1989;170:319–22.
  90. Loh B, Weiser MR, Wong WD. Endorectal ultrasound for preoperative staging. *Intersphincteric Resection Low Rectal Tumors*. Springer-Verlag Wien; 2012: 13–23.
  91. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg*. 1994;81(9):1376-8.
  92. Tatli S, Mortele KJ, Breen EL, Bleday R, Silverman SG. Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging*. *J Magn Reson Imaging*; 2006;23:534–40.
  93. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(2):343-8.
  94. Nicholls RJ. Rectal cancer: new frontiers in diagnosis, treatment and rehabilitation. Springer Science & Business Media. 2005.
  95. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):579–581.
  96. Bjelovic M, Kalezic V, Petrovic M, et al. Correlation of macroscopic and histological characteristics in the regional lymph nodes of patients with rectal and sigmoidal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(20):433–8.
  97. Kim CK, Kim SH, Chun HK, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2006;16(5):972–80.
  98. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur. J. Radiol*; 2010. 461–9.
  99. Serdons K, Verbruggen A, Bormans GM. Developing new molecular imaging probes for PET. *Methods*. *Methods*; 2009: 104–11.
  100. Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Adv. Drug Deliv. Rev. Adv Drug Deliv Rev*; 2010. p. 1031–51.
  101. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Nuclear Medicine: Fourth Edition*. Elsevier Inc., 2013.
  102. Wechalekar K, Sharma B, Cook GJR. PET/CT in oncology - A major

- advance. Clin. Radiol. W.B. Saunders; 2005. 1143–55.
103. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. Clin Transl Oncol; 2007;9:494–505.
  104. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları [The use of FDG-PET scanning in lung cancer]. Tuberk Toraks. 2005;53(1):95–114.
  105. Takalkar A, El-Haddad G, Lilien D. FDG-PET AND PET/CT - Part I. Indian J Radiol Imaging. 2007;17:169-80.
  106. Subramaniam RM, Tan J, Mercier G, Truong MT, Sridhar P, Daly B. FDG PET Metabolic Tumor Volume Segmentation and Pathologic Volume of Primary Human Solid Tumors. Am J Roentgenol. 2014;202:1114–9.
  107. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: Methodology and validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:1427–38.
  108. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 2012;39:27–38.
  109. Kao CH, Lin SC, Hsieh TC, et al. Use of pretreatment metabolic tumour volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(8):1297–305.
  110. Schaefer A, Kim YJ, Kremp S, et al. PET-based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(8):1233–44.
  111. Avramovic N, Dell'Aquila AM, Weckesser M, et al. Metabolic volume performs better than SUVmax in the detection of left ventricular assist device driveline infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(11):1870–7.
  112. Parry RA, Glaze SA, Archer BR. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Typical patient radiation doses in diagnostic radiology. Radiographics. 1999;19(5):1289–302.
  113. Kaneta T, Hakamatsuka T, Takanami K, et al. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. Ann Nucl Med. 2006;20(3):203–8.
  114. Berry JJ, Baker JA, Pieper KS, Hanson MW, Hoffman JM, Coleman RE. The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and nitrogen-13-ammonia in normal volunteers. J Nucl Med. 1991;32(8):1518–25.
  115. Gropler RJ, Siegel BA, Lee KJ, et al. Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. J Nucl Med. 1990;31(11):1749–56.
  116. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. Nuclear Medicine: Fourth Edition. Nucl. Med. Fourth Ed. 2013.
  117. Hillner BE, Siegel BA, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. J Clin Oncol. 2008;26(13):2155–61.

118. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. *Am J Roentgenol.* 2014 ;203:1109–19.
119. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(5):1067–75.
120. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):853–63.
121. Anderson C, Koshy M, Staley C, et al. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(1):155–62.
122. Brændengen M, Hansson K, Radu C, Siegbahn A, Jacobsson H, Glimelius B. Delineation of gross tumor volume (GTV) for radiation treatment planning of locally advanced rectal cancer using information from MRI or FDG-PET/CT: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys;* 2011;81.
123. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1423–6.
124. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis. Meta analysis. *Systematic reviews of imaging gynecological and gastrointestinal malignancies for developing evidence-based guideline.*2007; 237: 123-31.
125. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology.*2002;224:748–56.
126. McCall JL, Cox MR, Wattoo DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* Springer-Verlag; 1995;10:126–32.
127. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colorectal Cancer Screening. Version 2.2012.
128. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114–23.
129. Gallamini A, Kostakoglu L. Metabolic Tumor Volume: We Still Need a Platinum-Standard Metric. *J Nucl Med.* 2017;58(2):196–7.
130. Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, et al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2014;92(5):382–9.
131. Lee SJ, Kim JG, Lee SW, et al. Clinical implications of initial FDG-PET/CT in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(5):1201–7.
132. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731–40.
133. Kim BC. Prognostic significance of tumor regression grade after



preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27(1):1–2.

134. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(3):664–74.

135. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1991;32(9):1655–60.

136. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(1):18–24.

137. Capirci C, Rampin L, Erba PA, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(10):1583–93.

138. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(2):294–301.

139. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, et al. The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol.* 2010;49(7):956–63.

140. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2014: 158–65.

141. Rau, B., Hünerbein, M., Barth, C. et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc.* 1999; 13: 980–4.

142. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum;* 2005;48:722–8.

143. Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, et al. Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer.* 2010;116(4):805–13.

144. Choi EK, Oh JK, Chung YA. Prognostic value of staging FDG PET/CT in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29(9):ix42-ix43.

145. Herbertson RA, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. The expanding role of PET technology in the management of patients with colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1774-81.

146. Lee JR, Almuhamid TM, Roh JL, et al. Prognostic value of 18 F-FDG PET/CT parameters in patients who undergo salvage treatments for recurrent squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *J Surg Oncol.* 2018;118(4):644–50.

147. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2018;48(1):50–66.
148. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *Am J Roentgenol.* 2010;195:310–20.
149. Calvo FA, Domper M, Matute R, et al. 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(2):528–35.
150. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging?. *Eur Radiol.* 2005;15(8):1658–66.
151. Amthauer H, Denecke T, Rau B, 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.
152. de Geus-Oei LF, Wiering B, Krabbe PF, Ruers TJ, Punt CJ, Oyen WJ. FDG-PET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1650–5.
153. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: Methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging;* 2007;34:1427–38.
154. Zhang H, Wroblewski K, Liao S, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from (18)F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer. *Acad Radiol.* 2013;20(1):32–40.
155. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med;* 2007: 932–45.
156. Kirov AS, Fanchon LM. Pathology-validated PET image data sets and their role in PET segmentation. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 253–67.
157. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:115–22.
158. Hermans R, Van Den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:755–65.
159. Ljumanović R, Langendijk JA, Schenk B, et al. Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. *Radiology.* 2004;232(2):440–8.
160. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging.* 1999;2(3):159–171.
161. Roedl JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC, Blake MA. Adenocarcinomas of the esophagus: Response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation.

Radiother Oncol; 2008;89:278–86.

162. Erdi YE, Macapinlac H, Rosenzweig KE, et al. Use of PET to monitor the response of lung cancer to radiation treatment. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(7):861–6.

163. Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, Soyka JD, Seifert B, Stahel RA. Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* *Lung Cancer*; 2010;67:311–7.

164. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(8):961–9.

165. Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1579–84.

166. Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol.* 2008;53(22):6591–603.

167. Vallius T, Hynninen J, Kempainen J, et al. 18F-FDG-PET/CT based total metabolic tumor volume change during neoadjuvant chemotherapy predicts outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol. Imaging.* 2018; 45: 1224–32.

168. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):241–51.

169. Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis in PET/CT Correlate With the Pathological Findings of Colorectal Cancer and Allow Its Accurate Staging. *Clin Nucl Med.* 2016;41(10):761–5.

170. Chen MK, Chen CM, Lee MC, Chen LS, Chen HC. Primary tumor volume is an independent predictor of outcome within pT4a-staged tongue carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1447–52.

171. Immermans AJ, Lange CA, de Bois JA, et al. Tumor volume as a prognostic factor for local control and overall survival in advanced larynx cancer. *Laryngoscope.* 2016;126(2): 60–7.

172. Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1289–95.

173. Tayyab M, Razack A, Sharma A, Gunn J, Hartley JE. Correlation of rectal tumor volumes with oncological outcomes for low rectal cancers: does tumor size matter? *Surg Today.* 2015;45:826–33.

174. Ogawa S, Itabashi M, Kondo C, Momose M, Sakai S, Kameoka S. Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis Measured by 18F-FDG-PET/CT in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(6):3495–500.

175. Keswani SG, Boyle MJ, Maxwell JP, Mains L, Wilks SM, Hunt JP, et al. Colorectal cancer in patients younger than 40 years of age. *Am*

Surg. 2002; 68: 871–6.

176. Fairley TL, Cardinez CJ, Martin J, et al. Colorectal cancer in U.S. adults younger than 50 years of age, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107(5):1153–61.

## EKLER

### Ek-1: Kısaltmalar

**APC** : Adenomatöz polipozis koli

**BGO**: Bizmut germanat

**BT**: Bilgisayarlı tomografi

**CA 19-9**: Karbohidrat Antijen 19–9

**CA 242**: Karbohidrat Antijen 242

**CA 50**: Karbohidrat Antijen 50

**CEA**: Karsinoembriyonik Antijen

**CIMP**: CpG adacığı metilator fenotipi

**CIN**: Kromozomal instabilite

**DCC**: Deleted colorectal carcinoma

**DNA**: Deoksiribo nükleik asit

**ERUS**: Endorektal sonografi

**F-18 FDG**: Flor-18 fluoro-deoksi-glukoz

**GLOBOCAN**: Global cancer incidence, mortality and prevalence

**GLUT**: Glukoz taşıyıcı molekül

**GSO**: Gadalinium oksiyortosilikat

**HK-2**: Heksokinaz-2

**KRAS**: Kirsten rat sarkom

**KRK**: Kolorektal kanserler

**LSO**: Lutesyum oksiyortosilikat

**MIP**: Maksimum yoğunluk izdüşümü

**MLH**: MutL Homolog

**MRG**: Manyetik rezonans görüntüleme

**MSH**: MutS Homolog

**MSI**: Mikrosatellit instabilite

**MTV**: Metabolik tümör volümü

**NSAİİ**: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç

**p53:** Tümör protein 53

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**RT:** Radyoterapi

**SD:** Standart sapma

**SUVmax:** Maksimum standardize edilmiş tutulum değeri

**SUVmean:** Ortalama standardize edilmiş tutulum değeri

**TLG:** Total lezyon glikolizi

**TME:** Total mezorektal eksizyon

**TPA:** Doku polipeptit antijeni

**TPS:** Doku spesifik polipeptit antijeni

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız çok değerli Prof. Dr. Eray Alper'e; tez çalışmamın oluşmasında, yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Feyzi Tamgaç'a; bilgi ve deneyimleri ile eğitimime çok büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Tayyar Akpınar ve Doç. Dr. Feyza Ően'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum nükleer tıp ailesine; asistanlık eğitimimin daha en başında bana çok değerli bilgilerini aktarmış olan gerek mesleki gerek manevi en büyük destekçim sevgili eşim Dr. Cem Bilgin'e; beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevgilerini, desteklerini her zaman yanımda hissettiren biricik annem Hafize Belge, canım babam Mehmet Belge ve biricik kardeşim Güner Belge Dağlı'ya teşekkür, minnet ve saygılarımı sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Afyonkarahisar'da doğdum. İlköğretimimi Afyonkarahisar'da tamamladım. Lise eğitimimi Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2009 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümünde eğitimime başladım. 2015 yılında mezun oldum. Eylül 2015 – Ocak 2016 tarihleri arasında devlet hizmeti yükümlülüğü kapsamında Sarıkamış Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2016 Bahar dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 01 Temmuz 2016 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Araş. Gör. Dr. Gökçe BELGE BİLGİN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı