



Kolorektal Kanserde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Colorectal Cancer

Özge Erol Fenercioğlu¹, Nurhan Ergül²

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Kolorektal kanser, özellikle gelişmiş ülkelerde sıklığı gittikçe artan bir kanser türüdür. Tanı sırasında hastalığın evresi prognoz ile doğrudan ilişkilidir ve tedavi yaklaşımı doğru evreleme ile şekillenir. Primer tümörü değerlendirmede yumuşak doku kontrastının yüksek olması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ön plana çıkmaktadır. Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) duyarlılık ve özgüllüğü BT'den yüksek olarak bildirilse de özellikle benign kolonik tutulumlar ve enflamasyona bağlı tutulumlar doğruluğunu kısıtlamaktadır. Nodal evrelemede çoğunlukla rezolüsyon sınırı nedeniyle duyarlılığı düşük kalmakla birlikte uzak metastaz saptamada konvansiyonel yöntemlere göre üstünlüğü bildirilmiştir. Yeniden evrelemede karsinoembriyonik antijen düzeyi düşük hastalarda bile FDG PET/BT'nin oldukça yüksek doğrulukla nüksü saptadığı gösterilmiştir. Rektum kanserinde birçok hastada uygulanan neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtı öngörmede FDG PET/BT'nin yerini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte genellikle difüzyon ağırlıklı MRG daha üstün bulunmuştur. FDG PET/BT'nin mevcut kısıtlılıklarını gidermek amacıyla fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü PET gibi yeni nesil görüntüleme yöntemleri geliştirilmektedir. **Anahtar Kelimeler:** Kolorektal tümör, moleküler görüntüleme, PET/BT

Abstract

Colorectal cancer is a type of cancer with increasing frequency, especially in developed countries. The stage of the disease at diagnosis is directly related to the prognosis, and the treatment approach is shaped by accurate staging. Magnetic resonance imaging (MRI) is prominent in evaluating the primary tumor due to its high soft tissue contrast. Although the sensitivity and specificity of fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are reported to be higher than those of CT, its accuracy is limited by benign colonic involvements and inflammation-related involvements. While its sensitivity remains low in nodal staging, mostly due to the resolution limit, its superiority over conventional methods in detecting distant metastases has been reported. FDG PET/CT has been shown to detect recurrence with very high accuracy, even in patients with low carcinoembryonic antigen levels at restaging. There are studies investigating the role of FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant therapy in many patients with rectal cancer, and diffusion-weighted MRI has generally been found to be superior. To overcome the current limitations of FDG PET/CT, new generation imaging methods such as fibroblast activation protein inhibitor PET are being developed.

Keywords: Colorectal tumor, molecular imaging, PET/CT

Giriş

Geliştirilen spesifik moleküller ile görüntüleme ve tedavide Nükleer Tıp uygulamalarının daha fazla yer alacağı bir çağa girerken yazımızda kolorektal ve anal

kanser hakkında genel bilgiler, en yaygın kullanılan moleküler görüntüleme metodumuz florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) değeri ve kısıtlılıkları, yeni

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Özge Erol Fenercioğlu, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: ozge.erol@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5359-9964



Copyright© 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

moleküller ve teranostik potansiyelleri ile güncel yapay zeka uygulamalarına yer verilecektir.

Kolorektal Kanser

Kolorektal Kanser Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2022 verilerine göre, her yıl 1,9 milyon yeni olgu ile tanı sıklığında 3. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 2. sıradadır (1). Muhtemelen sedanter yaşam tarzı, beslenme (meyve-sebzeden fakir, hayvansal ve işlenmiş gıdadan zengin), alkol kullanımı ve obezite gibi risk faktörleri nedeniyle gelişmiş ülkelerde insidans gelişmekte olan ülkelere 4 kat daha fazladır. Mortalite ise gelişmiş tarama programları, görüntüleme ve tedavi yaklaşımları nedeniyle daha az farklılık göstermektedir. Olguların %20'si aileseldir. Kolorektal tümörler en sık rektum (%37) yerleşimlidir. Hastaların %15-30'u metastazlar ile prezente olurken, evreleme sırasında lokal hastalığı olanların %15-20'sinde metastaz gelişir. En sık metastaz alanları sırasıyla karaciğer, akciğer, periton ve uzak lenf nodlarıdır (2). Pektinat çizgi boyunca porto-kaval anastomozlar ile rektum tümörleri vena cava inferior'a da drene olur. Bu yol ile karaciğeri atlayarak akciğer metastazı yapabilir.

Elli yaş altında kolorektal tümörlerin sıklığı giderek artmakta, uzun yaşam beklentisi olan bu grupta doğru evreleme ve tedavi yaklaşımlarının önemi de artmaktadır. Tanı sırasındaki evre sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Cerrahi yaklaşımın niteliği (küratif/palyatif), uygulanacak radyoterapi alanının belirlenmesi, neoadjuvan tedavi ve adjuvan kemoterapi kararları görüntüleme bulgularına göre verilir. En yaygın kullanılan Amerikan Kanseri Ortak Komitesi'nin (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*) belirlediği tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi ve prognostik gruplar Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Kolon ve rektum yerleşimli tümörlerin tedavi yaklaşımları farklıdır. Metastatik olmayan kolon tümörlerinde bölgesel lenf nodları ile en-blok rezeksiyon yapılır. Rektum tümörlerinde çok erken evre, lenf nodu negatif hastalarda transanal eksizyon uygulanır. Rektumun serozasının bulunmaması, sfinterik kaslar ve pelvik organlarla ilişkisi sebebiyle geniş rezeksiyonlar genelde mümkün olmaz. Bu sebeple rektum tümörlerinde ve lokal ancak rezeksiyona uygun olmayan kolon tümörlerinde radyoterapi (RT) + infüzyonel 5-FU veya kapesitabin sonrası rezeksiyon açısından yeniden evrelenir. Neoadjuvan kemoradyoterapiye (KRT) klinik olarak tam yanıt saptanan rektum tümörlerinde "Bekle-İzle" yaklaşımı ile rezeksiyon uygulanmaksızın takibi yaygınlaşmaktadır. İnoperabl ya da metastatik hastalarda sistemik tedavi, KRT, RT

verilebilir. Kapesitabin, 5-FU, oksaliptin, irinotekan, trastuzumab, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri (cetuximab, panitumumab), vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (bevacizumab, ziv-aflibercept, ramucirumab), multikinaz inhibitörleri (regorafenib) sistemik tedavide kullanılan ilaçlardır.

Oligometastatik olgularda karaciğer veya akciğere RT, stereotaktik ablatif RT, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon uygulanabilir.

Rutin klinik pratikte tanı genellikle kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsilere dayanır. Non-invaziv yöntemlerden sanal BT kolonoskopi kolon kanserinin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak boyut azaldıkça duyarlılık düşer. Taramada ya da bilinen kolon kanseri ancak kolonoskopisi inkomplet hastalarda tüm kolonun değerlendirilmesinde tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Evreleme ise güncel Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (*The National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzunda abdomen manyetik rezonans (MR) görüntüleme/BT ve toraks BT ile önerilirken, F-18 FDG PET/BT kontrast madde alerjisi, diğer görüntülemelerde şüpheli bulguların varlığı ya da metastaz saptanmamasına rağmen uyumsuz tümör marker yüksekliği, karaciğere yönelik lokal tedaviler (ablasyon, radyoembolizasyon) öncesinde ve sonrasında değerlendirme gibi sınırlı durumlarda önerilmektedir (3,4).

Moleküler görüntülemenin en yaygın kullanılanı F-18 FDG PET/BT morfolojik bilginin yanı sıra metabolik bilgi sağlayarak evrelemede, yeniden evrelemede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değerlidir. Avantajları ve kısıtlılıkları ilgili alt başlıklarda tartışılacaktır.

Evreleme

Güncel kılavuzlarda preoperatif evrelemede rutin olarak toraks, abdomen, pelvis intravenöz ve oral kontrastlı BT önerilir. Tümörün lokal yayılımı, çevre yapı ve organlarla ilişkisi değerlendirilir. İntravenöz iyotlu kontrast madde ile BT alerji ya da böbrek yetmezliği nedeniyle kontraendike ise IV gadolinyumlu MR ile pelvis ve abdomen değerlendirilir.

MR görüntüleme ya da PET/MR görüntüleme tümörün penetrasyonun derinliği, çevre yumuşak doku, kas, fasya, rektum için sfinkterik kasların invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlaması ile öne geçer (5). Kolon ve rektum kanseri ayırıcı tanısı (özellikle distal sigmoid tümörlerde) için pelvik MR görüntüleri değerlendirilmelidir. Sakral promontoryumdan simfizisin üst kenarına çizilen hattın aşağısı rektum kabul edilir.

Günümüzde kullandığımız PET/BT cihazlarının düşük uzaysal rezolüsyonu T evrelemesindeki yerini kısıtlasa da 28 çalışmadan 2283 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği bir meta-analizde FDG PET/BT özgüllüğü %99, doğruluğu %96, BT'den üstün olduğu bildirilmiştir (6).

Kolorektal kanserde primer tümörde genellikle fokal yoğun FDG tutulumu görülür. FDG PET/BT primer tümörün gösterilmesinde %95-100 saptama oranı, %100 duyarlılık, %43 özgüllüğe sahiptir (7,8). Tümör boyutu azaldığında rezolüsyon sınırlılığı nedeniyle duyarlılık düşer. Müsinöz diferansiye tümörlerde FDG tutulumu

düşüktür. Rektumun müsinöz diferansiye tümörlerinde ise kolonun diğer kısımlarındaki müsinöz tümörlerin aksine yoğun FDG tutulumu bildirilmiştir (9,10).

Kolon ve rektumun değerlendirilmesindeki en önemli zorluklardan biri benign kolonik lezyonların fokal yoğun F-18 FDG tutulumlarına sebep olabilmesidir. Yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonların patolojik olarak doğrulanması gerekmekte ancak kolonoskopik olarak lezyonu saptamak ya da büyük lezyonlarda tamamını örneklemek her zaman mümkün olamamaktadır. Kousgaard ve ark. (11) FDG tutulumu gösteren 549

Tablo 1. AJCC 8. baskıya göre kolorektal kanserde TNM evreleri

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> (intramukozal karsinom, lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı dokuya invazyon gösteriyor
T4	Tümör viseral periton veya komşu yapı veya organlara yapışık ya da invazyon yapıyor
T4a	Tümör viseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve enflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor
N	Bölgesel lenf nodları
Nx	Değerlendirilemedi.
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0,2 mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı)
N1a	1 bölgesel lenf nodu
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ama subseroza, mezenter veya peritonla kaplı olmayan perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti var
N2	≥4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
M	Metastaz
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölge, organ veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge ya da organda metastaz, uzak lenf nodu metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki ya da daha fazla bölge ya da organda metastaz varlığı
M1c	Tek başına ya da uzak organ metastazıyla birlikte periton metastazı
AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi, TNM: Tümör-nod-metastaz	

rastlantısal lezyonun patolojisini değerlendirdiğinde sadece %54,3'ünün malign (76 hasta) ya da premalign (221 hasta) olduğunu bildirmiştir. Kolonda ayrıca fizyolojik olarak, oral antidiyabetiklere ikincil, kolite bağlı enflamasyonda, enflamatuvar bağırsak hastalıklarında (Crohn, ülseratif kolit) artmış FDG tutulumu görülebilmesi primer tümörün ve olası senkron tümörün değerlendirilmesini zorlaştırır.

Nodal evrelemede boyut güvenilir bir parametre değildir. Yumuşak doku kontrastı en yüksek modalite MR görüntülemesinde normal raporlanan 5 mm ve daha küçük lenf nodlarının %15'inin metastatik olduğu,

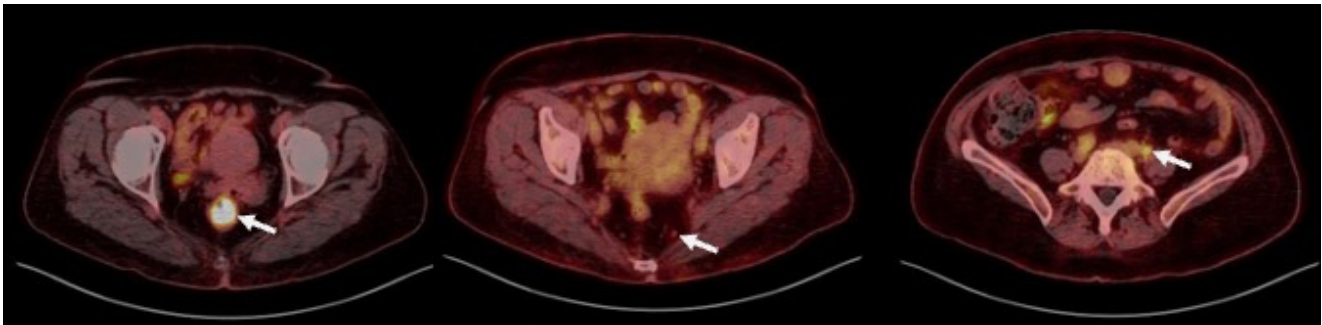
patolojik olarak da metastatik lenf nodlarının %50'sinin 5 mm'den küçük olduğu bildirilmiştir. Sferik şekil, sınır düzensizliği, heterojen yapı gibi morfolojik bulgular göz önüne alınmalıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen MR görüntülemenin duyarlılığı %58-77 ve özgüllüğü %62-74'tür (11,12,13,14).

F-18 FDG PET tümör biyolojisine dair de bilgi verdiğinden nodal evrelemeyi iyileştirir (Şekil 1). Nodal metastazları değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %56,8, özgüllüğü %90,3 bildirilmiştir (15). Günümüz pratiğinde kullanılan PET/BT cihazlarının

Tablo 2. AJCC 8. baskıya göre kolorektal kanserde anatomik evre/prognostik gruplar

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi



Şekil 1. Rektumda yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren primer tümör, subsantimetrik lateral sakral metastatik lenf nodu ve sol kommon iliak alanda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodu gösterilmiştir. Sol kommon iliak lenf nodu M1a olarak sınıflanır
FDG: Florodeoksiglukoz

kısıtlı uzaysal rezolüsyonu küçük boyutlu lenf nodlarının değerlendirilmesi için yetersizdir. Primer tümörlerdeki yoğun tutulumun sebep olduğu artefaktlar da peritümöral lenf nodlarındaki tutulumun izlenmesini etkileyebilir. Enflamatuvar-enfeksiyöz durumlar ya da venöz pleksus yanlış pozitifliklere sebep olabilir (14,16).

Karaciğerin fizyolojik FDG tutulumu ve normal hepatositlerin yüksek heksokinaz aktivitesi lezyon saptama oranını düşürmektedir. Boanova ve ark.'nın (17) 124 hastayı dahil ettikleri kolorektal kanserin karaciğer metastazlarını dual-time görüntüleme ile değerlendirdikleri çalışmada özellikle küçük lezyonlar geç görüntülerde istatistiksel olarak anlamlı daha yoğun FDG tutulumu göstermiştir. Karaciğer metastazlarının saptanmasında dual-time PET/BT duyarlılık ve özgüllüğü artırır. Rezektabl karaciğer metastazı bulunan olguların F-18 FDG PET/BT ile preoperatif değerlendirildiği Joyce ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada FDG PET konvansiyonel görüntülemelere göre klinik yönetimi %24 değiştirmiş, %8'inde yanlış pozitif, %15 hastada da yanlış negatif sonuç ile daha düşük evrelemeye sebep olmuştur.

Tanı sırasında kolorektal kanserli hastaların %10-15'inde peritoneal metastazlar bulunur. Peritoneal ve retroperitoneal metastazların özellikle cerrahi öncesinde saptanması operasyon alanının ve belirlenmesi açısından kritiktir. FDG PET/BT'nin ekstrahepatik metastazlardaki katkısı, hepatic metastazlara göre daha belirgindir. Selzner ve ark. (19) PET/BT'nin ekstrahepatik metastazları saptamada BT'den üstün olduğunu bildirmiştir (sırasıyla duyarlılık %89 ve %64).

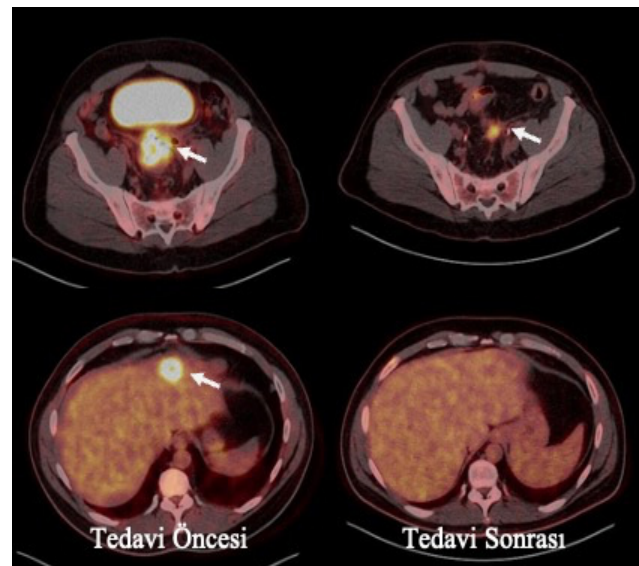
Yeniden Evreleme ve Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Küratif tedaviyi takiben ilk 5 yılda lokorejyonel relaps (%3-24) ve uzak metastaz (%25) riski yüksektir (20). Bu sebeple hem küre ulaşan lokal ileri evre hastalar hem de metastatik hastalar düzenli olarak yeniden değerlendirilir. Evre I hastalarda rutin görüntüleme önerilmez, görüntülemeye semptom ve klinik bulgulara göre karar verilir. Evre II ve III hastalıkta 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir, evre IV hastalıkta ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, 5 yıla kadar 6-12 ayda bir rutin toraks-abdomen-pelvis BT önerilir. Kılavuzlar takipte konvansiyonel görüntülemenin negatif olduğu karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliklerinde PET/BT ile görüntüleme önerse de CEA negatif olgularda da FDG PET/BT rekürrensini erken saptamasını sağlar. Sanli ve ark.'nın (21) çalışmasına göre CEA 5 ng/mL'nin altında olan hastalarda bile F-18 FDG PET/BT rekürrensi

yüksek doğrulukla gösterir. Ayrıca yapılan bir retrospektif çalışmaya göre takip döneminde CEA 13 ng/mL üzerinde olduğunda rekürrensi saptamada FDG PET/BT (%71), BT'den (%55) üstün bulunmuştur (22).

Tedaviye yanıt olarak metabolik değişiklikler yapısal değişikliklerden önce meydana gelir (Şekil 2). Tedaviye yanıtın ya da yanıtızlığın F-18 FDG PET/BT ile erken aşamada (tedavinin 2. haftasına) değerlendirilmesi hastalarda tedavi rejimini değiştirerek optimal seçimde yardımcı olabilir. Neoadjuvan KRT sırasında seri FDG PET incelemesi tedavi alanının ve süresinin dinamik belirlenmesinde de faydalı olabilir. RT uygulandığında enflamasyona sekonder gelişen mukozal FDG tutulumları yanlış pozitifliklere sebep olabilmektedir. Bu tip tutulumlardan kaçınmak için KRT sonrası ilk 4-6 hafta FDG PET önerilmez.

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi lokal rekürrens riskini düşürdüğü için standart tedavi rejimi haline gelmiş, hastaların %30'unda tam yanıt görülür. Tam yanıtı hastaların tanı sırasında lenf nodu metastazı olsa bile "Bekle-izle" protokolü gereği takibi ile cerrahisi arasında kanser ilişkili mortalite ve genel sağkalım farkı yoktur (23,24). Bu noktada tam yanıt veren hastaların doğru olarak saptanması hastayı cerrahinin komorbiditelerinden korumak adına önem taşır. MR'de difüzyon ağırlıklı sekansların eklenmesi



Şekil 2. Kemoterapi sonrası primer sigmoid kolon tümöründe parsiyel, karaciğer metastazında metabolik tam yanıt ile uyumlu PET/BT çalışması

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

duyarlılığı %40'ta %52'ye, özgüllüğü %89'dan %98'e artırır (25). Difüzyon ağırlıklı MR ve FDG PET/BT'yi karşılaştıran bir sistematik gözden geçirmede patolojik tam yanıt için pozitif prediktif değerler sırasıyla %54 ve %39 olarak bildirilmiştir (26). Genel olarak patolojik yanıtı öngörmeye FDG PET/BT'nin yerini değerlendiren meta-analize göre neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılık %78, özgüllük %66, pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer %75 bulunmuştur (27).

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarına yönelik Y-90 mikroküre tedavisi uygulanacaksa öncesinde prognostik açıdan anlamlı ekstrahepatik metastazların ve tedavi sonrası tedaviye metabolik yanıtın değerlendirilmesi için F-18 FDG PET/BT gereklidir. Radyoembolizasyon sonrası metabolik yanıt 4-6 hafta sonra görülebilir. Anatomik yanıtın görülmesi ise 2-3 ayı bulabilir. FDG PET/BT, konvansiyonel görüntülemeye göre yanıtı daha erken değerlendirme imkanı sağlar. Yanıtın erken değerlendirilmesi de ardışık radyoembolizasyon veya başka tedavi planlaması için fırsat sunar. Bu hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası erken PET/BT görüntüleri progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye de değerlidir (28,29,30,31,32).

Kolorektal kanserin tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı kolit, ileit, sarkoidoz benzeri granülomatöz lenf nodları, deri reaksiyonları, kardiyotoksiste, serebellar toksiste gibi birçok yan etki bildirilmiştir (33,34,35,36). Tedavi sonrası PET/BT görüntüleri değerlendirilirken tümörün yanıtı dışında, tüm doku ve organlar dikkatle değerlendirilmeli, olası toksiste bulgusu saptanması durumunda raporda yer verilerek klinisyen uyarılmalıdır.

Anal Kanser

Anal kanal tümörleri gastrointestinal tümörlerinin yaklaşık %2,8'ini oluşturur (37). HPV-16/18 enfeksiyonu (anal-genital siğiller), riskli cinsel ilişki, servikal/vajinal/vulvar kanser öyküsü, HIV enfeksiyonu ya da tranplantasyon sonrası immünoşüpresyon, otoimmün hastalıklar ve sigara bilinen risk faktörleridir.

Histolojik olarak primer anal kanal kanserleri genellikle skuamöz hücreli karsinomdur.

Anal kanalın proksimali kaynaklı tümörler non-keratinize ve daha az diferansiye olma eğilimindedir.

Dentat çizginin distali ve perianal yerleşimli tümörler yüzeyel inguinal lenf nodlarına; dentat çizgi ve proksimali yerleşimli tümörler ise anorektal, perirektal, paravertebral, internal iliak lenf nodlarına drene olurlar. Ancak anal kanalın kompleks lenfatik drenaj sistemi nedeniyle

proksimal anal tümörlerinde de yüzeyel inguinal lenf nodu metastazı görülebilir. Erkek cinsiyet, primer tümör çapının 5 cm'den büyük olması ve lenf nodu metastazı kötü prognostik faktörlerdir. SEER veri tabanına göre tanı sırasında anal karsinomların %50'si lokalize, %29 lenf nodu metastatik, %12'si uzak metastatik hastalıktır. Pelvis dışı en sık metastaz alanları karaciğer, akciğer ve ekstrapelvik lenf nodlarıdır (38). AJCC'nin anal kanser için son yayınladığı 9. baskı kılavuza göre güncel TNM evreleri ve prognostik gruplar Tablo 3 ve Tablo 4'de belirtilmiştir.

Anal kanserde primer tümörün saptanmasında ve evrelemesinde FDG PET/BT, BT'den üstün bulunmuştur. Normal popülasyonda anal kanalda ortalama 2,26 (aralık 1,0-6,3) olarak bildirilen maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}) değerleri görsel değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Geç görüntülerde azalmayan bu fizyolojik tutulumların tümöral tutulumdan ayrımı için karaciğer FDG tutulumu ile kıyaslama önerilir (39,40).

Anal kanserli hastalarda sıklıkla HIV ve/veya HPV enfeksiyonu görülür. Buna sekonder sıklığı artan proktit, anorektal abseler, anorektal fistül, hemoroidler, kondiloma akuminataya bağlı yoğun FDG tutulumları görülebileceği akılda tutulmalıdır (41,42).

Tablo 3. AJCC 9. baskıya göre anal kanserde TNM evreleri

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 2 cm
T2	2 cm < tümörün en geniş çapı ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı >5 cm
T4	Vajina, üretra ya da mesane gibi komşu organ invazyonu*
N	Bölgesel lenf nodları**
NX	Lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1a	İnguinal, mezorektal, superior rektal, internal iliak veya obturator lenf nodları
N1b	Eksternal iliak lenf nodları
N1c	N1b ve herhangi bir N1a lenf nodu
M	Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi, TNM: Tümör-nod-metastaz, *: Rektal duvarın, perirektal derinin ya da sfinkter kasların invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaz, **: Kommon iliak ve aortik lenf nodları uzak metastaz (M1) olarak değerlendirilir

Tablo 4. AJCC 9. baskıya göre anal kanserde anatomik evre/prognostik gruplar

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T1-T2	N1	M0
IIIA	T3	N0-N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

Rektum kanserinin aksine anal kanserde nodal evrelemede sayı değil, lokasyon önemlidir. NCCN'nin 2024'te yayınladığı kılavuzda BT'de normal boyutlarda lenf nodları olan hastalarda dahi FDG PET/BT ya da ulaşılabilirse PET/MR evreleme için önerilir. F-18 FDG PET/BT'nin nodal evreleme için duyarlılığı %93-99, özgüllüğü %76-93 bildirilmiştir (39,43). 5 mm'nin altında kalan lenf nodlarında metastatik tutulum sık rapor edilmiştir, bu sebeple lenf nodları değerlendirilirken PET rezolüsyon sınırlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Enfektif-enflamatuvar hadiselerin sık görüldüğü bu grupta reaktif lenf nodlarını ayırt etmede BT bulguları yardımcı olabilir.

FDG PET/BT, TNM evresinde ise %41'e varan oranda değişikliğe sebep olur (44). Güncel NCCN kılavuzunda cerrahi sadece sfinkteri invaze etmeyen, seçilmiş T1NX; T1N0; T2N0 olgularda sınır-negatif eksizyon ile uygulanır. Non-metastatik ve lenf nodu metastazı bulunan olgular için önerilen primer tedavi mitomisin/5-FU ya da mitomisin/kapesitabinden oluşan kemoterapi ile eş zamanlı RT'dir. FDG PET/BT radyoradyoterapi planında %12,5-59 hastada değişikliğe sebep olarak, tedavi etkinliğini artırır (39).

Uzak metastazları bulunan olgularda kemoterapi, primer tümöre palyatif RT ve uygun hastalarda karaciğer metastazlarının rezeksiyonu/ablasyonu uygulanabilir. Kemoterapide ilk basamakta tercih edilen rejimler karboplatin ve paklitaksel; 5-FU, lökovörin, sisplatin (FOLFOX); 5-FU, lökovörin, oxaliplatin (FOLFOX).

Tedavi sonrası değerlendirmede RT'nin neden olduğu enflamasyona sekonder FDG tutulumları pozitif prediktif değeri düşürse de, negatif prediktif değerin yüksek olması ve prognostik değeri nedeniyle FDG PET/BT tedavi yönetimine önemli katkı sağlar (45,46).

F-18 FDG'nin Ötesi - Görüntüleme ve Teranostik

Solid tümörlerin görüntülenmesinde ve tedavisinde mikroçevre ve kanser hücreleri iki ana hedeftir. Onkolojik görüntülemelerde günümüzde en yaygın kullanılan radyofarmasötik hücrenin metabolizmasını hedef alan glukoz analogu F-18 FDG'dir. Daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, spesifik, aynı zamanda tedavide kullanım potansiyeline sahip ajanlar için çalışmalar sürmektedir.

CEA birçok solid tümörde eksprese edilen, hücre zarı yerleşimli glikoprotein yapıda hücre adezyon molekülüdür. Kolorektal kanserde primer ve metastatik lezyonların %90'ı normal dokuların 60 katı kadar daha fazla CEA eksprese ederler. Bu durum CEA'yı başlangıçta immüno-sintigrafi, daha sonra immüno-PET, yakın gelecekte tedavi için hedef moleküllerden biri kılar. 1989'da Baum ve ark. (47) Tc-99m işaretli anti-CEA monoklonal antikorları ile tümör görüntüleme yaptıkları çalışmada duyarlılık %91, özgüllük %87 bildirilmiştir. Tc-99m, I-131 ve In-111 ile işaretli immüno-sintigrafi ajanlarını Ga-68, F-18, Cu-64 gibi PET görüntüleme ajanları ile işaretli IMP-228, hT84.66-M5A, TF2, HNI01 molekülleri ile yapılan çalışmalar takip etmiştir. CEA-spesifik PET ajanlarından Ga-68 HNI01 ile yapılan çalışmada görüntülemadaki üstünlüğü ve anti-CEA tedavisine uygun hastaların seçimindeki rolü vurgulanmıştır (48,49,50).

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda EGFR'yi hedefleyen cetuximab 2008'den beri tedavide kullanılmaktadır. RAS ve BRAF mutasyon durumlarına göre seçilen hastalardan 1/3'ü muhtemelen değişken farmakokinetiğe bağlı olarak anti-EGFR tedaviden yarar görmez (51,52). EGFR reseptörünü hedefleyen Zr89-cetuximab, Cu64-PCTA-cetuximab gibi moleküller hem tedavi için uygun hasta seçiminde, yanıt değerlendirmede ve radyonüklid tedavi için potansiyel taşıyıcı (53,54,55). CEA ve CD8'i (NCT0128423), CEA ve IL2'yi (NCT02350673), CEA ve CAR-T'yi (NCT02349724) hedefleyen bispesifik moleküllerin de tedavideki potansiyeli gösterilmiştir (56).

Mikroçevredeki hedeflerden biri tümör neovasküler yapılarındaki prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ekspresyonu olmuştur. Kolorektal tümörlerin neovasküleritesinde PSMA ekspresyonu bildirilmesine rağmen, Cuda ve ark.'nın (57) 10 metastatik kolorektal kanserli hastanın Ga-68 PSMA PET/BT ile görüntülediği çalışmada hastaların hiçbirinde Lu-177 PSMA tedavisi için uygun düzeyde tutulum saptanmamıştır (57,58). Kolorektal nöroendokrin tümörlerde Ga-68 DOTATATE ile görüntüleme, Lu-177 DOTATATE ile tedavi günlük

pratiğimize girmiş, nöroendokrin tümörler konumuz dışında tutulmuştur.

Hücre proliferasyonunu gösteren radyofarmasötiklerden F-18 florotimidin ise kolorektal kanserde lezyonları FDG gibi gösterebilmiş, tutulum düzeyleri daha düşük bildirilmiştir (59). Tedaviye yanıtın erken aşamada öngörülmesinin değeri vurgulanmıştır (60).

Mikroçevredeki hedeflerden bir diğeri ise tümör ilişkili fibroblastlardır. Son yıllarda birçok tümör tipinde kullanılmış olan fibroblast aktivasyon protein inhibitörü (FAPI) bağlı radyofarmasötikler kolorektal tümörlerde de başarıyla kullanılmıştır. F-18 FDG PET'te kolonun değerlendirilmesini kısıtlayan oral antidiyabetiklere ya da enflamasyona sekonder tutulumlar FAPI PET'te görülmez. Kimi zaman tümörden daha yoğun fokal FDG tutulumu gösteren, kolonoskopik olarak saptanamadığında/patolojik olarak doğrulanamadığında tedavi modalitesinde majör değişikliğe sebep olan benign polipoid lezyonlarda FAPI tutulumu izlenmediği, benign/malign ayrımında ve ailesel adenomatöz polipozis gibi riskli hastalarda taramada kullanılabileceği tarafımızca bildirilmiştir (61,62). Kolorektal kanserde Ga-68 FAPI PET/ BT primer tümörün saptamasında (müsinöz tümörler dahil) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Crohn hastalığı gibi fibrozis ile ilerleyen durumlarda hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi için potansiyel bir araçtır, ancak bu tutulumlar onkolojik hasta grubunda yanlış pozitifliklere sebep olabilir (63). Kolorektal kanserde en sık metastaz alanı olan karaciğerde, Ga-68 FAPI PET/ BT'nin düşük arka plan aktivitesi ile lezyon saptama oranı (%96,6), F-18 FDG PET/BT'den (%70,8) yüksektir (64). Lenf nodu metastazlarında ve peritoneal metastazlarda lezyon bazında FDG PET/BT'den daha yüksek saptama oranı bildirilmiştir (65). Yüksek tümör/arka plan oranına sahip olması sebebiyle hem radyoterapi planlamada rehber hem de tedavi için uygun bir radyofarmasötik adaydır (66).

Kolorektal Kanserde Yapay Zeka Uygulamaları

Günlük Nükleer Tıp pratiğinde görüntüler boyut, hacim, SUV_{maks}, total lezyon glikolizis, metabolik tümör volümü gibi kısıtlı kantitatif verilerle ve görsel olarak değerlendirilir. Hem gözlemciler arası değişkenlik vardır hem de kullanılmayan veri çok fazladır. Benzer PET/BT görüntülerine sahip iki hastanın tedaviye cevabı ve prognozu aynı olmaz. Görüntülemelerde elde edilen gizli verilerin işlenmesi ile bunun öngörülmesi hasta tedavilerini kişiselleştirecek, tedavi yanıtlarını iyileştirecektir.

Radyomiks veri karakterizasyon algoritmalarını kullanarak radyolojik görüntülerden çıplak gözle ayırt edilemeyecek tümöral paternler, patolojik-genetik özellikler, prognoz, tedaviye yanıtı dair bilgiler sunabilir.

Kolorektal kanserde PET-radyomik uygulama çalışmaları gen mutasyonu öngörme, uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı ve prognoz öngörme üzerine yoğunlaşmıştır.

Yüz doksan dokuz kolorektal kanser tanılı olgunun radikal cerrahi ve tedavi öncesi FDG PET/BT görüntülerinin dahil edildiği çalışmada makina-öğrenme modeli lenf nodu metastazlarını deneyimli hekimler tarafından çıkarılan raporlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi öngörmüştür (67).

Lv ve ark.'nın (68) 196 kolorektal kanser tanılı hastanın CEA, CA19-9, lenf nodları gibi klinik bulguları ve FDG PET/ BT görüntüleri ile progresyonsuz sağkalımı öngörebilen 5 makina-öğrenme modeli yayınlamıştır.

Güncel FDG PET/BT yapay zeka yazılımlarında tüm vücut total tümör yükünü belirlemek bağırsaklardaki fizyolojik FDG tutulumları nedeniyle aşılması gereken bir engeldir (69).

Yakın gelecekte geliştirilecek yazılımlar ve spesifik moleküller ile tek bir PET/BT görüntüsü tüm sorulara yanıt olacaktır.

Sonuç

F-18 FDG PET/BT tüm kısıtlılıklarına rağmen kolorektal ve anal kanal kanserlerinde hem tanıda hem tedaviye yanıt değerlendirmede hem de takipte günümüz için vazgeçilmez bir görüntüleme metodudur. Geliştirilen yeni daha spesifik moleküller, rezolüsyonu artacak PET/ BT cihazları ile bu sorunlar çözülecektir. Geliştirilen radyomiks ve yapay zeka uygulamaları ile moleküler görüntülemelerde non-invaziv bir şekilde daha fazla bilgi edinilebilecektir.

Kaynaklar

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74:229-263.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2023;34:10-32.
3. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. Version 2.2024.

4. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. Version 2.2024.
5. Faletti R, Gatti M, Arezzo A, et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging. *Minerva Chir.* 2018;73:13-19.
6. Ye Y, Liu T, Lu L, et al. Pre-operative TNM staging of primary colorectal cancer by (18)F-FDG PET-CT or PET: a meta-analysis including 2283 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:21773-21785.
7. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology.* 1998;206:755-760.
8. Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, Visokai V, Trubač M, Schneiderová M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003;44:1784-1788.
9. Wnorowski AM, Menias CO, Pickhardt PJ, Kim DH, Hara AK, Lubner MG. Mucin-containing rectal carcinomas: Overview of unique clinical and imaging features. *Am J Roentgenol.* 2019;213:26-34.
10. dos Anjos DA, Habr-Gama A, Vailati BB, et al. 18F-FDG uptake by rectal cancer is similar in mucinous and nonmucinous histological subtypes. *Ann Nucl Med.* 2016;30:513-517.
11. Kousgaard SJ, Gade M, Petersen LJ, et al. Incidental detection of colorectal lesions on (18) F-FDG-PET/CT is associated with high proportion of malignancy: A study in 549 patients. *Endosc Int Open.* 2020;8:E1725-E1731.
12. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol.* 1993;54:252-254.
13. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227:371-377.
14. Borgheresi A, De Muzio F, Agostini A, et al. Lymph Nodes Evaluation in Rectal Cancer: Where Do We Stand and Future Perspective. *J Clin Med.* 2022;11:2599.
15. Sasaki K, Kawasaki H, Sato M, et al. Impact of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Uptake on Preoperative Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Lymph Nodes of Patients with Primary Colorectal Cancer. *Dig Surg.* 2017;34:60-67.
16. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:172-184.
17. Boanova LG, Altmayer S, Watte G, et al. Detection of Liver Lesions in Colorectal Cancer Patients Using (18)F-FDG PET/CT Dual-Time-Point Scan Imaging. *Cancers (Basel).* 2023;15:5403.
18. Joyce DL, Wahl RL, Patel P V, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2006;141:1220-1226; discussion 1227.
19. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien P-A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg.* 2004;240:1026-1027.
20. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, et al. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8502-8514.
21. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, et al. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med.* 2012;26:551-558.
22. Huang Y-Y, Lee P-I, Liu M-C, et al. A General Cutoff Level Combined With Personalized Dynamic Change of Serum Carcinoembryonic Antigen Can Suggest Timely Use of FDG PET for Early Detection of Recurrent Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e465-e469.
23. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:501-513.
24. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:825-836.
25. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2224-2231.
26. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, et al. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;113:158-165.
27. Zhang C, Tong J, Sun X, et al. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;131:2604-2611.
28. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, et al. The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1391-1399.
29. Shady W, Kishore S, Gavane S, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. *Eur J Radiol.* 2016;85:1224-1231.
30. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, et al. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for

- prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1202-1208.
31. Soydal C, Kucuk ON, Gecim EI, et al. The prognostic value of quantitative parameters of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of response to internal radiation therapy with yttrium-90 in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34:501-506.
 32. Weber M, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1682-1699.
 33. Sagawa T, Sato Y, Nagashima H, et al. Hilar/mediastinal and cutaneous drug-induced sarcoidosis-like reaction associated with immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer: a case report. *Front Immunol*. 2023;14:1203621.
 34. Aedma SK, Chidharla A, Kelting S, Kasi A. Oxaliplatin-associated sarcoid-like reaction masquerading as recurrent colon cancer. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e229548.
 35. Gounaris I, Ahmad A. Capecitabine-induced cerebellar toxicity in a patient with metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;16:277-279.
 36. Chen J, Du F, Hu B, et al. Severe Cardiotoxicity in a Patient with Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *Anticancer Res*. 2017;37:4557-4561.
 37. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
 38. Hayman AV, Halverson AL. Anal carcinoma. *Clin Scenar Surg Decis Mak Oper Tech*. Published Online. 2024:226-228.
 39. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017;90:20170370.
 40. Sena Y, Matsumoto S, Silman C, et al. Physiological 18F-FDG uptake in the normal adult anal canal: evaluation by PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2020;34:538-544.
 41. Vos D, Wang M, Ramaiya S, et al. Anorectal pathology in the HIV population: a guide for radiologists. *Abdom Radiol (New York)*. 2022;47:1762-1774.
 42. Kim BS. The 18F-FDG PET/CT finding of a condyloma acuminata mimicking primary anorectal carcinoma in an HIV-infected patient. *Clin Nucl Med*. 2013;38(10):e402-e403.
 43. Mirshahvalad SA, Mesci A, Murad V, et al. [18F]-FDG PET in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;51:258-277.
 44. Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3574-3581.
 45. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, et al. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol*. 2017;90:20160764.
 46. Bailleux C, Zwarthoed C, Evesque L, et al. Prognostic impact of post-treatment FDG PET/CT in anal canal cancer: A prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2023;188:109905.
 47. Baum RP, Hertel A, Lorenz M, et al. 99Tcm-labelled anti-CEA monoclonal antibody for tumour immunoscintigraphy: first clinical results. *Nucl Med Commun*. 1989;10:345-352.
 48. Wong JYC, Yamauchi DM, Adhikarla V, et al. First-In-Human Pilot PET Immunoimaging Study of 64Cu-Anti-Carcinoembryonic Antigen Monoclonal Antibody (hT84.66-M5A) in Patients with Carcinoembryonic Antigen-Producing Cancers. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;38:26-37.
 49. Li L, Lin X, Wang L, et al. Immuno-PET of colorectal cancer with a CEA-targeted [68 Ga]Ga-nanobody: from bench to bedside. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3735-3749.
 50. Schoffelen R, Boerman OC, Goldenberg DM, et al. Development of an imaging-guided CEA-pretargeted radionuclide treatment of advanced colorectal cancer: first clinical results. *Br J Cancer*. 2013;109:934-942.
 51. Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res*. 2007;13:986-993.
 52. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6329-6337.
 53. van Helden EJ, Elias SG, Gerritse SL, et al. [89Zr]Zr-cetuximab PET/CT as biomarker for cetuximab monotherapy in patients with RAS wild-type advanced colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:849-859.
 54. Menke-van der Houven van Oordt CW, Gootjes EC, Huisman MC, et al. 89Zr-cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6:30384-30393.
 55. Lee TS, Song IH, Shin J II, et al. PET Imaging Biomarkers of Anti-EGFR Immunotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Models. *Cells*. 2018;7:187.
 56. Han Z-W, Lyv Z-W, Cui B, et al. The old CEACAMs find their new role in tumor immunotherapy. *Invest New Drugs*. 2020;38:1888-1898.
 57. Cuda TJ, Riddell AD, Liu C, et al. PET Imaging Quantifying (68) Ga-PSMA-11 Uptake in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61:1576-1579.
 58. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009;40:1754-1761.
 59. Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorothymidine PET/CT for primary colorectal cancer and its lymph node metastasis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1223-1232.
 60. Hong YS, Kim HO, Kim K, et al. 3'-Deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET for the early prediction of response to leucovorin, 5-fluorouracil, and oxaliplatin therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1209-1216.

61. Erol Fenercioğlu Ö, Beyhan E, Şahin R, et al. The potential role of 68Ga-FAPi-04 PET/CT for screening malignancy in suspected colonic lesions. *Nucl Med Commun*. 2023;44:896-899.
62. Erol Fenercioğlu Ö, Yarıkkaya E, Beyhan E, et al. Role of 68 Ga-FAPi PET/CT in Screening Malignancy of Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Nucl Med*. 2023;48:e141-e142.
63. Chen L, Zhong X, Li L, et al. [68Ga]Ga-FAPi-04 PET/CT on assessing Crohn's disease intestinal lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1360-1370.
64. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, et al. Comparison of 68Ga-DOTA-FAPi and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol*. 2021;142:109867.
65. Zhuang Z, Zhang Y, Yang X, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performance between (68)Ga-FAPi-04 PET/CT and (18)F-FDG PET/CT in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (New York)*. Published online April 2024.
66. Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of 68ga-FAPi pet/ct for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: First clinical experience. *J Nucl Med*. 2020;61:1331-1336.
67. He J, Wang Q, Zhang Y, et al. Preoperative prediction of regional lymph node metastasis of colorectal cancer based on 18F-FDG PET/CT and machine learning. *Ann Nucl Med*. 2021;35:617-627.
68. Lv L, Xin B, Hao Y, et al. Radiomic analysis for predicting prognosis of colorectal cancer from preoperative 18F-FDG PET/CT. *J Transl Med*. 2022;20:66.
69. Heringer VCCR, Mendes MCS, Amorim BJ, et al. Artificial Intelligence To Evaluate Metabolic Tumor Burden In Primary Staging Of Rectal Cancer With 18F-FDG PET/CT. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46:3-4.