



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА

*Оливера Иванов*

**Вредност позитронске емисионе томографије-компјутеризоване  
томографије у иницијалном одређивању стадијума  
колоректалног карцинома**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Марко Ерак  
Виши научни сарадник Јасна Михаиловић

Нови Сад, 2014. године

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**НАЗИВ ФАКУЛТЕТА \_\_Medicinski**  
**fakultet\_\_\_\_\_**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Olivera Ivanov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Marko Erak, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu Viši naučni saradnik Jasna Mihailović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	“Vrednost pozitronske emisione tomografije- kompjuterizovane tomografije u inicijalnom određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma”
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2014.

Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 9; broj stranica 108; broj slika 4; broj grafikona 13; broj tabela 12; broj referenci 97, broj priloga 2.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Kolorektalne neoplazme; karcinom; pozitron emisiona tomografija i kompjuterizovana tomografija; stadijumi neoplazme
UDK	616.348/.351-006.6-073
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Kolorektalni karcinom je treća po redu maligna bolest po broju novoobolelih u svetskoj populaciji, posle karcinoma pluća i dojke. Petogodišnje preživljavanje od kolorektalnog karcinoma u SAD-u je 59-66%, u zemljama Zapadne Evrope oko 60% a u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini 27%. U razvijenim zemljama se sprovode skrining programi koji omogućavaju rano otkrivanje malignih bolesti, međutim, u Srbiji takav program ne postoji. Stoga je potrebno iznaći nove načine u inicijalnom menadžmentu obolelih od ove bolesti, koji će indirektno povećati njihovo preživljavanje. Jedan od načina je primena što savremenijih dijagnostičkih metoda koji će precizno definisati stadijum. PET-CT je imidžing metoda koja poslednjih godina zauzima značajno mesto u određivanju stadijuma malignih bolesti i dijagnostikovanju recidiva. Fuzionisanjem skenova PET-a i CT-a dobija se PET-CT slika koja prikazuje funkcionalno stanje pojedinih tkiva i organa (PET) sa anatomskim detaljima (CT).</p> <p>Cilj istraživanja je bio da se utvrdi vrednost PET-CT pregleda u određivanju stadijuma KRK kao i u planiranju radioterapije. Nakon pregleda, pacijenti su ili operisani ili podvrgnuti planiranju radioterapije. Kod operisanih pacijenata poredilo se određivanje stadijuma PET-CT pregledom i PH metodom. Utvrđeno je da kod određivanja T stadijuma ne postoji statistički značajna razlika u</p>

	<p>određivanju stadijuma KRK između navedene dve metode odnosno da je senzitivnost za ovaj parameter 90,7%. PET-CT pregled ima nisku senzitivnost za procenjivanje proboja mezorektalne fascije koja iznosi 77,3%. U određivanju N stadijuma, PET-CT pregled se pokazao kao visokosenzitivian (85,8%). Od 4 pacijenta kod kojih su dijagnostikovane metastatske lezije jetre, kod svih su one i patohistološki verifikovane što predstavlja 100% tačnost. Kod poređenja planiranja radioterapije na osnovu PET-CT pregleda i samo CT simulatora, za GTV meru, ova vrednost je u grupi pacijenata kod kojih je planiranje vršeno nakon fuzije CT i PET-CT slike bila za 65,5% manja u odnosu na retrospektivnu grupu kod koje je planiranje vršeno samo na osnovu CT pregleda. Za CTV volumene, dobijena je statistički značajna razlika u poređenju prospektivne i retrospektivne grupe u smislu manjih volumena u prvoj grupi. Kod poređenja PTV volumena, nije dobijena statistički značajna razlika. Takođe, kada se poredila doza zračenja koju su primili organi od rizika (m.bešika i glave femura), dobijeno je da su statistički značajno manje doze primili navedeni organi u prospektivnoj grupi, kada se planiranje vršilo pomoću PET-CT slajsova. Naši rezultati pokazuju da bi kod dve trećine pacijenata došlo do promene u terapijskom modalitetu kada bi svaki pacijent inicijalno, pre bilo kakve terapije bio podvrgnut PET-CT pregledu.</p> <p>Istraživanjem je potvrđena hipoteza da primena PET-CT pregleda ima značaja u inicijalnom određivanju stadijuma KRK kod većine pacijenata (96,3% pacijenata). Takođe je potvrđeno da ova metoda ima veliku vrednost u planiranju radioterapije smanjujući ozračivanje zdravih tkiva i poboljšavajući kvalitet terapije tumora.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof.dr Slavica Knežević Ušaj, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za patologiju, Institut za onkologiju Vojvodine  član: Prof.dr Andrija Golubović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine  član: Prof.dr Tomislav Petrović, vanredni profesor, Medicinski fakultet

	<p>Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Prof.dr Marko Erak, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Zavod za radioterapiju, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Emeritus,prof.dr Branimir Gudurić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</p>
--	---

**University of Novi Sad**  
**Faculty**  
**Key word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD
Author: AU	Olivera Ivanov
Mentor: MN	Prof.dr Marko Erak Senior research fellow Jasna Mihailović
Title: TI	“Importance of positron emission tomography-computed tomography examination in initial

	colorectal cancer staging”
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Physical description: PD	9 chapters, 108 pages, 4 pictures, 13 graphs, 12 tables, 97 references, 2 appendix
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Oncology
Subject, Key words SKW	Colorectal Neoplasms;Carcinoma;Positron Emission Tomography and Computed Tomography;Neoplasm staging
UC	616.348/.351-006.6-073
Holding data: HD	Library of Medical faculty
Note: N	
Abstract: AB	Colorectal carcinoma is third malignant disease by the frequency of appearance worldwide, following lung and breast cancer. Five-year survival from colorectal cancer is 59-66% in the USA, 60% in Western Europe and 27% in Region of Vojvodina. In developed countries, screening programs that provide early detection of the malignancies are in use, but in Serbia such program doesn't exist. Therefore, upgrading of the initial colorectal cancer

	<p>management is necessary in order of survival benefit. Accurate preoperative staging is essential in determining the optimal therapeutic procedures and planning for individual patients. Advances in imaging technology have raised interest in the potential role of PET-CT examination for staging of colorectal cancer. By PET and CT scan fusion, functional and anatomical informations are both provided.</p> <p>Aim of this study was to evaluate PET-CT examination in colorectal cancer staging and radiotherapy planning. After examination, patients underwent surgery or radiotherapy. In operated group, histopathological examination was the reference standard. Analysing the use of PET-CT in T stage evaluation our results showed high sensitivity of 90,7%. PET-CT examination has low sensitivity in analyzing mesorectal fascia involvement (77,3%). It was showed that PET-CT is very sensitive in N staging (85,8%). Four of the patients had liver metastases on PET-CT, and all of them were histopathologically confirmed, so the accuracy of M staging was 100%. In radiotherapy planning comparison, for GTV measure, we concluded that PET-CT planning provide 65,5% less tumor irradiated volume compared with CT planning. For CTV volumes, our results show that there is statistically significant difference between prospective and retrospective group with smaller volumes in the first group. In PTV volume comparison, the difference wasn't statistically significant. Also, when we compared doses that received organs of risk (bladder, femoral heads), we got statistically significant differences which means that less doses patients received in prospective group where planning was performed with PET-CT scans. Our results show that after initial PET-CT examination therapy modality changes in two thirds of the patients. This study confirmed the hypothesis that PET-CT has an impact on initial colorectal cancer staging in most of the patients (96,3% of the patients). Also, this examination has a great value in radiotherapy planning because it decreases radiation of the healthy tissue and provides better quality of tumor therapy.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof.dr Slavica Knežević Ušaj, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of pathology, Oncology institute of Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Andrija Golubović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of operative oncology, Oncology institute of Vojvodina</p>

	<p>member: Prof.dr Tomislav Petrović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of operative oncology, Oncology institute of Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Marko Erak, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of radiotherapy, Oncology institute of Vojvodina</p> <p>member: Emeritus,prof.dr Branimir Gudurić, PhD, Medical faculty University of Novi Sad</p>
--	--



## **SADRŽAJ**

### **1.UVOD**

#### **1.1.Kolorektalni karcinom**

##### **1.1.1.Epidemiloški podaci**

##### **1.1.2.Postavljanje dijagnoze i određivanje stadijuma**

##### **1.1.3.Prognostički parametri**

##### **1.1.4.Dijagnostičke metode**

###### **1.1.4.1.Transrektalni ultrazvuk**

###### **1.1.4.2.Magnetna rezonanca**

###### **1.1.4.3.Pozitronska tomografija**

###### **1.1.4.4.Kompjuterizovana tomografija**

#### **1.2. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET-CT)**

##### **1.2.1. PET-CT pregled sa 18-F- Fluorodeoksiglukozom**

##### **1.2.2. PET-CT kolonografija**

##### **1.2.3.PET-CT u evaluaciji limfnih nodusa**

##### **1.2.4.PET-CT u evaluaciji hepatičnih metastaza**

##### **1.2.5.PET-CT u evaluaciji ekstrahepatičnih metastaza**

##### **1.2.6. Značaj PET-CT pregleda u detekciji lokalnog recidiva kolorektalnog karcinoma**

##### **1.2.7. Lažno pozitivni nalazi**

##### **1.2.8. Lažno negativni nalazi**

#### **1.3.Terapija kolorektalnog karcinoma**

##### **1.3.1.Radioterapija kolorektalnog karcinoma**

###### **1.3.1.1.Planiranje radioterapije**

###### **1.3.1.2. Tehnike fuzije skenova različitih imidžing metoda**

###### **1.3.1.3. Neželjeni efekti radioterapije karcinoma rektuma**

### **2.CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

### **3.METODOLOGIJA RADA**

### **4.METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA**

### **5. REZULTATI**

- 5.1. Demografska statistika**
- 5.2. Određivanje T stadijuma**
- 5.3. Određivanje N stadijuma**
- 5.4. Određivanje M stadijuma**
- 5.5. Operacija**
- 5.6. Poređenje nalaza za T stadijum**
- 5.7. Poređenje nalaza za N stadijum**
- 5.8. Dijagnostičke vrednosti PET-CT pregleda**
- 5.9. Planiranje radioterapije**
- 5.10. Poređenje planiranja radioterapije**
- 5.11. Poređenje doza organa od rizika**
- 5.12. Promena u terapiji**

## **6. DISKUSIJA**

## **7. ZAKLJUČCI**

## **8. PRILOZI**

## **9. LITERATURA**

*Doktorsku disertaciju posvećujem svom suprugu Dejanu*

*„Ne verujte rečima ni svojim, ni tuđima,  
Verujte samo delima i svojim, i tuđim.“*

*L.N.Tolstoj*

**SPISAK SKRAĆENICA PREMA REDOSLEDU POJAVLJIVANJA U  
TEKSTU**

<b>KRK</b>	<b>Kolorektalni karcinom</b>
<b>APV</b>	<b>Autonomna Pokrajina Vojvodina</b>
<b>TNM</b>	<b>Klasifikacija tumora prema anatomskoj proširenosti bolesti u odnosu na osnovne karakteristike:</b>  <b>T-lokalna uznapređovalost tumora</b> <b>N-limfonodalno širenje</b> <b>M-metastaze</b>
<b>TRUS</b>	<b>Transrektalni ultrazvuk</b>
<b>MR</b>	<b>Magnetna rezonanca</b>
<b>PET</b>	<b>Pozitronska emisiona tomografija</b>
<b>CT</b>	<b>Kompjuterizovana tomografija</b>
<b>PET-CT</b>	<b>Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija</b>
<b>FDG</b>	<b>2-deoksi-2-[18F] fluoro-D-glukoza</b>
<b>SUV</b>	<b>“Standardized uptake value”</b>
<b>TME</b>	<b>Totalna mezorektalna ekscizija</b>
<b>CEA</b>	<b>Karcinoembrionalni antigen</b>
<b>IORT</b>	<b>Intraoperativna radioterapija</b>
<b>GTV</b>	<b>“Gross tumor volume”</b>
<b>CTV</b>	<b>“Clinical tumor volume”</b>
<b>PTV</b>	<b>“Planning target volume”</b>
<b>PH</b>	<b>Patohistološki</b>

<b>ECOG</b>	<b>“Eastern Cooperative Oncology Group “</b>
<b>NCCN</b>	<b>“National Comprehensive Cancer Network”</b>
<b>RIT</b>	<b>Radioterapijski informacijski sistem</b>
<b>ICRU</b>	<b>International Commission on Radiation Units and Measurements</b>
<b>BEV</b>	<b>Beam Eye View</b>
<b>DRR</b>	<b>Digitalno Rekonstruisana Radiografija</b>
<b>DVH</b>	<b>Dose Volume Histogram</b>
<b>RTOG</b>	<b>Radiotherapy Oncology Group</b>

## **1. UVOD**

### **1.1. Kolorektalni karcinom**

U proteklim decenijama tehnološki napredak je otvorio nove mogućnosti u dijagnostici i terapiji kolorektalnog karcinoma (KRK). Ove procedure zahtevaju velika finansijska sredstva od zdravstvenih ustanova i države, te KRK predstavlja značajan zdravstveni problem. Veliki je izazov da se u širokom spektru dijagnostičkih sredstava odabere najadekvatnije, odnosno, metoda koja će najbrže i najtačnije omogućiti određivanje stadijuma bolesti. Svetski priznati onkološki protokoli se preispituju svaki put kada se uvodi nova dijagnostička metoda. Pristup lečenju onkološkog pacijenta treba da bude prema usvojenim preporukama onkološkog protokola, međutim, u praksi je neophodan individualistički pristup u onkološkom tretmanu.

#### **1.1.1. Epidemiološki podaci**

Kolorektalni karcinom je treća po redu maligna bolest po broju novoobolelih u svetskoj populaciji, posle karcinoma pluća i dojke (1). Broj novoobolelih od kolorektalnog karcinoma u svetu na godišnjem nivou je 1 235 000 prema podacima iz 2008. godine. 664 000 novoobolelih je bilo muškog, a 571 000 ženskog pola (1). Prema podacima GLOBOCAN iz 2012, broj novoobolelih u svetu na godišnjem nivou je 1 360 000, od čega 746 000 muškaraca i 614 000 žena (2). Godišnje 610 000 ljudi svetske populacije završi letalno zbog posledica kolorektalnog karcinoma, prema podacima iz 2006. godine, međutim, godišnji broj umrlih se do 2012. godine povećao na 694 000 (2). Kolorektalni karcinom je nešto učestaliji kod muškog pola i kod istog ima nešto lošiju prognozu.

Na nivou Republike Srbije ne postoji jedinstven Registar za maligne bolesti, već poseban za Autonomnu Pokrajinu Vojvodinu (APV) a poseban za Centralnu Srbiju. Na

osnovu analiza Registra za rak APV, u prethodne tri decenije se beleži porast stopa incidencije i mortaliteta od karcinoma debelog creva i ove stope su 2-3 puta veće u Vojvodini u odnosu na razvijene zemlje. Petogodišnje preživljavanje od kolorektalnog karcinoma u SAD-u je prema podacima Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo iz 2003. godine 59-66%, u zemljama Zapadne Evrope oko 60% (2003.) a u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini 27% (2000.). Prema podacima iz 2010. godine, broj novoobolelih od KRK u APV bio je 1310, od čega 740 muškaraca i 570 žena (3). Iste godine u APV letalno je završilo 452 muškarca i 292 žene, ukupno 744 obolelih. Približno 30% pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma ima tumor lokalizovan na rektumu (4).

U razvijenim zemljama se sprovode skrining programi koji omogućavaju rano otkrivanje malignih bolesti. Zahvaljujući dijagnostikovanju bolesti u ranom stadijumu, lečenje je uspešnije i većina razvijenih zemalja je postigla smanjenje mortaliteta od kolorektalnog karcinoma i povećala stopu preživljavanja. Ukupno jednogodišnje preživljavanje u SAD-u iznosi 82%. Petogodišnje preživljavanje za lokalizovanu bolest je 90%, 68% kada postoji regionalna proširenost i 10% kada postoje udaljene metastaze (5). Sprovedenim randomiziranim studijama je pokazano da se u zemljama sa razvijenim skrining programom mortalitet kod kolorektalnog karcinoma smanjio za 16% (6). U Srbiji za sada ne postoji skrining program za kolorektalni karcinom na nivou države, mada se sprovode pilot projekti na nivou pojedinih opština. Zbog toga je potrebno iznaći nove načine u inicijalnom dijagnostičkom algoritmu kod obolelih od ove bolesti, koji će indirektno povećati njihovo preživljavanje. Jedan od načina je primena što savremenijih dijagnostičkih metoda koji će precizno definisati stadijum na samom početku lečenja.

### **1.1.2. Postavljanje dijagnoze i određivanje stadijuma**

Patohistološka dijagnoza kolorektalnog karcinoma se najčešće postavlja nakon biopsije promene prilikom kolonoskopskog pregleda. Optička kolonoskopija je referentni standard u detekciji tumora i uzimanju tkivnog uzorka (7). Međutim, kolonoskopija pruža informaciju samo o endoluminalnom stanju creva dok je za potpuno određivanje



stadijuma potrebna i informacija o statusu limfnih čvorova i prisustvu udaljenih metastaza.

Postoji nekoliko klasifikacija kolorektalnog karcinoma, a najčešće su u upotrebi Dukes-ova, Astler-Coller-ova i tumor-node-metastases (TNM) klasifikacija (prilog 1). TNM klasifikacija je utvrđena od strane Američkog Udruženja Komiteta za Karcinome (American Joint Committee on Cancer- AJCC [TNM]) i podrazumeva određivanje lokalne ekstenzije bolesti (T), metastaza u limfnim nodusima (N) i prisustva udaljenih metastaza (M). Kolorektalni karcinom je podeljen na četiri stadijuma na osnovu TNM klasifikacije (8).

Inicijalno određivanje stadijuma bolesti je esencijalno kod pacijenata kod kojih je verifikovan kolorektalni karcinom jer je određivanje stadijuma osnovni prediktor krajnjeg ishoda maligne bolesti (9). Na osnovu procene stadijuma, donosi se odluka o najadekvatnijoj terapiji koja će biti primenjena. Približno 80% pacijenata se nalazi u stadijumu II ili III kada se prvi put jave sa dijagnozom kolorektalnog karcinoma, što se odnosi i na zemlje sa razvijenim skrining programom (10).

### **1.1.3. Prognostički parametri**

Ishod lečenja obolelih od kolorektalnog karcinoma direktno zavisi od ektramuralne proširenosti tumora, prisustva limfonodalnih i udaljenih metastaza (11). Status limfnih čvorova je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora. Adekvatno određivanje N stadijuma je veliki izazov u preoperativnoj evaluaciji karcinoma kolona i rektuma. Dokazano je da je preživljavanje lošije ako postoje metastaze u limfaticima i neophodno ih je uključiti u zračno polje kod radioterapije (12). Da bi se adekvatno odredio njihov status, potrebno je prilikom operacije ekstirpirati minimalno 12 limfnih nodusa, što je usvojeno kao “zlatni standard” limfadenektomije (12,13,14,15). Mišljenja su i dalje kontraverzna o tome da li treba primeniti adjuvantnu terapiju ukoliko su limfni nodusi negativni. Karcinom rektuma ima lošiju prognozu od karcinoma kolona i u

hirurškoj praksi se ekstirpira manji broj limfatika kod operacija rektuma. Zato je preporučljivo primeniti agresivniji adjuvantni tretman u odnosu na karcinom kolona (12).

Prisustvo hepatičnih i ekstrahepatičnih metastaza je veoma značajan prognostički faktor kod obolelih od kolorektalnog karcinoma. Inicijalna i što ranija dijagnostika ovih promena direktno utiče na ishod lečenja (16). Smatra se da dve trećine obolelih završi letalno kao posledica prisustva metastaza u jetri. Napretkom hirurškog lečenja, odnosno kombinovanog onkološkog tretmana koju uključuje preoperativnu hemioradioterapiju, petogodišnje preživljavanje je značajno povećano sa 30 na 58% (17).

Recidiv kolorektalnog karcinoma se uprkos savremenim pristupima lečenju javlja kod 40%-50% pacijenata nakon kurativne resekcije. Najčešće lokalizacije su jetra, pluća i lokoregionalno (18). Recidiv se javlja kod dve trećine pacijenata u prve dve godine nakon operacije i to češće kod karcinoma rektuma (9).

#### **1.1.4. Dijagnostičke metode**

U određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma se koriste sledeće dijagnostičke metode koje omogućavaju vizualizaciju telesnih struktura (imidžing metode): transrektalni ultrazvuk (TRUS), magnetna rezonanca (MR), kompjuterizovana tomografija (CT), pozitronska emisiona tomografija (PET) i u novije vreme pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET-CT). One imaju ključnu ulogu u dijagnostici i određivanju terapije pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma (16). Cilj je da se na najprecizniji mogući način odredi lokalizacija tumora, karakteristike primarne lezije, stadijum bolesti, a u daljem toku i da se proceni terapijski odgovor i pravovremeno dijagnostikuje recidiv bolesti. U većini onkoloških centara u zemljama u razvoju, a čak i u razvijenim zemljama CT pregled se koristi za procenu proširenosti bolesti, kako preoperativno tako i u daljem praćenju pacijenta. Spiralni CT i TRUS su do sada najčešće korišćeni kao rutinske metode u inicijalnoj evaluaciji kolorektalnog

karcinoma, prvenstveno karcinoma rektuma (10). Magnetna rezonanca se danas koristi u tu svrhu u razvijenijim onkološkim centrima.

Anatomski tj. morfološki imidžing daje informacije tek kada lezija dostigne detektabilnu veličinu. Uvođenjem PET-a, kao metode zasnovane na funkcionalnom imidžingu, u dijagnostičku praksu, povećala se senzitivnost detektovanja malignih promena u onkologiji (16,19,20). Međutim, zahvaljujući fiziološkom nakupljanju radiofarmaka u želucu, crevima, bubrezima, ureterima i bešici, specifičnost PET-a je ostala niska. Dodavanje CT-a u kombinovanu metodu PET-CT je omogućilo fuziju dve slike i široku primenu u dijagnostici, određivanju stadijuma i menadžmentu onkoloških pacijenata, povećavajući specifičnost u odnosu na PET i smanjujući broj lažno pozitivnih nalaza (21,22).

#### 1.1.4.1. Transrektalni ultrazvuk

Klinička primena TRUS-a u određivanju karcinoma rektuma je prvi put publikovana 1985. godine kada su autori Hildebrandt i Feifel predložili ultrazvučnu klasifikaciju koja je u korelaciji sa TNM klasifikacijom (23). Uvođenjem rektalne ultrazvučne sonde kroz anus, prikazuje se zid analnog kanala i rektuma i određuje se da li postoji njegova infiltracija. Perirektalni limfatici se ukoliko su metastatski izmenjeni mogu vizualizovati kao hipoehogene jasno ograničene ovalne promene, međutim i takvi nodusi mogu biti samo reaktivno inflamatorno izmenjeni. Prednosti ove metode su što je jednostavna za izvođenje, dostupna, jeftina i bezbolna. Pregled traje kratko i ne zahteva posebnu pripremu pacijenta. Sa velikom preciznošću se mogu odrediti T1 i T2 stadijumi, međutim, proboj u perirektalno masno tkivo i okolne organe se ne mogu jasno odrediti. Tačnost u određivanju stadijuma karcinoma rektuma (T1,T2) se u zavisnosti od autora kreće od 60-95% (24). Takođe, kod ove metode se određivanje nižeg stadijuma nego što je zaista (*understaging*) javlja u 10-20% pacijenata što predstavlja u daljem toku rizik od neadekvatnog odabira terapije 37. Najveći nedostatak ove metode je što je zavisna od izvođača, te je potrebno veliko iskustvo da bi se adekvatno izvršilo određivanje stadijuma. Takođe, TRUS ne može da vizualizuje mikrometastaze koje su česte kod

karcinoma rektuma (NCCN). Tačnost TRUS-a u detekciji perirektalnih metastatskih limfnih nodusa prema literaturi iznosi 65-75% (24). Nodusi manji od 2 mm i lokalizovani u opturatornoj jami se ne mogu vizualizovati ovom metodom (24). Metastaze u limfnim nodusima se smatraju najznačajnijim prognostičkim faktorom kolorektalnog karcinoma i standardna terapija za pacijente sa pozitivnim limfaticima je neoadjuvantna hemioradioterapija (25). Zbog toga se TRUS ne preporučuje kao metoda za inicijalno određivanje stadijuma.

#### 1.1.4.2. Magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca je nejonizujuća tehnika visoke rezolucije sa odličnim tkivnim kontrastom (26). Za sada se smatra superiornom dijagnostičkom metodom za većinu patoloških stanja i kao neinvazivna i nejonizujuća tehnika ima veliku prednost. Predstavlja „zlatni standard“ u preoperativnoj evaluaciji pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma. Dve najznačajnije karakteristike MR su jasno definisanje malignog tkiva u odnosu na sloj muskularis propria i jasna delineacija mezorektalne fascije koja formira cirkumferentnu resekcionu marginu kod izvođenja totalne mezorektalne ekscizije, odnosno, precizno određivanje T stadijuma (27). Određivanje N stadijuma nije toliko precizno imajući u vidu da je odbačeno mišljenje da se limfni nodus veći od 1 cm proglašava maligno izmenjenim. Udaljene metastaze se prikazuju na MR sa različitom tačnošću u zavisnosti od tehnike pregleda, lokalizacije, veličine i iskustva izvođača. Tačnost MR imidžinga u određivanju N stadijuma iznosi 43-85% (26,27,28). MR je najbolja dijagnostička metoda koja se do sada koristila u detekciji recidiva karcinoma kolona i rektuma (26,27,28,29,30). Međutim, ostaje problem što je recidiv teško razlikovati od postiradijacione fibroze i ožiljnih promena i u tom kontekstu je započela primena PET-CT pregleda u dijagnostikovanju recidiva kolorektalnog karcinoma. Najnovija dijagnostička metoda u svetu je kombinacija PET-a i MR u PET-MR skener. Potrebne su brojne prospektivne randomizirane studije i meta-analize da bi se definisala primena ove metode, njene prednosti i nedostaci. Za sada, ni jedna dijagnostička metoda nije zvanično superiornija od magnetne rezonance.

#### 1.1.4.3. Pozitronska emisiona tomografija

Savremeni PET skeneri su konstruisani 1975. godine, kada su napravljeni detektori koji su postavljeni u krug oko pacijenta čime su omogućeni transverzalni skenovi (5). Pozitron je pozitivno naelektrisan elektron koji kada se emituje iz radioaktivnog jezgra nakon kratkog puta gubi svu energiju. Tada se spaja sa niskoenergetskim elektronom pri čemu se oslobađa energija u vidu fotona (511 keV). Ovaj proces se naziva anihilacija i njime se dva fotona oslobode pod uglom od 180 stepeni. Svaki ovakav događaj se registruje pomoću 2 detektora, jedan naspram drugog, takođe pod uglom od 180 stepeni. Prostorna rezolucija imidžing sistema je određena dimenzijama detektora ali i putem koji pozitron pređe pre anihilacije-što je u tkivu najčešće manje od 0,5 mm. U PET skeneru postoje brojni detektori poređani u multiple prstenove. Oni funkcionišu kao scintilacioni detektori i dugo vremena se u tu svrhu koristio bizmut-germanat dok su se kasnije počeli koristiti i lutecijum- oksiertosilikat i gadolinijum- oksiertosilikat (5). U zavisnosti od postavljanja prstenova u detektoru, mogu se dobiti 1D,2D i 3D slike. Svakim procesom anihilacije agažovana su dva detektora čije se koordinate beleže i formiraju sinogram. Svaki sinogram se konvertuje u planarne projekcije, odnosno u sliku (5).

PET omogućava *in vivo* vizualizaciju metabolizma glukoze i njegovu kvantifikaciju. Pokazala se kao odlična dijagnostička metoda u onkologiji. Prve studije su dokazale njegovu vrednost u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma a potom i značajni učinak u inicijalnom određivanju stadijuma, proceni agresivnosti tumora i evaluaciji odgovora na terapiju (31,32) U proceni zahvaćenosti limfatika kod kolorektalnog karcinoma, PET ima nisku senzitivnost (29-37%) a visoku specifičnost (83-96%) sa visokom stopom lažno negativnih rezultata zbog ograničene prostorne rezolucije (25). Problem je nemogućnost razlikovanja primarnog tumora i najbližih limfnih nodusa naročito ako je primarna lezija glomazna, masivna („bulky“ tumor) (25). Tačnost PET-a u detekciji pelvičnog recidiva kreće se od 74-96% a za jetrene i plućne metastaze procenti se kreću od 93-99% (10). Lažno pozitivni nalazi PET-a se mogu javiti

kod benignih tumora nadbubrežne žlezde, zatim kod koštanih metastaza ili degenerativnih promena. Takve lezije se mogu proglasiti metastatskim limfnim nodusom (33). PET ima nisku senzitivnost za dijagnostikovanje plućnih lezija manjih od 1 cm kao i za sklerotične koštane metastaze (34). Takođe se teško vizualizuju lezije jetre manje od 1 cm. PET ima nisku senzitivnost u detekciji peritonealnih metastaza, kao i druge dijagnostičke metode (35,36).

#### 1.1.4.4. Kompjuterizovana tomografija

PET tehnologija ima veliki nedostatak- nedovoljno prikazanih anatomskih detalja. Inkorporirajući CT u kombinovanu metodu, omogućava se visoka prostorna rezolucija (1 mm) i visok kvalitet slika. CT tehnologija je počela da se primenjuje u medicini 1970-ih godina kada su Hounsfield i Ambrose predstavili tomografski skener sa kompjuterizovanim tubusom X-zraka koji je koristio rekonstrukcione algoritme koje je otkrio McCormack (5). Svoju primenu metoda je našla kako u dijagnostici tako i u terapiji-u planiranju radijacionog tretmana. Ova dijagnostička metoda predstavlja najšire korišćenu metodu u evaluaciji pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma. Najveći broj zdravstvenih ustanova u zemljama u razvoju koristi CT kao dijagnostičku metodu, jer nije u mogućnosti da sprovodi preglede magnetnom rezonancom. Tačnost u određivanju stadijuma kolorektalnog kacinoma se kreće od 64-81% (25,37,38). Senzitivnost u detekciji metastatskih limfnih nodusa se u različitim studijama kreće od 22-84% (25). Morfološke karakteristike nodusa kao što su veličina, atenuacija i broj nisu validni kriterijumi u određivanju da li je nodus maligno izmenjen ili reaktivno inflamiran (25). Nakon određenog vremenskog perioda od završetka zračne terapije (4-6 meseci), često se kao posledica inflamatorne reakcije javlja zadebljanje mezorektalne fascije i fibrozna masa koja se na CT-u ne može razlikovati od tumorskog recidiva (39). Takođe, nakon operacije menjaju se anatomski odnosi organa male karlice koji se pomeraju posteriorno i veliki je značaj njihovog preciznog morfološkog pozicioniranja za delineaciju kod zračne terapije, što CT pregled ne može adekvatno da obezbedi. Naime, drenaža donje trećine rektuma se vrši direktno u sistemski i portni venski sistem, te ovi tumori imaju najlošiju prognozu sa petogodišnjim preživljavanjem bez recidiva bolesti

samo 28%. Prisustvo pozitivnih limfatika u maloj karlici nakon neoadjuvantne terapije i operacije nisko lokalizovanih karcinoma rektuma direktno diktira prognozu bolesti. Izuzetno je velik značaj inicijalne dijagnostike statusa limfnih nodusa kod grupe pacijenata sa ovakvim tumorom (10).

CT pregled ne može da razlikuje sa velikom tačnošću T1 i T2 tumore (25). Ekstenzija tumorskog tkiva u perikolično masno tkivo je krucijalni kriterijum progresije T2 u T3 stadijum (25). Na CT-u se prikazuje kao uska traka malignog tkiva, međutim, identičnu sliku mogu dati i peritumorska fibroza i inflamacija tako da tada dolazi do postavljanja većeg stadijuma nego što zapravo jeste (*up-staging*). U detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma se smatra da može da se koristi i nisko-dozni CT (70mA) za razliku od inicijalnog određivanja stadijuma, kada se preporučuje visokodozni CT sa kontrastom. U većini onkoloških centara i dalje postoji otpor prema ovakvom protokolu (39). Kompjuterizovana tomografija se ne preporučuje kao metoda za praćenje operisanih pacijenata i nakon hemioradioterapije zbog niske senzitivnosti i specifičnosti u detekciji recidiva (40). Tada se javlja visoka stopa lažno pozitivnih nalaza za plućne lezije i visoka stopa lažno negativnih nalaza za ekstrahepatične intraabdominalne lezije (28).

## **1.2. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija**

Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET-CT) je dijagnostička metoda koja je počela da se primenjuje u medicini 2000. godine i koja je našla svoju primenu prvenstveno u neurologiji i kardiologiji a potom i u onkologiji (41). PET-CT je imidžing metoda koja poslednjih godina zauzima značajno mesto u određivanju stadijuma malignih bolesti i dijagnostikovanju recidiva. Prototip PET-CT skenera je izumeo i prvi predstavio David Townsend sa svojim timom 1999.godine. Skener je omogućavao mehaničku fuziju slike dobijene PET-om i CT-om (42). Predstavlja „hibridnu“ imidžing metodu koja nastaje kombinovanjem pozitronske emisione tomografije (PET) i kompjuterizovane tomografije (CT). „Hibridni“ imidžing je termin koji se koristi da opiše kombinaciju kompjuterizovane tomografije (CT) sa

uređajima koji se upotrebljavaju u nuklearnoj medicini. PET metoda je zasnovana na vizualizaciji metabolizma glukoze, odnosno, pretvaranja signala intenziteta metabolizma u sliku. Ćelijski metabolizam je intenzivniji u malignim ćelijama u odnosu na normalne, fiziološke. Zbog toga se PET naziva funkcionalni imidžing. Na ovaj način se može registrovati minimalni neoplastički proces, za razliku od anatomskih imidžing metoda kod kojih tumor mora dostići određene dimenzije da bi se detektovao. Fuzionisanjem slika PET-a i CT-a dobija se PET-CT slika koja prikazuje funkcionalno stanje pojedinih tkiva i organa (PET) u anatomskim regijama (CT). CT komponenta prvenstveno ima za svrhu da koriguje atenuaciju drugih uređaja i da preciznije odredi anatomske regije gde se registruje signal radioobeleženih izotopa.

Na tržištu postoje CT skeneri integrisani sa scintilacionim kamerama koje imaju dve "glave". "Symbia" je proizveden od strane Siemens Medical Systems i postoji kao jedno,dvo i šestoslajnsni sistem, jačine struje od 20-345 mA, debljine slajsa od 0,6-10mm i rotacionim brzinama od 0,6-1,5s. Philips Medical Systems proizvodi "The Presidents", koji je dostupan u verziji od 16 i 64 slajsa, jačine struje 20-500 mA, debljine slajsa od 0,6-12mm i rotacionom brzinom od 0,5 s. Radijaciona doza koja se isporuči prilikom jednog dijagnostičkog snimanja je 20 mGy (2 rada) i ona može biti smanjena, međutim, tada se gubi na kvalitetu slike (5).

Najšire korišćen radioobeležen izotop je 2-deoksi-2-[18F] fluoro-D-glukoza (FDG), te se se i u skraćenici naziva metode često piše i skraćenica ovog izotopa (FDG PET-CT). Fiziološki proces metabolisanja FDG-ja je od značaja radi što bolje interpretacije PET-CT slike. Nakupljanje FDG-ja se vizualizuje tamo gde postoji povećana metabolička aktivnost, te je to fiziološka pojava kod crevne peristaltike, izlučivanja kroz urinarni trakt u procesu reparacije tkiva nakon povrede i kod degenerativnih oboljenja, a patološka kod inflamacija i malignih neoplazmi. Promene u metabolizmu tumora indukuju morfološke promene tako da informacija dobijena PET-om oslikava funkcionalno stanje patološke promene koja je nezavisna od lokalizacije tumora i njegove veličine. CT participira u zajedničkoj slici kao anatomski okvir i koordinate. PET-CT je „single step“ dijagnostička metoda što čini jedinstvenu prednost ove metode (7). To znači da se u jednom aktu izvrši pregled celog tela i da se na taj način stekne uvid u stanje svih organskih sistema.



PET-CT pregled se može primenjivati i sa drugim radioobeleženim izotopima od kojih su najznačajniji: 18-F-Fluorid, 18-F-Fluorotimidin, 18-F-Fluoroholin, 11-C-Holin, 11-C-Acetat, 11-C-Metionin, 18-F-Fluorodopamin, 18-F-Fluoromizonidazol, receptori za 68-Ga i Somatostatin (5). Korišćenje intravenoznih ili oralnih kontrastnih sredstava u sklopu PET-CT pregleda nosi potencijalnu opasnost od stvaranja artefakata distribucije radionuklida, te je potrebno vrlo obazrivo interpretirati slike kada se oni koriste.

Vrednost SUV („Standardized uptake value“) predstavlja meru metaboličke aktivnosti u PET-CT pregledu koja je određena ubrizganom dozom radionuklida po gramu (ml/g) (43):

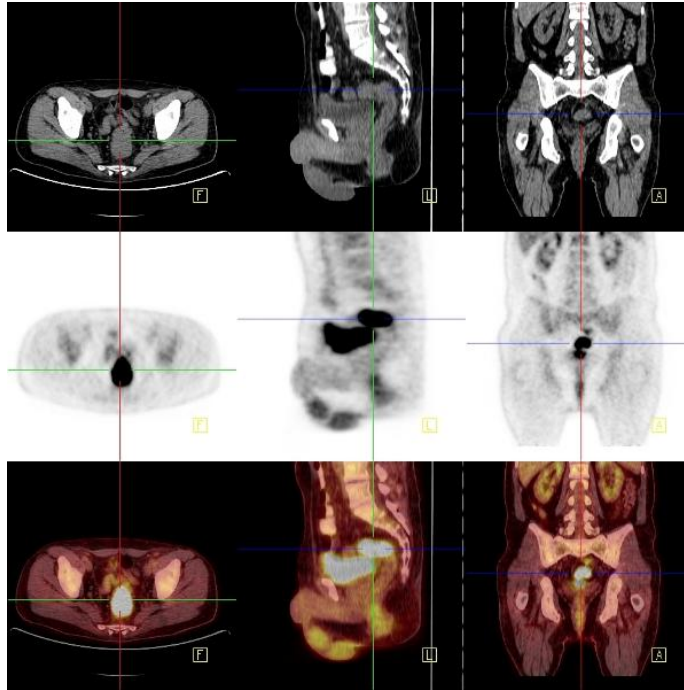
$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivnost tumora}}{\text{Ubrizgana doza/telesna masa}}$$

Veličina tumora je definisana SUVmax vrednošću i ona je zavina od nivoa glukoze u krvi, hormonskog miljea u organizmu kao i od tehničkih karakteristeka softvera i hardvera imidžing sistema.

PET-CT pregled ima mogućnost preciznog određivanja N i M stadijuma kolorektalnog karcinoma u inicijalnom određivanju stadijuma, potom u praćenju bolesti i kod dijagnostikovanja recidiva (44). Procena lokalne proširenosti bolesti (T) pomoću ove metode nije precizno definisana do sada ali je dokumentovano da primena PET-CT kolonografije ima mogućnost određivanja T stadijuma kolorektalnog karcinoma i daje precizne informacije o proboju mezorektalne fascije (44). PET-CT pregled bi mogao da zauzme značajno mesto kada se prvi put postavlja dijagnoza i da doprinese uspešnijem odabiru terapije- najadekvatnije hirurške procedure i protokola hemioterapije i radioterapije (slika 3).

Očitavanje i interpretaciju PET-CT slike u onkologiji podrazumeva učešće lekara različitih specijalnosti: radiologa, specijaliste nuklearne medicine i radijacionog onkologa čime se predupređuju greške koje mogu nastati kada samo jedan stručnjak očitava nalaz.

Slika 3. Primarni karcinom proksimalnog dela sigmoidnog kolona prikazan na CT, PET i PET-CT pregledu (preuzeto iz elektronske baze podataka Zavoda za nuklearnu medicinu i Imidžing centra Instituta za onkologiju Vojvodine)



### 1.2.1. PET-CT pregled sa 18-F-Fluorodeoksiglukozom

18-F-Fluorodeoksiglukozom je najšire korišćen radoobeleživač kod PET-CT pregleda jer predstavlja analog glukoze i kao takav ima identičnu biodistribuciju u organizmu (5). Pomoću enzima heksokinaze, intracelularno dolazi do njegove fosforilacije. Ovako fosforilizovan FDG se nakuplja u malignim ćelijama ali i u tkivima koji imaju nizak nivo glukoza-6-fosfataze kao što su mozak i miokard. Što se više glikolitičkih ciklusa odigra u ćeliji, više fosforilisanog FDG-ja će se nakupiti. FDG se fiziološkim procesom pojačano nakuplja u sledećim organima: korteks mozga, submandibularnim i sublingvalnim pljuvačnim žlezdama, m.genioglossus-u i krikaritenoidnoj muskulaturi, limfaticima Wadeyer-ovog prstena i u glasnim žicama. U grudnom košu, pojačana aktivnost se fiziološki beleži u gornjem prednjem mediastinumu, naročito kod dece (timus) i oko donjih partija jednjaka. Želudac pokazuje

pojačanu aktivnost zbog metabolizma glatke muskulature njegovog zida, što se može redukovati davanjem vode kao negativnog oralnog kontrasta (5).

U tankom i debelom crevu PET-CT pregledom može sa velikom tačnošću da se razgraniči fiziološko nakupljanje FDG-ja od patološkog uz preduslov da specijalista koji interpretira nalaz ima dovoljno iskustva (45,46). Nodalno, fokalno ili multifokalno nakupljanje je suspektno na malignitet i u 59-100% slučajeva se dokaže maligna lezija kada se dobije ovakav nalaz (46). To se može postići na osnovu merenja SUV max vrednosti koja predstavlja meru FDG aktivnosti i koja korelira sa stepenom displazije u polipima debelog creva. Naime, znatno veće vrednosti se dobiju ako je lezija maligna, umerene ako je u pitanju displazija a niske vrednosti SUVmax ukoliko je benigna promena (45,46). Na ovaj način se kod preoperativnog PET-CT pregleda mogu akcidentalno detektovati polipi i u skladu sa nalazom se može bolje planirati operacija. Takođe se pažnja usmerava na pažljivije praćenje pacijenta kada postoji još potencijalnih fokusa za razvoj karcinoma. Ono što još nije utvrđeno je koja je granična SUV max vrednost koja razdvaja benigne od malignih promena.

Fiziološko nakupljanje FDG-ja u crevima se može objasniti na više načina. Prva hipoteza je da je to zbog mišićne peristaltičke aktivnosti, zatim, da je to zbog prisustva limfnog tkiva u cekumu ili zbog visoke koncentracije leukocita u zidu creva. Jedna teorija je da u zidu creva postoje ćelije koje sekretuju FDG (45). Povećana metabolička aktivnost u Peyer-ovim pločama (intra i submukoznom limfoidnom tkivu) može biti uzrok povećane aktivnosti u predelu cekuma i ascedentnog kolona (46). Moguće je i da crevni sadržaj koji sadrži bakterije nakuplja FDG. Primećeno je da kod opstipacije dolazi do fokalnog nakupljanja FDG-ja. Fiziološko nakupljanje je najčešće difuzno, ili zahvata ceo segment dok je aktivnost koju emituje umerena (45). Verovatno je više navedenih mehanizama uzrok nakupljanja radiofarmaka na određen način, tako da treba razmotriti ove mogućnosti kod interpretacije PET-CT skenova. Administracija antiperistaltičkih supstanci može biti korisna da bi se sprečilo stvaranje artefakata uzrokovanih crevnom peristaltikom. U tu svrhu su korišćeni skopolamin i glukagon. Glukagon se nije dobro pokazao zbog porasta nivoa glukoze nakon njegove administracije. Aplikovanje oralnih kontrasta može prikazati crevo i korišćeni su barijum niske gustine i manitol kao

negativni oralni kontrast (45). Nadalje, radi boljeg prikazivanja može se koristiti i metformin jer sistemska upotreba metformina povećava crevno preuzimanje oralnog kontrasta i difuzno pojačanje FDG aktivnosti (46). Metformin povećava preuzimanje glukoze epitelijalnih ćelija creva iz krvnih sudova aktivirajući protein-kinaze u glikolitičkom procesu. Ovo rezultira povećanom iskorišćavanju glukoze u gastrointestinalnom traktu za 60%.

18-F-Fluorodeoksiglukoza se izlučuje urinom, tako da se jasno prikazuje aktivnost u bubrezima i mokraćnim kanalima. Endometrijum pokazuje pojačanu aktivnost u toku ovulacije i u toku menstrualnog krvarenja a takođe i ovarijumi u folikularnoj, ovulatornoj i ranoj lutealnoj fazi (46).

Postoji nekoliko načina fuzije PET i CT slike (47). Vizualna fuzija je kada se slike posmatraju jedna pored druge i upoređuju se razlike. CT prikazuje anatomske strukture sa visokom prostornom rezolucijom, ali niskom kontrastnom rezolucijom mekih tkiva. S druge strane, PET vizualizuje patološke lezije sa visoko kontrastnom rezolucijom dok je prostorna svedena na svega 4-7 mm. Vizualna fuzija je često neprecizna zbog različitog pozicioniranja pacijenta i njegovih respiratornih pokreta, pomeranja usled crevne peristaltike, pražnjenja želuca i punjenja bešike. Pokreti dijafragme dovode do različitog pozicioniranja donjih partija pluća i organa u gornjem abdomenu.

Drugi način fuzije slika je softverski, kada se dve odvojene slike integrišu u specijalnom softverskom programu. Neophodno je identično pozicioniranje pacijenta uz davanje instrukcija o određenom ritmu disanja. Kod ove vrste fuzije je potrebno vreme između PET i CT pregleda svesti na minimum zbog rizika od progresije bolesti i nepodudaranja skenova. I pored odgovarajućeg softvera i iskustva eksperta koji vrši fuziju, procedura dugo traje i logistički je kompleksna uz veliku mogućnost greške (47).

Hardverska ili „in-line“ fuzija je najbolji metod integrisanja slike PET-a i CT-a. Vršiti se pomoću hibridnog skenera koji sadrži PET i CT komponentu i omogućava skeniranje bez repositioniranja pacijenta. Iako se protokol disanja mora i ovde primeniti, greške nastale zbog procesa punjenja bešike i crevnih pokreta su svedene na minimum. Ukoliko pacijent ne saraduje i ne može da prati instrukcije za disanje, moguć je veći stepen greške u lokalizaciji lezija na jetri i donjim partijama pluća. Kada se koristi hibridni PET-CT skener, CT slike se mogu koristiti za korekciju atenuacije PET slike,

međutim svaki artefakt na CT slici može dovesti do sekundarnog artefakta na PET slici. Primer za to su lažno pozitivne vruće tačke („hotspots“) zbog metalnih implantata, klipseva, proteza ili zbog oralnog ili intravenskog kontrasta (47). Ovaj metod fuzije je svakako najskuplji ali je i najbrži, logistički manje komplikovan za izvođenje i omogućava relevantnije informacije. Prednost je takođe što se skeniranje omogućava i kod neočekivanih nalaza *ad hoc* što nije moguće kod softverske i vizualne fuzije.

Softversko ko-registrovanje odvojeno izvršenih PET i CT snimaka se uglavnom koristi za tumore mozga dok se za druge lokalizacije nije dobro pokazalo zbog respiratornih pokreta i različitog punjenja šupljih organa. Kod 24 % pacijenata softverska fuzija dovodi do pogrešne interpretacije (34). Hardverska „in-line“ fuzija se preporučuje kao standardna. Ukupna tačnost PET-CT-a u postavljanju stadijuma kolorektalnog karcinoma je 88% kada se izvodi hardverska fuzija. Kod softverske fuzije je 71% (34).

Benefit primene hibridnog PET-CT skenera se postiže ne samo integrisanjem slika, već i integrisanjem mišljenja eksperata različitih specijalnosti: radiologa, specijaliste nuklearne medicine, radijacionog onkologa i hirurga. Na osnovu slike može se proceniti koji je najpodesniji hirurški pristup malignoj leziji i koja vrsta operacije treba da se sprovede. Takođe, moguće je precizno izvršiti delinaciju ciljnih struktura za radioterapiju uz minimalno oštećenje okolnih organa .

### **1.2.2. PET-CT kolonografija**

Određivanje T stadijuma KRK je veliki izazov za dijagnostičke metode. S ciljem boljeg definisanja dubine proboja tumora u crevnom zidu, počela je da se koristi PET-CT kolonografija. U poređenju sa CT-om, PET-CT kolonografija ima prednost u definisanju T stadijuma i dovodi do promene u terapijskom modalitetu kod približno 9% pacijenata (7). Ova metoda ima ograničenje kod stenozirajućih tumora, tumora koji krvare i kada je neadekvatna crevna priprema. Nedostatak je i niska prostorna rezolucija PET-a (4mm) kada je teško detektovati mikrometastaze. Precizno određivanje T-stadijuma ima značaja u selekciji pacijenata koji će imati benefit od neoadjuvantne terapije i u odabiru najprikladnije hirurške procedure (laparotomija, laparoskopija ili transanalni pristup). Nadalje, PET-CT kolonografija može biti korisna kod inkompletne kolonoskopije- kada

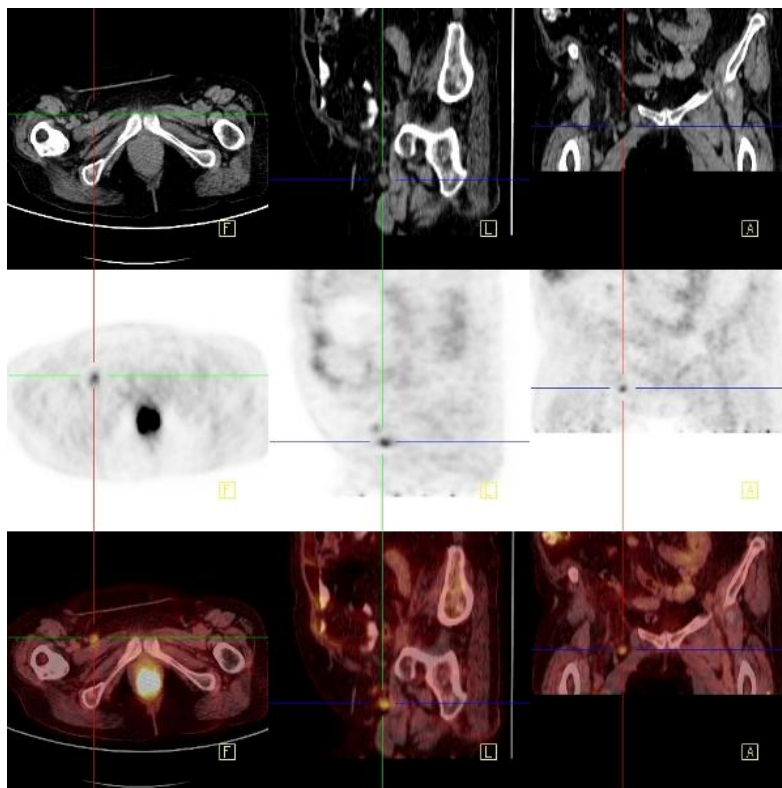
se mogu detektovati polipi i intraepitelijalne displazije kod kojih postoji povišen metabolizam glukoze. Međutim, vrlo je teško razlikovati displastične polipe od početno malignih i do sada nije rađena ni jedna studija koja bi analizirala razlikovanje ova dva entiteta. Kada se upoređuje PET-CT kolonografija sa PET-CT pregledom, prva metoda je znatno kompleksnija za izvođenje a benefit njene upotrebe nije značajan (7).

### **1.2.3. PET-CT u evaluaciji limfnih nodusa**

Smatra se da je jedan od najvećih benefita preoperativnog PET-CT pregleda evaluacija limfnih nodusa (slika 2). Metastaze u limfnim nodusima se smatraju najznačajnijim prognostičkim faktorom kolorektalnog karcinoma. Određivanje da li su limfni nodusi metastatski izmenjeni pre sprovođenja terapije predstavlja veliki izazov. Vrlo dugo se smatralo da je dijametar od 1 cm granična vrednost u veličini limfatika i svi nodusi veći od 1 cm su proglašavani kao metastaze. Međutim, studije su pokazale da veličina nodusa ne odgovara realnom stanju limfatika i tada je razjašnjeno zašto CT i MR pregled imaju nisku specifičnost u njihovoj evaluaciji (10,48). FDG-PET-CT dijagnostikuje pozitivne noduse u 13,5% više slučajeva u poređenju sa MR i CT pregledom. Postoji izvestan rizik javljanja lažno negativnih nalaza zbog intenzivnog nakupljanja FDG-ja od primarnog tumora. Tada su nodusi u neposrednoj blizini creva zasenjeni FDG signalom primarnog tumora.

Limfogene metastaze su kod kolorektalnog karcinoma najčešće malih dimenzija. Veliki broj metastatski promenjenih limfatika je dijametra manjeg od 1 cm, čime se može objasniti niska specifičnost CT-a. Limfatici veći od 1 cm često mogu biti samo reaktivno inflamatorno izmenjeni. PET-CT može sa većom senzitivnošću i specifičnošću od 88% detektovati ove limfatike (48). Međutim, tokom pregleda može doći do preklapanja „vrućih tačaka“ sa nekoliko anatomskih struktura koje pokazuju aktivnost- ekskrecija kroz urinarni trakt, krvni sudovi, polipi creva i fiziološki metabolizam creva.

Slika 2. Metastatski limni nodus ingvinalne grupe prikazan na CT,PET i PET-CT pregledu (preuzeto iz elektronske baze podataka Zavoda za nuklearnu medicinu i Imidžing centra Instituta za onkologiju Vojvodine)



Kod pacijenata kod kojih se načini PET-CT pregled u sklopu planiranja radioterapije, indikovano je u zračno polje uključiti i invadirane limfne noduse. (10). Time se postiže bolji učinak radioterapije i povećava efektivnost same operacije. Zahvaljujući preoperativnom sprovođenju hemioradioterapije kod kolorektalnog karcinoma, preživljavanje pacijenata je povećano (10,25).

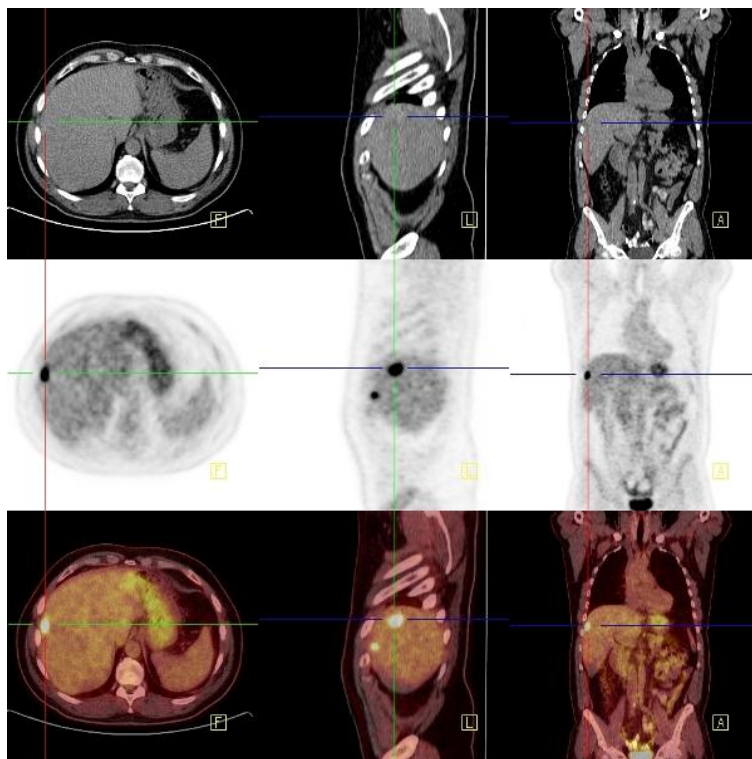
#### **1.2.4. PET-CT u evaluaciji hepatičnih metastaza**

Karcinom koji se proširio izvan regionalnih perikoličnih i mezenterijalnih limfatika se smatra metastatskim (9). Najčešća mesta metastaziranja su jetra, pluća, retroperitonealni i ingvinalni limfatici, kosti, nadbubrežne žlezde i meka tkiva. Hepatične metastaze se javljaju u 30% pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma i ukoliko se ne tretiraju takvi pacijenti imaju nisko petogodišnje preživljavanje od 3% (16). Sistemska hemioterapija i lokalna radioterapija imaju malo efekta u terapiji ovih metastaza, dok klasičan hirurški tretman i radiofrekventna ablacija povećavaju preživljavanje na 25-40% (16,49).

U većini onkoloških centara kontrastni CT pregled je standard u evaluaciji metastatskih promena na jetri i preporuke su da se snimanje vrši na visokodoznom CT-u. U portalnoj venskoj fazi se dobro prikazuju segmenti jetre i može se planirati hirurško lečenje (16). Međutim, senzitivnost CT-a u detekciji hepatičnih metastaza nije visoka i iznosi 81-83,6% u zavisnosti od autora (16,50). Magnetna rezonanca sa kontrastom ima senzitivnost 88,2 % u detekciji hepatičnih metastaza (50). Vrednost PET-CT pregleda bi mogla da bude velika u detektovanju ovakvih lezija jetre (slika 3). U okviru pregleda, značajno je načiniti CT sa intravenskim kontrastom radi prikazivanja portalne venske faze, što se preporučuje i kod PET-CT pregleda da se ne bi previdele mucinozne metastaze koje slabo nakupljaju FDG. Pregledi sa kontrastom jasno prikazuju intrahepatične arterije i v.portae, tako da se omogućava odličnu segmentnu lokalizaciju promena što ima izuzetan značaj kod preoperativnog hirurškog planiranja (25).



Slika 3. Metastatske lezije jetre detektovane CT, PET i PET-CT pregledom. Na PET-CT skenovima se vizualizuje i primarni tumor rektuma (preuzeto iz elektronske baze podataka Zavoda za nuklearnu medicinu i Imidžing centra Instituta za onkologiju Vojvodine)



Nakon neoadjuvantne hemioradioterapije postoji signifikantno smanjenje senzitivnosti PET-CT-a u detekciji metastatskih promena na jetri koja iznosi 49% (36). Razlog je smanjenje veličine metastaza ispod nivoa prostorne rezolucije aparata kao i nishodna regulacija heksokinaza (tumorskih glikolitičkih enzima) i povećanja fiziološke FDG aktivnosti u normalnim hepatocitima. Može se zaključiti da nakon neoadjuvantne terapije nije poželjno raditi PET-CT s ciljem određivanja stadijuma bolesti, već pregled treba izvršiti inicijalno, pre svake terapije.

50% pacijenata kod kojih se javlja relaps kolorektalnog karcinoma ima recidiv u vidu jetrenih metastaza (9). Kada se one ne tretiraju hirurški petogodišnje preživljavanje

je oko 28% a približno isto toliko i nakon primene hemioterapije (9). PET-CT pregled bi mogao da ima veliki dijagnostički značaj u detekciji metastaza na jetri i u planiranju njihove terapije naročito nakon operacije, kada u jetri postoji ožiljno tkivo ili klipsevi koji uzrokuju nisku senzitivnost detekcije za CT i MR. Rana detekcija hepatičnih metastaza pruža mogućnost primene neoadjuvantne hemioterapije i resekcije koje produžava preživljavanje kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma (51,52,53).

#### **1.2.5. PET-CT u evaluaciji ekstrahepatičnih metastaza**

Utvrđeno je da se recidivi u predelu trbušnog zida, predelu incizije ili insercije laparoskopskih portova kao i stome i hirurških drenova javlja u 60% pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom (31,54). Prilikom inicijalnog dijagnostikovanja svih stadijuma kolorektalnog karcinoma, 10-15% pacijenata ima peritonealne metastaze (25). Značaj detekcije ovakvih metastaza se ispoljava kasnije, u toku praćenja pacijenta, jer su one obično indikator recidivirajućeg intraabdominalnog karcinoma (54). Karcinomatoza peritoneuma je veliki izazov za imidžing dijagnostiku i za sada ne postoji metoda koja bi bila prihvatljiva za ovakvu detekciju. Pri poređenju PET-CT-a, CT-a i MR u detekciji peritonealnih metastaza, dokazano je da je PET-CT najsenzitivnija metoda, mada se i dalje savetuje primena eksplorativne laparoskopije kod sumnje na peritonealnu diseminaciju (36). Kada se inicijalno uradi PET-CT pregled i dokažu peritonealne metastaze, hirurško lečenje ne treba da bude kontraindikovano, već naprotiv, savetuje se metastazektomija kao jedino preporučeni način lečenja koji može poboljšati preživljavanje pacijenata (25,31,34).

Lažno pozitivni nalaz PET-CT pregleda se može javiti zbog fiziološkog nakupljanja FDG-ja u predelu ožiljka i stome kao i nakupljanja u potkožnim depoima masnog tkiva, potkožnim tečnim kolekcijama i apscesima. Međutim, i dalje je otvoreno da li se PET-CT pregledom mogu razlikovati promene benigne prirode od malignih (55).

Neoadjuvantna hemioradioterapija je "zlatni standard" u lečenju bolesnika od lokalno uznapredovalog rektalnog karcinoma. Kompletan patohistološki odgovor tumora nakon terapije je dobar prognostički faktor i brojne studije su dokazale odličnu

prediktivnu vrednost PET-CT-a u određivanju post-neoadjuvantnog odgovora (36,37,40,44). Ovakvi rezultati imaju veliki uticaj na dalju terapiju, kako hiruršku u smislu manje opsežne operacije kod bolesnika sa kompletnim odgovorom na neoadjuvantnu terapiju, tako i na radioterapiju u smislu eskalacije radijacione doze kod bolesnika koji ne reaguju na terapiju. Smatra se da kod pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom, smanjenje SUV vrednosti za više od 20% 2 meseca nakon hemioterapije korelira sa boljim ukupnim preživljavanjem (41,46,56).

Plućne metastaze su druga po redu najčešća lokalizacija metastaziranja kolorektalnog karcinoma (25). Smatra se da je petogodišnje preživljavanje pacijenata sa ovakvim promenama oko 28%, a da se nakon resekcije ovaj procenat povećava do 40% (9). Senzitivnost PET-CT pregleda u determinisanju prirode promena u plućima je 96% a specifičnost 83% i smatra se da je najveći značaj ove metode što u odnosu na CT može mnogo bolje da prikaže promene u plućima. Metastaze se javljaju u vidu nodusa, limfangitične karcinomatoze i zadebljanja pulmonarnog intersticijuma pleure. Lažno pozitivni nalazi se mogu javiti kod granulomatoznih bolesti, kriptogene organizovane pneumonije, tuberkuloze, aspergiloma kao i lažno-pozitivni nalaz u pleuri nakon pleurodeze (9). PET-CT ima veliku vrednost u proceni operabilnosti promena na plućima i u praćenju odgovora na radiofrekventnu ablaciju plućnih promena, koja je poslednjih godina počela da se primenjuje (46).

Koštane metastaze se retko javljaju kod kolorektalnog karcinoma, u 1,1 % slučajeva kao izolovane i 6,6 % u kombinaciji sa visceralnim metastazama (57). PET-CT se nije pokazao kao metoda prvog izbora u detekciji ovakvih metastaza.

#### **1.2.6. Značaj PET-CT pregleda u detekciji lokalnog recidiva kolorektalnog karcinoma**

Recidiv kolorektalnog karcinoma se kod jedne trećine operisanih pacijenata javlja u toku dve godine nakon resekcije. Mehanizam recidiviranja se razlikuje kod kolona i rektuma i češće se javlja kod karcinoma rektuma. Pozitivni prediktori recidiviranja su viši stadijum tumora, perforacija, lokalna invazija i lokalizacija na rektumu (58). Kada postoji

sumnja na recidiv kolorektalnog karcinoma (povišeni CEA, CA 19-9, detektabilna masa na ultrazvuku, CT, MR), potrebno je klinički odgovoriti na pitanje gde se nalazi recidiv/rezidualna tumorska masa i kolika je njena ekstenzija. Sledeći korak je precizna demarkacija lezije i procena da li je potrebno i racionalno primeniti invazivne dijagnostičke metode i koje (biopsija jetre, kolonoskopija). CT nije visoko senzitivna metoda u detekciji lokalnog recidiva, s obzirom na narušene anatomske odnose nakon operacije i stvaranja fibroznog tkiva nakon radioterapije (28). CT ima najmanju vrednost u poređenju sa PET-om, PET-CT-om i MR, prvenstveno zbog niske senzitivnosti za ekstrahepatične metastaze. Veća dijagnostička vrednost funkcionalnih metoda zasnovanih na merenju metabolizma glukoze je zahvaljujući tome što metaboličke promene prethode morfološkim, javljaju se ranije i tada ih nije moguće anatomske imidžingom verifikovati (28).

Problem vizualizacije recidiva je najizraženiji kod tumora na rektumu i distalnom kolonu gde su česti ožiljci lokalizovani presakralno i kada postoje promene u maloj karlici. PET-CT ima prednost u odnosu na PET, CT i MR jer može precizno da pokaže eventualnu zahvaćenost karličnih organa i zidova, sakruma i ima značaj u planiranju potencijalne pelvične egzenteracije, en block resekcije, palijativne operacije ili primene zračne terapije i hemioterapije (59).

Preživljavanje kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma je povećano od kada su imidžing tehnike počele da se koriste u praćenju ovakvih bolesnika. Ultrazvuk je prva korišćena metoda, potom CT koji ima veću senzitivnost, međutim, ipak kod 3-15% recidiva se isti ne dijagnostikuje navedenim metodama (35). Porast tumorskih markera ne mora obavezno da postoji, tako da njihovo određivanje nije dovoljno precizna metoda za praćenje pacijenata ("follow-up") (35). Takođe, tumorski markeri mogu biti povišeni i kod drugih patoloških i fizioloških stanja u organizmu i ne moraju značiti da postoji recidiv.

PET-CT pregled ima veću specifičnost od PET-a u detekciji pelvičnog recidiva. Čest slučaj u praksi je da postoji povišenje nivoa tumorskog markera CEA, bez morfološki detektovane rekurentne bolesti dostupnim dijagnostičkim metodama. Utvrđeno je da tada PET-CT u oko 81% slučajeva otkrije fokus recidiva i u 56% slučajeva su to ekstrahepatične metastaze (39).

### 1.2.7. Lažno pozitivni nalazi

18-F-Fluorodeoksiglukoza se u fiziološkim procesima nakuplja u mozgu, urinarnom traktu i crevima (28). Kada se PET-CT pregledom traga za malignim tumorom, lažno pozitivni nalazi se mogu javiti kod inflamatornih, infektivnih i granulomatoznih bolesti. Pojačano nakupljanje FDG-ja se javlja u koštanoj srži u toku hemioterapije i radioterapije, zatim u mrskom masnom tkivu kod mršavih osoba, u predelu miokarda kod ishrane bogate mastima i kod unosa kofeinskih napitaka. Diuretici i laksativi dovode do pojačanog signala u crevima i mokraćnoj bešici. Zabeleženo je pojačano nakupljanje FDG-ja kod sinusitisa, ezofagitisa, paralize glasnih žica, mioma materice i u predelu ingvinalne hernije. Kod žena se za vreme menstrualnog krvarenja pojačano nakuplja FDG u regiji materice. Navedene nalaze uvek treba uzeti u obzir prilikom interpretacije skenova PET-CT-a da ne bi došlo do greške u postavljanju dijagnoze (60).

Prekancerozni adenomatozni polipi se mogu detektovati akcidentalno u toku PET-CT pregleda indikovanog zbog drugih bolesti. Pokazano je da senzitivnost raste srazmerno sa veličinom polipa kao i da PET-CT može razlikovati benigne polipe od malignih i od karcinoma u ranom stadijumu (59,61). Međutim, FDG nije tumor-specifičan radioobeleživač i akumulira se i u inflamatornim fokusima te može dovesti do lažno pozitivnih nalaza. Takođe, FDG se koncentriše u urinarnom traktu tako da prikazana aktivnost može interferirati sa aktivnošću tumora. Pojačan FDG signal se javlja kod akutnog enterokolitisa, pseudomembranoznog kolitisa, ulcerativnog kolitisa i Kronove bolesti (25,46). Senzitivnost PET-a u dijagnostici Kronove bolesti je 73-85% a kod dece se preporučuje kao dobra dijagnostička metoda čija je senzitivnost 98%. Senzitivnost dijagnostike za ulcerativni kolitis je 96%, što je veći procenat u poređenju sa kolonoskopijom (46).

U operativnom ožiljku se pojačano nakuplja FDG što je od značaja u određivanju perioda kada treba vršiti PET-CT pregled. Intenzivno nakupljanje FDG-ja u presakralnoj regiji više od 6 meseci nakon operacije sugerise na recidiv, jer tada više ne postoje

hipermetaboličke postoperativne promene u tkivu zbog reparacije. Pre ovog perioda ne treba vršiti kontrolni PET-CT (9,62).

Creva pokazuju različit signal nakupljanja FDG-ja. Nakupljanje može biti vrlo intenzivno i najčešće je linearno međutim, nekada može biti i fokalno (33). Fistule, sinusi i apscesi pojačano nakupljaju FDG i tada se diferencijacija vrši pomoću oralnog kontrasta (9). Opstipacija može dovesti do fokalnog nakupljanja FDG-ja što se često javlja u descedentnom kolonu. Segmentna inflamacija creva može imponovati kao fokalno nakupljanje (45). Kao koristan metod diferencijacije se pokazala činjenica da fokalna FDG aktivnost koja je izraženija od aktivnosti jetre predstavlja patološki proces. Peristaltika, pokreti pacijenta i disajni pokreti mogu dovesti do pogrešne interpretacije PET-CT snimaka. Fokalna retencija urina u ureterima nekad može da se interpretira kao aktivnost iz limfnog nodusa. Benigni tumori nadbubrežnih žlezda nekada mogu dati lažno pozitivan nalaz (33). U 14,1% onkoloških pacijenata koji se podvrgnu PET pregledu se prikazuje nakupljanje FDG-ja supraklavikularno. CT komponenta PET-CT-a je u oko 28% ovakvih pacijenata jasno prikazala da je to supraklavikularno masno tkivo (16). Postiradijaciona inflamacija često može dati lažno pozitivan nalaz kada se PET-CT radi nakon zračne terapije (34).

### **1.2.8. Lažno negativni nalazi**

Tumori koji su hipocelularni (mucinozni adenokarcinom) pokazuju slabu ili nikakvu metaboličku aktivnost na PET-u tako da je CT komponenta PET-CT-a ovde od esencijalnog značaja i ceo kolon se mora detaljno pregledati (9,27). Takođe je primećeno javljanje lažno-negativnih rezultata četiri nedelje od završetka hemioterapije zbog indukovano smanjenja metaboličke aktivnosti ćelija i njihove apoptoze. Nekada kada su izraženi disajni pokreti, hepatične lezije se mogu projektovati u bazu pluća i interpretirati kao plućne lezije. Peritonealni implantati se nekada mogu proglasiti normalnom aktivnošću creva na PET-CT-u (33).

### 1.3. Terapija kolorektalnog karcinoma

Savremeno lečenje karcinoma kolona i rektuma ima multidisciplinarni karakter. Zahvaljujući ovakvom multicentričnom pristupu lečenja i razvijenom skrining programu, relativno petogodišnje preživljavanje u svetu za sve stadijume se u protekle tri decenije povećalo sa 49-63% (10). Neoadjuvantna i adjuvantna hemioradioterapija je postala standard za T3/T4 tumore ili kada su pozitivni limfni nodusi (N1/2).

Svaki onkološki centar bi trebalo da ima protokol lečenja kolorektalnog karcinoma i oni su manje-više slični a podrazumevaju hirurško lečenje, hemioterapiju i radioterapiju. Još uvek se traga za boljim dijagnostičkim i terapijskim modalitetima, jer uprkos velikom napretku na oba polja poslednjih decenija, stope recidiva i smrtnosti su i dalje visoke. Hirurške procedure lečenja su različite u zavisnosti od stadijuma tumora i osnovni cilj je kurativna R0 resekcija. Totalna mezorektalna ekscizija (TME) je postala "zlatni standard" u hirurgiji karcinoma rektuma uz stavljanje akcenta na sfinkter-prezervirajuće procedure (4). TME se definiše kao potpuna ekscizija mezorektalnog tkiva koja obavlja intaktni visceralni list karlične fascije (mezorektalna fascija). Ovaj postupak je uveo Bill Heald 1982. godine i danas je ova operacija najzastupljenija u većini hirurških centara (63). Hirurški tretman metastatskih promena jetre je jedini kurativni vid njihovog lečenja, ukoliko su dostupne operateru i ukoliko nisu mnogobrojne.

Praćenje ("follow-up") pacijenata nakon operacije, hemioterapije i radioterapije je usmereno na što raniju detekciju ekstraluminalnog recidiva- lokalnog recidiva i udaljenih metastaza. PET-CT ima najveću senzitivnost u detekciji metastaza (90-92%) u poređenju sa ultrazvukom, CT i MR pregledom (4). Funkcionalna PET komponenta je odlična metoda za razlikovanje ožiljnog tkiva nakon operacije i fibroznog tkiva nakon radioterapije od recidiva bolesti (34).

PET-CT pregled je optimalna metoda u praćenju odgovora tumora na hemioterapiju i radioterapiju, kao i radiofrekventnu ablaciju jetre (9,46). Međutim, tek predstoji da se utvrdi ovakva primena, odredi optimalno vreme za pregled kao i da se proceni kost-efektivnost. Nakon radiofrekventne ablacije i resekcije jetre dolazi do

narušavanja anatomske arhitektonike jetre tako da PET komponenta ima veliku vrednost u praćenju odgovora na ovakvu terapiju (46).

### **1.3.1. Radioterapija kolorektalnog karcinoma**

U lečenju kolorektalnog karcinoma, radioterapija se sprovodi kod karcinoma rektuma, odnosno, kod tumora lokalizovanih do 15 cm od anokutane granice. Ovakva granica je postavljena zbog značajnog povećanja učestalosti toksičnih efekata na tanka creva ukoliko se zračenje sprovodi iznad ovog kranijalnog nivoa (64). Radioterapija se sprovodi na linearnom akceleratoru, primenom visokoenergetskih X zraka. Zračenje se sprovodi frakcionisano, što podrazumeva aplikovanje ukupne tumorske doze u više frakcija i režima sa vremenskim razmakom od jednog dana. Ovakav modalitet zračenja se primenjuje zbog činjenice da ozračene maligne ćelije imaju manju sposobnost reparacije nastalih oštećenja od zdravih ćelija tako da je broj preživelih malignih ćelija nakon svake frakcije uvek manji u odnosu na broj preživelih ćelija zdravog tkiva. Poslednjih decenija se u evropskim zemljama i SAD-u primenjuju različiti modaliteti radioterapije obolelih od kolorektalnog karcinoma, odnosno na prvom mestu karcinoma rektuma: postoperativni protokol, preoperativni u vidu kratkog i dugog protokola i intraoperativna radioterapija (IORT). Hemioterapija se kombinuje sa radioterapijom u različitim protokolima koji su specifični za različite onkološke centre. Cilj preoperativne (neoadjuvantne) hemioradioterapije ima za cilj "downstaging" (smanjenje stadijuma bolesti), smanjenje potencijala diseminacije malignog procesa u toku operacije, sterilizaciju depozita u limfnim nodusima, povećanje resektabilnosti prevođenjem tumora iz inoperabilnog u operabilni stadijum i smanjenje učestalosti lokalnog recidiviranja (64). Preoperativna hemioradioterapija je danas prihvaćen standard u većini onkoloških centara. Međutim, rutinska neselektivna primena neoadjuvantne terapije ili hirurškog lečenja podrazumeva velike troškove za zdravstvenu ustanovu i kod određenih pacijenata narušava kvalitet života.

Preoperativna radioterapija rektuma se sprovodi kao hipofrakcionisani i standardno frakcionisani protokol. Hipofrakcionisani režim podrazumeva aplikaciju



25Gy u 5 frakcija, dok standardno frakcionisani režim predstavlja zračnu terapiju od 50,4 Gy u 28 frakcija ili 45Gy u 25 frakcija. Šest do osam nedelja nakon završetka radioterapije neophodno je da usledi operacija ako se sprovodi dugi protokol. Kod sprovođenja kratkog protokola operacija treba da usledi u nedelji nakon zračenja. Treba napomenuti da se u poslednje vreme sve češće spominje tzv. “wait and watch” pristup koji podrazumeva da se bolesnici sa potpunom kliničkom regresijom nakon preoperativne hemioradioterapije ne operišu već prate, kao i da je ovakav pristup siguran za bolesnike i udružen sa visokim preživljavanjem (65). Međutim, ovakav način lečenja za sada nije naišao na podršku u velikom broju onkoloških centara. Palijativna radioterapija se primenjuje u lečenju recidiva karcinoma rektuma i ima za cilj usporavanje toka bolesti i smanjenje propratnih simptoma. Spoljašnja zračna terapija može da se kombinuje sa intrakavitarnom brahiterapijom.

Kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma stadijuma II i III primenjuje se adjuvantna radioterapija uz hiruršku i hemioterapiju. Konvencionalnoj dvodimenzionalnoj (2D) radioterapiji u današnje vreme svoje mesto su ustupile konformalne tehnike trodimenzionalne radioterapije i intenzitet-modulisana radioterapija (IMRT). Prilagođavanje (konformiranje) broja i oblika zračnih polja omogućava poštedu radiosenzitivnih tkiva u zračnom volumenu i aplikovanje viših terapijskih doza na tumorski volumen od interesa (63).

### **1.3.1.1. Planiranje radioterapije**

Pod pojmom *konformalna radioterapija* se podrazumeva više radioterapijskih tehnika koje se izvode primenom brojnih sofisticiranih tehničkih rešenja u toku pripreme i sprovođenja zračenja (3D konformalna radioterapija, IMRT i stereotaksična radioterapija). Ona podrazumeva visok nivo tehničke opremljenosti za imobilizaciju pacijenta, imidžing i planiranje radioterapije (66). Takođe, konformalna radioterapija zahteva kontinuiranu kontrolu kvaliteta procesa radioterapije na svim nivoima. Izvođenje konformalnih tehnika zračenja zahteva sprovođenje više pripremnih procedura u cilju izrade terapijskog plana kojim su definisani brojni terapijski parametri neophodni za precizno izvođenje zračenja. Kada se specifično programiranim softverskim metodama

analizira i potvrdi tačnost terapijskog plana, svi terapijski parametri se iz sistema za 3D planiranje, kao glavne komande, prenose na terapijski aparat koji na osnovu tih parametara emituje zračenje. Geometrijske i dozimetrijske karakteristike zračenja su precizno definisane. Pripremne procedure konformalne radioterapije su pozicioniranje i imobilizacija pacijenta, imidžing za planiranje radioterapije, definisanje kontura ciljnog volumena i rizičnih organa i planiranje radioterapije, odnosno, određivanje geometrije zračnih snopova i polja, preskripcija doze zračenja, analiza distribucije doze u odnosu na ciljni volumen i rizične organe, dokumentovanje radioterapijskog plana i transfer parametara plana na radioterapijski aparat. Procedure koje se primenjuju u sprovođenju radioterapije su verifikacija preciznosti zračenja koja se izvodi tokom prve frakcije zračnog tretmana i sprovođenje fraksionisanog zračenja uz periodičnu proveru preciznosti zračenja. Pacijent se tokom izvođenja CT simulacije i tokom svake frakcije zračenja pozicionira na ploči u precizno definisanom terapijskom položaju. Ponovljivost terapijskog položaja se obezbeđuje sredstvima za imobilizaciju koja su opšta ili specifična za regiju koja se zrači. Sistem za imobilizaciju abdomena, male karlice i ekstremiteta u supinacionom položaju podrazumeva podmetače za kolena i fiksatore za stopala. Ukoliko se zračenje tumora u truhu i maloj karlici sprovodi lateralnim zračnim snopovima, koristi se *belly board* sistem koji omogućava samo delimično eskalaciju tankih creva. CT imidžing omogućava precizno definisanje kontura tela, ciljnog volumena i zdravih organa a njihovom 3D rekonstrukcijom u sistemu za planiranje zračenja dobija se 3D model virtuelnog pacijenta čija geometrija odgovara u potpunosti geometriji realnog pacijenta. Time se obezbeđuje osnova za planiranje geometrije zračnih snopova i polja kao iza preskripciju i analizu distribucije doze zračenja. Radi boljeg prikaza anatomskih struktura, pre izvođenja CT imidžinga, pacijentima se prema protokolu snimanja određene regije tela uvek aplikuje kontrastno sredstvo (oralno ili intravenski). U tačkama projekcije zraka lasera na CT simulatoru se na koži pacijenta ili imobilizacionom sistemu trajno obeležavaju pozicije referentnih (set up) tačaka, preko kojih se lepe olovne kuglice kako bi referentne markacije bile prepoznatljive na CT snimcima. Geometrijski parametri pacijenta se povezuju sa geometrijskim parametrima linearnog akceleratora primenom programiranog softvera radne stanice za CT simulaciju koja funkcionalno povezuje CT aparat, sistem pokretnih lasera u CT prostoriji i sistem za

planiranje zračenja. Digitalizovanjem tačke na CT preseku u nivou tumora određuje se optimalan položaj tačke u kojoj se seku ose zračnih snopova (izocentar). Na osnovu kompjuterskog proračuna pozicije ove tačke u odnosu na centar koordinatnog sistema pacijenta, koji je definisan inicijalnom projekcijom zraka laserskog sistema i položajem referentnih markacija na površini tela, automatizovano se pomeraju sva tri lasera iz set up pozicije u terapijsku poziciju, a nove projekcije se obeležavaju na pacijentu. Time se vrši poklapanje izocentra sa tačkom definisanom u pacijentu kroz koju prolaze centralne ose zračnih snopova (66).

Pripremljeni CT preseki pacijenta se lokalnom mrežom prenose do radne stanice sistema za planiranje radioterapije na kojoj se izvode preostale procedure planiranja zračenja. Određivanje kontura referentnih struktura za izradu plana zračenja izvodi lekar na jednoj od radnih stanica 3D sistema za planiranje zračenja. Na svakom CT preseku na kome su prikazane referentne strukture, radijacioni onkolog definiše njihove konture- površinu tela, primarni tumor ili tumorsko ležište, regionalne limfne čvorove i organe od rizika. Konturisanje (delineacija) referentnih struktura se vrši na osnovu međunarodnih preporuka ICRU 50 I ICRU 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements). Referentne strukture su sledeće (slika 4):

1. GTV (Gross Tumor Volume) odnosno Volumen tumora- delineacija tumora koji je vidljiv imidžing metodama. GTV-T predstavlja konturu samog tumora, dok GTV-N predstavlja konturu limfnih nodusa.

2. CTV (Clinical Target Volume), odnosno, Klinički Volumen Meta- delineacija volumena koji se ne prikazuje imidžing metodama a predstavlja zonu subkličkog i verovatnog lokoregionalnog širenja karcinoma. Konturisanje CTV zahteva veliko teorijsko i kliničko onkološko iskustvo, s obzirom na činjenicu da se njegove granice ne mogu odrediti ni jednom dijagnostičkom metodom.

3. PTV (Planning Target Volume), odnosno, Planirani Ciljni Volumen- predstavlja delineaciju margine oko CTV koja treba da obuhvati zonu fizioloških pokreta organa unutar koga se nalazi CTV, varijacije u veličini i obliku organa koji u sebi sadrži CTV,

varijacije odnosa geometrije zračnog snopa i položaja tumora u pacijentu, naročito u toku repozicioniranja pacijenta pre svake frakcije zračenja.

Slika 4. Referentne strukture u planiranju zračne terapije

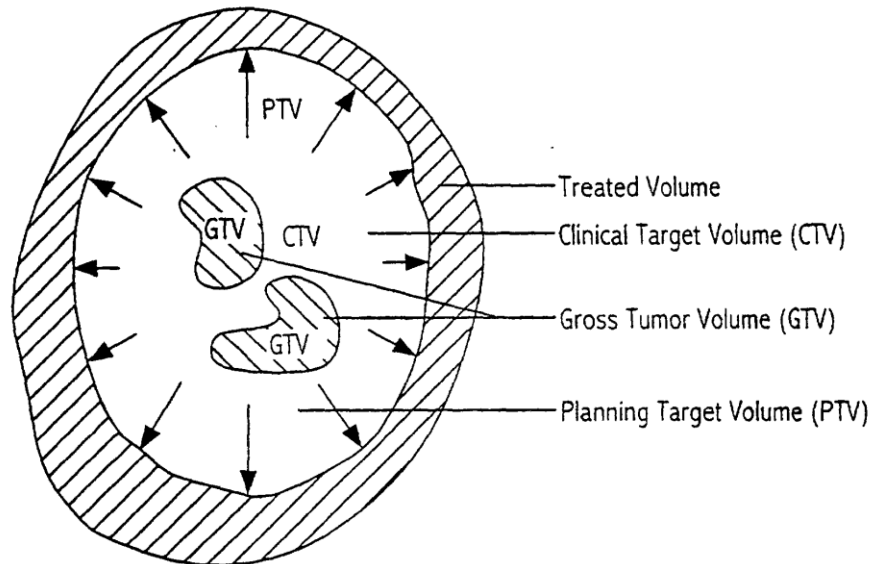


FIG. 1

Nakon konturisanja referentnih kontura na svakom CT preseku, 3D softverskom rekonstrukcijom kontura u sistemu za planiranje dobija se 3D prikaz odgovarajućih anatomskih struktura i virtuelni pacijent koji se koriste za planiranje geometrije zračenja, odnosno, definisnje optimalne tehnike i distribucije doze zračenja i preskripciju odgovarajuće doze zračenja. Pomoću BEV (Beam Eye View) opcije sistema za planiranje, medicinski fizičar je u mogućnosti da na optimalan način odredi uglove zračnih snopova u odnosu na ciljni volumen i rizične organe i da modelira oblik zračnog snopa što se vrši definisanjem rasporeda lamela multilamelarnog kolimatora. Digitalno rekonstruisana radiografija (DRR) se koristi za dokumentovanje geometrijskih parametara zračnih snopova (polja) i dobija se softverskom rekonstrukcijom CT vrednosti svakog od volumnih elemenata CT slike (voxel) koji su duž pravca prostiranja zračnog snopa projektovani u nivou izocentra na ravnoj površini. DRR predstavlja referentnu

geometriju radioterapijskog plana koja se pre prve frakcije zračenja poredi sa realnom geometrijom zračnih polja na linearnom akceleratoru. Nakon toga se prepisuje doza zračenja (Gy) i proračun njene distribucije u odnosu na ciljni volumen i rizične organe. Grafički prikaz i analiza 3D distribucije doze u odnosu na referentne anatomske strukture predstavlja se kao prikaz 3D izodozne površine. Ova analiza se izvodi na osnovu prikaza matematičko-statističkog proračuna volumne distribucije doze kroz sve 3D definisane strukture od interesa pomoću histograma volumne doze (DVH-Dose Volume Histogram). DVH u vidu grafikona i numerički prikazuje odnos volumena 3D definisane structure (na y osi) i doze zračenja koja je aplikovana na taj volumen (na x osi). Analiziranjem DVH-a može da se napravi i komparacija distribucije doze zračenja za više terapijskih planova, te da se odabere najoptimalniji (66).

Nakon planiranja, analize i izbora optimalnog terapijskog plana, terapijski parametri se prenose informacionim sistemom do centralnog kompjutera radioterapijskog uređaja. Preciznost zračenja se analizira poređenjem referentne geometrije radioterapijskog plana (DRR) i realne, terapijske geometrije zračenja koja se prikazuje na portal-grafiji (nakon postavljanja pacijenta u terapijski položaj i propuštanja male doze zračenja, generisana digitalizovana slika). Odstupanje ovih dveju geometrija se naziva geometrijska greška i ona ne sme biti veća od klinički prihvatljive (3%), odnosno definisane terapijskim protokolom.

### **1.3.1.2. Tehnike fuzije skenova različitih imidžing metoda**

Precizno određivanje lokalizacije tumora i njegove ekstenzije je esencijalni cilj radijacione onkologije. Kompjuterski sistemi za 3D planiranje radioterapije imaju softversku opciju za fuziju odgovarajućih CT, MR i PET preseka, čija primena omogućava preciznije konturisanje ciljnih volumena a time i preciznije sprovođenje zračenja. Radiosenzitivnost okolnih organa limitira veličinu iradiranog volumena i ovaj problem može delimično biti prevaziđen fuzionisanjem preseka. Nakon CT simulacije po određenom protokolu, preseci se eksportuju u sistem za planiranje radioterapije. Skenovi za svakog ponaosob pacijenta od PET-CT pregleda prethodno skladišteni u bolnički informacioni sistem se povlače u sistem za planiranje. Svi podaci su skladišteni

elektronski u DICOM formatu. Skenovi se koreliraju i postavljaju u isti koordinatni sistem gde se softverski fuzionišu. Na fuzionisanoj slici moguće je manuelno vršiti pomeranje i rotaciju slajsova čime se nakon automatskog poklapanja skenova još dodatno obezbeđuje preciznost. Kontrola fuzije se vrši na svakom fuzionisanom slajsu. Rezultat je prikaz preseka pacijenta sa anatomskim detaljima CT imidžinga i detaljima metaboličkih karakteristika tkiva na osnovu PET imidžinga. Konturisanje ciljnih volumena na fuzionisanim slajsovima je preciznije jer se bolje vizualizuju granice tumora i FDG aktivnosti u okolini tumora i regionalnim limfnim nodusima (66,67,68).

### **1.3.1.3. Neželjeni efekti radioterapije karcinoma rektuma**

Zračna terapija smanjuje učestalost lokalnog recidiviranja bolesti ali može dovesti do komplikacija u vidu enteritisa, seksualnih i urinarnih disfunkcija, povećava rizik od postoperativnog mortaliteta kod starijih pacijenata i rizika od perinealne dehiscencije (53). Generalno, primena radioterapije poboljšava preživljavanje pacijenata (48,59,63,64). U planiranju radioterapije se najčešće koriste CT ili MR pregled, nakon čega se vrši delineacija ciljnih struktura koje će biti tretirane zračenjem. Potrebna je što preciznija demarkacija lezija. Zbog bliskih odnosa organa male karlice i u abdomenu, često dolazi do komplikacija te je potrebno polje zračenja što je više moguće smanjiti ali da budu njime obuhvaćeni svi potrebni elementi. Frakcionisanje doze radioterapije se zasniva na radiobiološkom efektu da se zdrave ćelije brže repariraju u odnosu na maligne, te da će u funkciji vremena maligne ćelije nekrozirati dok će se zdrave reparirati. U ovako planiranom frakcionisanom zračenju, maksimalne doze koje mogu primiti radiosenzitivni organi kod zračne terapije karcinoma rektuma su sledeće (69):

- **Tanko crevo**       $V_{15\text{Gy}} \leq 100\text{-}200\text{ cm}^3$   
 $V_{30\text{Gy}} \leq 300\text{ cm}^3$   
 $V_{50\text{Gy}} \leq 35\text{ cm}^3$

- **Mokraćna bežika**  
 bežike) V60 <=50% (60 Gy može da primi do 50% volumena bežike)  
 V70 <=25%  
 V45<35%
- **Glava femura** V50 <=10%
- **Analni kanal** <55 Gy ukupna doza
- **Rektum** V60<=50%  
 V70 <=25%  
 V74<=5%

CT i MR pregled ne mogu precizno odvojiti eventualni tumorski recidiv karcinoma u maloj karlici od fibroze ili inflamatornih promena- naročito jer se nakon operacije mogu promeniti anatomske odnose. PET-CT ima veliki značaj u planiranju radioterapije kod tumora mozga, pluća, glave i vrata, ginekoloških karcinoma i kolorektalnog karcinoma (48,59,63,64), pre svega što daje mogućnost preciznog definisanja samog tumora (GTV-gross tumor volume), zatim i šireg polja gde je mogućnost mikroinvazije tumora prisutna ali se ne vizualizuje (CTV-clinical tumor volume) i najzad, planirane regije za zračenje (PTV-planning target volume).

Zračna terapija u prvom redu utiče na funkciju creva i dovodi do enteritisa, stvaranja atezija i u 4-15% slučajeva do opstrukcije tankih creva koje zahtevaju hirurški tretman. Postoperativna zračna terapija dugoročno ima štetniji efekat na crevnu funkciju od preoperativne zračne terapije (70). Postavljanjem pacijenta u pomoćne naprave (npr. bellyboard) nastoji se da što manji volumen creva bude u zračnom polju. Smanjenje ukupnog iradiranog volumena je osnovni način na koji će ovaj cilj biti ostvaren. Seksualne disfunkcije se manifestuju kao kasne komplikacije zračenja zbog oštećenja seminalnih vezikula i malih krvnih sudova kod muškaraca a kao vaginalna suvoća kod ženskog pola. Iz navedenih razloga je planiranje radioterapijskog polja vrlo važno za kvalitet života onkoloških pacijenata.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

### **Ciljevi**

1. Utvrditi vrednost pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije u inicijalnom određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma.
2. Utvrditi mogućnost pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije da utiče na promenu u terapijskom modalitetu kod određenih pacijenata.
3. Utvrditi prednosti pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije u planiranju trodimenzionalne konformalne radioterapije.

### **Hipoteze**

1. Pozitronska emisija tomografija-kompjuterizovana tomografija je primenljiva metoda u inicijalnom određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma u 90% pacijenata.
2. Preoperativna primena pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije će dovesti do promene u modalitetu lečenja kod 20-30% pacijenata.
3. Upotreba pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije omogućava preciznije planiranje trodimenzionalne konformalne radioterapije u odnosu na planiranje pomoću kompjuterizovane tomografije.



### 3.METODOLOGIJA RADA

Bolesnici kod kojih je prvi put patohistološki dokazan kolorektalni karcinom, na Onkološkoj Komisiji za kolorektalni karcinom, Instituta za onkologiju Vojvodine, rutinski se upućuju na MR pregled radi stejdžinga, prema vodećim svetskim preporukama. U toku našeg istraživanja, pacijenti su osim na MR pregled upućivani i na PET-CT pregled, nakon potpisa saglasnosti za pristanak u učešću u istraživanju. Svi pacijenti su u pisanoj formi i usmeno informisani o prirodi kolorektalnog karcinoma i značaju što tačnije procene proširenosti bolesti radi što boljeg izbora vrste i redosleda terapijskih opcija. Odabir terapije određen na Komisiji za kolorektalni karcinom zavisi od stadijuma bolesti određenog MR pregledom, na osnovu čega su pacijenti podeljeni u sledeće grupe:

1.grupa: Pacijenti koji imaju karcinom rektuma kod kojih postoji proširenost maligne bolesti izvan zida rektuma (T3,T4), i/ili metastatski izmenjeni regionalni limfni nodusi (N1,2) se upućuju na preoperativnu hemioradioterapiju

2.grupa: Pacijenti kod kojih je bolest ograničena na crevni zid (T1 i T2) i imaju negativne limfne noduse se upućuju na hirurško lečenje

3. grupa: Istovremeno prisustvo manje od 3 metastatske promene u jetri i karcinom ograničen na crevni zid, indikovano je hirurški tretman primarnog tumora i metastaza, samo pod uslovom da su one u hirurški dostupnom segmentu jetre i da nema metastatski izmenjenih regionalnih limfnih nodusa. Takođe, ukoliko pacijenti imaju lokalno stadijum T3/4 i ili N1/2, mogućnost je da pre sinhrono operacije tumora i metastaza dobiju preoperativnu hemioradioterapiju.

4. grupa: Ukoliko su dokazane metastaze na plućima i više od 3 na jetri, pacijentu se indikuje hemioterapija

U istraživanje su uključeni pacijenti prve tri grupe i svi su upućeni na PET-CT pregled. Takođe, u istraživanje su uključeni i pacijenti kod kojih je na Konzilijumu Klinike za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine indikovano operativno lečenje karcinoma rektuma i proksimalnog dela sigmoidnog kolona. Pre započinjanja dijagnostičkih postupaka svi pacijenti uključeni u istraživanje su potpisali pismeni pristanak. Prospektivnom metodom je prikupljeno ukupno 75 pacijenata uključujući one koji su se javili na Onkološku Komisiju za kolorektalni karcinom Instituta za onkologiju Vojvodine, kao i pacijente upućene iz Kliničkog centra Vojvodine.

Kod pacijenata 1. grupe, svrha pregleda je bila da se pomoću hibridnih skenova izvrši planiranje radioterapije koje podrazumeva obeležavanje tj. delineaciju primarnog tumora i metastatski izmenjenih limfnih nodusa (GTV-T i GTV-N, gross tumor volume). Druga kriva delineacije se naziva se CTV (clinical tumor volume) i odnosi se na peritumorski sloj u kome postoji mikroskopsko širenje karcinoma koje se ne vizualizuje. Treća kriva delineacije je PTV (planning target volume) koji je periferno od CTV-ja, predstavlja definitivnu "metu" na koju će biti isporučena energija zračenja i dodaje se zbog eventualnih eksternih uticaja kao što su pomeranja pacijenta, menjanja anatomskih odnosa usled crevne peristaltike i procesa pražnjenja mokraćne bešike. Određivanje maksimalne doze (Gy) koja se isporučuje na organe od rizika je indirektan pokazatelj kvaliteta planiranja zračne terapije, jer konformalnost radioterapije u pravom smislu podrazumeva što manje ozračivanje rizičnih organa uz što bolju homogenost doze u regiji od interesa. Pacijenti iz istraživanja koji su pripadali ovoj grupi su poređeni sa pacijentima retrospektivne grupe i to su poređene sledeće vrednosti: GTV, CTV, PTV, maksimalna doza isporučena na proksimalne delove femura obostrano i maksimalna doza isporučena na mokraćnu bešiku.

U 2. i 3. grupi pacijenata, na osnovu PET-CT skenova se određivao stadijum bolesti po TNM klasifikaciji što je poređeno sa stadijumima određenim nakon operacije i patohistološkog (PH) pregleda. Beleženi su sledeći parametri:

1. T stadijum (TX, T0, T1S, T1, T2, T3, T4)
2. Proboj mezorektalne fascije

3. N stadijum (NX,N0,N1,N2)
4. M stadijum (MX,M0,M1)
5. Dijametar primarnog tumora
6. Dijametar limfnih nodusa
7. Dijametar metastatskih promena
8. SUVmax primarnog tumora
9. SUV max limfnih nodusa
10. SUV max metastatskih promena

#### Retrospektivna grupa

Na osnovu medicinske dokumentacije iz arhive Zavoda za radioterapiju, Instituta za onkologiju Vojvodine su analizirani pacijenti kod kojih se planiranje radioterapije vršilo na osnovu standardnih CT pregleda. 60 pacijenata je uključeno u analizu a merene su vrednosti GTV,CTV i PTV. CT simulacija je vršena na aparatu SIEMENS SOMATOM 4 PLUS dok je 3D planiranje radioterapije vršeno u FOCAL 1.0<sup>®</sup> sistemu. U ovoj grupi su izostajale informacije PET komponente pregleda koje su u prospektivnoj grupi bile obezbeđene.

#### PET-CT pregled

Snimanje je vršeno na aparatu "Symbia" je proizveden od strane Siemens Medical Systems i postoji kao jedno,dvo i šestoslajсни sistem, jačine struje od 20-345 mA, debljine slajsa od 0,6-10 mm i rotacionim brzinama od 0,6-1,5 s. Na Institutu za onkologiju Vojvodine PET-CT pregledi kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma su se sprovodili na standardizovan način, kao snimanje celog tela (od baze lobanje do proksimalnih delova femura) 120 minuta nakon intravenskog ubrizgavanja fluorodeoksiglukoze obeležene fluorom-18 (18-FDG). Dva sata pre iniciranja, pacijentima se daje 7,5 ml oralnog kontrasta. Protokol snimanja je podrazumevao:

1. CT topogram

2. Niskodozni CT (70mA)
3. 18-FDG-PET

Da bi se izbegle greške u interpretaciji FDG-avidnih fokusa, potrebno je standardizovati proces pripreme pacijenta. Četiri sata pre pregleda pacijent ne treba da konzumira hranu a isključivo ne onu bogatu ugljenim hidratima. Poželjno je da popije što više vode, da bi se stimulisala diureza koja što će smanjiti pojavu artefakata od bubrežno-mokraćnog sistema i smanjiće izloženost bešike zračenju. Nakon ubrizgavanja FDG-ja, u fazi distribucije, pacijent treba da bude relaksiran i da ne govori, ne žvaće i izbegava svaku drugu mišićnu aktivnost. Fiziološki pokreti pluća i srca su neminovni te su moguće greške u evaluaciji baza pluća. Ipak, napretkom tehnologije i ovaj problem je delimično rešen. Atenuacija PET snimaka je vršena pomoću CT skenova, a u evaluaciji nalaza su korišćeni fuzioni PET-CT preseki debljine 5 mm i nezavisni PET i CT preseki u sve tri ravni (transverzalni, koronalni i sagitalni) kao i obrtni 3D prikaz. Standardizovane vrednosti nakupljanja fluorodeoksiglukoze predstavljaju maksimalne vrednosti (SUV max) unutar regije od interesa izražene u gm/ml. Pacijentima je merena glikemija neposredno pre iniciranja radiofarmaka.

Analizom PET-CT snimaka za svakog pacijenta je određen stadijum bolesti po TNM klasifikaciji. Procenjivalo se da li je tumor probio zid rektuma, što je osnovni kriterijum razlikovanja T2 i T3 stadijuma. Određivalo se da li je došlo do proboja mezorektalne fascije, koliki broj limfnih nodusa pokazuje FDG aktivnost i opisivala se njihova lokalizacija. Beležena je FDG aktivnost u jetri i plućima, kao najčešćim organima gde se javljaju udaljene metastaze kolorektalnog karcinoma. Svaka druga FDG aktivnost je beležena i definisano je kom organu ili regiji tela pripada.

Razlike u interpretaciji PET-CT snimaka se mogu javiti kada različiti stručnjaci očitavaju PET i CT. Potrebno je da najmanje dvoje specijalista očitavaju PET-CT nalaz što u našem istraživanju nije moglo biti obezbeđeno kod svih pacijenata iz tehničkih razloga.

### Kriterijumi za uključivanje u istraživanje :

1. Pacijent nije nikada primao hemioterapiju ili zračnu terapiju zbog maligne bolesti u maloj karlici, odnosno u momentu uključivanja u istraživanje je prvi put postavljena takva dijagnoza.
2. Kod pacijenta je dokazan karcinom koji je lokalizovan na rektumu ili proksimalnom sigmoidnom kolonu (zračna terapija se primenjuje samo za tumore do 15 cm od anokutane granice)
3. Performans status pacijenta je ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group ) 0,1 ili 2 (prilog 2)
4. Pacijent nije imao hirurške intervencije 3 nedelje pre PET-CT pregleda.
5. Pacijent nema značajnije komorbiditete : dekompenzovane kardiovaskularne i respiratorne bolesti, neregulisan dijabetes mellitus, akutnu bubrežnu insuficijenciju i akutna infektivna oboljenja.

Pacijenti su dostavljali medicinsku dokumentaciju sa podacima o udruženim bolestima i stanjima a koji su od interesa. Takođe su dostavljali podatke o nalazima pregleda drugim metodama ukoliko su takve vršene.

### Hirurško lečenje

Pacijenti kod kojih je indikovano operativno lečenje su operisani na Institutu za onkologiju Vojvodine, Klinici za operativnu onkologiju i u Kliničkom centru Vojvodine, Klinici za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju. Nakon standardne preoperativne pripreme, pacijenti su operisani u opštoj anesteziji, klasičnim ili laparoskopskim putem. Onkološki principi su poštovani kod oba pristupa, vodeći računa o detaljima i anatomskom planu disekcije. Vršene su sledeće operativne procedure: totalna mezorektalna ekscizija, amputacija rektuma po Miles-u, prednja niska resekcija rektuma, resekcija sigmoidnog kolona ili rekto-sigmoidnog dela kolona. Hirurški

standard je bila totalna mezorektalna ekscizija uz ekstirpaciju minimum 12 limfatika. Intraoperativni nalaz je analiziran kod svakog pacijenta i to makroskopske karakteristike primarnog tumora, prisustvo palpabilnih limfnih nodusa, fokalnih promena na jetri, peritonealne karcinomatose i svih drugih promena metastatskih makroskopskih karakteristika. Rađene su ekscizije i biopsije svih sumnjivih promena i materijal je poslat na patohistološku analizu. Nakon operacije, svi preparati su rutinski poslani na patohistološki pregled.

Patohistološki (PH) nalaz je osnovni metod određivanja stadijuma kolorektalnog karcinoma. Preduslov je da se tumor odstrani *in toto* što nije uvek moguće, kao i da se obezbedi dovoljan i adekvatan tkivni uzorak limfnih nodusa i drugih promena. Nakon završetka PH pregleda i određivanja stadijuma po TNM klasifikaciji, pristupilo se poređenju sa stadijumima koji su određeni preoperativno, na PET-CT pregledu. Parametri koji su analizirani iz patohistološkog materijala su mesto i veličina tumora, određivanje histološkog tipa, stepena maligniteta („gradus“), opis zahvatanja susednih tkiva i limfnih nodusa i zahvaćenosti proksimalne i distalne transekcijske linije debelog creva.

#### Preoperativna radioterapija

Kod pacijenata u stadijumu II i III kolorektalnog karcinoma indikovana je preoperativna radioterapija. Ukupno je ovakvoj terapiji podvrgnuto 30 pacijenata u vremenu sprovođenja istraživanja, što je činilo deo prospektivne grupe. Kratkim preoperativnom protokolu u prospektivnoj grupi je podvrgnut 21 pacijent, a dugom protokolu 9 pacijenata. U retrospektivnoj grupi, kratkim preoperativnom protokolu podvrgnut 21 pacijent, a dugom protokolu 39 pacijenata.

Pacijenti su nakon prijema na Kliniku za radioterapiju Instituta za onkologiju Vojvodine prvo podvrgnuti CT pregledu-CT simulaciji na visokodoznom CT aparatu SIEMENS SOMATOM 4 PLUS. Snimanje je vršeno od granice L3/L4 pršljena do proksimalnih okrajaka femura, pri čemu su pacijenti pozicionirani na leđima. Priprema pacijenata je podrazumevela da pacijent unese oralno 30 ml 75% Urografina u 1 – 1,5 l vode 0,5 h pre pregleda radi markacije tankog creva uz intravensku aplikaciju 60-120 ml Telebrix 380 kontrasta u toku pregleda radi markacije mokraćne bešike. Pregled nije

vršen na stomaku u *bellyboard* poziciji kao što je standardno, zato što na PET-CT pregledu nije bilo mogućnosti da se pacijenti tako pozicioniraju te da bi fuzija snimaka kod planiranja radioterapije bila validna.

CT snimci se mrežom preko informacionog sistema šalju u sistem za planiranje konformalne radioterapije. Oni su obrađivani u FOCAL 1.0<sup>®</sup> sistemu i fuzionisani softverski sa PET-CT snimcima koje su pacijenti priložili pomoću sistema za fuziju XIO CMS 4.50.0. Sistem za portalnu vizualizaciju obezbeđuje upoređivanje oblika i veličine zračnih polja na radioterapijskom uređaju sa kompjuterski digitalno rekonstruisanim radiografijama koje su generisane iz podataka dobijenih u toku planiranja zračenja na sistemu za planiranje.

Na osnovu analize anatomskih i funkcionalnih morfoloških promena i patološkog nalaza, vršena je delineacija primarnog tumora (GTV) kada se primenjivao kratki preoperativni protokol. Takođe se konturisao CTV, koji je obuhvatao standardizovane anatomske entitete, definisane na osnovu nivoa tumora i pripadajućih limfatika, prema vodećim preporukama RTOG (Radiotherapy Oncology Group)(69):

**GTV (GTV-T,GTV-N)**-volumen na koji se isporučuje ukupna doza + boost a obuhvata primarni tumor i makroskopski uvećane limfne čvorove i ekstranodalne depozite+margina od 2 cm oko GTV u svim pravcima = CTV boost na koji se isporučuje boost doza

**CTV** -kliničko širenje tumora koje se ne vizualizuje

**CTV1** - obuhvata tumor rektuma, mezorektum, presakralni prostor (uvek u CTV) uz dodatak CTV kontura po 2 cm u kranio -kaudalnom pravcu,lateralno je granica mezorektalna fascija a posteriorno sakrum (presakralna grupa limfatika). Donja granica mezorektuma je pripoj m.levatora ani za zid rektuma, a gornja granica rekto-sigmoidni prelaz.

**CTV2** –obuhvata pararektalne limfatike i limfatike uz gornje rektalne krvne sudove ako je tumor u gornjoj i srednjoj trećini rektuma. Obuhvata unutrašnje ilijačne limfatike ako je tumor niže od 10 cm od anokutane linije i opturatorne limfne čvorove ukoliko je tumor takođe niže od 10 cm od anokutane linije. Spoljašnji ilijačni limfni nodusi se uključuju samo kod T4 tumora (invazija prednjih organa) dok se ingvinalna grupa

uključuje kod tumora ispod zupčaste linije (niže od 4 cm od anokutane linije) ili kod infiltracije donje trećine vagine

+margina od 1 cm oko CTV u svim pravcima.

**PTV**- volumen koji se planira za iradijaciju, uključuje marginu od 1 cm oko CTV u svim pravcima.

Postavljena je margina od 1 cm oko CTV u svim pravcima. Konturišu se organi od rizika za koje postoji maksimalna doza u Gy jedinicama koju kada prime neće doći do oštećenja. To su mokraćna bešika (markirana na osnovu intravenskog kontrasta), tanko crevo (markirana oralnim kontrastom) i proksimalni okrajci femura femura. Takođe, mogu da se konturišu i prostata, semene vezikule, analni kanal i sigmoidni kolon kao organi od rizika, međutim, oni kao ni tanko crevo, nisu uključeni u istraživanje jer se nisu konturirali za sve pacijente te je bila velika nehomogenost uzorka. Medicinski fizičari su na osnovu kontura formirali 3D plan, sa prikazima DVH za ciljne volumene i organe od rizika. Na završetku istraživanja, merene su prosečne vrednosti za GTV, PTV i CTV kao 100% iradirani volumen primarnog tumora i maksimalne doze u Gy koje su isporučene na organe od rizika (69,70).

#### Radioterapijski informacioni sistem

Radioterapijski informacioni sistem je predstavljen radnim stanicama koje su instalirane na pultovima linearnih akceleratora i drugim mestima radioterapijskog okruženja i ima za cilj objedinjeno funkcionisanje sistema radioterapije. Jedinstvenim mrežnim okruženjem povezuje sve segmente radioterapijskog procesa objedinjujući ih u funkcionalnu celinu i obezbeđuje njihovu kompatibilnost (CT simulator+klasični simulator+MR aparat+kompjuterski sistemi za 2D/3D planiranje radioterapije+linearni akcelerator+multilamelarni kolimator+sistem portala za verifikaciju preciznosti zračenja+ostali tehnološki segmenti) (66). Sistem omogućava izradu imobilizacionih naprava i individualizovano modeliranje oblika zračnih polja, CT ili konvencionalnu simulaciju, transfer imidžing podataka do kompjuterskog sistema za 2D/3D planiranje



zračenja, transfer parametara radioterapijskog plana od kompjuterskog sistema za planiranje do linearnog akceleratora, automatizovanu kontrolu frakcionisanja digitalnog linearnog akcelerator, transfer DRR i portal grafija između kompjuterskog sistema za planiranje i radnih stanica. Takođe, ovim sistemom se obezbeđuje automatizovana manipulacija i skladištenje svih digitalnih imidžing podataka za svakog pacijenta, arhiviranje i statističku obradu unetih podataka i elektronsku razmenu podataka (66).

#### 4. METODE STATISTIČKE OBRAD PODATAKA

Prikupljeni podaci su uneti u posebno kreirane tabele i formirana je baza podataka koja je podvrgnuta statističkoj analizi. Vršena je statistička korelacija stadijuma određenih PET-CT pregledom i patohistološki. Za statističku obradu podataka korišćen je program SPSS verzija 20. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćeni su apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina, standardna devijacija (SD), opseg vrednosti. Za analize značajnosti tabela kontigencija su korišćeni hi kvadrat test uz Monte Karlo simulacije. Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišćen je hi kvadrat test i Studentov T test..

Dijagnostička vrednost PET-CT pregleda je računata po sledećoj metodologiji:

$$\text{Senzitivnost} = \frac{A}{A+B} \times 100$$

$$\text{Specifičnost} = \frac{D}{C+D} \times 100$$

$$\text{Pozitivna vrednost predviđanja} = \frac{A}{A+C} \times 100$$

$$\text{Negativna vrednost predviđanja} = \frac{D}{B+D} \times 100$$

$$\text{Tačnost pregleda} = \frac{A+D}{A+B+C+D} \times 100$$

A= stvarno pozitivni (tačno je određen stadijum)

B=lažno negativni (nije određen tačan stadijum)

C=lažno pozitivni (određen je stadijum bolesti koji nije tačan)

D=stvarno negativni (nije određen stadijum, ali on ni ne postoji)

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografska statistika

U prospektivnu grupu istraživanja je uključeno 75 pacijenata u periodu od oktobra 2011. do februara 2014.godine. Prosečna starost pacijenata je bila 62,91 godina (SD=12,22). Trideset četiri pacijenta je bilo ženskog (45,33%), a 41 (54,7%) muškog pola. Svi pacijenti su podvrgnuti PET-CT pregledu.

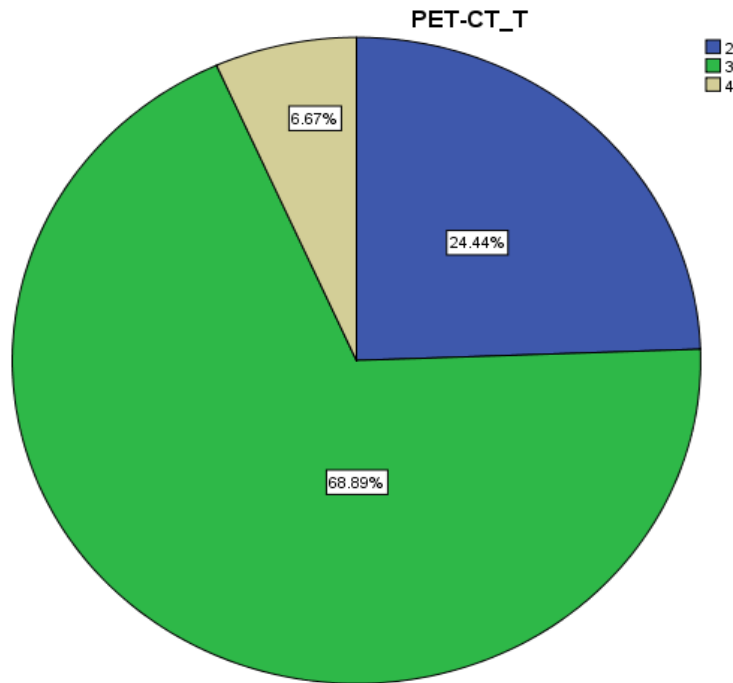
### 5.2. Određivanje T stadijuma

Nakon PET-CT pregleda, određivanje stadijuma je vršeno kod 45 pacijenata kod kojih je nakon operacije moglo da se izvrši poređenje sa patohistološkim nalazom. T2 stadijum je imalo 11 (24,4%) pacijenta, T3 stadijum 31 (68,9%) pacijenata i T4 stadijum 3 (6,7%) pacijenta (tabela 1, grafik 1).

Tabela 1. Učestalost T stadijuma na osnovu PET-CT pregleda

Stadijum	Broj pacijenata	Procenat	Kumulativni procenat
T2	11	24,4	24,4
T3	31	68,9	93,3
T4	3	6,7	100

Grafik 1. Učestalost T stadijuma na osnovu PET-CT pregleda

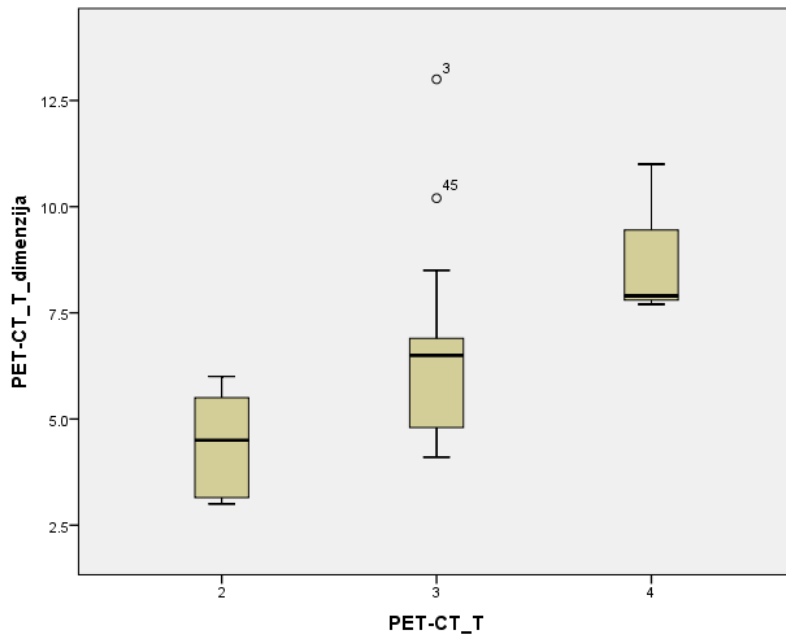


Prosečan dijametar primarnog tumora izmeren kao dijametar FDG aktivnosti je iznosio 6,023 cm (SD=2,1707), a kretao se u rasponu od 2,5-13cm. Prosečan dijametar primarnog tumora za T2 stadijum je iznosio 4,46cm (SD=1,2436), za T3 stadijum 6,37cm (SD=2,0692) i za T4 stadijum 8,87cm (SD=1,8502) (tabela 2, grafik 2).

Tabela 2. Dijametri primarnog tumora izmereni na osnovu PET-CT pregleda

Stadijum	T2	T3	T4
Srednja vrednost	4.464	6.368	8.867
95% interval poverenja za donju granicu	3.628	5.514	4.270
95% interval poverenja za gornju granicu	5.299	7.222	13.463
Sredina	4.500	6.500	7.900
Varijansa	1.547	4.281	3.423
SD	1.2436	2.0692	1.8502
Minimum	3.0	4.1	7.7
Maksimum	6.0	13.0	11.0
Raspon	3.0	8.9	3.3
Interkvartilni raspon	3.0	2.2	
Bočna asimetričnost distribucije	.013	1.569	
Horizontalnost distribucije	-1.677	3.300	

Grafik 2. Distribucija dijametara primarnog tumora izmerenih na osnovu PET-CT pregleda

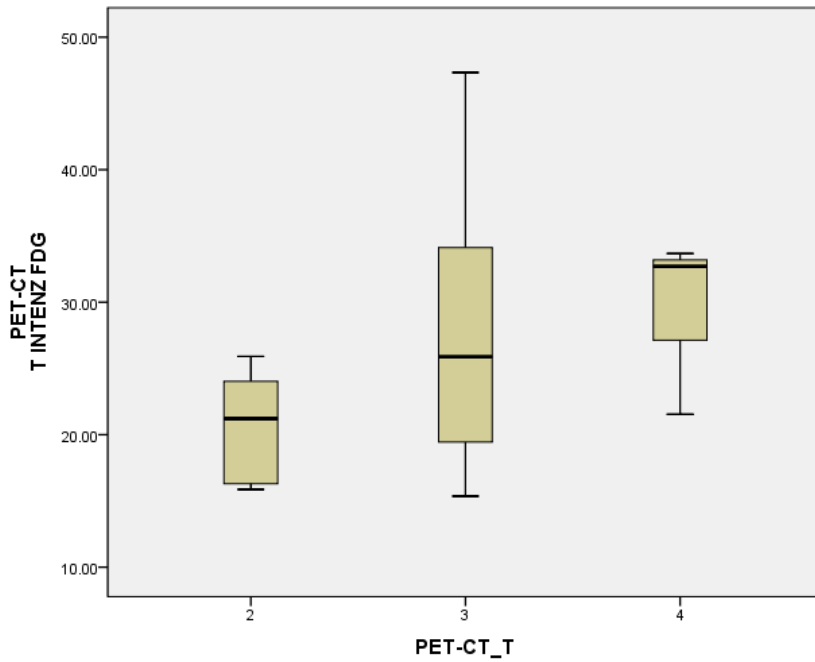


Prosečna SUV max vrednost primarnog tumora za sve T stadijume je iznosila 26,02 gm/ml (SD=8,6705). Prosečna SUV max vrednost primarnog tumora za T2 stadijum je iznosila 20,64 gm/ml (SD=4,0424). Za T3 stadijum prosečna vrednost SUVmax je iznosila 27,61 gm/ml (SD=9,3535), dok je za T4 stadijum iznosila 29,31gm/ml (SD=6,7374) (tabela 3, grafik 3). Kod 21 (46,7%) pacijenata je na osnovu PET-CT pregleda dijagnostikovana proboj mezorektalne fascije, kod 6 (13,3%) je isključen proboj, dok se kod 15 (33,3%) pacijenata nije moglo sa sigurnošću definisati da li je došlo do ovakvog širenja bolesti. Kod 2 (4,4%) pacijentkinje je dijagnostikovana infiltracija vagine dok se kod jednog pacijenta lekar nije izjasnio (2,2%) (grafik 4). Poređenjem FDG aktivnosti u zavisnosti od T stadijuma može se videti da T3 stadijum ima veće varijacije FDG vrednosti.

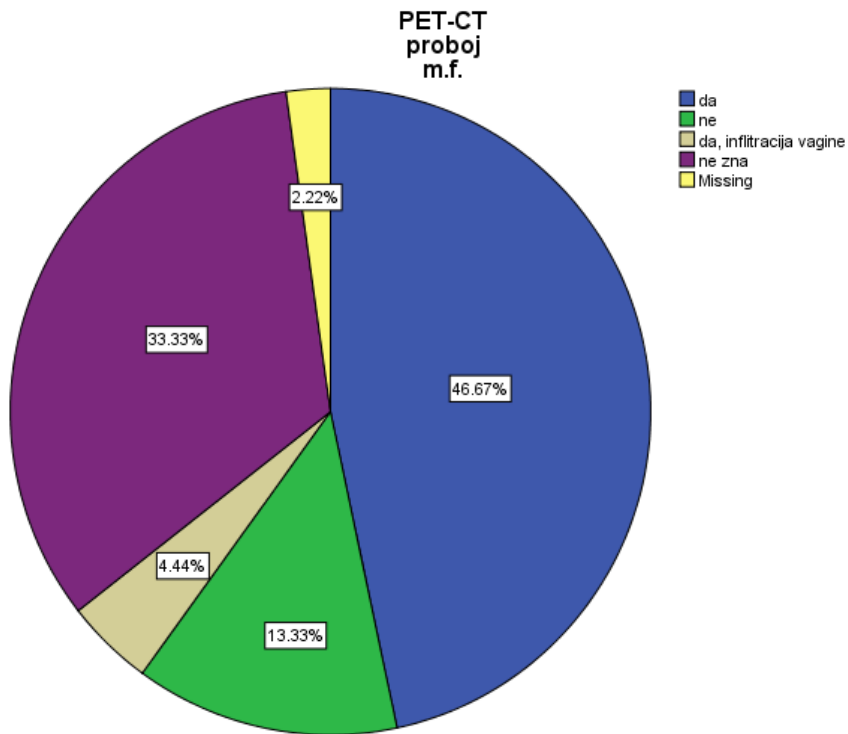
Tabela 3. Prosečna SUVmax vrednost primarnog tumora za T2,T3 i T4 stadijum

Stadijum	T2	T3	T4
Srednja vrednost	20.6445	27.6129	29.3100
95% interval poverenja za donju granicu	17.9288	24.1820	12.5732
95% interval poverenja za gornju granicu	23.3603	31.0438	46.0468
Sredina	21.2200	25.8800	32.7100
Varijansa	16.341	87.488	45.394
SD	4.04244	9.35351	6.73748
Minimum	15.87	15.36	21.55
Maksimum	25.91	47.33	33.67
Raspon	10.04	31.97	12.12
Interkvartilni raspon	8.33	15.27	
Bočna asimetričnost distribucije	-.012	.752	
Horizontalnost distribucije	-1.702	-.285	

Grafik 3. Distribucija FDG aktivnosti za T2,T3 i T4 stadijum



Grafik 4. Učestalost parametra proboja mezorektalne fascije





Kod 17 (28,3%) pacijenata su nakon PET-CT pregleda opisane FDG avidne lezije koje su okarakterisane kao benigne lezije (polipi). Polipi su opisani kao FDG aktivnost dijametra manjeg od 2 cm, lokalizovanih izolovano u zidu creva odvojeno od primarne tumorske mase. Prosečna FDG aktivnost ovakvih promena je iznosila 15,4 gm/ml.

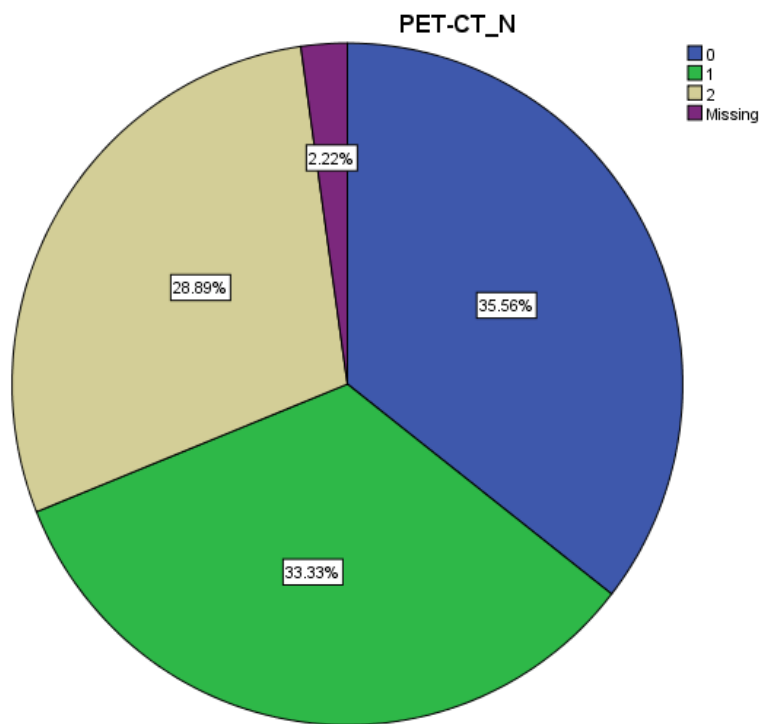
### 5.3. Određivanje N stadijuma

Od ukupnog broja pacijenata, nakon PET-CT pregleda 16 (35,6%) je imalo N0 stadijum, 15 N1 stadijum (33,3%) a 13 (28,9%) N2 stadijum. Kod jednog pacijenta nije određen N stadijum iz tehničkih razloga (artefakt). (tabela 4, grafik 5).

Tabela 4. Učestalost N stadijuma na osnovu PET-CT pregleda

Stadijum	Broj pacijenata	Procenat	Kumulativni procenat
N0	16	35,6	36,4
N1	15	33,3	70,5
N2	13	28,9	100
Nema podatak	1	2,2	

Grafik 5. Učestalost N stadijuma na osnovu PET-CT pregleda

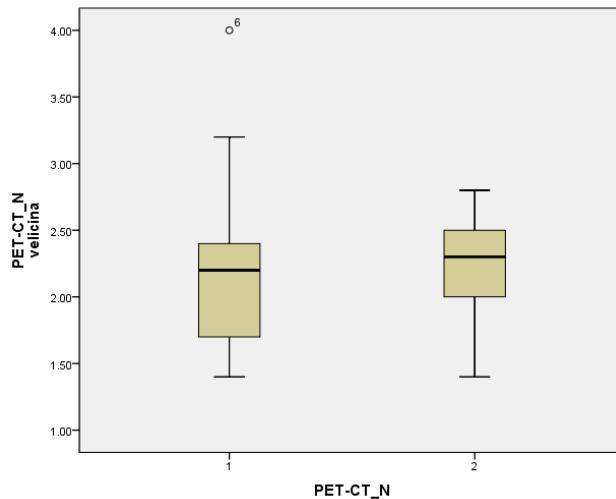


Limfni čvorovi koji su pokazivali FDG aktivnost su bili lokalizovani perirektalno, presakralno i ingvinalno. Kod jednog pacijenta je kao uzgredan nalaz uočena FDG aktivnost paratrahealno i u regiji parotidne žlezde, što je označeno kao posledica inflamatornih procesa respiratornog sistema. Kod najvećeg broja pacijenata (12) je dijagnostikovano dva metastatski izmenjena limfna nodusa. Prosečan dijametar limfnog nodusa određen kao prečnik FDG aktivnosti nodusa za sve N stadijume je iznosio 6,177 gm/ml (SD=3,1340). Prosečan dijametar limfnog nodusa određen kao prečnik FDG aktivnosti nodusa je iznosio 2,286 cm (SD=0,7112) za N1 stadijum, dok je za N2 stadijum prosečan dijametar iznosio 2,231cm (SD=0,4404) (tabela 5, grafikon 6).

Tabela 5. Prosečan dijametar limfnih nodusa na PET-CT pregledu za N stadijume

Stadijum	N1	N2
Srednja vrednost	2.2857	2.2308
95% interval poverenja za donju granicu	1.8750	1.9646
95% interval poverenja za gornju granicu	2.6964	2.4969
Sredina	2.2000	2.3000
Varijansa	.506	.194
SD	.71129	.44043
Minimum	1.40	1.40
Maksimum	4.00	2.80
Raspon	2.60	1.40
Interkvartilni raspon	.87	.55
Bočna asimetričnost distribucije	1.141	-.956
Horizontalnost distribucije	1.316	.165

Grafik 6. Distribucija prosečnih dijametara limfnih nodusa na PET-CT pregledu za N stadijume



Poređenjem N1 i N2 po veličini zaključili smo da su limfni nodusi prilično ujednačeni. Prosečna vrednost intenziteta FDG limfnog nodusa za N1 stadijum (SUVmax) je iznosila 6,04 gm/ml (SD=2,3521). Prosečna vrednost SUVmax za N2 stadijum je iznosila 6,33 gm/ml (SD=3,9494). Poređenjem N1 i N2 po FDG aktivnosti, zaključili smo da su limfni nodusi prilično ujednačeni i po ovom parametru.

#### 5.4. Određivanje M stadijuma

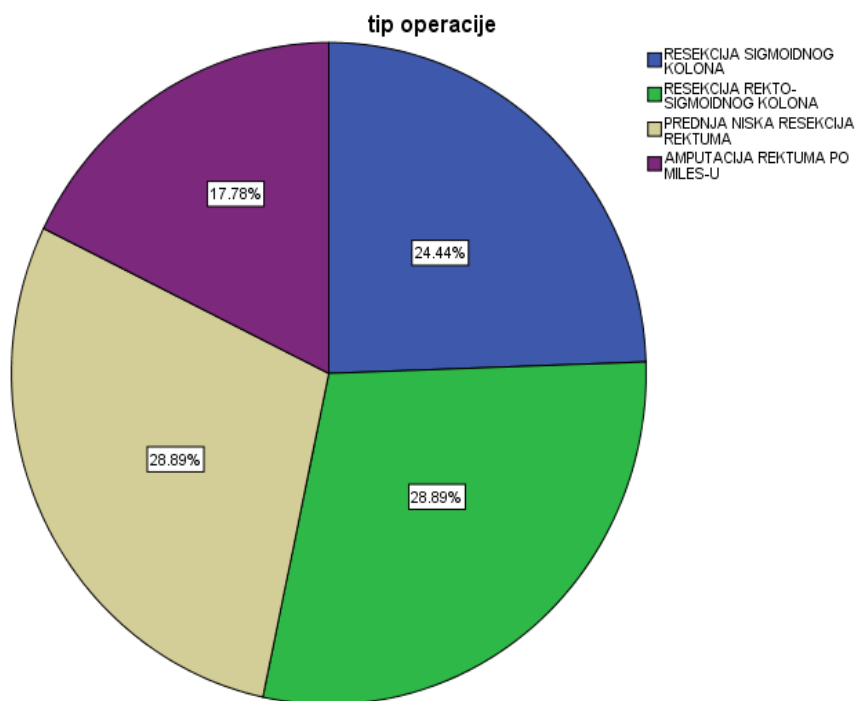
Kod 4 pacijenta (8,9%) su PET-CT pregledom dijagnostikovane metastatske promene na jetri, dijametra od 1,2-2,7cm i odgovarajućim SUVmax vrednostima od 3,99 gm/ml do 6,24 gm/ml.

#### 5.5. Operacija

Od ukupnog broja pacijenata prospektivne grupe, 45 pacijenata je operisano dok je 30 pacijenata podvrgnuto preoperativnoj hemioradioterapiji. Kod 13 (28,9%) pacijenata je urađena prednja niska resekcija rektuma, 13 (28,9%) je podvrgnuto resekciji rekto-sigmoidnog dela kolona, amputacija rektuma je izvršena kod 8 (17,8%) pacijenata a

resekcija sigmoidnog kolona kod 11 pacijenata (24,4%) (grafik 7). Kod pacijenata koji su lečeni na Institutu za onkologiju Vojvodine, pre donošenja odluke o terapiji je rađen pregled magnetnom rezonancom. T3 stadijum, proboj mezorektalne fascije i pozitivni limfni nodusi su bili parametri koji su determinisali da li će pacijent inicijalno biti operisan ili prethodno primiti hemioradioterapiju.

Grafik 7. Vrste operativnih procedura



#### 5.6. Poređenje nalaza za T stadijum

Nakon operacije i patohistološkog određivanja stadijuma po TNM klasifikaciji, analizom poređenja su dobijeni sledeći rezultati: Kod određivanja T stadijuma ne postoji statistički značajna razlika u određivanju stadijuma KRK između navedene dve metode, na osnovu Monte Karlo simulacije  $p=0.000$ . To znači da u velikoj meri PET-CT može da predvidi rezultate PH po T stadijumu. Ova korelacija je velika za T3 i T4 stadijum, dok je

za T2 stadijum ona značajnije manja. Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u određivanju proboja mezorektalne fascije određene PET-CT pregledom i patohistološkom analizom. Monte Karlo simulacijom je utvrđeno da ne postoji značajna povezanost između nalaza PET-CT pregleda i PH nalaza što implicira da PET-CT ne bi trebalo koristiti za merenje ovog parametra.

#### 5.7. Poređenje nalaza za N stadijum

Kad se vršilo poređenje nalaza po N parametru, statistička analiza pokazuje da postoji značajna povezanost na nivou  $p = .000$  između nalaza PET-CT i PH metoda. To znači da u velikoj meri PET-CT može da predvidi rezultate PH po N stadijumu.

Kod analize parametra veličine limfnog nodusa dobijena je umerena negativna korelacija (-.592), značajna na nivou  $p = .01$ , između N veličine merene sa PET-CT pregledom i PH metodom. T-testom su poređene aritmetičke sredine za veličinu N dobijenu sa PET-CT i PH metodama. Veličine nodusa određene PET-CT pregledom su znatno veće od onih određenih patohistološki.

#### 5.8. Dijagnostičke vrednosti PET-CT pregleda

U cilju ispitivanja tačnosti PET-CT pregleda u dijagnostikovanju T stadijuma vršeno je njihovo poređenje sa patohistološkim nalazom (tabela 6). Senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju T2 stadijuma je iznosila 87,7%, specifičnost 85,7%, pozitivna vrednost predviđanja (PVP) 54,5% i negativna vrednost predviđanja (NVP) 96,8%. Senzitivnost PET-CT pregleda za sve T stadijume je iznosila 90,7%. Tačnost u određivanju T2 stadijuma je iznosila 85,7%. Senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju T3 stadijuma je iznosila 84,4%, specifičnost 90%, pozitivna vrednost predviđanja 96,4% i negativna vrednost predviđanja 64,3%. Tačnost u određivanju T3 stadijuma je iznosila takođe 85,7%. Za T4 stadijum, sve navedene vrednosti su iznosile 100%.

Tabela 6. Dijagnostičke vrednosti PET-CT pregleda za određivanje T stadijuma

Stadijum	Senzitivnost	Specifičnost	PVP	NVP	Tačnost
T2	87,7%	85,7%	54,5%	96,8%	85,7%
T3	84,4%	90%	96,4%	64,3%	85,7%
T4	100%	100%	100%	100%	100%

Dijagnostičke vrednosti PET-CT pregleda u određivanju proboja mezorektalne fascije su prikazane u tabeli 7. Senzitivnost PET-CT pregleda za ovaj analizirani parameter iznosi 77,3%, specifičnost 25%, pozitivna vrednost predviđanja 85%, negativna vrednost predviđanja 16% i tačnost 69,2%.

Tabela 7. Dijagnostička vrednost PET-CT pregleda u određivanju proboja mezorektalne fascije

Senzitivnost	Specifičnost	PVP	NVP	Tačnost
77,3%	25%	85%	16%	69,2%

Senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju N0 stadijuma je iznosila 73,7%, specifičnost 90,9%, pozitivna vrednost predviđanja (PVP) 87,5% i negativna vrednost predviđanja (NVP) 80%. Tačnost u određivanju N0 stadijuma je iznosila 82,9% (Tabela 8). Kod određivanja N1 stadijuma, senzitivnost PET-CT pregleda je iznosila 91,7%, specifičnost 86,2%, pozitivna vrednost predviđanja (PVP) 73,3% i negativna vrednost predviđanja (NVP) 96,1%. Tačnost za ovaj stadijum je bila 87,8%(tabela 8). Senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju N2 stadijuma je iznosila 80%, specifičnost 93,5%, pozitivna vrednost predviđanja (PVP) 80% i negativna vrednost predviđanja (NVP) 93,5%. Tačnost u određivanju N2 stadijuma je bila 90,2% (tabela 8). Sumarno, senzitivnost PET-CT pregleda u dijagnostikovanju metastatskih limfnih nodusa je iznosila 85,8%, specifičnost 89,8% i tačnost 89%. Od 4 pacijenta kod kojih su dijagnostikovane metastatske lezije jetre, kod svih su one i patohistološki verifikovane što predstavlja 100% tačnost.

Tabela 8. Dijagnostičke vrednosti PET-CT pregleda u određivanju N stadijuma

Stadijum	Senzitivnost	Specifičnost	PVP	NVP	Tačnost
N0	73,7%	90,9%	87,5%	80%	82,9%
N1	91,7%	86,2%	73,3	96,1	87,8%
N2	80%	93,5%	80%	93,5%	90,2%

### 5.9. Planiranje radioterapije

U retrospektivnoj grupi pacijenata planiranje radioterapije se vršilo na osnovu CT preseka koji su snimljeni na 5 mm. Prosečna vrednost za tumorske volumene parametra GTV je iznosila 142,42 cm<sup>3</sup> uz standardnu devijaciju (SD) 76,58. Prosečna vrednost parametra CTV (primarni tumor + pripadajući limfatici + peritumorski depoziti) je iznosila 908,36 cm<sup>3</sup> uz SD 360,47. Prosečna vrednost parametra PTV (CTV + margina 10mm) je iznosila 1570,73 cm<sup>3</sup> uz SD 484,2. Kratkim preoperativnom protokolu u retrospektivnoj grupi je podvrgnut 21 pacijent, a dugom protokolu 39 pacijenata (tabela 9).

Iste vrednosti su određivane i kod prospektivne grupe, kada je planiranje radioterapije vršeno na osnovu softverske fuzije CT i PET-CT skenova PET-CT (tabela 9). Prosečna vrednost parametra GTV je iznosila 92,72 cm<sup>3</sup> uz standardnu devijaciju 37,57. Prosečna vrednost parametra CTV je iznosila 714,97 cm<sup>3</sup> uz standardnu devijaciju 267,45. Prosečna vrednost parametra PTV je iznosila 1434,28 cm<sup>3</sup> uz SD 385,22. Kratkim preoperativnom protokolu u prospektivnoj grupi je podvrgnut 21 pacijent, a dugom protokolu 9 pacijenata,



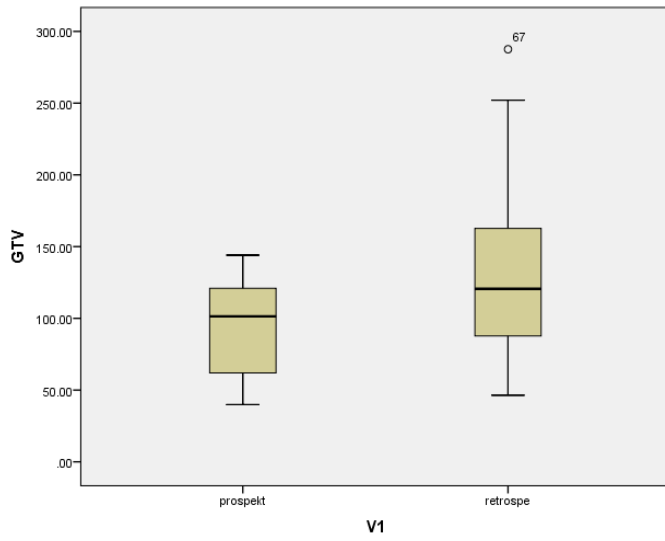
Tabela 9. Prosečne vrednosti GTV,CTV i PTV volumena u cm<sup>3</sup>

		N	Aritmetička sredina	SD
Prospektivna	GTV	9	92,72	37,57
	CTV	30	714,97	267,45
	PTV	30	1434,28	385,22
Retrospektivna	GTV	39	142,42	76,58
	CTV	60	908,36	360,47
	PTV	60	1570,73	484,21

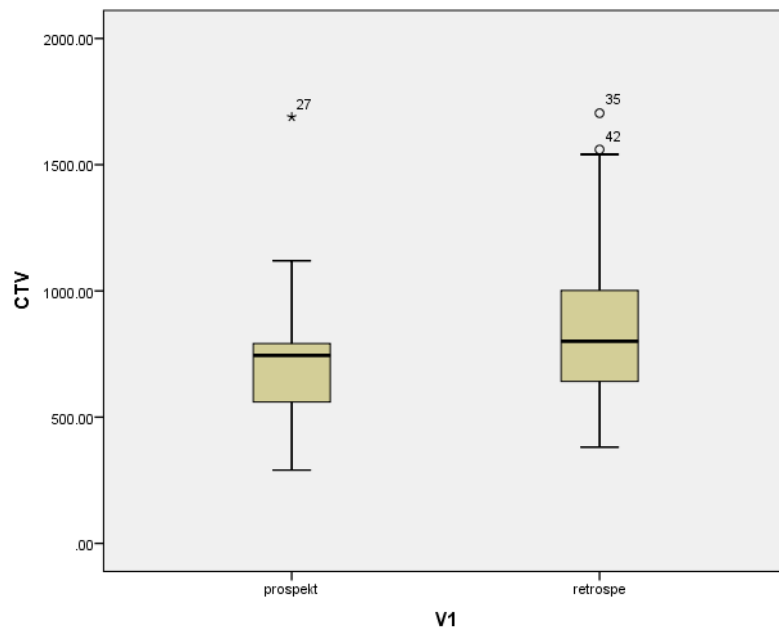
#### 5.10. Poređenje planiranja radioterapije

Za GTV meru, ova vrednost je u grupi pacijenata kod kojih je planiranje vršeno nakon fuzije CT i PET-CT skenova bila za 65,5% manja u odnosu na retrospektivnu grupu kod koje je planiranje vršeno samo na osnovu CT pregleda. Ova razlika je statistički značajna (grafik 8). Kada je Studentovim T-testom poređen volumen CTV u retrospektivnoj i prospektivnoj grupi, dobijeno je da je isti statistički značajno manji u prospektivnoj grupi (grafik 9,tabela 10). Statistički značajna razlika je na nivou  $p=0.012$ . PTV vrednost je u prospektivnoj grupi bila manja, međutim T-testom nije dokazana statistička značajnost ( $p=0.169$ ) (grafik 10,tabela 10). U retrospektivnoj grupi, nakon CT planiranja je konturisano značajno manje limfnih čvorova u odnosu na prospektivnu grupu.

Grafik 8. Poređenje parametra GTV



Grafik 9. Poređenje CTV parametra



Grafik 10. Poređenje PTV parametra

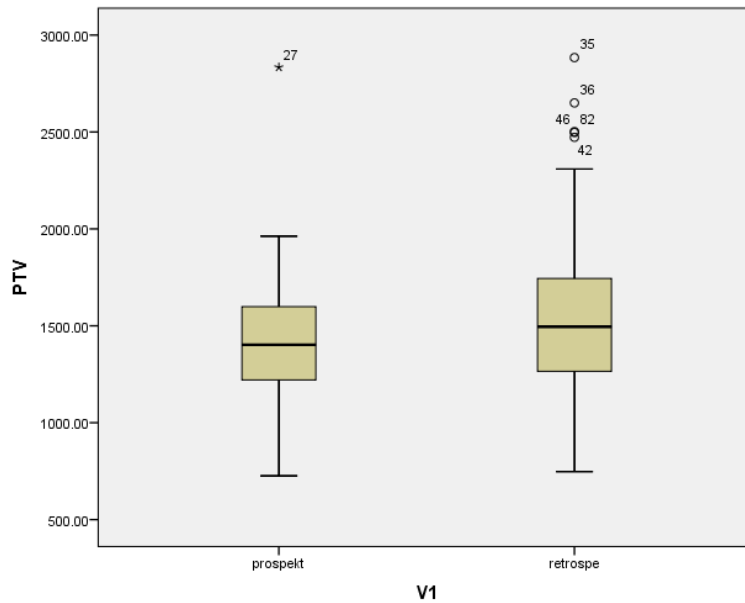


Tabela 10. Poređenje CTV i PTV volumena prospektivne i retrospektivne grupe

	t vrednost	stepeni slobode	značajnost	razlika u aritmetičkim sredinama
CTV	-2.569	82	.012	-193.38848
PTV	-1.390	71.837	.169	-136.44907

Na osnovu sva tri grafika, možemo zaključiti da retrospektivna grupa ima veću varijansu od prospektivne odnosno da rezultati među slučajevima mnogo više variraju. Raspoređenost prospektivne grupe je manja što indirektno ukazuje na preciznije određivanje GTV, CTV i PTV parametara. Poređenjem GTV parametra se može zaključiti da je manji volumen obeležen kod planiranja pomoću PET-CT pregleda. Takođe, manji volumeni su kod prospektivne grupe i za CTV i PTV parametar, što znači da je ukupni volumen koji primi zračenje manji. Statistička nesignifikantnost kod PTV parametra je posledica male veličine uzorka i mora se uzeti sa rezervom jer postoji trend prema manjim volumenima u prospektivnoj grupi.

### 5.11. Poređenje doza organa od rizika

Po ovom kriterijumu poredilo se 30 pacijenata iz prospektivne i 30 pacijenata iz retrospektivne grupe. Doze zračenja (maksimalne) su se poredile za mokraćnu bešiku i proksimalne okrajke (glave) femura obostrano, rezultati su prikazani u tabeli 11 i 12. Poređenje se nije moglo izvršiti za tanka creva, prostatu i semene vezikeule jer nisu konturirani kod svih pacijenata. Kada su se poredile zračne doze u jedinicama Gy koje su primili organi od rizika u prospektivnoj i retrospektivnoj grupi, dobijeno je da je za glave femura desno, odnosno levo, srednja vrednost u prvoj grupi iznosila 28,70Gy i 29,67 Gy, a u drugoj 41,34Gy i 41,09Gy (grafik 11, grafik 12). Ova razlika je statistički značajna ( $p=0.000$ ). Analizirajući maksimalne doze koje su isporučene na mokraćnu bešiku, dobijene su srednje vrednosti 34,88Gy u prospektivnoj grupi i 48,87Gy u retrospektivnoj grupi (grafik 13). Poredivši srednje vrednosti obe grupe, dobijena je statistički značajna razlika u smislu značajno manjih doza u prospektivnoj grupi ( $p=0.000$ ).

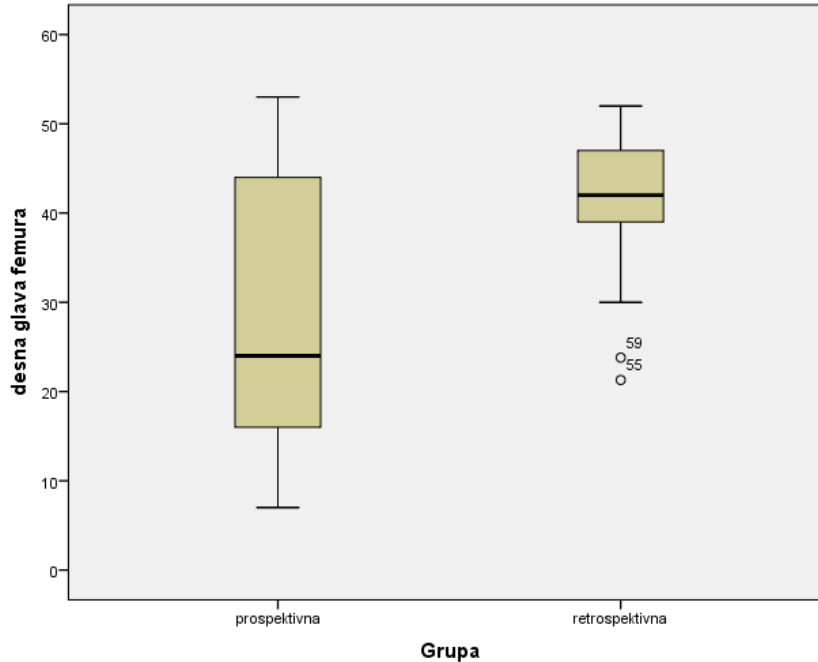
Tabela 11. Prikaz vrednosti doza organa od rizika

	Grupa	N	Srednja vrednost	SD	Srednja standardna greška
TDmax bešika	prospektivna	30	34.88	12.275	2.205
	retrospektivna	30	48.87	6.819	1.245
desna glava femura	prospektivna	30	28.70	13.763	2.513
	retrospektivna	30	41.34	7.595	1.387
leva glava femura	prospektivna	30	29.67	13.499	2.465
	retrospektivna	30	41.09	7.657	1.422

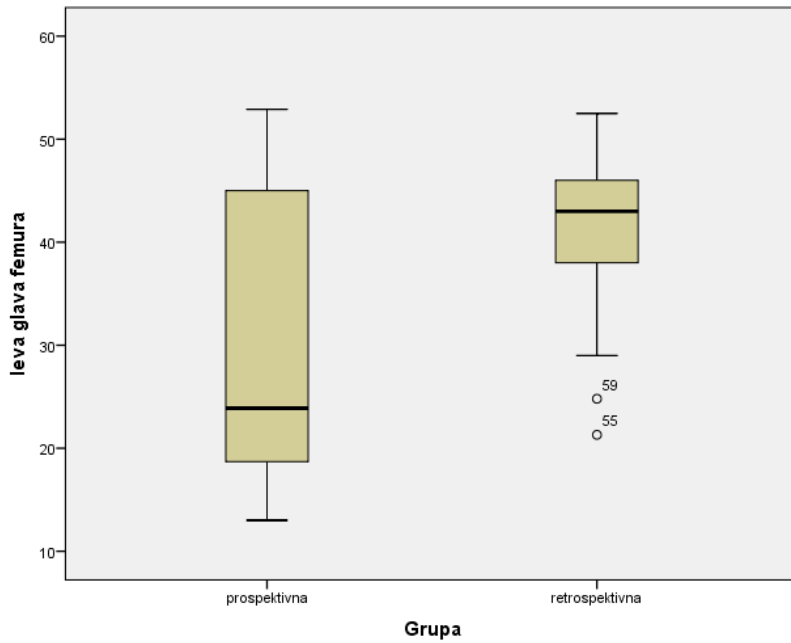
Tabela 12. T-test-poređenje doza organa od rizika

	t vrednost	stepeni slobode	značajnost	razlika u aritmetičkim sredinama
TDmax bešika	-5.525	47.217	.000	-13.989
desna glava femura	-4.404	45.165	.000	-12.639
leva glava femura	-4.015	46.213	.000	-11.424

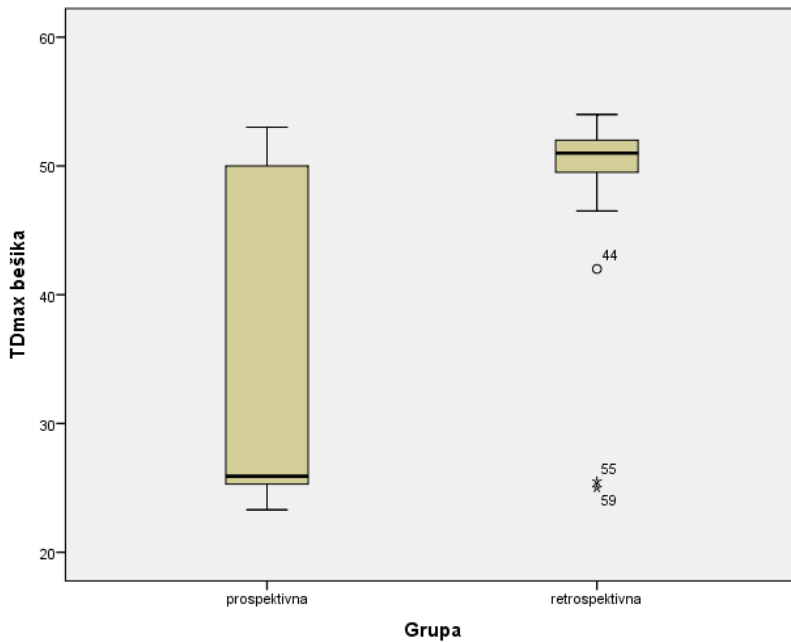
Grafik 11. Poređenje isporučениh doza na desnu glavu femura, prospektivna vs.retrospektivna grupa



Grafik 12. Poređenje isporučenih doza na levu glavu femura, prospektivna vs.retrospektivna grupa



Grafik 13. Poređenje isporučenih doza na mokraćnu bešiku, prospektivna vs.retrospektivna grupa



## 5.12.Promena u terapiji

Na kraju se pristupilo analizi u kolikom procentu bi došlo do promene u modalitetu terapije, kada bi se preoperativno svakom pacijentu sa dijagnostikovanom karcinomom rektuma radio PET-CT pregled. Naši rezultati su da bi kod 80% pacijenata došlo do promene u terapijskom modalitetu i to najčešće da bi se kod ovih pacijenata primenila preoperativna hemioradioterapija ili da bi se odustalo od operacije zbog uznapredovale bolesti. Kod 2 pacijenta (4,4%) PET-CT pregled je “precenio” stadijum bolesti. Ovi pacijenti su primili preoperativnu hemioradioterapiju a operacija bi za njih imala kurativni značaj. Statistički je značajan odnos T stadijuma dobijenog PET-CT pregledom sa time da li će terapija biti hipotetički promenjena ili ne. Statistički nije značajan odnos N stadijuma dobijenog PET-CT pregledom sa time da li će terapija biti predložena promeni ili ne. Međutim, vrednost je na granici, i postoji šansa da bi se na većem uzorku pokazao jasniji trend.

## 6. DISKUSIJA

U ovom istraživanju osnovna ideja vodilja je bila da se uvođenjem promena u dijagnostičko-terapijski algoritam kolorektalnog karcinoma utiče na bolje preživljavanje pacijenata i obezbeđivanje kvalitetnijeg života, što je proisteklo iz dve ključne činjenice (3):

1. U prethodne tri decenije se beleži porast stopa incidencije i mortaliteta od karcinoma debelog creva i ove stope su 2-3 puta veće u Vojvodini u odnosu na razvijene zemlje
2. Petogodišnje preživljavanje od kolorektalnog karcinoma u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini iznosi 27% što je značajno manje u odnosu na razvijene zemlje

Kada na osnovu simptoma kod pacijenta postoji sumnja da je oboleo od kolorektalnog karcinoma, indikuje se kolonoskopski pregled u toku kojeg se uzimaju biopsije sa svih makroskopski uočenih lezija sluznice creva. Patohistološkim pregledom se utvrđuje kakve su karakteristike lezije, odnosno prvenstveno da li je maligna. Prema međunarodno usvojenom protokolu (12) ukoliko je lezija maligna, pacijent se upućuje na MR pregled da bi se odredila proširenost bolesti i na osnovu toga planirala terapija. Ovakav protokol je usvojen na Institutu za onkologiju Vojvodine, međutim, u većini tercijarnih zdravstvenih ustanova u Srbiji pacijent kod koga je dokazan kolorektalni karcinom se odmah upućuje na operaciju, što zbog usvojenog mišljenja da je operacija najbolji vid terapije, tako i zbog malog broja onkoloških centara koji bi ponudili multimodalnu terapiju.

Inicijalno određivanje stadijuma karcinoma kolona i rektuma ima izuzetno veliki značaj. Svaki pacijent zahteva individualan pristup i na osnovu T,N i M stadijuma se određuje koja vrsta terapije je primarna, odnosno, koja će najviše produžiti preživljavanje pacijenta i period bez recidiva bolesti, uz adekvatan kvalitet njegovog života. Postavljanje dijagnoze KRK,odnosno stejdžing i potpuno određivanje T,N i M stadijuma



predstavlja veliki izazov. Postoje brojne studije u literaturi koje procenjuju specifičnost, senzitivnost i tačnost dijagnostičkih metoda s ciljem utvrđivanja koja je najbolja imidžing metoda za određivanje stadijuma. Svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke, tako da je potrebno dugoročno sagledati ukupnu korist za pacijenta. Značajno je naglasiti kakvi su rezultati studija za pojedine imidžing metode, da bi se naglasila uloga koju PET-CT može da zauzme u dijagnostici.

U našem istraživanju, PET-CT se pokazao kao validna dijagnostička metoda za određivanje T stadijuma u poređenju sa patohistološkom dijagnozom. Ne postoji statistički značajna razlika između ove dve metode. Senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju T2 stadijuma je iznosila 87,7%, za T3 stadijum 84,4% i za T4 stadijum 100%. Senzitivnost PET-CT pregleda za sve T stadijume je iznosila 90,7%. Razmatrajući druge dijagnostičke metode, transrektalni ultrazvuk se primenjuje za određivanje dubine proboja zida kod karcinoma rektuma. TRUS je vrlo tačan za određivanje stadijuma T1 i T2 tumora ali ne i za T3 i T4, gde prednost imaju MR i CT (9). Postoje velike varijacije u rezultatima koji definišu mesto TRUS-a u dijagnostici karcinoma rektuma. Gearhart i sar. su poredili preoperativno određivanje stadijuma kod grupe pacijenata kojima je rađen TRUS, CT i PET-CT (40). Konfirmacija je vršena na osnovu patohistološkog nalaza. Nakon PET-CT pregleda promena u terapijskom protokolu je izvršena kod 27% pacijenata. Ograničenje TRUS- a je kod veoma velikih ili pak izrazito malih tumora gde prednost ima MR. Takođe magnetna rezonanca ima prednost u određivanju T stadijuma kod stenozirajućih tumora. Tačnost MR imidžinga u određivanju T stadijuma kolorektalnog karcinoma iznosi 71-91% (71). Kod CT stejdžinga, tačnost za određivanje T stadijuma iznosi 52-74%, tako da je ova metoda najlošiji izbor (72).

U ovom istraživanju, senzitivnost PET-CT pregleda u određivanju proboja mezorektalne fascije je iznosila 77,3% što je u skladu sa rezultatima iz literature (10). Specifičnost pregleda je 25% što je posledica karakteristika PET komponente. Prema podacima iz literature, kada se porede CT i PET-CT u inicijalnom određivanju stadijuma KRK, razlike se javljaju u 38% pacijenata i to tako da CT „potcenjuje“ stadijum bolesti (10). Najveće razlike se javljaju kod nisko lokalizovanih rektalnih karcinoma. Senzitivnost CT-a u određivanju proboja mezorektalne fascije iznosi 74% a specifičnost 94% (9). Ovi procenti se za donju trećinu rektuma još više smanjuju i iznose 66% i 82%

(9). Zbog toga, CT pregled se ne preporučuje za inicijalno procenjivanje proširenosti KRK, premda najveći broj zdravstvenih ustanova koristi upravo ovu imidžing metodu u tu svrhu. Potrebno je u svim zdravstvenim ustanovama zameniti CT pregled metodom koja će dati više informacija o proširenosti bolesti. PET-CT pregled, na osnovu naših rezultata, nema prednost u odnosu na MR kada se procenjuje proboj mezorektalne fascije.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je PET-CT pregled primenljiva metoda u inicijalnom određivanju stadijuma KRK kod većine pacijenata, kada se posmatraju svi stadijumi. Rezultati MERCURY studije ukazuju da je MR vrlo precizna metoda u preoperativnoj proceni ekstramuralne proširenosti kod karcinoma rektuma u 95,6% pacijenata (74). MERCURY studija je poredila debljinu ekstramuralne proširenosti na MR i patohistološkim preparatima na sličan način kao u našem istraživanju s'tim što je T3 stadijum podeljen na tumor proširen ekstramuralno više od 5 mm i manje od 5 mm. Ovakva podela je preuzeta od autora Hermanek i sar, koji su dokazali da pacijenti sa tumorom rektuma koji je proširen ekstramuralno više od 5 mm imaju značajno lošije petogodišnje preživljavanje (54% vs.85%) i da T2-T3 podela nije relevantna za T3 tumore koji su se proširili manje od 2 mm (75,76). Studija je pokazala visoko statistički značajnu korelaciju MR sa patohistološkim merenjem. U našem istraživanju smo bili ograničeni prostornom rezolucijom PET-CT skenova koja je iznosila 6 mm ali je senzitivnost za određivanje T stadijuma ipak bila vrlo visoka, poredivši je sa senzitivnošću drugih imidžing metoda iz literature. Prema jednoj grupi studija, PET-CT je limitiran jer ne može da izdiferencira T2 od T3 i T3 od T4 tumora (25). Naši rezultati pokazuju da je ograničenje pregleda u razlikovanju intramuralnih tumora, dok je za određivanje T3 i T4 stadijuma veća tačnost. Druga grupa studija navodi da posmatrajući i T i N i M stadijume, MR ne može zameniti PET-CT u evaluaciji pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma (27). Ove studije novijeg datuma su koristile multivarijantne statističke analize i ukazuju na insuficijentnost MR u objedinjenom određivanju svih stadijuma karcinoma rektuma. Kada se procenjuju objedinjeno T-stadijum, proboj mezorektalne fascije i N stadijum, samo u 40 % pacijenata ova metoda može da odredi stadijum IA.

Magnetna rezonanca je za sada „zlatni standard“ u određivanju stadijuma rektuma i u onkološkim zdravstvenim ustanovama koje imaju mogućnosti ova metoda se sprovodi čim se dokaže karcinom rektuma patohistološki, odnosno, pre određivanja terapije (16). Međutim, s obzirom da se najčešće radi MR pregled samo karlice, eventualne metastatske promene na jetri i plućima ili drugim udaljenim lokalizacijama ostaju nepoznanica. PET-CT obezbeđuje u jednom aktu pregled celog tela (*whole body imaging*), čime se i ove promene mogu dijagnostikovati što ima značajan uticaj na izbor terapije. Naime, hirurško lečenje primarnog tumora rektuma i sinhronih metastaza na jetri daje najbolji terapijski rezultat, ukoliko se u trenutku operacije ima podatak o metastazama. Ultrazvuk jetre koji se primenjuje u rutinskoj preoperativnoj pripremi ima nisku senzitivnost u detekciji metastaza (85,7%) (77). Analizirajući literaturu, postoje studije koje na osnovu svojih rezultata predlažu ipak da MR ima prednost nad PET-CT pregledom zbog niske prostorne rezolucije PET-a. Vrlo je važno kakav CT se koristi u sklopu PET-CT pregleda. Kada se koristi niskodozni CT i to bez kontrasta, prostorna rezolucija je niža i otežano je određivanje T stadijuma kao i status mezorektalne fascije. Upotreba kontrastnog CT-snimanja bi bila vrlo korisna u ovakvim slučajevima, međutim, u vodećim svetskim onkološkim centrima se i dalje ono ne primenjuje. U našem istraživanju u sklopu PET-CT pregleda je korišćen niskodozni CT (70 mA). Iako rezultati iz literature favorizuju rezultate dobijene upotrebom visokodoznog CT pregleda, naši rezultati ukazuju da nema statistički značajne razlike u određivanju T stadijuma između PET-CT pregleda i patohistološke analize. Takođe, nema statistički značajne razlike između ove dve metode u određivanju proboja mezorektalne fascije. To znači da je na osnovu dobijenih rezultata, PET-CT pregled validna metoda u određivanju T stadijuma KRK i statusa mezorektalne fascije i na osnovu toga ovaj pregled može imati veliku vrednost u preoperativnoj proceni i odabiru terapijskog modaliteta. Ipak, ove rezultate treba uzeti sa rezervom zbog veličine i reprezentativnosti uzorka.

U našem istraživanju, ne postoji statistički značajna razlika u određivanju N stadijuma PET-CT pregledom i patohistološkom analizom. Senzitivnost PET-CT pregleda u dijagnostikovanju metastatskih limfnih nodusa je iznosila 85,8%, specifičnost 89,8% i tačnost 89%, što je u skladu sa rezultatima iz literature (10). Tačnost MR imidžinga u određivanju N stadijuma iznosi 43-85% (79). Najznačajnija prednost PET-

CT pregleda u odnosu na MR se odnosi na limfne čvorove. Vrlo dugo se smatralo da je dijametar od 1 cm granična vrednost u veličini limfatika i svi nodusi veći od 1 cm su proglašavani kao metastaze. Međutim, studije su pokazale da veličina nodusa ne odgovara realnom stanju limfatika i tada je razjašnjeno zašto CT i MR imaju nisku specifičnost u njihovoj evaluaciji. PET-CT dijagnostikuje pozitivne noduse u 13,5% više slučajeva u poređenju sa MR i CT-om (10). U našem istraživanju, veličine limfnih nodusa su znatno bile veće u odnosu na patohistološki određene veličine. Ovo se može objasniti da se preparacijom limfnih nodusa na patohistološkoj obradi odstranjuje perilimfatično tkivo koje je takođe neoplastički izmenjeno i daje FDG signal. Time je značaj saznanja da ovakve metastaze postoje još veći a njihova identifikacija ključna da bi se oni uključili u zračno polje kod radioterapije.

Smatra se da je jedan od najvećih benefita preoperativnog PET-CT pregleda evaluacija limfnih nodusa (9,10,16,25). PET-CT je senzitivnija metoda od MR u određivanju metastatski izmenjenih limfnih nodusa i to kako njihovog broja, tako i veličine. Ipak, limfni nodusi manji od 1 cm pokazuju slabiju metaboličku aktivnost na PET-CT-u (10,78). Postoji ograničenje PET-CT pregleda u detekciji metastaza u regionalnim bliskim limfaticima koji neposredno okružuju primarni tumor (46,59).

Unapređivanjem PET metode kombinacijom sa CT-om, pokazalo se da postoje indikacije kada se PET-CT koristi za inicijalno postavljanje dijagnoze KRK, kod odabranih pacijenata (79,80). Ne postoji univerzalan stav o tome kakav je benefit inicijalnog određivanja stadijuma pomoću PET-CT-a ali neke studije impliciraju na ovakvu upotrebu (10). U poslednjoj verziji protokola Nacionalne Mreže Vodiča za Maligne Bolesti za 2014 (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) ukazuje se na nedoumice i nedostatak rezultata u vezi pitanja da li treba koristiti PET-CT inicijalno (12). Za karcinom kolona, prihvaćeno je da ova metoda nije u startu rutinski indikovana, već samo ako postoje nejasnoće na CT-u i MR pregledu. Međutim, panel stručnjaka priznaje nove rezultate koji sugerišu na upotrebu PET-CT-a u određivanju stadijuma karcinoma rektuma kod selektovanih pacijenata i sugeriše na neophodnost sprovođenja dodatnih meta-analiza koje će ispitati njegovu upotrebu kod karcinoma i kolona i rektuma (NCCN). Rezultati dosadašnjih studija dokumentuju da se kada se stadijumi karcinoma rektuma određuju pomoću PET-CT-a, kod 17-27% pacijenata dolazi do promene u

modalitetu terapije (10). Ove studije impliciraju na uključivanje PET-CT-a u standardan protokol preoperativne evaluacije karcinoma rektuma. Najnoviji NCCN vodič je uvrstio FDG-PET u standardan protokol u dijagnostici rekurentnog kolorektalnog karcinoma kao dokazano kost-efektivan metod u detekciji lokalnog recidiva i metastaza koji se ne mogu prikazati na konvencionalnim imidžing metodama (36). PET snimanje u 65% pacijenata sa recidivom bolesti dovodi do promene u terapijskom menadžmentu.

Kada se uporedi tačnost određivanja stadijuma kolorektalnog karcinoma pomoću PET-a i PET-CT-a ona se kod druge metode povećava za 78-89% u analizi pacijenata, dok se u analizi lezija povećava za 11%. PET-CT pregled za 30% povećava preciznu karakterizaciju lezije a za 25% broj malignih fokusa kod kolorektalnog karcinoma (33). CT ima veliku vrednost u kombinaciji sa PET-om u detekciji mucinoznih karcinoma i metastaza koje se ne mogu verifikovati PET-om zbog niske metaboličke aktivnosti (16).

Benefit PET-CT-a u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma je verifikovana u brojnim studijama i svrstana je u najnoviji NCCN protokol lečenja karcinoma kolona i rektuma (9,12,28). Meta-analizom koja je obuhvatila 12 velikih studija je poređena vrednost PET-a, CT-a, PET-CT-a i MR u dijagnostikovanju recidiva kolorektalnog karcinoma (28). Selzner i sar. navode podatak o senzitivnosti CT-a 53%, dok za PET-CT iznosi 93% (5,10). Kod detekcije recidiva kolorektalnog karcinoma, procenjeno je da je senzitivnost MR 87% a specifičnost 86%. Grupa autora smatra da MR nije rutinski indikovana u praćenju (*follow-up*) ovakvih pacijenata (40). Standardnim, do sada korišćenim metodama koje se koriste u praćenju, kod samo 20-30 % njih se recidiv otkrije u fazi kada je operabilan. MR pokazuje lažno negativan nalaz u 75% pacijenata sa recidivom u predelu anatozme (40). PET-CT razlikuje recidiv i postoperativno ožiljno tkivo i postiradijacionu fibrozu sa senzitivnošću 100% i specifičnošću 96%. Međutim, PET-CT u približno 14% slučajeva ne može da razlikuje fiziološko nakupljanje u organima male karlice- tankom crevu, ureterima, bešici, prostati i materici od recidiva kolorektalnog karcinoma, što predstavlja problem i kod inicijalnog određivanja stadijuma. Senzitivnost PET-CT-a u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma je 95%, specifičnost 88% ,pozitivna prediktivna vrednost 95%, negativna prediktivna vrednost 88% i tačnost 93% (81). Slične rezultate iznose i Santos i sar. (82) pri poređenju PET-CT-a i MR u detekciji intraabdominalnih neoplazmi. Za PET-CT pregled senzitivnost

iznosi 95%, specifičnost 89% i tačnost 93% a za MR pregled 86%, 44% i 73%. Na osnovu iznetih podataka, može se zaključiti da kada se sprovedu velike randomizirane kontrolisane studije koje će proceniti vrednost PET-CT pregleda u inicijalnoj dijagnostici, može se očekivati da će procenti i tada biti zadovoljavajući što će rezultirati uvođenjem ove metode u rutinsku praksu. U trenutno dostupnoj literaturi, rutinska upotreba PET-CT pregleda u inicijalnoj dijagnostici se preporučuje kod nisko lokalizovanih karcinoma rektuma (10). Prednost PET-CT pregleda je i otkrivanje sinhronih malignih tumora na drugim lokalizacijama u telu.

Kod 17 (28,3%) pacijenata su nakon PET-CT pregleda opisane FDG avidne lezije koje su okarakterisane kao benigne lezije (polipi). Nedostatak ovog istraživanja je što ovakve lezije nisu patohistološki verifikovane jer su smatrane benignim. Međutim, njihova prosečna SUVmax vrednost je iznosila 15,4 gm/ml, što predstavlja visoke vrednosti. Determinišući faktor u razlikovanju polipa od malignih lezija u istraživanju je bila veličina lezije. S'obzirom da nije postojala PH verifikacija, ostaje nepoznanica da li je visoka SUVmax vrednost posledica displazija niskog ili visokog stepena u polipu ili početnog malignog procesa. U budućim istraživanjima bi trebalo nakon PH analize polipa definisati koje su granične SUVmax vrednosti koje bi odvajale displastične lezije od karcinoma. Tada bi se na osnovu takve informacije planiralo operativno lečenje koje bi obuhvatilo i displastične promene visokog stepena kao i početni karcinom (45). Pacijentima kod kojih su dijagnostikovane ovakve promene, savetovano je da redovno u određenim vremenskim intervalima rade kontrolni kolonoskopski pregled debelog creva.

Naši rezultati pokazuju da bi kod 80% pacijenata došlo do promene u terapijskom modalitetu da se rutinski sprovodi PET-CT pregled preoperativno kod pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma. Rezultati dosadašnjih studija dokumentuju da kada se stadijumi karcinoma rektuma određuju pomoću PET-CT-a, kod 27-31% pacijenata se postavi drugačiji stadijum u poređenju sa CT-om i MR (35,80). Ove studije impliciraju na uključivanje PET-CT-a u standardan protokol preoperativne evaluacije karcinoma rektuma (35,80). Procenat koji smo dobili u istraživanju je veći u odnosu na one iz literature, što je posledica manje veličine uzorka. Takođe, ovaj rezultat ukazuje na nedostatke u zdravstvenom sistemu ustanova, odnosno na nepoštovanje onkoloških protokola što čini našu realnost. Velika studija koja je sprovedena na Nacionalnom

Kancerološkom Institutu u Meksiku na 672 pacijenta obolelih od maligniteta različitih lokalizacija prikazala je rezultate da je nakon inicijalnog PET-CT pregleda došlo do promene u terapijskom menadžmentu kod 53,8% pacijenata (83). Prema podacima Nacionalnog Onkološkog PET Registra (The National Oncologic PET Registry-NOPR) koji predstavlja međunarodnu bazu podataka o upotrebi PET-a i PET CT-a u onkologiji, kod svakog trećeg pacijenta je nakon PET-CT-a promptno došlo do promene u terapiji (84).

PET-CT pregled je danas u rutinskoj upotrebi kod inicijalnog određivanja stadijuma karcinoma različitih lokalizacija. Kod nemikrocelularnog tumora pluća, limfoma i tumora glave i vrata PET-CT pregled je već zauzeo svoje mesto u određivanju stadijuma tumor (34). Kost-efektivnost upotrebe PET-a u preoperativnoj evaluaciji maligne bolesti je do sada ispitivana jedino kod nemikrocelularnog karcinoma pluća (85). Utvrđeno je da se promene u određivanju stadijuma javljaju kod 72,3% pacijenata i kod 45% pacijenata dolazi do promene u terapijskom protokolu u odnosu na onaj koji bi se primenio da PET nije rađen. Pri poređenju troškova na kraju lečenja, utvrđeno je da su kod pacijenata čije lečenje je kreirano spram inicijalno urađenog PET pregleda, troškovi bili manji za 3,6 %, prvenstveno zbog toga što se izbeglo hirurško lečenje ali i zbog odabira hemio/radioterapijskog protokola (86). Time je potvrđeno da je inicijalna primena PET pregleda, a naročito u kombinaciji sa CT-om, visoko kost-efektivna kod dijagnostike i lečenja nemikrocelularnog karcinoma pluća. I druge studije iznose slične rezultate (87), uz naglasak da u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju gde ne postoje skrining programi za maligne bolesti inicijalno određivanje stadijuma na osnovu PET-CT-a ima još veći značaj u smislu manjih troškova lečenja pacijenata na nivou institucija i države. Otvoreno je pitanje da li se takav učinak upotrebe PET-a i PET-CT-a može postići i kod KRK i to je upravo i bila osnovna smernica ovog istraživanja.

Jetra predstavlja najčešće mesto metastaziranja svih malignih procesa (63). Nakupljanje FDG-ja u kolorektalnim hepatičnim metastazama je opisano prvi put pre 30 godina (36). Od tada su sprovedene dve meta-analize koje su prikazale da je senzitivnost PET-a u u detekciji hepatičnih metastaza 88%, specifičnost 96,1% a kod ekstrahepatičnih metastaza senzitivnost i specifičnost su 91,5% i 95,4%. Druga studija iznosi nešto veći

procenat senzitivnosti u dijagnostici jetrenih metastaza, 94,1% 10,10-25 a postoje rezultati gde se ukupna senzitivnost kreće i do 97% (16). U ovom istraživanju nije stavljen akcenat na dijagnostiku jetre, međutim kod svih pacijenata koji su imali lezije na jetri tačnost njihove dijagnostike je iznosila 100%. U najnovijoj meta-studiji, (36) koja je obuhvatila 440 pacijenata iz 6 studija, poređena je dijagnostička vrednost PET-CT-a i CT-a u detekciji hepatičnih metastaza a kao referentni standard je korišćen patohistološki nalaz. Rezultati studije govore u prilog prednosti PET-CT-a. Nielke i sar. su u meta-analizi ispitivali i poredili senzitivnost CT-a, MR, FDG PET-a i FDG PET-CT-a u dijagnostici hepatičnih metastaza (50). Studijom je obuhvaćen 3391 pacijent. Srednje vrednosti za senzitivnost su iznosile za CT 81,2%, za MR 93,4%, za FDG PET 94,2% i za PET-CT 96,5% (50). MR pregled je predložen kao prva metoda izbora u evaluaciji pacijenata koji nisu primali nikakvu terapiju tj.od momenta dijagnostikovanja kolorektalnog karcinoma dok je FDG PET predložen kao metoda drugog izbora. Nije uočeno povećanje u senzitivnosti kada se koristi MR sa kontrastnim pojačanjem. Smatra se da je MR bolja metoda u detektovanju promena manjih od 1 cm u odnosu na PET, dok još uvek ne postoji dovoljno studija koje su u ovo poređenje uključile i PET-CT pregled (9). Dosadašnje studije govore u prilog PET-CT-a kao najsenzitivnije metode koja se koristi u svrhu detekcije metastatskih promena na jetri. CT ima najnižu senzitivnost, ipak, u većini onkoloških centara se najčešće koristi kada se sumnja na ovakve lezije. Senzitivnost se ne povećava ni kada se primeni multi-slajski CT skener. Nielke i sar. sugerišu da je potrebna nova meta -analiza koja će obuhvatiti veći broj studija koje imaju rezultate za dijagnostičku vrednost PET-CT-a i uporediti ih sa standardnim metodama (50).U našem istraživanju hepatične metastaze su viđene na PET-CT pregledu kod 4 pacijenta. U toku operacija su odstranjene makroskopski vidljive i palpabilne lezije i patohistološki su dokazane metastaze KRK kod svih pacijenata. Intraoperativno nisu viđene dodatne promene ni kod jednog pacijenta, niti je uzimana biopsija sa drugih delova jetre. Na osnovu toga, senzitivnost i specifičnost PET-CT pregleda u našem uzorku su iznosili 100%.

Grupa studija zastupa stav da je PET-CT u preoperativnom odeđivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma kost-efektivna metoda koja se preporučuje prvenstveno zbog rane detekcije hepatičnih metastaza koje se tada tretiraju hirurški ili neoadjuvantnom



hemioterapijom i da se jedino na taj način može povećati preživljavanje (9,45,75,88). Hemioterapija ima mogućnost da od neoperabilnih lezija načini resektabilne. Drugi autori, kao i najnoviji NCCN vodič (*guideline*), smatraju da ulogu PET-CT pregleda treba ispitati u novim randomiziranim prospektivnim studijama i da je inicijalno određivanje stadijuma na ovaj način opravdano samo kod selektovanih pacijenata obolelih od karcinoma rektuma s obzirom na njegove karakteristike i lošiju prognozu (12). Sve studije su saglasne da je potrebno izvršiti dodatne randomizirane kontrolne studije da bi se utvrdile indikacije za PET-CT pregled i utvrdio kost-benefit ove metode kako bi se ona uvrstila u standardene protokole.

PET-CT pregled ima veliki dijagnostički značaj u detekciji metastaza na jetri i u planiranju njihove terapije- naročito nakon operacije kada u jetri postoji ožiljno tkivo ili klipsevi koji uzrokuju nisku senzitivnost detekcije za CT i MR. Detekcija metastatskih promena u jetri nakon hepatektomije je visokosenzitivna za PET-CT i iznosi 100% uz specifičnost 89%, dok se u ovim slučajevima specifičnost CT pregleda smanjuje na 50% (89). Takođe, FDG-PET-CT ima veliki značaj i pre hepatektomije kada daje informacije o svim fokusima bolesti i dovodi do poboljšanja preoperativnog planiranja i eventualne promene u načinu operativnog i sistemskog lečenja. Dokazano je u pojedinim studijama da primena PET-CT pregleda u preoperativnom određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma poboljšava ukupno preživljavanje pacijenata eliminisanjem slučajeva kada hirurgija nema efekat i ne utiče na preživljavanje (51). Iste studije zaključuju da je PET-CT kost-efektivna tehnika u preoperativnom određivanju stadijuma. Procenjeno je da 19% pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma pri inicijalnom dijagnostikovanju ima udaljene metastaze. Ukoliko se takav pacijent ne podvrgne terapiji, njegovo petogodišnje preživljavanje je 7% (28). Resekcija metastaza rezultira u petogodišnjem preživljavanju 30-58% (46).

FDG-PET-CT pregled celog tela može detektovati prisustvo metastaza i na raznim drugim lokalizacijama, što može promeniti tok lečenja pacijenta - u smislu izostanka benefita za preživljavanje ukoliko se podvrgne operaciji. Lai i sar. iznose podatke da se u seriji pacijenata kod kojih je preoperativno urađen PET-CT u 29% pacijenata odustalo od operacije jer su detektovane pored hepatičnih i ekstrahepatične metastaze (90). Kod rekurentnog kolorektalnog karcinoma najčešće ekstrahepatične

metastaze su u plućima. Dijagnostikovanje svih metastatskih promena može uticati da se u toku operacije u istom aktu izvrše i dodatne procedure- resekcija jetre i pluća.

Kada je sa velikom tačnošću određen stadijum bolesti, pristupa se kreiranju terapijskog logaritma. Najznačajnije je da primenjena terapija što više produži preživljavanje pacijenta uz maksimalan kvalitet života koji može da se obezbedi. Tretman kolorektalnog karcinoma je prvenstveno usmeren na hirurško lečenje. Cilj operacije je R0 resekcija, odnosno, potpuno uklanjanje tumora kada nema "resta" tj. zaostalog tumorskog tkiva. Ipak, polovina pacijenata koji dobiju kurativnu R0 operaciju dobije recidiv u naredne 2 godine (36). Standard u hirurškom lečenju je totalna mezorektalna ekscizija uz ekstirpaciju minimum 12 limfatika. Takođe, ukoliko postoje sinhronne metastaze na jetri i plućima, optimalno je u istom aktu ekstirpirati i navedene promene.

Kod pacijenata koji imaju inicijalni stadijum *T3N0M0*, *T1-3N1-2M0*, *T4*, *T1-3N1-2M1*

primenjuje se radioterapija (zračna terapija) uz hiruršku i hemioterapiju. Planiranje radioterapije može da se vrši pomoću specijalnih softverskih sistema na osnovu CT, MR ili PET-CT skenova. CT planiranje je do sada najrasprostranjenije u onkološkim ustanovama, međutim, tendencija je da se ono zameni savremenijim imidžing planiranjem ili da se koriste metode fuzionisanja skenova različitih imidžing metoda (91,92). Takođe, postoji težnja ka smanjenju razlika u konturama među radijacionim onkolozima ponaosob, odnosno da se smanji individualizacija kod delineacije, što je i jedna od ideja primene PET-CT-a u ove svrhe. Cilj planiranja radioterapije pomoću PET-CT-a što preciznije tretiranje tumora sa minimalnim ozračivanjem okoline (4,11,31,50). U literaturi, Promene veličine GTV-ja su zabeležene kod 50% pacijenata kada se poredilo planiranje CT-om i PET-CT-om, a PTV-ja u 20% pacijenata (9). U našem istraživanju, razlika u veličini GTV se javila kod 65,5% pacijenata kada su se poredile grupa kod koje je planiranje vršeno na osnovu CT-a i prospektivna grupa kod koje je planiranje vršeno na osnovu PET-CT pregleda, što je u skladu sa rezultatima iz literature. Kod planiranja pomoću PET-CT skenova, odnosno, nakon fuzije sa skenovima dobijenim CT simulatorom, GTV vrednosti su manje i preciznije konturisane. Time se obezbeđuje manje ozračivanje okolnih tkiva, naročito kod *boost* doze (veća doza koja se isporučuje na sam tumor). Velika prednost ovakvog planiranja se odnosi i na limfne čvorove. U retrospektivnoj grupi, nakon CT planiranja je konturisano značajno manje limfnih

čvorova u odnosu na prospektivnu grupu. To ukazuje na najznačajniju prednost PET-CT pregleda- u dijagnostici metastatskih limfnih nodusa koji se ne mogu vizualizovati na CT pregledu a najčešće ni na MR. Metastatski limfni nodusi moraju biti tretirani zračnom terapijom i na taj način se praktično sterilišu i onemogućava se širenje bolesti. Naši rezultati pokazuju da je razlika u CTV volumenima poredivši prospektivnu i retrospektivnu grupu statistički značajna ( $p=.012$ ). Za PTV volumene vrednosti su manje u prospektivnoj grupi, međutim razlika nije statistički značajna ( $p=.169$ ). Kada su se poredile maksimalne zračne doze u jedinicama Gy koje su primili organi od rizika u prospektivnoj i retrospektivnoj grupi, dobijeno je da je za glave femura desno, odnosno levo, srednja vrednost u prvoj grupi iznosila 28,70Gy i 29,67 Gy, a u drugoj 41,34Gy i 41,09Gy. Ova razlika je statistički značajna ( $p=.000$ ). Analizirajući maksimalne doze koje su isporučene na mokraćnu bešiku, dobijene su srednje vrednosti 34,88Gy u prospektivnoj grupi i 48,87Gy u retrospektivnoj grupi. Poredivši srednje vrednosti obe grupe, dobijena je statistički značajna razlika u smislu značajno manjih doza u prospektivnoj grupi ( $p=.000$ ). Prikazani rezultati ukazuju da se kod CT planiranja radioterapije ozračuje veći deo zdravog tkiva a samim tim su i češće komplikacije zračenja od strane urogenitalnog sistema. Komplikacije značajno ugrožavaju kvalitet života pacijenata te ih treba maksimalno izbegavati. PET-CT pregled preciznije definiše granice polja na koje će biti zračenje isporučeno uz minimalno ozračivanje okoline. U studiji Buijsen i sar. iz 2011. godine pokazano je da konture formirane na osnovu PET-CT skenova najbolje koreliraju sa patohistološkim nalazom u poređenju sa konturama na osnovu CT i MR snimaka (90). PET-CT ima značajnu ulogu u planiranju preoperativne radioterapije kao i adjuvantne u vidu radijacionog boost-a nakon operacije. Fuzija slike PET-a i CT-a dovodi do simbioze metabolički detektovanog karcinoma (PET) i anatomskih granica tumora (CT) nakon čega se sa velikom preciznošću planira polje zračenja. U randomiziranim studijama je pokazano da u planiranju radioterapije PET-CT pokaže 26,8% lezija više u odnosu na CT, naročito kada su u pitanju mali regionalni limfni nodusi (95,96).

Doza aplikovana na radiosenzitivne organe predstavlja indirektan pokazatelj kvaliteta radioterapije. Konturisanje organa od rizika nam omogućava da analizirajući DVH krivu dobijemo podatak koliku maksimalnu dozu će primiti ovi organi i da ukoliko

je ona nezadovoljavajuća korigujemo delineaciju. Veoma veliki problem su organi čiji se volumen i položaj fiziološki menjaju, što je zapaženo u maloj karlici (bešika, tanka creva). Iako postoje protokoli kojima se teži minimalizaciji ovog faktora i dalje je kod klasične CT delineacije njegov uticaj izražen. Na primer, mokraćna bešika koja je kompletno ispunjena tečnošću može da potisne tumor rektuma i da se on na CT-u ne prikaže u potpunosti, dok kad je ona ispražnjena tumor se pozicionira u centralnom položaju. FDG-avidni fokusi bešike i rektuma se najčešće prikazuju kao odvojene aktivnosti i imaju različit signal, odnosno SUVmax vrednost, te PET-CT ima izuzetan značaj u diferencijaciji ovih struktura. U sprovedenom istraživanju, razlike u maksimalnim dozama (Gy) koje je primila m.bešika su se javile kod statistički značajnog broja pacijenata, poredivši retrospektivnu i prospektivnu grupu, odnosno statistički značajno manje doze je primila m.bešika kada se planiranje radioterapije vršilo pomoću PET-CT-a. Posmatrajući u širem kontekstu, ovi pacijenti su imali manje dizuričnih tegoba što se ogledalo u poboljšanju kvaliteta života nakon radioterapije. Drugi organi od rizika koje smo uvrstili u analizu su proksimalni okrajci femura. Takođe je dobijena statistički značajna razlika kada su se poredile maksimalne doze koje su primili ovi organi u poređenju prospektivne i retrospektivne grupe. Prostata, semene vezikule i analni kanal nisu analizirani, jer nisu konturirani kod svakog pacijenta te da bi se izbegla statistička greška.

Sprovedenje preoperativne radioterapije ima izuzetno veliki značaj. Do sada je sprovedeno 19 kontrolisanih randomiziranih studija koje su pokazale da preoperativna radioterapija karcinoma rektuma smanjuje procenat lokalnog recidiviranja. Švedska studija je pokazala i povećano preživljavanje kada se sprovodi ovakva terapija, tako što je poredila grupu samo operisanih pacijenata i pacijenata koji su preoperativno primili hemioradioterapiju. U prvoj grupi je petogodišnje preživljavanje bilo 48%, prema 58 % u drugoj grupi (94). U desetogodišnjem praćenju, u grupi samo operisanih recidiv se javio kod 27% pacijenata, dok se u grupi podvrgnutoj preoperativnoj hemioradioterapiji recidiv javio kod 11% pacijenata.

U multicentričnim randomiziranim studijama je dokazano da je kratka shema preoperativne radioterapije efektivnija od postoperativne i da se ovakvim pristupom

smanjuje stopa lokalnog recidiva i povećava stopa sfinkter-prezervirajuće hirurgije. U 8-30% slučajeva dolazi do potpune eliminacije malignih ćelija (4). Sprovedenjem operativnog lečenja u nedelji nakon završetka zračenja smanjuje pojavu ranih komplikacija radioterapije. Povećanje doze kod primene dugog protokola povećava odgovor tumora, međutim, dugoročno ima negativan efekat na funkciju creva. Studije koje su procenjivale vrednost preoperativne radioterapije kolorektalnog karcinoma iznose podatak da se ukupno preživljavanje pacijenata povećava za oko 10% (95,96). S obzirom na *downstaging* nakon preoperativne radioterapije i nemogućnosti adekvatnog određivanja stadijuma nakon preoperativne hemioradioterapije, nema statistički značajnog benefita u preživljavanju po stadijumima. Zbog toga, opet se usmerava na preoperativno određivanje stadijuma. Kada se nakon preoperativnog zračenja urade MR i CT, „precenjuje“ se lokalna ekstenzija tumora zbog fibroznih promena indukovanim zračenjem i tada je senzitivnost MR 33-64% (96). Generalni zaključak je da bi svi pacijenti sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma trebali da prime neoadjuvantnu hemioradioterapiju, što je i definisano u važećem protokolu (97).

Tehnički aspekt izvođenja PET-CT pregleda je veoma značajan. Preporučuje se da se primenjuje pregled sa intravenskim kontrastom, što zahteva veće troškove i kompleksnije izvođenje ali daje bolje informacije. U našem istraživanju iz navedenih razloga nismo koristili kontrastno snimanje i treba napomenuti da većina studija u analiziranoj literaturi nije koristila kontrastno CT snimanje u sklopu PET-CT pregleda. Stoga se rezultati dobijeni u našem istraživanju mogu ravnopravno porediti sa onima iz literature.

Patohistološki nalaz i *follow-up* pacijenata su najčešće korišćeni kao standardi za poređenje u studijama koje su komparirale imidžing metode. Nedostatak kod poređenja na osnovu *follow-up* metode je taj što kada se u praćenju pacijenta detektuje lezija, ne može se znati da li je ona postojala ranije a nije detektovana ili je promena *de novo* ako je bolest progredirala. Visoki procenat od 96% negativne prediktivne vrednosti ukazuje da je vrlo mala verovatnoća da će se recidiv javiti u narednih 6 meseci čime se *follow up* može ipak sa sigurnošću uzeti za verifikaciju (34). Nedostatak patohistološke verifikacije je taj što nisu sve lokalizacije dostupne biopsiji, ali je ona za sada „zlatni standard“. Zbog

toga smo se odlučili da u istraživanju poredimo određivanje stadijuma PET-CT pregledom sa PH pregledom.

Mnogi zdravstveni onkološki centri u našoj zemlji, kao i u drugim nerazvijenim i zemljama u tranziciji, treba da ulažu sredstva u nabavku nove opreme za dijagnostiku. Potrebno je sa što manje ulaganja dobiti što više informacija o pacijentu o karakteristikama primarnog tumora i metastaza da bi se što manje sredstava utrošilo na veoma skupo lečenje. Stoga rezultati ovog istraživanja mogu biti značajni za širu društvenu zajednicu i pomoći da se ovakvi ciljevi ostvare na optimalan način.

Potrebno je sprovesti multiinstitucionalne prospektivne studije da bi se utvrdio istinski značaj primene PET-CT pregleda i opravdanost primene ove metode jer ona zahteva značajne troškove. Potrebno je utvrditi kost-benefit njegove upotrebe i kada su prave indikacije za pregled i potom ovu metodu uvrstiti u onkološki protokol karcinoma rektuma. Ograničenje istraživanja ovog tipa je što pacijent u toku snimanja primi veliku pojedinačnu dozu zračenja te nema opravdanja više puta ga podvrgnuti različitim imidžing metodama u eksperimentalne svrhe. Korak dalje bi bio integrisanje slike PET-a i MR gde bi pacijenti bili manje izloženi zračenju. Do sada je konstruisan softver za integrisanje ovih snimaka a u budućnosti se očekuje i konstruisanje PET-MR skenera. PET-CT pregled je ograničen u vizualizaciji mucinoznih adenokarcinoma koji slabo nakupljaju FDG kao i kod pridruženih oboljenja inflamatorne prirode. Ograničena je upotreba pregleda 4 nedelje nakon operacije, zbog pojačanog nakupljanja FDG-ja u predelu operativne rane i ožiljka i intenzivnog metabolizma u toku tkivne reparacije. Napredak korišćenja PET-CT pregleda može da se odnosi na povećanje rezolucije slike, korišćenje novih specifičnijih izotopa i poboljšanje saradnje između stručnjaka-onkologa različitih specijalnosti.

Ograničenje kod uvođenja rutinske primene PET-CT pregleda u inicijalnoj evaluaciji obolelih od kolorektalnog karcinoma je nedostatak kadra, odnosno, uskospecijalizovano obučениh stručnjaka koji će timski sarađivati na početku lečenja svakog bolesnika. Takođe, potrebno je buđenje svesti o benefitu ovakvog dijagnostičkog protokola kada će ljudski i materijalni resursi biti usmereni na ovakvu primenu PET-CT pregleda.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija je visokoprimeñljiva metoda u inicijalnom odeđivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma.
2. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija je najbolja imidžing metoda do sada korišćena u evaluaciji metastatskih limfnih nodusa
3. Preoperativna primena pozitronske emisione tomografije-kompjuterizovane tomografije će dovesti do promene u modalitetu lećenja kod dve trećine pacijenata obolelih od kolorektalnog karcinoma.
4. Upotreba pozitronske emisione tomografije-kompjuterizovane tomografije omogućava preciznije planiranje trodimenzionalne konformalne radioterapije u odnosu na planiranje pomoću kompjuerizovane tomografije
5. Upotreba pozitronske emisione tomografije-kompjuterizovane tomografije omogućava uključivanje metastatskih limfnih nodusa u polje zraćenja što direktno utiče na preživljavanje pacijenata
6. Planiranjem radioterapije na osnovu PET-CT pregleda se obezbeđuje bolje tretiranje primarnog tumora uz minimalno ozračivanje zdravih organa
7. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija zauzima značajno mesto u preoperativnoj evaluaciji hepatičnih metastaza kolorektalnog karcinoma i planiranju njihove terapije

## 8.PRILOZI

Prilog 1. Klasifikacija kolorektalnog karcinoma

Edge S, Byrd DR, Carducci, et al. (eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.

TNM	STADIJUM	ŠIRENJE TUMORA	DUKES KLASIFIKACIJA
Tis N0 M0	0	Karcinom <i>in situ</i>	-
T1 N0 M0	I	Mukoza ili submukoza	A
T2 N0 M0	I	Muskularis proprija	B1
T3 N0 M0	Ila	Subseroza/perikolično tkivo	B2
T4a N0 M0 T4b N0 M0	Ilb Ilc	Perforacija u visceralni peritoneum/invazija drugih organa	B2 B3
T2 N1 M0 T2 N2 M0	IIIa	T2, N1: 1-3 lgl T2, N2: $\geq 4$ lgl	C1
T3 N1 M0 T3 N2 M0	IIIb	T3, N1: 1-3 lgl T3, N2: $\geq 4$ lgl	C2
T4 N1 M0 T4 N2 M0	IIIc	T4, N1: 1-3 lgl T4, N2: $\geq 4$ lgl	C3
Tn Mn M1	IVa	Udaljene metastaze u jednom organu	-
Tn Mn M1	IVb	Udaljene metastaze u više organa ili peritoneumu	-



<b>TNM</b>		
TX		Primarni tumor ne može da se dokaže.
T0		Nema primarnog tumora
TIS		<i>In situ</i> karcinom, intraepitelijalno ili invazija lamine proprije
T1		Tumor invadira submukozu
T2		Tumor invadira muskularis propriju
T3		Tumor invadira perirektalno tkivo.
	T3a	Tumor invadira kroz muskularis propriju u subserozu ili u neperitonealna perirektalna tkiva.
	T3b	T1 ili T2 tumor sa satelitskim depozitima u perikolorektalnom tkivu
T4		Tumor invadira okolne strukture
	T4a	Tumor penetrira visceralni peritoneum
	T4b	Tumor direktno invadira adherentne organe
Nx		Nema podataka o metastazama u regionalnim limfaticima
N0		Nema metastaza u regionalnim limfaticima.
N1		Metastaze u 1-3 regionalna limfatika
	N1a	Metastaza u 1 limfaticu
	N1b	Metastaze u 2-3 limfatika
	N1c	satelitski depoziti u subserozi bez metastaza u regionalnim nodusima
N2		Metastaze u 4 ili više regionalnih limfatika
	N2a	Metastaze u 4-6 limfatika
	N2b	Metastaze u 7 ili više limfatika
M1		Udaljene metastaze
	M1a	Metastaze u 1 organu
	M1b	Metastaze više od jednog organa ili peritoneumu

Prilog 2. „ECOG performans status“

<b>ECOG PERFORMANS STATUS</b>	
<b>Gradus</b>	<b>ECOG</b>
0	Puna aktivnost, sposoban/na da obavlja sve poslove kao i pre bolesti
1	Pacijent ograničen u obavljanju težih fizičkih aktivnosti ali može ambulantno da se leči i da obavlja lakše kućne poslove, sedaterne poslove i poslove u kancelariji.
2	Pacijent sposoban da obavlja ličnu higijenu i da se ambulantno leči, ali nije u stanju da obavlja fizičke poslove. Budan više od 50% časova dnevno.
3	Sposoban za ograničenu brigu o sebi, vezan za stolicu ili krevet više od 50% časova dnevno.
4	Kompletna onesposobljenost, pacijent ne može uopšte da vodi brigu o sebi, potpuno vezan za stolicu ili krevet.
5	Smrt

## 9.LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 (Internet). Lyon,France:International Agency for Research on Cancer;2010.Available from:<http://globocan.iarc.fr>
2. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base (Internet). Lyon,France:International Agency for Research on Cancer;2012.Available from:<http://globocan.iarc.fr>
3. Registar za maligne neoplazme Vojvodine.Sremska Kamenica:Zavod za epidemiologiju.Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci);2012.
4. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan B, Borrás JM. Multidisciplinary rectal cancer management:2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Radiotherapy and Oncology 2009; 92:148-63.
5. Lynch TB.PET/CT in Clinical Practice. 1st ed. London:Springer-Verlag; 2007.
6. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al.Cochrane systematic review of the effects of the screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test,hemoccult:an update. Am J Gastroenterol 2008;103:1541-9.
7. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, Stergar H, Kuehl H, Schmidt J, et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. JAMA 2006;296(21):2590-99.
8. Hu H, Krasinkas A, Willis J. Perspectives on current tumor-node-metastasis (TNM) staging of cancers of the colon and rectum. Semin Oncol 2011;38 (4):500-10.
9. O'Connor OJ, McDermott S, Slattery J, Sahani D, Blake MA. The use of PET-CT in the assesment of patients with colorectal carcinoma. International Journal of Surgical Oncology vol. 2011, Article ID 846512, 14 pages,2011doi:10.1155/2011/846512.

10. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography-computed tomography in low rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(3):397-404.
11. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer* 2006;55:1007-11.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines [Internet]. Fort Washington: NCCN eBulletin; 2014 [cited 2014 february]. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. Netzer P, Binck J, Hammer B, et al. Significance of histological criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps. *Scand J Gastroenterolog* 1997;323:915-16.
14. Compton CC, Fielding LP, Burgardt LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
15. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *Ca Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
16. Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET-CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdominal Imaging* 2004;29:663-668.
17. Moadel RM, Feng J, Freeman LM. PET-CT in the evaluation of colorectal carcinoma. *Applied Radiology* 2008;7:33-42.
18. Galandiuk S, Wieland HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJJ, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:27-32.
19. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta analysis of the literature for whole body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
20. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging : physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77.

21. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-79.
22. Steinert HC, von Schulthess GK. Initial clinical experience using a new integrated in-line PET/CT system. *Br J Radiol* 2002;75:36-8.
23. Radovanović Z, Breberina M, Petrović T, Golubović A, Radovanović D. Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg Endoscopy* 2008;22(11):2412-15.
24. Radovanović Z, Radovanović D, Breberina M, Petrović T, Golubović A, Bokorov B. Uloga endorektalnog ultrazvuka u određivanju stadijuma karcinoma rektuma. *Med Pregl* 2008;61:(11-12):557-61.
25. Shin SS, Jeong YY, Min JJ, Kim HR, Chung TW, Kang HK. Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs. integrated FDG PET-CT. *Abdom Imaging* 2008;33:270-7.
26. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR Imaging, FDG PET and/or FDG PET-CT: A meta analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257(3):674-84.
27. Squillaci E, Manenti G, Mancino S, Ciccio C, Calabria F, Danieli R. Staging of colon cancer: Whole-body MR vs. whole-body PET-CT-initial clinical experience. *Abdom Imaging* 2008;33:676-88.
28. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DMJ, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assesment of local and distant reccurent disease in colorectal cancer? A meta analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1560-71.
29. Iva K, Ludmila L, Otavar B, et al. Routine 18-F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44(11):1784-88.
30. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds). *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York: Springer; 2002.

31. Goshen E, Davidson T, Aderka D, Zwas ST. PET/CT detects abdominal wall and port site metastases of colorectal carcinoma. *The British Journal of Radiology* 2006;79:572-77.
32. Hustinx R. PET imaging in assessing gastrointestinal tumor. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1123-39.
33. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of 18F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1797-1803.
34. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR. Comparison between 18F-FDG PET, in line PET/CT and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:587-95.
35. Sobhani I, Tired E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers T, et al. Early detection of recurrence by 18 FDG PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2008;98:875-80.
36. Lin M. Molecular imaging using positron emission tomography in colorectal cancer. *Discovery Medicine* 2012;69(13):567-75.
37. Balthasar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, et al. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR AM J Roentgenol* 1988;150:301-6.
38. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulus V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructive colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000;43:303-11.
39. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabay M, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET-CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;232:815-822.
40. Titu LV, Nicholson AA, Hartley JE, Breen DJ, Monson JRT. Routine follow-up by magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 243:348-52.
41. Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 October; 18(4): 321–330.
42. Wagner HN Jr. SNM 1999: fused image tomography-an integrating force. *J Nucl Med* 1999;40(8):13-22.

43. Mihailovic J, Goldsmith SJ, Killeen R. FDG PET/CT in Clinical Oncology. Case Based Approach with Teaching Points. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
44. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am Jour of Clin Oncol: Cancer Clinical Trials* 2001; 24 (2):107-12.
45. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, Vilain D, Le Stanc E, Sarandi F. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR* 2005;185:495-500.
46. Moadel RM, Feng J, Freeman LM. PET-CT in the evaluation of colorectal carcinoma. *Applied Radiology* 2008;7:33-42.
47. Vogel WV, Wiering B, Corstens FHM, Ruers TJM, Oyen WJG. Colorectal cancer: the role of PET/CT in recurrence. *Cancer Imaging* 2005;5:143-48.
48. Krengli, M. et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010; 5(10):546-51.
49. Jenkins LT, Milikan KW, Bines SD, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997;63:605-10.
50. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal cancer liver metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and /or FDG PET/CT: A meta analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.
51. Eakin V, Foster R, Hann G, Hounnseel A, Lynch T, McAleese J, et al. The role of PET-CT in radiotherapy planning. *Imaging* 2007; 6 (1):13-15.
52. Leong L. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2006;78: 78:254-61.
53. Ireland RH, Dyker KE, Barber DC, Wood SM, Hanney MB, Tindale WB et al. Nonrigid Image Registration for Head and Neck Cancer Radiotherapy Treatment Planning With PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 1; 68(3): 952–957.
54. Silecchia G, Perrotta N, Giraudo G, Salval M, Parini U, Feliciotti F, et al; For the Italian Registry of Laparoscopic Colorectal Surgery. Abdominal wall recurrences

- after colorectal resection for cancer: results of the Italian registry of laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1172-7.
55. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(7):997-1003.
  56. Warwick R, Page R. Resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;22(2):59-63.
  57. Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42(12):1592-97.
  58. Jarritt PH, Carson KJ, Hounsell AR, Visvikis D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *British Journal of Radiology* 2006; 79:27-35.
  59. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1128-33.
  60. Soroa VE, Arashiro J, Volpacchio MM, Rang G, Giannone C. Pitfalls encountered in 1500 hybrid PET/CT studies. *Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine*; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
  61. Mainenti PP, Iodice D, Segreto S, Storto G, Magliulo M, De Palma GD, et al. Colorectal cancer and 18FDG-PET/CT: What about adding the T to the N parameter in locoregional staging? *World J Gastroenterol* 2011; 17 (11):1427-33.
  62. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole body PET imaging with (18F)fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Archives of Surgery* 1999;134(5):503-13.
  63. Krivokapić ZV. *Karcinom rektuma*. 1<sup>st</sup> ed. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012.
  64. Valentini V, Beets-Tan R, Borrás JM, Krivokapić Z, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2008;87:449-74.
  65. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;4:1181-88.



66. Mileusnić D, Durbaba M. Radijaciona Onkologija, 1 ed, Alta Nova: Beograd 2012.Sauer R, Becker H, Hoyhenberger W, et al. For the German Rectal Cancer Study Group.Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer.New Engl J Med 2004;351:1731-40.
67. Djan I, Petrović B, Erak M, Nikolić I, Lučić S. Radiotherapy treatment planning:benefits of CT-MR image registration and fusion in tumor volume delineation.Vojnosanitetski Pregled 2013;70 (8);735-9.
68. Kessler ML. Image registration and data fusion in radiation therapy. Br J Radiol. 2006;79(1):99-108.
69. Myerson R, Garofalo M, Naqa I, Abrams R, Apte A, Bosch W,et al. .Elective Critical Target Volumes in Anorectal Cancer:An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 74(3):824-30. (RTOG trial 0822)
70. Barret A,Dobbs J, Morris SL,Roques T. Practical radiotherapy planning.4<sup>th</sup> edition.London:Hoder Arnold,an imprint of Hoder Education;2009.
71. Lahaye MJ, Engelen SME, Kessels AGH, Bruine AP, Meyenfeldt MF, Engelshoven JMA. USPIO-enhanced MR Imaging for nodal staging in patients with rectal cancer: Predictive criteria. Radiology 2008; 246(3):804-11.
72. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. Clin Cancer Res 2007; 13: 68-77.
73. MERCURY Study Group.Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer:Results of the MERCURY Study. Radiology 2007;243:132-39.
74. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulus T, Hohenberger W, Hermanek P.The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. Int J Colorectal Dis 2001;16:298-304.
75. Hermanek P, Henson DE, Hutter HV, Sobin LH.UICC TNM supplement 1993: a commentary on uniform use.Berlin,Germany:Springer, 1993.
76. Wong RK, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. In: The Cochrane

- Library, Issue 3, 2008. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2006.
77. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis* 2011;13(4):420-5.
  78. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Timing of radiotherapy and survival benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99(3):289-94.
  79. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR Jr, Ravdin PM. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2112-7.
  80. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Petrovic N, Obradovic N. PET/CT in diagnosis of metastases and recurrences of colorectal carcinoma. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
  81. Santos J, Carmona S, Bagulho C, Oliveira L, Colarinha P, Bastos AL, et al. Intra-abdominal neoplasms-MRI versus 18F-FDG-PET/CT. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
  82. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond Belen RB, Estrada Lobato E, Vega Gonzalez IF. Impact of the 18-F-FDG PET/CT on the treatment and management of oncological patients at the National Institute of Cancerology of Mexico. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
  83. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Benson AB, Brown E, Burstein HJ. NCCN Task Force Report: Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;1:1-22.
  84. Soares JRJ, Ferreira RM, Coutinho AMN, Trindade E, Takagaki TY, et al. Clinical and cost-effectiveness of FDG-PET in preoperative staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Brazil: A study in the context of Brazilian public health system. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.

85. De Juan R, Cotrina P, Ruiz S, Ruiz A. Additional value of PET/CT based radiotherapy planning in patients diagnosed of head and neck malignancy. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
86. Rangarajan V, Purandare NC, Shah S, Agrawal A, Prabash K, Munshi A. Impact of FDG PET/CT in the initial staging of patients of non-small cell lung cancer: 4 year experience from a tertiary care referral cancer centre in India. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
87. Strasberg SM, Dehdashti E, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma : a prospective database study. *Annals of Surgery* 2001;233(3):293-99.
88. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
89. Lai DTM, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF. The Role of Whole-Body Positron Emission Tomography With [18F]Fluorodeoxyglucose in Identifying Operable Colorectal Cancer Metastases to the Liver. *Arch Surg* 1996;131(7):703-7.
90. Buijssen J, Van den Bogaard J, Janssen MH, Bakers FC, Engelsman S, Ollers M, et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2011 ;98(2):270-6.
91. Schlegel WC, Bortfeld T, Grosu AL. *New technologies in radiation oncology.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
92. Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2007.
93. Khoa MT, Khiem VH, Phuong PC, Thai PV, Binh TH, et al. Application of PET/CT simulation in radiation planning at the nuclear medicine and oncology centre, Bach Mai Hospital, HANOI, Vietnam. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.

94. Swedish Rectal Cancer Trial:Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.N Engl J Med 1997;336:980-87.
95. Glimelius B, Gronberg H, Jarnhuit J, et al.A systematic overview og radiation therapy effects in rectal cancer.acta oncol 2003;42:476-92.
96. Denecke T, Rau B, Hoffman KT, Hildebrandt B, Ruf J, Gutberlet M.Comparison of CT,MRI and FDG PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy:is there a benefit in using functional imaging?Eur Radiol 2005;15:1658-666.
97. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al.Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer.N Engl J Med 2004;3:1731-40.