

T.C.

**EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI OLGULARDA PRİMER VEYA METASTATİK
ODAKLARIN MUTASYONEL DURUMU İLE F18-FDG PET/BT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİLİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. FATİH TAMER

**DANIŞMAN
Prof. Dr. ÜLKEM YARARBAŞ**

**İZMİR
2022**

T.C.

**EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI OLGULARDA PRİMER VEYA METASTATİK
ODAKLARIN MUTASYONEL DURUMU İLE F18-FDG PET/BT PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİLİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. FATİH TAMER

**DANIŞMAN
Prof. Dr. ÜLKEM YARARBAŞ**

**İZMİR
2022**

ÖNSÖZ

Mezunu olmaktan gurur duyduğum Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim boyunca, başta uzmanlık tezi sürecimde olmak üzere her aşamada çok değerli, bilgi ve önerileri ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ülkem Yararbaş'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca geçtiğim tüm aşamalarda, benden hiçbir zaman esirgemedikleri engin bilgi ve deneyimlerini ile eğitim sürecime her daim katkıda bulunan ve beni meslek hayatıma hazırlayan Prof. Dr. Aziz Murat Argon'a, Prof. Dr. Zeynep Burak'a, Prof. Dr. Zehra Özcan'a, Prof. Dr. Ayşegül Akgün'e, Prof. Dr. Özgür Ömür'e, Doç. Dr. Bülent Yazıcı'ya, Doç. Dr. Aylin Oral'a ve kaybettiğimiz Prof. Dr. Kamil Kumanlıoğlu'na,

Asistanlık sürecim boyunca yollarımızın kesiştiği ve farklı sürelerle birlikte çalışma fırsatı bulduğum, gerek arkadaşlıklarıyla, gerek ihtiyacım olan her konuda destekleri ile bana çok şey katan değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve huzurlu bir çalışma ortamı bulduğum, Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na görevli tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tezimle ilgili istatistik sürecine değerli katkıları ile destekte bulunan Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Hayatım boyunca birlikte geçirdiğimiz iyi ve kötü günlerde her daim koşulsuz desteklerini hissettiğim, maddi ve manevi her konuda yanımda olan çok değerli anneme, babama ve kardeşime,

Tanıdığım ilk andan itibaren birlikte geçirdiğimiz tüm zamanlarda sevgi dolu desteğini her konuda ve her zaman hissettiğim değerli eşim Dr. Şule Tamer'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih Tamer

İZMİR

2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi.....	3
2.1.1. Çekum	3
2.1.2. Çıkan Kolon	4
2.1.3. Transvers Kolon	4
2.1.4. İnen Kolon.....	4
2.1.5. Sigmoid Kolon	4
2.1.6. Rektum ve Anal Kanal.....	5
2.1.7. Kolon, Rektum ve Anal Kanal Lenfatik Drenajı	6
2.2. Fizyoloji.....	7
2.3. Histoloji ve Embriyoloji	8
2.3.1. Mukoza.....	8
2.3.2. Submukoza.....	8
2.3.3. Muskularis Eksterna.....	8
2.3.4. Seroza	9
2.4. Kolon Polipleri ve Kolon Kanseri.....	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	9
2.4.2. Predispozan Faktörler	10
2.4.2.1. Yaş.....	10
2.4.2.2. Kalıtsal Yatkınlık.....	10
2.4.2.3. Çevresel Faktörler	10

2.4.2.3.1. Diyet	10
2.4.2.3.2. Yaşam Şekli	11
2.4.2.3.3. İlaçlar	11
2.4.2.4. İltihabi Bağırsak Hastalıkları.....	11
2.4.3. Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları.....	11
2.4.3.1. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP).....	12
2.4.3.2. Atenüe Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP).....	12
2.4.3.3. Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri (Lynch sendromu)	12
2.4.3.4. Diğer Polipozis Sendromları.....	12
2.4.4. Karsinogenez.....	13
2.4.4.1. APC/ β -catenin Yolağı (Kromozomal instabilite yolağı).....	13
2.4.4.2. DNA Yanlış Eşleşme Onarımı Kaybı (Mikrosatellit instabilite)	13
2.4.4.3. CpG Adası Metilasyonu	14
2.4.5. Kolon Polipleri.....	14
2.4.5.1. İnflamatuvar Polipler	14
2.4.5.2. Hamartomatöz Polipler	14
2.4.5.3. Hiperplastik Polipler	15
2.4.5.4. Neoplastik Polipler	15
2.4.6. Kolon Kanselerinde Histopatoloji.....	15
2.4.6.1. Adenokarsinom.....	16
2.4.6.2. Müsinöz Adenokarsinom	16
2.4.6.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	16
2.4.6.4. Küçük Hücreli Kanser	16
2.4.6.5. Serrated Adenokarsinomlar	16
2.4.6.6. Mikropapiller Adenokarsinom.....	17
2.4.6.7. Diğer Nadir Gözlenen Kolorektal Kanser Formları	17
2.4.7. Klinik Bulgular	17
2.4.8. Tümör Lokalizasyonları ve Yayılım Yolları.....	18

2.4.9. Evreleme ve Prognostik Faktörler	18
2.4.9.1. Tümör, Lenf nodu, Metastaz Sınıflandırma Sistemi (TNM)	19
2.4.9.1.1. Tümör İnvazyon Derinliği (T)	20
2.4.9.1.2. Nodal Evre (N)	20
2.4.9.1.3. Uzak Metastaz (M).....	20
2.4.9.2. Diğer Prognostik Faktörler	21
2.4.10. Kolon Kanseri Tanı ve Tanısal Görüntüleme Yöntemleri	21
2.4.10.1. Kolon Kanseri Tarama Yöntemleri	21
2.4.10.1.1. Gaitada Gizli Kan Testi.....	22
2.4.10.1.2. Fleksibl Sigmoidoskopi.....	22
2.4.10.1.3. Kolonoskopi	22
2.4.10.1.4. Çift Kontrastlı Baryum Grafisi	23
2.4.10.1.5. Bilgisayarlı Tomografi Kolonografi	23
2.4.10.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri	23
2.4.10.2.1. Ultrasonografi	23
2.4.10.2.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	23
2.4.10.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	24
2.4.10.2.4. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Kolon Kanseri Olgulardaki Yeri.....	24
2.4.10.2.4.1. PET/BT Görüntüleme, Radyofarmasötikler ve Değerlendirmede Kullanılan Parametreler	24
2.4.10.2.4.2. Kolon kanserinde FDG PET/BT'nin yeri	29
2.4.10.2.4.2.1. Tanı ve Preoperatif Evreleme.....	29
2.4.10.2.4.2.2. Nüks ve Yeniden Evreleme	29
2.4.10.2.4.2.3. Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi.....	30
2.4.11. Tedavi	30
2.4.12. Polipektomi ve Cerrahi Eksizyon	30
2.4.12.1. Kemoterapi.....	30

2.4.12.2. Metastatik Hastalıkta Rezeksiyon ve Lokal Ablatif Tedaviler	32
2.4.13. Karsinogenez İle İlişkili Moleküler Faktörler ve Kolon Kanseri	
Yönetimindeki Etkileri	32
2.4.13.1. KRAS	32
2.4.13.2. NRAS	33
2.4.13.3. BRAF	33
2.4.13.4. MMR/MSI Durumu	34
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Grubu	35
3.2. FDG PET/BT Çekimi ve Görüntülerin Değerlendirilmesi	35
3.3. KRAS Mutasyon Analizi	36
3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR.....	58

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kolon kanseri tanılı olgularda, tedavi öncesi evreleme FDG PET/BT görüntülemesinde elde edilen parametreler, hastaya ait klinik özellikler ve prognostik bulgular ile primer ya da metastatik odaklardan biyopsi veya cerrahi eksizyon ile değerlendirilen KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2013 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, kolonoskopi tetkiki ile kolon kanseri tanısı konulan ve bu tanı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda evreleme FDG PET/BT tetkiki uygulanan 79 hasta dahil edildi. Hastalara ait klinik ve prognostik bulgular yanı sıra izlem sürecinde uygulanan FDG PET/BT, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme raporları hasta arşivinden elde edildi ve retrospektif olarak incelendi. KRAS mutasyon durumu ile çeşitli FDG PET/BT parametreleri yanı sıra klinik ve prognostik veriler arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Dahil olma kriterlerini karşılayan 79 hastanın incelendiği çalışmada, KRAS mutant 32 hasta (%40.5), KRAS wild-type ise 47 (%59.5) hasta mevcuttu. KRAS mutant ve wild type olgular arasında, hastalara ait klinik veriler (tümör lokalizasyonu, metastaz ile ilgili bulgular, cerrahi geçiren olgularda T evresi (T1-3/T4) ve tümör diferansiyasyon derecesi) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Tüm hasta grubunda ve metastatik olgu grubunda, KRAS mutant/wild-type ve tümör lokalizasyonu sağ/sol kolon yerleşimli olgular arasında genel sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmedi. KRAS mutant olgularda, progresyonsuz sağkalım KRAS wild type olgulara oranla anlamlı olarak kısaydı (p:0.018). Tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon olan olgular arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. KRAS mutant ve wild-type olgular arasında, primer tümör SUVmax, primer tümör SUVmax/karaciğer, primer tümör SUVmax/kan havuzu yanı sıra farklı eşik değerler ile ölçülen MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG2.5 parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Primer tümör SUVmean değeri, KRAS mutant olgularda, tüm hasta grubunda (p: 0.024) ve KRAS analizi yalnızca primer odaktan yapılan hastalarda, anlamlı derece yüksekti (p:0.036). KRAS mutasyon durumunu öngörmede cut-off değeri 7.01 g/ml olarak belirlendi (AUC: 0.650, GA %95, 0.56-0.74).

Sonuç: Çalışmamızda, her ne kadar KRAS mutant kolon kanserli olgularda primer tümör SUVmean değeri KRAS wild-type olgulara oranla anlamlı düzeyde yüksek olarak izlense de, literatürdeki diğer parametreler ile benzer şekilde, KRAS mutasyon durumu

analizinde kullanımındaki etkinliğinin, patoloji örneklerinden yapılan analiz ile kıyaslandığında düşük olduğu saptandı. Güncel alışma, FDG PET/BT parametrelerinin KRAS mutasyon durumunu öngörmedeki etkinliğinin yalnızca kolon kanseri tanılı olgularda değerlendirilmesi ile literatürde kolon ve rektum kanserlerini bir arada değerlendiren çoğu çalışmadan ayrılmaktadır. Mevcut çalışmanın sonuçlarında ve bu amaçla yapılan daha önceki çalışmaların bulgularında gözlenen farklılıkların hasta seğimi, hastaların klinik ve tümör ile ilgili özellikleri, gözlemci ile ilgili faktörler gibi çeşitli faktörlere ikincil olabileceği düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: PET; Pozitron Emisyon Tomografi; Kolon kanseri; KRAS mutasyonu

ABSTRACT

Aim: In our study, it was aimed to examine the relationship between pre-treatment staging FDG PET/CT parameters, clinical features, and prognostic findings, and KRAS mutation findings obtained by biopsy or surgical excision from primary or metastatic foci in patients with colon cancer.

Materials and Methods: Our study included 79 patients who were diagnosed with colon cancer by colonoscopy between April 2013 and December 2020 and who underwent staging FDG PET/CT examination at Ege University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine with this diagnosis. The clinical findings of the patients and the FDG PET/CT, computed tomography, and magnetic resonance imaging reports applied during the follow-up period were obtained from the patient archive and analyzed retrospectively. The relationship between KRAS mutation status and various FDG PET/CT parameters as well as clinical and prognostic data was examined.

Findings: In the study, in which 79 patients who met the inclusion criteria were examined, there were 32 (40.5%) KRAS mutant patients and 47 (59.5%) KRAS wild-type patients. No significant difference was observed between KRAS mutant and wild-type cases in terms of clinical data (tumor localization, metastasis findings, T stage (T1-3/T4), and tumor differentiation grade in cases undergoing surgery). There was no significant difference in overall survival between the patients with KRAS mutant-wild type and tumor localization located in the right-left colon in the whole patient group and in the metastatic case group. Progression-free survival was shorter in KRAS mutant cases than in KRAS wild-type cases (p:0.018). There was no significant difference in progression-free survival between cases with tumor localization in the right colon and left colon. No significant difference was observed between KRAS mutant and wild-type cases in terms of primary tumor SUV_{max}, primary tumor SUV_{max}/liver, primary tumor SUV_{max}/blood pool, MTV_{2.5-5}, MTV 20%-50%, TLG_{2.5} parameters. Primary tumor SUV_{mean} value was significantly higher in KRAS mutant cases than in wild-type cases, in the whole patient group (p: 0.024), and in patients whose KRAS analysis was performed only from the primary focus (p: 0.036). The cut-off value for predicting KRAS mutation status was 7.01 g/ml (AUC: 0.650, CI 95%, 0.56-0.74).

Results: Although the primary tumor SUV_{mean} in KRAS mutant colon cancer cases was significantly higher than in KRAS wild-type cases, the efficiency of its use in KRAS mutation analysis, similar to the other parameters in the literature, was lower than the analysis performed with pathology samples. The current study differs from most studies in the

literature evaluating colon and rectal cancers together, in that the effectiveness of FDG PET/CT parameters in predicting KRAS mutation status was evaluated only in the case group with colon cancer. It was thought that the differences observed in the results of the current study and the findings of previous studies conducted for this purpose might be secondary to various factors such as patient selection, clinical and tumor-related features of the patients, and observer-related factors.

Keywords: PET; Positron emission tomography; colon cancer; KRAS mutation

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolon ve rektum anatomisi.....	6
Şekil 2: KRAS mutasyon durumunu öngörmeye SUVmean değerine ait ROC analizi bulguları	46
Şekil 3: KRAS mutasyon durumu ile progresyonsuz sağkalım bulguları arasındaki ilişki	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Dukes Sınıflaması	19
Tablo 2: Modifiye Dukes (Astler-Coller Sınıflaması).....	19
Tablo 3: PET Radyonüklidleri	25
Tablo 4: PET Radyofarmasötikleri.....	27
Tablo 5: KRAS ve NRAS mutasyon oranları.....	38
Tablo 6: Mikrosatellit instabilite oranları.....	39
Tablo 7: KRAS mutasyon oranları ile ilişkili klinik bulgular	40
Tablo 8: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili sağkalım bulguları	41
Tablo 9: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili FDG PET/BT parametre ölçümleri	42
Tablo 10: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili FDG PET/BT parametre oranları	43

KISALTMALAR DİZİNİ

FDG	2-floro-2-deoksiglukoz
PET	Positron emisyon tomografisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
MIP	Maximum intensity projection
SUV	Standart uptake value (Standart uptake değeri)
SUL	Standardized Uptake Value normalized to lean body mass
TW	Tumor width (Tümör Genişliği)
TLR	Primer tümör/karaciğer parankim SUV _{max} oranı
MTV	Metabolic tumor volume (Metabolik tümör volümü)
TLG	Total lesion glycolysis (Total lezyon glikolizi)
g	Gram
mg	Miligram
ml	Mililitre
dl	Desilitre
lt	Litre
cm	Santimetre
sn	Saniye
dk	Dakika
AUC	Area under curve (Eğri altı alan)
GA	Güven aralığı
HR	Hazard ratio
OR	Odds ratio
ROC	Receiver operating characteristic
PCR	Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
GLUT	Glukoz transporter
HIF	Hypoxia induced factor (Hipoksi ile indüklenen faktör)
PK3	Protein kinaz 3
LKB1	Liver kinase B1
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PD-1	Programmed death-1

PD-L1	Programmed death-ligand 1
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4
DNA	Deoksiribo nükleik asit
BAX	Bcl-2-associated X protein
TGF	Transforming growth factor (Dönüştürücü büyüme faktörü)
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
MMR	Mismatch repair (Yanlış eşleşme düzeltimi)
MSI	Mikrosatellit instabilite
FAP	Familial Adenomatous Polyposis (Ailesel Adenomatöz Polipozis)
AFAP	Atenue FAP
APC	Adenomatous polyposis coli
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
TNM	Tümör, nod, metastaz
MR	Manyetik rezonans
keV	Kiloelektron volt
NaI(Tl)	Talyum-katkılı sodyum iyodür
PSMA	Prostat-spesifik membran antijeni
mCi	Millicurie
MBq	Megabequerel
RFA	Radyofrekans ablasyon
RT	Radyoterapi
TARE	Transarteryel radyoembolizasyon
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermal büyüme faktörü reseptörü)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
IV	İntravenöz
IHC	İmmünohistokimya
DOTA	Tetraxetan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal malignitelerin en sık gözlenen tipi olan kolorektal kanserler, dünya genelinde kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir grubunu oluşturmaktadır (1). Kolon ve rektum kanserleri, etiyopatogenezlerinde ve karsinogenezlerinde izlenen benzerlikler nedeniyle literatürde çoğunlukla bir grupta tanımlanmaktadır. Ancak bu her iki kanser grubu arasında tedavide, hastalık yönetiminde ve prognozda farklılıklar mevcuttur (2–4). Günümüzde birçok farklı kanser tipinde olduğu gibi kolon kanserinde de başta kromozomal instabilite ve mikrosatellit instabilite olmak üzere kanser gelişiminde etkili moleküler yolaklar tanımlanmıştır (5). Tanımlanan genetik ve epigenetik değişiklikler ile ilişkili moleküler belirteçlerin tedavi ve hastalık yönetiminde etkinliği ile ilişkili bulgular sıklığı artan bir şekilde bildirilmektedir. KRAS mutasyonu da, özellikle evre IV kolorektal kanserli olgularda hastalık yönetiminde değerlendirilmesi önerilen bir moleküler belirteçtir (6,7). Güncel kılavuzlarda önerilen KRAS mutasyon analizi yöntemi, primer veya metastatik lezyonlardan biyopsi ya da cerrahi eksizyon materyali ile elde edilen patoloji örneklerinden PCR sekanslama yöntemi ile çeşitli kodon ve ekzonlara yönelik değerlendirmeyi içermektedir (8). FDG PET/BT görüntüleme, onkolojik hasta grubunda moleküler değerlendirmeyi mümkün kılan ve kullanımı gittikçe artan bir hibrit görüntüleme yöntemidir. Kolon kanserli olgu grubunda evreleme, tedaviye yanıt, nüks araştırması gibi endikasyonlar ile uygulanabilmekte olup kılavuzlarda özellikle evre IV hastalarda hastalık yönetiminde etkinliği vurgulanmaktadır (6). FDG PET/BT görüntüleme, bir glukoz analogu olan florodeoksiglukozun özellikle GLUT1 taşıyıcı proteini aracılığıyla hücreye alımı ve heksokinaz ile fosforilasyonu sonucunda hücre içinde birikiminini baz almaktadır. Bir başka deyimle hücrel florodeoksiglukoz birikiminde etkili faktörlerden birisi hücrel GLUT1 taşıyıcı proteindir (9,10). Özellikle kolorektal kanserli olgularda, KRAS gen mutasyonunun hücrel GLUT1 ekspresyonundaki artışla ilişkili olduğu ve artmış GLUT1 protein ekspresyonu ile klinik pratikte en sık kullanılan semikantitatif FDG PET/BT değerlendirme parametresi olan SUV_{max} değeri arasında ilişkili olabileceği daha önce bildirilmiştir (11,12). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, özellikle biyopsi ya da cerrahi eksizyon ile materyal elde edilmesinde karşılaşılabilen zorluklar nedeniyle, KRAS mutasyon analizinde, başta FDG PET/BT görüntüleme olmak üzere girişimsel olmayan ya da daha az invaziv yöntemler ile mutasyon durumunun etkinliğinin değerlendirilmesi güncel konulardan biri haline gelmiştir. Güncel çalışmada amacımız, kolon kanseri tanı olgu grubunda, tedavi öncesinde elde edilen FDG PET/BT parametreleri, hastalara ait klinik özellikler ve sağkalım bulguları ile hastanın

KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve KRAS mutasyon durumunu öngörmede tanımlanan parametrelerin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Kalın bağırsak yaklaşık 150 cm uzunluğunda olup en geniş bölümü olan çekumdan anüse kadar devam eder. Çekum, kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere 4 bölüme ayrılmaktadır. Kalın bağırsağın ince bağırsaktan bir kısım farklılıkları bulunmaktadır; 1- Kalın bağırsak kesitleri, ince bağırsak kesitlerine oranla daha büyük hacme sahiptir; 2- Muscularis propria tabakasında izlenen longitudinal kas lifleri taenia coli adı verilen longitudinal şeritleri meydana getirir; 3-Bağırsak duvarına oranla daha kısa boyuttaki taenia coli şeritleri nedeniyle kolon anslarında haustra adı verilen küçük kesecikler oluşmaktadır; 4- Kalın bağırsak, appendices epiploicae adı verilen, en yoğun olarak transvers kolonda gözlenen ve yaklaşık 1 cm boyuta ulaşan yağ yastıkçıkları içermektedir (13–16).

Kalın bağırsaklar batında sağ fossa iliaca da çekum bölümünden köken alarak batın sağ yan, üst, sol yan bölümlerinde pelvise dek devamlılık göstermektedir ve ince bağırsakları çepeçevre sarmaktadır. Karaciğere komşu kalın bağırsak kıvrımına flexura coli dextra adı verilmekte olup transvers kolon ile inen kolon birleşiminde izlenen kıvrım yeri ise flexura coli sinistra olarak adlandırılmaktadır (13,14).

2.1.1. Çekum

Kalın bağırsak anslarının en geniş hacimde izlendiği bölüm olan çekum, sağ fossa iliaca da ileumdan ileoçekal valv aracılığı ile ayrılarak çıkan kolona dek devam eden kalın bağırsak kesimini oluşturmaktadır. Duvarındaki kas tabakası görece daha ince olduğu için çekum perforasyona diğer kolon anslarına oranla daha yatkındır. Çıkan kolon ile olan bileşkesine yakın yerleşimde, medialde ostium ileale adı verilen delik aracılığı ile ileuma bağlanır ve bu delikte valva ileocaecalis adı verilen kapakçıklar bulunmaktadır. Bu kapakçıklar ostium ileocaecalisini sınırlayan iki katmanlı mukoza kıvrımından ve bu mukozal katmanlar arasındaki ileal kas liflerinden oluşmaktadır. Yapısı itibari ile ileal ve çekal içeriklerin her iki tarafa hızlı geçişini önleyen bir sfinkter fonksiyonu görmektedir. Büyük bölümü periton plakaları ile kaplı olmasına rağmen çekum oldukça hareketli bir organdır. Batında, çekum arka komşuluğundaki kas yapıları arasında gözlenen çıkmaza recessus retrocaecalis adı verilir. Ostium ileocaecalisin kabaca 2-2.5 cm alt kesiminden, çekumun medial bölümünden çıkan appendix vermiformis sıklıkla bu çıkmazda izlenir. Appendix vermiformisin yerleşimi farklı varyasyonlar göstermekle birlikte en sık gözlenen şekli

retroçekal formudur. Yapısal olarak incelendiğinde appendix vermiformisin kalın bağırsak anslarına oranla daha fazla miktarda lenfoid yapı içerdiği gözlenmektedir (13–16).

2.1.2. Çıkan Kolon

Çekum'un üst bölümünden başlayarak karaciğer sağ lobu ile komşuluğundaki flexura coli dextra adı verilen kıvrımı aracılığıyla transvers kolon ile birleşir. Damarlanması büyük oranda a.v. mesenterica superiorun dalları olan a.v. colica dextra ve a.v. ileocolica ile olmaktadır (13,14).

2.1.3. Transvers Kolon

Transvers kolon, kalın bağırsak anslarının karaciğer sağ lobu ile komşulukta olduğu flexura coli dextradan başlayarak, dalak alt ucu komşuluğunda yaptığı ve flexura coli sinistra adı verilen kıvrım aracılığı ile inen kolona bağlanmaktadır. Yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'lük kesimini oluşturduğu kalın bağırsak anslarının oransal olarak en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Vücudun pozisyonu değiştiğinde intraabdominal yerleşiminde değişikliklerinin en belirgin olarak gözleendiği ve en hareketli olan kolon kesimi transvers kolondur. Kanlanması a.v. mesenterica superiorun dalları olan a.v. colica dextra ve media yanı sıra a.v. mesenterica inferiorun dalı olan a. colica sinistra tarafından sağlanmaktadır (14,15).

2.1.4. İnen Kolon

İnen kolon, flexura coli sinistradan pelviste sigmoid kolona dek karın sol yan kesiminde yaklaşık 20-25 cm boyunca uzanım gösteren kolon ansıdır. Çıkan kolon ve transvers kolon anslarına oranla daha ince çaplı olarak gözlenmektedir. Arterleri a. mesenterica kökenli a. colica sinistra ve a. sigmoidea olup v. colica sinistra ve v. sigmoidea aracılığı ile v. mesenterica inferiora venöz drenajı sağlanmaktadır (13–15).

2.1.5. Sigmoid Kolon

Transvers kolondan sonraki en büyük kalın bağırsak segmentini oluşturan, kıvrımlı bir trasesi olan ve sakral 3. vertebra seviyesinde rektum ile birleşen sigmoid kolon tamamen intraperitoneal yerleşimde izlenmektedir. Sigmoid kolonda, bu kolon ansının uzunluğuna, içerisindeki içeriğin miktarına veya komşuluğundaki organların doluluk durumu ve hacmine göre pozisyonel farklılıklar sıklıkla gözlenmektedir. A.v. mesenterica sinistra kökenli a.v. sigmoidea aracılığı ile kanlanması sağlanmaktadır (13).

2.1.6. Rektum ve Anal Kanal

Sakral 3. vertebra seviyesinde inen kolondan başlayarak yaklaşık 10-12 cm uzunluğu ile anal kanala dek uzanır. Rektumun proksimal kesimi çapsal olarak sigmoid kolon ile benzer görünümündedir. Anal kanal ile birleşim yerinden hemen önceki kesiminde ampulla recti adı verilen bir genişleme izlenmektedir. Rektum, sigmoid kolon ile bazı yapısal farklılıklar içermektedir; 1-Sigmoid kolon anslarında izlenen appendices epiploicae ile haustra coli rektumda izlenmemekte olup sigmoid kolon boyunca gözlenen taenia coli şeritleri rektuma gelmeden iki ayrı plika olarak birleşir ve rektumda bu şekilde devam eder. 2-Kolon anslarından farkla rektumun sadece $\frac{2}{3}$ 'lük üst kesimi periton ile kaplıdır. Rektumu kaplayan periton tabakalarının komşu pelvik organlarla ilişkisi aracılığı ile erkeklerde rektum ve mesane arasında excavatio rectovesicalis, kadınlarda ise rektum ve uterus arasında excavatio rectouterina adı verilen peritoneal çıkmazlar oluşmaktadır. Rektumu örten periton tabakalarının kolon anslarından farkla pelvik bölgedeki kas yapıları ile sıkı derecede iltisaklı olmaması nedeniyle içerik miktarındaki artışa bağlı olarak hacminde artış yanı sıra hareketlilik izlenebilmektedir (13–16).

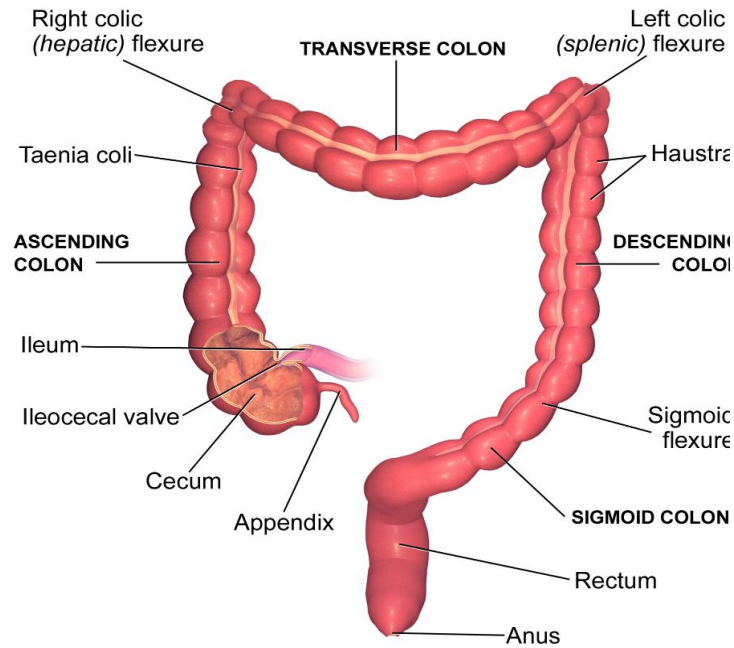
Rektumda bulunan tunica mucosa, diğer kolon anslarına oranla daha kalın olup kanlanması da daha zengindir. Mukozada izlenen, çoğunlukla tam bir sirküler tabaka oluşturmayan ve genellikle 3 adet olan mukozal katlantılara plicae transversales recti adı verilmektedir. Bu katlantılar, diğer rektal mukozal katlantılardan farkla içerik miktarında artış olduğu durumlarda kaybolmak yerine daha da belirgin hale gelirler. Kohlrausch plikası, bu mukozal katlantılardan en belirginini ve en az hareketli olanıdır. Kohlrausch plikası rektumu fonksiyonel açıdan 2 bölüme ayırmakta olup üst kesim defekasyon dışında feçesin sıklıkla bulunduğu, alt kesim ise defekasyon dışında içeriğin çoğunlukla gözlenmediği bölümdür. Rektumun anterior komşuluğunda izlenen denonvillier fasyası rektumu erkeklerde prostat ve seminal veziküllerden, kadınlarda ise vajenden ayırmaktadır (14–16).

Anal kanal, ampulla rectinin alt kesiminde bulunan linea anorektalisten anüse dek uzanım gösteren, yaklaşık 3-4 cm uzunluğundaki bölümdür. Anal kanal lümeni boyunca m. sfinkter ani internus ve eksternus kasları ile çevrelenmektedir. Anal kanal orta bölümünde, kanalın üst ve alt kesimlerindeki farklı mukoza alanlarının kesiştiği yerde linea anocutanea adı verilen bir çizgi gözlenmektedir (13,16).

Anal kanalda, linea anocutanea üstünde kalan mukozada, sayıca 6-10 adet olan ve columnae analis (morgagni katlantıları) adı verilen mukoza katlantıları izlenmektedir. Bu

plikalarda a.v. rectalis superiorun terminal dalları izlenmekte olup bu vasküler yapıların lümen içine doğru genişlemeleri halinde internal hemoroidler oluşmaktadır. Columna analis yapıları anal kanal distalinde birbirleri ile birleşerek valvula analisleri oluşturmakta ve valvula analislerin üst kesimlerinde kalan küçük boşluklara ise sinus analis adı verilmektedir. Valvula analislerin tümüyle oluşturdukları yapı ise endoderm ve ektodermin sınırını oluşturan linea pectinata adını almaktadır (13–16).

Rektum ve anal kanal yapılarının vasküler yapısına baktığımızda; valvula analislerin üst kesiminde kalan bölümün a. rectalis superior ile, alt kesiminde kalan bölümü yanı sıra sfinkter kaslarının ise a. rectalis inferior ile kanlandığı gözlenmektedir. Ayrıca a. sacralis mediana diğer iki arter ile anastomoz yaparak rektum yapılarının kanlanmasına katılmaktadır. Bu yapıların venöz drenajı ise v. rectalis superior, v. rectalis inferior ve v. rectalis mediana tarafından sağlanmaktadır (13,14).



Şekil 1: Kolon ve rektum anatomisi

2.1.7. Kolon, Rektum ve Anal Kanal Lenfatik Drenajı

Kolon yapılarının lenfatik drenajı, kolonu besleyen arterlerin trasesinde izlenen lenfatik sistem yapıları aracılığı ile sağlanmaktadır. İlk olarak kolon mukoza-submukozal yapılarında izlenen epiploik lenf bezlerine ve devamında marjinal arter yapıları komşuluğundaki parakolik lenf bezlerine drene olur. Daha sonra ise a. mesenterica superior

ve a. mesenterica inferior dalları boyunca intermediyer ve bu damarların aortadan köken aldığı bölgede izlenen ana lenf düğümlerine drenaj gerçekleşir. Rektum ve anal kanalın lenfatik drenajı da benzer şekilde ilgili bağırsak segmentinin vaskülarizasyonunu izler. Lenfatik drenaj rektum $\frac{1}{3}$ 'lük üst ve orta kesiminde inferior mezenterik lenf bezlerine, alt $\frac{1}{3}$ 'lük kesiminde ise inferior mezenterik lenf bezleri yanı sıra internal iliak lenf düğümlerine gerçekleşir. Dentat çizgi altında kalan anal kanal bölümünde ise drenaj inguinal lenf bezlerine doğru gerçekleşmektedir (15,16).

2.2. Fizyoloji

Kalın bağırsak başlıca iki ana görev üstlenir; 1-Su ve elektrolitlerin absorpsiyonu. 2- Feçesin oluşturulup vücuttan atılıncaya kadar depolanması. Fonksiyon açısından kabaca ayrıldığında, absorpsiyon fonksiyonunun sağ kolon yapıları tarafından, depo fonksiyonunun ise ağırlıklı olarak sol kolon yapıları tarafından yapıldığı belirtilmektedir (13,14,17).

Kalın bağırsakta içeriğin transferi başlıca karıştırıcı ve ilerletici hareketler tarafından sağlanmaktadır. Karıştırıcı hareketler, her defada yaklaşık 2-2.5 cm'lik annüler kas segmentinin lümeni kapatacak derecede kasıldığı ayrıca taenia coli adı verilen kolonun longitudinal kas yapılarının da kasılıp şerit şeklinde biraraya toplandığı, yavaş ve sürekli hareketler olarak tanımlanmaktadır. Bu annüler ve longitudinal kaslarda gözlenen kasılmalar sonucunda kolonun kasılmayan kesimlerinde hastrasyon adı verilen kesecikler oluşmaktadır. Bir nevi koni şeklinde artış, tepe noktasına ulaşma ve azalış periyodları olan, ortalama 30 sn - 1 dk süren kasılmalar yanı sıra çekumdan başlayarak segmental olarak diğer kolon anslarında devam eden hastrasyonlar aracılığıyla kolon içeriği mukozal alanlar ile daha çok temasta bulunup bu şekilde intestinal absorpsiyon yüzeyinde artış sağlanmaktadır. İlerletici hareketler ise bu süreçte oluşan feçesin çekumdan anüse doğru yönlendirildiği, günde birkaç defa gözlenen, ortalama 10-30 dk'lık kesitler halinde ve yaklaşık 30 sn süresince devam eden kitle hareketleri olarak izlenmektedir (13,14,17).

İnce bağırsaktan farkla villus yapıları ve mukozasında enzim içermeyen kalın bağırsak mukozası, mukus salgılayan mukozal salgı hücrelerini içermektedir. Salgılanan mukus içeriği, kolon mukozasında feçesin ilerlemesini kolaylaştırması ve mukozal yırtıkların oluşumunun engellenmesinin yanı sıra içerdiği bikarbonat iyonu aracılığı ile de dışkı içeriğinde mevcut asitlerin nötralizasyonu ile mukozada hasar oluşmasını önlemektedir. İleoçekal valv aracılığı ile kalın bağırsağa giren yaklaşık 1.5 lt'lik kimus içeriğinin büyük bir bölümü özellikle proksimal kolon yapıları tarafından emilmektedir ve içerikte gözlenen su ve

elektrolitlerin az bir kısmı dışkı ile atılmaktadır. Gelen içeriğin kalın bağırsaktan günlük maksimum emilim kapasitesi yaklaşık 5-8 litredir. Kolon mukozasında, özellikle aldosteron uyarısının pozitif etki ettiği aktif sodyum emilimi ile bunu takiben potasyumun pasif absorpsiyonu mevcuttur. Ayrıca bu esnada oluşan ozmotik gradient de suyun emilimine aracı olmaktadır. Kalın bağırsakta ayrıca kolon epitelinin önemli bir enerji kaynağı olan bütirik asiti de içeren, kısa zincirli yağ asitlerinin emilimi de sağlanmaktadır (13,15,17).

2.3. Histoloji ve Embriyoloji

Gastrointestinal sistem, endodermden kaynaklı primitif bağırsaktan köken alır ve primitif bağırsak ön, orta ve arka bağırsak adı verilen 3 ayrı segmente ayrılmaktadır. Kolon yapılarına embriyolojik açıdan bakıldığında, transvers kolonun distal $\frac{2}{3}$ 'lük kesimine kadarki kolon segmentleri (sağ kolon) midgut (orta barsak), distalinde gözlenen kolorektal anslar (sol kolon) ise hindgut (alt barsak) kökenlidir (13,17). Kalın bağırsak duvarı sindirim kanalının diğer kısımları ile benzer şekilde 4 tabaka içermektedir (18).

2.3.1. Mukoza

Kolumnar epitel tabakası, lamina propria ve muscularis mucoza tabakalarından oluşan kalın bağırsak mukozası ince bağırsak epitelinden farklı olarak plicae circularis, villus ve paneth hücrelerini içermez. Kalın bağırsak mukozası çoğunlukla primer emilim hücreleri ile goblet hücrelerinden, ayrıca az sayıdaki enteroendokrin hücrelerden oluşmaktadır. Epitel hücre katmanının alt $\frac{1}{3}$ 'lük bölümü kök hücre havuzunu oluşturmaktadır. Değişken süreli ömürleri ile (emilim hücreleri ve goblet hücreleri için 6-7 gün, enteroendokrin hücreler için ise 4 haftaya kadar) bölünen yeni hücreler luminal yüzeye doğru göç etmektedir. Mukozadan absorpsiyon özellikle Na/K ATPaz transport sistemini baz almaktadır. Goblet hücreleri içeriğin sindirim kanalının distaline iletimini kolaylaştıran müsin salgılamasından sorumlu olup bu bezler kalın bağırsakta diğer bağırsak kesitlerine oranla daha fazla izlenmektedir. Lamina propria tabakası kollajen ile fibroblastların ağırlıkta olduğu ve bu alanda lenfoid hücrelerin de eşlik ettiği bir bağ doku tabakasıdır (18–20).

2.3.2. Submukoza

Submukoza tabakası kan ve lenf damarları yanı sıra meissner pleksusu adı verilen bir sinir hücre pleksusunu içeren bir bağ doku tabakasıdır (18).

2.3.3. Muskularis Eksterna

Muskuler tabaka, dışta longitudinal ite ise sirküler özellikteki düz kas tabakasından oluşmaktadırdır. Bu kas tabakaları arasında miyenterik pleksus adı verilen bir sinir pleksusu yanı sıra kan ve lenf damarları bulunmaktadır (18–20).

Taenia coli, rektum ve anal kanal harici kalın bağırsak segmentlerinde izlenen muskularis eksterna tabakasındaki longitudinal liflerin oluşturduğu ve bu segmentler boyunca devamlılık gösteren 3 adet bant formasyonudur. Kalın bağırsak segmentine oranla daha kısa olarak gözlenen taenia coli nedeniyle kolon segmentinde oluşan kk kesecikler haustra coli olarak adlandırılmaktadır (18).

2.3.4. Seroza

Sindirim kanalının en dış katmanını oluşturan seroza, bir epitel tabakası olan mezotelyum yanı sıra az miktardaki bağ dokusundan oluşmaktadır. ıkan kolon, inen kolon ve rektumda bazı segmentlerde seroza bulunmamaktadır. Kalın bağırsak serozal yüzeyinden kökenlenen ve yağ içeren kk uzantılar ise appendices epiploicae olarak tanımlanmaktadır (18–20)

2.4. Kolon Polipleri ve Kolon Kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

Günümüzde gelişmekte olan tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen kolon kanseri global kanser ile ilişkili morbidite ve mortalitede hala büyük bir paya sahiptir. Gastrointestinal maligniteler arasında en sık gözlenen malignite grubu olan kolorektal kanserler kadınlarda ve erkeklerde dünya genelinde en sık gözlenen 3. malignite grubudur (21). Avrupa lkeleri incelendiğinde kolorektal kanserler her iki cinsiyette de yeni tanı kanser vakalarında ikinci sırayı almaktadır (22). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1.2-1.4 milyon yeni tanı kolorektal kanser vakası beklenmekte olup bu vakalar yeni tanı kanserlerin yaklaşık %10'luk kesimini oluşturmaktadır (23–25). Ayrıca kanser ile ilişkili mortalitede 4. sırayı kolorektal kanser grubu oluşturmaktadır (24,26). 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı kolorektal kanserli hasta sayısı 141.700 iken kolorektal kanser nedeni ölüm sayısı ise yaklaşık 51.370 olarak hesaplanmıştır (25). Özellikle 50 yaş üstünde, tarama programlarının uygulanması ile yeni tanı alan kolorektal kanserli olgu sayısı ve bu olgular içerisinde gözlenen lokal ileri ve metastatik kolorektal kanserli olgu sayısı yıllar içerisinde bir miktar azalmıştır (24). Bununla birlikte tarama programlarının önerildiği yaş grubu altında ise görüntüleme tetkiklerinin yıllar içerisinde artan kullanımı ile yeni tanı alan

vaka sayısında artış da gözlenmektedir. Mortalite oranları, gelişmiş tanı ve tedavi protokolleri yanı sıra uygulanan tarama programları aracılığı ile özellikle 50 yaş üstü tanı alan vakalarda yıllar içerisinde azalmakta, 5 yıllık sağ kalım oranları erkeklerde %28.5-57, kadınlarda ise %30.9-60 aralıklarında değişmektedir (27). 2017 yılı Türkiye kanser istatistikleri verileri incelendiğinde, kolorektal kanser vakalarının tüm yaş grupları temel alındığında en sık 3. kanser grubunu oluşturduğu, kanserle ilişkili mortalitede ise 4. sırada bulunduğu dikkati çekmektedir (28).

2.4.2. Predispozan Faktörler

2.4.2.1. Yaş

Kolon kanseri erişkin dönemde her yaşta izlenebilmekle birlikte özellikle 50 yaşının üstüne uygulanan gelişmiş tarama programlarının da etkisi ile 50 yaşından sonra kolon kanseri sıklığı artış göstermektedir (13,29). Kolon kanseri vakalarının yaklaşık %90'dan fazlasını 50 yaş üstü olgular oluşturmaktadır (30). Bununla birlikte, daha erken yaşta, gerilemeyen karın ağrısı, dışkılama değişiklikleri veya rektal kanama gibi belirtiler varlığında kolon kanseri açısından ek incelemelere başvurulması önerilmektedir.

2.4.2.2. Kalıtsal Yatkınlık

Kolon kanseri gelişimi, büyük oranda kalıtsal bir nedene ya da ailesel yatkınlığa bağlı olmaksızın, çoğunlukla da 50 yaşın üzerinde gerçekleşmektedir (29). Yaklaşık %25'lik bir olgu grubunda ise genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği ile ailesel yatkınlığa bağlı kolon kanseri gelişimi olabilmektedir (31). Yapılan çalışmalarda birinci derece yakınında kolorektal kanser gelişmiş bir olguda yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riskinin normal bireylere oranla iki kat arttığı, birden fazla yakınında olan kişilerde ise bu durumun yaklaşık 6 kat (%35) daha fazla risk taşıdığı belirtilmektedir (13,32). Ayrıca kolorektal kanser tanılı yakının 60 yaşın altında olduğu durumda, kanser gelişme riskinin daha da fazla olduğu bildirilmiştir (33).

2.4.2.3. Çevresel Faktörler

2.4.2.3.1. Diyet

Önerilenden fazla miktarda kalorili beslenme ve bunun sonucu olarak da artmış vücut kitle indeksi ile obezitenin kolon kanseri gelişiminde bağımsız risk faktörleri oldukları bildirilmiştir (34). Ayrıca özellikle işlenmiş kırmızı et tüketiminin fazla olmasının da kolon

kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (35–37). Özellikle hayvansal yağdan zengin beslenmenin artmış safra aracılığı ile kolondaki sekonder safra asidi üretiminde artışa neden olduğu, bunun da kanser gelişim sürecine katkı yapabileceği saptanmıştır (13,29). Sık meyve ve sebze tüketilen, özellikle lifli gıda alımının yüksek olduğu topluluklarda, lifden zengin beslenme ile kolon transit zamanındaki azalma, toksik içeriğin konsantrasyonunun azalması ve kolon mukozasının zararlı bileşenlere maruziyetinde azalma aracılığıyla, kolon kanser gelişim sıklığının azaldığı bildirilmiştir (38). Yine özellikle folat, fenol bileşikleri, C ve E vitaminlerinden zengin içerikleri ile meyve sebzeler ayrıca önem arz etmektedir. Kullanım yoğunluğuna bağlı olarak sigara ve alkol kullanımı da kolorektal kanser gelişim riskini arttırmaktadır (29,39).

2.4.2.3.2. Yaşam Şekli

Alta yatan mekanizma tam olarak gösterilemese de, fiziksel inaktivitenin, obezite riskini artırma etkisinden bağımsız olarak kolon kanseri gelişme riskini azalttığı, fiziksel açıdan daha aktif erken ve lokal ileri kolon kanser vakalarında ise rekürrens riski ve mortalitenin görece az olduğu belirtilmiştir (40,41).

2.4.2.3.3. İlaçlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç preparatları ile selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımının özellikle sağ kolonda kolorektal kanser gelişim riskini azalttığını belirtilmiştir (42). Özellikle ileri yaşta, osteoporoz tedavisinde ve buna bağlı kırıkların önlenmesinde kullanılan bifosfonat preparatlarının kolorektal kanser gelişimine negatif etki ettiği bildirilmiştir (43).

2.4.2.4. İltihabi Bağırsak Hastalıkları

Crohn veya ülseratif kolit tanılı olgularda, hastalığın süresi ve yaygınlığı ile de ilişkili olmak üzere uzun süreli artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle kolorektal kanser gelişiminde artış söz konusudur (13,29,39). Özellikle pankolit gözlenen olgularda, 10 yıl sonrasındaki her dekad süresince kanser gelişme riskinin yaklaşık %10 oranında artış gösterdiği belirtilmektedir (44).

2.4.3. Kalıtsal Kolorektal Kanser Sendromları

Kolorektal kanserlerin büyük bölümü sporadik olarak gelişmekle birlikte yaklaşık %15-20 hasta grubunda zeminde mevcut genetik değişiklikler ve mutasyonlar aracılığı ile kalıtsal olarak da kanser gelişimi izlenebilmektedir. Bu hasta grubundaki farklı kanser yolaklarında izlenen mutasyonlar aracılığıyla farklı sistemlerde birçok ek klinik bulgu gözlenmektedir. Tanımlanan mutasyonlar doğuştan olabileceği gibi çevresel faktörlerin etkisi ile yaşam sürecinde somatik olarak da oluşabilmektedir (13,29,39).

2.4.3.1. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %1'lik grubunu oluşturan Familial adenomatöz polipoziste, 5. Kromozomdaki APC geninde otozomal dominant mutasyon mevcuttur. Hastaların birçoğunda ailesel öykü de mevcut olup bu olguların yakınlarında kanser taraması erken yaşta başlar. Puberteden itibaren sayısı süreç ile artan çok sayıda adenomatöz polip gelişimi ile karakterize bu hastalık tablosunda, kolektomi uygulanmaz ise kolorektal kanser gelişim riski yaşla birlikte %100'e yaklaşmaktadır (45).

2.4.3.2. Atenué Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP)

FAP sendromunun bir varyantı olan bu sendromda da yine 5. kromozom yerleşimli APC geninde mutasyon mevcuttur. Bununla birlikte bu olguların klinik seyri FAP tanımlı olgulardan farklılık göstermektedir. Özellikle polip sayısının FAP'a göre daha az olması, polip gelişiminin daha belirgin olarak sağ kolonda gözlenmesi, hastaların daha ileri yaşta oluşu ve kanser gelişme riskinin yaklaşık %50 olması hastalığın başlıca özellikleridir (44,45).

2.4.3.3. Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri (Lynch sendromu)

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %1-3'lük bölümünü oluşturan bu tabloda, DNA yanlış eşleşme düzeltimi sisteminde hasar bulunmaktadır. Lynch sendromlu olgularda, özellikle proksimal kolon yerleşimde, görece erken yaşta kanser gelişimi söz konusudur. Hastaların %70-80'lik bölümünde kolorektal kanser gelişimi gözlenmekte olup bu olgular diğer kalıtsal kolorektal kanser sendromlu vakalara oranla daha iyi prognoza sahiptir (46).

2.4.3.4. Diğer Polipozis Sendromları

Peutz-Jeghers sendromu ve Juvenil polipozis, kolorektal kanserli olguların <%1'lik grubunu oluşturan, LKB1, PTEN, SMAD4 genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşan hamartomatöz polipozis sendromlarıdır (29).

2.4.4. Karsinogenez

Kolon kanseri gelişiminde, çeşitli kademeler halinde farklı genetik değişikliklerin, APC/ β -catenin veya mikrosatellit instabilite yolakları aracılığı ile ayrıca gen hipermetilasyonu gibi epigenetik değişiklikler aracılığı ile karsinogenezden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Mikrosatellit instabilite durumunda bozulmuş DNA yanlış eşleşme onarımı söz konusuysen APC/ β -catenin yolağında ise WNT sinyalinde artış gözlenmektedir (13,18).

2.4.4.1. APC/ β -catenin Yolağı (Kromozomal instabilite yolağı)

Bir tümör supresör gen olan APC genindeki her iki allelde gözlenen mutasyonlar ve bu yolda gözlenen epigenetik değişiklikler aracılığıyla, klasik adenom-karsinom sekansı olarak da tanımlanan ve sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'lik bir bölümünden sorumlu olan APC/ β -catenin yolağı aktive olmaktadır. APC proteini normalde WNT sinyal yolağında bir negatif düzenleyici olarak β -catenin'e bağlanıp bu molekülün bozunmasına aracılık etmektedir. Yine bu yolda 18. kromozom yerleşimli bir tümör supresör gen olan DCC'nin de her iki allelde gözlenen mutasyonun, kolon kanserli olguların %70'inde gözlendiği ve prognoza negatif katkı yaptığı bildirilmiştir (13,18). Tanımlanan genetik ve epigenetik değişiklikler aracılığıyla APC proteini işlevinde bozukluk meydana geldiğinde, β -catenin üzerindeki negatif regülasyon kalkmaktadır. Bunun sonucu olarak bu yolağın devamında, proliferasyondan ve apoptozun önlenmesinden sorumlu KRAS ile TGF- β sinyallerinde tümör supresör genler olan SMAD 2 ve 4'teki mutasyonların eşlik etmesi ile adenom-karsinom gelişimi meydana gelir. Bir diğer bakış açısıyla APC protein inaktivasyonu tek başına kanser gelişimi ile sonuçlanmak yerine kanser gelişimi ile sonuçlanabilen bir dizi genetik-epigenetik değişikliğe yol açmaktadır. APC/ β -catenin yolağının görece geç evrelerinde, kolon kanserli olguların %70-80'inde gözlenebilen p53 tümör supresör gen mutasyonu da izlenmektedir. Mutasyonel değişiklikler dışında, özellikle tümör supresör genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bölgelerin hipermetilasyonu ile oluşabilen epigenetik değişiklikler de bu yolağı aktive edebilmektedir. Tanımlanan bu genetik-epigenetik değişiklikler aracılığı ile oluşan kromozomal instabilitenin kanser gelişiminde birincil faktör olduğu belirtilmektedir (13,18,47,48).

2.4.4.2. DNA Yanlış Eşleşme Onarımı Kaybı (Mikrosatellit instabilite)

İlk olarak Herediter non-polipozis kolorektal kanser tanılı olgularda gözlenen, daha sonra ise sporadik kolon kanserli olgularda da tanımlanan bu yolak, MLH1, MSH2, PMS1,

PMS2 genlerini içeren bir dizi tümör supresör gen ve protoonkogene izlenen mutasyon sonucunda gen ürünlerindeki işlev kaybı ve genomik stabilite kaybı olarak tanımlanmaktadır. Ağırlıklı olarak kodlanmayan gen bölgelerinde bulunması nedeniyle çoğunlukla sessiz olarak izlenen mikrosatellitler çok tekrarlı kısa DNA baz çiftleridir. Bununla birlikte özellikle TGF- β reseptörü ile proapoptotik BAX proteinini kodlayan gen bölgelerinde izlenen mikrosatellit instabilitenin, kontrol edilemeyen anormal hücre proliferasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (13,49,50).

2.4.4.3. CpG Adası Metilasyonu

Bu yolakta, önceki yollarda tanımlanan gen lokalizasyonlarındaki mutasyonlar yerine normal hücrelerde gen ekspresyonlarının düzenlenmesinden sorumlu olan metilasyon mekanizmasındaki bozulma aracılığı ile protoonkogenlerde veya tümör süpressör genlerde izlenen hipo/hipermetilasyon sonucu genlerde aktivasyon/inaktivasyon söz konusudur. Mekanizma farklı olsa bile özellikle MLH1 geni promotor bölgesinde izlenen hipermetilasyon sonucunda mikrosatellit instabilite yolağıyla benzer şekilde MLH1 ekspresyonunda ve işlevinde kayıp gözlenmektedir. Bu yolakta, APC/ β -catenin ve mikrosatellit instabilite yollarından farklı adenomatöz polipler yerine sıklıkla sesil polip gelişimi söz konusudur. BRAF onkogen mutasyonlarının daha sıklıkla bu yolak ile ilişkili oldukları belirtilmektedir (13,18,51).

2.4.5. Kolon Polipleri

Polipler ağırlıklı olarak kolonda gözlenmekle birlikte sindirim sisteminin diğer kısımlarında da izlenebilen, morfolojik açıdan saplı olup olmamalarına göre sesil ya da pedinküle (saplı) olmak üzere iki gruba ayrılan mukozal yapılardır. Adenomatöz, inflamatuvar, hamartomatöz ve hiperplastik olmak üzere kanser gelişimi risklerinin birbirinden farklı olduğu (neoplastik veya nonneoplastik) farklı histolojik alt tipleri bulunmaktadır (13,18).

2.4.5.1. İnflamatuvar Polipler

Premalign özellikte olmayan ve sıklıkla psödopolip olarak da tanımlanan inflamatuvar polipler, özellikle FAP, iskemik kolit, ülseratif kolit ve crohn gibi inflamatuvar ya da enfeksiyöz bağırsak hastalıklarında sıklıkla izlenebilmektedir (18).

2.4.5.2. Hamartomatöz Polipler

Sıklıkla çocukluk çağında ve ek klinik bulgular eşliğinde, çeşitli klinik tablolar halinde gözlenen hamartomatöz polipler matür hücre formlarının disorganize bir şekilde çoğalması sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla kolorektal malignite potansiyeline sahip olmamakla birlikte rektal kanama ve nadiren obstrüksiyon gibi klinik bulgular oluşturabilmesi, bunun dışında da eşlik eden ekstraintestinal bulguların olabileceği akılda tutulmalıdır (13,18). Juvenil polipler, hamartomatöz poliplerin en sık gözlenen tipidir. Çocukluk çağında, soliter olarak ya da otozomal dominant bir klinik tablo olan Juvenil polipozis sendromunda olabileceği gibi multipl sayıda gözlenebilecekleri gibi, erişkin dönemde de sporadik olarak gözlenebilirler. Juvenil polipozis sendromlu olgularda, soliter juvenil poliplerden farklı displazi ve kolon kanseri gelişimi riskinde artıştan söz edilmektedir (18). Peutz-Jeghers sendromu ise intestinal traktusta özellikle ince bağırsak yerleşimli hamartomatöz poliplerin gözlendiği, nadiren de olsa malign dönüşüm riskinin bulunduğu bir otozomal dominant sendromdur (13,18).

2.4.5.3. Hiperplastik Polipler

Sıklıkla 6-7. dekattan itibaren, özellikle sol kolon yerleşimde izlenebilen hiperplastik polipler, ağırlıklı olarak milimetrik boyutta olmakla birlikte nadiren büyük boyutlara ulaşabilen, premalign olarak tanımlanmamakla birlikte özellikle >2 cm boyutlu olanlarında malign transformasyon riskinin var olduğu belirtilen lezyonlardır (13).

2.4.5.4. Neoplastik Polipler

Adenomlar neoplastik dönüşüm potansiyeli nedeniyle klinik açıdan en önemli polip grubunu oluşturmaktadır. Özellikle 50 yaşın üzerinde sıklığı artmakta olup adenomun tipine, morfolojisine ve boyutuna bağlı olarak neoplazik transformasyon riski değişkenlik göstermektedir. Neoplastik polipler morfolojik olarak saplı ve sesil olmak üzere iki gruba ayrılmakta olup bu iki grubu diğer polip tiplerinden ayıran temel patolojik özellik ise epitelyal displazi varlığıdır. Sesil poliplerin, morfolojileri ve taşıdıkları malign dönüşüm riski nedeniyle özellikle hiperplastik poliplerden ayırıcı tanısı klinik önem arz etmektedir. Adenomlar ayrıca yapısal olarak da tubuler, villöz ve tubulovillöz adenomlar olmak üzere 3 ayrı kategoriye ayrılmaktadır. Taşıdıkları neoplazik dönüşüm potansiyelleri tübüler adenomlarda yaklaşık %5 iken villöz adenomlarda bu oran %40'a kadar yükselmektedir (13,18).

2.4.6. Kolon Kanserlerinde Histopatoloji

Makroskobik olarak kolon kanserleri çoğunlukla polipoid ya da ülseratif lezyonlar olarak izlenmekte olup aynı histolojik alt tipte polipoid lezyonlarda prognozun ülseratif lezyonlara oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir (52).

2.4.6.1. Adenokarsinom

En sık gözlenen kolon kanseri histopatolojik alt tipi olan adenokarsinomlar diferansiyasyon derecesine yani tubuler formasyon derecesine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır. Adenokarsinomlar, içerdikleri baskın hücresel paternine göre iyi (%15-20), orta (%60-70) ve kötü (%15-20) diferansiye tümörler olarak ayrılmakta olup klinik açıdan iyi ve orta diferansiye olanlar düşük dereceli, kötü diferansiye olanlar ise yüksek dereceli tümörler olarak belirtilmektedir (52,53).

2.4.6.2. Müsinöz Adenokarsinom

Kolorektal adenokanserlerin yaklaşık %10'lük bölümünü oluşturan müsinöz adenokarsinomlar, lezyonun %50'den fazla bölümünün müsinöz paternde olmasıyla karakterizedir (52). Özellikle mikrosatellit instabilite yolağı ile sıklıkla ilişkili olan bu tümör grubunda villöz adenom tipi yanı sıra inflamatuvar kolit zemininden kanser gelişimi sık gözlenmektedir. Klinik açıdan, müsinöz adenokanserlerde lenf nodu tutulumunun daha sık gözlendiğı ve tanı anında daha ileri evrede oldukları bildirilmiştir (54).

2.4.6.3. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Kolorektal kanserlerin nadir bir tipi olarak özellikle genç erişkinlerde gözlenen bu grup tümör, içerdığı müsinöz komponent miktarından bağımsız olarak taşlı yüzük hücre içeriğinin %50'den fazla olması ile karakterizedir. Taşlı yüzük hücreli kanserlerde diffüz büyüme paterni yanı sıra perikolik lenf nodu metastazı ile peritoneal yayılım daha sık olarak izlenmektedir (53,55).

2.4.6.4. Küçük Hücreli Kanser

Akciğerde gözlenen küçük hücreli kanserler ile özdeş olan ve kolorektal kanserler arasında oldukça nadir olarak izlenen bu grup kanser grubunda, sinonimi ile benzer şekilde kötü prognoz yanı sıra görece daha sık karaciğer ve lenf nodu metastazı izlenmektedir (53).

2.4.6.5. Serrated Adenokarsinomlar

Görece yeni tanımlanan bu antite, özellikle sesil morfoloji zemininden gelişen, kadınlarda daha sık gözlenen, proksimal kolon kökenli olanlarda mikrosatellit instabilite birlikteliğın sıklıkla eşlik ettiği tümör grubudur. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %7.5'ini, sağ kolon kanserlerinin ise yaklaşık %10-15'ini bu grup tümör oluşturmaktadır (56).

2.4.6.6. Mikropapiller Adenokarsinom

Tümör spesimeninde %5'den daha fazla mikropapiller komponent gözlenmesi durumunda tanı alan bu grup tümör görece kötü prognoza sahip olup daha sık anjiolenfatik invazyona ve artmış lenf nodu ve uzak metastaz riskine sahiptir (52,53).

2.4.6.7. Diğer Nadir Gözlenen Kolorektal Kanser Formları

Andiferansiye kolorektal kanserler, glandüler yapı ve hücre içi müsin içermemeleri ile tanımlanmaktadır (53). Medüller karsinomlar, özellikle kadınlarda ve sağ kolon yerleşimde gözlenen, sıklıkla belirgin kitlesel büyüme paternine sahip olan ve diğer nadir kolon kanser alttiplerine oranla daha iyi prognoza sahip olan tümörlerdir (53,57). Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler, özellikle ülseratif kolitte olmak üzere inflamatuvar kolit zemininden skuamoz diferansiyasyon ile gelişen kolon kanseri alt tipleridir (52).

2.4.7. Klinik Bulgular

Kolon kanserli olgularda klinik bulgular çoğunlukla hastalığa özgül değildir. Erken dönemde dışkılama düzeninde değişiklik, ishal, kabızlık, mukuslu dışkılama gibi bulgular gözlenebilir. Yine gaita yapısında değişiklik ile defekasyon sonrası rektal doluluk hissinin varlığı gözlenebilir. Kanama, kolorektal kanserli olgularda gözlenen bir diğer belirtidir. Hastaların birçoğunda, kronik anemi varlığı ile yapılan gaitada gizli kan testi aracılığıyla saptanabilen, sıklıkla aşikâr bir alt GİS kanaması şeklinde olmayan kanama izlenmektedir. Bu nedenle, özellikle erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kronik anemi varlığında uygulanması gereken tetkikler arasında gaitada gizli kan testi mutlaka bulunmalıdır. Bir kısım hastada gaita üzerinde kanama gözlenebilir ve bu hemoroid kanaması ile karışabilir. Vakalarda obstrüksiyon yanı sıra çevre organlara invazyon bulgularının eklendiği durumlarında abdominal ağrı da klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Karın ağrısı bulgusuna ek olarak bulantı-kusma, gaz-gaita çıkışı olmaması gibi belirtiler varlığında hastada intestinal obstrüksiyon olabileceği akla gelmelidir. İntestinal obstrüksiyon sol kolon yerleşimli tümörlerde görece daha sık gözlenmekte olup perforasyon riski özellikle çekumda olmak üzere sağ kolon tümörlerinde daha fazladır. Hastaların bir bölümünde, özellikle tümör

yükünün fazla olduğu durumlarda kilo kaybı izlenebilir. Metastatik hastalık durumunda özellikle metastatik organlardaki fonksiyonların da etkilenmesi sonucunda, bununla ilişkili klinik bulgular da tabloya eklenebilmektedir (13,29,53).

2.4.8. Tümör Lokalizasyonları ve Yayılım Yolları

Kolorektal kanser, vakaların yaklaşık %50'sinde rektosigmoid yerleşimde olup kolon kanserleri de en sık sigmoid kolonda izlenmektedir. Günümüzde tarama programları aracılığı ile klinik olarak daha sessiz ilerleyen ve görece daha ileri yaşta izlenen proksimal kolon tümörlerinin insidansında da artış gözlenmektedir (53,58,59). Tümörler sıklıkla polipoid ya da infiltratif morfolojide gözlenmektedir. Ülseratif morfolojideki tümörlerin görece daha fazla lokal invazyon ve anjioinvazyon eğiliminde oldukları bildirilmiştir (60).

Embriyolojik açıdan bakıldığında, klinik pratikte sağ ve sol kolon olarak ayrılan kolorektal yapıların farklı embriyolojik kaynaklardan köken aldığı göz önünde bulundurulduğunda, sağ ve sol kolon tümörlerinin geliştiği karsinogenez yollarında farklılıklar yanı sıra bu tümör gruplarında terapötik ve prognostik açıdan farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle mikrosatellit instabilite yolağının sağ kolon tümörlerinde, kromozomal instabilite yolağının ise görece daha çok sol kolon tümörlerinde etkin olduğu bildirilmiştir (61,62).

Kolon tümörleri lokal invazyon yoluyla mukoza dışındaki kalın bağırsak katmanlarına, bu katmanları aşarak da serozaya veya komşu organlara yayılım gösterebilmektedirler. Bölgesel (perikolik) lenf bezi tutulumunun sıklıkla uzak metastazlardan önce gözlendiği, invazyon derinliğinde veya tümör boyutunda artış yanı sıra anjioinvazyon ve kötü diferansiyasyon gibi faktörler varlığında ise bu olasılığın daha da arttığı belirtilmektedir. Lenfatik yayılım yolu tümörün bulunduğu kolon segmentindeki lenfatik drenajı tarafından belirlenmektedir (13).

Kolon kanserinde en sık gözlenen uzak metastaz organı karaciğer olup bu yayılım esas olarak portal venöz sistem aracılığıyla gerçekleşmektedir. Akciğer metastazı daha nadir olarak gözlenen bir diğer uzak metastatik organdır. Peritoneal tutulum özellikle müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümör tiplerinde önemli bir yayılma yoludur (13,29).

2.4.9. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerin evrelemesinde kullanılan sınıflandırma sistemleri olan Dukes ve Astler-Coller sınıflamaları, en belirgin prognostik faktörler olan patolojik evre, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı baz alınarak oluşturulmuştur. Daha sonra ise bu kalsifikasyon sistemleri yerini diğer birçok malignitede olduğu gibi TNM evreleme sistemine bırakmıştır (63).

Tablo 1: Dukes Sınıflaması

Dukes A	Tümör bağırsak duvarı ile sınırlı
Dukes B	Tümör bağırsak duvarını aşmış ancak lenf nodu tutulumu yok
Dukes C	Lenf nodu tutulumu var
Dukes D	Uzak metastaz var

Tablo 2: Modifiye Dukes (Astler-Coller Sınıflaması)

A: Tümör mukoza ile sınırlı
B1: Tümör muscularis propria tabakasını aşmamış olup lenf nodu tutulumu yok
B2: Tümör muscularis propria tabakasını aşmış olup lenf nodu tutulumu yok
C1: B1 + Lenf nodu tutulumu mevcut
C2: B2 + Lenf nodu tutulumu mevcut
D: Uzak metastaz var

2.4.9.1. Tümör, Lenf nodu, Metastaz Sınıflandırma Sistemi (TNM)

AJCC'nin oluşturduğu TNM klasifikasyonu hastalığın evrelendirmesinin 3 önemli prognostik faktör aracılığıyla yapılmasını sağlamaktadır (64).

2.4.9.1.1. Tümör İnvazyon Derinliği (T)

Kolon kanserinde en belirgin prognostik faktör olan tümör invazyon derecesini baz almaktadır. İn situ karsinomlar tümörün mukozada sınırlı olduğunu ve mukozal bazal membranı aşmadığını belirtmektedir. T1 tümörler tümörün submukozaya, T2 tümörler ise muskularis propriaya geçtiğini göstermektedir. Tümörün muskularis propria tabakasını geçtiği ve subserozaya veya peritoneal olmayan perokolik yapılara ulaştığı evre T3, visseral peritona (T4a) veya komşu yapılara (T4b) invaze olduğu evre ise T4 olarak tanımlanmaktadır. Tümöral dokunun submukozaya geçmediği T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalımın neredeyse %100'e yakın olduğu gözlenirken invazyon derecesinin arttığı her evrede sağkalım daha da azalmaktadır (29,64).

2.4.9.1.2. Nodal Evre (N)

Yeterli sayıda bölgesel lenf bezinin eksize edildiği durumlarda (en az 10-12 adet bölgesel lenf bezi), bölgesel lenf nodlarında tümör depositlerinin bulunmaması N0 olarak tanımlanmaktadır. N1 evresi etkilenen lenf nodu sayısına ya da çevre dokuda ekstralenfatik tümör depositi olmasına göre 3 ayrı kategoriye ayrılmaktadır, N1a 1 adet bölgesel lenf nodunda, N1b ise 2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz varlığını belirtmektedir. Bölgesel lenf nodlarında herhangi bir metastatik odak gözlenmemesine rağmen subserozal, mezenterik ya da peritoneal olmayan perikolik/perirektal alanda tümör depozitleri varlığı ise N1c olarak tanımlanmaktadır. 4-6 adet bölgesel metastatik lenf nodunda evre N2a olurken 7 ve daha fazla metastatik bölgesel lenf nodu varlığı N2b olarak belirtilmektedir. Ana iliak ya da eksternal iliak lenf nodlarının tutulumunda hastalık evresi M1 olarak değerlendirilmektedir (29,64).

2.4.9.1.3. Uzak Metastaz (M)

Uzak metastaz varlığı olarak tanımlanan M1, 3 ayrı alt gruba ayrılmaktadır. M1a, bir uzak organa veya lenf bezi grubuna olan yayılımı, M1b ise birden fazla uzak organ veya lenf bezi setine tümöral yayılımı ifade etmektedir. Uzak organ ya da sistem tutulumunun da eşlik edebileceği peritoneal yüzey tutulumu varlığında ise evre M1c olarak tanımlanmaktadır. Ana-eksternal iliak, paraaortik ya da bölgesel olmayan lenf bezlerinin tutulumu da M1 olarak belirtilmektedir (29,64). Günümüzde metastatik hastalık durumunda, özellikle karaciğer metastazlarına yönelik rezeksiyon hastalık yönetiminde önemli bir yaklaşım olsa da metastatik hastalık varlığında sağkalım oranları oldukça düşmektedir (65).

TNM klasifikasyonu ile hastalık 4 evreye ayrılmaktadır. Evre I'de, tümör muskularis propria tabakasını aşmamış olup bölgesel lenf nodu tutulumu ya da uzak metastaz bulgusu izlenmemektedir. Evre II ise tümörün muskularis propria tabakasını aştığı (T3 veya T4) ancak yine bölgesel lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz bulgusunun izlenmediği evredir. Bölgesel lenf nodu tutulumunun izlendiği Evre III'te, tümörün invazyon derecesine ya da nodal evreye bağlı olarak farklı sağkalım oranlarının izlendiği 3 farklı kategori tanımlanmıştır. Uzak metastaz varlığı durumunda ise hastalık Evre IV olarak tanımlanmaktadır (64).

2.4.9.2. Diğer Prognostik Faktörler

Rezeksiyon sınırında mikroskopik (R1 rezeksiyon) ya da makroskopik (R2 rezeksiyon) tümör kalıntısı varlığı, kalıntı izlenmemesi durumuna oranla daha yüksek nüks riski taşımaktadır. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon yeterliliği prognoza etki eden önemli faktörlerden birisi olarak belirtilmektedir (13,29,52). Farklı histolojik tümör tipleri farklı klinik ve prognostik özellikler içermektedir. Taşlı yüzük hücreli adenokanser ile müsinöz adenokanserlerin görece daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (66). Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi incelendiğinde, özellikle iyi diferansiye ve orta diferansiye tümörlerin (gland formasyonunun %50'den fazla olduğu) az diferansiye ya da andiferansiye tümörlere oranla daha iyi prognaza sahip olduğu belirtilmektedir (66,67). Tümörde lenfatik ve vasküler invazyon varlığının da kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini destekleyen yayınlar mevcuttur (68–70).

Karsinogenezde etkin yollardaki farklı aşamalarda izlenen moleküler değişiklikler farklı prognostik özellikler içermektedir. Mikrosatellit instabilite izlenen tümörlerin özellikle sağ kolon kaynaklı ve yüksek gradeli tümörler oldukları, bununla birlikte özellikle aynı evredeki mikrosatellit instabilite izlenmeyen tümörlere oranla daha iyi prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (71,72). Yine kolon kanseri olgularının yaklaşık %10'unda gözlenen BRAF mutasyonu varlığında da prognoz daha kötü olduğu belirtilmektedir (73).

Bunların dışında literatürde yaş (özellikle erken başlangıçlı vakalarda), tümörde lenfosit infiltrasyonu derecesi, tümör sınır morfolojisi, obstrüksiyon veya perforasyon varlığı gibi özelliklerin de prognoza etki ettiğini bildiren yayınlar mevcuttur (74–76).

2.4.10. Kolon Kanseri Tanı ve Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

2.4.10.1. Kolon Kanseri Tarama Yöntemleri

Kolon kanseri normal mukozadan çeşitli basamaklar halinde premalign ve malign transformasyon ile gelişmektedir. Bu nedenle kolon kanseri tarama programları aracılığı ile 50 yaşın üzerinde herhangi bir klinik bulgusu olmayan (orta risk düzeyine sahip) olgularda premalign kolon lezyonlarının ve kolon kanserlerinin, erken dönemde ve özellikle kür sağlanabilen evrede saptanması amaçlanmaktadır. Her ne kadar hangi tarama metodunun en uygun tarama metodu olduğu tartışmalı olsa da, uygulanan çeşitli tarama programları aracılığı ile kanser ile ilişkili sağkalımda artış gözlemlendiği belirtilmektedir (77,78). Tarama programlarında uygulanan her bir yöntem, testin duyarlılığı, özgüllüğü, maliyet ve ulaşılabilirliği gibi parametreler açısından birbirinden farklılık göstermektedir.

2.4.10.1.1. Gaitada Gizli Kan Testi

Standart olarak kullanılan ve yıllık uygulanması önerilen fekal okült kan testi yanı sıra bu teste oranla daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip fekal immunohistokimyasal test, dışkıda insan kırmızı kan hücresi ya da hemoglobini taramasında kullanılan testlerdir. Her ne kadar fekal okült kan testi pozitifliğinde kolonoskopi uygulaması önerilse de tek bir test pozitifliğinin kolon kanseri açısından özgüllüğü oldukça düşüktür. Yine de 50 yaş üstü asemptomatik hasta popülasyonunda, yıllık fekal okült kan testi tarama yöntemi aracılığı ile kolon kanseri mortalitesinin ve metastatik hastalık insidansının azaldığı belirtilmektedir (79).

2.4.10.1.2. Fleksibl Sigmoidoskopi

Kolorektal kanserlerin sıklıkla rektosigmoid bölgeden köken alması nedeniyle özellikle her 5-10 yıllık dönemlerde uygulanan fleksibl sigmoidoskopi kolon kanseri taramasında kullanılan tarama yöntemlerinden birisidir. Sağ kolon tümörleri açısından değerlendirme olanağı bulunmaması ve pozitif testin hastayı kolonoskopiye yönlendirmesi gibi dezavantajları bulunmasına rağmen kolon kanserine bağlı mortalitede %22-31 oranında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (80–82). Literatürde ayrıca yıllık fekal okült kan testi/fekal immunohistokimyasal test ile fleksibl sigmoidoskopi yönteminin birlikte kullanıldığı metodlar da kullanılmakta olup, mortalite oranlarına azalma ve sağkalım oranlarında artış ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (83). Yine tüm kolon segmentlerine yönelik değerlendirme olanağı sağlamadığından baryum enema yöntemi ile birlikte uygulanabileceği, bu şekilde tüm kalın bağırsak segmentlerine yönelik tam bir inceleme sağlanabileceği belirtilmektedir (69).

2.4.10.1.3. Kolonoskopi

Kolonoskopi, uygulanan tarama yöntemleri arasında, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle diagnostik açıdan ve bazı durumlarda (polipektomiye imkân vermesi) terapötik açıdan en avantajlı tarama yöntemidir. 50 yaş üstü asemptomatik bireylerde 10 yılda bir olarak ayrıca kolon kanseri açısından yüksek riske sahip bireylerde daha erken süreler ile uygulanan kolonoskopi aracılığı ile tüm kolorektal segmentlere yönelik tam bir değerlendirme sağlanabilmektedir. Bununla birlikte diğer tarama yöntemlerine oranla daha yüksek maliyetli oluşu, tam bir bağırsak hazırlığı ve sedasyon gerektirmesi, uygulama esnasında %1'den az olsa bile perforasyon ve kanama riski içermesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (13).

2.4.10.1.4. Çift Kontrastlı Baryum Grafisi

Tüm kolon segmentlerinin incelenmesine olanak vermesi nedeniyle özellikle geçmiş dönemde kullanımı daha sık olan baryumlu grafiler günümüzde yerini daha çok diğer tarama yöntemlerine bırakmıştır. Özellikle 1 cm'nin altındaki polipoid lezyonların görüntülenmesinde duyarlılığı düşük olup kolit, peritonit gibi klinik tablolarda uygulanması kontrendikedir (13).

2.4.10.1.5. Bilgisayarlı Tomografi Kolonografi

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ile non-invaziv bir yöntem olan BT kolonografi tetkiki tarama yöntemleri arasında yerini almıştır. Alınan görüntüler aracılığıyla sanal olarak oluşturulan 2 ve 3 boyutlu görüntüler ile tüm kolon segmentlerinin incelemesi, özellikle 1 cm'nin üstündeki poliplerin tanımlanması oldukça yüksek doğrulukla sağlanabilmektedir (78). Histopatolojik inceleme ve terapötik uygulama imkânına sahip olmaması, ayrıca pozitif testin hastayı kolonoskopiye yönlendirmesi tetkikin kısıtlılıklarındandır (13).

2.4.10.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri

2.4.10.2.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, kolay uygulanabilirliği nedeniyle diğer abdominal malignitelerde ve özellikle rektum tümörlerinde yararlı olabilese de kolon kanserinin evrelemesinde rutin olarak uygulanması tartışmalıdır. Kolon kanserinde özellikle metastatik hastalıkta karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde uygulanabilmektedir (1).

2.4.10.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Toraks, abdomen ve pelvik bölgeye yönelik BT görüntüleme, kolon kanserli olguların preoperatif evrelemede ana modalitedir. Özellikle kontrast madde kullanılarak elde edilen görüntüler aracılığıyla, primer tümöral dokunun veya tümörün meydana getirdiği sekonder değişikliklerin (perforasyon, obstrüksiyon vb.) saptanması, bunun yanında da peritümöral lenf nodu tutulumu ile karaciğer/akciğer metastazlarına yönelik incelemeyi mümkün kılmaktadır. Tümöral dokunun invazyon derecesi (T evresi)'nin saptanmasında ve peritoneal yayılımın değerlendirilmesinde etkinliği düşüktür. Postoperatif süreçte ya da kemo/radyoterapi uygulaması sonrasında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde özellikle Evre I-III olgularda kullanılan ana görüntüleme metodudur (13,84).

2.4.10.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kolon kanserli olgularda özellikle karaciğer metastazlarının saptanması ve bu metastazların takibinde MR görüntüleme kullanılmaktadır. Primer tümöral odağın invazyon derecesinin ya da kemo/radyoterapi yanıtının değerlendirilmesinde rektum tümörlerinde sıklıkla kullanılmakla birlikte kolon tümörlerinde bu amaçla rutin olarak kullanılmamaktadır (85).

2.4.10.2.4. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme ve Kolon Kanserli Olgulardaki Yeri

2.4.10.2.4.1. PET/BT Görüntüleme, Radyofarmasötikler ve Değerlendirmede Kullanılan Parametreler

Pozitron emisyon tomografisi, onkoloji, nöroloji, kardiyoloji ve psikiyatride çeşitli endikasyonlar ile uygulanabilen, tanı dışında tedavi yaklaşımı ve hastalık yönetiminde de etkin rol oynayan, CT ve MR'dan farkla anatomik değişikliklerden daha erken dönemde oluşabilecek metabolik değişiklikleri saptayabilen bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron yayıcı radyonüklidler ile görüntüleme üzerine 1950'li ve 1960'lı yıllarda çalışmalar yapılmış olup ilk pozitron emisyon tomografi kamerası 1970'li yıllarda Dr. Michael Phelps ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 1970'li ve 1980'li yıllarda PET görüntülemede izlenen gelişmeler Al Wolf ve ark. tarafından 2-floro-2-deoksiglukozun (FDG) bulunması ile hızlanmıştır. 1990'lı yılların sonlarında, onkolojik amaçla, miyokardiyal viyabilite amacıyla ve dirençli epilepsisi olan olgularda FDG ile görüntülemenin klinik onayının alınması ile FDG PET görüntüleme klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yine 1990'lı yılların sonunda geliştirilen hibrit PET/BT cihazı ile günümüzde metabolik ve anatomik bulguların bir arada değerlendirilmesi yanı sıra BT görüntülemenin sağladığı katkıyla anatomik korelasyon ve çeşitli rekonstrüksiyon yöntemlerinin uygulanması mümkün kılınmıştır (86,87).

Atom çekirdeği, pozitif yüklü proton ve yüksüz nötron parçacıklarını içermektedir. Protondan zengin olan anstabil formdaki çekirdeklerin barındırdıkları fazla miktardaki pozitif yükten kurtulmalarında etkin yollardan birini proton partiküllerinin nötron (n), nötrino (ν) ve pozitron (β^+) partiküllerine bozunumu oluşturmaktadır (87).

Bu bozunum sonucunda açığa çıkan kinetik enerjinin bir bölümünü alan pozitron, taşıdığı kinetik enerjiyi oldukça kısa mesafede (<2mm) kaybederek bir elektron ile anihilasyon sürecine girer. Anihilasyon süreciyle birbiriyle aynı ağırlığa ve zıt elektrik yüküne sahip olan pozitron (β^+) ve elektron (β^-) parçacıkları kütlelerini kaybederek birbiri ile zıt yönde (180°) ve 511 keV enerjiye sahip iki adet gama fotonu oluşturur. Çeşitli pozitron yayıcı radyofarmasötikler aracılığı ile pozitron bozunumu ve devamında izlenen anihilasyon olayı ile oluşan anihilasyon fotonlarının ve bu fotonların kaynağının lokalizasyonun sintilasyon materyalleri aracılığıyla PET kameralar tarafından saptanması, PET görüntülemenin temelini oluşturmaktadır (87,88).

PET görüntüleme, karbon, oksijen, nitrojen ve flor gibi elementlerin izotopu olan, yarı ömürleri görüntülemeyi mümkün kılacak şekilde dakikalar ile birkaç saat arasında değişen radyonüklidler kullanılmaktadır (87).

Tablo 3: PET Radyonüklidleri

Radyonüklid	Karbon-11	Azot-13	Oksijen-15	Flor-18	Galyum-68
Yarı ömür (dk)	20.4	9.96	2.07	109.7	68.3

Oldukça kısa yarı ömürleri olan O-15, N-13 ve C-11'e göre yaklaşık 110 dk yarı ömrü ile F-18, görüntüleme merkezinde üretim amacıyla siklotron bulunma zorunluluğu bulunmamasıyla klinikte en yaygın kullanımı olan radyonükliddir (87).

Pozitron yayan radyonüklidler ile görüntüleme yapılan PET kameralar, gama kameralarda sıklıkla kullanılan Talyum-katkılı sodyum iyodür [NaI(Tl)] yanı sıra yüksek sensitiviteye sahip sintilasyon materyalleri olan bizmut germanat, lutesyum oksitortosilikat, lutesyum-yttrium oksitortosilikat gibi foton dedeksiyonundan sorumlu sintilasyon materyali içeriğine göre birbirinden ayrılmaktadır. Sintilasyon materyali olarak Talyum-katkılı sodyum iyodür [NaI(Tl)] içeren PET kameralar, diğerlerine oranla düşük duyarlılığa ve uzaysal rezolüsyona sahip olması yanı sıra dedektör ölü zamanını kısaltmak için enjekte edilen dozun

yüksek sensitiviteye sahip sintilasyon materyallerine oranla azaltılması gerekliliği gibi nedenler ile güncel durumda PET görüntüleme tercih edilmemektedir (87,89). Sintilasyon materyali olarak bizmut germanat içeren PET kameralarda, kaynak/hasta etrafında kesintisiz halka formasyonunda multipl sayıda dedektör kullanımıyla NaI(Tl) kullanan PET kameralara oranla yüksek duyarlılık ve rezolüsyon elde edilmiştir. Yakın geçmişte bizmut germanat yerine sintilasyon materyali olarak lutesyum oksitortosilikat ve lutesyum-yttrium oksitortosilikat kullanan, selefine oranla daha kısa bozunma sabiti ile daha yüksek oranda foton deteksiyonu ve uzaysal rezolüsyona sahip olan PET kameralar kullanıma girmiştir (89,90).

PET kameralarda, enjekte edilen radyofarmasötüğün vücuttaki dağılımını gösteren emisyon fazı yanı sıra X-ray bilgisayarlı tomografi ile benzer şekilde, vücuttaki dokular arasındaki atenüasyon katsayılarının haritalanımı yoluyla atenüasyon düzeltilmesinin yapıldığı transmisyon fazı mevcuttur. 15-17 cm'lik görüntü alanıyla PET kamera ile tüm vücut görüntüleme, her bir görüntüleme alanı için 3-5 dk'lık emisyon ve 2-3 dk'lık transmisyon fazları ile 20-60 dk sürmektedir (87).

Anatomik değerlendirme eksikliği ve atenüasyon düzeltilmesindeki yüksek gürültü gibi dezavantajlar, 1990'lı yılların sonunda entegre edilen, aynı anda hem anatomik hem de metabolik değerlendirmeyi mümkün kılan, transmisyon fazı yerine CT komponenti ile atenüasyon düzeltilmesi uygulanan hibrit PET/BT cihazları ile büyük oranda giderilmiştir (88).

1976 yılında, ilk olarak insan beyinde glukoz metabolizmasının araştırılması için geliştirilen 2-floro-2-deoksiglukoz (FDG) günümüzde onkolojik hastalıklarda, miyokardiyal viabilite araştırmasında, nöropsikiyatrik hastalıklarda klinikte en yaygın kullanımı olan radyofarmasötiktir (91-93). FDG dışında da, birbirinden farklı enerji ve yarı ömürleri ile farklı hücrel moleküler süreçleri hedefleyen ve çeşitli klinik amaçlarla kullanılan radyofarmasötikler mevcuttur.

Tablo 4: PET Radyofarmasötikleri

Radyofarmasötik	Mekanizma	Biyolojik süreç
F-18 Florotimidin	Timidin Kinaz aktivitesi	Proliferasyon
F-18 Florokolin	Kolin analogu	Hücre membran sentezi
F-18 Floro-DOPA	Dopamin analogu	Amino asit metabolizması
F-18 Sodyum Florid (NaF)	Kemik formasyonu	İyon değişimi
Ga-68 DOTA-TATE/TOC/NOC	Somatostatin reseptörü	Yüzey antijeni
Ga-68 PSMA-11/PSMA-617	PSMA'ya bağlanma	Yüzey antijeni
C-11 Kolin	Fosfolipid sentezi	Protein metabolizması
O-15 H ₂ O	İnert difüzyon ajanı	Kan akımı
Rb-82 Rubidyum	Potasyum analogu	Kan akımı
N-13 Amonyum	Glutamat metabolizması	Kan akımı

2-floro-2-deoksiglukoz molekülünde (FDG), glukoz molekülündeki 2. karbon (C2) atomuna bağlı hidrojen yerine flor bulunmaktadır. Yapısal olarak glukoz molekülü ile benzer olan FDG taşıyıcı proteinler aracılığıyla kolaylaştırılmış transport ile hücre içine alınır ve glukoz metabolizması ile benzer şekilde heksokinaz enzimi ile fosforilasyona uğrar. Bu aşamadan sonra, enzimatik reaksiyon için C2 yerleşiminde hidroksil (OH) grubuna ihtiyaç duyan fosfoglucoizomeraz ve glukoz-6-fosfataz enzimlerinin, bu lokalizasyonda hidroksil grubu yerine flor içeren fosforile FDG'yi substrat olarak kullanamaması nedeniyle FDG molekülleri, FDG PET/BT görüntülemenin temelini oluşturan şekilde hücre içinde birikir (94). Dokuların FDG uptake düzeyinde gözlenen farklılıklardan birçok faktör sorumludur (88). Hücresel düzeyde GLUT1 ve GLUT 4 taşıyıcı proteinlerinde artış, artmış heksokinaz ve azalmış Glukoz-6-fosfataz düzeyleri artmış FDG uptake miktarı ile ilişkili parametrelerdir. Doku düzeyinde bakıldığında, hedef dokudaki proliferatif süreçlerini ve metabolik aktivitelerini devam ettiren hücre komponentinin fazlalığı ve artmış kan akımı gibi faktörler artmış FDG uptake'inde etkilidir. FDG'nin vücutta dokular arasındaki dağılımında değişiklikler oluşturan, hiperglisemi, görüntüleme öncesi 4 saatlik süreçte insülin uygulanması, çekim öncesi 24 saatlik periyotta ağır egzersiz yapılması gibi faktörler de

hedef dokuda FDG uptake derecesini etkileyen diğ er faktörlerdir (88). Hedef dokuda FDG uptake düzeyini etkileyen bu faktörler nedeniyle görüntüleme öncesinde, en uygun görüntüleme koşullarını sağlamak amacıyla dikkat edilmesi gereken hususlar vardır (87). Glukoz, FDG ile benzer yapısı ve hücre sel metabolizmasının başlangıç aşamasının FDG ile aynı olması nedeniyle bu süreçte FDG ile yarışmaya girmektedir. Bu etkiyi azaltmak amacıyla, olgularda kan glukoz seviyesinin <200 mg/dL'nin altında olması ve çekim öncesinde 4-6 saatlik açlık periyodunun uygulanması önerilmektedir. Kardiyak nedenli görüntüleme yapılması planlanan olgularda, bu süreçte yüksek protein/düşük karbonhidratlı diyet önerilmektedir (87,88). Görüntü değerlendirme sürecinde, değerlendirmeyi etkileyecek iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, mesane ve bağırsak aktivitesi gibi fizyolojik özellikteki aktivite tutulumlarını ve hedef organ dışındaki radyasyon maruziyetini minimize etmek amacıyla, çekim öncesi 24 saatlik dönemde ağır egzersiz yapılmaması, görüntüleme öncesi yeterli hidrasyonun ve miksiyonun sağlanması, hastanın soğuk hava maruziyetinin önlenmesi, çekim öncesi dikkat edilmesi gereken diğ er hususlardır (87,88).

FDG PET/BT görüntüleme de hedef dokunun metabolik aktivitesi ile direkt ilişkili olan hücre iç i fosforile FDG düzeyi tek başına ölçülemediğ inden hedef dokunun FDG uptake derecesi, birbirinden ayrımlanamayan hücre iç i fosforile FDG düzeyi ile hedef dokuda ve intravasküler yerleşimdeki non-fosforile FDG düzeyleri ile belirlenir. Semikantitatif bir PET parametresi olan SUV (Standartized uptake value), ölçülen aktivitenin dağılım hacmi (vücut ağırlığı veya yüzey alanı) ve enjekte edilen doz ile normalizasyonu ile ölçülmektedir (87,88).

$$SUV = \text{İlgi alanı (ROI) aktivitesi (mCi/ mL)} \times \text{Vücut ağırlığı/Doz (mCi)}$$

Özellikle obez hastalarda, metabolik açıdan aktif doku dağılımı değı şimi nedeniyle SUV ölçümü etkilenebilmektedir. Bu nedenle özellikle bu olgu grubunda, hesaplamada yağsız vücut ağırlığının kullanıldığı SUL değ erinin kullanımı da uygulanabilmektedir. FDG PET/BT görüntüleme de hedef dokuya çizilen 2 ya da 3 boyutlu ilgi alanları ile SUV_{max}, SUV_{mean} gibi parametreler yanı sıra özellikle yarı otomatik olarak kontur belirlenmesi ile metabolik tümör volümü ve tümör lezyon glikozi gibi parametreler kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır. SUV_{max}, ilgi alanı içerisindeki en yüksek voksel değ eri olup kolay uygulanması ve ölçümündeki gözlemciler arasındaki farklılıkların görece az olması gibi nedenler ile klinik pratikte görüntü değerlendirmesinde en sık kullanılan PET/BT parametresidir. Ölçümündeki en önemli dezavantajı, tek bir vokseldeki en yüksek değ erin gürültü nedeniyle etkilenebilirliği ve bu durumun SUV_{max} değ erinde artışa neden olabilmesidir. Ayrıca tek bir voksel değ erinin tüm ilgi alanındaki dokuya ait metabolik aktiviteyi göstermemesi bir diğ er kısıtlılığ ıdır. SUV_{mean}, ilgi alanı içerisindeki tüm voksel

değerlerinin ortalamasıdır. Gürültüden daha az etkilenmesi SUVmax'a göre avantajlı noktalarından birisidir. Bununla birlikte manual olarak ilgi alanı çiziminde gözlemciler arasındaki farklılıklardan SUVmax'a oranla daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca özellikle tümörün içerdiği nekrotik komponent miktarı SUVmean ölçümüne etki edebilen bir diğer faktördür (87,88).

Volümetrik PET/BT parametreleri olan metabolik tümör volümü (MTV) ve tümör lezyon glikolizi (TLG), metabolik tümör yükünün değerlendirilmesinde SUVmax ve SUVmean'e oranla daha kapsamlı parametrelerdir. MTV, çizilen ilgi alanındaki yüksek metabolik aktiviteye sahip tümör volümünün ölçüsü olup TLG ise SUVmean ve MTV parametrelerinin çarpımı ile elde edilen parametredir (95). MTV ve TLG ölçümü, belirli bir SUV değeri baz alınarak (SUV 2-5) ya da en yüksek voksel değerinin yüzdesi ile belirlenen eşik değerler kullanılarak (%20-50) yapılabilmektedir. Klinikte özellikle akciğer kanserleri ve baş-boyun kanserleri gibi birçok kanser tipinde MTV ve TLG 'nin prognostik değeri vurgulanmıştır (95-97).

2.4.10.2.4.2. Kolon kanserinde FDG PET/BT'nin yeri

2.4.10.2.4.2.1. Tanı ve Preoperatif Evreleme

Preoperatif dönemde primer tümörün saptanması, tümör invazyon derecesi ve nodal tutulumun değerlendirilmesi amacıyla ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile metastatik odak saptandığı durumlarda PET/BT 'nin kullanımı tartışmalıdır. Bu nedenle Evre I-III kolon kanseri tanılı hasta grubunda rutin başlangıç incelemesi olarak PET/BT önerilmemektedir. Bununla birlikte metastatik hastalığı düşündüren bulgular varlığında, diğer görüntüleme tetkiklerinin negatif ya da şüpheli bulgulara sahip olduğu durumlarda başta karaciğer metastazları olmak üzere metastatik odak saptamada uygulanmaktadır (87,88).

2.4.10.2.4.2.2. Nüks ve Yeniden Evreleme

Özellikle kanda tümör belirteç yüksekliği durumunda ve eşlik eden şüpheli görüntüleme bulguları varlığında, nüks hastalık araştırmasında FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine oranla daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu literatürde birçok defa bildirilmiş olup bu amaçla kullanılan en önemli görüntüleme metodudur (87,98,99) Bunun dışında rezektabl karaciğer metastazları varlığında, hastaya yaklaşımı değiştirebilecek ekstrahepatik metastatik odaklara yönelik değerlendirmede FDG PET/BT görüntüleme önemli bir yer tutmaktadır (100).

2.4.10.2.4.2.3. Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

Çoğu tümör grubunda olduğu gibi kolon kanserinde de, sistemik ya da lokal ablatif tedavilere (RFA, RT, TARE) yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT büyük öneme sahiptir. Uygulanan sistemik tedavi ile ilişkili inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşabilecek yanlış pozitif değerlendirme olasılığını düşürmek amacıyla görüntülemenin tedavi bitiminden en az 2-4 hafta sonra uygulanması önerilmektedir. Özellikle RFA ve RT gibi tedaviler sonrasında bu inflamatuvar yanıtın daha uzun sürebileceği akılda tutulmalıdır (88,101).

2.4.11. Tedavi

2.4.12. Polipektomi ve Cerrahi Eksizyon

Adenomatöz poliplerde ve non-invaziv adenokarsinomlarda (Tis) temel yaklaşım eksizyon olup ek bir tedavi çoğunlukla gerekmemektedir. Saplı poliplerde invaziv adenokarsinom varlığı durumunda (T1), lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon ya da tümöral dokunun cerrahi sınıra 2 cm'den daha yakın olması gibi lokal nüks ve metastatik yayılım riskini arttıran faktörler yokluğunda endoskopik eksizyon sonrası ek bir tedavi prosedürü önerilmemektedir (29,102). Sesil lezyonlarda ise invaziv karsinom saptanması durumunda (T1) ya da yüksek risk oluşturan faktörler varlığında önerilen yaklaşım cerrahi rezeksiyondur (103). Ayrıca polipektomi ile eksize edilemeyecek boyutta polipler varlığında ya da endoskopik olarak tam bir eksizyon sağlanamayan durumlarda da cerrahi yaklaşım bir sonraki aşamada önerilen tedavi metodudur (13).

Lenf nodu ya da uzak metastaz bulgusu olmayan Evre I-II hasta grubunda, tümörün bulunduğu kolon segmentinin kanlanma paterni ve bu alanın lenfatik drenajı göz önünde bulundurularak uygulanan cerrahi eksizyon ana tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Hedeflenen cerrahi eksizyonda, primer tümörün yerleştiği kalın bağırsak segmentinin, tümörün her iki tarafından en az 5 cm'lik salim kolon segmenti ile eksize edilmesi ve en az 10-12 adet lenf bezinin eksizyonu önerilmektedir (13,104).

2.4.12.1. Kemoterapi

Literatürde Evre II olgularda, farklı oranlarda 5 yıllık sağkalım bulgularının varlığı yanı sıra yaklaşık %50 oranında kolon kanserine bağlı mortalitenin gözlenmesi, bu grupta rekürrens riskinin ve adjuvan kemoterapi gerekliliğinin değerlendirmesi amacıyla çeşitli parametrelerin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (105,106). Her ne kadar Evre II hasta grubunda adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalım oranlarına etkisi üzerine çeşitli tartışmalar

mevcut olsa da, yetersiz lenf nodu diseksiyonu, perfore kolon kanseri, kötü diferansiyasyon, lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi bulgular varlığında özellikle 5-Fluorouracil olmak üzere adjuvan kemoterapi uygulamalarının hastalıkla ilişkili mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (107–109). Evre II hasta grubunda, adjuvan terapi seçiminde etkili bir başka faktör de tümörün MSI/MMR durumudur (110).

Lenf nodu tutulumu, kolon kanserinde artmış nüks riski ile ilişkili bir parametre olup lenf nodu tutulumu ile karakterize Evre III hasta grubunda adjuvan kemoterapi gerekliliği ve prognoza katkısı birçok defa belirtilmiştir (111,112). Bu grupta Flouropirimidin türevi bir kemoterapötik ajan (5-flourourasil, capesitabin) ile oxaliplatin kombinasyonun, monoterapi olarak flouropirimidin grubu kemoterapötik kullanımına üstünlüğü bildirilmiştir (111). Irinotecan bazlı tedavi rejimleri yanı sıra Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab gibi anti EGFR ve anti VEGF tedavilerin lokalize hastalıkta kullanımı rutinde önerilmemektedir (112).

Evre IV hasta grubunda, sistemik kemoterapi yanı sıra lokal ablatif tedaviler ile rezeksiyon şansı olan olgularda metastatik odaklara yönelik eksizyon uygulamaları tedavinin ana basamaklarını oluşturmaktadır (6). İlk basamakta sitotoksik kemoterapötik ajanlar olarak flouropirimidin türevi kemoterapötik ajanlar ile oxaliplatin ve/veya irinotecan kombinasyonları kullanılmakta olup bu tedavi protokollerine anti VEGF (bevacizumab) veya anti EGFR (cetuximab, panitumumab) ajanlar ilk basamakta eklenebilmektedir (6). Evre III hastalıkla benzer şekilde Evre IV hasta grubunda da, flouropirimidin içeren sitotoksik kemoterapi kombinasyonlarında, monoterapi olarak flouropirimidin kullanımına oranla daha yüksek yanıt ve sağkalım oranları bildirilmiştir (113,114). Sitotoksik kemoterapötik ajan olarak 2. ve 3. basamaklarda, ilk tedavi protokolünde uygulanmayan flouropirimidin veya platin türevi ajanlar yanı sıra irinotecan preparatlarının tedavi protokolüne eklenmesi önerilmektedir (6). Bevacizumab ve aflibercept, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ne yönelik hedefleyici tedaviler olup Bevacizumab'ın ilk basamakta, aflibercept'in ise ikinci basamaktan itibaren sitotoksik tedavi ajanlarına eklenmesi ile daha yüksek progresyonsuz sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (115–117). Bir tirozin kinaz inhibitörü olan Regorafenib'in ise sitotoksik kemoterapi ajanlarına ve hedefleyici ajanlara dirençli olgularda son basamak tedavi olarak eklenmesi durumunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda artış gözlemlendiği belirtilmiştir (118). Epiteyal büyüme faktörü reseptör antikorları olan Cetuximab ve Panitumumab'ın RAS geninde mutasyon izlenmeyen olgularda tüm basamaklarda monoterapi ajanı ya da sitotoksik kemoterapötik ajanlarla kombine olarak kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (119–122).

2.4.12.2. Metastatik Hastalıkta Rezeksiyon ve Lokal Ablatif Tedaviler

Evre IV kolon kanserli olguların büyük bölümü cerrahi eksizyona elverişli değildir. Bununla birlikte özellikle karaciğer ve akciğer metastazlı olgu grubunda, oligometastatik hastalık durumunda, metastatik odakların eksizyonu tedavi yaklaşımlarından birini oluşturmaktadır. Literatürde, metastaza yönelik cerrahi eksizyonun uygulandığı kolorektal kanser tanılı olgularda, karaciğer metastazlı olgular için %20-45, akciğer metastazlı olgularda ise %25-35 oranında 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir (6,123–125).

Bu tedavi yöntemlerine ek olarak radyoterapi, transarteriyel kemoembolizasyon veya Transarteriyel radyoembolizasyon gibi lokal ablatif tedavi yöntemleri de kanserle ilişkili sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarını arttırmak yanı sıra metastaz yükünü azaltmak amacıyla klinikte uygulanabilmektedir (6).

2.4.13. Karsinogenez İle İlişkili Moleküler Faktörler ve Kolon Kanseri Yönetimindeki Etkileri

Günümüzde, hastalıkların karsinogenezinde saptanan farklı moleküler yollar yanı sıra bireylerdeki biyomoleküler farklılıklar, hastalıkların yönetiminde her hasta için tek tedavi yöntemi yerine çeşitli prediktif faktörlerin değerlendirilmesi aracılığı ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını popüler hale getirmiştir. Bunun sonucu olarak da diğer birçok hastalık grubunda olduğu gibi onkolojik hastalıklarda da, özellikle metastatik hastalık grubunda, hastalığa yaklaşıma etki edebilecek moleküler faktörler tanımlanmaya devam etmektedir. Bu konuda birçok araştırmaya konu olan kolon kanserlerinde, hastalığın klinik prezentasyonu ile prognostik özelliklerine etki ettiği bildirilen KRAS, NRAS, BRAF, PTEN ve yanlış eşleşme düzeltimi (MMR) gibi genetik ve epigenetik değişiklikler mevcuttur (5).

2.4.13.1. KRAS

RAS genleri (KRAS, NRAS), epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılığı ile hücre büyümesinde ve apoptotik süreçlerde etkili bir G protein kodlamaktadır (126). KRAS geninde farklı kodon ve ekzonlarda izlenen mutasyonlar yanı sıra mutasyon olmaksızın gözlenebilen gen amplifikasyon kayıpları, MAPK sinyal yolağı ve nihayetinde EGFR reseptörü aracılığı ile kontrol edilemeyen hücre proliferasyonuna neden olup bu durumun özellikle kolorektal maligniteler ve akciğer maligniteleri ile birlikteliği bildirilmiştir (126,127).

KRAS mutasyon durumunun incelenmesinde güncel olarak önerilen yöntem, primer tümör ya da metastatik odaklardan biyopsi veya cerrahi eksizyon ile elde edilen, DNA'nın PCR sekanslama yöntemi ile değerlendirilmesidir. Mutasyon incelemesinde yalnızca ekzon 2 değil, ekzon 2,3 ve 4'te kodon 12, 13, 59, 61, 117 ve 146'yı da içerecek şekilde genişletilmiş bir KRAS mutasyon analizi önerilmektedir. Kolorektal kanserli olguların %40'ında gözlenen KRAS mutasyonu, sıklıkla 12 ve 13. kodonlarda meydana gelmektedir (128).

Literatürde KRAS mutasyonu saptanan tümörlerde akciğerde nüks sıklığında ve karaciğer rezeksiyonu sonrası nüks sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (129,130). Yine literatürde karşıt bulgular gözlenirse de, KRAS mutant tümöral lezyonların çekumda daha sık gözlendiği de belirtilmiştir (131).

KRAS mutant tümörlerde anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) tedavilerine yanıtın yetersiz olduğu birçok defa bildirilmiş olup bu nedenle de bu ajanların bu grupta kullanımı tedavi yaklaşımında önerilmemektedir (132,133). Ayrıca KRAS mutant grupta sol kolon yerleşimli tümörlere karşı EGFR hedefleyici tedavilere yanıtın sağ kolon tümörlerine oranla daha iyi olduğu da bildirilmiştir (134). Metastatik kolon kanserlerinde, primer tümöral lezyon ile metastatik odaklar arasındaki KRAS mutasyon durumunda yüksek oranda uyumluluk gözlendiği birçok defa bildirilmiş olsa da bir kısım çalışmada %10-20'ye dek diskordans olabileceği de belirtilmiştir (135–137). Bu bulgunun, bir kısım KRAS mutant hasta grubunda anti-EGFR tedavilerine gözlenen iyi yanıt ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, primer tümöral doku yanı sıra, biyopsi ile örnek alınmasında zorluklar ile karşılaşılabilecek metastatik odaklarda KRAS mutasyon durumunun saptanması klinik açıdan önemlilik arz etmektedir (138,139).

2.4.13.2. NRAS

Kolorektal kanserli olguların %3-6'sında NRAS geninde mutasyon bildirilmiştir. Bu olgular temelde KRAS mutasyonlu olgular ile benzer klinik özelliklere sahip olmakla birlikte NRAS mutant olgularda müsinöz histolojinin ve akciğer metastazlarının görece daha nadir gözlendiği saptanmıştır. Yine KRAS mutant olgular ile benzer şekilde NRAS mutant olgularda da anti-EGFR tedavilerine yanıtın yetersiz olduğu belirtilmiştir (140,141).

2.4.13.3. BRAF

BRAF gen ürünü, MAP-kinaz yolağında hücrelerin çoğalması, diferansiyasyonu ve apoptozunda görevlidir. Kolorektal kanserli olgularda %5-12 oranında bildirilen BRAF gen

mutasyonu, olguların %90'ında 600. Kodonda gözlenen translokasyon sonucunda, valin-glutamin değişiminden kaynaklanmaktadır (142,143). BRAF mutant kolon kanserli olguların özellikle ileri yaşta (>70) kadın hastalar oldukları, tümörün sıklıkla sağ kolon kaynaklı olduğu ve müsinöz histoloji ile kötü diferansiye tümörlerin bu grupta daha sıklıkla gözlendiği bildirilmiştir (144–146). Ayrıca BRAF mutant grupta, karaciğer ve akciğer metastazlarının görece daha az olduğu, peritoneal yayılımın ise daha sık gözlendiği belirtilmiştir (147). BRAF mutant olgularda anti-EGFR tedavilere yanıtın yetersiz olduğu bildirilmiştir (148).

2.4.13.4. MMR/MSI Durumu

İnsan genomunda bulunan kısa tekrarlı DNA zincirleri olan mikrosatellitler, replikasyon esnasında hata oluşumuna yatkın olup bu hatalar yanlış eşleşme düzeltimi aracılığıyla sıklıkla düzeltilmektedir. Bu sistemde bir hasar bulunması durumu mikrosatellit instabilite olarak adlandırılmaktadır. Sporadik kolorektal kanserli olguların %15'inde gözlenebilen ve herediter non-polipozis kolorektal kanser tanılı olguların patogenezinin sorumlu olan mikrosatellit instabilite, DNA yanlış onarım eşleşme sisteminde etkili MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 gen ürünlerinden biri ya da hepsinde kayıp yanı sıra bu gen ürünlerinin hipermetilasyonu sonucu işlevinde meydana gelebilen bozuklukla karakterizedir (149,150). Mikrosatellit instabilite saptanan kolon kanserli olgularda prognozun Evre II-III kolon kanserli olgu grubunda daha iyi olduğu, metastatik hasta grubunda ise bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (151). Ayrıca sporadik olarak mikrosatellit instabilite saptanan kolon kanserli olguların sağ kolon yerleşimde, yaşlı ve kadın hastalarda, kötü diferansiye ve müsinöz histoloji ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (152). İmmünohistokimya ile yanlış eşleşme düzeltimi protein ekspresyonunun incelenmesi ve PCR sekanslama yöntemi mikrosatellit instabilite araştırmalarında kullanılan başlıca yöntemlerdir (153). Literatürde mikrosatellit instabilite saptanan olgularda 5-fluorouracil tedavisine yanıtın yetersiz olduğu birçok defa bildirilmiştir (154,155). Ayrıca mikrosatellit instabilite durumunda PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 gibi immün sistem yapı taşlarının ifade edilmesinin arttığı, bu durumun da bu yapıları hedefleyen Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab gibi ilaçlara değişen yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (5,156).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamızda, Nisan 2013 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi'nde ya da dış merkezde uygulanan kolonoskopi tetkiki ile kolon kanseri tanısı alan ve bu tanı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda evreleme FDG PET/BT tetkiki uygulanan, tüm dahil edilme kriterlerini karşılayan 79 hasta incelendi (44 erkek, 35 kadın). Hastalara ait cinsiyet, yaş, tanı yaşı, tanı tarihi, tedaviye başlangıç tarihi (cerrahi eksizyon ya da neoadjuvan kemoterapi), son izlem tarihi gibi tanımlayıcı bilgiler, evreleme amacıyla uygulanan FDG PET/BT dışında takipte uygulanan FDG PET/BT, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme raporları, cerrahi eksizyon uygulanan olgularda patolojik inceleme bulguları (tümör invazyon derinliği, diferansiyasyon derecesi), hastaların sağkalım süreleri ve nüks bulguları hastanemiz elektronik arşivi yanı sıra birimimizin arşiv dosya bölümünden elde edildi ve retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya FDG PET/BT görüntüleme öncesi tedavi alan olgular, arşiv materyalinde çalışmada uygulanacak değerlendirme parametrelerine ait bilgilerin yetersiz ve eksik olduğu vakalar, diabetes mellitus tanısı ile oral antidiyabetik kullanımı olan ve bu bulguyla ilişkili olarak intestinal yapılara yönelik değerlendirmeyi sınırlayan diffüz/segmental FDG tutulumu olan olgular, çekim öncesi kan şekeri 200 mg/dL'nin üstünde olan olgular dahil edilmedi. Kolon kanseri dışında, metastatik düzeyde ikinci bir malignitesi bulunan olgular çalışmadan dışlandı. Bu retrospektif çalışma Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınarak yapıldı (Tarih: 18.11.2021, Karar No:21-11.1T/19).

3.2. FDG PET/BT Çekimi ve Görüntülerin Değerlendirilmesi

FDG PET/BT görüntülemeleri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda, Siemens Biograph Truepoint 16 cihazında uygulandı. Hastalara çekim tarihi randevusu oluşturulurken, çekim öncesi 4-6 saat süreli açlık koşuluna uymaları yanı sıra çekim öncesi 48 saatlik süreçte ağır düzey egzersiz yapmamaları konusunda sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı. Çekim gününde öncelikle hastaların kan glukoz değerleri ölçüldü ve 200 mg/dL'nin üstündeki olgular çekim protokolüne alınmadı. Onamı alınan ve gerekli şartları sağlayıp prosedüre devam edilen olgulara kilogram başına 3.7 MBq F-18 FDG IV olarak enjekte edildi. Hastalar IV enjeksiyon sonrasında, fiziksel aktivite uygulanmaksızın 60 dakika boyunca istirahate alındı. Bu süreçte hastalara en az 50 cL su ile oral hidrasyon

uygulandı ve çekim öncesinde yaptırılan miksiyon ile pelvik kesitlerde mesaneye ait fizyolojik aktivite nedeniyle değerlendirmede oluşabilecek sınırlılığın minimuma indirilmesi amaçlandı. Görüntüler rutin incelemede verteks-uyuk mesafesinde, klinik gereklilik halinde ise tüm vücut olarak, yatak pozu başına 2 dakika ilerlenerek elde edildi. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi nedeniyle öncelikle görüntü sahasında 120mA, 5 mm kesit aralığı, 0.6 saniye rotasyon süresi, 1 mm/saniye yatak hızı parametreleri ile BT görüntüleme yapıldı. Görüntülemeye herhangi bir oral/IV kontrast madde kullanılmadı. Elde edilen ve değerlendirmek amacıyla iş istasyonlarına aktarılan görüntüler, tüm vücut projeksiyonu (MIP) yanı sıra PET, BT ve füzyon PET/BT olarak 3 farklı kesitte (koronal, transvers, sagittal) vizüel olarak ve semikantitatif parametreler eşliğinde değerlendirildi. Arşiv verileri eşliğinde değerlendirilen görüntülerde, kolonoskopi raporunda tariflenen lezyon ile uyumlu olarak primer tümöre ait ilgi alanı çizildi ve bu lezyona ait SUVmax (g/ml) ve SUVmean (g/ml) değerleri yanı sıra farklı eşik değerler ile otomatik konturlama ile volumetrik parametreler olan metabolik tümör volümü (ml) ve tümör lezyon glikolizi (g) değerleri kaydedildi. Karaciğer metastazlarına yönelik incelemede, MIP görüntüleri aracılığı ile vizüel olarak ayrıca füzyon PET/BT imajları üzerinden birbiri ile çakışmayan 3 farklı kesitte çizilen ilgi alanları aracılığı ile belirlenen en belirgin metastatik odağa çizilen ilgi alanı ile SUVmax değeri ölçüldü. Hastalısız karaciğer parankimine yönelik SUVmax ölçümü karaciğer sağ lobundan 3 cm çapında ilgi alanı çizilerek elde edildi. Ayrıca kan havuzu SUVmax değeri ölçümü amacıyla inen aortadan çizilen 1 cm'lik küresel ilgi alanı ile SUVmax ölçümü yapıldı. Bu veriler eşliğinde primer tümör SUVmax değerleri ile karaciğer parankimi ve kan havuzu SUVmax değerleri kıyaslanarak tümör/karaciğer ve tümör/kan havuzu SUVmax parametreleri tanımlandı. Hastalarda tanı tarihi, son izlem tarihi ve sağkalımı olmayan olgular için ölüm tarihi verileri ile sağkalım ile ilgili bilgiler kaydedildi.

3.3. KRAS Mutasyon Analizi

Hasta grubunda, primer tümöral lezyondan ya da metastatik odaklardan, biyopsi materyali veya cerrahi spesimenden elde edilen, formalin ile fikse edilmiş parafin bloklardan ekstrakte edilen DNA'dan PCR sekanslama yöntemi ile ekzon 1, 2 ve 3'te 12, 13 ve 61. kodonlara yönelik KRAS mutasyon analizi uygulandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilere ait analiz SPSS version 22 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Nümerik verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-

Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Bağımlı değişken ile nümerik verilerin kıyaslanmasına yönelik analiz bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nümerik veriler standart dağılım şartını sağlayıp sağlamamalarına göre ortalama±standart sapma veya ortanca değer olarak, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenlerde, bağımlı değişken ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanan gruptaki parametreler için Receiver Operator Characteristic Curve (ROC) analizi yapıldı. Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım verileri farklı değişkenler için değerlendirildi. COX regresyon analizi ile ilgili parametrelerin sağkalıma etki etme derecesi araştırıldı. Testler için güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, tanı anındaki yaş ortalaması 64 olan, yaşları 28 ile 89 arasında dağılım gösteren, tüm katılım kriterlerini karşılayan 79 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i kadın, 44'ü ise erkekti.

Tanısal kolonoskopi tetkikinde ve kolonoskopi bulguları ile uyumlu olarak FDG PET/BT görüntüleme de primer tümör lokalizasyonu 61 hastada (%77.2) sol kolon (transvers kolon distal ½'lik bölümü, inen kolon ve sigmoid kolonda), 18 hastada (%22.8) ise sağ kolon olarak saptandı (çekum, çıkan kolon ve transvers kolon ½ proksimalinde).

Hasta grubunda, 67 hastada primer tümöral lezyona yönelik uygulanan biyopsi materyalinden veya cerrahi eksizyon geçiren olgularda elde edilen tümör spesimeninden, 12 hastada ise metastatik odaktan elde edilen biyopsi ya da eksizyon örneğinden PCR sekanslama yöntemi ile KRAS mutasyon durumuna bakıldı. 32 hasta (%40.5) hastada KRAS geninin farklı ekzon ve kodonlarda mutasyon saptanırken 47 hastada (%59.5) mutasyon izlenmedi. KRAS geninde mutasyon saptanan olguların 27 sinde ekzon 2, 9'inde ekzon 1, 3'ünde ise ekzon 3'te mutasyon saptandı. Mutasyon gözlenen kodonlar ise 28 hastada kodon 12, 10 hastada kodon 13, 1 hastada ise kodon 61 olarak izlendi.

PCR sekanslama yöntemi ile NRAS geninde mutasyon durumu araştırılan 29 hastanın 3'ünde (%10.3) NRAS geninde mutasyon saptanırken 26 hastada (%89.7) ise mutasyon izlenmedi.

Tablo 5: KRAS ve NRAS mutasyon oranları

	Mutasyon var	Mutasyon yok
KRAS	32 (%40.5)	47 (%59.5)
NRAS	3 (%10.3)	26 (%89.7)

İmmunhistokimya (IHC) ile 22 hastanın primer tümör materyalinde yalancı eşleşme düzeltimi (MMR) durumuna bakıldığında, 2 hastada (%9.1) mikrosatellit instabilite ve yalancı eşleşme düzeltimi ile ilişkili protein ekspresyon kaybı (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) saptanırken 20 hastada (%90.9) mikrosatellit instabilite bulgusu izlenmedi.

Tablo 6: Mikrosatellit instabilite oranları

	MMR ile ilişkili protein ekspresyonu kaybı (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
Var	2 (%9.1)
Yok	20 (%90.9)

Hastaların 51'inde, preoperatif FDG PET/BT görüntüleme sonrasında veya neoadjuvan kemoterapi sonrasında primer tümöre yönelik cerrahi eksizyon uygulanmıştı. Bu hastaların patolojik değerlendirmeleri, AJCC TNM kalsifikasyonuna göre 27 hasta (%52.9) T1-3 olarak, 24 hasta ise T4 (%47.1) olarak raporlandı. Bu hastaların 47'sinde tümör iyi-orta diferansiye, 4'ünde ise kötü diferansiye ya da müsinöz tümör olarak izlendi.

Evreleme FDG PET/BT görüntülemesinde 63 hastada uzak metastaz saptanmış olup (M1) 16 hasta tanı anında M0 olarak belirlendi. Tanı anında metastatik odak/odaklar saptanan olgularda, karaciğer metastazı 46 hasta ile en sık gözlenen metastatik odaktı (tüm hasta grubunun %58.2'si). Hastaların 27'sinde (tüm hasta grubunun %34.2), AJCC TNM kalsifikasyonuna göre hastalık evresini M1 olarak tanımlayan lokalizasyonlarda (N1 veya N2 hastalık grubunda tanımlanan perikolik/perirektal lenf bezi metastazları dışında servikal, torakal ve abdominopelvik lokalizasyonlarda) lenf nodu metastazı saptandı. 24 hastada (tüm hasta grubunun %30.4'ünde) akciğer metastazı yanı sıra 16 hastada (tüm hasta grubunun %20.2'si) peritoneal yayılım saptandı.

Tanı anında Evre 1-3 olarak tanımlanan ve uzak metastaz saptanmayan 16 hastanın 12'sinde (%75) takipte metastaz gelişti. Bu olguların 10'unda karaciğer metastazı, 4'ünde akciğer metastazı, 1'inde lenf nodu metastazı gelişti. Ayrıca bu olguların 9'unda (%75) ilk metastatik odak karaciğerdi.

Tanı anında Evre IV olan olguların 45'inde (tüm hasta grubunun %56.9'sı) takipte ilk metastatik organ/bölge dışında yeni metastatik odak gelişti. Takipte yeni metastatik odak gelişen hasta grubunda, ilk gelişen metastatik sistem hastaların 11'inde akciğer (%24.4), 10'unda (%22.2) karaciğer, 8'inde (%17.7) lenf bezi, 16'sında ise (%35) diğer sistemlerdi.

Tüm izlem süresince, olguların 59'unda karaciğer metastazı (%74.7), 44'ünde akciğer metastazı (%55.7), 38'inde lenf bezi metastazı (%48.1) gelişti. Karaciğer metastazlı

olguların 13'ünde (%22), akciğer metastazlı olguların 20'sinde (45.4), lenf bezi metastazlı olguların ise 11'inde (%28.9) metastazın sonradan geliştiği gözlemlendi.

Tablo 7: KRAS mutasyon oranları ile ilişkili klinik bulgular

	KRAS Mutant	KRAS Wild Type	Toplam
Tümör lokalizasyonu			
Sol kolon	23 (%29.1)	38 (%48.1)	61 (%77.2)
Sağ kolon	9 (%11.4)	9 (%11.4)	18 (%22.8)
T Evresi			
T1-3 / T4	11 (%21.6)	16 (%31.4)	27 (%52.9)
T4	11 (%21.6)	13 (%25.5)	24 (%47.1)
Tam anında metastaz	28 (%35.4)	35 (%44.3)	63 (%79.7)
Karaciğer	21 (%26.6)	25 (%31.6)	46 (%58.2)
Akciğer	11 (%13.9)	13 (%16.5)	24 (%30.4)
Lenf bezi	11 (%13.9)	16 (%20.3)	27 (%34.2)
Tümör diferansiyasyon			
İyi-Orta diferansiye	19 (%37.2)	28 (%54.9)	47 (%92.1)
Kötü diferansiye-Müsinöz	2 (%3.9)	2 (%3.9)	4 (%7.9)
Metastaz	32 (%40.5)	43 (%54.4)	75 (%94.9)
Karaciğer	25 (%31.6)	34 (%43.0)	59 (%74.7)
Akciğer	18 (%22.8)	26 (%32.9)	44 (%55.7)
Lenf bezi	15 (%19)	23 (%29.1)	38 (%48.1)
İzlem sürecinde yeni metastatik odak	19 (%24.1)	26 (%32.9)	45 (%57.0)
İzlem sürecinde ilk metastatik odak			
Karaciğer	3 (%6.7)	7 (%15.6)	10 (%22.2)
Akciğer	3 (%6.7)	8 (%17.8)	11 (%24.4)
Lenf bezi	3 (%6.7)	5 (%11.4)	8 (%17.8)
Diğer	10 (%22.2)	6 (%13.3)	16 (%35.6)

Hastaların izlem süreleri 3 ile 70 ay arasında değişmekte olup medyan izlem süresi 14 aydı. Ayrıca olgular, tanı anından itibaren 4 ile 90 ay arasında değişen sağkalım sürelerine sahip olup medyan sağkalım süresi 26.5 ay olarak ölçüldü. İzlem süreci sonunda, 67 hastada (%84.8) nüks/progresyon gelişmiş olup 12 hastada (%15.2) nüks/progresyon gözlenmedi. İzlem süreci sonunda sağkalım 21 hastada (%26.6) sağlanırken 58 hasta (%73.4) exitus oldu.

Tablo 8: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili sağkalım bulguları

	Genel Sağkalım		
KRAS	Süre (ay)	Ortalama (ay)	Medyan (ay)
Mutant	7-79	32.09±21.68	26.50
Wild type	4-90	41.11±25.97	31.00
	Progresyonsuz Sağkalım		
KRAS	Süre (ay)	Ortalama (ay)	Medyan (ay)
Mutant	4-54	14.09±9.53	12.50
Wild type	3-70	23.62±18.64	16.00

Preoperatif FDG PET/BT görüntülemeye, primer tümörlerin SUVmax değerleri 7.29 ile 53.72 arasında değişmekte olup medyan SUVmax değeri 21.73 g/ml olarak ölçüldü. Evreleme FDG PET/BT’de primer tümöral lezyonların SUVmean değeri 3.62 ile 16.54 arasında değişmekte olup medyan SUVmean değeri ise 6.72 g/ml olarak ölçüldü.

Primer tümör lokalizasyonunda çizilen ilgi alanı ile 2.5, 3, 4 ve 5 olmak üzere farklı SUV değeri baz alınarak belirlenen metabolik tümör volümü değerleri sırasıyla MTV2.5, MTV3, MTV4 ve MTV5 olarak tanımlandı. 2.5, 3, 4 ve 5 için tanımlanan MTV değerleri sırasıyla 4.69-471.51, 3.24-413.30, 1.98-341.28, 1.19-305.70 aralıklarında değişmekte olup medyan değerler sırasıyla 49.11 ml, 43.88 ml, 32.68 ml, 26.80 ml olarak ölçüldü.

Ayrıca primer tümör lokalizasyonunda çizilen ilgi alanı ile ölçülen SUVmax değerinin %20, %30, %40, %50’lik eşik değerleri için MTV%20, MTV%30, MTV%40 ve MTV%50 değerleri ölçüldü. %20, %30, %40 ve %50’lik eşik değerler için tanımlanan MTV

değerleri sırasıyla 4.33-240.93, 2.59-172.64, 1.76-106.27, 1.14-58.72 aralıklarında izlenmiş olup medyan değerler sırasıyla 32.13 ml, 20.29 ml, 12.71 ml, 7.69 ml olarak ölçüldü.

Primer tümör lokalizasyonunda çizilen ilgi alanı ile SUV değeri 2.5 alınarak “SUVmean x MTV” formülü ile elde edilen tümör lezyon glikozisi (TLG) değerleri 8.32 ile 1103.08 aralığında değişmekte olup ortanca değer 207.35 g olarak ölçüldü.

Tablo 9: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili FDG PET/BT parametre ölçümleri

KRAS	Primer tümör SUVmax (g/ml)	Primer tümör SUVmean (g/ml)	Primer tümör MTV %20 (ml)	Primer tümör MTV %30 (ml)	Primer tümör MTV %40 (ml)
Mutant					
Ortalama	25.40±12.43	7.52±2.33	40.07±36.88	25.97±23.64	16.80±14.92
Medyan	23.17	7.12	30.62	19.98	12.53
Wild type					
Ortalama	22.86±12.19	6.62±2.43	40.61±37.90	25.21±23.64	15.53±15.88
Medyan	20.67	6.17	32.21	20.29	12.71
P değeri	0.212	0.024	0.757	0.992	0.708
KRAS	Primer tümör MTV %50 (ml)	Primer tümör MTV 2.5 (ml)	Primer tümör MTV 3 (ml)	Primer tümör MTV 4 (ml)	Primer tümör MTV 5 (ml)
Mutant					
Ortalama	10.09±8.04	65.85±63.27	57.95±57.50	47.69±49.94	40.42±44.29
Medyan	7.96	48.45	43.00	32.33	25.97
Wild type					
Ortalama	9.02±9.05	68.35±80.50	57.51±70.75	42.94±59.85	36.04±52.79
Medyan	7.63	50.77	44.18	32.68	26.80
P değeri	0.308	0.881	0.952	0.562	0.529

Karaciğer metastazlı 59 hasta içerisinde, evreleme FDG PET/BT görüntülemeye en belirgin olarak izlenen (MIP görüntüleri aracılığı ile vizüel olarak ayrıca füzyon PET/BT imajları üzerinden 3 farklı kesitte çizilen ilgi alanları aracılığı ile) metastatik odağa ait SUVmax değerleri 6.42 ile 36.68 aralığında izlenmiş olup ortanca değer 15.21 g/ml olarak ölçüldü.

Olguların hastaliksız karaciğer parankimine çizilen 3 cm çaplı ilgi alanı aracılığıyla ölçülen normal karaciğer parankimi SUVmax değeri 2.56 ile 6.93 arasında değişmekte olup ortalama karaciğer parankim SUVmax değeri 4.46 ± 0.96 g/ml olarak ölçüldü. Elde edilen bulgular eşliğinde, primer tümörün SUVmax değerleri ile hastaliksız karaciğer parankimi SUVmax değerleri oranlanarak tümör/karaciğer SUVmax oranı tanımlandı. Tümör/karaciğer SUVmax oranları 1.47 ile 16.88 aralığında değişmekte olup ortanca değer 5.55 ± 3.15 g/ml olarak ölçüldü.

Hastaların evreleme FDG PET/BT görüntüleri üzerinde inen aorta lokalizasyonunda çizilen ilgi alanı ile elde edilen SUVmax değeri kan havuzu SUVmax olarak tanımlandı. Primer tümöral lezyon SUVmax değerleri, kan havuzu SUVmax değerleri ile oranlanarak elde edilen tümör/kan havuzu SUVmax oranları 1.89 ile 25.75 aralığında değişmekte olup medyan değer 6.15 g/ml olarak ölçüldü.

Tablo 10: KRAS mutasyon durumu ile ilişkili FDG PET/BT parametre oranları

KRAS	Tümör/karaciğer SUVmax (g/ml)	Tümör/kan havuzu SUVmean (g/ml)
Mutant		
Ortalama	5.90±3.31	7.06±3.49
Medyan	5.02	6.43
Wild type		
Ortalama	5.33±3.06	6.66±4.30
Medyan	4.97	6.10
P değeri	0.536	0.404

Primer tümör lokalizasyonu sol kolon olan 61 olgunun 23'ünde (%37.7), sağ kolon olan 18 olgunun 9'unda (%50), KRAS geninde mutasyon izlendi. Tümör lokalizasyonu sağ veya sol kolon olan olgular arasında KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.350).

Primer lezyona yönelik cerrahi eksizyon uygulanan 51 olguda, T evresi 1-3 olan 27 olgunun 11'inde (%40.7), T evresi 4 olan 24 olgunun 11'inde (%45.8) KRAS mutasyonu saptandı. Tümör T evresi T1-3 olan olgular ile T4 olan olgular arasında, KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.714).

Kolon rezeksiyonu uygulanan 51 olgunun tümör diferansiyasyon dereceleri incelendiğinde, 47 olgunun (%92.1) iyi-orta diferansiye tümörlere sahip olduğu, 4 hastanın (%7.9) ise kötü diferansiye-müsinöz tümörlere sahip olduğu gözlemlendi.

Tanı anında uzak metastaza sahip olan 63 olgunun 28'inde (%44.4), Evre I-III olan hastaların ise 4'ünde (4/16) KRAS geninde mutasyonu saptandı. Tanı anında uzak metastaz olan olgularda KRAS mutasyonu varlığı lehine bir farklılık gözlenmekle birlikte bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p:0.157).

Evreleme FDG PET/BT tetkikine göre tanı anında karaciğer metastazı izlenen 46 olgunun 21'inde (%45.7), karaciğer metastazı izlenmeyen 33 olgunun ise 11'inde (%33.3) KRAS mutasyonu saptandı. Tanı anında karaciğer metastazı olan ve olmayan olgu grupları arasında, KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.271).

Tanı anında akciğer metastazı saptanan 24 olgunun 11'inde (%45.8), akciğer metastazı olmayan 55 olgunun ise 21'inde (%38.2) KRAS geninde mutasyon izlendi. Tanı anında akciğer metastazı olan ve olmayan olgu grupları arasında KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.524).

Evreleme PET/BT tetkikinde, uzak metastatik hastalık olarak değerlendirilen lokalizasyonlarda lenf nodu tutulumu saptanan 27 olgunun 11'inde (%40.7), saptanmayan 52 olgunun ise 21'inde (%40.4) KRAS mutasyonu saptandı. Tanı anında lenf nodu tutulumu olan ve olmayan olgu grupları arasında KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.976).

Tüm izlem sürecinde, karaciğer metastazı izlenen 59 olgunun 25'inde (%42.4), karaciğer metastazı izlenmeyen 20 olgunun ise 7'sinde (%35) KRAS mutasyonu izlendi. Karaciğer metastazı olan ve olmayan olgu grupları arasında KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.562).

Takip süreci boyunca akciğer metastazı gözlenen 44 olgunun 18'inde (%40.9), gözlenmeyen 35 olgunun 14'ünde (%40) KRAS mutasyonu saptandı. Akciğer metastazı olan ve olmayan olgu grupları arasında, KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.935).

Tüm izlem süresi boyunca lenf nodu metastazı izlenen 38 olgunun 15'inde (%39.5), lenf nodu metastazı izlenmeyen 41 olgunun 17'sinde (%41.5) KRAS mutasyonu saptandı.

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hasta grupları arasında, KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.857).

Takip sürecinde, tanı anındaki uzak metastaz varlığından bağımsız olarak (Evre I-IV), yeni bir organ ya da sisteme metastaz gelişen 45 olgunun 19'unda (%42.2), gelişmeyen 34 olgunun ise 13'ünde (%38.2) KRAS mutasyonu saptandı. İzlem sürecinde yeni bir organ ya da sisteme metastaz gelişen ve gelişmeyen olgu grupları arasında, KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (0.721).

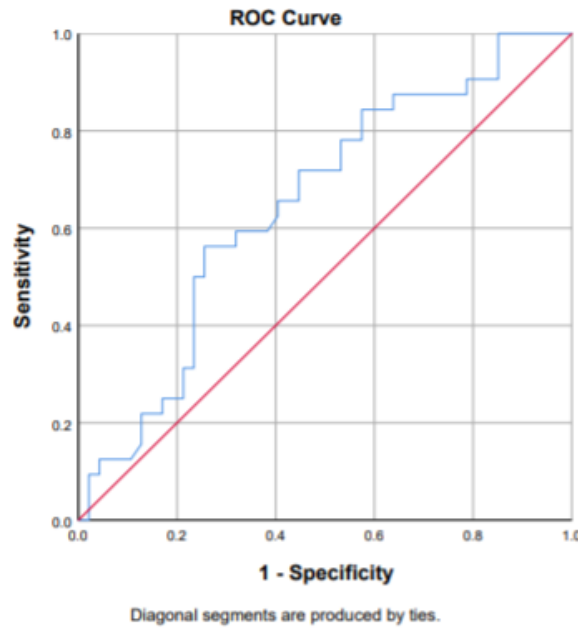
Takip sürecinde yeni organ ya da metastaz gelişen 45 olguda, 11 hastada (%24.4) akciğer metastazı, 10 hastada (%22.2) karaciğer metastazı, 8 hastada (%17.7) LN metastazı, 16 hastada (%25.6) ise diğer organ ya da sistemlere metastaz (peritoneal implant, sürrenal, kas, kemik, beyin) saptandı. İzlem sürecinde yeni gelişen metastatik odak saptanan olgu grubunda, metastatik odaklarda KRAS mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.222).

Primer tümör SUVmax değerleri KRAS mutant olgularda 9.27 ile 61.01 aralığında izlenmiş olup KRAS mutant olmayan grupta ise 7.29 ile 58.29 aralığında gözlendi. Ortanca SUVmax değeri KRAS mutant olgu grubunda 23.17 g/ml, mutasyon izlenmeyen grupta ise 20.67 g/ml olarak izlendi. KRAS mutant olgularda primer tümör SUVmax değeri daha yüksek olma eğilimindeydi. Ancak KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında primer tümör SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.21).

Primer tümör SUVmax değeri ile hastalısız karaciğer parankimi oranlanarak tanımladığımız tümör/Karaciğer SUVmax değeri KRAS mutasyonlu olgu grubunda 2.17 ile 14.39 arasında değişmekteyken KRAS mutasyonu izlenmeyen olgularda 1.47 ile 16.88 arasında ölçüldü. Ortanca tümör/karaciğer SUVmax değeri KRAS mutant grupta 5.02 g/ml, mutasyon izlenmeyen grupta ise 4.97 g/ml olarak gözlendi. KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında, tümör/karaciğer SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.53).

Primer tümör SUVmean değerleri KRAS mutant olgularda 4.30 ile 13.19 aralığında, KRAS mutant olmayan grupta ise 3.62 ile 16.54 aralığında izlendi. Ortanca SUVmean değerleri RAS mutant grupta 7.12 g/ml, KRAS mutasyonu izlenmeyen grupta ise 6.17 g/ml olarak gözlendi. Primer tümör SUVmean değerleri KRAS mutasyonlu olgu grubunda mutasyon saptanmayan gruba oranla anlamlı derecede yüksekti (p:0.02). Uygulanan ROC

analizi KRAS mutasyon durumunu saptamada primer tümör SUVmean parametresi için eşik değeri 7.01 g/ml (AUC: 0.650, GA %95, 0.56-0.74) olarak hesaplandı.



Şekil 2: KRAS mutasyon durumunu öngörmeye SUVmean değerine ait ROC analizi bulguları

PET/BT görüntülemeye, inen aortaya çizilen ilgi alanı aracılığıyla elde edilen kan havuzu SUVmax değerleri ve primer tümör SUVmax değerlerinin oranlanması ile elde edilen tümör/Kan havuzu SUVmax değerleri, KRAS mutasyonlu grupta 2.83 ile 15.66 arasında değişmekte olup KRAS mutasyonu izlenmeyen grupta 1.89 ile 25.75 aralığında ölçüldü. KRAS mutant hasta grubunda ortanca tümör/kan havuzu SUVmax değeri 6.43 g/ml olup mutasyon izlenmeyen grupta ise 6.10 g/ml olarak ölçüldü. KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında, tümör/kan havuzu SUVmax değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.40).

Primer tümörde, lezyon SUVmax değerinin %20, %30, %40, %50'lık eşik değerleri baz alınarak ve eşik SUVmax değerleri 2.5, 3, 4, 5 olarak belirlenerek, metabolik tümör volümü ölçümleri yapıldı. Bu yöntemle KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5 parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

FDG PET/BT görüntülerinde, SUV değeri 2.5 alınarak $SUV_{mean} \times MTV$ formülü ile oluşturulan tümör lezyon glikozi değerleri (TLG), KRAS mutant ve KRAS wild type olgu grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (0.604).

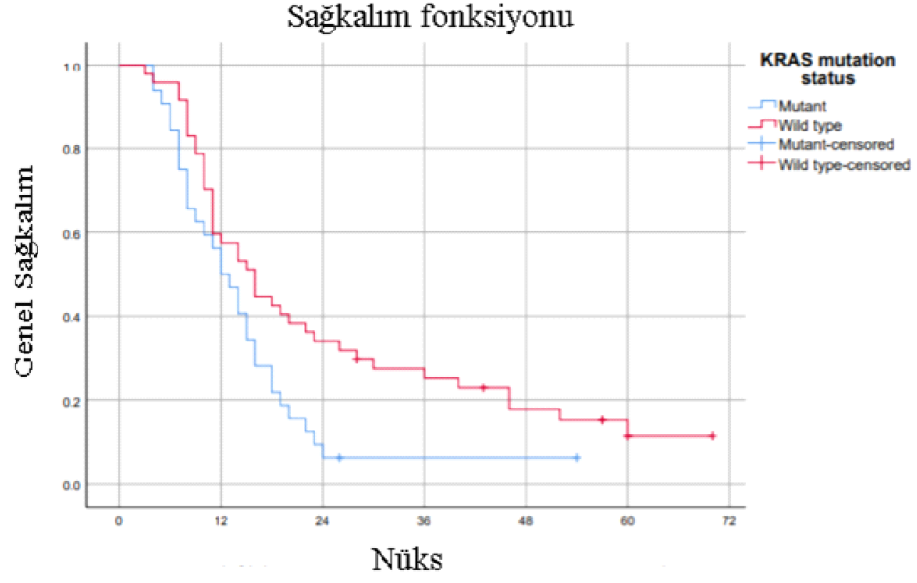
KRAS mutasyon incelemesi primer tümörden elde edilen materyal üzerinden yapılan 67 olguda, FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, önceki bulgular ile benzer olarak KRAS mutant grupta SUV_{mean} anlamlı olarak yüksekti (p:0.036). Bu olgu grubunda SUV_{max} , MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG%40 ile KRAS mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Primer lezyona yönelik cerrahi eksizyon uygulanan 51 olguda, T evresi 1-3 (27) ve 4 (24) olan 27 olgular arasında SUV_{max} , MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG%40 açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Kolon rezeksiyonu uygulanan 51 olguda, tümör diferansiyasyon derecesi iyi-orta diferansiye olan hasta grubu (47) ile kötü diferansiye-müsinöz olan (4) hasta grubu arasında SUV_{max} , MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG%40 açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Primer tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon olan hasta grupları arasında, genel sağkalım (p:0.529) veya progresyonsuz sağkalım (p:0.844) süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KRAS mutasyonu olan ve olmayan olgu grupları arasında, genel sağkalım süresinde istatistik açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.128). Bununla birlikte KRAS mutant olgu grubunda, progresyonsuz sağkalım süreleri mutasyon izlenmeyen olgu grubuna oranla anlamlı derecede kısaydı (p:0.018). KRAS mutasyonu olan hasta grubunda nüks istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla izlendi (HR: 1.765, %95 GA [1.08-2.88], p:0.023).



Şekil 3: KRAS mutasyon durumu ile progresyonsuz sağkalım bulguları arasındaki ilişki

Evre IV olgularda, KRAS mutant-wild type ve primer tümöral lezyonu sağ-sol kolon yerleşimli olgular arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler en sık gözlenen gastrointestinal malignite grubu olup, olguların 4'te 3'ünden fazlasında lokal nüks gelişmesi ve yaklaşık %20-25'inde uzak metastaz varlığı ile kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir grubunu oluşturmaktadır (1,157). Endoskopik ya da cerrahi eksizyon, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi ve lokal ablatif tedaviler (RFA, TARE, TAKE) hastalığın yönetiminde uygulanan çeşitli tedavi yöntemleridir (6,105). Etkin tedavinin ve uygun yönetim algoritmasının seçilmesinde, ilk aşamada her olgu için uygulanması önerilen evreleme dışında, hastalıkla ilişkili moleküler belirteçler (özellikle KRAS ve MMR statüsü) ve hastanın ek komorbid özellikleri önemli bir yer tutmaktadır. Bireyler arasında farklılıkları oluşturan bu faktörler aracılığıyla günümüzde oldukça popüler olan kişiselleştirilmiş tedavi ve hastalık yönetim prosedürleri uygulanabilmektedir (7). Onkolojik hasta grubunda evreleme, tedaviye yanıt, yeniden evreleme ve nüks araştırma gibi nedenlerle sıklıkla başvuru alan FDG PET/BT görüntüleme, tümöral dokunun viabilitesi ve metabolik açıdan etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan belirli bir kantitatif belirteç olmamakla birlikte, SUVmax klinik pratikte en sık kullanılan parametredir. Bunun dışında, tümör içindeki ortalama SUV değeri olan SUVmean ile volümetrik parametreler olan metabolik tümör volümü (MTV) ve tümör lezyon glikolizi (TLG) parametrelerinin kullanımının çeşitli kanser türlerinde değerlendirmeye katkısı literatürde sıklığı artan bir şekilde bildirilmektedir. Kolon kanseri yönetimi ile ilgili güncel kılavuzlar incelendiğinde, FDG PET/BT'nin özellikle Evre IV hasta grubunda hastalık sürecine olan katkısı vurgulanmaktadır (6,7). Günümüze kadar birçok tümör grubunda, karsinogenezde çeşitli derecelerde etkinliği bulunan moleküler basamaklar ve yollar tanımlanmıştır. Kolorektal kanser grubu da bu süreçte gözlenen kromozomal instabilite ve mikrosatellit instabilite yolları ile bu kanserlerin en bilinen gruplarından birini oluşturmaktadır. Kolorektal kanserli olgularda başta KRAS gen durumu olmak üzere NRAS gen durumu, MMR durumu, BRAF gen durumu gibi moleküler belirteçlerin hastalığın prognozuna etki edebileceği ayrıca bu belirteçlerin uygulanması planlanan tedavi seçiminde de etkili olabilecekleri belirtilmektedir (114,115,120,127,131,136,141,143). KRAS geni, epidermal büyüme faktörü ile ilişkili olan, hücre büyümesinde ve apoptotik süreçlerde etkinliği bulunan bir G proteinini kodlamaktadır (114). Mutasyon varlığı durumunda, kontrol edilemeyen hücre proliferasyonu ve apoptoz sürecinde hasar meydana gelmektedir (114). Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve pankreatik duktal adenokarsinomlarda gözlenebilen KRAS gen mutasyonları, kolorektal kanserli olguların da %40'ında izlenmektedir (114). KRAS mutant kolorektal kanserli olgularda anti-EGFR tedavilere yanıtın yetersiz olduğu bildirilmiş olup, bu grup tedavilerinin

özellikle primeri sağ kolon kökenli olgularda olmak üzere tedavi yaklaşımında kullanımları önerilmemektedir (5,126). Kolorektal kanserler literatürde çoğunlukla tek bir grup olarak tanımlanmakla birlikte kolon ve rektum kanserleri arasında klinik olarak ve hastalık yönetimi açısından bir takım farklılıklar mevcuttur (2–4). Rektum tümörlerinde lokal nüks olasılığını azaltmak için preoperatif radyoterapi uygulaması tedavi şemasında yer almaktadır (4). Klinik pratikte de kolorektal karsinomlar sıklıkla sağ ve sol kolon olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. Sağ (çekum transvers kolon distal $\frac{2}{3}$ kesimi) ve sol kolon yapıları (transvers kolon distal $\frac{2}{3}$ -rektum) embriyolojik olarak farklı kökenlerden gelmekte olup sağ-sol kolon yerleşimli tümörler arasında da klinik ve moleküler açıdan farklılıklar izlenmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, yaşlılarda ve kadın hastalarda daha sıklıkla gözlenen sağ kolon tümörlerinin, KRAS ve BRAF mutasyonu, mikrosatellit instabilite veya CpG hipermetilasyonu gibi kötü prognozla ilişkili olan faktörler ile birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir (158,159). Herediter non-polipozis kolorektal kanserler de sıklıkla sağ kolondan köken almaktadır (157). Sol kolon tümörleri ise erkeklerde daha çok izlenmekte olup kromozomal instabilite yolağı ve bu yolakta izlenen moleküler faktörler olan, DCC, p53 mutasyonları ile birlikteliği sıklıkla gözlenmektedir (160). Literatürde, KRAS mutasyonunun proksimal kolon ve çekal tümörlerde daha yaygın olduğu ile ilgili bulgular olduğu gibi tümör lokalizasyonunun KRAS mutasyon durumunda etkin bir faktör olmadığı ile ilgili bulgular da mevcuttur (159,161). Serebriiskii ve ark. yürüttükleri çalışmada sağ ve sol kolon yerleşimli tümörlerin KRAS mutasyon durumu arasında anlamlı farklılık olmadığı ancak rektum ve kolon tümörleri arasında mutasyon spektrumunda farklılıklar olduğunu bildirmiştir (162). Loree ve ark. tümör lokalizasyonunu kolonun anatomik bölümlerine göre sınıflandırdığında, KRAS mutasyon sıklığının çekumdan sigmoid kolona kadar azalma eğiliminde olduğunu ve rektumda tekrar artış gösterdiğini belirtmiş olup kolorektal anatomik bölümler arasında da çeşitli mutasyonel belirteçler açısından (KRAS, BRAF, PTEN) farklılıklar olabileceğini bildirmişlerdir (163). Literatürde sağ kolon kökenli tümörlerde prognozun daha kötü olabileceği ve tümör lokalizasyonunun prognoza ve tedavi seçimine etki edebilen bir faktör olduğu ile ilişkili bulgular mevcuttur (164,165). Anti-EGFR tedavilerin KRAS wild type sol kolon tümörlerinde ilk hat sistemik tedavi seçeneği olarak veya kemorefrakter olgularda sistemik tedaviye eklenmesi durumunda progresyonsuz sağkalıma olan pozitif etkisi belirtilmiştir (3,166). Yine KRAS wild type sağ kolon tümörlü olgularda tedaviye Bevacizumab eklendiği durumlarda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (167).

Primer lezyona veya metastatik odaklara yönelik biyopsi ya da cerrahi eksizyon sonucunda elde edilen doku materyallerinden, immünohistokimya ya da PCR yöntemleriyle,

ilgili genlerdeki mutasyonlar yanı sıra mutasyon sonucunda hücre düzeyinde oluşan moleküler değişiklikler saptanabilmektedir. Tümör tipine, primer lezyonun yerleşimine ya da uzak metastaz varlığında metastatik organ tipine bağlı olarak, moleküler belirteçlerin incelenmesi amacıyla doku örneği alınmasında bir takım zorluklar gözlenebilir. Bunun dışında, primer tümör ile metastatik lezyon arasında veya intratümöral olarak ilgili moleküler belirteçte gözlenen diskordansın hastalığın yönetiminde ve tedavi seçiminde bir takım zorluklara neden olabileceği, belirlenen tedavilere yetersiz yanıt gözlenen hastaların bir bölümünde de yanıt yetersizliğinden bu durumun sorumlu olabileceği belirtilmektedir (123,124). Bu bulgular eşliğinde, hastalık ile ilişkili moleküler değişikliklerin öngörülmesinde non-invaziv ya da minimal invaziv tetkik ve görüntüleme yöntemlerinin etkinliğine yönelik değerlendirme ve incelemeler sıklığı artan bir şekilde literatürde yer bulmaktadır (133,168–170). Özellikle akciğer kanseri, kolorektal kanserler, pankreas kanseri gibi RAS mutasyonu ile ilişkili kanser grupları olmak üzere olmak çeşitli kanser türlerinde, hastalığın prognozuna etki edebilen ve hastalığın yönetiminde etkin olabilecek moleküler belirteçlerin non-invaziv teknikler ile öngörülmesinde FDG PET/BT görüntülemenin etkinliği birçok defa değerlendirilmiştir (171–173).

F18-FDG PET/BT görüntülemenin temelini oluşturan hücresel Florodeoksiglukoz birikimi büyük oranda GLUT1 taşıyıcı proteini ile sağlanmaktadır (174). Hücrelerin hipoksik koşullara moleküler adaptasyonunda görevli bir transkripsiyon faktörü olan HIF1 α , hipoksik koşullarda GLUT1 ekspresyonunu uyarmaktadır (175). Yapılan çalışmalarda, KRAS mutasyonu varlığının GLUT1 ekspresyonunda artışa yol açtığı bildirilmektedir. Ayrıca hipoksik koşullarda, artan HIF1 α 'nın PK3 kinaz yolağı aracılığı ile GLUT1 ekspresyonuna pozitif etki ettiği belirtilmiştir (176,177). Literatürde, kolorektal kanserli hücre gruplarında saptanan artmış GLUT1 ekspresyonunun FDG PET/BT görüntülerinde lezyon SUV_{max} değerleri ile ilişkisi konusunda çelişen bulgular bildirilmiştir. Lezyonların SUV_{max} değeri ile GLUT1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon varlığı belirtildiği gibi iki parametre arasında anlamlı korelasyonun saptanmadığı durumlar da bildirilmiştir (11,12,178). Kolorektal kanser tanılı olguların 5'te 2'lik bir kesiminde gözlenen KRAS mutasyonuna oranla bu grupta daha sık olarak gözlenen artmış GLUT1 ekspresyonuna, hipoksik koşullara adaptasyonda etkili HIF1 α transkripsiyon faktörü yanı sıra tümörle (angiogenez, diferansiyasyon derecesi) ya da olgu (diabetes mellitus) ile ilişkili birtakım faktörlerin de etki edebileceği belirtilmektedir (179,180). Ayrıca KRAS mutasyon durumu değerlendirmesinde rutin olarak bakılan mutasyonlar dışındaki ekzon ve kodonlarda da mutasyon olabileceği göz ardı edilmemesi gereken bir diğer önemli faktör olarak belirtilmektedir (180).

Literatürde kolorektal kanserli olgularda, FDG PET/BT görüntülemenin farklı mutasyonlara ait durumu öngörmedeki etkinliği üzerine çalışmalar mevcuttur. Chen ve ark. 121 hasta ile Evre I-IV hasta grubunda yürüttükleri çalışmada, FDG PET/BT görüntüleme ile primer tümör SUVmax ve TW%40 parametrelerinin KRAS mutasyon durumunu öngörmeye prediktif olduklarını saptamıştır (133). KRAS mutasyon durumunu öngörmeye belirledikleri SUVmax cut-off değeri ise 11 olarak bildirilmiştir (%70 doğruluk, %52.4-71.7, p:0.02). Çalışmalarında 121 hasta içerisinde primer tümörü kolon-sigmoid kolon yerleşimli 72 hasta ile rektum-rektosigmoid yerleşimli 49 hastayı kendi grupları içerisinde değerlendirdiklerinde, kolon grubunda SUVmax KRAS mutasyonunu öngörmeye prediktivitesini sürdürürken rektum grubunda ise prediktif olmadığı gözlemlenmiştir (p:0.05) (133).

Yine Chen ve ark. kolorektal kanser karsinogenezinde izlenen farklı genlerdeki mutasyonları öngörmeye FDG PET/BT'nin katkısını 103 hasta üzerinde incelediklerinde, KRAS mutasyon durumunu öngörmeye tek bağımsız faktör olarak primer tümör TW%40 parametresini saptamışlardır (OR:1.15, p:0.001) (181). Kawada ve ark. 51 kolorektal kanserli hasta ile yürüttükleri çalışmada, primer tümör SUVmax (OR: 1.17, p:0.016) ve TLR (primer tümör/karaciğer parankim SUVmax oranı) (OR: 1.40, p:0.01) parametrelerinin KRAS mutasyon durumunu ölçmede anlamlı iki prediktif parametre olduklarını belirtmiş olup SUVmax için cut-off değeri 13 olarak saptanmıştır (doğruluk: %75, %74-%75) (168). Öner ve ark. kolorektal kanser tanılı 55 hasta ile yürüttükleri çalışmada, KRAS mutasyon durumunu öngörmeye, inceledikleri FDG PET/BT parametrelerinden herhangi birinin prediktif olmadığını belirtmişlerdir (182). Cho ve ark. metastatik kolorektal kanser tanılı 93 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada, primer tümör SUVmax (0.004), SUVmean (0.05) ve TLG (0.023) parametrelerinin KRAS mutasyon durumunu öngörmeye prediktif olduklarını saptamışlardır (169). Her bir parametre için cut-off değerleri sırasıyla SUVmax için 12.3 (AUC: 0.668; doğruluk %66.7, %62.5-%69.8), SUVmean için 4.5 (AUC: 0.647; doğruluk %63.4, %80-%50.9) ve TLG için 190.2 (AUC: 0.629, doğruluk: 64.5, %65-%64.2) olarak saptanmıştır (169). Arslan ve ark. metastatik kolorektal kanser tanılı 83 hasta ile yürüttükleri çalışmada primer tümör SUVmax değerinin KRAS mutasyonlu olgu grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (p:001) (170) .

Literatürde ayrıca primer tümör dışında, metastatik odaklara ait FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkinin incelendiği yayınlar da mevcuttur. Krikelis ve ark. metastatik kolorektal kanser tanılı 44 hasta ile yaptıkları

değerlendirmede primer tümör KRAS durumu ile metastatik odakların SUVmax değeri arasında anlamlı ilişki olmadığını belirtmişlerdir (183). Kawada ve ark. 35 hastaya ait 55 farklı (karaciğer, akciğer, lenf bezi ve peritoneal yayılım) metastatik odaktan bakılan KRAS mutasyon durumu ile bu metastatik odaklara ait FDG PET/BT parametrelerini incelediklerinde, 10 mm'den büyük olan metastatik odakları incelemeye aldıkları durumda SUVmax değerinin KRAS mutasyon durumunu öngörmeye başarılı olduğunu saptamışlardır (184). SUVmax için cut-off değerini ise 6 olarak belirtmişlerdir (AUC: %70; doğruluk %71, %68-74) (184). Güncel çalışmada, primer tümörden ölçtüğümüz SUVmax, SUVmean, MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG2.5 değerleri yanı sıra primer tümör SUVmax/karaciğer SUVmax ve primer tümör SUVmax/kan havuzu SUVmax parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, SUVmean parametresinin KRAS mutant grupta anlamlı derece yüksek olduğunu saptandı (p:0.024). ROC analizi ile de SUVmean için optimal cut-off değerinin 7.01 (AUC:0.650; %56-%74) olduğu gözlemlendi. Literatürde, primer tümör FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumunu inceleyen çalışmalarda hasta popülasyonu çoğunlukla hem kolon hem de rektum kanserli olgulardan oluşmaktaydı (133,168–170,181,182). Lovinfosse ve ark. rektum kanseri tanılı olgularda tekstür analizini de kullanarak FDG PET parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi incelemiştir (185). Chen ve ark. ise hasta popülasyonunu kolon ve rektum kanserli olgular olarak iki farklı kategoriye ayırıp her bir grupta FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişti (133). Bu çalışmalarda hasta sayıları 35 ile 121 arasında değişmekte olup primer tümörü rektumda olan olgular çıkarıldığında hasta sayıları 23 ile 72 arasında izlendi (133,168–170,181,182). Güncel çalışma, primer tümörü kolon yerleşimli olan 79 hasta ile literatürdeki görece yüksek hasta sayısına sahip çalışmalardan biri olup bildiğimiz kadarıyla KRAS mutasyon durumu ile FDG PET/BT parametreleri arasındaki ilişkiyi yalnızca kolon kanseri tanılı olgularda inceleyen birkaç çalışmadan biridir (133). Yapılan çalışmalarda, primer tümörün diferansiyasyon derecesi iyi-orta diferansiye ve az diferansiye-müsinöz tümörler olarak iki gruba ayrıldığında iyi-orta diferansiye tümörlerin tüm gruba oranı %84.3 ile %94.7 aralığında değişmektedir. Güncel çalışmada bu oran literatür ile uyumlu olarak %92.1 (47/51) olarak saptandı (133,168,169,181). Cho ve ark. akciğer metastazlı olgularda KRAS mutasyon sıklığının daha fazla olduğunu ve KRAS wild type grubunda ise karaciğer metastazının daha sık gözlemlendiğini bildirdi (169). Güncel çalışmada, KRAS mutasyon durumu ile karaciğer, akciğer ve lenf nodu metastazı varlığı yanı sıra izlemde karaciğer, akciğer ve lenf nodu metastazı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmalarda, KRAS mutasyon incelemesi primer veya metastatik odaklardan elde edilen biyopsi materyali ya da

cerrahi spesimen üzerinden yapılmış olup birkaç çalışma dışında, değerlendirmenin uygulandığı alan belirtilmişti. KRAS mutasyon durumu incelemesinde mutasyon durumunun yalnızca ekzon 2 üzerinden incelendiği çalışmalar olduğu gibi (133,168,181,184) ekzon 2, 3 ve 4'te farklı kodonların (12, 13, 59, 61, 117, 146) da incelemeye dahil edildiği çalışmalar mevcuttu (170,186). Bu çalışmalarda, KRAS mutasyon oranı %33 ile %61.4 arasında izlendi. Güncel çalışmada, KRAS mutasyon durumu olguların 67'sinde primer tümörden, 12'sinde ise metastatik odaktan alınan örneklerden değerlendirildi. KRAS geninde mutasyon varlığını değerlendirmek amacıyla ekzon 1, 2 ve 3'te 12, 13 ve 61. kodonlar incelendi. KRAS mutasyon oranı tüm hasta grubunda %40.5 olarak saptanmış olup bu bulgu literatür ile uyumluydu (6). Literatürde belirtildiği üzere KRAS mutasyon durumunda, primer tümör ile metastatik odaklar arasında %10-20 oranında gözlenebilen diskordans nedeniyle FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişki KRAS mutasyon durumu primer tümörden değerlendirilen olgu grubunda ayrıca incelendi (123,124). Önceki bulgular ile benzer şekilde bu olgu grubunda da SUVmean değeri KRAS mutant olgu grubunda anlamlı derecede yüksek olarak izlenmiş olup (p: 0.036) diğer FDG PET/BT parametreleri ile KRAS mutasyon durumu arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (p:>0.05).

Literatürde, kolorektal kanserli olgularda KRAS mutasyon durumunu öngörmede anlamlılığı olan çeşitli FDG PET/BT parametreleri bildirilmiştir. Primer veya metastatik odaklarda ölçülen SUVmax bu parametreler arasında en sık gözlenen parametredir (133,168,170,184). Çalışmalar arasında volümetrik FDG PET/BT parametreleri olan MTV ve TLG 'nin ölçümünde farklılıklar gözlenmekle birlikte Cho ve ark. SUV değerini 2.5 olarak aldıklarında TLG'nin KRAS mutasyonunu saptamada prediktif olduğunu bildirdi (169). Güncel çalışmada primer tümör SUVmax değeri yanı sıra volümetrik FDG PET/BT parametreleri olan MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG2.5 ile KRAS mutasyon durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Primer tümör SUVmean değerinin KRAS mutasyon durumu ile ilişkisinin incelendiği birkaç çalışma mevcuttu (169,182). Cho ve ark. rektum kanserli olgularda SUVmean parametresinin KRAS mutasyon durumunu prediktif olduğunu bildirmekle birlikte Öner ve arkadaşları KRAS mutant ve wild type olgular arasında SUVmean değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadığını bildirmişti (169,182). Güncel çalışmada primer tümör KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında SUVmean değeri anlamlı derecede farklıydı. Güncel çalışmada hastalar arasındaki klinik bulgularda ve çekim prosedürlerindeki olası farklılıkların değerlendirmeye etkisini azaltmak amacıyla tanımlanan primer tümör SUVmax/karaciğer SUVmax ile primer tümör SUVmax/kan havuzu parametreleri, KRAS mutant ve wild type

olgular arasında anlamlı farklılık göstermedi. Kawada ve arkadaşları ise bu grupta, güncel çalışma dışında tümör/karaciğer SUV_{max} değerini (TLR) inceleyen tek çalışma olup KRAS mutasyon durumunu öngörmeye TLR parametresinin anlamlı olduğu bildirilmişti (168).

Bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çalışmalar arasında hasta grubu (metastatik/non-metastatik, kolorektal/rektum/kolon), KRAS mutasyon durumunun değerlendirme yöntemi (primer/metastaz, KRAS mutasyon analizinde değerlendirilen ekzon), FDG PET/BT parametrelerinin ölçümü, tümörle ilişkili faktörler (angiogenez, ve diferansiyasyon derecesi) ile komorbid klinik bulgularda (diabetes mellitus, enfeksiyon) izlenen farklılıkların çalışmalarda saptanan bulgulardaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Güncel çalışma, görece yüksek homojenitede izlenen tümör diferansiyasyon derecesi, diğer çalışmalardan farklı hasta grubunu yalnızca kolon kanserli olguların oluşturması, FDG PET/BT parametrelerinin farklı eşik değerler ile geniş bir skalada ve uniform bir şekilde ölçülmesiyle literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktadır.

Arslan ve ark. metastatik kolorektal kanserli olgularda yürüttükleri çalışmalarında KRAS mutant ve wild type olgu grupları arasında ve tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon olan hasta grupları arasında genel sağkalımda anlamlı farklılık olmadığını bildirdi (170). Literatürde karşıt bulgular mevcut olsa da sağ kolon yerleşimli malignitesi olan olgularda prognozun sol kolon yerleşimli olanlara göre daha kötü olduğu daha önce bildirilmiştir (164,165). Güncel çalışmada, hastaların 75'inde (%94.9) uzak organ metastazı saptanmış olup 4 hastada (%5.1) uzak organ metastazı gözlenmedi. Tüm hasta popülasyonunda (79 hasta) ve uzak organ metastazı gözlenen olgularda (75 hasta), KRAS mutant ve wild type olgular arasında ayrıca tümör lokalizasyonun sağ ve sol kolon yerleşimli olgular arasında genel sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmedi. Erken evrede (evre IIB) kolon kanserli olgularda rektum kanserli olgulara oranla görece yüksek sağkalım oranları yanı sıra ileri evre olgularda (evre III-IV) gözlenen tam tersi bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde, literatürdeki kolorektal kanserli olgularda bildirilen ve güncel çalışmada kolon kanserli olgularda gözlenen sağkalım bulguları arasındaki farklılığın, kolon ve rektum kanserlerinin prognozunda gözlenen farklılıklardan ileri gelebileceği düşünüldü (2,3). Progresyonsuz sağkalım oranları KRAS mutant-wild type olgu grupları arasında ve tümörü sağ kolon-sol kolon yerleşimli olgular arasında incelendiğinde, tümör lokalizasyonun progresyonsuz sağkalımda etkili bir faktör olmadığı bununla birlikte KRAS mutant olgu grubunda progresyonsuz sağkalımın literatür ile uyumlu olarak KRAS wild type olgulara oranla daha kısa olduğu dikkati çekti (187).

6. SONUÇ

Çalışmamızda, kolon kanseri tanılı hasta grubunda, tedavi öncesi evreleme FDG PET/BT görüntüleme ile elde edilen parametreler, hastaya ait klinik özellikler ve prognostik bulgular ile primer ya da metastatik odaklardan biyopsi veya cerrahi eksizyon ile incelenen KRAS mutasyon durumu arasındaki ilişki incelendi. Klinik özellikler olan tümör lokalizasyonu (sağ-sol), tanıda evre IV olan olgularda metastaz lokalizasyonu (karaciğer, akciğer, lenf bezi, peritoneal tutulum), tüm olgu grubunda metastaz lokalizasyonu (karaciğer, akciğer, lenf bezi, peritoneal tutulum), metastazın tanıda/izlemde gelişmesi, izlemde yeni metastatik odak varlığı, izlemde gelişen metastaz lokalizasyonu (karaciğer, akciğer, lenf bezi), cerrahi geçiren olgularda T evresi (T1-3/T4) ve tümör diferansiyasyon derecesi (iyi-orta/kötü-müsinöz) açısından KRAS mutant ve wild type olgular arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Tüm hasta grubunda ve metastatik olgu grubunda, KRAS mutant-wild type ve tümör lokalizasyonu sağ-sol kolon yerleşimli olgular arasında genel sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmedi. KRAS mutant olgularda, progresyonsuz sağkalım KRAS wild type olgulara oranla daha kısa olup KRAS mutasyonlu olgularda nüks gelişimi anlamlı derece daha erken dönemde gözlemlendi (p:0.018). Tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon olan olgular arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. KRAS mutant ve wild type olgular arasında FDG PET/BT parametreleri olan primer tümör SUVmax, primer tümör SUVmax/karaciğer , primer tümör SUVmax/kan havuzu yanı sıra farklı eşik değerler ile ölçülen MTV2.5, MTV3, MTV4, MTV5, MTV%20, MTV%30, MTV%40, MTV%50, TLG2.5 parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Primer tümör SUVmean değeri, KRAS mutant olgularda, tüm hasta grubunda (p: 0.024) ve KRAS analizi yalnızca primer odaktan yapılan hastalarda, anlamlı derece yüksekti (p:0.036). KRAS mutasyonunu saptamada cut-off değeri 7.01 g/ml olarak belirlendi (AUC: 0.650, GA %95, 0.56-0.74). Bu bulgular eşliğinde, çalışmamızda izlenen primer tümör SUVmean parametresinin KRAS mutasyonunu öngörmedeki etkinliği, literatürde bu alanda tanımlanan diğer parametreler ile benzer şekilde, KRAS mutasyon durumu analizinde kullanımının etkinliğinin, patoloji örneklerinden yapılan analiz ile kıyaslandığında düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, KRAS mutasyon durumunun değerlendirme yöntemi (primer/metastatik odak, incelenen ekzon ve kodonlar), FDG PET/BT parametrelerinin ölçümü, tümörle ilişkili faktörler (angiogenez, ve diferansiyasyon derecesi) ve komorbid klinik bulgular gibi (diabetes mellitus, enfeksiyon) faktörlerde izlenen farklılıkların, literatürde gözlenen çalışmalar arası farklılıklarda etkin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamız, KRAS mutasyon grubunu öngörmede FDG PET/BT parametrelerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar arasında hasta kohortunu sadece kolon

kanseri tanılı olguların oluşturması, sağkalım bulguları ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin de incelenmesi (KRAS mutasyon durumu, tümör lokalizasyonu) ve farklı eşik değerler ile geniş skalada llen FDG PET/BT parametrelerinin değerlendirilmesi ile literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktadır. Çalışmanın retrospektif doğası, hastalarda KRAS mutasyon analizinin primer ve metastatik odaktan alınan örneklerden yapılması nedeniyle, sadece primer lezyonlardan yapılan olgular arasında veri analizi yapılırken hasta sayısının bir miktar azalması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30.
2. Lee YC, Lee YL, Chuang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11).
3. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):57–64.
4. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22–40.
5. Afrăsânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019 Sep 24;53(3):265–74.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Sep 1;25 Suppl 3:iii1–9.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329–59.
8. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1453–96.
9. Ong LC, Jin Y, Song IC, Yu S, Zhang K, Chow PKH. 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose

- (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol.* 2008;49(10):1145–53.
10. Pauwels EKJ, Ribeiro MJ, Stoot JHMB, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* 1998 May;25(4):317–22.
 11. Hong R, Lim SC. ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose uptake on PET CT and glucose transporter 1 expression in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012;18(2):168–74.
 12. Gu J, Yamamoto H, Fukunaga H, Danno K, Takemasa I, Ikeda M, et al. Correlation of GLUT-1 overexpression, tumor size, and depth of invasion with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake by positron emission tomography in colorectal cancer. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec;51(12):2198–205.
 13. Kwaan MR, Stewart Sr DB, Dunn KB. Colon, Rectum and Anus. In: Brunnicardi CF, editor. *Schwartz's Principles of Surgery.* 11. Ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1259–330.
 14. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D, editors. *Kolon, Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları.* Istanbul: İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.
 15. Arıncı K, Alaittin E. *Anatomi.* 5.th Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014.
 16. Lunniss PJ. Large intestine. In: Standring Susan, Stringer Mark D, Smith Ariana L WAJ, editor. *Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 41th Ed. London: Elsevier; 2016. p. 1136–59.
 17. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 13th. Ed. Hall JE, editor. Philadelphia: Elsevier; 2016. 797–849 p.
 18. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Oral Cavities and Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, editors. *Robbins Basic Pathology.* 10th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 583–636.
 19. Ross MH, Wojciech P. *Histology: A Text and Atlas, with Correlated Cell and Molecular Biology.* 6th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 568–627 p.

20. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 15th. Ed. Mescher AL, editor. McGraw Hill Medical Books; 2018. 295–328 p.
21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 1;71(3):209–49.
22. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021 Nov 1;157:308.
23. American Cancer Society. Global cancer facts & figures. [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022>
24. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr 1;66(4):683–91.
25. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Aug;19(8):1893–907.
26. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* (London, England). 2015 Mar 14;385(9972):977–1010.
27. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan 1;25(1):16–27.
28. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-istatistikleri.html>
29. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG, Levine RA. *Cancer Principles & Practice of*

- Oncology. 11th Ed. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Wolters Kluwer; 2019. 62th Chapter.
30. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ RH. Colon and Rectum. Textbook of Surgery. 18. Ed. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM MK, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 1348–1432 p.
 31. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2002 Oct 1;137(7):603–12.
 32. Kaiser AM, Nunoo-Mensab JW BLJ. Tumors of the Colon. Maingot's Abdominal Operations. 11th Ed. Zinner MJ AS, editor. The McGrawHill Companies Inc.; 2007. 625–659 p.
 33. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994 Dec 22;331(25):1669–74.
 34. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol.* 1998 Oct 15;148(8):761–74.
 35. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun 2;91(11):916–32.
 36. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med.* 1990 Dec 13;323(24):1664–72.
 37. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2773–82.
 38. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum.* 1993 Nov;36(11):1071–82.
 39. Ertürk S. Kolon ve Rektum Kanseri. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, editors. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği*; 2010. 15–30 p.
 40. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al.

- Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3527–34.
41. Campbell PT, Patel A V., Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):876–85.
 42. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*. 1991 Dec 5;325(23):1593–6.
 43. Singh S, Singh AG, Murad MH, Limburg PJ. Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3).
 44. Familial adenomatous polyposis: Screening and management of patients and families - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/familial-adenomatous-polyposis-screening-and-management-of-patients-and-families>
 45. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):385–98.
 46. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 1;138(7).
 47. Malki A, Elruz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 1;22(1):1–24.
 48. Rowan AJ, Lamlum H, Ilyas M, Wheeler J, Straub J, Papadopoulou A, et al. APC mutations in sporadic colorectal tumors: A mutational “hotspot” and interdependence of the “two hits.” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 28;97(7):3352–7.
 49. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Oct;135(10):1269–77.
 50. Luna Pérez P, Quiñónez G, Benítez-Bribiesca L, Barrientos FJ, de la Torre A. [Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Lynch syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex*.

1995;60(3):169–74.

51. Lind GE, Thorstensen L, Løvig T, Meling GI, Hamelin R, Rognum TO, et al. A CpG island hypermethylation profile of primary colorectal carcinomas and colon cancer cell lines. *Mol Cancer*. 2004 Oct 11;3.
52. Cooper, S H. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 6th. Ed. Mills SE, editor. Wolters Kluwer Health; 2015.
53. Goldblum JR. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th Ed. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Elsevier; 2018.
54. Sasaki O, Atkin W, Jass J. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology*. 1987 Mar 1;11(3):259–72.
55. Psathakis D, Schiedeck THK, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(12):1618–25.
56. García-Solano J, Pérez-Guillermo M, Conesa-Zamora P, Acosta-Ortega J, Trujillo-Santos J, Cerezuela-Fuentes P, et al. Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas: further insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2010 Oct;41(10):1359–68.
57. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol*. 1999;30(7):843–8.
58. Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing trends in the prevalence of right-sided lesions among colorectal carcinomas. *Arch Surg*. 1993;128(5):505–9.
59. Kemppainen M, Rähkä I, Sourander L. A marked increase in the incidence of colorectal cancer over two decades in southwest Finland. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(2):147–51.
60. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004 Feb;47(2):163–9.
61. Fink D, Nebel S, Norris PS, Aebi S, Kim HK, Haas M, et al. The effect of different chemotherapeutic agents on the enrichment of DNA mismatch repair-deficient tumour cells. *Br J Cancer*. 1998;77(5):703–8.

62. Karnes WE, Shattuck-Brandt R, Burgart LJ, Dubois RN, Tester DJ, Cunningham JM, et al. Reduced COX-2 Protein in Colorectal Cancer with Defective Mismatch Repair1. *CANCER Res.* 1998;58:5473–7.
63. Smith LA, Masood S, Jagadish B, Saffos RO, Rhatigan RM, Stephenson SE. A modification of the Dukes' classification of carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg.* 1978;44(2):94–7.
64. Weiser MR. AJCC: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun 1;25(6):1454–5.
65. Russolillo N, Sperti E, Langella S, Menonna F, Allieta A, Di Maio M, et al. Impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival of patients undergoing resection of liver metastases from colon cancer. *HPB (Oxford).* 2020 Jan 1;22(1):116–23.
66. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ, Cohen AM. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):416–21.
67. CC C, LP F, LJ B, B C, HS C, SR H, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):43–53.
68. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr;34(4):454–62.
69. Michelassi F, Block GE, Vannucci L, Montag A, Chappell R. A 5- to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1988;208(3):379–89.
70. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum.* 2019 Feb 1;62(2):181–8.
71. Scheuer C, Boot E, Carse N, Clardy A, Gallagher J, Heck S, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: Different mutator phenotypes and the principal

- involvement of hMLH1. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Cancer Res.* 1998 Apr 15;58(8):1713–8.
72. Watanabe T, Wu T-T, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2001 Apr 19;344(16):1196–206.
 73. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res.* 2012 Feb 1;18(3):890–900.
 74. Jass JR, Love SB, Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet (London, England).* 1987 Jun 6;1(8545):1303–6.
 75. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic Indicators of Colon Tumors The Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Cancer.* 1986;57:1866–70.
 76. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol.* 1990 May 1;3(3):332–5.
 77. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 3(SUPPL3).
 78. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Jun 21;315(23):2576–94.
 79. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016 Jun 21;315(23):2564–75.
 80. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin.* 2003 Jan 1;53(1):44–55.

81. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2010;375(9726):1624–33.
82. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1310–22.
83. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1603–7.
84. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Nov 1;207(5):984–95.
85. Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, Maas M, Bakers FCH, Van Den Bosch HCM, et al. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients With Colon Cancer? *Dis Colon Rectum.* 2017 Apr 1;60(4):385–92.
86. Wagner HN. A brief history of positron emission tomography (PET). *Semin Nucl Med.* 1998;28(3):213–20.
87. Kim EE, Lee M-C, Inoue T, Wong W-H, editors. *Clinical PET and PET/CT Principles and Applications.* 2. Ed. Springer; 2013.
88. Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT: A Clinical Guide.* 3rd Ed. Thieme; 2019.
89. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000 Jun;41(6):1051–5.
90. Lewellen TK. Recent developments in PET detector technology. *Phys Med Biol.* 2008 Sep 7;53(17).
91. Rodríguez-Fraile M, Cózar-Santiago MP, Sabaté-Llobera A, Caresia-Aróztegui AP, Delgado Bolton RC, Orcajo-Rincon J, et al. FDG PET/CT in colorectal cancer. *Rev*

- Esp Med Nucl Imagen Mol. 2020 Jan 1;39(1):57–66.
92. Khalaf S, Chamsi-Pasha M, Al-Mallah MH. Assessment of myocardial viability by PET. *Curr Opin Cardiol*. 2019 Sep 1;34(5):466–72.
 93. Valotassiou V, Malamitsi J, Papatriantafyllou J, Dardiotis E, Tsougos I, Psimadas D, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2018 Nov 1;32(9):583–93.
 94. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸F-FDG. *Semin Nucl Med*. 2002;32(1):6–12.
 95. Kim DH, Son SH, Kim CY, Hong CM, Oh JR, Song B Il, et al. Prediction for recurrence using F-18 FDG PET/CT in pathologic N0 lung adenocarcinoma after curative surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):589–96.
 96. Byun BH, Kong CB, Park J, Seo Y, Lim I, Choi CW, et al. Initial metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. *J Nucl Med*. 2013 Oct 1;54(10):1725–32.
 97. Gupta T, Chatterjee A, Rangarajan V, Purandare N, Arya S, Murthy V, et al. Evaluation of quantitative imaging parameters in head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sep;
 98. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging (2010)*. 2018 Feb 1;52(1):5–15.
 99. Vitola J, Delbeke D. Positron emission tomography for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Roentgenol*. 2002;37(2):118–28.
 100. Strasberg SM, Dehdashti F. Role of FDG-PET staging in selecting the optimum patient for hepatic resection of metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Dec 15;102(8):955–9.
 101. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor

- response to fluorouracil. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):700–8.
102. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328–36.
 103. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3103–11.
 104. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912–9.
 105. Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Oct 1;31(10):1291–305.
 106. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jan 1;60(1):15–21.
 107. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3381–8.
 108. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2001;1(2):104–9.
 109. Sato H, Maeda K, Sugihara K, Mochizuki H, Kotake K, Teramoto T, et al. High-risk stage II colon cancer after curative resection. *J Surg Oncol*. 2011 Jul 1;104(1):45–52.
 110. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219–26.

111. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198–204.
112. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(13):1383–93.
113. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938–47.
114. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–37.
115. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
116. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013–9.
117. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499–506.
118. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9863):303–12.
119. Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis C, Zalcborg J, Tu D, Au H, et al. Cetuximab for

- the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20).
120. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626–34.
 121. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337–45.
 122. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
 123. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(10):2479–516.
 124. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(14):2212–21.
 125. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougie P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(6):985–92.
 126. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):600–8.
 127. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*. 2007 Mar 15;67(6):2643–8.
 128. Kawada K, Iwamoto M, Sakai Y. Mechanisms underlying 18 F-fluorodeoxyglucose

accumulation in colorectal cancer. *World J Radiol.* 2016;8(11):880.

129. Margonis GA, Andreatos N, Pawlik TM, Weiss MJ. Consideration of KRAS Mutational Status May Enhance the Prognostic Impact of Indeterminate Extrahepatic Disease in the Lungs, as Identified by 18FDG-PET Scan, in Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2018 Jul 1;268(1):e8–9.
130. Cejas P, López-Gómez M, Aguayo C, Madero R, Carpeño J de C, Belda-Iniesta C, et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One.* 2009;4(12).
131. Kwak MS, Cha JM, Cho YH, Kim SH, Yoon JY, Jeon JW, et al. Clinical Predictors for KRAS Codon 13 Mutations in Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(5):431–6.
132. Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014 May 14;311(18):1863–9.
133. Chen SW, Chiang HC, Chen WTL, Hsieh TC, Yen KY, Chiang SF, et al. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;39(8):685–9.
134. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):759–65.
135. Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE, Scott SN, McDermott G, Shah RH, et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol.* 2014 Aug 28;15(8).
136. Voutsina A, Tzardi M, Kalikaki A, Zafeiriou Z, Papadimitraki E, Papadakis M, et al. Combined analysis of KRAS and PIK3CA mutations, MET and PTEN expression in primary tumors and corresponding metastases in colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2013 Feb;26(2):302–13.

137. Mao C, Wu XY, Yang ZY, Threapleton DE, Yuan JQ, Yu YY, et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep.* 2015;5:8065.
138. Krol LC, 'T Hart NA, Methorst N, Knol AJ, Prinsen C, Boers JE. Concordance in KRAS and BRAF mutations in endoscopic biopsy samples and resection specimens of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2012 May;48(7):1108–15.
139. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016 Feb 1;278(2):563–77.
140. Schirripa M, Cremolini C, Loupakis F, Morvillo M, Bergamo F, Zoratto F, et al. Role of NRAS mutations as prognostic and predictive markers in metastatic colorectal cancer. *Int J cancer.* 2015 Jan 1;136(1):83–90.
141. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Tu D, Moore MJ, Zalberg JR, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1822–8.
142. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):753–62.
143. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002 Jun 27;417(6892):949–54.
144. Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J cancer.* 2011 May 1;128(9):2075–84.
145. Hsieh LL, Er TK, Chen CC, Hsieh JS, Chang JG, Liu TC. Characteristics and prevalence of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in Taiwanese population. *Clin Chim Acta.* 2012 Oct 9;413(19–20):1605–11.
146. Lo L, Price T, Young J, Townsend A. BRAF Mutation in Colorectal Cancer. *Color*

Cancer - From Pathog to Treat. 2016 Sep 7;

147. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011 Oct 15;117(20):4623–32.
148. Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6).
149. Li J, Yang Z, Xin B, Hao Y, Wang L, Song S, et al. Quantitative Prediction of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Preoperative PET/CT-Based Radiomics. *Front Oncol*. 2021 Jul 22;11.
150. Jenkins MA, Hayashi S, O’Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133(1):48–56.
151. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):609–18.
152. Ashktorab H, Ahuja S, Kannan L, Llor X, Nathan E, Xicola RM, et al. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Jun 7;7(23):34546–57.
153. Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol*. 2017 Mar 4;12(1).
154. Romiti A, Rulli E, Pillozzi E, Gerardi C, Roberto M, Legramandi L, et al. Exploring the Prognostic Role of Microsatellite Instability in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Jun 1;16(2):e55–9.
155. Ghanipour L, Jirström K, Sundström M, Glimelius B, Birgisson H. Associations of defect mismatch repair genes with prognosis and heredity in sporadic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Feb 1;43(2):311–21.
156. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1

- Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
157. Bullard KM RD. Schwartz's Principles of Surgery. In: Brunicaardi FC, Andersen DK et al., editor. 8th Ed. New York: The McGrawHill Companies Inc.; 2005. p. 1055–117.
 158. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012 Jun;61(6):847–54.
 159. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, Worthley DL, Molloy PL, Wattoo D, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics*. 2008 Mar 14;33(1):50–64.
 160. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5167–75.
 161. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1261–70.
 162. Serebriiskii IG, Connelly C, Frampton G, Newberg J, Cooke M, Miller V, et al. Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients. *Nat Commun*. 2019 Dec 1;10(1).
 163. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 1;24(5):1062–72.
 164. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J cancer*. 2002 Oct 10;101(5):403–8.
 165. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a

- predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1405–14.
166. Chen KH, Shao YY, Chen HM, Lin YL, Lin ZZ, Lai MS, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer*. 2016 May 24;16(1).
 167. Heinemann V, Modest DP, Weikersthal LF von, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3600. 2014 May 20;32(15_suppl):3600–3600.
 168. Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, Hida K, Matsumoto T, Murakami T, et al. Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1696–703.
 169. Cho A, Jo K, Hwang SH, Lee N, Jung M, Yun M, et al. Correlation between KRAS mutation and 18 F-FDG uptake in stage IV colorectal cancer. *Abdom Radiol (New York)*. 2017 Jun 1;42(6):1621–6.
 170. Arslan E, Aksoy T, Gürsu RU, Dursun N, Çakar E, Çermik TF. The Prognostic Value of 18 F-FDG PET/CT and KRAS Mutation in Colorectal Cancers. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2020 Feb 1;29(1):17–24.
 171. Takamochi K, Mogushi K, Kawaji H, Imashimizu K, Fukui M, Oh S, et al. Correlation of EGFR or KRAS mutation status with 18F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017 Apr 1;12(4).
 172. Zhu L, Yin G, Chen W, Li X, Yu X, Zhu X, et al. Correlation between EGFR mutation status and F 18 -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography image features in lung adenocarcinoma. *Thorac cancer*. 2019 Apr 1;10(4):659–64.
 173. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, et al. Value of 18 F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients. *Eur J Nucl Med Mol*

Imaging. 2018 May 1;45(5):735–50.

174. Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. *J Nucl Med*. 2009 Nov 1;50(11):1820–7.
175. Chen C, Pore N, Behrooz A, Ismail-Beigi F, Maity A. Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia. *J Biol Chem*. 2001 Mar 23;276(12):9519–25.
176. Iwamoto M, Kawada K, Nakamoto Y, Itatani Y, Inamoto S, Toda K, et al. Regulation of 18F-FDG accumulation in colorectal cancer cells with mutated KRAS. *J Nucl Med*. 2014 Dec 1;55(12):2038–44.
177. Kikuchi H, Pino MS, Min Z, Shirasawa S, Chung DC. Oncogenic KRAS and BRAF differentially regulate hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in colon cancer. *Cancer Res*. 2009 Nov 1;69(21):8499–506.
178. Heijmen L, De Geus-Oei LF, De Wilt JHW, Visvikis D, Hatt M, Visser EP, et al. Reproducibility of functional volume and activity concentration in 18F-FDG PET/CT of liver metastases in colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Dec;39(12):1858–67.
179. Sakashita M, Aoyama N, Minami R, Maekawa S, Kuroda K, Shirasaka D, et al. Glut1 expression in T1 and T2 stage colorectal carcinomas: its relationship to clinicopathological features. *Eur J Cancer*. 2001;37(2):204–9.
180. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med*. 2008 Jun 1;49 Suppl 2(SUPPL.6).
181. Chen SW, Lin CY, Ho CM, Chang YS, Yang SF, Kao CH, et al. Genetic Alterations in Colorectal Cancer Have Different Patterns on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Aug 30;40(8):621–6.
182. Oner AO, Budak ES, Yildirim S, Aydin F, Sezer C. The value of 18 FDG PET/CT parameters, hematological parameters and tumor markers in predicting KRAS oncogene mutation in colorectal cancer. *Hell J Nucl Med*. 2017 May 1;20(2):160–5.

183. Krikelis D, Skoura E, Kotoula V, Rondogianni P, Pianou N, Samartzis A, et al. Lack of association between KRAS mutations and 18F-FDG PET/CT in Caucasian metastatic colorectal cancer patients. *undefined*. 2014;
184. Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, Iwamoto M, Hatano E, Chen F, et al. Relationship Between 18F-FDG PET/CT Scans and KRAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Sep 1;56(9):1322–7.
185. Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, Jodogne S, Kustermans G, Hatt M, et al. (18)F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status. *Br J Radiol*. 2016;89(1063).
186. Mao W, Zhou J, Zhang H, Qiu L, Tan H, Hu Y, et al. Relationship between KRAS mutations and dual time point 18 F-FDG PET/CT imaging in colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (New York)*. 2019 Jun 15;44(6):2059–66.
187. Peng J, Lv J, Peng J. KRAS mutation is predictive for poor prognosis in rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Aug 1;36(8):1781–90.