

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Strahinja M. Odalović

ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE
TOMOGRAFIJE SA KOMPJUTERIZOVANOM
TOMOGRAFIJOM U EVALUACIJI
BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM
KARCINOMOM

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Strahinja M. Odalović

THE SIGNIFICANCE OF POSITRON
EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED
TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF
COLORECTAL CARCINOMA PATIENTS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor: Prof. dr Vera Artiko, specijalista nuklearne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. dr Milorad Petrović, specijalista hirurgije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

1. **Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović**, specijalista nuklearne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik Komisije
2. **Doc. dr Nebojša Petrović**, specijalista nuklearne medicine, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član
3. **Prof. dr Milena Rajić**, specijalista nuklearne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, član

Zahvalnica

Zahvaljujem se mentorima ove doktorske disertacije, prof. dr Veri Artiko i prof. dr Miloradu Petroviću, na velikoj pomoći i podršci u sprovođenju istraživanja i tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Dragani Šobić-Šaranović na značajnoj pomoći i dragocnim savetima tokom celokupnog naučno-istraživačkog rada i pisanja doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima komisije, prof. dr Mileni Rajić i doc. dr Nebojši Petroviću, na veoma korisnim komentarima i sugestijama tokom izrade i pisanja doktorske disertacije.

Zahvaljujem se kolegama i saradnicima na razumevanju i podršci tokom izrade doktorske disertacije, kao i u svakodnevnom radu.

Zahvaljujem se svojoj porodici na strpljenju, nesebičnoj podršci i razumevanju u svim mojih životnim poduhvatima.

Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom

Rezime

UVOD: Karcinom debelog creva ili kolorektalni karcinom, predstavlja treći najčešći maligni tumor i kod muškaraca i kod žena u razvijenim zemljama, kao i treći najčešći uzrok smrti usled malignog oboljenja. Uprkos napretku u hirurškom lečenju i uvođenju kombinovanih terapijskih modaliteta, 5-ogodišnje preživljavanje retko prelazi 60%, i kreće se između 90% kod lokalizovane bolesti do 11% u slučajevima diseminovanog oboljenja. U 55%-80% pacijenata će doći do pojave recidiva, sa inicijalnom pojavom izolovanih metastaza u jetri u oko 30% pacijenata. Metastaze u jetri upravo predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u obolelih od kolorektalnog karcinoma. Pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom sa primenom fluoro-deoksiglukoze (FDG PET/CT) predstavlja naprednu dijagnostičku metodu u detekciji loko-regionlnanih recidiva i udaljenih metastaza kod pacijenata nakon operacije primarnog kolorektalnog karcinoma, zahvaljujući visokoj senzitivnosti i specifičnosti. Uprkos tome, pojedini autori su prikazali nižu osetljivost i specifičnost FDG PET/CT u poređenju sa multi-detektorskom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT) i magnetnom rezonancom (MR) u detekciji metastaza u jetri. Trenutne preporuke za praćenje pacijenata nakon operacije kolorektalnog karcinoma predstavljaju određivanje serumske koncentracije karcino-embriionog antigena (CEA) i vizualizacione dijagnostičke metode. CEA, iako osetljiv u detekciji ranog relapsa, često daje lažno-pozitivne nalaze. Uloga karbohidratnog-antigena 19-9 (CA 19-9) u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma je još uvek nejasna, iako postoje studije koje naglašavaju njegov potencijalni prognostički značaj. Za razliku od MDCT i MR koji koriste anatomske parametre (veličinu lezije) radi evaluacije terapijskog odgovora, FDG PET/CT kvantifikuje funkcionalne, metaboličke promene, koje su bolji prediktor ishoda prema pojedinim autorima. Produžavanje preživljavanja se može postići identifikacijom visoko-rizičnih pacijenata za recidiv i progresiju i selekcijom kandidata za specifičnu terapiju. Primena različitih biomarkera u ovu svrhu, iako potvrđena u većem broju studija, još nije prihvaćena u rutinskoj kliničkoj praksi. Prognostička uloga imidžing dijagnostike, uključujući i FDG PET/CT u evaluaciji terapijskog odgovora je bila predmet velikog broja studija, sa ciljem individualizacije terapije radi postizanja optimalnih terapijskih odgovora. Biološki efekti terapije, prikazani PET/CT studijama, se smatraju boljim prognostičkim faktorom u poređenju sa anatomskim promenama. Ipak, podaci o ulozi FDG PET/CT u prognozi bolesti su insuficijentni, sa

rezultatima koji često ukazuju na ograničenu sposobnost ove hibridne metode u proceni metaboličkog odgovora na terapiju i na dugoročni ishod, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u ovoj oblasti. Ciljevi ovog istraživanja su bili određivanje dijagnostičke sposobnosti FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, kao i prognostičkog značaja ove metode u proceni ishoda bolesti i preživljavanja. Takođe, ciljevi rada su bili utvrđivanje korelacije i razlike između nalaza FDG PET/CT i konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR), kao i Utvrđivanje povezanosti nalaza FDG PET/CT sa vrednostima tumorskih markera, CEA i CA 19-9.

METODOLOGIJA: U ovu kohortnu studiju bili su uključeni svi konsekutivni bolesnici sa histopatološki potvrđenim adenokarcinomom kolona ili rektuma, koji su nakon resekcije primarnog tumora bili upućeni na FDG PET/CT snimanje u Centru za nuklearnu medicinu, Nacionalni PET Centar, Kliničkog Centra Srbije u periodu od 2010.godine do početka 2015.godine. Inkluzioni kriterijumi za učestvovanje u istraživanju su bili: histološki potvrđen adenokarcinom kolo-rektuma, stanje nakon operacije primarnog tumora, period od najmanje 3 meseca nakon operacije primarnog tumora, kao i mogućnost praćenja pacijenata najmanje 6 meseci nakon FDG PET/CT snimanja. Prvi deo istraživanja je obuhvatio 75 pacijenata. U drugom delu, vršena je komparacija rezultata FDG PET/CT i MDCT na 73 ispitanika. I na kraju, 35 pacijenata je uključeno u ispitivanje dijagnostičkog i prognostičkog značaja FDG PET/CT, MR i tumorskih markera. Rezultati imidžing studija i biohemijskih ispitivanja su poređeni sa nalazima patohistološkog ispitivanja („zlatni standard“) i kliničkog i imidžing praćenja. FDG PET/CT pregledi su rađeni na 64-slajsnom Biograph True64 PET/CT hibridnom skeneru (Siemens Medical Solutions USA Inc.) u Nacionalnom PET Centru, u Kliničkom centru Srbije, Beograd. Svi pacijenti su gladovali najmanje 6 sati pre intravenske aplikacije radiofarmaka, i to u aktivnosti od 5.5 MBq po kilogramu telesne mase. Progresija je potvrđivana u slučajevima kada je tokom praćenja došlo do pojave novih lezija; kada je došlo do povećanja veličine i/ili metaboličke aktivnosti u postojećim ppromenama, detektovane bilo kojom vizualizacionom metodom; zatim u slučajevima sa značajnim porastom vrednosti tumorskih markera (CEA i CA 19-9); kao i u slučajevima smrti pacijenta uzrokovane osnovnom bolešću. Datum dijagnostikovanja progresije je beležen za svakog pacijenta, i na taj način je, od datuma učinjenog FDG PET/CT snimanja određivano vreme preživljavanja bez progresija bolesti. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

REZULTATI: U prvom delu ispitivanja, FDG PET/CT je u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma pokazao senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednosti i

tačnost od 96.6%, 82.4%, 94.9%, 87.5% i 93.3%, respektivno. FDG PET/CT rezultati su doveli do promene načina lečenja u 30/75 pacijenata, značajno više u slučajevima loko-regionalnog recidiva u poređenju sa pacijentima sa dijagnostikovanom III i IV stadijumom bolesti ($p=0.008$), prevenirajući ili menjajući planirano hirurško lečenje u 12/32 slučaja. Univarijantna i multivarijantna *Cox*-ova regresiona analiza je pokazala da metastatska rekurentna bolest predstavlja jedini nezavistan prognostički faktor za progresiju bolesti ($p=0.012$ and $p=0.023$, respektivno). Iako je preživljavanje bilo nešto veće kod pacijenata sa lokalnim recidivom u poređenju sa slučajevima metastatskog recidiviranja, ta razlika nije dostigla statističku značajnost (Log-rank test; $p=0.324$). Pored toga, preživljavanje bez progresije je bilo značajno duže u pacijenata kod kojih je FDG PET/CT doveo do promene tretmana (Log-rank test; $p=0.037$). U detekciji metastaza u jetri, FDG PET/CT je pokazao senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednosti i tačnost od 83.3%, 95.3%, 92.6%, 89.1% i 90.4%, respektivno. MDCT je u ovoj analizi dostigao senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednosti i tačnost od 60%, 88.4%, 78.3%, 76% i 76.7%, respektivno. Uočena je statistički značajna razlika u senzitivnosti između ove dve dijagnostičke metode u korist FDG PET/CT (83.3% prema 60%; $p=0.045$). Takođe, statistički značajna razlika je uočena i nakon poređenja dijagnostičke tačnosti FDG PET/CT i MDCT (90.4% prema 76.7%; $p=0.016$). FDG PET/CT je takođe pokazao i veću specifičnost, ali razlika nije dostigla značajnost (95.3% prema 88.4%; $p=0.37$). U finalnom delu istraživanja, FDG PET/CT i MR su u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, u pacijent-analizi pokazali senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednosti i tačnost od 92.6%, 75%, 92.6%, 75% i 88.6%, i 65.4%, 66.7%, 85%, 40% i 65.7%, respektivno. U analizi pojedinačnih lezija senzitivnost FDG PET/CT i MR je iznosila 83.1% i 68.2%, respektivno. Tačnost CEA i CA 19-9 u detekciji recidiva je iznosila 48.6.1% i 54.3%, respektivno. FDG PET/CT je indukovao promenu terapije u 14/35 (40%) pacijenata u ovoj fazi istraživanja. Progresija bolesti je primećena u 16/35 pacijenata tokom praćenja, sa značajno manjim rizikom za pojavu progresije kod pacijenata kod kojih je terapijski plan izmenjen na osnovu PET nalaza (Multivarijantna *Cox*-ova regresija; $p=0.017$). Pored toga, uočena je da povećane vrednosti CA 19-9 i pripadnost muškom polu takođe takođe nose veći rizik za pojavu progresije bolesti ($p=0.007$ i $p=0.016$, respektivno). *Kaplan-Meier* Log rank test je pokazao značajno duže preživljavanje bez progresije pacijenata kod kojih je terapijski plan promenjen na osnovu PETCT nalaza ($p=0.046$).

ZAKLJUČAK: Naši rezultati su pokazali da FDG PET/CT ima visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost u detekciji i identifikaciji recidiva kolorektalnog karcinoma i u

određivanju stadijuma rekurentne bolesti, kao i da je specifičnost FDG PET/CT naročito visoka u detekciji loko-regionalnog recidiva. FDG PET/CT ispitivanje se pokazalo kao superiorna imidžing metoda u poređenju sa MDCT, sa statistički značajno većom senzitivnošću i dijagnostičkom tačnošću u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri. Takođe, možemo zaključiti i da se FDG PET/CT pokazao kao metoda veće senzitivnosti i dijagnostičke tačnosti u komparaciji sa MR, kako u pacijent-baziranim analizama, tako i u analizama baziranim na pojedinačnim lezijama u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, sa značajno većom senzitivnošću u odnosu na vrednosti CEA i CA 19-9. Lošija prognoza i kraći period preživljavanja je uočen kod pacijenata sa FDG PET/CT dijagnostikovanim metastatskim recidivima. Promene terapijskog plana na osnovu FDG PET/CT nalaza su zabeležene u preko trećine pacijenata, sa značajno boljom prognozom i ishodom bolesti u ovim slučajevima. Povišene vrednosti CA 19-9 i pripadnost muškom polu su, sa druge strane, nosile veći rizik od pojave progresije. Naši rezultati, koji pokazuju da primena FDG PET/CT ispitivanja i individualizacija i optimizacija terapijskog pristupa svakom pacijentu na osnovu FDG PET/CT nalaza dovode da smanjenja incidence progresije bolesti i produžavanja vremena preživljavanja, ukazuju na veliku korist od primene ove dijagnostičke metode u postoperativnoj evaluaciji pacijenata obolelih od karcinoma debelog creva.

Ključne reči: pozitronska emisiona tomografija, kompjuterizovana tomografija, fluorodeoksiglukoza, kolorektalni karcinom, postoperativno praćenje, dijagnostičke performanse, prognoza, progresija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Nuklearna medicina

The significance of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of colorectal carcinoma patients

Abstract

INTRODUCTION: Colorectal carcinoma represents the third most common malignant tumor in both men and women in developed world and the third leading cause of cancer-related death [1]. Despite the advances in surgical treatment and introduction of combined therapeutical modalities, 5 years survival rarely exceeds 60%, varying from 90% in localized disease to 11% in patients with spread to distant organs. Between 55% and 80% of patients will develop recurrence, with isolated hepatic recurrence initially occurring in approximately 30% of patients. Overall, liver metastases represent leading cause of cancer-related morbidity and mortality in colorectal cancer. At present, whole-body fluorine-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) is an advanced diagnostic imaging technique in detecting loco-regional recurrence and metastases in postoperative patients with colorectal carcinoma for its higher sensitivity and specificity. However, other authors reported on lower sensitivity and specificity of FDG PET/CT compared to multi-detector computerized tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MR) in detection of liver metastases. Current guidelines for managing patients with CRC after therapy recommend regular measurements of serum carcinoembryogenic antigen (CEA) and imaging tests. CEA, although sensitive in detecting early relapse, gives very often a false-positive result. The role of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) in detection of recurrent CRC is still unclear, although there have been studies suggesting its potential prognostic significance. In contrast to MDCT and MR, which use anatomic parameters (lesion size) to evaluate therapy outcome, FDG PET/CT quantifies functional change, a better predictor to disease development according to some authors. The improvement of survival in patients with colorectal carcinoma could be achieved by the identification of high risk patients for disease recurrence and progression, as well as for the classification and selection of candidates for specific therapies. The use of various biomarkers for this purpose, although confirmed by a number of studies have not yet been fully accepted in clinical practice. The prognostic role of imaging tools, including FDG PET/CT in the evaluation of therapy response in colorectal carcinoma was evaluated in a large number of studies, aiming for treatment individualization in order to achieve an optimal therapeutic result. The biological effect of therapy, shown on PET/CT images, is thought to be a stronger prognostic factor compared to anatomical changes. However, data about the role of FDG PET/CT in disease

prognosis in patients after curative resection are insufficient, with results suggesting limited ability of hybrid imaging in assessing metabolic response to treatment and to long-term outcome, necessitating the need for further investigations in this field. The aims of this study were to determine diagnostic performance of FDG PET/CT in detection of recurrent colorectal carcinoma and to assess its prognostic significance regarding disease outcome and progression-free survival. Also, the aims of the study were to compare diagnostic strength of FDG PET/CT and conventional radiological imaging (MDCT and MR), as well as to correlate FDG PET/CT findings in postoperative colorectal carcinoma patients with CEA and CA 19-9 levels.

METHODOLOGY: This cohort study included patients with colon and rectum adenocarcinoma, after curative resection, which were referred to the National PET Center, at the Clinical Center of Serbia, Belgrade, from beginning of 2010 to 2015 for FDG PET/CT examination. The inclusion criteria were: histopathologically confirmed colorectal adenocarcinoma, curative resection of the primary tumor, at least 3 months before and availability for follow-up after FDG PET/CT for at least 6 months. The first part of the investigation included 75 patients. In the second part, were FDG PET/CT performance was compared with MDCT included 73 patients. And finally, 35 patients entered the third part of this study, were diagnostic and prognostic significance of FDG PET/CT, MR and tumor markers were compared. The imaging findings and biochemical results were compared to histopathological examination (“gold standard”) and clinical and imaging follow-up. The patients underwent FDG PET/CT examination on a 64-slice hybrid PET/CT scanner (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions, Inc. USA) at National PET Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade. After fasting for 6h patients received an intravenous injection of 5.5MBq/kg of ^{18}F -FDG. Progression of the disease was considered in cases when new lesions were detected during follow-up, when increase in size and metabolic activity of existing lesions on the control PET/CT or on other imaging studies was observed, significant increase of CEA and CA 19-9, and in case death occurred related to primary disease during the follow-up period. The date of progression was documented and the progression-free survival time was calculated from the day of PET/CT examination to the time of disease progression or death. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade.

RESULTS: In the first part of the study, in the detection of recurrent disease FDG PET/CT showed overall sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of 96.6%, 82.4%, 94.9%, 87.5% and 93.3%, respectively. FDG PET/CT findings induced overall surgical or drug

treatment changes in 30/75 of patients, significantly more often in patients with local recurrence compared to those with stages III and IV ($P=0.008$), preventing or changing intended surgical treatment in 12/32 cases. Univariate and multivariate Cox proportional regression analyses revealed that metastatic recurrence (stages III and IV) was the only and independent prognostic factor of disease progression during follow-up ($P=0.012$ and $P=0.023$, respectively). Although, survival seemed better in patients with local recurrence compared to metastatic recurrent disease, this difference did not reach significance (Log-rank test; $P=0.324$). In addition, progression-free survival time was significantly longer in patients in whom FDG PET/CT scan led to treatment changes (Log-rank test; $P=0.037$). In detection of liver metastases FDG PET/CT showed sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of 83.3%, 95.3%, 92.6%, 89.1% and 90.4%, respectively. In addition, MDCT showed sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy in detection of liver metastases of 60%, 88.4%, 78.3%, 76% and 76.7%, respectively. There was significant difference in sensitivity (83.3% vs 60%; $p=0.045$) in favor of FDG PET/CT. In addition, significant difference was observed in accuracy between PET/CT and MDCT (90.4% vs 76.7%; $p=0.016$). The higher specificity in visualization of liver metastases was also achieved by FDG PET/CT compared to MDCT (95.3% vs 88.4%), but this difference was not significant ($p=0.37$). In the final part of the investigation, The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of FDG PET/CT and MR in detection of recurrent colorectal cancer in patient-based analysis were 92.6%, 75%, 92.6%, 75% and 88.6%, and 65.4%, 66.7%, 85%, 40% and 65.7%, respectively. In lesion-based analysis the sensitivities of FDG PET/CT and MR were 83.1% and 68.2%, respectively. The overall accuracy of CEA and CA 19-9 in recurrence detection was 48.6.1% and 54.3%, respectively. PET/CT induced therapy alterations in 14/35 (40%) patients. Progression was observed in 16/35 patients during follow-up, with significantly lower risk of progression in patients with treatment changes based on PET findings (Multivariate Cox regression; $p=0.017$). In addition, elevated CA 19-9 levels in time of PET scan and male gender carried significantly higher risk of progression ($p=0.007$ and $p=0.016$, respectively). Kaplan-Meier Log rank test showed significantly longer progression-free survival time in patients who had treatment plan changed based on PET/CT ($p=0.046$).

CONCLUSIONS: FDG PET/CT was sensitive and accurate for the detection and staging of local and metastatic recurrent colorectal carcinoma, with high specificity in the detection of local recurrences. FDG PET/CT was highly sensitive, specific and accurate method in detection of liver metastases, with superior sensitivity and accuracy compared to MDCT. We

can conclude that FDG PET/CT showed better sensitivity and accuracy compared to MR in detection of recurrent colorectal cancer, with much better sensitivity compared to CEA and CA 19-9. Patients with stages III and IV of recurrent disease as diagnosed by FDG PET/CT had worse prognosis and shorter survival. Treatment changes based on FDG PET/CT occurred in more than a third of our patients and those patients had significantly better prognosis, while elevated values of CA 19-9 and male gender predicted worse prognosis and shorter progression-free survival. Our results show that the use of FDG PET/CT and optimization of the treatment based on PET findings can lead to better prognosis and prolongation of progression-free survival in postoperative colorectal carcinoma patients, suggesting the great benefit of FDG PET/CT in this setting.

Key words: positron emission tomography/computed tomography, fluorodeoxyglucose, colorectal carcinoma, postoperative, diagnostic performance, prognosis, progression

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Nuclear Medicine

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma.....	1
1.2. Genetika kolorektalnog karcinoma.....	3
1.3. Negenetski faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.....	8
1.4. Dijagnoza kolorektalnog karcinoma.....	9
1.5. Lečenje kolorektalnog karcinoma.....	15
1.6. Osnovni fizički i biohemijski principi FDG PET/CT.....	16
1.7. Primena FDG PET/CT u onkološkim ispitivanjima.....	20
1.8. Primena FDG PET/CT u ispitivanjima kolorektalnog karcinoma.....	23
1.9. Značaj FDG PET/CT kod sumnje na rekurentni kolorektalni karcinom.....	27
1.10. Prognostička i prediktivna uloga FDG PET/CT kod kolorektalnog karcinoma.....	30
1.11. Primena FDG PET/CT u praćenju efekata terapije kolorektalnog karcinoma.....	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	32
3. MATERIJAL I METODE.....	33
3.1. Studijska populacija.....	33
3.2. Procedure.....	34
3.3. Metodologija PET/CT ispitivanja	34
3.4. Statistička analiza.....	37
4. REZULTATI.....	38
4.1. Određivanje dijagnostičke vrednosti FDG PET/CT	38
4.2. Uticaj FDG PET/CT nalaza na promenu planiranog lečenja	44
4.3. Utvrđivanje korelacije i razlike između nalaza FDG PET/CT i MR	46
4.4. Utvrđivanje korelacije i razlike između FDG PET/CT i MDCT u jetri.....	50
4.5. Utvrđivanje povezanosti nalaza FDG PET/CT i tumorskih markera.....	55
4.6. Utvrđivanje prediktivne i prognostičke vrednosti FDG PET/CT.....	56
5. DISKUSIJA.....	66
6. ZAKLJUČAK.....	77
7. LITERATURA.....	79

1. UVOD

Kolorektalni karcinom predstavlja uglavnom sporo-rastući tumor koji se razvija na sluznici kolona ili rektuma [1]. Ovi tumori postepeno zahvataju zid debelog creva, šire se u okolno tkivo, vrše invaziju krvnih i limfatičnih sudova, što povećava mogućnost razvoja udaljenih metastaza [2]. Karcinomi porekla epitelnih ćelija debelog creva čine 95% svih malignih tumora kolorektuma. Najčešće histološke tipove kolorektalnog karcinoma predstavljaju adenokarcinomi, medularni karcinomi, mucinozni karcinomi, „signet ring“ karcinomi, neuroendokrini i skvamocelularni karcinomi, kao i adenoskvamozni karcinomi. Ostatak čine tumori stromalnih ćelija (gastrointestinalni stromalni tumori – GIST), tumori ćelija vezivnog tkiva (sarkomi), te limfomi, odnosno tumori limfnog tkiva u zidu debelog creva [1].

1.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma

Karcinom debelog creva ili kolorektalni karcinom, predstavlja treći najčešći maligni tumor i kod muškaraca i kod žena u razvijenim zemljama [3]. Najnoviji epidemiološki podaci vezani za incidencu malignih bolesti, iz Sjedinjenih američkih država (SAD) pokazuju da procenjeni udeo kolorektalnog kancera među novim slučajevima malignih bolesti u 2017. godini iznosi 9% među muškarcima, odnosno 8% među ženama, sa oko 71200 novih slučajeva ovog kancera kod muškaraca, odnosno 64010 novih karcinoma debelog creva kod žena [3]. Što se tiče epidemioloških podataka vezanih za Evropu, kolorektalni karcinom predstavlja drugi najčešći kancer među ženama i muškarcima, čineći ukupno 13% od svih novo-dijagnostikovanih malignih tumora, sa 447136 slučajeva oboljevanja tokom 2012. godine [4]. Prema podacima Instituta za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ iz 2013. godine kolorektalni karcinom je drugo najčešće maligno oboljenje među pripadnicima oba pola u centralnoj Srbiji, sa udelom od 12,8% među muškarcima, odnosno 9% među ženama. Broj novoobolelih muškaraca od ove vrste malignog oboljenja u centralnoj Srbiji u 2013. godini iznosio je 1746 muškaraca, sa stopom incidence od 68,3/100000 stanovnika. Među pripadnicama ženskog pola, broj novoobolelih od karcinoma kolorektuma u 2013. godini je iznosio 1117, sa stopom incidence od 41,5/100000 stanovnika [5].

Podaci epidemioloških studija iz SAD o mortalitetu kolorektalnog karcinoma su dugo ukazivali na značajan udeo kolorektalnog kancera u ukupnom mortalitetu od malignih oboljenja [4]. Najnoviji podaci ukazuju da taj udeo raste, te je kolorektalni karcinom postao drugi najčešći uzrok smrti usled maligne bolesti među muškarcima u SAD, sa udelom od 9%, odnosno 27150 procenjenih smrtnih slučajeva usled ovog oboljenja u 2017. godini [3]. Što se tiče podataka za žensku populaciju, ova bolest je i dalje na trećem mestu po mortalitetu među malignim bolestima, sa udelom od 8%, tj. 23110 novih smrtnih slučajeva u 2017. godini [3]. Podaci iz Evrope, međutim, ukazuju na nešto veće učešće kolorektalnog kancera u ukupnom mortalitetu od malignih bolesti. Tako je 2012. godine zabeleženo 214866 slučajeva smrti uzrokovanih malignim oboljenjem debelog creva, odnosno 12.2% od ukupnog broja smrti usled kancera, čineći ga drugim najčešćim uzrokom smrti među malignim oboljenjima na evropskom kontinentu [4]. Što se tiče naše zemlje, kolorektalni karcinom je drugi najčešći uzrok smrti među malignim bolestima kod muškaraca u centralnoj Srbiji, nakon karcinoma pluća i bronha, sa udelom od 13,2%, odnosno sa brojem umrlih od 1131 u 2013.godini. Stopa mortaliteta od kolorektalnog karcinoma među muškarcima u centralnoj Srbiji je iznosila 44,2/100000 stanovnika u 2013.godini. Među pripadnicama ženskog pola, kolorektalni karcinom predstavlja treći najčešći uzrok umiranja od malignih bolesti (10,6%), nakon karcinoma dojke i pluća, sa 680 umrlih i stopom mortaliteta od 25,2/100000 stanovnika [5].

Kumulativni rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma kod osoba mlađih od 75 godina u svetu, iznosi 2.37% kod muškaraca, 1.57% kod žena, odnosno 1.95% u ukupnoj populaciji, prema podacima GLOBOCAN studije iz 2012.godine [6]. Prema podacima iz iste studije, kumulativni rizik za karcinom debelog creva u Evropi iznosi 4.48% za muškarce, 2.73% za žene, odnosno 3.51% ukupno [6].

Podaci o preživljavanju pacijenata sa dijagnostikovanim kolorektalnim karcinomom u SAD ukazuju na porast 5-godišnjeg preživljavanja među ovim pacijentima, sa 49.8% koliko je iznosilo 1970-ih godina, do trenutnih 66.2% [7]. Prema uzrastu pacijenta u vreme postavljanja dijagnoze 5-godišnje preživljavanje se kreće između 57.2% za pacijente starije od 75 godina i 71.1% za pacijente između 45 i 54 godine. Takođe, značajan uticaj na preživljavanje ima stadijum bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, te je najveće 5-godišnje preživljavanje zabeleženo kod lokalizovanih formi bolesti (90.1%), a najmanje kod pacijenata sa metastatskom bolešću, svega 13.5% [7]. Sa druge strane, 5-godišnje preživljavanje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u Evropi je nešto lošije u odnosu na SAD. Studija iz 2013.godine je pokazala prosečno 5-godišnje preživljavanje, korigovano za godine pacijenata, od oko 50%, s tim što su veće vrednosti zabeležene u Severnoj Evropi (56%), a najniže u

Istočnoj Evropi, svega 42%. U Južnoj Evropi prosečno 5-godišnje preživljavanje, prema podacima iz ove studije, iznosilo je 49% [8]. Takođe, ova studija je pokazala za 5-12% bolje preživljavanje među pacijentima ženskog pola u svim evropskim regijama [8].

S obzirom da je u 25% pacijenata, kod kojih je dijagnostikovao kolorektalni karcinom, već prisutna metastatska bolest, najčešće u jetri, i da će se kod ostalih 25-30% metastaze pojaviti tokom naredne 2-3 godine, neophodna je primena adekvatne terapijske procedure, kako bi se produžilo preživljavanje [9]. Kako su u novije vreme razvijeni različiti terapijski protokoli, to uslovljava što raniju evaluaciju efekata određenog vida terapije i učinka iste. Iz navedenog razloga kao surogat za ukupno preživljavanje (*overall survival – OS*), uvedeno je preživljavanje bez progresije bolesti (*progression free survival – PFS*), kao krajnja tačka u mnogobrojnim studijama koje su se bavile ispitivanjem efekata različitih terapijskih protokola [9]. Studije su pokazale visok stepen korelacije između PFS i OS, u evaluaciji preživljavanja i terapijskih efekata kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom [10]. PFS se pokazao kao adekvatna zamena za OS jer su podaci dostupni ranije, smanjuje se uticaj smrti iz nekog drugog razloga, i manji je međusobni uticaj različitih terapijskih protokola [9].

1.2. Genetika kolorektalnog karcinoma

U tumorogenezi kolorektalnog karcinoma učestvuju genomske i epigenetske alteracije. Hromozomska nestabilnost, mikrosatelitska nestabilnost i CpG Island Methylator Phenotype predstavljaju tri prepoznata puta razvoja karcinogeneze kolorektalnih tumora. Progresija genetskih alteracije i epitelu kolona je predstavljena kroz četiri koraka: započinje transformacijom normalnog epitela u adenom, koji progredira u karcinom in situ, koji se zatim transformiše u lokalno invazivni tumor, i na kraju metastatsku bolest [11]. Hromozomska nestabilnost je poznata adenom – karcinom sekvenca, i prati prepoznatljiv put progresije genetskih i posledičnih histoloških promena. Genomske promene uključuju aktivaciju proto-onkogena (K-Ras) i inaktivaciju barem jednog od tri tumor-supresornih gena: gubitak APC (5q21), gubitak p53 (17p13), i gubitak heterozigotnosti dugog kraka hromozoma 18 (18q LOH). Takođe, novije studije se ukazale na mutacije koje uključuju i druge gene, kao što su TGFBR and PIK3CA [11].

APC je najčešća inicijalna genska mutacija kod familijarnih i sporadičnih formi karcinoma kolona. Međutim, postavlja se pitanje da li genetska nestabilnost inicira razvoj adenom-karcinom sekvence, ili se ona razvija tokom procesa i olakšava nastanak karcinoma.

Naime, hromozomska i mikrosatelitska nestabilnost se mogu uočiti u adenomima, pre prave mutacije i progresije u malignu formu bolesti [12].

APC-povezana polipozna stanja obuhvataju familijarnu adenomatoznu polipozu (FAP), oslabljeni FAP, Gardnerov i Turcot-ov sindrom. FAP predstavlja predisponirajuće stanje za razvoj kolorektalnog karcinoma, u kome se razvija veliki broj (stotine do hiljade) prekanceroznih polipa, tokom druge decenije života. Predstavlja uzrok oko 1% svih karcinoma kolona, i ukoliko se ne učini profilaktička kolektomija karcinom će se razviti u 100% slučajeva. Koda pacijenata sa oslabljenom formom FAP razvija se značajno manji broj polipa; Gardnerov sindrom je podtip FAP povezan sa osteomima i tumorima mekih tkiva; Turcot-ov sindrom se manifestuje polipima u kolonu zajedno sa tumorima CNS-a [11].

APC/Wnt/ β -katenin genetska mutacija ima glavnu ulogu u karcinogenezi sporadičnih i hereditarnih formi kolorektalnog [13].

Nukleotidi DNK se menjaju pod uticajem mutagena iz životne sredine i spontanih grešaka. Za vreme replikacije ćelija, DNK polimeraza očitava intaktni DNK niz kao šablon i koristi ga u sintezi identične kopije. Kako DNK polimeraza nije svršena, greške se dešavaju tokom DNK replikacije, tako da ona tokom sinteze DNK lanca vrši analizu niza unazad u potrazi za eventualnim greškama. Kada se greška uoči, koristi se aktivnost endogenih egzokleaza da bi se otklonila sekcija sa greškom. Kako ni ovaj način reparacije nije savršen, dodatni sistem popravke neusklađenosti (mismatch repair (MMR) system) otkriva i popravlja defekte koje nisu otklonjeni dejstvom DNK polimeraze [14].

Gen TP53 je veoma značajan u kontroli ćelijskog ciklusa i apoptoze i često je mutiran u pacijenata sa kolorektalnim kancerom. Protein p53 učestvuje u popravci DNK tokom replikacije, i ukoliko je popravka neuspešna on indukuje ćelijsku smrt. Smatra se da se mutacija TP53 događa tokom tranzicije adenoma u kancer [15].

Kratke ponavljajuće sekvence koje su poznate i kao mikrosateliti, su mali delovi DNK koji se ponavljaju, sastavljeni od mono-, di-, tri- i tetranukleotida. Mikrosatelitski aleli su prisutni u dve kopije u većini individua. Tokom replikacije ćelija, povremeno se dešavaju greške DNK polimeraze, i ovaj fenomen se najčešće događa u zoni mikrosatelita [11].

Defektni MMR sistem će ostaviti genom sa mikrosatelitima koji su duži ili kraći u poređenju sa roditeljskom ćelijom, i ovaj fenomen se naziva mikrosatelitska nestabilnost [16].

„Visoka mikrosatelitska nestabilnost“ (MSI-H) se definiše prisustvom nestabilnosti u $\geq 30\%$ markera. „Niska mikrosatelitska nestabilnost“ (MSI-L) poseduje nestabilnost u 10% –

29% markera, dok se „mikrosatelitska stabilnost“ (MSS) karakteriše odsustvom markera nestabilnosti [17].

Mikrosatelitska nestabilnost se nalazi u osnovi *Lynch*-ovog sindroma (hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom [HNPCC]) i prisutna je u više od 95% ovih pacijenata. Za razliku od toga, kod većine sporadičnih karcinoma, hromozomska nestabilnost predstavlja najčešći uzrok mutacija (mikrosatelitska nestabilnost je prisutna u svega 15-20% ovakvih slučajeva) [14].

Lynch-ov sindrom obuhvata oko 3-5% svih kolorektalnih karcinoma, je autozomno-dominantno oboljenje, sa povećanim rizikom za karcinom kolona, kao i maligna oboljenja endometrijuma, jajnika, želuca, tankog creva, hepato-bilijarnog trakta, urinarnog trakta, mozga i kože [18].

Razni epigenetski mehanizmi regulišu ekspresiju DNK bez promena u sekvencama nukleotida. Aberantna epigenetska regulacija usled metilacije regiona promotora gena je česta kod obolelih od kolorektalnog kancera, i poseduje istu značajnost u inaktivaciji tumorsupresornih gena i nastanku tumora kao i DNK mutacija [11].

CpG predstavlja kratku sekvencu citozina i guanozin, koji su povezani fosfodieterskom vezom. U normalnim ćelijama CpG ostrva se normalno nalaze u nemetilisanom stanju, i u odsustvu metilacije ekspresija gena je normalna. Međutim, ukoliko dođe do metilacije promotora, transkripcija gena je nishodno regulisana, odnosno „utišana“ [11].

Fenotip metilatora CpG ostrva (*CpG island methylator phenotype* (CIMP)) predstavlja tip kolorektalnih kancera kod kojih je izražena hipermetilacija gena promotora. I kod ove vrste tumora najčešće su prisutne BRAFV600E mutacije [19].

EGFR (*endothelial growth factor receptor*) je transmembranska tirozin-kinaza koja prenosi signal preko dva paralelna intracelularna puta u cilju aktivacije ćelijske proliferacije i opstanka. EGF (*endothelial growth factor*) je ligand koji se vezuje za EGFR, dovodeći do autofosforilacije intracelularnog dela EGFR, koji zatim aktivira proteine RAS/RAF/MAPK i PI3K/AKT puteva. Ova kaskada signala učestvuje u indukciji ćelijske proliferacije, angiogeneze, ćelijske pokretljivosti i metastaziranja [11].

U skladu sa tim, *Cetuximab* i *panitumumab* su anti-EGFR monoklonska antitela koja blokiraju ekstracelularni domen EGFR, i koriste se u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma u kombinaciji sa konvencionalnim hemoterapijskim agensima, ili samostalno [20].

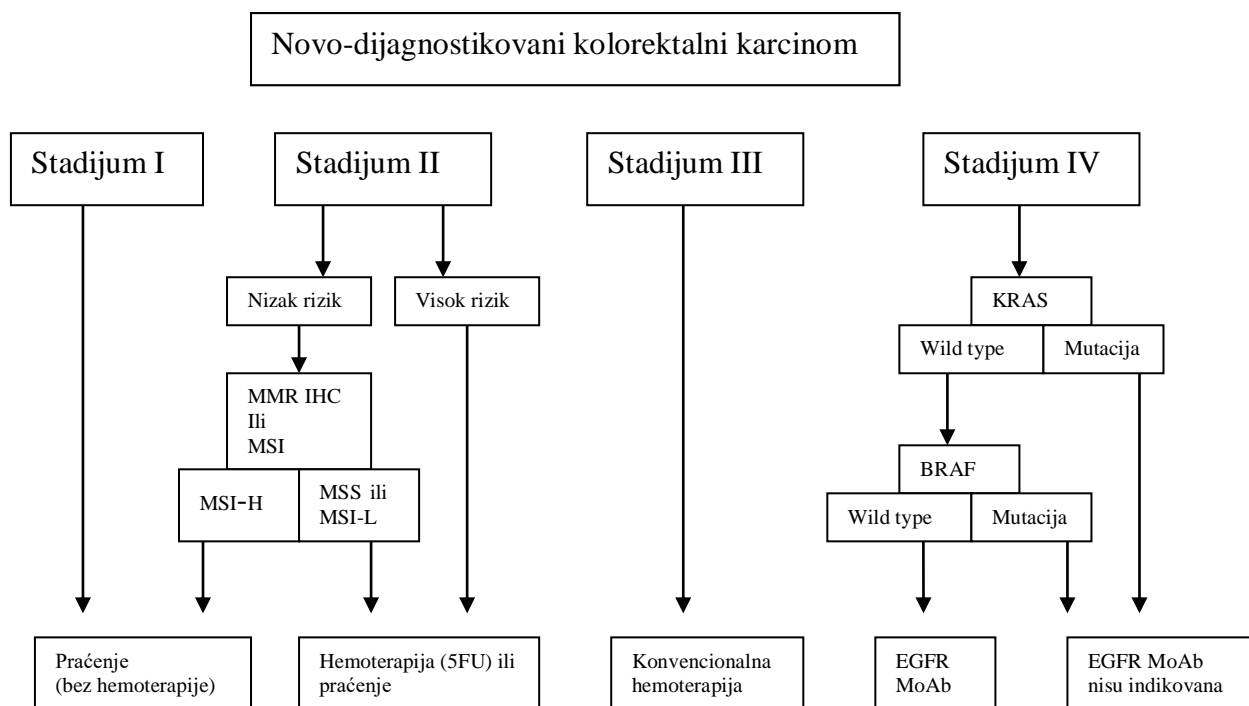
KRAS i BRAF su članovi MAP-kinaznog (MAPK) puta. RAS/RAF/MAPK put učestvuje u regulaciji ćelijske proliferacije, diferencijacije i apoptoze. RAS onkogeni

obuhvataju HRAS, NRAS i KRAS. KRAS je najčešće mutirani član RAS familije kod obolelih od kolorektalnog kancera i njegova mutacija je nađena u oko 40% sporadičnog kolorektalnog karcinoma. To je mali protein koji prenosi signal sa EGFR [11].

KRAS mutacije dovode do promena koje promovišu proliferaciju ćelija i opstanak nezavisno od EFGR. Stoga, terapija koja cilja EFGR je neefektivna [11]. Štaviše, studije se ukazale da EFGR monoklonska antitela ne samo da nemaju efekat, već imaju negativan uticaj na preživljavanje pacijenata sa KRAS mutacijama [21].

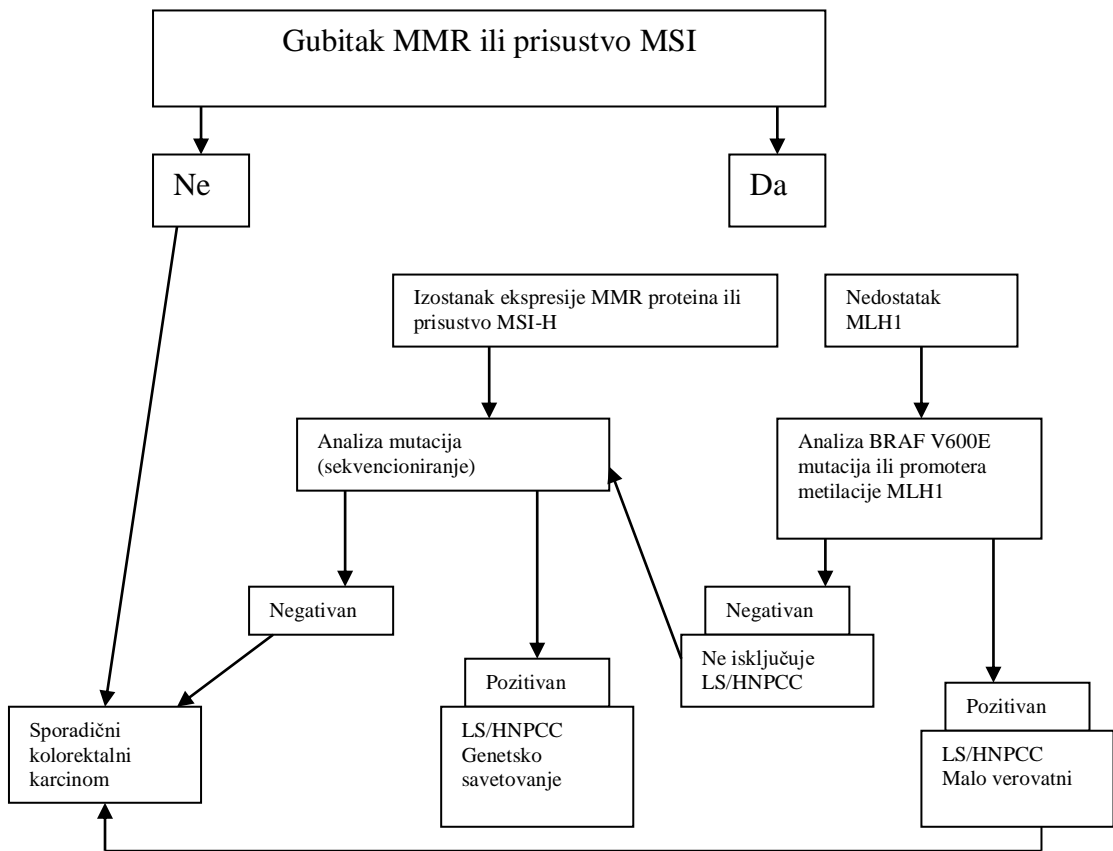
BRAF je član RAF familije serin/treonin kinaza i učestvuje i ćelijskom odgovori na signale rasta preko RAS-RAF-MAP kinaza puta. BRAF mutacije su nađene u oko 10% sporadičnih kolorektalnih karcinoma, i ovi pacijenti imaju lošiju prognozu [22].

Genetske mutacije i alteracije kao uzrok kolorektalnog karcinoma su bile predmet mnogobrojnih studija, i dalje sa nastavlja sa njihovim izučavanjem, a sve u cilju boljeg razumevanja mehanizama nastanka ove vrste tumora, pronalaženja novih i efikasnijih terapijskih agenasa i definisanja prognoze kod ovih bolesnika (Šema 1 i šema 2).



MMR: Sistem popravke neusklađenosti; MSI: Mikrosatelitska nestabilnost; MSS: Mikrosatelitska stabilnost

Šema 1. Algoritam postoperativnog lečenja kolorektalnog karcinoma na osnovu konvencionalnih faktora rizika i molekularnih markera [11].



MMR: Sistem popravke neusklađenosti; MSI: Mikrosatelitska nestabilnost; LS/HNPCC: Lynch-ov sindrom/Hereditarni nepolipozni karcinom kolona

Šema 2. Algoritam genetskog ispitivanja obolelih od kolorektalnog karcinoma [11]

1.3. Negenetski faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma

Način života predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Studije su pokazale da gojaznost, smanjena fizička aktivnost, ishrana sa velikom količinom masti i malom količinom vlakana znatno povećavaju rizik za razvoj karcinoma debelog creva [1]. Uticaj načina života i ishrane na razvoj oboljenja karakterističnih za zemlje razvijenog sveta je najbolje prikazan u migracionim studijama. Incidenca kolorektalnog karcinoma je stoga povećana u zemljama istočne Azije, istočne Evrope i severne Afrike sa prihvatanjem „zapadnjačkog“ stila života i ishrane sa više masti i mesa [23]. Svetski fond za istraživanje kancera je istakao značajan uticaj mesa u ishrani na razvoj kolorektalnog karcinoma, pored gojaznosti i smanjene fizičke aktivnosti [24,25]. Takođe, dijeta sa velikom količinom zasićenih masti promoviše karcinogenezu, stimulacijom lučenja žučnih kiselina, čijom dehidrogenacijom od strane anaerobnih bakterija u kolonu nastaju deoksiholična i litholična kiselina [26]. Unos alkohola takođe povećava rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma. Alkohol se metaboliše do acetaldehida, koji u kolonu razgrađuje folate. Folat je poznat kao protektivni faktor koji učestvuje u sintezi i reparaciji DNK, te se njegovim nedostatkom povećava rizik za karcinogenezu [27,28]. Sličan uticaj je dokazan i za pušenje cigareta. U meta-analizi Botteri-ja i saradnika je pokazan značajan uticaj pušenja cigareta na nastanak kolorektalnog karcinoma, sa povećanim apsolutnim rizikom u iznosu od 10.8 novih slučajeva karcinoma na 100000 osoba godišnje. U istoj studiji je uočen i značajan uticaj količine i trajanja ekspozicije dimu cigareta [29]. Ranije studije, tokom 50-ih i 60-ih godina prošlog veka su najpre odbacivale pušenje cigareta kao faktor rizika za nastanak kolorektalnog kancera, smatrajući ih odgovornim pre svega za nastanak adenoma. Međutim, smatra se da je potrebno duže vreme za kompletiranje svih događaja od inicijacije karcinogeneze do nastanka malignog tumora, te su kasnije studije uticaj pušenja pratile nakon duže ekspozicije cigaretama [30].

Dodatni faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma predstavljaju hiperinsulinemija, koja indukuje proliferaciju ćelija i redukuje apoptozu [31], kao i gastrointestinalna inflamacija, gde posebno treba naglasiti karcinogeni potencijal kod ulceroznog kolitisa [32]. Pacijenti sa povećanim rizikom za nastanak kolorektalnog karcinoma su mlađeg uzrasta pri postavljanju dijagnoze, dužeg trajanja bolesti, veće ekstenzivnosti inflamacije i sa porodičnom anamnezom za kolorektalni karcinom. Kod ovih pacijenata je iz tih razloga veoma bitna prevencija, sa češćim kolonoskopskim pregledima i adekvatnom antiinflamatornom terapijom [32].

Na ovom mestu treba pomenuti i faktore koji umanjuju rizik od nastanka karcinoma. Jedan od njih je i unos ribljeg mesa i nezasićenih masnih kiselina, čiji je protektivni efekat na sluznicu kolona dokazan [33]. Visok unos vitamina D, kao i kalcijuma takođe može imati anti-kancerogeni efekat. Dnevni unos kalcijuma preko 1250mg ima značajan uticaj na očuvanje sluznice, inhibirajući proliferaciju ćelija, te neutrališući žučne kiseline [34]. Na kraju treba dodati i mogući preventivni efekat acetilsalicilne kiseline. Efekat ovog leka na prevenciju kardio-vaskularnih oboljenja je dobro poznat. S obzirom da je veći broj faktora rizika, kao što su gojaznost, nedostatak fizičke aktivnosti, starije životno doba, zajednički za kardio-vaskularne bolesti i kolorektalni karcinom, postavilo se pitanje uticaja acetilsalicilne kiseline i u prevenciji ovog maligniteta. Studije su pokazale da dnevna doza acetilsalicilne kiseline od 325 mg ima značajan protektivni efekat, mada je izvestan antikancerogeni uticaj primećen i primenom manjih doza ovog leka (75mg), sekundarno u okviru ispitivanja prevencije kardio-vaskularnih oboljenja [35].

1.4. Dijagnoza kolorektalnog karcinoma

Ključni faktor uspeha u lečenju bilo kog oboljenja predstavlja rano i precizno postavljanje dijagnoze. Prepoznavanje kolorektalnog karcinoma u ranoj fazi je od velikog značaja za uspeh terapije i poboljšanje prognoze. Kao i kod svakog oboljenja, prvi korak u postavljanju dijagnoze jeste pravovremeno prepoznavanje simptoma i znakova oboljenja i javljanje lekaru. Karcinom kolona potiče od sluznice debelog creva, i postepeno raste ka lumenu i/ili ka susednim organima [36]. Simptomi i znaci su uglavnom povezani sa prisustvom većih tumora i/ili uznapredovalih karcinoma, i nisu specifični za karcinom kolona. Generalizovani ili lokalizovani abdominalni bol, gubitak telesne mase (u odsustvu drugog očiglednog razloga), slabost, muka, povraćanje, i krvarenje su najčešći simptomi i znaci, i često zavise od lokalizacije tumora, povezani su sa lošijom prognozom i njihov broj (ali ne i trajanje) je obrnuto proporcionalan preživljavanju [37]. Ipak, studije su pokazale da jedino tamno krvarenje iz rektuma i prisustvo abdominalne mase imaju jaku korelaciju sa definitivnom dijagnozom karcinoma kolona (>95%) [38]. Pored pažljivo uzete anamneze, fizikalnim pregledom mogu se otkriti opipljive mase u rektumu, adenopatija i hepatomegalija. Standardnim laboratorijskim testovima može se otkriti anemija, kao i poremećaj elektrolitnog balansa i funkcije jetre.

Endoskopija je glavna procedura za postavljanje dijagnoze i može se izvesti u vidu sigmoidoskopije (jer je >35% tumora lokalizovano u rektosigmoidnom delu kolona) ili u vidu

tatalne kolonoskopije. Prednosti endoskopije su tačna lokalizacija i biopsija tumorske promene, detekcija sinhronih prekanceroznih i kanceroznih lezija i otklanjanje polipa. Virtualna kolonoskopija ili CT-kolonografija nisu još uvek standardne procedure preopretaino, ali predstavljaju pomoćne metode za detekciju tumora i drugih potencijalno malignih lezija. U svakom slučaju, ukoliko se kolonoskopija ne učini pre operacije, mora se obaviti 3-6 meseci nakon operacije [36].

Definitivna dijagnoza kolorektalnog karcinoma se postavlja pato-histološkim ispitivanjem uzorka dobijenog biopsijom ili nakon operacije. Zaključak ispitivanja mora da sadrži informacije o morfološkim karakteristikama dobijenog uzorka, tačnom mestu tumora, veličini, makroskopskim karakteristikama, prisustvu ili odsustvu perforacije na mestu lezije, histološkom tipu i gradusu, stepenu širenju tumora kroz zid creva i u okolne organe (T stadijum), udaljenosti tumorskog tkiva od resekcionih margina (R stadijum), limfovaskularnoj (LVI) i perineuronalnoj invaziji (PNI), broju i mestu ekstirpiranih loko-regionalnih limfnih čvorova i njihovoj zahvaćenosti primarnim procesom (N stadijum) i na kraju, podatke o eventualnoj zahvaćenosti udaljenih organa (M stadijum) [39].

Patološka dijagnoza mora biti saopšten u skladu sa preporukama Američkog udruženog komiteta za kancere (AJCC) i Međunarodnog udruženja za kontrolu kancera (UICC) i 8. izdanjem TNM klasifikacije kolorektalnih karcinoma [40,41] (Tabela 1).

Tabela 1. *TNM klasifikacija kolorektalnih karcinoma - 8.izdanje Američkog udruženog komiteta za kancere [40]*

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

Od tumorskih markera, kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, danas se preporučuje određivanje serumske koncentracije karcino-embriogenog antigena (CEA). On je glikoproteinski onkofetalni antigen, eksprimiran od strane većeg broja epitelijalnih tumora [42]. Iako se CEA smatra nespecifičnim (opštim) tumorskim markerom, nivo ovog antigena u serumu može biti povećan u različitim ne-malignim stanjima, kao što su pankreatitis, zapaljenske bolesti creva, hronični gastritis, peptički ulkus, ciroza, hepatitis i pušenje cigareta (kod pušača se povećava gornja granica referentnih vrednosti). Ovaj antigen, koji je prvi put opisan 1965. godine od strane Golda i Fridmana, predstavlja jedan od osnovnih biohemijskih testova u praćenju pacijenata sa različitim malignim oboljenjima posebno sa kolorektalnim karcinomom, po svim preporukama značajnih udruženja [43]. Oko 70% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom ima povišene vrednosti ovog tumorskog markera u vreme postavljanja dijagnoze, što ga može činiti korisnim i u post-operativnom praćenju [44].

Drugi tumorski marker koji se koristi u praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je karbo-hidratni antigen 19-9 (CA 19-9) [45]. Iako postoje preporuke udruženja za određivanje vrednosti CEA u post-operativnom praćenju pacijenata [45], određivanje serumskih nivoa CA 19-9 se ne preporučuje u okviru standardnih procedura. Uprkos tome, ovaj tumor marker se često određuje kod obolelih od kolorektalnog kancera, kao i od drugih gastro-intestinalnih maligniteta (karcinom pankreasa, karcinom bilijarnih puteva) [46-48]. U skladu sa tim, objavljeni su rezultati više studija u kojima se naglašava klinički značaj određivanja CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, pre svega u smislu prognostičke uloge kod pacijenata sa lokalnim oblikom bolesti koji se pripremaju za operativno lečenje [45]. Takođe, pokazano je da su visoke preoperativne vrednosti CA 19-9 značajno povezane sa recidivom bolesti i prognozom nakon resekcije tumora u stadijumu IV (za razliku od CEA), kao i da vrednost CA 19-9 preoperativno može imati klinički značaj u smislu opredeljivanja za adjuvantnu hemoterapiju nakon resekcije tumora kod ovih bolesnika [45].

Imidžing studije se koriste u cilju evaluacije pacijenata radi skrininga i određivanja stadijuma kolorektalnog karcinoma. Studije sa dobijanjem snimaka poprečnih preseka tela (*cross-sectional imaging*) kao što su multi-detektorska kompjuterizovana tomografija (multi-detector computed tomography - MDCT) sa kolonografijom, pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) i magnetna rezonanca (MR) omogućavaju dobijanje anatomskih, morfoloških i funkcionalnih informacija o tumoru i načinu njegovog širenja [49]. Endorektalni ultrazvuk (EUS) je priznata metoda za prikaz kolorektalnih tumora, i pre svega je korisna u određivanju dubine invazije tumorske lezije (T

stadijum). Ipak, meta analiza Li i saradnika, je pokazala da ova metoda ima umerenu dijagnostičku tačnost u preoperativnom određivanju N stadijuma bolesti, sa senzitivnošću između 63% i 75% i specifičnošću između 73% i 82% [50].

MDCT kolonografija se pokazala kao bezbedna i kost-efektivna imidžing procedura, sa dobrim kliničkim rezultatima. Ona omogućava ne samo evaluaciju lumena i zida kolona, već i vizualizaciju drugih struktura u abdomenu i karlici, kao i delova plućnog parenhima. Studije su pokazale visoku tačnost MDCT kolonografije u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri, plućima limfnim čvorovima, kao i mezenterične i mezokolične infiltracije [51].

MDCT kolonografija je veoma korisna u slučajevima kada nije moguće obaviti kompletnu preoperativnu endoskopsku evaluaciju kolona, pre svega jer omogućava vizualizaciju kolona proksimalno od tumora (što je pre svega bitno kod lokalno uznapredovalog karcinoma, kada je kolon neprolazan za endoskop) [49]. Kod 5-11% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom postoje sinhronne lezije, čija je preoperativna detekcija obavezna zato što je u njihovom lečenju neophodan hirurški tretman [52,53].

Deformiteti zida kolona viđeni MDCT kolonografijom se klasifikuju po stepenima, i kao takvi se dovode u vezu sa određenim stadijumom lokalne bolesti. Svaki tip deformiteta odgovara specifičnom T stadijumu bolesti, i na taj način ova metoda dostiže dijagnostičku tačnost do 80% [54].

Određivanje N stadijuma bolesti primenom MDCT obuhvata detekciju metastatski izmenjenih loko-regionalnih limfnih čvorova. Metastatska limfadenopatija se dijagnostikuje u prisustvu uvećanih limfnih čvorova, u slučaju kada su ivice neoštro ocrtane i/ili u slučaju postojanja centralne nekroze. Međutim, u pojedinim slučajevima limfni čvorovi koji sadrže malu količinu tumorskog tkiva nisu detektovani kao abnormalnost dovodeći do niske dijagnostičke vrednosti testa. Tačnost MDCT u određivanju N stadijuma bolesti iznosi između 59% to 71% [51].

MDCT studije predstavljaju veoma korisnu metodu detekciji metastatske bolesti kod uznapredovalih formi kolorektalnog karcinoma. Ova metoda je pouzdana u identifikaciji metastaza u jetri, plućima, kao i intraperitonealnih depozita bolesti [49]. Naravno, za što precizniju detekciju i interpretaciju promena neophodna je primena intravenskog kontrastnog sredstva. Sve ovo omogućava bolju prostornu rezoluciju MDCT-a u poređenju sa drugim vizualizacionim metodama [49]. MDCT skeneri imaju mogućnost dobijanja slika visoke rezolucija (high-resolution CT) sa presecima debljine ispod jednog centimetra, što omogućava

rekonstruktivne tehnike sa reformacionim slikama u različitim ravnima, koje imaju istu rezoluciju kao i aksijalni preseći. Sve to poboljšava detekciju veoma malih lezija [55].

Sekundarni depoziti kolorektalnog karcinoma u jetri se obično prikazuju kao hipovaskularne lezije. Manji metastatski depoziti u jetri se prikazuju kao hiperatenuirajuće lezije tokom arterijske faze, dok veći depoziti imaju hiperdenznu ivicu sa hipodenznim centrom koji ukazuje na oslabljenu vaskularizaciju ili nekrozu. U portno-venskoj fazi ove lezije se prikazuju kao hipodenzne promene u odnosu na ostali parenhim jetre [55].

Senzitivnost i specifičnost MDCT u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri iznosi oko 85% i 97%, respektivno [56].

Nodularne promene u plućima se mogu detektovati primenom MDCT. Prilikom snimanja abdomena i karlice u vidno polje se uključuju i bazalne partije pluća, kao najčešće mesto metastaziranja kolorektalnog karcinoma. Detektovane lezije u plućima imaju veoma često benigni karakter, tako da velika senzitivnost MDCT u detekciji promena u plućima nije praćena visokom specifičnošću. Iz tog razloga, studije su pokazale da CT pregled grudnog koša nije koristan kod pacijenata koji nemaju metastatske promene u jetri i/ili limfnim čvorovima [57].

Pre hirurške intervencije veoma je važno definisati detaljne anatomske informacije o tumoru. Prikaz vaskularne anatomije, kao i informacije o odnosu tumorske promene sa vaskularnim elementima, koje se mogu dobiti primenom tro-dimenzionalnog MDCT snimanja, olakšava hirurške, naročito laparoskopske procedure u lečenju karcinoma kolona [58].

MR imidžing sa tankim presecima se koristi za određivanje T stadijuma rektalnog karcinoma. MR može pokazati laminarnu strukturu zida rektuma, širenje tumora kroz slojeve zida i detaljan odnos tumora sa mezo-rektalnom fascijom i okolnim organima [59,60]. Prema kriterijumima Američkog Koledža Radiologa, MR se preporučuje za određivanje T stadijuma bolesti kod karcinoma kolona [61].

MR imidžing primenom difuzijskih sekvenci predstavlja obećavajuću sekvencu za evaluaciju pacijenata sa pre svega primarnim rektalnim karcinomom. Međutim, neke studije su pokazale da ne postoji značajna razlika u senzitivnosti, specifičnosti ili tačnosti između ove sekvence i klasične T2W sekvence što se tiče određivanja T stadijuma bolesti [62]. Visokorezolutivna T2 sekvenca je najznačajnija sekvenca u evaluaciji primarnog rektalnog kancera. Na toj sekvenci, rektalna sluznica pokazuje nizak intenzitet signala (IS), submukoza visok IS, lamina muskularis propria nizak IS, mezo-rektalno masno tkivo visok IS, dok mezo-rektalna fascija pokazuje linearan nizak IS. Iako su mnoge studije pokazale visoku tačnost MR u određivanju T stadijuma bolesti, druge studije nisu potvrdile te rezultate. Ograničenja ove

metode predstavljaju teškoće u diferencijaciji fibroze od tumorske infiltracije, te nemogućnost razlikovanja ranog T3 od T2 stadijuma bolesti, mada su inicijalno pojedine studije ukazivale na visoku tačnost MR imidžinga u određivanju T stadijuma bolesti [63].

MR može da razlikuje maligno tkivo od mišićnog sloja zida rektuma (*lamina muscularis propria*) sa jasnom delineacijom mezo-rektalne fascije. Ova informacija određuje cirkumferencionu resekcionu marginu za totalno mezo-rektalnu eksciziju. Totalna mezo-rektalna ekscizija predstavlja standardnu operativnu proceduru za hirurški tretman rektalnog karcinoma i obuhvata resekciju rektuma i mezo-rektalnog tkiva, sa intaktnom mezo-rektalnom fascijom. Učestalost recidiva je veća kod pacijenata sa pozitivnom cirkumferencionom resekcionom marginom (19%-22%) nego što je slučaj kod pacijenata sa negativnom cirkumferencionom resekcionom marginom (3%-5%). Stanje cirkumferencione resekcione margine je značajno povezano sa prisustvom udaljene metastatske bolesti i prognozom bolesti [64,65].

Određivanje zahvaćenosti loko-regionalnih limfnih čvorova kod pacijenata sa rektalnim karcinomom primenom MR je poboljšano korišćenjem drugih kriterijuma umesto same veličine limfnih čvorova, kao što su oštrina kontura i heterogeni intenzitet signala. Na taj način je dobijena mnogo bolja dijagnostička tačnost, kao i senzitivnost i specifičnost, čije se vrednosti kreću od 80%-85% do 97%-98%, respektivno [66,67].

U detekciji metastaza u jetri koriste se kontrastna sredstva specifična za tkivo jetre, kao što su gadolinijum etoksibenzil dietilentriamin pentasirćetna kiselina (Gd-EOB-DTPA), koju hepatociti preuzimaju pre svega u odloženoj fazi, povećavajući kontrast lezije prema ostalom tkivu jetre, i male čestice oksida gvožđa, koje bivaju fagocitovane od strane Kupferovih ćelija, i izazivaju pad intenziteta signala u T2 sekvencama [68]. Magnetna rezonanca sa primenom ovih kontrastnih sredstava značajno povećava mogućnost vizualizacije metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri, u poređenju sa kontrastnom kompjuterizovanom tomografijom i ultrazvukom [68]. Gd-EOB-DTPA MR imidžing je bolji u evaluaciji postkontrastnih karakteristika i vaskularizacije lezija u jetri tokom dinamske arterijske, portne i odložene faze nakon injekcija bolusa kontrasta, u poređenju sa MR sa oksidima gvožđa [69].

Rezultati meta-analiza su pokazali da MR nema konzistentne rezultate u određivanju stadijuma bolesti nakon preoperativne (neoadjuvantne terapije) karcinoma rektuma. Bolji rezultati su zabeleženi primenom difuzijskih sekvenci. Vrednosti difuzijskog koeficijenta - *Apparent diffusion coefficient (ADC)* vijabilnog tumora su bile značajno manje u poređenju sa ne-vijabilnim tumorima. Difuzijski imidžing značajno povećava mogućnost detekcije

vijabilnog tumorskog tkiva i identifikaciju pacijenata sa kompletnim odgovorom na neoadjuvantnu terapiju [70,71].

Tokom poslednje decenije pozitronska emisija tomografija (PET) je postala neizostavna dijagnostička metoda u rutinskoj onkološkoj praksi. Primena analoga glukoze ^{18}F -fluorodeoksiglukoze (^{18}F -FDG) omogućava evaluaciju metaboličkog stanja tkiva i daje funkcionalne informacije bazirane na povećanom unosu glukoze u tumorske ćelije i pojačane glikolize [72,73]. Sa druge strane, nedostatak PET-a predstavlja ograničena mogućnost precizne anatomske lokalizacije patoloških promena. Razvoj hibridnih sistema, kakav je pozitronska emisija tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT), koji kombinuju funkcionalni i morfološki prikaz tkiva i organa doprinosi prevazilaženju ograničene anatomske rezolutivne sposobnosti PET-a, povećavajući dijagnostičku tačnost i do 10-15% [73,74].

Ekspanzija terapijskih opcija kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom zahteva pouzdaniju vizualizaciju i određivanje stadijuma bolesti. Dijagnoza lokalne bolesti značajno doprinosi izboru odgovarajućeg hirurškog tretmana i/ili hemoradioterapije. Detekcija resektabilnih metastaza omogućuje bolju selekciju bolesnika koji su kandidati za kurativni hirurški tretman [75]. Brza i rana dijagnoza rekurentne bolesti je od velikog značaja, jer se time poboljšava efekat primenjene terapije. Uloga FDG PET/CT u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomima može biti u pre- i postoperativnom određivanju stadijuma bolesti, proceni odgovora na neoadjuvantnu i adjuvantnu hemoradioterapiju, detekciji rezidualne/rekurentne bolesti, sa posebnim naglaskom na diferencijaciju post-terapijskih sekvela od aktivne maligne bolesti, kao i u planiranju radioterapije [75].

1.5. Lečenje kolorektalnog karcinoma

Tretman kolorektalnog karcinoma obuhvata resekciju primarnog tumora, uz eventualnu primenu pre- i/ili postoperativne hemoradio hemoterapije. Poslednjih godina sve veći značaj ima hirurška i ablativna terapija kod pacijenata sa ograničenom metastatskom bolešću, kao što su solitarne metastaze u jetri ili plućima. Iz tog razloga je precizno, preoperativno određivanje stadijuma bolesti od velikog značaja kako bi se odabrala prava terapijska opcija, pravilno odredila prognoza i ishod bolesti, te izbegle nepotrebne operative procedure [76]. Hirurški tretman karcinoma rektuma obuhvata lokalnu eksciziju tumora ranog stadijuma, totalnu mezorektalnu eksciziju tumora sa ograničenim loko-regionalnim širenjem, pelvičnu egzenteraciju ili radikalnu „*en bloc*“ resekciju za lokalno uznapredovale karcinome

[77]. Lokalna terapija, kao što je trans-analna endoskopska mikrohirurgija je rezervisana za tumore ranog stadijuma, i omogućava očuvanje prolaznosti trakta, pacijenti su bez kolostome i uopšteno boljeg kvaliteta života, bez urinarnih i seksualnih disfunkcija [77]. Totalna mezorektalna ekscizija je standardna operativna procedura, koja omogućava oštru diskekciju uz visceralnu fasciju uz negativne resekcione margine, što predstavlja jedan od najznačajnijih faktora za prognozu i pojavu recidiva [78,79]. Kod pacijenata sa tumorima u proksimalnom delu rektuma i rekto-sigmoidnog prelaza preporučuje se parcijalna mezorektalna disekcija, jer je izrazitije regionalno širenje tumora u mezorektum u ovim situacijama veoma retko [77]. Abdomino-perinealna resekcija se obavlja kod pacijenata sa zahvatanjem sfinktera i sa inkontinencijom fecesa [77].

Klasična hirurška tehnika u lečenju karcinoma kolona je anteriorna resekcija, gde se nakon eksploracije abdomena i utvrđivanja resektabilnosti tumora, izvodi segmentna resekcija (desna ili leva hemikolektomija). Totalna kolektomija se obavlja kod pacijenata sa FAP i multiplim polipima u kolonu [77].

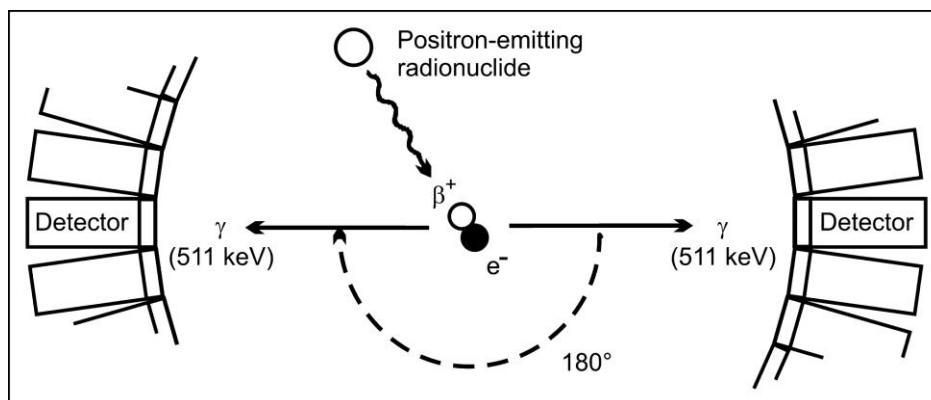
Adjuvantna (post-operativna) i neo-adjuvantna (pre-operativna) terapija igra značajnu ulogu u lečenju karcinoma kolo-rektuma. Studije su pokazale da primena radioterapije pre, kao i nakon resekcije karcinoma rektuma značajno smanjuje incidencu recidiva [80,81]. Adjuvantna terapija sa 5-fluorouracilom i leukovorinom (5-FU/LV) takođe smanjuje incidencu lokalnih recidiva i produžava preživljavanje [82]. Neoadjuvantna hemoradioterapija u kombinaciji sa mezorektalnom ekscizijom smanjuje incidencu recidiva na manje od 10% tokom 5 godina, sa produženjem preživljavanja bez bolesti i ukupnog preživljavanja [78,83].

Hirurško lečenje se primenjuje i u pojedinim slučajevima metastatske bolesti, kada su sekundarni depoziti resektabilni. To se pre svega odnosi na metastaze u jetri i plućima, što je često jedina nada za izlečenje [77], uz sve češću primenu manje invazivnih procedura kao što su radiofrekventna ablacija, kriohirurgija ili laser termoterapija [82].

1.6. Osnovni fizički i biohemijski principi FDG PET/CT

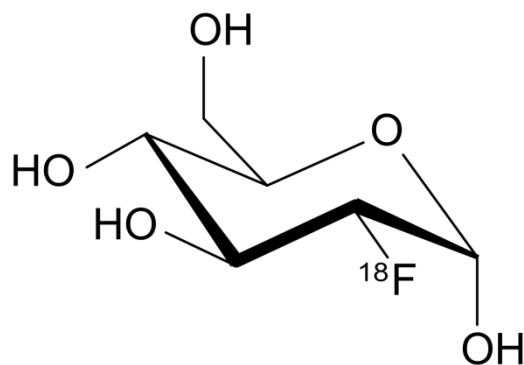
Kao što je već rečeno u poglavlju o dijagnostikovanju kolorektalnog karcinoma, pozitronska emisiona tomografija sa fluoro-deoksiglukozom u poslednje vreme predstavlja veoma značajnu dijagnostičku metodu, kako u postavljanju dijagnoze karcinoma debelog creva, tako pre svega u proceni efekata primenjene terapije, te detekciji recidiva bolesti [84]. Pozitronska emisiona tomografija (PET) je vizualizaciona, nuklearno-medicinska metoda koja primenom odgovarajućih radiofarmaka omogućava evaluaciju biohemijskih procesa i

specifičnih funkcija na molekularnom nivou. Na taj način PET predstavlja molekularni imidžing određene biohemijske funkcije, a ne anatomije što je slučaj sa konvencionalnim vizualizacionim metodama kao što su CT, MR ili ultrazvuk. PET detektuje dva anihilaciona fotona u koincidentnim poljima koji nastaju nakon pozitronskog (β^+) raspada, anihilacijom pozitrona i elektrona (e^-). Anihilacioni fotoni energija po 511keV nastaju i kreću se pod uglom od 180° do detektorskog sistema (Slika 1). To omogućava veću senzitivnost ove metode u poređenu sa drugim nuklearno-medicinskim metodama koje se zasnivaju na jedno-fotonskom imidžingu. Za dobijanje slike se koriste male količine pozitronskih emitera (^{18}F , ^{13}N , ^{11}C , ^{15}O , i drugi...), koji imaju relativno kratak polu-život, što sve utiče na manje radijacijsko opterećenje pacijenata [85].



Slika 1. β^+ raspad praćen anihilacijom i emitovanjem dva gama-fotona energije po 511keV pod uglom od 180°

Najčešće korišćen pozitronski radionuklid je fluor-18 (^{18}F). To je radionuklid koji se proizvodi u ciklotronu, i s obzirom na period polu-raspada od 110 minuta (što je duže u odnosu na ostale, ultra kratko-živeće radionuklide), postoji mogućnost njegove sinteze i transporta sa mesta produkcije do udaljenijih dijagnostičkih centara. Druga pozitivna osobina ovog radionuklida je mogućnost povezivanja sa različitim molekulskim „nosačima“ u cilju stvaranja pogodnih radiofarmaka [86]. Najčešće korišćeni radiofarmak, sa najvećom primenom u pozitronskoj emisionoj tomografiji je ^{18}F -fluoro-deoksiglucoza (^{18}F -FDG ili jednostavnije FDG). Veliki broj studija i istraživanja je pokazao korisnost i prednosti primene ovog radiofarmaka u različitim ispitivanjima u onkologiji, neurologiji i kardiologiji [87,88]. Sinteza FDG se bazira na primeni 2-deoksiglucoze, derivatu glucoze u kojem je OH-grupa na C2 ugljenikovom atomu zamenjene atomom vodonika. U kasnijom fazi sinteze, ovaj atom vodonika je zamenjen atomom ^{18}F , kako bi se konačno dobio molekul FDG (Slika 2).



Slika 2. Molekul ^{18}F -fluorodeoksiglukoze (FDG)

2-deoksiglukoza (2-DG), kao i FDG se ponašaju slično kao i glukoza u organizmu. Olakšanim transportom ulaze u ćeliju preko glukoznih transportera (GLUT) i služe kao supstrati za enzim heksokinazu u procesu fosforilacija. Međutim, sledeći enzim u metaboličkom putu ovih šećera, fosfoheksozna izomeraza zahteva prisustvo OH-grupe na C2 atomu. Kako u molekulima 2-DG i FDG ne postoji OH-grupa na odgovarajućem mestu, ovi molekuli ne mogu da posluže kao supstrat izomerazi, te bivaju zarobljeni u ćeliji, kao i njihovi 6-fosfatni derivati, koji nisu supstrat ni za fosfoheksoznu izomerazu niti za glukozo-6-fosfat dehidrogenazu. Na taj način, metaboličko „zarobljavanje“ FDG u tkivu služi kao biohemijska osnova za PET imidžing primenom ovog radiofarmaka [85].

Može se reći da primena FDG u dijagnostičke svrhe počinje još 1924. godine kada je poznati nemački biohemičar Oto Warburg (*Otto Warburg*) objavio svoje zapažanje koje je zauvek promenilo osnovne kancerske biologije. Naime, on je u časopisu *Biochemische Zeitschrift* te godine sa saradnicima objavio rad u kojem je dokazao da kancerske ćelije koriste više glukoze i proizvode veće količine mlečne kiseline u odnosu na normalne ćelije u mirovanju [89]. Ovo zapažanje, kasnije nazvano Warburgov efekat, naučniku u čast, koji je za svoj naučni doprinos u ovoj oblasti nagrađen i Nobelovom nagradom, je postalo osnova PET imidžinga, te se Oto Warburg smatra i jednim od njegovih pionira.

U aerobnim uslovima, jedan molekul glukoze se metaboliše do krajnje produkcije 36 molekula adenozin-trifosfata (ATP) u ciklusu trikarboksilnih kiselina. Sa druge strane, u anaerobnim uslovima, što je slučaj u većini kancerskih ćelija, tokom metabolizma glukoze proizvedu se svega dva molekula ATP, sa mlečnom kiselinom sa propratnim proizvodom metabolizma, tj. glikolize [90,91].

Put glukoze kroz organizam se može podeliti u 4 faze: vaskularni prostor, intersticijalni prostor, intraćelijski prostor i na kraju, faza FDG-6-fosfata, odnosno glukozo-6-

fosfata. U prve tri faze ponašanje FDG je identično ponašanju glukoze. FDG cirkuliše kroz vaskularni prostor, migrira u intersticijski prostor kao glukoza, i biva transportovan u ćelije putem olakšane difuzije pomoću GLUT [92]. Nakon internalizacije FDG, na njega deluje heksikinaza II (kao i na glukozu), dovodeći do fosforilacije i stvaranja glukozo-6-fosfata i FDG-6-fosfata. Glukozo-6-fosfat dalje može da se razgradi putem glikolize ili ciklusa trikarboksilnih kiselina do ATP-a, koji služi kao „pogonsko gorivo“ za ćelijsku energiju i metabolizam. Međutim, FDG-6-fosfat ne podleže daljem metabolizmu i ne može se razgraditi. Štaviše, negativno naelektrisanje fosfatne grupe ga zadržava i dalje u ćeliji. I vraćajući se na početno pravilo Varburgovog efekta, da kancerske ćelije metabolišu više glukoze (a samim tim i više FDG) u odnosu na normalne ćelije, dolazimo do zaključka da će se znatno veća količina FDG akumulirati u malignim ćelijama, stvarajući mogućnost njihove detekcije putem PET-a [93].

Kombinacija pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT) ima ogroman potencijal jer kombinuje najsenzitivniju imidžing metodu (PET) sa vizualizacionom metodom koja poseduje najveću rezoluciju (CT) [94]. Prednosti ovog hibridnog imidžing modaliteta su brojne, ali se moraju imati u vidu i mogući nedostaci kombinovane primene ovih metoda. Povećana dijagnostička tačnost PET/CT u poređenju sa samostalnom primenom PET-a i CT-a je pokazana u većem broju studija, a rezultati pokazuju da je tačnost PET/CT veća za oko 20% u poređenju sa samostalnom primenom PET-a [95]. Specifične prednosti PET/CT-a su mogućnost lokalizacije lezije, identifikacije lažno-pozitivnih nalaza i određivanje porekla diskretnih i nejasnih PET nalaza [94]. PET/CT u odnosu na PET dovodi pre svega do značajnijeg povećanja specifičnosti, dok se senzitivnost povećava u manjoj meri. Sa tehničke strane, primena CT-a omogućava korekciju atenuacije PET podataka, mnogo brže i preciznije u odnosu na transmisioni sken sa radionuklidom, koji se primenjuje kod samostalnih PET uređaja [94]. Sa druge strane, nedostaci hibridnog imidžinga se pre svega odnose na nepravilno preklapanje slika zbog razlika u položaju struktura tokom akvizicije PET i CT podataka. Ovaj nedostatak je najizraženiji u delovima tela koji su respiratorno najpokretljiviji, a to su baze pluća i region dijafragme, i on dovodi do netačnih kvantitativnih podataka vezanih za preuzimanje radiofarmaka, kao i netačne lokalizacije promena [94]. Jedan od nedostataka PET/CT-a predstavljaju artefakti zbog razlike u atenuaciji pojedinih struktura na PET-u i CT-u. Naime, atenuacija gama-fotona energije 511keV koji nastaju nakon pozitronskog raspada nije značajno različita prilikom prolaska kroz meka tkiva ili delove tela ispunjene barijumskim ili jodnim kontrastom, ili kalcifikovane promene. Međutim, atenuacija X-zraka, koji se koriste za dobijanje CT slike, se veoma

razlikuje pri prolasku kroz navedene strukture. S obzirom da se CT koristi za korekciju atenuacije, gama-fotonska atenuacija je precenjena prilikom njihovog prolaska kroz guste strukture, što dovodi do netačno prikazane intenzivne akumulacije radiofarmaka i velikih kvantitativnih vrednosti metabolizma glukoze u navedenoj regiji [96]. Primer za to je intenzivna akumulacija FDG u nivou kalcifikovanih promena ili stranih tela denziteta metala. Rešenje za to predstavlja kvalitativna analiza nekorigovanih PET snimaka (u kojima nisu korišćeni CT podaci za korekciju atenuacije). I na kraju, kao još jedan mogući nedostatak PET/CT-a treba pomenuti takozvani artefakt odsecanja, koji je posledica različitih vidnih polja CT-a i PET-a. Vidno polje CT-a je manje i pojedini delovi tela (najčešće ruke) mogu biti prikazani samo na PET slici, te je interpretacija nalaza u tom regionu otežana, odnosno precizna karakterizacija promena i njihova lokalizacija nije optimalna [94].

1.7. Primena FDG PET/CT u onkološkim ispitivanjima

Osnovna prednost PET imidžinga u poređenju sa morfološkim vizualizacionim metodama je visok odnos signal-šum. Primena FDG PET-a u onkološkim dijagnostičkim algoritmima je neizostavna s obzirom na značajnu prednost ove metode u ranoj detekciji bolesti, određivanju stadijuma bolesti i identifikaciji relapsa bolesti u odnosu na anatomske imidžing. Nedostatak PET-a u smislu slabije prostorne rezolucije je u značajnoj meri nadoknađena kombinovanom primenom PET i CT imidžinga [97]. Specifične prednosti FDG PET/CT u onkologiji su detekcija bolesti na osnovu povećanog metabolizma glukoze pre značajnih morfoloških promena, visok odnos signal-šum, te evaluacija skoro celog organizma. Naime, PET/CT snimanje celog tela podrazumeva rutinsko ispitivanje delova tela od baze lobanje do sredine femura, za razliku od radioloških metoda gde se snimaju samo pojedini delovi tela. Što se tiče specifičnih nedostataka FDG PET/CT u onkologiji, oni se odnose na smanjenu senzitivnost za manje promene (ispod 7-8 mm), prisustvo lažno-pozitivnih promena (što se pre svega odnosi na promene infektivne/inflamatorne etiologije), nisku senzitivnost u određenim delovima tela, zbog fiziološke akumulacije FDG (mozak, bubrezi, mokraćna bešika), kao i na nisku senzitivnost za specifične vrste tumora, kao što su karcinom prostate, dobro diferentovani neuroendokrini tumori, hepatocelularni karcinom niskog gradusa i mucinozni tipovi adenokarcinoma [97].

PET je veoma senzitivna metoda u detekciji metastatske bolesti u jetri, kada su u pitanju lezije veće od 10 mm. Takođe, u navedenim slučajevima i specifičnost PET-a je veća od CT i MR, mada su neke studije pokazale drugačije rezultate [98,99]. Ipak treba naglasiti da

je senzitivnost MR sa primenom jetra-specifičnih kontrastnih sredstva može biti veća u odnosu na senzitivnost PET-a [97]. Sa druge strane, prednosti PET-a su diferencijacija benignih od malignih oboljenja, ali lažno-pozitivan nalaz se može očekivati u slučajevima inflamatornih oboljenja (apsces, inflamatorni pseudotumor) [100]. Kad su u pitanju promene u jetri manje od 10 mm, senzitivnost PET-a jeste ograničena, ali je zato specifičnost visoka, naročito u slučajevima kada su ovakve lezije uočene na CT-u, ali nisu mogle biti preciznije okarakterisane [97].

Kada su u pitanju metastaze u limfnim čvorovima PET je senzitivnija metoda u poređenju sa CT-om, prvenstveno u slučajevima kada je kraći aksijalni dijametar limfnog čvora manji od 10 mm [97]. Iako je senzitivnost PET-a u evaluaciji limfnih čvorova dijametara između 6-10mm visoka (80-90%), sa smanjenjem veličine i senzitivnost opada ispod 50% [101]. Čest problem predstavlja diferencijacija malignih od benignih (inflamatornih) razloga nakupljanja radiofarmaka u limfnim čvorovima, mada primenom PET/CT uređaja senzitivnost i specifičnost rastu, jer u evaluaciji značajnu pomoć predstavljaju oblik limfnog čvora, prisustvo masnog hilusa, kao i lokalizacija zahvaćenog limfnog čvora [102].

Osnovna prednost PET-a u sagledavanju plućnog parenhima, pre svega kod obolelih od malignih bolesti je evaluacija solitarnih plućnih nodusa. U tom slučaju primenjuju se *Fleischer*-ova pravila evaluacije i praćenje nodalnih promena u plućima [103]. Naime, senzitivnost PET-a u detekciji plućnih metastaza manjih od 10 mm je veoma ograničena, najpre zbog efekta parcijalne zapremine gde se, usled usrednjavanja kvantiteta akumulacija radiofarmaka između ispitivane lezije i okolnog plućnog (vazduhom ispunjenog) parenhima, dobijaju manje vrednosti intenziteta metabolizma glukoze u odnosu na prave [104]. PET/CT, čak i kada je učinjen pri plitkom disanju, ne može u potpunosti zameniti CT toraksa, načinjen u inspirijumu, koji ima značajno veću senzitivnost u detekciji manjih plućnih lezija, što čini ovu metodu nezamenljivom u evaluaciji plućnog parenhima kod onkoloških pacijenata [105]. Ukoliko se na PET/CT snimku uoče promene u plućnom parenhimu dijametra manjeg od 10 mm sa veoma malim ili odsutnim nakupljanjem FDG, to ne isključuje u potpunosti malignu bolest, jer u oko petine slučajeva te promene zaista jesu maligne etiologije [106].

Evaluacija koštanih metastaza je pored metoda radiološke dijagnostike, gde je MR pokazao najveću senzitivnost i specifičnost, uključivala i metode nuklearne medicine. Dugo se to odnosilo na scintigrafiju koštanog sistema, koja pre svega detektuje reakciju okolnog koštanog tkiva na prisustvo sekundarnog depozita. Za razliku od toga, FDG PET identifikuje akumulaciju radiofarmaka u samom tumorskom tkivu, i stoga ima veću specifičnost od

scintigrafije kostiju [97]. Ipak, senzitivnost PET-a u detekciji koštanih metastaza zavisi pre svega od vrste primarnog tumora, odnosno sklonosti ka formiranju litičkih ili sklerotskih (osteoblastnih) metastaza. Dok je senzitivnost PET-a veća u slučajevima litičkih depozita, senzitivnost je znatno manja u prisustvu osteoblastnih metastaza, gde veću ulogu ima scintigrafija kostiju, čineći ove dve metode komplementarnim [107]. Ovde treba istaći da akumulacija FDG izostaje u sklerotskim promenama koje predstavljaju post-terapijski izmenjene metastaze. Najveću pozitivnu prediktivnu vrednost PET/CT pokazuje u slučajevima konkordantnih PET i CT nalaza, po nekim studijama i do 98% [108]. FDG PET se pokazao pouzdanijom metodom od CT-a u detekciji vijabilnog tumorskog tkiva u kostima, naročito nakon terapije, jer radiološki nalaz znatno varira u tim slučajevima [109].

Peritonealne metastaze su česte u slučajevima gastro-intestinalnih i genitalnih karcinoma, i u tim slučajevima PET pokazuje veću dijagnostičku tačnost od CT-a. PET je posebno od koristi u prisustvu slobodne tečnosti, kada može detektovati prisustvo malignih ćelija u ascitesu ili manjih solidnih implanta [97]. Ono što predstavlja problem u evaluaciji peritonealne duplje i seroznih omotača jeste fiziološka aktivnost i nakupljanje radiofarmaka u crevima. Tada je od velikog značaja dobra interpretacija CT nalaza, korelacija zona pojačane aktivnosti na PET-u sa anatomskim strukturama, a ponekad je potrebno i načiniti odloženi snimak regije od interesa [110]. Difuzna peritonealna karcinomatoza se obično prikazuje kao difuzno pojačana aktivnost, bez izdvajanja jasnih fokalnih zona povišenog metabolizma glukoze, te je ponekad teško definisati ovaj vid širenja bolesti. Tada u pomoć mogu doći i neki znaci karakteristični za ovo stanje, kao što je otežana vizualizacija ivice jetre, te postojanje jasne granice između peritoneuma i retroperitoneuma na sagitalnim preseccima [111].

Vizualna evaluacija FDG PET slika je uglavnom dovoljna za donošenje adekvatnog zaključka, odnosno za diferencijaciju malignih od benignih promena. To naravno podrazumeva dovoljno znanje i iskustvo u interpretaciji nalaza. Kvantitativna analiza preuzimanja FDG od strane određenog tkiva se može koristiti radi preciznije interpretacije. Dva najznačajnija aspekta primene kvantifikacionih metoda kod FDG PET-a su evaluacija kvalitativno nejasnih zona povećanog preuzimanja radiofarmaka kako bi se opisivač lakše opredelio da li je u pitanju benigna ili maligna priroda promena, kao i procena efekata terapije, kada se čini poređenje nalaza pre i nakon primene terapije [112,113].

Najčešće korišćena kvantitativna metoda u FDG PET dijagnostici je određivanje standardizovane vrednosti preuzimanja (*standardized uptake value* – SUV). Definicija SUV je preuzimanje radiofarmaka u tkivu izraženo u $\mu\text{Ci/ml}$, podeljeno sa aplikovanom aktivnosti

radiofarmaka, korigovano prema telesnoj masi pacijenta ($\mu\text{Ci}/\text{kg}$). Iako se SUV izražava u g/ml, što odgovara gustini tela pacijenta, s obzirom da je gustina tela uglavnom oko 1, SUV se prikazuje kao vrednost bez jedinice. Može se opisati kao stepen koncentracije radiofarmaka u tkivu određene zapremine, s tim da bi vrednost SUV-a bila svuda jednaka 1, ukoliko bi se radiofarmak uniformno rasporedio u organizmu, bez ekskrecije [113].

Neposredno nakon aplikacije radiofarmaka, aktivnost se uniformno raspoređuje po telu. Tada nastupa metabolizam glukoze, samim tim i FDG, koji se preuzima od strane ćelija, fosforiliše i zadržava u intraćelijskom prostoru. Što je duže FDG prisutan u cirkulaciji, to će u većoj meri biti preuzet od strane ćelija. Ukoliko je veća metabolička aktivnost ćelije, to će i nakupljanje FDG u njima biti intenzivnije [114]. Optimalno vreme za snimanje nakon davanja radiofarmaka je između 60-90 minuta, jer ono obezbeđuje balans između intenziteta nakupljanja radiofarmaka koje povećava aktivnost u određenom tkivu, i fizičkog i biološkog iščezavanja radiofarmaka iz organizma, koje dovodi do smanjenja aktivnosti. Na taj način se obezbeđuje optimalni kontrast između ispitivane lezije i okolnog (*background*) tkiva [115]. Kao mera metaboličke aktivnosti određenog tkiva uzima se maksimalna vrednost nakupljanja radiofarmaka u datom tkivu, izražena kao SUV_{max}, jer je maksimalno aktivni deo tumora najznačajniji za prognozu. Takođe, SUV_{max} je mnogo reproducibilnija veličina, u poređenju sa srednjom vrednosti SUV-a (SUV_{avg}), koja u mnogome zavisi od rezolucije i šuma na slici [116,117].

1.8. Primena FDG PET/CT u ispitivanjima kolorektalnog karcinoma

U kliničkoj praksi FDG PET se retko koristi u procesu postavljanja dijagnoze kolorektalnog karcinoma [77]. Preoperativno određivanje stadijuma bolesti se retko primenjuje, s obzirom da ovi pacijenti hitno bivaju podvrgnuti hirurškom lečenju, kako bi se oslobodili opstrukcija, i tada se primenjuje intraoperativno određivanje stadijuma, sa eventualnim istovremenim uklanjanjem metastaza. FDG PET može biti od koristi kada se postavi sumnja na ranu diseminaciju bolesti, što može uticati na odustajanje od planiranog hirurškog lečenja. Trenutni podaci ukazuju da u oko 25% slučajeva se na osnovu FDG PET/CT nalaza inicijalno, odustaje od hirurškog lečenja zbog diseminovanog oboljenja [118]. PET/CT kolonografija može biti od koristi u određivanju TNM stadijuma bolesti, pre svega zbog veće tačnosti u određivanju T stadijuma. Inače, T stadijum nije od velike važnosti u slučajevima karcinoma kolona, za razliku od rektalnog karcinoma, gde T stadijum i lokalno širenje bolesti značajno utiču na dalje lečenje [119].

Treba istaći da samostalna primena FDG PET-a nije korisna za dobijanje preciznih informacija o T stadijumu bolesti, i u kombinovanoj primeni PET/CT ova uloga je skoro u potpunosti prepuštena CT komponenti. Endorektalni ultrazvuk je veoma precizna metoda u određivanju T1 i T2 stadijuma, dok je uloga CT, i pre svega MR mnogo značajnija u detekciji i prepoznavanju T3 i T4 stadijuma [120]. CT omogućava pregled mezorektuma, kao i detekciju udaljenih metastaza tokom jednog pregleda [77]. Senzitivnost i specifičnost CT u proceni infiltracije mezorektuma su veće kod tumora gornje dve trećine rektuma (76% i 96%, respektivno), u poređenju sa tumorima donje trećine rektuma (66% i 82%, respektivno) [121]. Uloga FDG PET/CT u ovoj primeni nije još uvek u potpunosti ispitana. Kao što je ranije navedeno, FDG PET/CT još uvek ne predstavlja rutinsku dijagnostičku metodu za procenu lokalnog širenja kolorektalnih karcinoma, iako određeni benefiti od kombinovane primene PET-a i CT-a u ovim uslovima mogu postojati, kao što je procena metaboličke aktivnosti mekotkivnih masa viđenih na CT snimku koje mogu predstavljati tumor ili ožiljno tkivo [77].

Određivanje zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova primarnim karcinomom kolorektuma je pre svega hirurško-patološko pitanje [77]. Imidžing metode se u određivanju N stadijuma bolesti oslanjaju na broj zahvaćenih perikoličnih i mezenteričnih limfnih čvorova. Regionalni limfni čvorovi kod kolorektalnog karcinoma su uglavnom manjih dimenzija i lokalizovani u neposrednoj blizini primarnog procesa, te je evaluacija nakupljanja radiofarmaka u njima otežana usled velike aktivnosti u primarnoj leziji. Limfni čvorovi sadrže male količine tumorskih ćelija, nedovoljne za detekciju od strane PET uređaja, te se uglavnom dijagnostikuju samo nakon histo-patološkog ispitivanja [77]. Limfni čvorovi sa povećanom FDG aktivnosti se mogu detektovati u mezenterijumu, bilo da su uvećani ili normalnih dimenzija, ukazujući na regionalno širenje. Ipak, takav nalaz ni u kom slučaju ne utiče na odluku o resekciji primarnog tumora, iako FDG PET/CT u tim slučajevima menja stadijum bolesti u 31% pacijenata, u poređenju sa konvencionalnim imidžingom [122].

FDG PET/CT ima značajnu ulogu u evaluaciji lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma, naročito kada se razmatra primena neoadjuvantne (preoperativne) hemoradioterapije, gde se primenom PET-a na najbolji način procenjuje efekat terapije i prognoza bolesti na osnovu odgovora na terapiju [123].

Širenje bolesti distalno do regionalnih perikoličnih i mezenteričnih limfnih čvorova se ne smatra lokalno ograničenim oboljenjem. To uključuje jetru, retroperitonealne, parailijačne i druge udaljene limfne čvorove, pluća, kosti, nadbubrežne žlezde i meka tkiva. Tu je uloga FDG PET/CT mnogo značajnija jer pored toga što može dodatno evaluirati određene, nejasne promene viđene konvencionalnim imidžing metodama, takođe može ukazati na prisustvo

metastaza u nekim, naizgled normalnim strukturama i organima, kao što su ne-uvećani limfni čvorovi [77]. Jedna studija koja se bavila ulogom PET/CT-a u detekciji rekurentne i/ili metastatske bolesti kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i povećanim vrednostima karcino-embriogenog antigena, je pokazala da je ova metoda značajno bolje u poređenju sa CT-om [83]. Senzitivnost i specifičnost PET/CT i CT u detekciji udaljenih metastaza u ovoj studiji je iznosila 98,1% i 66,7% odnosno 75% i 62,5% [83]. Pokazano je da je FDG PET/CT iako relativno skupa dijagnostička metoda, zapravo isplativa, imajući u vidu da u značajnom procentu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom dovodi do promena u načinu lečenja [124].

Rano otkrivanje metastaza u jetri omogućava primenu neoadjuvantne hemoterapije, kao i istovremenu resekciju promena u jetri sa resekcijom primarnog tumora [125]. U tom cilju se kao standardna dijagnostička metoda koristi CT u detekciji, lokalizaciji i karakterizaciji lezija u jetri [126]. Sa druge strane, nekoliko studija je pokazalo visoku senzitivnost FDG PET/CT u identifikaciji sekundarnih depozita kolorektalnog karcinoma u jetri [127-129]. Jedna meta-analiza je pokazala da je senzitivnost CT, MR i FDG PET-a u detekciji metastaza u jetri 83,6%, 88,2% i 94,1%, gde je posebno istaknuta prednost MR u detekciji promena manjih od 1 cm. To je u skladu sa drugim rezultatima, koji su pokazali superiornost PET-a u detekciji promena većih od 1 cm, sa ograničenim kapacitetima u vizualizaciji manjih promena [130-132]. Neki autori smatraju da bi se efikasnost PET/CT-a znatno povećala kombinacijom sa kontrastnim CT snimanjem, što bi povećalo mogućnost detekcije promena koje nisu izrazito FDG avidne (kao što su metastaze mucinoznog kolorektalnog karcinoma), te omogućilo bolju lokalizaciju promena po segmentnoj anatomiji jetre i odnos sa vaskularnim strukturama kod pacijenata koji su kandidati za hirurško lečenje [77].

Ipak, kao što je navedeno ranije, najveći uticaj FDG PET/CT, kada se radi o pacijentima sa hepatičnim metastazama kolorektalnog karcinoma, je u detekciji ekstra-hepatičnog širenja bolesti. Primena PET/CT-a u preoperativnom određivanju stadijuma kolorektalnog karcinoma se pokazala značajnim faktorom za odluku o daljem lečenju, pre svega kod pacijenata sa metastazama u jetri koji su planirani za hirurško lečenje metastaza, u smislu identifikovanja ekstra-hepatične, inoperabilne forme bolesti i samim tim sprečavanja nepotrebnih hirurških intervencija [132].

Nakon jetre, pluća predstavljaju najčešće mesto metastaziranja kolorektalnog karcinoma [77]. Metastaze u plućima se najčešće prikazuju u obliku nodularnih ili mekkih promena, ređe u vidu karcinomatoznog limfangitisa ili zahvatanja pleure. Oko 10% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom će razviti metastaze u plućima, obično u asocijaciji sa

drugim oblicima ekstra-hepatičnog širenja [134]. Kod oko 2-4% pacijenata postoje izolovane metastaze u plućima, češće kod pacijenata sa karcinomima donje trećine rektuma, jer se tada metastatske ćelije šire hematogenim putem preko donjih hemoroidalnih vena koje pripadaju sistemu šupljih vena, te zaobilaze jetru [135]. CT komponenta hibridnog imidžinga omogućava visoku senzitivnost u detekciji metastaza u plućima, dok FDG PET komponenta pomaže u evaluaciji metaboličkog statusa promena većih od 8 mm [103,136]. Plućne metastaze kolorektalnog karcinoma su najčešće lokalizovane u bazama pluća, čineći ih dostupnim za detekciju kod standardnog CT pregleda abdomena. Ipak, u manjem broju slučajeva metastaze su lokalizovane u gornjim partijama pluća, prednost FDG PET/CT snimanja celog tela dolazi do izražaja [137]. Jedna studija je pokazala manju senzitivnost PET-a u odnosu na CT u detekciji plućnih metastaza kasnije potvrđenih pato-histološkim ispitivanjem (76% i 90%), ali i veću specifičnost (75% i 50%) [138]. Bamba i saradnici su pokazali znatno veću specifičnost FDG PET/CT u identifikaciji plućnih metastaza, u odnosu na senzitivnost (99,1% prema 57,1%), sa graničnim dijametrom promena koje pokazuju povišen metabolizam glukoze od 9 mm [139].

Koštane metastaze kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom su retke. Jedna retrospektivna studija je pokazala incidencu koštanih metastaza od 6,6% u asocijaciji sa metastazama u drugim organima, odnosno, svega 1,1% izolovanih metastaza u kostima [140]. FDG PET/CT je senzitivna i specifična metoda za detekciju koštanih metastaza. Rezultati su pokazali da pozitivna prediktivna vrednost ove metode u detekciji koštanih metastaza iznosi 98% kada postoji slaganje PET i CT nalaza [141]. Fokalno pojačano nakupljanje radiofarmaka u kostima može ukazati na suptilne strukturne promene, koje se veoma teško uočavaju na CT snimku. Veoma često se ne vide strukturne niti morfološke promene, te je neophodna primena MR, kao veoma specifične metode u evaluaciji sekundarnih depozita u koštanom sistemu, za potvrdu nalaza [77].

Kao što je ranije navedeno, FDG PET/CT ima značajnu ulogu u vizualizaciji zahvatanja peritoneuma metastazama karcinoma gastro-intestinalnog trakta. Senzitivnost FDG PET/CT i MR difuzijskog imidžinga (MR DWI) u identifikaciji peritonealne karcinomatze je identična (84%), sa nešto većom specifičnošću MR DWI (82% prema 73%) [142]. FDG PET/CT je pre svega uspešan u detekciji peritonealnih implanata veličine preko 7-8 mm [77].

Od visceralnih ciljnih organa za metastaziranje kolorektalnog karcinoma treba pomenuti i nadbubrežne žlezde. Iako benigne promene, na prvom mestu adenomi, predstavljaju najčešće dijagnostičke dileme, FDG PET/CT može sa velikom efikasnošću

ukazati na prisustvo metastaza. Dok sa jedne strane denzitet promena manji od 10 Haunsfield jedinica (HU) nepobitno ukazuje na benigni karakter promena, povećana akumulacija FDG, izražena kao apsolutna vrednost (SUVmax) ili kao relativna vrednost (srednja vrednost SUV u nadbubrežnoj žlezdi / srednja vrednost SUV u jetri) ukazuje na malignitet. Tako je jedna studija pokazala senzitivnost i specifičnost FDG PET/CT u detekciji metastaza u nadbubregu od 100% i 94%, kada je kao *cut-off* vrednost korišćena srednja vrednost SUV od 2,31, odnosno senzitivnost i specifičnost od 100% i 97% kada je kao kriterijum za dijagnozu metastaze korišćen odnos srednjih vrednosti SUV-a u nadbubregu i jetri preko 1 [143].

1.9. Značaj FDG PET/CT kod sumnje na rekurentni kolorektalni karcinom

Najčešća mesta pojave rekurentnog kolorektalnog karcinoma su loko-regionalni recidiv i metastaze u jetri. Pojedini autori ukazuju da je loko-regionalni recidiv češći kod karcinoma rektuma nego kod karcinoma kolona, sa incidencama između 7-33%, odnosno 1-19% [144,145]. Sa druge strane, metastaze u jetri su daleko najčešći oblik recidiviranja karcinoma kolona [145]. Nezavisni faktori povezani sa većom incidencom lokalnog recidiva karcinoma kolona su opstrukcija, perforacija i stadijum T4 bolesti [146]. Lokalni recidiv karcinoma rektuma u najvećoj meri zavisi od stadijuma bolesti, načina resekcije i adjuvantne terapije. U zavisnosti od lokalizacije tumora, njegovih karakteristika i komorbiditeta, rektalni tumori mogu biti odstranjeni standardnim onko-hirurškim tehnikama (totalna mezorektalna ekscizija i abdomino-perinealna resekcija) ili trans-analno (lokalna ekscizija, endoskopska mikrohirurgija ili trans-analna minimalna invazivna hirurgija). Incidence lokalnih recidiva nakon tradicionalnih hirurških tehnika za stadijume T1 i T2 su između 10-20%, odnosno 25-50% [147].

Sa druge strane, neke studije ukazuju na veći procenat recidiviranja T2 lezija [148]. To se delom može objasniti faktorima kao što su veličina tumora, displazija, status margina i histološki prediktori (limfovaskularna invazija, stepen diferencijacije, udaljenost od anokutane linije). Značajan prediktor lokalnog recidiva predstavlja prisustvo malignih ćelija na resekcionoj liniji (R1 status) nakon hirurškog lečenja [149-151].

Rizik za lokalni recidiv nakon radikalne ekscizije lezija u ranom stadijumu je nizak, i varira između 2-5%, ali je rizik za udaljenu rekurentnu bolest veći, 10-20% [152]. Druge studije su pokazale veću ukupnu 5-godišnju incidencu rekurentne bolesti, čak i kada su u pitanju lezije u ranom stadijumu, sa preživljavanjem bez bolesti od 77% kod tumora T1, nakon totalne mezorektalne ekscizije [153].

Rezultat takođe zavisi i od drugih terapijskih faktora, tj. primenjene hemo- i radioterapije. Protokoli uključuju adjuvantnu i neo-adjuvantnu terapiju sa ili bez radioterapije, uz lokalnu eksciziju, slično radikalnoj eksciziji. Sve se više u svetu primenjuje adjuvantna i neoadjuvantna terapije, kako bi se smanjio stadijum lokalne bolesti (down-staging) [154].

Rana identifikacija lokalnog recidiva na anastomotičnoj regiji, kada se radi o intraluminalnim lezija, je zadatak endoskopskih vizualizacionih metoda, tj., kolonoskopije. Kada je reč o ekstraluminalnim promenama, najznačajniju ulogu imaju radiološke i nuklearno-medicinske imidžing metode. Njihova uloga je u ranoj identifikaciji relapsa bolesti i diferencijaciji benignih, post-terapijskih promena od pravog recidiva [155]. MDCT predstavlja standardnu, najčešće korišćenu metodu u praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, i sva svetska udruženja u svojim preporukama ovu metodu predstavljaju kao prvu liniju dijagnostičke obrade. U tom smislu, Nacionalna mreža za borbu protiv raka u Sjedinjenim američkim državama (*The National Cancer Care Network - NCCN*) preporučuje MDCT abdomena i male karlice jednom godišnje tokom prvih 5 postoperativnih godina, dok Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost Ujedinjenog kraljevstva (*The National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) preporučuje najmanje dva MDCT-a tokom prve tri godine praćenja [156,157]. Ipak, treba istaći da je sposobnost ove metode slabija u poređenju sa MR u razlikovanju post-operativnih benignih promena i recidiva, posebno kod promena u karlici (CT: senzitivnost 82%, specifičnost 50% i tačnost 68%; MRI: senzitivnost 91%, specifičnost 100%, i tačnost 95%) [158].

Iako MR ima veću senzitivnost od CT-a u detekciji pelvičnog recidiva (senzitivnost 91%, tačnost 62%), a takođe i u identifikaciji udaljenih metastaza, pre svega u jetri (senzitivnost između 75-90%), veća cena MR dijagnostike, kao i ograničena sposobnost u detekciji metastaza u plućima sprečavaju rutinsku primenu ove metode ispred CT-a u post-operativnom praćenju pacijenata [159,160]. Titu i saradnici su u studiji koja se bavila ispitivanjem dodate vrednosti MR u odnosu na CT pokazali da magnetnom rezonancom nije otkriveno 13% recidivantnih lezija, uz 14% lažno pozitivnih nalaza [161].

FDG PET/CT, koristeći informacije o metaboličkom statusu tkiva, može ukazati na razliku između metabolički aktivnog tumora i post-operativnih, fibroznih promena. To predstavlja problem u slučajevima distalnog karcinoma kolona i karcinoma rektuma, jer su presakralna ožiljavanja veoma česta [77]. Kada se FDG PET/CT snimanje obavi 6 meseci nakon operacije, svaka pojačana metabolička aktivnost u operativnoj loži može sugerisati postojanje recidiva, pre nego ožiljnih promena. FDG PET/CT je dokazano superiornija metoda u diferencijaciji malignih od benignih presakralnih promena od CT-a i MR-a [162]. I

druge studije koje su ispitivale ulogu FDG PET/CT u ovoj specifičnoj oblasti su pokazale visoku senzitivnost i tačnost u detekciji lokalnih recidiva, od oko 90%, komparabilnu sa MR, kako u retrospektivnom, tako i u prospektivnom praćenju pacijenata [163,164]. Šmidt i saradnici su, pak, pokazali nešto veću specifičnost i senzitivnost PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma u odnosu na MR (96% i 86%, prema 93% i 72%) [165]. Iako PET/CT nije metoda koja ima dobar odnos koštanja i koristi (*cost/benefit*), ipak postaje primarna metoda za razlikovanje recidiva tumora od post-operativnih sekvela [155]. Treba istaći i prednost PET-a u tome što se potvrda recidiva tumora može učiniti i nakon samo jednog snimanja, za razliku od konvencionalnog imidžinga, gde je često potrebno obaviti nekoliko serijskih snimanja, kako bi se na osnovu promena morfoloških lezija potvrdilo prisustvo recidiva [162].

Hirurško lečenje recidiva zavisi od lokalizacije i proširenosti bolesti. Izolovani recidiv se može pojaviti na mestu resekcije, ali i u nekom drugom organu, i tu je značajna uloga FDG PET/CT u njegovoj identifikaciji i odluci o daljem lečenju [77]. Metastaze u jetri predstavljaju oko 50% svih recidiva kolorektalnog karcinoma. Na prognozu kod ovih pacijenata utiču broj i proširenost ovih lezija, ali i prisustvo ekstra-hepatične bolesti.

Kao što je već navedeno, određivanje CEA u serumu je od velikog značaja za praćenje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Uprkos tome, postoje kontroverze oko upotrebe ovog tumorskog markera u detekciji recidiva. Meta-analiza Tana i saradnika [7] je pokazala senzitivnost CEA u detekciji rekurentne bolesti od 64%, zaključujući da samostalna upotreba CEA u ovim situacijama nije korisna [166]. Kada se na osnovu povećanih vrednosti CEA posumnja na recidiv, potrebna je dodatna, vizualizaciona dijagnostika radi preciznije lokalizacije recidiva i odluke o daljem lečenju. Iz tog razloga, radije se koristi kombinacija određivanja serumskog CEA i imidžing dijagnostike. Metser i saradnici su dokazali rekurentnu bolest u svega 65% pacijenata sa povećanim CEA, kod kojih je urađen MDCT i PET/CT [167]. Što se tiče postoperativnog određivanja CA 19-9, neki autori su pokazali povezanost visokih koncentracija ovog markera sa pozitivnim FDG PET/CT nalazom, te je zaključak da on može služiti kao indikator kada treba u post-operativno praćenje uključiti PET/CT [168]. Iako su i neke druge studije potvrdile značaj određivanja ovog markera u postoperativnom praćenju, gde je pokazan kao indikator peritonealnog širenja bolesti [169], postoje i rezultati koji tvrde suprotno, odnosno da je mogućnost postoperativnog CA 19-9 da ukaže na prisustvo recidiva i prognozu bolesti vrlo niska [170].

FDG PET, odnosno u novije vreme FDG PET/CT predstavljaju standardne metode za evaluaciju rekurentne bolesti kod pacijenata sa operativno lečenim kolorektalnim karcinomom.

Najčešći razlozi za upućivanje pacijenata na FDG PET/CT su neobjašnjiv porast tumorskih markera (CEA i CA 19-9), kada je nalaz konvencionalnog imidžinga negativan ili nejasan [127]. Korelacija sa kliničkim stanjem pacijenta je veoma važna, naročito u slučajevima kada se određene promene mogu na sličan način prikazati na snimcima (cistične metastaze, apsesne promene). Ukoliko je potvrđeno prisustvo rekurentne bolesti, FDG PET/CT je metoda izbora za ponovno određivanje stadijuma bolesti (*restaging*), posebno kada se razmatra operativno lečenje. Ukupno 5-godišnje preživljavanje pacijenata nakon resekcije jetre usled metastaza kolorektalnog karcinoma iznosi oko 58%, ukoliko je učinjen FDG PET/CT pre operacije, odnosno 30% kod onih koji nisu bili podvrgnuti PET snimanju [171]. Na kraju, treba pomenuti i značajnu ulogu FDG PET/CT u diferencijaciji post-terapijskih fibroznih promena i rest/recidiva u slučajevima rektalnog karcinoma [172].

1.10. Prognostička i prediktivna uloga FDG PET/CT kod kolorektalnog karcinoma

Standardne prognostičke varijable kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom su stadijum bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, kao i pato-histološke karakteristike tumora (gradus primarnog tumora, stepen diferencijacije, limfovaskularna invazija). Detekcija kolorektalnog karcinoma pre proboja *laminae muscularis propriae* (stadijumi T1 i T2) i pre pojave metastaza u limfnim čvorovima ima najbolju prognozu [173]. Karakteristike primarnog tumora i metastaza na FDG PET/CT snimku takođe mogu biti od značaja za prognozu bolesti. Kvantitavna analiza hepatičnih metastaza može ukazivati na prognozu, gde je pokazano da niske vrednosti SUV u hepatičnim lezijama su povezane sa dužim preživljavanjem [172]. Pozitivan odgovor uznapredovalog karcinoma rektuma na neoadjuvantnu terapiju, u vidu smanjenja vrednosti SUV, ukazuje na to da će i postoperativna hemioterapija imati povoljno dejstvo (*responderi*) [174]. Rana primena PET-a može ukazati na pacijente kod kojih izostanak metaboličke aktivnosti u regiji primarnog tumora prognozira dobar terapijski odgovor [172]. Sa druge strane, treba naglasiti da prognostički značaj postoperativnog PET/CT nalaza na pojavu progresije bolesti i ukupno preživljavanje pacijenata nakon operacije karcinoma debelog creva nije adekvatno ispitivan i istražen.

1.11. Primena FDG PET/CT u praćenju efekata terapije kolorektalnog karcinoma

Kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom FDG PET/CT se smatra delom standardne procedure ne samo radi detekcije recidiva, već i radi procene i praćenja odgovora na primenjenu terapiju [77]. FDG PET/CT se koristi u procenjivanju efekata i hemo i radioterapije [77]. ¹⁸F-FDG PET/CT može imati i prognostičku ulogu u evaluaciji odgovora na terapiju kolorektalnih karcinoma, što omogućava individualizaciju tretmana radi postizanja optimalnog efekta [175]. Kompletna remisija metaboličke aktivnosti u primarnim i metastatskim lezijama se može uočiti nakon hemoterapije, što ukazuje na dobar terapijski odgovor i bolju prognozu. FDG PET/CT se može koristiti i u proceni odgovora na druge terapijske mere, kao što je radio-frekventna ablacija (RFA) metastaza u jetri, gde ova metoda ima veću senzitivnost u detekciji rezidualnog tumora u poređenju sa CT (65% prema 44%) [172]. Međutim, postoje kontradiktorni podaci u vezi pojačane akumulacije FDG u ivičnim zonama lezije tretirane RFA. Naime, neki autori su dokazali da izvesna FDG aktivnost u toj regiji postoji nakon RFA. Iako se od rezidualnog tumora očekuje više fokalno nakupljanje radiofarmaka, ne može se prisustvo tumora u tim slučajevima sa sigurnošću isključiti. Inflatorna aktivnost u toj regiji može otežati vizualizaciju malignih promena. Stoga se postavlja pitanje optimalnog vremena primene FDG PET/CT. Po nekim autorima, to je ili rano nakon RFA (unutar 2 dana) ili kasnije (nakon najmanje 4 nedelje) [77].

Iako je poznato da je biološki signal iz FDG često bolji prognostički faktor za ishod bolesti nego anatomske promene [176], u literaturi još uvek nema pouzdanih podataka o vrednosti PET-a u predikciji ishoda bolesti. Rezultati pokazuju da PET može imati ograničenu sposobnost da predvidi metabolički odgovor na terapiju i dugoročni ishod bolesti, ističući potrebu za daljim ispitivanjima u cilju definisanja uloge PET-a u ovoj oblasti [177,178].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U skladu sa prethodno navedenim činjenicama, ciljevi ovog istraživanja su bili da se kod obolelih od kolorektalnog karcinoma:

1. Utvrdi dijagnostička vrednost FDG PET/CT u detekciji aktivne bolesti i određivanju stepena raširenosti bolesti nakon resekcije primarnog tumora
2. Ispita korelacija i razlika između nalaza FDG PET/CT i konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR) u detekciji i određivanju stepena raširenosti bolesti nakon resekcije
3. Ispita povezanost nalaza FDG PET/CT sa vrednostima tumorskih markera (CEA i CA 19-9) i
4. Utvrdi prognostička i prediktivna vrednost FDG PET/CT nalaza u proceni ishoda bolesti i uticaj na promenu planiranog lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Studijska populacija

U ovu kohortnu studiju su bili konsekutivno uključeni svi bolesnici sa histopatološki potvrđenim adenokarcinomom kolona ili rektuma, koji su nakon resekcije primarnog tumora bili upućeni na FDG PET/CT snimanje u Centru za nuklearnu medicinu, Nacionalni PET Centar, Kliničkog Centra Srbije u periodu od 2010. godine do početka 2015. godine, a koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju. FDG PET/CT snimanje je obavljano u okviru rutinskog post-operativnog praćenja; radi ponovnog određivanja stadijuma bolesti (*restaging*) i/ili zbog sumnje na postojanje rest/recidiva osnovnog oboljenja.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje su bili:

1. histološki potvrđen primarni adenokarcinom kolo-rektuma
2. stanje nakon operacije primarnog tumora
3. period od najmanje 3 meseca nakon operacije primarnog tumora
4. mogućnost praćenja pacijenata najmanje 6 meseci nakon FDG PET/CT snimanja

Isključujući kriterijumi su bili:

1. glikemija preko 11mmol/l
2. trudnoća
3. histološki nalaz koji ukazuje na mucinozni adenokarcinom (s obzirom da zbog hipocelularnosti ovi tumori ne pokazuju značajan aviditet za FDG)
4. pozitivni podaci u anamnezi o postojanju drugog tipa malignog oboljenja

Prikupljani su sledeći podaci:

- anamnestički i klinički podaci
- podaci o primarnom tumoru (histopatološki nalaz, lokalizacija, preoperativni stadijum bolesti)
- vrsta i trajanje terapije
- rezultati laboratorijskih analiza (vrednosti CEA i CA 19-9)
- opisi nalaza konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR)

3.2. Procedure

FDG PET/CT snimanje je obavljano kod pacijenata sa operisanim kolorektalnim karcinomom, upućenih zbog postojanja simptoma i/ili znakova loko-regionalnog recidiva ili metastaza kolorektalnog karcinoma; pozitivnog ili nejasnog nalaza konvencionalnih imidžing metoda (MDCT i/ili MR); kao i zbog povišenih vrednosti tumorskih markera (CEA i CA 19-9) uz uredan nalaz konvencionalnog imidžinga. Pre FDG PET/CT snimanja kod svih pacijenata je urađen najmanje jedan oblik konvencionalne imidžing dijagnostike (MDCT i/ili MR), koji je obuhvatio baze pluća, abdomen i malu karlicu. Kod svih pacijenata su određivane serumske koncentracije CEA i CA 19-9. Tokom perioda praćenja, prikupljani su i evaluirani podaci o kliničkim statusu pacijenata, rezultatima kontrolnih dijagnostičkih procedura (kolonoskopija, ultrazvučni pregled abdomena i karlice, MDCT, MR ili FDG PET/CT), kao laboratorijski i biohemijski podaci. Navedeni podaci su prikupljani tokom redovnih kontrola, kontrolnih FDG PET/CT pregleda ili telefonskim putem. Plan lečenja pre FDG PET/CT pregleda je uziman u obzir, i poređen sa sprovedenom terapijom nakon FDG PET/CT snimanja. Rezultati FDG PET/CT snimanja su poređeni sa rezultatima patohistološkog ispitivanja u slučajevima gde je to bilo moguće, odnosno sa rezultatima kliničkog i imidžing praćenja. Finalni ishod ispitivanja je bila pojava progresije osnovne bolesti, sa određivanjem vremena preživljavanja bez pojave progresije (progression free-survival time – PFS). Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, i svi učesnici u studiji su potpisali informisani pristanak.

3.3. Metodologija PET/CT ispitivanja

3.3.1. Akvizicija podataka

FDG PET/CT pregledi su rađeni na 64-slajsnom Biograph True64 PET/CT hibridnom skeneru (Siemens Medical Solutions USA Inc.) kod svih bolesnika. FDG PET/CT pregled je rađen najmanje tri meseca nakon operacije, četiri nedelje nakon poslednjeg ciklusa hemoterapije, odnosno 3 meseca nakon radioterapije.

Pacijentima je intravenski aplikovan radiofarmak FDG u aktivnosti od 5,5 MBq po kilogramu telesne mase, nakon gladovanja od najmanje 6 sati. Nivo glukoze u krvi nije prelazio 11 mmol/l. U slučaju većih vrednosti glikemije, pregled je odlagan do uspostavljanja euglikemije. Akvizicija slika je otpočinjana 60-90 minuta nakon aplikacije radiofarmaka.

Nisko-dozni MDCT za korekciju atenuacije i topografsku lokalizaciju, bez aplikacije kontrastnog sredstva, sa naponom od 120 kV i strujnim proizvodom od 45 mAs, debljine slajsa 5mm, pitch 1,5, sa vremenom rotacije 0,5s, je prethodio akviziciji PET slika. Akvizicija 3D PET slika je obavljena u „whole-body“ tehnici, od baze lobanje do gornje trećine femura, sa prikupljanem impulsa iz 7 bed pozicija u trajanju od po tri minuta. Kod pojedinih pacijenata, kod kojih je postavljena sumnja na postojanje aktivne osnovne bolesti u delovima tela koji nisu obuhvaćeni standardnim vidnim poljem, broj „bed“ pozicija, odnosno vidno polje je bilo povećano.

Prikupljeni podaci su nakon rekonstrukcije analizirani na SYNGO radnoj stanici (Syngo 2008B, Siemens, Medical systems, Erlangen, Germany), i to pojedinačno PET i CT slike, fuzione PET/CT slike, kao i obrtni prikaz u 3D modu (Projekcije maksimalnih intenziteta - MIP). Analiza slika je najpre obavljena kvalitativno, vizualizacionom interpretacijom dobijenih slika. Zatim je kod svakog pacijenta učinjena semikvantitativna analiza, bazirana na određivanju standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (SUV), i njene maksimalne vrednosti (SUVmax) u svim suspektim patološkim lezijama, po formuli: aktivnost u tkivu (count/pixel/s), pomnoženo sa kalibracionim faktorom i podeljeno sa aplikovanom dozom FDG (MBq/kg telesne mase). Tumorske promene se bile definisane određivanjem volumena od interesa (*volume of interest* - VOI) oko svake suspektne zone pojačanog nakupljanja FDG-a, sa pragom od 50%. Određivanje SUV je vršeno na rekonstruisanim slikama, nakon primene statističkog rekonstrukcionog metoda (*ordered subsets expectation maximization* - OSEM), s tim što nisu postojale granične vrednosti SUVmax (*cut-off values*) za definisanje malignog karaktera promena.

PET/CT nalazi su poređeni sa nalazima MDCT i/ili MR, koji su dobijeni iz medicinske dokumentacije pacijenata. MDCT pregled abdomena i male karlice, sa prikazom najmanje bazalnih delova pluća je obavljan nakon intravenske primene jodnog kontrastnog sredstva. MR pregled abdomena i male karlice je vršen u T1W i T2W sekvencama, pre i nakon primene kontrastnog sredstva, kao i u sekvencama difuzijskog imidžinga (DWI).

3.3.2. Interpretacija nalaza

Snimci su interpretirani od strane dva nezavisna lekara, specijalista nuklearne medicine, koji nisu bili upoznati sa nalazima prethodno učinjenih konvencionalnih imidžing metoda. U slučaju neslaganja, nalazi su prikazivani na stručnim sastancima i prihvatano je mišljenje eksperata.

Konačna dijagnoza je postavljena na osnovu pato-histološkog ispitivanja suspektnih lezija nakon biopsije ili hirurške procedure, što je smatrano zlatnim standardom. Kod pacijenata kod kojih nije bilo moguće dijagnozu potvrditi pato-histološkim ispitivanjem to je činjeno na osnovu kliničkog i imidžing praćenja. U analizama baziranim na pacijentima (*patient-based analysis*), FDG PET/CT studija je smatrana stvarno pozitivnom (*true-positives* - TP) kada je najmanje jedna zona pojačanog nakupljanja radiofarmaka uočena na snimku kasnije potvrđena kao recidiv bolesti, bilo nakon pato-histološkog ispitivanja ili na osnovu imidžing praćenja (ukoliko je promena odreagovala na primenjenu terapiju). FDG PET/CT studije pacijenata kod kojih nisu prikazane zone patološki pojačane akumulacije radiofarmaka, i kod kojih tokom prvih šest meseci praćenja nisu dokazani znaci postojanja bolesti, su smatrane stvarno negativnim nalazima (*true-negatives* - TN). Lažno pozitivne studije (*false-positives* - FP) su one kod kojih je na osnovu FDG PET/CT snimka postavljena sumnja na postojanje makar jedne promene okarakterisane kao maligna, ali kod kojih pato-histološkim ispitivanjem opisane promene ili imidžing praćenjem tokom prvih 6 meseci nije dokazano postojanje bolesti. Lažno negativnim studijama su smatrane one gde je posle normalnog nalaza PET/CT ispitivanja praćenjem i daljim ispitivanjima utvrđeno prisustvo recidiva (*false-negatives* - FN). U analizama baziranim na lezijama (*lesion-based analysis*) sve detektovane lezije na FDG PET/CT-u, kao i drugim vizualizacionim metodama (MDCT i MR) su poređenje sa referentnim ispitivanjem (pato-histološkim ispitivanjem ili kliničkim i imidžing praćenjem) i na osnovu toga bile karakterisane kao TP, TN, FP ili FN.

Nalazi konvencionalnih dijagnostičkih procedura su bili analizirani od strane iskusnih specijalista radiologije. Karakterizacija lezija je bila bazirana na standardnim radiološkim kriterijumima koje su klasifikovane kao benigne, maligne ili nejasne. Nalazi sa nejasnim rezultatima su, nakon poređenja sa zlatnim standardom svrstani u lažno-pozitivne, odnosno lažno-negativne studije.

Kod svih pacijenata je utvrđivano da li je tokom praćenja došlo do pojave progresije bolesti. Progresija je potvrđivana u slučajevima kada je tokom praćenja došlo do pojave novih lezija; kada je došlo do povećanja veličine i/ili metaboličke aktivnosti u postojećim promenama, detektovane bilo kojom vizualizacionom metodom; zatim u slučajevima sa značajnim porastom vrednosti tumorskih markera (CEA i CA 19-9); kao i u slučajevima smrti pacijenta uzrokovane osnovnom bolešću. Datum dijagnostikovanja progresije je beležen za svakog pacijenta, i na taj način je, od datuma učinjenog FDG PET/CT snimanja određivano vreme preživljavanja bez progresija bolesti.

3.4. Statistička analiza

Sva obeležja posmatranja detaljno su prikazana klasičnim metodama deskriptivne statistike. Za ispitivanje značajnosti razlike i povezanosti ispitivanih parametara korišćene su metode analitičke statistike. Dijagnostička vrednost u detekciji rekurentne bolesti svih vizualizacionih metoda koje su korišćene u našoj studiji (FDG PET/CT, MDCT i MR) je određivana izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrednosti (PPV), negativne prediktivne vrednosti (NPV) i dijagnostičke tačnosti. Navedeni parametri su određivani po sledećim formulama:

$$\text{Senzitivnost} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN});$$

$$\text{Specifičnost} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP});$$

$$\text{PPV} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP});$$

$$\text{NPV} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN});$$

$$\text{Tačnost} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}).$$

Razlika u dijagnostičkoj vrednosti FDG PET/CT i konvencionalnih imidžing metoda (MDCT i MR) je testirana primenom McNemar testa. Hi-kvadrat test je korišćen za određivanje značajnosti razlike u odlukama o promeni daljeg tretmana pacijenata nakon FDG PET/CT snimanja u različitim grupama pacijenata. Cox-ova proporcionalna regresiona analiza je korišćena u cilju određivanja značajnosti uticaja pojedinih varijabli na pojavu progresije bolesti tokom perioda praćenja. Analiziran je uticaj sledećih demografskih i kliničkih varijabli: godine starosti pacijenta (≤ 60 vs > 60), pol pacijenta, lokalizacija primarnog tumora (kolon ili rektum), primena hemo/radioterapije pre i/ili nakon resekcije primarnog tumora (da ili ne), nalaz MDCT (pozitivan ili negativan), nalaz MR (pozitivan ili negativan), vrednosti CEA i CA 19-9 u vreme FDG PET/CT snimanja (normalne ili povišene), rezultat FDG PET/CT snimanja (normalan ili patološki), kao i promena planirane terapije nakon FDG PET/CT snimanja (da ili ne). Ove analize su se sastojale od određivanja odnosa rizika (hazard ratio - HR) za sve analizirane faktore sa intervalom pouzdanosti od 95%. Analize preživljavanja su obavljane primenom Kaplan-Meier statističke metode, gde se različite grupe pacijenata poređene primenom Log-rank testa. U svim primenjenim metodama analitičke statistike razlika će se smatrati značajnom ukoliko je p vrednost manja od 0.05.

4. REZULTATI

U ovo istraživanje je konsektivno bilo uključeno 157 pacijenata koji su nakon resekcije primarnog kolorektalnog karcinoma bili podvrgnuti FDG PET/CT ispitivanju u Nacionalnom PET centru Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2010.godine do 2014.godine.

4.1. Određivanje dijagnostičke vrednosti FDG PET/CT

Nakon isključenja pacijenata iz studije zbog pozitivne istorije o postojanju druge maligne bolesti, zatim zbog nepotpunih podataka tokom praćenja, kao i zbog pato-histološke dijagnoze mucinoznog adenokarcinoma, ukupan broj pacijenata koji je definitivno ušao u ovu prospektivnu fazu istraživanja je bio 75.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su uključeni u ovu fazu studije su prikazane u Tabeli 2.

Tabela 2. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u studiju ispitivanja dijagnostičkih performansi FDG PET/CT, N=75

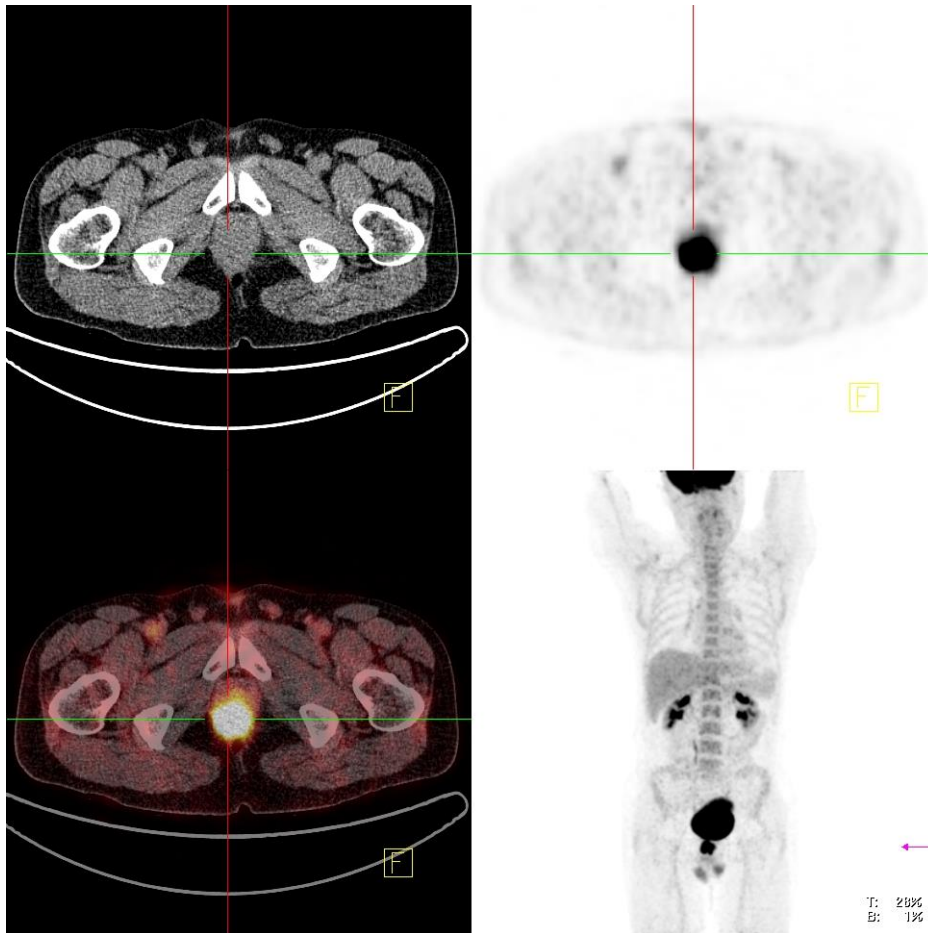
		n
Pol	Muški	45
	Ženski	30
Godine starosti	($\bar{x} \pm SD$)	
	60,1±10,6	
	≤60	34
	>60	41
Lokalizacija primarnog tumora	Rektum	39
	Kolon	36
Vreme proteklo od operacije primarnog tumora	Medijana 24 meseca	
	≤12	13
	12-24	27
	>24	35
Hemo-radioterapija (HRT)	Preoperativna	5
	Postoperativna	52
	Pre + postoperativna	5
	Bez HRT	13
CEA	Normalan	31
	Povišen	44
Konvencionalni imidžing (MDCT i MR)	Patološki	51
	Normalan	24
FDG PET/CT	Normalan	16
	Stadijum I/II	10
	Stadijum III/IV	49
Progresija bolesti tokom praćenja	Da	39
	Ne	36

CEA: Karcinoembriogeni antigen; MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukoza pozitivna emisija tomografija/kompjuterizovana tomografija

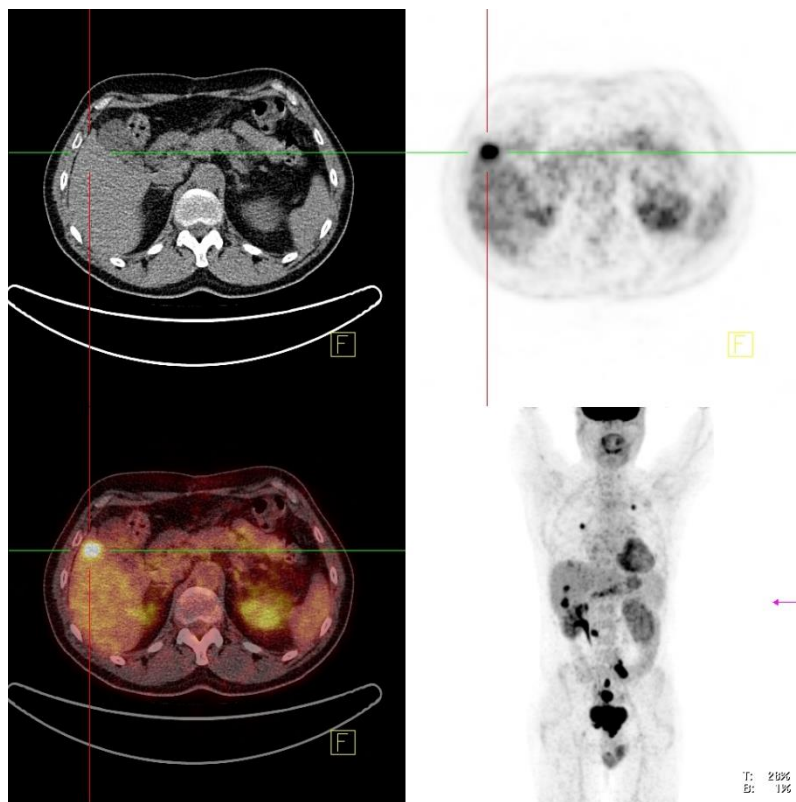
Konačna dijagnoza bolesti je postavljena pato-histološkim ispitivanjem, i to uzimanjem uzorka nakon biopsije ili nakon hirurške intervencije u 32 od ukupno 75

pacijenata, dok je u ostalim slučajevima konačna dijagnoza proistekla iz kliničko-laboratorijskog i imidžing praćenja pacijenata. U ovoj fazi studije, pacijenti koji su bili uključeni u ispitivanje su nakon FDG PET/CT snimanja praćeni najmanje 12 meseci.

U ovoj studijskoj populaciji FDG PET/CT je ukazao na postojanje rekurentnog kolorektalnog karcinoma u 59/75 slučajeva, dok u ostalih 16 nisu uočene fokalne zone povišenog metabolizma glukoze koje bi ukazivale na metabolički aktivan recidiv bolesti. U 10/75 pacijenata na FDG PET/CT snimku je uočeno pojačano nakupljanje radiofarmaka u nivou resekcije primarnog tumora, što bi ukazivalo na lokalni recidiv (Slika 3) uz fokalne pojačane akumulacije radiofarmaka u regionalnim limfnim čvorovima (regionalno širenje bolesti), te je kod ovih pacijenata PET/CT nalaz ukazivao na stadijume I i II bolesti. U ostalih 49 bolesnika sa patološkim nalazom na FDG PET/CT skenu, uočene su zone pojačane akumulacije radiofarmaka koje su ukazivale na udaljene mestastaze kolorektalnog karcinoma (stadijumi III i IV). PET/CT ispitivanje je ukazalo na metastaze u jetri kod 26 pacijenata, metastaze u plućnom parenhimu kod 22 pacijenta, odnosno na druga udaljena mesta metastaziranja (koštani sistem, peritoneum, nadbubrežne žlezde) u 5 slučajeva (Slika 4).



Slika 3. FDG PET/CT snimci (aksijalni CT, PET, i fuzioni preseki, kao i slika projekcija maksimalnih intenziteta – MIP) pacijenta sa fokalnom zonom intenzivnog nakupljanja radiofarmaka, koja ukazuje na recidiv u nivou resekcije primarnog tumora



Slika 4. FDG PET/CT snimci (aksijalni CT, PET, fuzioni presek i MIP) pacijenta sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri, plućima i limfnim čvorovima

Na osnovu prethodnog, PET/CT je promenio stadijum bolesti kod ukupno 32 pacijenta u poređenju sa prethodnim nalazima konvencionalnog imidžinga (MDCT i MR), od kojih je kod 20 pacijenata povećan stadijum bolesti, dok je kod 12 pacijenata stadijum bolesti smanjen.

U ovoj fazi istraživanja analizirali smo dijagnostičke sposobnosti FDG PET/CT u detekciji recidiva karcinoma debelog creva, kao i sposobnost određivanja stadijuma rekurentne bolesti. U ovoj studiji, FDG PET/CT nalaz je bio tačno-pozitivan u 56/75 slučajeva, odnosno lažno-pozitivan u svega 3 slučaja. Kod 14 pacijenata PET/CT studije nisu ukazivale na prisustvo recidiva osnovne bolesti, i praćenje ovih pacijenata tokom prvih 6 meseci nakon PET/CT snimanja je takav nalaz i potvrdilo, što čini ove studije tačno-negativnim. Sveukupno, FDG PET/CT je u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma u našoj studiji pokazao senzitivnost od 96,6% i specifičnost od 82,4%. PPV i NPV PET/CT ispitivanja je iznosila 94,9% i 87,5%. Dijagnostička tačnost FDG PET/CT u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma je iznosila 93,3%.

Ispitujući vrednost FDG PET/CT u određivanju stadijuma rekurentne bolesti nakon resekcije primarnog tumora (*restaging*), utvrdili smo da su senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i tačnost u identifikaciji loko-regionalnog recidiva karcinoma kolona i rektuma

(stadijumi I i II) iznosili 88%, 96,6%, 88%, 96,6% i 94,7%, redom. U detekciji udaljenog širenja rekurentnog kolorektalnog karcinoma, odnosno u identifikaciji udaljene metastatske bolesti (stadijumi III i IV), senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i tačnost FDG PET/CT su iznosili 94,9%, 87,5%, 96,6%, 82,4% i 93,3%, redom.

4.2. Uticaj FDG PET/CT nalaza na promenu planiranog lečenja

U nastavku studije analizirali smo potencijalni uticaj rezultata FDG PET/CT ispitivanja na dalji tretman i primenjenu terapiju kod naših pacijenata. Poredili smo plan terapije i praćenja pacijenata pre PET/CT snimanja, koji se bazirao na prethodnim kliničkim pregledima i rezultatima konvencionalnih dijagnostičkih metoda sa odlukama o terapiji nakon dobijanja rezultata FDG PET/CT studija (Tabela 3).

Tabela 3. Promena plana lečenja pacijenata nakon sprovedenog FDG PET/CT ispitivanja

Plan lečenja pre ¹⁸ F-FDG PET/CT snimanja	n	Sprovedeno lečenje nakon ¹⁸ F-FDG PET/CT snimanja	n
Hirurško lečenje	23	Hirurško lečenje *	10
		Hemo/radioterapija	5
		Palijativno lečenje	0
		Bez terapije **	8
Hirurško lečenje + Hemo/radioterapija	9	Hirurško lečenje + Hemo/radioterapija	9
Hemo/radioterapija	19	Hirurško lečenje	2
		Hemo/radioterapija ***	14
		Hirurško lečenje + Hemo/radioterapija	1
		Palijativno lečenje	2
		Bez terapije	0
Bez terapije	24	Hirurško lečenje	3
		Hemo/radioterapija	8
		Hirurško lečenje + Hemo/radioterapija	1
		Palijativno lečenje	2
		Bez terapije	10

* Kod jednog pacijenta planirani hirurški tretman je modifikovan na osnovu FDG PET/CT nalaza

** U dva slučaja FDG PET/CT je takođe sugerisao hirurško lečenje, ali se odustalo usled lošeg kliničkog stanja pacijenta

*** Kod jednog pacijenta inicijalni hemoterapijski protokol je modifikovan na osnovu FDG PET/CT nalaza

Sveukupno, FDG PET/CT rezultati su doveli do promene tretmana kod 30/75 (40%) pacijenata. Od ukupno 32 pacijenta kod kojih je pre PET/CT snimanja bilo planirano hirurško lečenje loklanih recidiva ili solitarnih metasataza u jetri ili plućima, kod 11 pacijenata se odustalo od nepotrebne hirurške terapije zbog FDG PET/CT nalaza koji je ukazivao na prisustvo ekstra-hepatične forme bolesti. Pored toga, kod jednog pacijenta je planirana hirurška procedura modifikovana, jer je na FDG PET/CT snimku uočeno više metastaza u jetri, te je planirana metastazektomija zamenjena obimnijom resekcijom jetre. Na osnovu toga, planirani hirurški tretman je otkazan ili modifikovan kod ukupno 12 pacijenata. Takođe, iako je u dva slučaja FDG PET/CT nalaz sugerisao hirurško lečenje recidiva (kako je i planirano pre PET/CT snimanja), resekcija nije učinjena zbog lošeg opšteg stanja pacijenata.

U nastavku ovog dela ispitivanja, analizirali smo povezanost specifičnog patološkog nalaza FDG PET/CT studija, odnosno uticaj PET/CT nalaza loko-regionalnog recidiva i udaljenijeg širenja bolesti (stadijumi III I IV) sa odlukama o promeni tretmana naših pacijenata. Rezultati ovog dela studije su pokazali da je FDG PET/CT nalaz koji ukazuje na loko-regionalni recidiv bio statistički značajno povezan sa promenama terapije, u poređenju sa PET/CT nalazima koji su ukazivali na udaljene metastaze rekurentnog kolorektalnog karcinoma (Hi-kvadrat test; $p=0,008$).

4.3. Utvrđivanje korelacije i razlike između nalaza FDG PET/CT i MR

U ovom prospektivnom delu studije poređene su sposobnosti FDG PET/CT i MR u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma. S obzirom da MR pregled nije bio učinjen kod svih pacijenata, u ovo ispitivanje je bilo uključeno 35 pacijenata sa stanjem nakon resekcije kolorektalnog karcinoma, kod kojih je pre FDG PET/CT snimanja učinjen MR pregled abdomena i karlice.

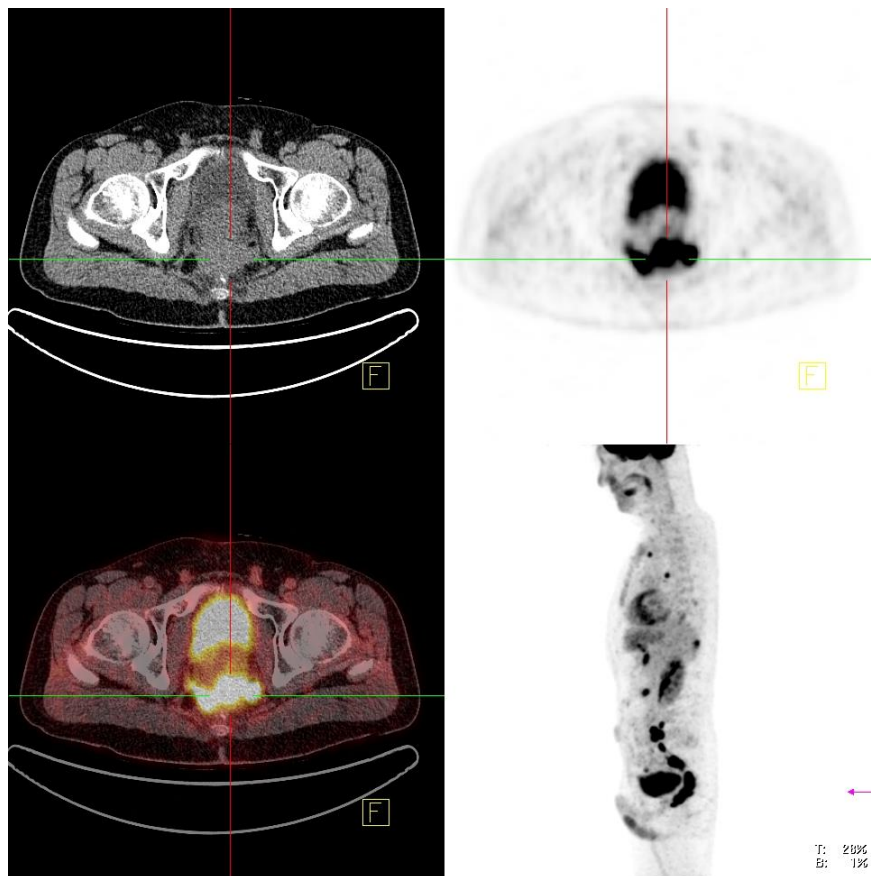
Demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su uključeni u ovo ispitivanje su prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u ispitivanje korelacije i razlike između nalaza FDG PET/CT i MR (N=35)

		n
Pol	muški	21
	ženski	14
Godine	x ±SD	60,6±10,6
	<61	15
	≥61	20
Lokalizacija primarnog tumora	Rektum	13
	Kolon	22
Hemo-radioterapija	Da	31
	Ne	4
CEA	Normalan	20
	Povišen	15
CA 19-9	Normalan	20
	Povišen	15
MR	Pozitivan	20
	Negativan	15
FDG PET/CT	Pozitivan	27
	Negativan	8
Progresija praćenja tokom	Da	16
	Ne	19

CEA: Karcinoembriogeni antigen; CA 19-9: Karbohidratni antigen 19-9; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija

U ovom ispitivanju, FDG PET/CT je povećao stadijum bolesti kod 10 pacijenata u poređenju sa MR ispitivanjem, od kojih je kod 8 pacijenata bolest uočena *de novo*, te je stadijum povećan od „bez bolesti“ do I/II stadijuma (4 pacijenta), odnosno do IV stadijuma (4 pacijenta). Kod dva pacijenta PET/CT je ukazao na prisustvo udaljenih metastaza pored dokazanog lokalnog recidiva (Slika 5), dok je u tri slučaja primenom PET/CT uočena ekstrahepatička forme bolesti, pored metastaza u jetru već ranije detektovanih putem MR. Sa druge strane, u tri slučaja je, pored poznatih metastaza u jetri, na FDG PET/CT snimku uočen i lokalni recidiv. Takođe, kod dva pacijenta je stadijum bolesti smanjen nakon FDG PET/CT snimanja, jer metastaze u jetri kod jednog pacijenta, odnosno lokalni recidiv kod drugog, uočeni na MR pregledu, nisu prikazani kao zone povišenog metabolizma glukoze na FDG PET/CT snimku. Sve u svemu, FDG PET/CT je promenio stadijum bolesti kod 12/35 pacijenata, u poređenju sa prethodno učinjenim MR pregledom.



Slika 5. FDG PET/CT snimci (aksijalni CT, PET, fuzioni presek i MIP) pacijenta kod kojeg su, pored lokalnog recidiva viđenog konvencionalnim dijagnostičkim metodama, uočene zone povišenog metabolizma glukoze u limfnim čvorovima, jetri i plućima (diseminovani sekundarni depoziti)

4.3.1. Poređenje rezultata FDG PET/CT i MR sa pacijentima kao jedinicama posmatranja

FDG PET/CT nalaz je bio pozitivan u 27 slučajeva, ukazujući na recidiv kolorektalnog karcinoma, od kojih je u dva slučaja nalaz bio lažno-pozitivan jer tokom praćenja u prvih 6 meseci nisu otkriveni znakovi prisustva bolesti. U dva slučaja FDG PET/CT nalaz je bio negativan, ali je bolest dijagnostikovana naknadnim ispitivanjem, te su ova dva slučaja smatrana lažno-negativnim. Lokalni recidiv je uočen kod 16 pacijenata, metastaze u jetri kod 13 pacijenata, a ekstra-hepatička bolest (metastaze u plućima, koštanom sistemu, peritoneumu) u 11 slučajeva (Tabela 5). U 6 od 8 slučajeva sa negativnim FDG PET/CT nalazom prisustvo bolesti nije utvrđeno tokom prvih 6 meseci praćenja (tačno-negativne studije). Sveukupno, FDG PET/CT je u ovom delu ispitivanje pokazao senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, i dijagnostičku tačnost od 92,6%, 75%, 92,6%, 75% i 88,6%.

Tabela 5. Rezultati FDG PET/CT ispitivanja u studiji komparacije FDG PET/CT i MR

Nalaz	n
Negativan	8
Lokalni recidiv	7
Lokalni recidiv + metastaze u jetri	3
Lokalni recidiv + ekstra-hepatička bolest	2
Metastaze u jetri	5
Metastaze u jetri + ekstra-hepatička bolest	5
Ekstra-hepatička bolest	5

Studije magnetne rezonance su ukazale na postojanje rekurentne bolesti kod 20 pacijenata, od kojih su tri slučaja smatrana lažno-pozitivnim, jer bolest nije potvrđena zlatnim standardom. Lokalni recidiv je uočen kod 7 pacijenata, metastaze u jetri u 12 slučajeva, dok su metastaze u bazalnim delovima plućima uočene kod tri pacijenta. U 9 od 15 pacijenata sa normalnim nalazom MR, naknadno pato-histološko i/ili imidžing ispitivanje je ukazalo na postojanje recidiva, te su ove studije smatrane lažno-negativnim. Sve u svemu, u pacijent-analizi, MR je u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma u ovom ispitivanju pokazao senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, i dijagnostičku tačnost od 65,4%, 66,7%, 85%, 40% i 65,7%.

4.3.2. Poređenje rezultata FDG PET/CT i MR sa pojedinačnim tumorskim promenama kao jedinicama pomatranja

Ukupni broj lezija detektovanih primenom FDG PET/CT je bio veći u poređenju sa MR. Naime, FDG PET/CT je identifikovao 84 potencijalna mesta recidiviranja kolorektalnog karcinoma kod naših pacijenata u ovom ispitivanju, od kojih 19 nije potvrđeno naknadnim pato-histološkim i/ili imdžing ispitivanjem (lažno-pozitivne lezije). Pored toga, 14 novih lezija je uočeno tokom naknadnog ispitivanje, što je smatrano za PET lažno-negativne lezije, jer nisu uočene primenom FDG. Ukupno, u detekciji pojedinačnih lezija recidiva kolorektalnog karcinoma FDG PET/CT je pokazao senzitivnost od 83,1%.

Primenom MR detektovane su ukupno 53 lezije, od kojih je 45 lezije potvrđeno da predstavljaju mesta recidiviranja kolorektalnog karcinoma (tačno-pozitivne lezije). Na taj način, senzitivnost MR u detekciji pojedinačnih lezija u ovom delu istraživanja je iznosila 68,2%.

4.3.3. Uticaj rezultata FDG PET/CT ispitivanja na promenu terapije

I u ovom delu studije bavili smo se ispitivanjem uticaja FDG PET/CT rezultata na dalju terapiju pacijenata. U 7 slučajeva hirurški tretman i/ili hemo/radioterapija je primenjena samo na osnovu nalaza FDG PET/CT ispitivanja. Kod četiri bolesnika, nakon FDG PET/CT nalaz diseminovanog oboljenja odustalo se od hirurškog lečenja. U slučaju jednog pacijenta planirani hirurški tretman je modifikovan, sa proširenjem hirurškog polja zbog uočenih novih lezija u jetri. I na kraju, u dva slučaja planirana metastatektomija promena u jetri je bila praćena hemoterapijom, zbog prisustva znakova ekstra-hepatičnog širenja bolesti na FDG PET/CT snimcima. Treba istaći i da kod tri pacijenta terapija nije promenjena, uprkos različitim rezultatima MR i FDG PET/CT pregleda. Ukupno, rezultati FDG PET/CT ispitivanja su doveli do promene planirane terapije u 14/35 (40%) bolesnika u ovom delu naše studije, što se u potpunosti slaže sa rezultatima dobijenim u prvom delu ispitivanja i na većem broju ispitanika.

4.4. Utvrđivanje korelacije i razlike između FDG PET/CT i MDCT nalaza u jetri

U nastavku ispitivanja retrospektivnom analizom su poređene mogućnosti FDG PET/CT i kontrastnog MDCT u dijagnostikovanju recidiva kolorektalnog karcinoma u jetri. S obzirom na ograničene sposobnosti MDCT u detekciji loko-regionalnog recidiva, kao i manjeg broja naših pacijenata kod kojih je u sklopu post-operativnog praćenje urađen MDCT toraksa (rutinski je činjen MDCT pregled abdomena i karlice, sa prikazom bazalnih delova pluća), odlučili smo da uključimo samo pacijente kod kojih je postojala sumnja i/ili su ovim dijagnostičkim metodama otkrivene metastaze kolorektalnog karcinoma u jetri.

Ovo ispitivanje je obuhvatilo ukupno 73 pacijenta, čije su demografske i kliničke karakteristike prikazane u Tabeli 6.

Tabela 6. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u studiju korelacije i razlike između nalaza FDG PET/CT i MDCT, N=73

		n
Pol	Muški	42
	Ženski	31
Godine starosti	x ± SD 60,1±11,1	
Lokalizacija primarnog tumora	Rektum	37
	Kolon	36
Vreme proteklo od operacije primarnog tumora	Medijana 22 meseca	
	≤12	18
	12-24	27
	>24	28
Hemo-radioterapija (HRT)	Preoperativna	5
	Postoperativna	53
	Pre + postoperativna	3
	Bez HRT	12
CEA	Normalan	31
	Povišen	42
Metastaze u jetri dijagnostika na MDCT	Da	22
	Ne	51
Metastaze u jetri dijagnostika na FDG PET/CT	Da	27
	Ne	46

CEA: Karcinoembriogeni antigen; MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija

FDG PET/CT snimanje je pokazalo zone patološki pojačane akumulacije radiofarmaka kod 57 pacijenata, ukazujući na recidiv kolorektalnog karcinoma. Od tog broja, kod 27 pacijenata su uočene fokalne zone povišenog metabolizma u jetri koje su ukazivale na sekundarne depozite kolorektalnog karcinoma. Među navedenih 27 pacijenata sa suspektnim metastazama u jetri, kod 5 pacijenata je uočen i lokalni recidiv, dok je u 8 bolesnika utvrđena ekstra-hepatička forma bolesti, sa metastazama u plućima, kostima, ili drugim udaljenim lokalizacijama.

U 25/27 slučajeva FDG PET/CT nalaz metastaza u jetri je potvrđen tokom praćenja u prvih 6 meseci (sa pato-histološkom potvrdom u 15 slučajeva), te su ove studije smatrane tačno-pozitivnim. U dva slučaja, iako je FDG PET/CT snimak pokazao da znakove širenja bolesti u jetri, nalaz biopsije je bio negativan, čineći ove dve studije lažno-pozitivnim. Kod dva pacijenta pato-histološko ispitivanje uzorka tkiva jetre je ukazalo na postojanje sekundarnih depozita, iako je PET/CT nalaz bio negativan (lažno-negativne studije) (Tabela 7).

Tabela 7. Dijagnostičke performanse FDG PET/CT i MDCT studija

		FDG PET/CT				Total
		TP	FP	TN	FN	
MDCT	TP	17			1	18
	FP		1	4		5
	TN		1	37		38
	FN	8			4	12
Total		25	2	41	5	73

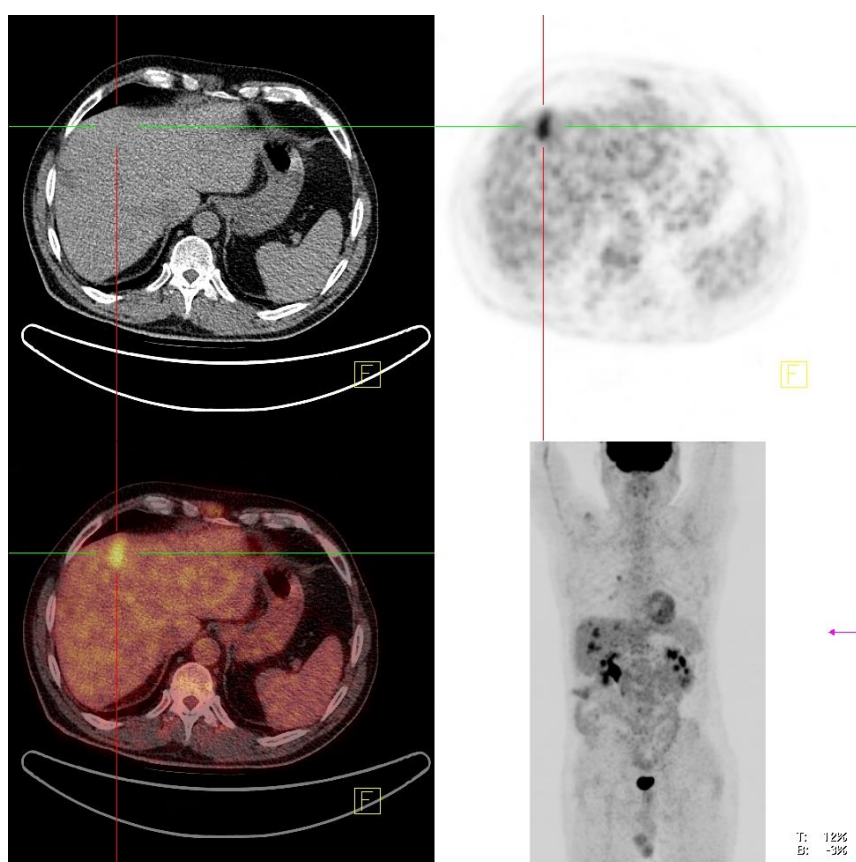
MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; ¹⁸F-FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija; TP: Tačno pozitivan; FP: Lažno pozitivan; TN: Tačno negativan; FN: Lažno negativan

Sveukupno, utvrdili smo da su senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i dijagnostička tačnost FDG PET/CT u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri 83,3%, 95,3%, 92,6%, 89,1% i 90,4% (Tabela 7). MDCT sa kontrastom je ukazao na metastaze kolorektalnog karcinoma u jetri kod 23 pacijenta, od kojih je kod 18 bolest potvrđena (tačno-pozitivni), dok kod ostali 5 pacijenata nije bilo potvrde prisustva bolesti u jetri tokom prvih 6 meseci praćenja (lažno-pozitivni). Kod 51 pacijenta bez CT-znakova sekundarnih depozita u jetri, u 12 slučajeva je prisustvo bolesti u jetri potvrđeno naknadnim ispitivanjem, čineći ove studije lažno-negativnim. Prema tome, MDCT sa kontrastom je u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma u jetri pokazao senizitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, kao i dijagnostičku tačnost od 60%, 88,4%, 78,3%, 76% i 76,7% (Tabela 8). Primer jednog pacijenta iz studije sa fokalnom zonom povišenog metabolizma glukoze u jetri, bez morfoloških promena uočenih na nisko-doznom CT-u je prikazan na slici 6.

Tabela 8. Dijagnostičke performanse FDG PET/CT i MDCT

	FDG PET/CT (%)	MDCT (%)
Senzitivnost	83.3 (25/30)	60 (18/30)
Specifičnost	95.3 (41/43)	88.4 (38/43)
Tačnost	90.4 (66/73)	76.7 (56/73)
PPV	92.6 (25/27)	78.3 (18/23)
NPV	89.1 (41/46)	76 (38/50)

FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija; MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; PPV: Pozitivna prediktivna vrednost; NPV: Negativna prediktivna vrednost



Slika 6. FDG PET/CT snimci (aksijalni CT, PET, fuzioni presek i MIP) pacijenta sa fokalnom zonom pojačane akumulacije FDG u IV segmentu jetre, bez morfoloških promena u jetri uočenih na nisko-doznom CT-u

4.4.1. Poređenje dijagnostičkih performansi FDG PET/CT i MDCT

Analiza je pokazala statistički značajnu razliku u senzitivnosti ove dve metode u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma u jetri (83.3% prema 60%; McNemar-ov test, $p=0,045$) (Tabela 8). Pored toga, značajna razlika je uočena u dijagnostičkoj tačnosti ove dve metode (90,4% prema 76,7%; McNemar-ov test, $p=0.016$). Takođe, FDG PET/CT je pokazao veću specifičnost u identifikaciji metastaza u jetri, u odnosu na MDCT sa kontrastom (95,3% prema 88,4%), ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (McNemar-ov test, $p=0,37$).

4.5. Utvrđivanje povezanosti nalaza FDG PET/CT i tumorskih markera

U sledećoj fazi studije ispitivali smo dijagnostičku efikasnost tumorskih markera CEA i CA 19-9 u detekciji rekurentnog kolo-rektalnog karcinoma, kao i povezanost nalaza tumorskih markera sa nalazima FDG PET/CT ispitivanja. Ova faza ispitivanja je uključila 35 pacijenata kod kojih je poređena efikasnost različitih imidžing modaliteta (FDG PET/CT i MR) i biohemijskih markera (CEA i CA 19-9) u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma.

Među ovim ispitanicima, CA 19-9 je bio povišen u 15 slučajeva, sa vrednostima u rasponu od 39 do 660 U/ml, dok je kod 20 pacijenata serumska koncentracija CA 19-9 bila u okviru referentnih vrednosti. Kada se to poredi sa rezultatima dijagnostičkih vizualizacionih metoda, među pacijentima sa patološkim nalazom na MR pregledu (20 pacijenata), CA 19-9 je bio povišen u 9, odnosno normalan u 11 slučajeva. Sa druge strane, serumske koncentracije CA 19-9 su bile povišene u 12/27 pacijenata sa patološkim nalazom na FDG PET/CT skenu, odnosno u referentnim granicama kod ostalih 15 pacijenata. Ukupno, CA 19-9 je u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma, pokazao senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i tačnost od 48,1%, 75%, 86,7%, 30% i 54,3%.

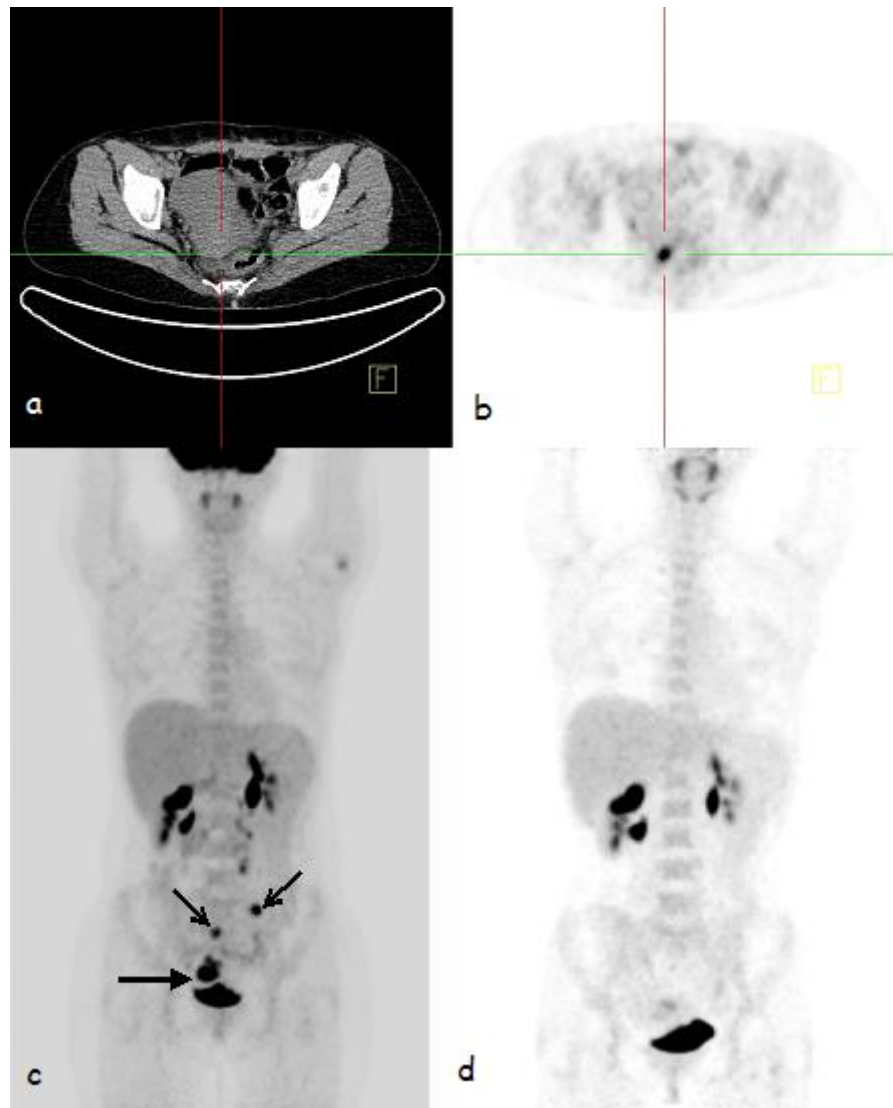
Povišene vrednosti opšteg tumorskog markera, CEA, su uočene u 15/35 slučajeva, sa rasponom vrednosti od 5,1 do 711 ng/ml. CEA je bio povišen kod 9/20 pacijenata sa patološkim nalazom MR pregleda, odnosno kod 13/27 pacijenata kod kojih je FDG PET/CT nalaz sugerisao prisustvo recidiva. Ukupno, CEA je u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma, pokazao senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i tačnost od 44,4%, 62,5%, 80%, 33,3% i 48,6%.

4.6. Utvrđivanje prediktivne i prognostičke vrednosti FDG PET/CT

4.6.1. FDG PET/CT rezultati i progresija bolesti

Progresija bolesti je uočena kod 39 od 75 pacijenata uključenih u našu studiju (Tabela 2). U ovoj fazi ispitivanja pojava progresije je praćena tokom prvih 12 meseci nakon FDG PET/CT snimanja. Progresija u smislu lokalnog recidiva tokom perioda praćenja je uočena kod 3 pacijenta, te je ovim pacijentima dijagnostikovano stadijum I/II bolesti.

Kod 36 pacijenata progresija bolesti se manifestovala u vidu udaljenih metastatskih promena, te je u njihovom slučaju stadijum rekurentne bolesti, nakon *restaging*-a primenom PET/CT bio III/IV. Među pacijentima sa negativnim nalazom FDG PET/CT ispitivanja, u jednog je dijagnostikovano lokalni recidiv tokom praćenja, a u dva pacijenta je došlo do progresije do stadijuma IV. Kod jednog pacijenta je zabeležena progresija bolesti iz stadijuma II u stadijum III, dok je u 5 slučajeva došlo do progresije iz stadijuma II u stadijum IV (Slika 7). Kod 27 pacijenata sa stadijum IV na inicijalnom FDG PET/CT došlo je do progresije bolesti je došlo do progresije, sa pojavom novih lezija i/ili porastom postojećih promena u veličini i metaboličkoj aktivnosti. U 8 pacijenata iz ove grupe došlo je do progresije iz faze hepatskih metastaza u fazu ekstra-hepatske bolesti.



Slika 7. Prvo FDG PET/CT ispitivanje pacijentkinje nakon operacije adenokarcinoma ushodnog kolona pokazalo je fokus pojačanog nakupljanja radiofarmaka desno pararektalno (a,b); MDCT sa kontrastom nije ukazao na sigurne znake recidiva, vrednost CEA je iznosila 5,1 ng/ml. Kontrolni PET/CT nakon godinu dana, bez ikakve terapije, je ukazao na progresiju lokalnog recidiva (velika strelica) i širenje bolesti u limfne čvorove (male strelice) (c). Nakon godinu dana i terapije (FOLFIRI/bevacizumab) PET/CT je pokazao metaboličku regresiju bolesti i dobar odgovor na terapiju (d)

U Tabeli 9 su sumirani rezultati ispitivanja povezanosti progresije bolesti tokom praćenja posle hirurškog lečenja sa potencijalno značajnim demografskim i kliničkim faktorima, uključujući i rezultate FDG PET/CT na početku praćenja.

Tabela 9. Povezanost demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata i pojave progresije bolesti

	Progresija	Bez progresije
Pol		
Muški	22	23
Ženski	17	13
Godine starosti		
≤60	18	16
>60	21	20
Lokalizacija primarnog tumora		
Rektum	21	18
Kolon	18	18
Hemo-radioterapija pre FDG PET/CT		
Da	33	29
Ne	6	7
CEA		
Povišen	27	17
Normal	12	19
MDCT i MR		
Patološki	25	26
Normalan	14	10
FDG PET/CT		
Normalan	4	12
Stadijumi I i II	5	5
Stadijumi III i IV	30	19

CEA: Karcinoembriogeni antigen; MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija

Univarijantna *Cox*-ova proporcionalna regresiona analiza je pokazala da nalaz FDG PET/CT koji ukazuje na prisustvo loko-regionalnog recidiva bolesti ne nosi značajno veći rizik za pojavu progresija tokom praćenja u poređenju sa normalnim FDG PET/CT nalazom ($p=0,143$, HR 2.94, CI(95%) 0,69-12,38). Sa druge strane, nalaz FDG PET/CT ispitivanja koji je pokazao prisustvo udaljenih metastaza (stadijum III i IV) je statistički značajno više povezan sa pojavom progresije bolesti u poređenju sa normalnim FDG PET/CT nalazom ($p=0,012$, HR 4,64, CI(95%) 1,41-15,27).

U nastavku je učinjena multivarijantna analiza, sa uključenjem svih varijabli koje su pokazale izvesnu povezanost sa pojavom progresija bolesti. U tom delu analize, stadijumi III i IV bolesti dijagnostikovani primenom FDG PET/CT, su ostali jedini nezavisni faktor sa

statistički značajnim uticajem na pojavu progresije bolesti tokom praćenja ($p=0,023$, HR 4,28, CI(95%) 1,23-14,92). (Tabela 10).

Tabela 10. *Kliničko-demografske varijable i njihova značajnost u prognozi pojave progresije bolesti tokom praćenja (Cox proportional hazardous model)*

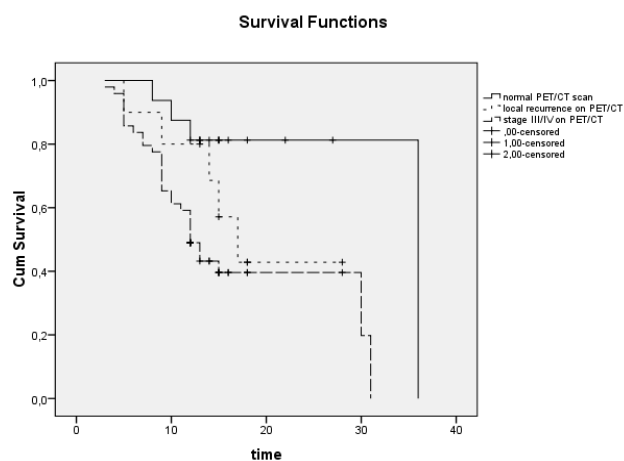
Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Godine starosti	0,99	0,97-1,03	0,929	1,37	0,68-2,77	0,378
Pol	0,74	0,39-1,41	0,451	0,76	0,37-1,56	0,451
Lokalizacija	1,04	0,55-1,99	0,897	0,90	0,46-1,75	0,754
CEA	1,98	0,98-4,01	0,056	1,71	0,79-3,68	0,171
Hemo-radioterapija	0,77	0,39-1,51	0,455	1,17	0,44-3,06	0,755
MDCT and MRI	1,03	0,43-2,47	0,951	0,52	0,25-1,06	0,072
FDG PET/CT						
Loko-reg. recidiv	2,94	0,69-12,38	0,143	1,92	0,42-8,77	0,40
Stadijumi III i IV	4,64	1,41-15,27	0,012*	4,28	1,23-14,92	0,023*

HR: odnos rizika; CI: interval poverenja; CEA: karcino-embriogeni antigen; MDCT: Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijna tomografija/kompjuterizovana tomografija; * $P<0.05$

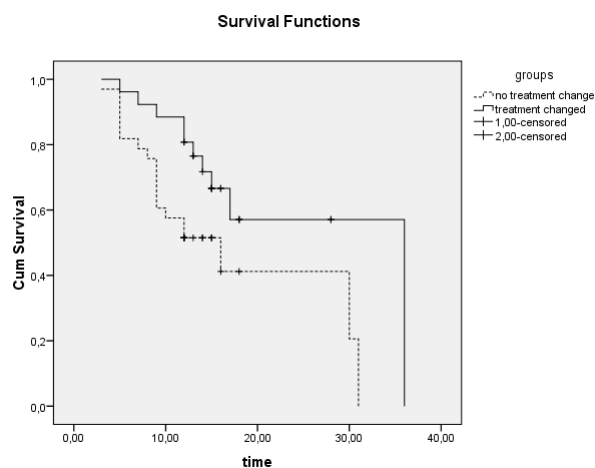
Medijane vremena preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) među pacijentima sa normalnim i patološkim nalazom FDG PET/CT su bile 15 (raspon 8-36) i 12.5 (raspon 3-30) meseci, respektivno. Log-rank test, u okviru analize preživljavanja primenom Kaplan-Meier metode, je pokazao statistički značajnu razliku između vremena preživljavanja pacijenata sa pozitivnim i negativnim nalazom FDG PET/CT ispitivanja (Log-rank test; $p=0,007$). Međutim, nije uočena statistički značajna razlika u vremenu PFS preživljavanja između pacijenata kod kojih je FDG PET/CT-om dijagnostikovano loko-regionalni recidiv, odnosno udaljene metastaze (Log-rank test; $p=0,324$) (Slika 8A).

U nastavku analize, evaluirali smo efekat promene terapije, bazirane na nalazima FDG PET/CT ispitivanja, na vremena preživljavanja bez progresije bolesti. Nakon isključenja iz analize pacijenata kod kojih nije planirana nikakva terapija ni pre niti posle PET/CT snimanja, ($n=10$), zatim pacijenata koji su nakon PET/CT snimanja podvrgnuti samo palijativnom lečenju ($n=4$), kao i pacijenata kod kojih PET/CT nije menjao plan lečenja, ali oni nisu dalje lečeni zbog lošeg kliničkog statusa ($n=2$), ukupno 56 pacijenata je bilo uključeno u ovu analizu. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe: pacijenti kod kojih PET/CT rezultat nije

uticao na promenu plana lečenja (grupa 1; n=33), i pacijenti kod kojih je PET/CT nalaz doveo da uvođenja nove terapije ili promene planiranog terapijskog protokola (grupa 2; n=26). Medijane vremena preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u grupama 1 i 2 su iznosile 12 (raspon 3-30) i 15 meseci (raspon 5-36), respektivno, i ova razlika je dostigla staističku značajnost (Log-rank test; $p=0,037$) (Slika 8B).



A



B

Slika 8. A. Kaplan-Meier analiza vremena preživljavanja bez progresije kod pacijenata sa normalnim FDG PET/CT nalazom u komparaciji sa pacijentima sa nalazom loko-regionalnog recidiva i stadijuma III i IV rekurentnog kolorektalnog karcinoma na FDG PET/CT; B. Kaplan-Meier analiza vremena preživljavanja bez progresije kod pacijenata bez promene terapije na osnovu FDG PET/CT nalaza u komparaciji sa pacijentima kod kojih je FDG PET/CT doveo do izmene terapijskog plana

4.6.2. Uticaj rezultata FDG PET/CT snimanja i vrednosti tumorskih markera na prognozu bolesti kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

U nastavku istraživanja ispitivan je uticaj rezultata FDG PET/CT snimanja i vrednosti tumorskih markera na prognozu bolesti kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. U ovaj deo studije je bilo uključeno 35 pacijenata sa operisanim primarnim karcinomom kolorektuma, koji su u sklopu postoperativnog praćenja podvrgnuti FDG PET/CT snimanju. Rezultat FDG PET skena, kao i vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 su posmatrani kao potencijalni faktori rizika za pojavu progresije bolesti tokom praćenja od najmanje 24 meseca.

Progresija bolesti je primećena kod 16/35 pacijenata tokom perioda praćenja. Kod 12 pacijenata progresija je uočena imidžing studijama (*imaging follow-up*), dok je u 4 slučaja progresija bolesti utvrđena na osnovu kliničko-laboratorijskih podataka (troje bolesnika je umrlo usled osnovne bolesti, dok je kod jednog pacijenta registrovan izrazit porast vrednosti tumorskih markera). Faktori koji mogu uticati na pojavu progresije bolesti i biti povezani sa prognozom kod ovih pacijenata su prikazani u Tabelama 11 i 12. Ovi faktori su uključeni u univarijantnu i multivarijantnu Cox-ovu regresionu analizu.

Tabela 11. Demografski, biohemijski i imidžing faktori sa potencijalnim uticajem na pojavu progresije bolesti (Univarijantna Cox-ova regresiona analiza)

Univarijantna Cox-ova regresiona analiza			
Varijabla	HR	95% CI	P
Godine starosti	0,94	0,35-2,53	0,907
Pol	2,95	0,94-9,18	0,063
CEA	1,34	0,50-3,58	0,558
CA 19-9	2,56	0,95-6,90	0,063
MR	1,61	0,56-4,65	0,376
FDG PET/CT	4,81	0,64-36,52	0,128
Promena plana lečenja na osnovu PET/CT	0,30	0,09-1,06	0,062

HR: odnos rizika; CI: interval poverenja; CEA: karcino-embriogeni antigen ; CA 19-9: Karbohidratni antigen; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija

Tabela 12. Demografski, biohemijski i imidžing faktori sa potencijalnim uticajem na pojavu progresije bolesti (Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza)

Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza			
Varijabla	HR	95% CI	P
Godine starosti	1,50	0,43-5,26	0,528
Pol	6,02	1,41-25,76	0,016*
CEA	1,14	0,33-3,90	0,834
CA 19-9	4,81	1,54-15,01	0,007*
MR	0,91	0,23-3,52	0,889
FDG PET/CT	6,71	0,72-62,63	0,095
Promena plana lečenja na osnovu PET/CT	0,15	0,03-0,71	0,017*

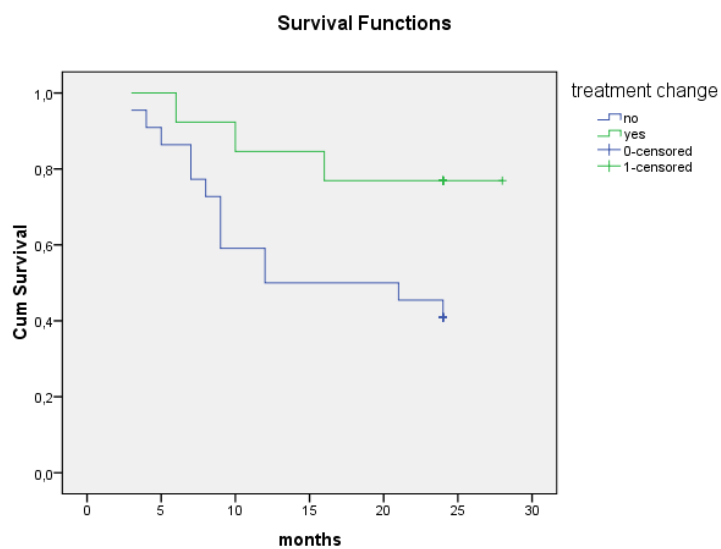
HR: odnos rizika; CI: interval poverenja; CEA: karcino-embriogeni antigen; CA 19-9: Karbohidratni antigen; MR: Magnetna rezonanca; FDG PET/CT: Fluor-18-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija;

* p<0.05

Univarijantna analiza nije pokazala postojanje povećanog rizika za pojavu progresije bolesti za bilo koji od navedenih faktora.

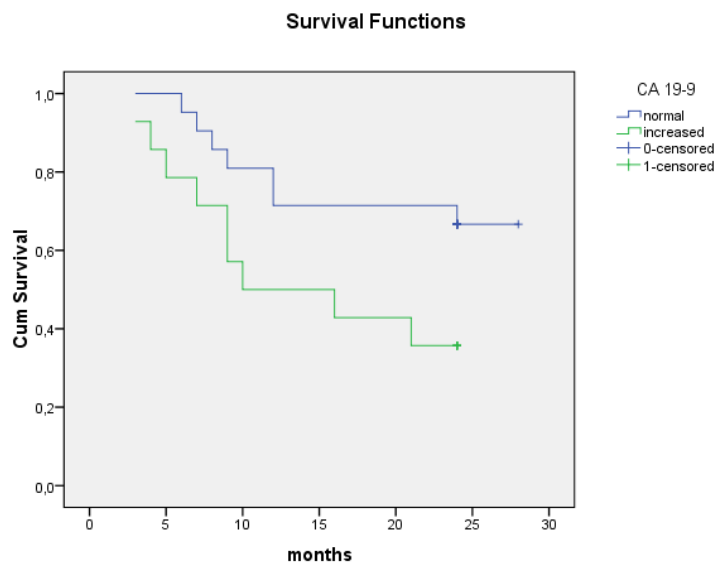
Kada su svi potencijalni faktori rizika za razvoj progresije bolesti uključeni u multivarijantnu regresionu analizu, uočeno je da statistički značajno veći rizik za progresiju bolesti postoji kod pacijenata sa povećanim vrednostima CA 19-9 u serumu (HR 4,81; CI95%: 1,54 – 15,01; p=0,007), kao i pacijenata muškog pola (HR 6,02; CI95%: 1,41 – 25,76; p=0,016). Pored toga, uticaj promene terapije na osnovu rezultata FDG PET/CT je primenom ove analize dostigao statističku značajnost, ukazujući na značajno manji rizik za progresiju kod pacijenata kod kojih je prvobitna odluka o terapiji promenjena na osnovu FDG PET/CT rezultata (HR 0,15; CI95%: 0,03 – 0,71; p=0,017).

Medijane vremena preživljavanja bez progresije bolesti (*progression-free survival times*) kod pacijenata sa i bez promena terapije nakon FDG PET/CT snimanja su iznosile 24 i 18 meseci, respektivno. Kaplan-Meier analiza, uz korišćenje Log rank testa, je pokazala statistički značajno duže vreme preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata kod kojih je terapijski plan promenjen na osnovu FDG PET/CT nalaza u poređenu sa onima kod kojih prvobitni plan daljeg tretmana nije menjan (p=0,046) (Slika 9).



Slika 9. Kaplan-Meier analiza vremena preživljavanja bez progresije bolesti između grupa pacijenata sa promenom plana lečenja na osnovu FDG PET/CT nalaza u poređenju sa grupom pacijenata bez promene terapije

Vreme preživljavanja bez progresije bolesti je bilo kraće kod pacijenata sa povećanim vrednostima CA19-9 u serumu u vreme FDG PET/CT snimanja u poređenju sa pacijentima sa normalnim vrednostima ovog tumorskog markera, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (Kaplan-Meier, Log rank test; $p=0,051$) (Slika 10).



Slika 10. Kaplan-Meier analiza vremena preživljavanja bez progresije bolesti između grupa pacijenata sa normalnim vrednostima CA 19-9 u poređenju sa pacijentima sa povišenim vrednostima CA 19-9 u krvi

5. DISKUSIJA

Rezultati dobijeni u prvom delu istraživanja, obavljenom na 75 pacijenata u je ispitivana dijagnostička vrednost i performanse FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma su pokazali visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost hibridne vizualizacione metode FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma kod naših pacijenata, nakon operacije primarnog tumora. Takođe pokazana je visoka specifičnost ovog funkcionalno-morfološkog snimanja u identifikaciji lokalnog recidiva bolesti.

Naši rezultati u pogledu senzitivnosti i dijagnostičke tačnosti FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma se slažu sa rezultatima drugih studija [179]. Jedna meta-analiza je naglasila najveću dijagnostičku tačnost FDG PET/CT u detekciji recidiva ove bolesti, uprkos tome što se MDCT smatra vizualizacionom metodom izbora u postoperativnom praćenju i detekciji recidiva kod pacijenata operisanih od primarnog karcinoma debelog creva [180,181]. Ovde treba naglasiti da su pojedine studije pokazale da kombinovana primena PET/MR u hibridnim vizualizacionim uređajima novije generacije, može imati još veću senzitivnost u detekciji kako lokalnog recidiva, tako i udaljenih metastaza kolorektalnog karcinoma, pre svega u jetri, kada se uporedi sa standardnim PET/CT uređajima [182]. Ukupna specifičnost FDG PET/CT u prvoj fazi našeg istraživanja je bile nešto veća od 80%. I ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima drugih autora, kao i sa obimnom meta-analizom Nemačkog instituta za kvalitet i efikasnost u zdravstvenoj zaštiti o primeni FDG PET/CT u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma [183]. U prvom delu ovog istraživanja, obavljenom na 75 pacijenata u kome smo ispitivali dijagnostičku vrednost i performanse FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, prikazali smo visoku specifičnost u identifikaciji lokalnog recidiva bolesti, sa samo dva slučaja lažno-pozitivnih nalaza usled inflamatornih promena, uz takođe visoku senzitivnost i tačnost u detekciji udaljenih metastatskih recidiva bolesti, što je takođe u skladu sa rezultatima drugih autora [183].

U nastavku ispitivanja dijagnostičke snage i dodatne vrednosti FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, učinili smo evaluaciju značaja i mogućnosti ove metode u identifikaciji metastaza u jetri kod pacijenata sa operisanim primarnim kolorektalnim karcinomom. Radi dobijanja preciznije informacije o sposobnosti kombinovanog funkcionalno-morfološkog FDG PET/CT imidžinga, na 73 pacijenta koji su ispunjavali kriterijume učinjeno je i poređenje dijagnostičkih performansi sa MDCT-om, što je bio jedan od ciljeva našeg istraživanja. Naši rezultati su pokazali visoku senzitivnost,

specifičnost i dijagnostičku tačnost FDG PET/CT u detekciji metastatskih recidiva kolorektalnog karcinoma u jetri, sa značajno većom senzitivnošću i tačnošću u poređenju sa MDCT-om.

Kao što je ranije u tekstu navedeno, MDCT se i dalje smatra standardnom dijagnostičkom procedurom u postoperativnom praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, i većina preporuka vodećih svetskih udruženja uključuje redovnu primenu MDCT tokom postoperativnog perioda [156,157]. Međutim, FDG PET/CT sve više postaje imidžing modalitet izbora u cilju detekcije recidiva bolesti, sa najvećom dijagnostičkom tačnošću koja je potvrđena u mnogim studijama [180,181]. Pored toga, treba naglasiti da su studije pokazale da se FDG PET/CT može smatrati najsenzitivnijom dijagnostičkom metodom kada se, pored detekcije aktivne bolesti u jetri, radi i o detekciji ekstra-hepatičke forme bolesti [179,184]. Ovde treba istaći da ovakvu sposobnost FDG PET/CT ne pokazuje samo u slučaju kolorektalnog karcinoma, veća da su slične karakteristike u detekciji recidiva potvrđene i u obolelih od drugih vrsta malignih oboljenja [185].

Kada je reč o identifikaciji metastaza karcinoma debelog creva u jetri, trenutno se najsenzitivnijom metodom u ovoj oblasti smatra magnetna rezonanca. Dijagnostička sposobnost ove vizualizacione metode je naročito povećana primenom jetra-specifičnih kontrastnih sredstava, koja su opisana ranije u tekstu [186,187]. Međutim, neke druge studije su pokazale sličnu senzitivnost MR imidžinga i FDG PET/CT u detekciji lezija jetre [188]. Ono što izdavađa FDG PET/CT u odnosu na konvencionalne dijagnostičke metode je mogućnost detekcije metastatske bolesti ređe lokalizacije, kao što je masivna tumorska tromboza portne vene [189].

Sa druge strane, treba ukazati i na druge rezultate koji nisu pokazali takvu nadmoć hibridnog imidžinga u odnosu na konvencionalne radiološke dijagnostičke metode. Jedna sistematska analiza Maffione i saradnika je pokazala nižu senzitivnost FDG PET/CT u poređenju sa kontrastnim MDCT-om i MR imidžingom, uz ipak veću specifičnost [190]. Za razliku od navedenih studija, naši rezultati u ovom delu istraživanja su pokazali statistički značajno veću senzitivnost FDG PET/CT u detekciji metastaza u jetri kod pacijenata sa operisanim primernim tumorom debelog creva, u poređenju sa kontrastnim MDCT-om (83,3% prema 60%).

U jednoj sistematskoj analizi, koja je uključivala i ekonomsku evaluaciju primene različitih dijagnostičkih metoda u praćenju 362 pacijenta sa kolorektalnim tumorom, pre svega u vizualizaciji metastaza u jetri, procenjene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti FDG PET/CT u pacijent-baziranim analizama su iznosile od 87%-100%, odnosno između 75%-

100%, sa prosečnim vrednostima za senzitivnost od 91%, odnosno specifičnost od 76% [191]. U istoj studiji, senzitivnost i specifičnost kontrastnog CT ispitivanja su iznosile između 75%-98% i 25%-100%, respektivno [191]. Uprkos tome što je naše ispitivanje potvrdilo superiornost FDG PET/CT u odnosu na kontrastni MDCT, senzitivnost FDG PET/CT dostignuta u našoj studiji je manja nego u navedenoj sistematskoj analizi, pre svega zbog većeg broja lažno-negativnih nalaza. Ovo se može objasniti i neuobičajenom, cističnom prezentacijom lezija u jetri kod dva pacijenta, koje na PET snimku nisu pokazivale povišen metabolizam glukoze, te su smatrane benignim promenama. Ipak, usled ubrzanog rasta navedenih promena, oba pacijenta su podvrgnuta hirurškom lečenju u daljem toku, te su potvrđeni metastatski depoziti.

U ovom delu našeg istraživanja, rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika specifičnost (95.3% prema 88.4%). U svakom slučaju, ovo je u skladu sa rezultatima objavljenim i u drugim studijama [184]. Razlog tome se može pronaći i u malom broju lažno-pozitivnih nalaza, jer je jedan od kriterijuma za učešće u studiji, i uopšte za izvođenje FDG PET/CT snimanja u našoj ustanovi taj da je proteklo najmanje tri meseca od bilo kakvog hirurškog lečenja. To značajno umanjuje procenat inflamatornih/postoperativnih promena koje mogu biti uzrok lažno-pozitivnih nalaza.

Slaganje rezultata različitih preoperativnih i postoperativnih vizualizacionih metoda, uključujući i FDG PET/CT sa intraoperativnim nalazom kod pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri, je bilo predmet ispitivanja u studiji koju su sprovedli Bonanni i saradnici. Oni su pokazali dobru korelaciju nalaza FDG PET/CT skena sa rezultatima pato-histološkog ispitivanja, kao i veoma dobru korelaciju nalaza PET skena sa stadijumom metastatske bolesti, određenim po kriterijumima AJCC/UICC. Jedini dijagnostički modalitet koji je pokazao bolju korelaciju sa intra-operativnim pato-histološkim nalazom u ovoj studiji je bio intra-operativni ultrazvuk, koji ipak predstavlja invazivnu metodu koju je moguće primeniti samo tokom operativnog lečenja [192]. U ovom delu našeg istraživanja, među 18 pacijenata sa pato-histološki potvrđenim metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri, rezultat FDG PET/CT skena je bio potvrđen u 15 slučajeva.

Dijagnostičke sposobnosti FDG PET/CT smo ispitivali i u trećem delu našeg istraživanja, koje je uključilo ukupno 35 pacijenata. U ovoj specifičnoj studiji smo pored ispitivanja dijagnostičke moći FDG PET/CT, učinili i poređenje sa dijagnostičkim karakteristikama magnetno-rezonatnog imidžinga. Rezultati našeg istraživanja su pokazali veću dijagnostičku tačnost i senzitivnost FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, u poređenju sa MR.

Kao što je već navedeno, dijagnostička sposobnost FDG PET/CT u postoperativnom praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je potvrđena u većem broju studija [190,193]. Za razliku od rezultata objavljenih od strane Gade i saradnika, koji su ukazivali na veću specifičnost FDG PET/CT u vizualizaciji i identifikaciji recidiva kolorektalnog karcinoma u poređenju sa MR [194], naši rezultati su pokazali veću senzitivnost FDG PET/CT u odnosu na MR (92,6% prema 75%), sa samo dva zabeležena lažno-negativna nalaza. U ova dva slučaja aktivna rekurentna bolest je uočena u naknadnom kliničkom i imidžing praćenju uprkos inicijalno negativnom nalazu FDG PET/CT. Zabeležena su i dva lažno-pozitivna nalaza, gde je na osnovu nalaza FDG PET/CT skena posumnjano na lokalni recidiv i metastazu u jetri, za koje je kasnije potvrđena benigna etiologija, nakon biopsije i pato-histološkog ispitivanja.

Kao što je više puta navedeno, preporučeno praćenje pacijenata nakon operacije karcinoma debelog creva obuhvata redovne kontrastne CT preglede grudnog koša, abdomena i karlice, kao i redovno određivanje serumskih koncentracija tumorskog markera CEA [156]. Pored toga, vodeća udruženja preporučuju i primenu rekto/kolonoskopije radi pouzdane detekcije intraluminalnih recidiva bolesti. U velikom broju slučajeva detekcija ekstraluminalnih recidiva, kao i diferencijacija postoperativnih promena i pravog recidiva se može postići samo primenom imidžing testova, gde je metoda izbora MR pregled abdomena i karlice, prema mišljenju nekih autora [195], dok istovremeno drugi naglašavaju ulogu FDG PET/CT, pre svega zbog pouzdane detekcije metastaza u limfnim čvorovima [165].

U slučajevima kada se tokom postoperativnog praćenja pacijenata sa operisanim karcinomom debelog creva posumnja na prisustvo metastaza u jetri, dijagnostičke metode koje se najčešće primenjuju, pored redovnih kontrola kontrastnim CT-om, su MR i FDG PET/CT, pre svega radi odluke o daljem tretmanu ovih pacijenata [156]. Da li će biti primenjen FDG PET/CT, koji je više „pacijent-specifičan“, s obzirom na tehniku snimanja „celog tela“ (*whole-body imaging*), te postoji veća mogućnost detekcije udaljenih, ekstra-hepatičnih lokalizacija bolesti (ili sinhronih tumora), ili će se primeniti MR snimanje, koje, kao „organ-specifična metoda“ može bolje vizualizovati i preciznije okarakterisati lezije u jetri, naročito uz primenu jetra-specifičnih kontrastnih sredstava, zavisi od različitih faktora, kao što su materijalni troškovi, dostupnost ili ustaljeni dijagnostički protokoli u različitim institucijama [156].

U ovom delu istraživanja obavili smo i iscrpno ispitivanje na bazi pojedinačnih lezija detektovanih primenom FDG PET/CT i MR, kod pacijenata uključenih u studiju. U ovoj, lezija-baziranoj studiji, naši rezultati su takođe pokazali veću senzitivnost FDG PET/CT u

poređenju sa MR (83,1% vs 70,3%). Treba istaći da se ovi rezultati ne slažu u potpunosti sa rezultatima drugih studija [190], iako pojedini autori ukazuju na veću senzitivnost kombinovane primene PET skena i kontrastnog CT-a, za razliku od nisko-doznog CT-a bez kontrasta koji se rutinski koristi u PET/CT snimanju, što je slučaj i u našoj ustanovi [196]. Većina lezija uočenih primenom FDG PET/CT snimanja kod pacijenata uključenih u naše istraživanje je tokom naknadnog praćenja i ispitivanja potvrđeno kao recidivi, odnosno depoziti aktivne osnovne bolesti. Petnaest lezija uočenih na PET skenu, koje su bile suspektne na recidiv kolorektalnog karcinoma, nije potvrđeno naknadnim ispitivanjem (tri loko-regionalna recidiva, pet lezija u jetri i sedam limfnih čvorova), dok ukupno 14 stvarnih lokalizacija recidiva karcinoma nije uočeno na PET/CT snimcima (lažno-negativne lezije), i to 8 lezija u jetri, tri u plućima, jedna u nadbubrežnoj žlezdi, jedna u abdominalnom limfnom čvoru i jedna u ilijačnoj kosti.

Sa druge strane, broj lezija detektovanih primenom MR snimanja regiona abdomena i male karlice, sa uključivanjem baza pluća u polje snimanja, je bio manji u poređenju sa brojem detektovanih lezija na FDG PET/CT snimcima (53 prema 84), uključujući i lažno-pozitivne lezije. Pored toga, treba naglasiti da je i broj nedetektovanih („promašenih“) lezija bio veći u MR studijama (21 prema 14). Ovde takođe treba istaći da tokom MR studija nisu evaluirani srednji i gornji delovi pluća i medijastinuma, već samo baze pluća, koje su inače najčešće mesto metastaziranja većine karcinoma, uključujući karcinom debelog creva [197], dok je primenom FDG PET/CT uočeno ukupno četiri lezije u ovim regijama. U istoj studiji je pokazano da karcinomi rektuma češće metastaziraju u pluća, u poređenju sa karcinomima kolona [197]. Ovo ukazuje na jednu od najznačajnijih prednosti FDG PET/CT kao dijagnostičke metode snimanja „celog tela“.

Studija Oh i saradnika [198] je pokazala podjednaku senzitivnost FDG PET/CT i magnetno-rezonatnog imidžinga jetre sa primenom jetra-specifičnog kontrastnog sredstva (gadoksetične kiseline) u detekciji većih lezija u jetri (promera >2cm), uz značajno veću senzitivnost kontrastnog MR imidžinga u detekciji manjih lezija u jetri (promera <2cm). U našoj studiji promer lezija, uključujući i lezije u jetri, nije uziman u obzir pri određivanju senzitivnosti ovih dijagnostičkih metoda, uz naglasak da je broj lezija u jetri koje nisu detektovane na PET, odnosno na MR snimcima bio sličan (8 prema 10).

Glavni ciljevi hibridnog imidžinga u onkologiji jesu precizna i što ranija detekcija lezija, kao i određivanje stadijuma i stepena raširenosti aktivne bolesti, što je slučaj i kod evaluacije pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Sve se to čini sa ciljem optimizacije dalje terapije i produžavanja vremena preživljavanja, kako preživljavanja bez bolesti i bez

progresije bolesti (*disease-free survival* i *progression-free survival*), tako i ukupnog preživljavanja (*overall survival*). Pokazano je da je PET/CT najpouzdanija i najznačajnija dijagnostička metoda po pitanju uticaja na preoperativni tretman bolesnika sa karcinomom rektuma [199]. Klinička istraživanja ukazuju na to da praćenje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom primenom PET/CT ispitivanja više od jednom tokom postoperativnog perioda dovodi do uvođenja novih terapijskih protokola i procedura u oko 35% slučajeva, odnosno do promene prethodno planiranog lečenja u oko 30% pacijenata [200]. Autori ističu da su negativni nalazi ponavljanih PET/CT ispitivanja tokom praćenja posle hirurškog lečenja povezani sa dužim preživljavanjem bolesnika [200].

Zbog svega prethodno navedenog, u narednom delu istraživanja bavili smo se uticajem rezultata FDG PET/CT nalaza na dalji tretman i terapiju naših pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, pre svega na odluke o promeni terapijskog plana, planiranog pre FDG PET/CT ispitivanja. Treba istaći da odluka o daljem lečenju naših pacijenata nije donošena samo na osnovu FDG PET/CT nalaza, već je bila bazirana na rezultatima svih učinjenih dijagnostičkih modaliteta, kliničko-laboratorijskih pokazatelja, kao i na osnovu zdravstvenog stanja i motivisanosti pacijenata. U svakom slučaju, naši rezultati su pokazali da je rezultat FDG PET/CT ispitivanja imao uticaj na promenu terapije kod oko 40% naših pacijenata. U prvoj fazi ovog specifičnog istraživanja, obavljenoj na 75 pacijenata, uočili smo da je najveći uticaj PET/CT na promenu odluke o terapiji bio prisutan u slučajevima lokalnog recidiva bolesti (oko 80%). Jedna novija meta-analiza je pokazala da FDG PET/CT utiče na odluku o daljem lečenju kod oko jedne četvrtine pacijenata sa operisanim kolorektalnim karcinomom (vrednosti prikazane u studijama su bile u rasponu između 15%-42%), pre svega u smislu odbacivanja ranije odluke o operativnom lečenju i/ili modifikacije planiranog hirurškog pristupa [190].

U ovom delu istraživanja smo pokazali da čak i kod većeg procenta ispitanika dolazi do promene režima terapije, a razlog tome najpre može biti heterogenost našeg uzorka (u smislu stadijuma rekurentne bolesti) i veće incidence ekstra-hepatičke forme bolesti, koja je najčešći uzrok promene odluke o terapiji. Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, FDG PET/CT je dokazano veoma značajna dijagnostička metoda, sa velikom ulogom u ponovnom određivanju stadijuma bolesti (*restaging*), optimizaciji tretmana, koja utiče na prevenciju obavljanja nepotrebnih, opsežnih hirurških intervencija u oko trećine pacijenata [201], što smo takođe pokazali i istakli u ovom delu istraživanja.

U pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri, koji su bili uključeni u naše istraživanje, treba naglasiti da je FDG PET/CT nalaz uticao na promenu tretmana u

24.1% pacijenata. Ovi rezultati se skoro u potpunosti slažu sa rezultatima objavljenim u meta-analizi Lu i saradnika [202]. Promene odluke o tretmanu su najčešće obuhvatale odustajanje od planiranog hirurškog rešavanja metastaza u jetri, najčešće zbog detekcije ekstra-hepatičke diseminacije bolesti, kao što je i ranije u tekstu navedeno. Često je razlog promene plana terapije bilo otkrivanje PET/CT-om novonastalih metastaza u jetri, koje nisu bile detektovane MDCT-om, na osnovu čega je postavljena indikacija za novu hiruršku intervenciju, što potvrđuje značajnu ulogu i dodatnu vrednost funkcionalno-morfološkog imidžinga kod sumnje na metastaze kolorektalnog karcinoma u jetri.

Prognostička i prediktivna uloga FDG PET/CT kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je bila predmet velikog broja studija i istraživanja, ali uglavnom sa akcentom na preoperativnu primenu sa predikcijom ishoda nakon operacije. Jedna sistematizovana revijalna studija Kruga i saradnika je ukazala da je funkcionalno-morfološki imidžing, u vidu FDG PET/CT ispitivanja pre operacije, veoma značajan prediktor ukupnog preživljavanja, ali da ne može da predvidi vreme pojavljivanja recidiva, odnosno rekurentne bolesti kod ovih pacijenata [203]. Preuzimanje FDG u metastatskim depozitima kolorektalnog karcinoma pre primene bilo kakvog tipa terapije može da predvidi ishod oboljenja, bez obzira na tip kasnije primenjene terapije, i to u smislu da pacijenti kod kojih postoji izrazito pojačano preuzimanje FDG u lezijama, tj. da pokazuju znatno povišen metabolizam glukoze, imaju redukovano vreme ukupnog preživljavanja [204].

Sa druge strane, u jednoj studiji autori su objavili rezultate koji pokazuju da kvantitativni parametri dobijeni analizom PET/CT snimaka mogu biti nezavisni prediktori patološkog kompletnog odgovora na terapiju [205]. Slično, totalni metabolički volumen tumora (MTV) i niska ukupna glikoliza lezije (TLG), kao noviji kvantitativni PET parametri koji se koriste u onkološkim ispitivanjima, su u slučajevima karcinoma rektuma, kada govorimo o primarnoj tumorskoj leziji, dokazani kao odlični prediktori preživljavanja. Pokazana je značajna povezanost niskih vrednosti ovih parametara sa boljom prognozom i dužim preživljavanjem bez recidiva [206].

U retrospektivnoj studiji koja je skoro objavljena, autori su prikazali rezultate koji sugeriraju da nivo potrošnje glukoze na mestu anastomoze u crevima nakon 13 ± 3 meseci posle kompletne resekcije primarnog tumora debelog creva, izražena kao SUVmax, značajno doprinosi predikciji događaja kao što su *de novo* postavljena dijagnoza udaljenih metastaza karcinoma, kao i kancerom-uzrokovana smrt [207]. Navedeno ukazuje da se semi-kvantitativna analiza FDG PET/CT studija može koristiti za identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom za recidiv, odnosno kraćim vremenom preživljavanja [207]. Iako smo se u

prvom delu našeg istraživanja, sprovedenim na 75 pacijenata, fokusirali na prognostičku ulogu postoperativnih FDG PET/CT studija, nismo u ispitivanje uključivali uticaj semi-kvantitativnih parametara, kao što je SUVmax detektovanih lezija. Sa druge strane, treba istaći deficitaran broj studija koje se uopšte bave prognostičkim značajem nalaza FDG PET/CT ispitivanja u postoperativnom periodu.

Kvantitativne analize studija drugih imidžing modaliteta, kao što je dubina tumorske invazije određena konvencionalnim MR snimanjem, ili difuzijski koeficijent (*apparent diffusion coefficient* - ADC), određen na difuzijskim MR sekvencama, su takođe pokazale izuzetan prediktivni i prognostički kapacitet ovih parametara kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, u smislu procene odgovora na terapiju i preživljavanje bez recidiva [208,209]. Drugi autori, međutim, prikazuju rezultate koji naglašavaju da se ni PET ni MDCT, ne mogu koristiti kao pouzdane metode radi predikcije kompletnog odgovora ne hemoradioterapiju u slučajevima lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma [210].

Jedna multi-centrična prospektivna studija bavila se ispitivanjem prognostičkog značaja dodatnih lezija uočenih na FDG PET/CT studijama pacijenata sa recidivima kolorektalnog karcinoma, u odnosu na konvencionalni imidžing [211]. Autori su pokazali kraće vreme preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata sa dodatnim mestima aktivnog osnovnog oboljenja, u odnosu na pacijente kod kojih primenom FDG PET/CT ispitivanja nisu uočene nove, dodatne lezije [211]. Slično tome, naše ispitivanje je pokazalo da su pacijenti sa dijagnostikovanom III i IV stadijumom rekurentnog kolorektalnog karcinoma na FDG PET/CT skenu, imali lošiju prognozu sa redukovanim vremenom preživljavanja bez progresije, u poređenju sa pacijentima sa samo loko-regionalnim recidivom na FDG PET/CT-u, potvrđujući ranije zaključke da pacijenti sa višim stadijumima bolesti predstavljaju rizičniju grupu za ranije širenje bolesti, progresiju i kancerom-uzrokovanu smrt. Pored toga, bolja prognoza bolesti je primećena kod pacijenata kod kojih je plan lečenja promenjen nakon FDG PET/CT ispitivanja, odnosno na osnovu rezultata hibridnog imidžinga, sugerirajući sposobnost PET/CT da na najbolji način precizira dalje terapijske procedure u poređenju sa standardnim vizualizacionim modalitetima, što je u skladu sa rezultatima i zaključcima drugih renomiranih autora [211].

Kao što je već navedeno, prognostička uloga preoperativnog FDG PET/CT je veoma dobro poznata i dokazana u većem broju studija, i češće je bila predmet istraživanja u odnosu na postoperativni PET/CT [203]. Pokazano je da preoperativni PET parametri, SUVmax i Δ SUV, određeni nakon primene neoadjuvantne hemoradioterapije predstavljaju značajne prediktore preživljavanja bez progresije, kao i ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa

lakolano uznapređivalim karcinom rektuma, kao i u slučajevima pacijenata sa metastazama kolorektalnog karcinoma u jetri [203,212]. Značaj i uloga FDG PET/CT učinjenog nakon operacije primarnog tumora debelog creva, tj.tokom ranog postoperativnog praćenja, u proceni efekata primenjenog lečenja, odnosno u predikciji ishoda lečenja i prognozi oboleljenja, nije u potpunosti istražena i objašnjena. Iz tog razloga, u našem istraživanju poseban akcenat je stavljen na potencijalnu ulogu FDG PET/CT u predikciji ishoda bolesti. Sa jedne strane ispitivan je uticaj samog rezultata FDG PET/CT ispitivanja, i to da li ima ili nema recidiva bolesti, koji je stadijum rekurentne bolesti ukoliko recidiva ima, ali i drugih uticaja FDG PET/CT studija, pre svega da li je na osnovu nalaza došlo do promene planirane terapije. U prvom delu našeg istraživanja, obavljenom na 75 pacijenata, uočena je bolja prognoza bolesti kod pacijenata sa negativnim PET/CT nalazom u poređenju sa pacijentima sa pozitivnim nalazom. Uočena je bolja prognoza u slučajevima loko-regionalnih recidiva u poređenju sa onima kod kojih je PET/CT-om dijagnostikovana diseminovana bolest. U kasnijoj fazi istraživanja, gde je poređen prognostički značaj FDG PET/CT, MR i tumorskih markera, koja je obavljena na 35 ispitanika, istaknut je povoljan prognostički uticaj promene terapije na osnovu nalaza FDG PET/CT snimanja. Treba naglasiti da nema studija koje su se do sada na ovakav način bavile prognostičkim značajem postoperativnih FDG PET/CT studija kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom.

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je i poređenje dijagnostičkih performansi i prognostičkog značaja imidžing dijagnostičkih metoda, FDG PET/CT i MR, sa tumorskim markerima koji se primenjuju u dijagnostici i praćenju kolorektalnog karcinoma, CEA i CA 19-9. Kao što je u tekstu ranije navedeno, u našem istraživanju sprovedenom na 35 pacijenata, FDG PET/CT je pokazao veću dijagnostičku tačnost i senzitivnost od MR u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma. Međutim, u poređenju sa biohemijskim markerima, funkcionalno-morfološki imidžing je pokazao značajno veću senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost u našem istraživanju. Redovno određivanje serumskih koncentracija CEA predstavlja neizostavan deo praćenja svih pacijenata nakon operacije kolorektalnog karcinoma, čak i kada je vrednost ovog markera bila u referentnim granicama pri otkrivanju primarnog tumora [156]. Uprkos tome što je senzitivnost ovog tumorskog markera u detekciji recidiva kolorektalnog tumora potvrđena u većem broju studija, ona ipak u mnogome zavisi od gornje granice referentnih vrednosti, gde primena manjih graničnih vrednosti povećava senzitivnost, ali umanjuje specifičnost ovog markera, jer je poznato da se granično povećane vrednosti mogu uočiti pri postojanju pojedinih inflamatornih oboljenja [213]. U našoj studiji, za gornju granicu normalnih vrednosti serumske koncentracije CEA koristili smo vrednost od 5.0 ng/ml

za pušače, odnosno 3.5 ng/ml za nepušače. U tim uslovima, CEA je pokazao umerenu senzitivnost u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma. Serumske koncentracije CEA su bile povišene u oko 50% naših pacijenata sa pozitivnim PET nalazom, što je u potpunosti u skladu sa objavljenim rezultatima drugih autora [214]. Pored toga, treba dodati da u analizama prognostičkog značaja pojedinih kliničko-demografskih faktora kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, odnosno povezanosti sa rizikom od pojave progresije bolesti, CEA nije pokazao značajan prognostički potencijal u našoj studiji.

Drugi tumorski marker, koji se nešto ređe primenjuje u praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom jeste CA 19-9, koji je pokazao veću senzitivnost u slučajevima karcinoma žučnih puteva i karcinoma pankreasa [215]. Bez obzira na to, većini naših pacijenata je, u sklopu praćenja nakon operacije primarnog tumora debelog creva određivana serumska koncentracija ovog tumorskog markera. Stoga smo se, u jednom delu našeg istraživanja bavili i potencijalnom ulogom ovog markera, kako u sposobnosti detekcije recidiva kolorektalnog karcinoma, tako i prognostičkim kapacitetom. U analizi, koja je obuhvatila 35 pacijenata, CA 19-9 je pokazao nisku senzitivnost (nešto ispod 50%), značajno manju u poređenju sa imidžing dijagnostičkim modalitetima, što je u skladu sa rezultatima drugih studija, obavljenih na velikim kohortama ispitanika [216].

U nastavku ispitivanja, ispitivali smo prognostički značaj serumskih koncentracija CA 19-9 u postoperativnom periodu kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Iako uloga ovog antigena kao markera recidiva bolesti nije bila impresivna u našoj studiji, kako je ranije u tekstu navedeno, ipak je pokazano da povećane vrednosti CA 19-9 predstavljaju značajan prediktor većeg rizika od pojave progresije bolesti tokom postoperativnog praćenja naših ispitanika. Slične rezultate su u svojoj studiji objavili i Abe i saradnici [217], pokazujući da kobinovana elevacija vrednosti CEA i CA 19-9 predstavlja značajan prediktor za pojavu recidiva oboljenja i za redukovano vreme preživljavanja bez recidiva, dok su normalne vrednosti CA 19-9 predstavljale nezavistan prediktor dužeg ukupnog preživljavanja. U našoj studiji, normalne vrednosti CA19-9 u vreme obavljanja FDG PET/CT snimanja su bile povezane sa dužim vremenom preživljavanja bez progresije bolesti, mada ova korelacija nije distigla statističku značajnost. Postoperativne vrednosti serumskih koncentracija CEA i CA 19-9 mogu koristiti kao indikatori kada je optimalno vreme učiniti FDG PET/CT ispitivanje, što je i potvrđeno u retrospektivnoj analizi Wasserberg-a i saradnika [168]. Ipak, ova konstatacija zahteva potvrdu i u prospektivnoj analizi, što je učinjeno u našoj studiji.

Kao najvažnija ograničenja učinjenog istraživanja možemo navesti relativno mali uzorak ispitanika. Iako je u studiju inicijalno uključen veći broj pacijenata, koji su u sklopu

postoperativnog praćenja nakon resekcije kolorektalnog karcinoma upućeni na FDG PET/CT snimanje u Nacionalni PET centar Kliničkog centra Srbije, broj ispitanika uključen u sledeće faze istraživanja je manji, jer nisu svi ispitanici ispunjavali kriterijume za ulazak u sve faze ispitivanja. Pored malog broja ispitanika, treba navesti i heterogenost našeg uzorka. Tu pre svega treba istaći širok opseg variranja stadijuma primarne bolesti u vreme resekcije, različit terapijski pristup pre i nakon resekcije primarnog tumora, kao i veoma širok raspon perioda proteklog od operacije primarnog tumora do FDG PET/CT ispitivanja. Kao jedan od najznačajnijih ograničenja studije moramo istaći činjenicu da pato-histološko ispitivanje uzoraka dobijenih putem biopsije ili hirurškog lečenja, nije učinjeno kod svih pacijenata nakon FDG PET/CT ispitivanja. U tom smislu, provera rezultata FDG PET/CT snimanja, odnosno poređenje sa „zlatnim standardom“ u tim slučajevima nije bila moguća. Taj nedostatak je nadomešten relativno dugim periodom praćenja, gde je učinjeno kompletno kliničko, laboratorijsko i imidžing praćenje svih pacijenata uključenih u studiju, uključujući i kontrolne FDG PET/CT skenove kod određenog broja pacijenata. Na taj način su dobijeni adekvatni podaci na osnovu kojih je bila omogućena provera dijagnostičkih sposobnosti FDG PET/CT nalaza, kao primarnog cilja ovog istraživanja, ali i prognostička i prediktivna vrednost ovog funkcionalno-morfološkog dijagnostičkog modaliteta.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu iznetih rezultata može se zaključiti sledeće:

1. FDG PET/CT, kao funkcionalno-morfološki dijagnostički modalitet, predstavlja senzitivnu metodu u postoperativnom praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Rezultati ove studije su pokazali da ova metoda ima visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost u detekciji i identifikaciji recidiva kolorektalnog karcinoma, kao i u određivanju stadijuma rekurentne bolesti nakon resekcije primarnog tumora (*restaging*). Rezultati prikazani u prvom delu studije su pokazali da je specifičnost FDG PET/CT naročito visoka u detekciji loko-regionalnog recidiva kolorektalnog karcinoma.

2. U poređenju sa konvencionalnim vizualizacionim dijagnostičkim metodama, kontrastnom multi-detektorskom kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, koje predstavljaju metode koje su znatno češće implementirane u procesu evaluacije i praćenja pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, FDG PET/CT je u ovom istraživanju pokazao bolje dijagnostičke karakteristike i sposobnosti. Naime, FDG PET/CT je pokazan kao metoda veće senzitivnosti i dijagnostičke tačnosti u komparaciji sa MR, kako u pacijent-baziranim analizama, tako i u analizama baziranim na pojedinačnim lezijama. Specifičnosti ove dve metode u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma su u ovoj studiji bile približno slične.

3. Kada je reč o poređenju dijagnostičkih sposobnosti FDG PET/CT i MDCT, to je učinjeno na nivou vizualizacije i identifikacije metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri. I u ovom delu ispitivanja FDG PET/CT ispitivanje se pokazalo kao superiorna imidžing metoda u poređenju sa MDCT, sa statistički značajno većom senzitivnošću i dijagnostičkom tačnošću. Specifičnost FDG PET/CT u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri kod ispitivanih pacijenata je bila veća u odnosu na specifičnost postignutu primenom MDCT.

4. Rezultati istraživanja su pokazali da su povećane vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 postojale u oko 50% pacijenata uključenih u ovo istraživanje kod kojih je rezultat FDG PET/CT ispitivanja ukazivao na postojanje recidiva kolorektalnog karcinoma. Dijagnostičke sposobnosti CEA i CA 19-9 u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma su bile veoma ograničene, i poređenjem sa vizualizacionim dijagnostičkim metodama, pre svega sa FDG PET/CT uočena je superiornost imidžing studija u identifikaciji mesta recidiviranja i stepena proširenosti rekurentnog kolorektalnog karcinoma.

5. Analizom protokola lečenja pacijenata uključenih u ovo istraživanje, kao i poređenjem planiranog lečenja pre FDG PET/CT snimanja i sprovedene terapije nakon

dobijanja rezultata FDG PET/CT ispitivanja, pokazano je da je ova dijagnostička metoda uticala na promenu plana lečenja u više od trećine pacijenata.

6. Kada se govori o prognostičkoj ulozi FDG PET/CT u postoperativnom praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, dobijeni rezultati su pokazali da vizualizacija zona sa povišenim metabolizmom glukoze, odnosno detekcija recidiva kolorektalnog karcinoma ukazuje na lošu prognozu kod ovih pacijenata i predviđa kraće vreme preživljavanja. To se pre svega odnosi na pacijente kod kojih je na osnovu FDG PET/CT ispitivanja postavljena dijagnoza diseminovane rekurentne bolesti, kod kojih je značajno skraćeno vreme preživljavanja.

7. Sa druge strane, kao značaj prognostički faktor istakla se i odluka o promeni planirane terapije nakon dobijanja rezultata FDG PET/CT snimanja. Kao što je već navedeno, kod više od trećine pacijenata odluka o daljem tretmanu je promenjena na osnovu FDG PET/CT nalaza. To se pokazalo kao značajna odluka, jer se promena terapije pokazala kao faktor koji je značajno povezan sa smanjenim rizikom od pojave progresije bolesti tokom postoperativnog praćenja. Rezultati su pokazali da promena planirane terapije na osnovu FDG PET/CT nalaza dovodi do značajno produžavanja vremena preživljavanja bez progresije bolesti.

8. Na ovom mestu treba istaći i da su povišene vrednosti tumorskog markera CA 19-9, iako ograničenog kapaciteta u smislu detekcije recidiva kolorektalnog karcinoma, značajan prognostički faktor. Naime, povišene vrednosti CA 19-9 u vreme FDG PET/CT ispitivanja ukazuju na značajno povećan rizik od pojave progresije, i predviđaju kraće vreme preživljavanja bez progresije bolesti.

Na osnovu svega navedenog, može se zaključiti da FDG PET/CT, kao funkcionalno-morfološki dijagnostički modalitet, predstavlja senzitivnu i preciznu metodu u detekciji recidiva i određivanju stepena proširenosti kolorektalnog karcinoma, sa izuzetnim prognostičkim značajem. Dobijeni rezultati, koji pokazuju da primena FDG PET/CT ispitivanja i individualizacija i optimizacija terapijskog pristupa svakom pacijentu na osnovu FDG PET/CT nalaza dovode da smanjenja incidence progresije bolesti i produžavanja vremena preživljavanja, ukazuju na veliku korist od primene ove dijagnostičke metode u postoperativnoj evaluaciji pacijenata obolelih od karcinoma debelog creva.

7. LITERATURA

1. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016;7:105-14.
2. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*. 2011 October 14; 147: 275–92.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30 .
4. 4th European colorectal cancer days – prevention and skrining. Dostupno na: <http://www.crcprevention.eu>. Datum poslednjeg pristupa: 25.januar 2018.
5. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 2013. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2015.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence in 2012. Dostupno na: <http://globocan.iarc.fr>. Datum poslednjeg pristupa: 20.januar 2018.
7. National cancer institute: Surveillance, epidemiology, and end result program. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Dostupno na: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=6&pageSEL=sect_06_table.12.html. Datum poslednjeg pristupa:25.januar 2018.
8. Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* 2013;3:e003055.
9. Gill S, Berry S, Biagi J, Butts C, Buyse M, Chen E, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2011;18:S5-S10.
10. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5218–24.
11. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5:19-27.
12. Sieber OM, Heinemann K, Tomlinson IP. Genomic instability--the engine of tumorigenesis? *Nat Rev Cancer*. 2003;3:701-8.

13. De Filippo C, Luceri C, Caderni G, Pacini M, Messerini L, Biggeri A, et al. Mutations of the APC gene in human sporadic colorectal cancers. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1048-53.
14. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1269-77.
15. Lane DP, Benichou S: p53: oncogene or antioncogene? *Genes Dev* 1990; 4:1– 8.
16. Jung B, Doctolero RT, Tajima A, Nguyen AK, Keku T, Sandler RS, et al. Loss of activin receptor type 2 protein expression in microsatellite unstable colon cancers. *Gastroenterology.* 2004;126:654-9.
17. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, et al. Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: a cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Oncol.* 2009;27:4591-8.
18. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009;16:14-22.
19. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006;38:787-93.
20. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337–45.
21. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697–705.
22. Iacopetta B, Li WQ, Grieco F, Ruszkiewicz A, Kawakami K. BRAF mutation and gene methylation frequencies of colorectal tumours with microsatellite instability increase markedly with patient age. *Gut.* 2006;55:1213-4.
23. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6055-72. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6055.
24. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 916-32.

25. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-6
26. Harris R. *Global epidemiology of cancer*. Burlington, MA: Jones Bartlett; 2016.
27. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer* 2011; 63: 983-90.
28. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull* 1999; 55: 578-92.
29. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-78.
30. Giovannucci E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:725-31.
31. Lopez-Morra HA, Linn S, Tejada J, Ofori EA, Guzman LG, Sanivarapu S, et al. Sa1444 Does Insulin Influence the Risk of Colon Adenomas and Colorectal Cancer? a Multicenter Look At a Minority Population. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 79: AB214.
32. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16389-97.
33. Lipkin M, Reddy B, Newmark H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 545-86.
34. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
35. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25: 461–72.
36. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 24:vi64-72.
37. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Milne BJ, Price AB. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg*. 1981;68:846-9.
38. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJO, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1545–53.

39. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1539–51.
40. Weisenberg, E. TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition). PathologyOutlines.com. Dostupno na: [Http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html](http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html). Datum poslednjeg pristupa: 25. April 2018.
41. Tong LL, Gao P, Wang ZN, Song YX, Xu YY, Sun Z, et al. Is the seventh edition of the UICC/AJCC TNM staging system reasonable for patients with tumor deposits in colorectal cancer? *Ann Surg.* 2012;255:208-13.
42. Chen CS, Hsieh MC, Lai CC, Yeh CY, Chen JS, Hsieh PS, et al. Lead time of carcinoembryonic antigen elevation in the postoperative follow up of colorectal cancer did not affect the survival rate after recurrence. *Int J Colorectal Dis.* 2010:567-71.
43. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* 1965;122:467-81.
44. Moertel CG, O'Fallon JR, Go VL, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer.* 1986;58:603-10.
45. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Kitayama J, et al. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:e157-e163.
46. Sefrioui D, Blanchard F, Toure E, Basile P, Beaussire L, Dolfus C, et al. Diagnostic value of CA19.9, circulating tumour DNA and circulating tumour cells in patients with solid pancreatic tumours. *Br J Cancer* 2017;117:1017-25.
47. Lee DW, Im SA, Kim YJ, Yang Y, Rhee J, Na II, et al. CA19-9 or CEA Decline after the First Cycle of Treatment Predicts Survival in Advanced Biliary Tract Cancer Patients Treated with S-1 and Cisplatin Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2017; 49:807-15.
48. Yamashita S, Passot G, Aloia TA, Chun YS, Javle M, Lee JE, et al. Prognostic value of carbohydrate antigen 19-9 in patients undergoing resection of biliary tract cancer. *Br J Surg* 2017;104:267-277.
49. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16964-75.

50. Li L, Chen S, Wang K, Huang J, Liu L, Wei S, et al. Diagnostic Value of Endorectal Ultrasound in Preoperative Assessment of Lymph Node Involvement in Colorectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3485-91.
51. Mainenti PP, Cirillo LC, Camera L, Persico F, Cantalupo T, Pace L, De Palma GD, Persico G, Salvatore M. Accuracy of single phase contrast enhanced multidetector CT colonography in the preoperative staging of colo-rectal cancer. *Eur J Radiol* 2006; 60: 453-9.
52. Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1984; 71: 941-3.
53. Narayanan S, Kalra N, Bhatia A, Wig J, Rana S, Bhasin D, et al. Staging of colorectal cancer using contrast-enhanced multidetector computed tomographic colonography. *Singapore Med J*. 2014;55:660-6.
54. Nagata K, Endo S, Kudo SE, Kitanosono T, Kushihashi T. CT air-contrast enema as a preoperative examination for colorectal cancer. *Dig Surg* 2004; 21: 352-8.
55. Xu LH, Cai SJ, Cai GX, Peng WJ. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4654-9.
56. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996; 200:443-51.
57. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, Tyndall A, Hohmann J. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8502-14.
58. Hirai K, Yoshinari D, Ogawa H, Nakazawa S, Takase Y, Tanaka K, et al. Three-dimensional computed tomography for analyzing the vascular anatomy in laparoscopic surgery for right-sided colon cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 536-9.
59. Giusti S, Bucciante P, Castagna M, Fruzzetti E, Fattori S, Castelluccio E, Caramella D, Bartolozzi C. Preoperative rectal cancer staging with phased-array MR. *Radiat Oncol* 2012; 7:29 [PMID: 22390136 DOI: 10.1186/1748-717X-7-29]
60. Uçar A, Obuz F, Sökmen S, Terzi C, Sağol O, Sarıoğlu S, et al. Efficacy of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative local staging of rectal cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2013; 22: 42-8.

61. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2012; 9: 775-81.
62. Feng Q, Yan YQ, Zhu J, Xu JR. T staging of rectal cancer: accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MRI. *J Dig Dis* 2014; 15: 188-94.
63. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232: 335-46.
64. Gowdra Halappa V, Corona Villalobos CP, Bonekamp S, Gearhart SL, Efron J, Herman J, et al. Rectal imaging: part 1, High-resolution MRI of carcinoma of the rectum at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W35-W42.
65. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 34-43.
66. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371-7.
67. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006; 16: 972-80.
68. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:326-35. doi: 10.1002/jmri.226.
69. Kim YK, Lee YH, Kwak HS, Kim CS, Han YM. Detection of liver metastases: Gadoxetic acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol* 2010; 73: 131-6.
70. Song I, Kim SH, Lee SJ, Choi JY, Kim MJ, Rhim H. Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T2 weighted and PET/CT imaging. *Br J Radiol* 2012; 85: 577-86.

71. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2224-31.
72. Lin EC, Alavi A. *PET and PET/CT - A clinical guide*. 2nd ed. Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
73. Grassetto G, Capirci C, Marzola MC, et al. Colorectal cancer: prognostic role of ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Abdom Imaging* 2012; 37:575-9.
74. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med* 2007; 48:78S-88S
75. Hebertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol* 2008; 64:225-37
76. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:471-82.
77. Blake M, Slattery J, O'Connor O, Sahani D, Kalra M. PET-CT in colorectal carcinoma. In: *Clinical PET-CT in Radiology*. Shreve P, Townsend DW (eds). Springer Science+Business Media, LLC. NY, USA; 2011.
78. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med*.1979; 22:277-81.
79. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg*. 1995; 82:1297-9.
80. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *NEJM* 2001; 345:638-46.
81. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
82. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322:352-8.
83. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-49.
84. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, Minamimoto R, Hirata K, Tsurusaki M, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *J Med Sci*. 2017;79:527-43.

85. Schmitz RE, Alessio AM, Kinahan PE. The physics of PET/CT scanners. In: PET and PET/CT – A clinical guide, 2nd ed. Lin EC, Alavi A (eds). Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
86. Mason NS, Lin EC. Basics of fluorodeoxyglucose radiochemistry and biology. In: PET and PET/CT – A clinical guide, 2nd ed. Lin EC, Alavi A (eds). Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
87. Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C, et al. Differential diagnosis of parkinsonism with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 1998; 13:268-74.
88. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30:150-85.
89. Warburg O, Posener K, Negelein E. VIII. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 1924; 152: 129-69.
90. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do malignant cancers have high level of glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 891-9.
91. Izuishi K, Kato K, Ogura T, Kinoshita T, Esumi H. Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical targets for cancer therapy. *Cancer res* 2000; 60:6201.
92. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89:3-9.
93. Korn RL, Coates A, Millstine J. The role of glucose and FDG metabolism in the interpretation of PET studies. In: PET and PET/CT – A clinical guide, 2nd ed. Lin EC, Alavi A (eds). Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
94. Lin EC, Kinahan PE, Alavi A. The value of PET/CT. In: PET and PET/CT – A clinical guide, 2nd ed. Lin EC, Alavi A (eds). Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
95. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22:4357-68.
96. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998; 25:2046-53.

97. Lin EC, Alavi A. Oncologic PET by anatomical region. In: PET and PET/CT – A clinical guide, 2nd ed. Lin EC, Alavi A (eds). Thieme Medical Publishers, Inc. New York, USA; 2009.
98. Rapoport ED, Loft A, Berthelsen AK, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intra-operative confirmation. *Acta Radiol* 2007; 48:369-78.
99. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224:748-56.
100. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133:510-5.
101. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1491-4.
102. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT nad CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; 236:1011-9.
103. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284:228-43.
104. Bencherif B, Stumpf MJ, Links JM, Frost JJ. Application of MRI-based partial-volume correction to the analysis of PET images of mu-opioid receptors using statistical parametric mapping. *J Nucl Med* 2004; 45:402-8.
105. Allen-Auerbach M, Yeom K, Park J, Phelps M, Czernin J. Standard PET/CT of the chest during shallow breathing is inadequate for comprehensive staging of lung cancer. *J Nucl Med* 2006; 47:298-301.
106. O JH, Yoo I, Kim SH, Sohn HS, Chung SK. Clinical significance of small pulmonary with little or no ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48:15-21.
107. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med* 2001; 31:50-61.

108. Taira AV, Herfkens RJ, Gambhir SS, Quon A. Detection of bone metastases: assesment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology* 2007; 243:204-11.
109. Israel O, Goldberg A, Nachtigal A, Militianu D, Bar-Shalom R, Keidar Z, et al. FDG-PET and CT patterns of bone metastases and their relationship to previously administered annti-cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1280-4.
110. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, Lee J, Nakagami Y, Miyagi E, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET in detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1413-20.
111. Lin EC. „Straight line“ sign of diffuse peritoneal carcinomatosis on saggital PET FDG positron emission tomography images. *Clin Nucl Med* 2002; 27:735-6.
112. Graham MM. Is quantification necessary for oncological PET studies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:135-8.
113. Graham MM. Quantitation of PET data in clinical practice. In: *Clinical PET-CT in Radiology*. Shreve P, Townsend DW (eds). Springer Science+Business Media, LLC. NY, USA; 2011.
114. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evlaution of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995; 36:883-7.
115. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, Weber WA. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1471-8.
116. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004; 45:1519-27.
117. Lee JR, Madsen MT, Bushnell D, Menda Y. A treshold method to improve standardized uptake value reproducibility. *Nucl Med Commun* 2000; 21:685-90.
118. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Rak kolona i rektuma. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd, 2013.
119. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, Stergar H, Kuehl H, Schmidt J. et al. Diagnostic accuracy of colorectal staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA* 2006; 296:2590-600.
120. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Spread of colorectal cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001:1229-1230.

121. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, et al. Preoperative evaluation by whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000; 7:85-7.
122. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bosuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT and MR imaging – a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773-83.
123. Yeung JM, Kalff V, Hicks RJ, Drummond E, Link E, Taouk Y, et al. Metabolic response of rectal cancer assessed by 18-FDG PET following chemoradiotherapy is prognostic for patient outcome. *Dis Colon Rectum* 2011;54:518-25.
124. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg*. 1999;134:503-11.
125. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14:ii13-6.
126. Valls C, Andía E, Sánchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55-60.
127. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.
128. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A, et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:129-34.
129. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183-5.
130. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-7.
131. Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2002;27:550-5.

132. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, Kadavigere R, Blake M, Hahn PF, et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:239-46.
133. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;233:293-9.
134. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979;22:553-6.
135. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989;64:1418-21.
136. Shaffer K. Role of radiology for imaging and biopsy of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1999; 116:519S-522S.
137. McLoud TC, Boiselle PM. *Thoracic radiology: The requisites*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2010.
138. Lopez-Lopez V, Robles R, Brusadin R, López Conesa A, Torres J, Perez Flores D, et al. Role of 18F-FDG PET/CT vs CT-scan in patients with pulmonary metastases previously operated on for colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2018; 91:20170216.
139. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Value of PET/CT imaging for diagnosing pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58:1972-4.
140. Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1592-7.
141. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:272-8.
142. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, Mehanna Z, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol* 2012; 22:1479-87.
143. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:956-62.

144. Turk PS, Wanebo HJ. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer* 1993;71:4267-77.
145. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Nakamura T, Tanaka Y, Masuda T, et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer in patients followed for a minimum of ten years. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1362-6.
146. Cortet M, Grimault A, Cheynel N, Lepage C, Bouvier A, Faivre J. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. *Colorectal Dis* 2013; 15:1100-6.
147. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236:522-9.
148. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer?. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-71.
149. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence?. *Dis Colon Rectum* 2000; 44:1345-61.
150. Bouvet M, Milas M, Giacco GG, Cleary KR, Janjan NA, Skibber JM. Predictors of recurrence after local excision and postoperative chemoradiation therapy of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:26-32.
151. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, Hoos A, Guillem JG, Klimstra D, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006; 24:4078-84.
152. Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, Quintana GM, Garione XE, Telenta MT. Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:374-9.
153. Peparini N, Maturo A, Di Matteo FM, Mele R, Benedetti F, Di Matteo G. Long-term survival and recurrences after total nerve-sparing surgery for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006; 53:850-3.
154. Fichera A, Allaix ME. Paradigm-Shifting New Evidence for Treatment of Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18:391-7.
155. Young PE, Womeldorph CM, Johnson EK, Maykel JA, Brucher B, Stojadinovic A, et al. Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: current status and challenges. *J Cancer* 2014; 5:262-71.
156. National Institute for Health and Clinical Excellence. The Diagnosis and Management of Colorectal Carcinoma-Clinical Guideline CG131. NICE 2011; 1-186.

157. Romanus D, Weiser MR, Skibber JM, Ter Veer A, Niland JC, Wilson JL, et al. Concordance with NCCN Colorectal Cancer Guidelines and ASCO/NCCN Quality Measures: an NCCN institutional analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:895-904.
158. Pema PJ, Bennett WF, Bova JG, Warman P. CT vs MRI in diagnosis of recurrent rectosigmoid carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:256-61.
159. Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007;17:2044-54.
160. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF. et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
161. Titu LV, Nicholson AA, Hartley JE, Breen DJ, Monson JR. Routine follow-up by magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;243:348-52.
162. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232:815-22.
163. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:779-84.
164. Fiocchi F, Iotti V, Ligabue G, Pecchi A, Luppi G, Bagni B, et al. Contrast-enhanced MRI and PET-CT in the evaluation of patients with suspected local recurrence of rectal carcinoma. *Radiol Med* 2010; 115:906-19.
165. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R, et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009;19:1366-78.
166. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2009;18:15-24.
167. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of Tumor Recurrence in Patients With Colorectal Cancer and Elevated Carcinoembryonic Antigen Level: FDG PET/CT Versus Contrast-Enhanced 64-MDCT of the Chest and Abdomen. *Am J Roentgenol*. 2010;194:766-71.
168. Wasserberg N, Purim O, Bard V, Kundel Y, Gordon N, Groshar D, et al. Early postoperative 18F-FDG PET/CT in high-risk stage III colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2015; 40:e222-7.

169. Takakura Y, Ikeda S, Imaoka Y, Urushihara T, Itamoto T. An elevated preoperative serum carbohydrate antigen 19-9 level is a significant predictor for peritoneal dissemination and poor survival in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17:417-25.
170. Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K, Miyoshi A, Kitajima Y, Sato S, et al. Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2349-56.
171. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438-47; discussion 447-50.
172. Lin EC, Alavi A. Colorectal Cancer. In: Lin EC, Alavi A (eds). *PET and PET/CT – A clinical guide*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publisher, Inc; 2009; 212-219.
173. Moore HG, Guillem JG. Local therapy for rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82(5):967-81.
174. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, Chand M. FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence From Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med* 2016; 41:371-5.
175. Grassetto G, Capirci C, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Musto A, et al. Colorectal cancer: prognostic role of ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Abdom Imaging* 2012; 37:575-9.
176. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50:122S-150S.
177. Bystrom P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(6): 1057-61.
178. De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, Ferdinande L, Ceelen W, Mertens J, et al. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2012; 106(12):1926-33.
179. Kruse V, Cocquyt V, Borms M, Maes A, Van de Wiele C. Serum tumor markers and PET/CT imaging for tumor recurrence detection. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 97-104.

180. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1560-71.
181. Caglar M, Yener C, Karabulut E. Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2015;10:993-1002.
182. Yong TW, Yuan ZZ, Jun Z, Lin Z, He WZ, Juanqi Z Sensitivity of PET/MR images in liver metastases with advanced colorectal carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2011; 14: 264-8.
183. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Positron emission tomography (PET and PET/CT) in recurrent colorectal cancer. Executive summary of final report D06-01C, Version 1.0, 2012; 1-7.
184. Zhang Y, Feng B, Zhang GL, Hu M, Fu Z, Zhao F, et al. Value of 18F-FDG PET-CT in surveillance of postoperative colorectal cancer patients with various carcinoembryonic antigen concentrations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6608-14.
185. Bagni O, Filippi L, Pelle G, Scopinaro F. 18F-FDG PET/CT imaging of massive portal vein thrombosis from ileal adenocarcinoma. *Hell J Nucl Med* 2014; 17: 52-3.
186. Floriani I, Torr V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:19-31.
187. Morton KA, Clark PB. Diagnostic imaging nuclear medicine. 8th ed. Utah: Amirsys; 2007.
188. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scan compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg* 2011; 253: 666-71.
189. Mittal BR, Manohar K, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Singh G. The role of (18)F-FDG PET/CT in initial staging of patients with locally advanced breast carcinoma with an emphasis on M staging. *Hell J Nucl Med* 2011; 14: 135-9.
190. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 152-63.

191. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15: 1-175.
192. Bonanni L, de'Liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2014; 101: 613-21.
193. Yu T, Meng N, Chi D, Zhao Y, Wang K, Luo Y. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in detecting local recurrent colorectal cancer: a pooled analysis of 26 individual studies. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:443-51.
194. Gade M, Kubik M, Fisker RV, Thorlacius-Ussing O, Petersen LJ. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA. *Cancer Imaging* 2015; 15:11.
195. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances. *AJR* 2015; 205:w42-w55.
196. Jimenez Londono GA, Garcia Vicente AM, Sanchez Perez V, Jiménez Aragón F, León Martín A, Cano Cano JM, et al. ¹⁸F-FDG PET/contrast enhanced CT in the standard surveillance of high risk colorectal cancer patients. *Eur J Rad* 2014; 83:2224-30.
197. Augestad KM, Bakaki PM, Rose J, Crawshaw BP, Lindsetmo RO, Dørum LM, et al. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:734-44.
198. Oh JW, Oh SN, Choi JI, Choi MH, Yoo IR, Lee MA, et al. Does the gadoteric acid-enhanced liver MRI impact on the treatment of patients with colorectal cancer? Comparison study with ¹⁸F-FDG PET/CT. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8412071.
199. Schneider DA, Akhurst TJ, Ngan SY, Warriar SK, Michael M, Lynch AC, et al. Relative value of restaging MRI, CT and FDG PET scan after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 179-86.
200. Marcus C, Marshdeh W, Ahn SJ, Taghipour M, Subramaniam RM. ¹⁸F-FDG PET/CT and colorectal cancer: value of fourth and subsequent posttherapy follow-up scans for patient management. *J Nucl Med* 2015; 56:989-94.
201. Kochhar R, Liong S, Manoharan P. The role of FDG PET/CT in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Biomark* 2010; 7: 235-48.

202. Lu YY, Chen JH, Ding HJ, Chien CR, Lin WY, Kao CH. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18-FDG-PET or PET/CT. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 1127-33.
203. Krug B, Crott R, de Canniere L, D'Hondt L, Vander Borgh T. A systematic review of the predictive value of F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis* 2013; 15: e627-33.
204. de Geus-Oei LF, Wiering B, Krabbe PFM, Ruers TJ, Punt CJ, Oyen WJ. FDG-PET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 1650-5.
205. Kim JW, Kim HC, Park JW, Park SC, Sohn DK, Choi HS, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET-CT for tumour response in patients with locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1217-24.
206. Jo HJ, Kim SJ, Lee HY, Kim IJ. Prediction of survival and cancer recurrence using metabolic volumetric parameters measured by 18F-FDG PET/CT in patients with surgically resected rectal cancer. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 493-7.
207. Giacomobono S, Gallicchio R, Capacchione D, Nardelli A, Gattozzi D, Lettini G, et al. F-18 FDG PET/CT in the assessment of patients with unexplained CEA rise after surgical curative resection for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1699-705.
208. Cho SH, Kim SH, Bae JH, Jang YJ, Kim HJ, Lee D, et al. Prognostic stratification by extramural depth of tumor invasion of primary rectal cancer based on the Radiological Society of North America proposal. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1238-44.
209. Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D, Abtahi SM, Hahn PF, Harisinghani M. Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clin Radiol* 2013; 68: e524-31.
210. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, Yeung HW, Gollub MJ, et al. Neither FDG-PET nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013; 258: 289-95.
211. Scott AM, Gunawardana DH, Kelley B, Stuckey JG, Byrne AJ, Ramshaw JE, et al. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with

- recurrent colorectal cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2008; 49: 1451-7.
212. Xia Q, Liu J, Wu C, Song S, Tong L, Huang G et al. Prognostic significance of 18F-FDG PET/CT in colorectal cancer patients with liver metastases: a meta-analysis. *Cancer Imaging* 2015; 15:19.
213. Nicholson BD, Shinkins B, Mant D. Blood measurement of carcinoembryonic antigen level for detecting recurrence of colorectal cancer. *JAMA* 2016; 316:1310-11.
214. Huang YY, Lee PI, Liu MC, Chen CC, Huang KC, Huang AT. A general cutoff level combined with personalized dynamic change of serum carcinoembryonic antigen can suggest timely use of FDG PET for early detection of recurrent colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2015; 40:e465-9.
215. La Greca G, Sofia M, Lombardo R, Latteri S, Ricotta A, Puleo S, et al. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol* 2012;18:4150-5.
216. Okamura R, Hasegawa S, Hida K, Hoshino N, Kawada K, Sugihara K, et al. The role of periodic serum CA19-9 test in surveillance after colorectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol* 2017;22:96-101.
217. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, et al. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *J Surg Res* 2016; 205:384-92.

Spisak skraćenica korišćenih u disertaciji

ADC – Difuzijski koeficijent (eng. Apparent diffusion coefficient)

AJCC – Američki udruženi komitet za kancere (eng. American Joint Committee on Cancer)

CA 19-9 – Karbohidratni antigen 19-9

CEA – Karcino-embriogeni antigen

CI – Interval poverenja (eng. Confidence interval)

CT – Kompjuterizovana tomografija

DWI – Difuzijski imidžing (eng. Diffusion weighted imaging)

EUS – Endorektalni ultrazvuk (eng. Endorectal ultrasound)

FAP – Familijarna adenomatozna polipoza

FDG – Fluorodeoksiglukoza

FN – Lažno-negativni (eng. False-negative)

FP – Lažno-pozitivni (eng. False-positive)

GIST – Gastrointestinalni stromalni tumor

HNPCC – Hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom

HR – Odnos rizika (eng. Hazard ratio)

HRT – Hemoradioterapija

HT – Hemoterapija

HU – Haunsfieldove jedinice (eng. Hounsfield units)

IS – Intenzitet signala

LS – *Lynch*-ov sindrom

LVI – Limfovaskularna invazija

MBq – Megabekerel (jedinica za radioaktivnost)

MDCT – Multidetektorska kompjuterizovana tomografija

MIP – Projekcije maksimalnih intenziteta (eng. Maximum intensity projection)

MMR - Sistem popravke neusklađenosti (eng. Mismatch repair system)

MR – Magnetna rezonanca

MSI – Mikrosatelitska nestabilnost (eng. Microsatellite instability)

MSS - Mikrosatelitska stabilnost (eng. Microsatellite stability)

MTV – Metabolički volumen tumora

NCCN – Nacionalna mreža za borbu protiv raka (eng. The National Cancer Care Network)

NICE - Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (eng. The National Institute for Health and Care Excellence)

NPV – Negativna prediktivna vrednost

OS – Ukupno vreme preživljavanja (eng. Overall survival)

PET- Pozitronska emisiona tomografija

PET/CT - Pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom

PET/MR - Pozitronska emisiona tomografija sa magnetnom rezonancom

PFS – Vreme preživljavanja bez progresije (eng. Progression-free survival)

PNI – Perineuralna invazija

PPV – Pozitivna prediktivna vrednost

RT – Radioterapija

SUV – Standardizovana vrednost preuzimanja (eng. Standardized uptake value)

TLG – Ukupna glikoza lezije (eng. Total lesion glycolysis)

TN – Tačno-negativni (eng. True-negative)

TNM - Sistem klasifikacije malignih tumora (eng. Tumor-node-metastasis)

TP – Tačno-pozitivni (eng. True-positive)

UICC - Međunarodno udruženje za kontrolu kancera (eng. Union for International Cancer Control)

VOI – Volumen od interesa (eng. Volume of interest)

BIOGRAFIJA

Dr Strahinja Odalović rođen je 01.06.1981. u Prištini, gde je sa odličnim uspehom završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao školske 1999/2000 godine. Diplomirao je 04.07.2006. sa prosečnom ocenom tokom studija 9.63. Nakon osnovnih studija upisao je akademske specijalističke studije iz nefrologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu, koje je završio 2009. godine. Doktorske studije iz oblasti radiologije i nuklearne medicine upisao je školske 2011/12 godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Tema doktorske disertacija pod nazivom „Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom” odobrena je na sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 01.04.2014. Dr Odalović je zaposlen u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije u Beogradu od 2010.godine u svojstvu lekara specijaliste nuklearne medicine. Specijalističke studije iz nuklearne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu je završio 2014.godine. Trenutno je na završnoj godini specijalističkih studija iz radiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2015.godine učestvuje u izvođenju nastave iz nuklearne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu u svojstvu kliničkog asistenta.

Dr Strahinja Odalović je autor ili koautor 13 radova objavljenih u međunarodnim časopisima indeksiranim u JCR listi. U okviru teme doktorske disertacije objavljena su ukupno tri rada u časopisima na JCR listi, od kojih je dr Odalović prvi autor u dva rada, dok je u trećem radu prvi koautor. Dr Strahinja Odalović učestvuje u pisanju dva poglavlja udžbenika nuklearne medicine za studente osnovnih studija. Takođe, dr Odalović je angažovan na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, pod nazivom „Funkciono-morfološka ispitivanja različitih oboljenja i poremećaja konvencionalnim metodama nuklearne medicine i pozitronskom emisionom tomografijom“, redni broj 175018, u svojstvu istraživača saradnika.

Oženjen je i otac jednog deteta.

1. Izjava o autorstvu

Potpisani-a Strahinja Odalović
broj upisa RN-02/11

Izjavljujem

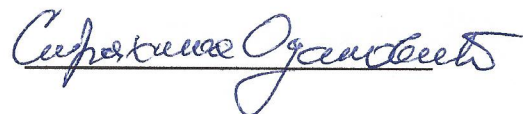
da je doktorska disertacija pod naslovom

„Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.2.2018.



2. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Strahinja Odalović

Broj upisa: RN-02/11

Studijski program: Radiologija i nuklearna medicina

Naslov rada: „Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom”

Mentor: prof.dr Vera Artiko

Potpisani Strahinja Odalović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.2.2018.



3. Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Značaj pozitronske emisione tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.2.2018.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od

strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. **Autorstvo – bez prerade.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.