



РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Горан Спиров

РАНА ПОСТОПЕРАТИВНА ПОЗИТРОНСКО-
ЕМИСИОНА ТОМОГРАФИЈА/
КОМПЈУТЕРИЗИРАНА ТОМОГРАФИЈА КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ
ВО СТАДИУМ III ОД БОЛЕСТА

Докторски труд

Скопје, 2022



РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ



„SS. CYRIL AND METHODIUS“ UNIVERSITY IN SKOPJE
FACULTY OF MEDICINE



Goran Spirov

EARLY POSTOPERATIVE POSITRON-EMISSION
TOMOGRAPHY/ COMPUTED TOMOGRAPHY IN
PATIENTS WITH STAGE III COLON CANCER

Doctoral Dissertation

Skopje, 2022

Ментор:

Проф. д-р Ники Матвеева

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Членови на комисијата за одбрана:

Проф. д-р Михаел Груневски

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Проф. д-р Ники Матвеева

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Проф. д-р Никола Јанкуловски

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Проф. д-р Ана Угринска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински Факултет

Датум на одбрана: 27.05.2022

Овој труд го посветуваат на сите оние кои ќе се одважат да вложат време и напор во обид да допринесат во развој на науката.

Содржина

АПСТРАКТ	III
ABSTRACT	V
ЛИСТА НА ТАБЕЛИ	VII
ЛИСТА НА ГРАФИКОНИ	IX
ЛИСТА НА СЛИКИ	X
1 ВОВЕД	1
1.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА.....	1
1.1.1 <i>Тренд на КРК</i>	3
1.1.2 <i>КРК во Р.С.Македонија</i>	4
1.2 ЕТИОЛОГИЈА НА КРК	5
1.3 РАНО ОТКРИВАЊЕ НА КРК	9
1.4 РИЗИК ФАКТОРИ	10
1.4.1 <i>Неменливи ризик фактори</i>	10
1.4.2 <i>Променливи ризик фактори</i>	15
1.5 КЛИНИЧКА СЛИКА НА КРК	17
1.6 ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ	18
1.6.1 <i>Иригографија</i>	18
1.6.2 <i>Ендоскопија</i>	18
1.6.3 <i>КТ колонографија</i>	19
1.6.4 <i>Останати методи</i>	19
1.7 ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ НА КРК	19
1.8 ЛЕКУВАЊЕ НА КРК.....	22
1.8.1 <i>Хируршко лекување на примарната лезија</i>	22
1.8.2 <i>Хемотерапија</i>	23
1.8.3 <i>Радиотерапија</i>	23
1.8.4 <i>Целна (таргет) и имуно терапија</i>	24
1.8.5 <i>Дополнителни третмани на метастатскиот КРК</i>	25
1.9 ¹⁸ ФДГ ПЕТ/КТ	25
1.10 ¹⁸ ФДГ ПЕТ/КТ КАЈ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ	26
1.10.1 <i>Детекција на примарна лезија</i>	26
1.10.2 <i>Одредување на стадиум</i>	26
1.10.3 <i>Следење на болеста</i>	27
1.10.4 <i>Детекција на рецидив</i>	27

1.10.5	Одговор на терапија.....	27
2	МОТИВ.....	28
3	ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА	30
4	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	31
4.1	ИЗБОР НА ИСПИТАНИЦИ СО ПРОТОКОЛ НА КЛИНИЧКО ПОСТАПУВАЊЕ	31
4.2	ПОДГОТОВКА И ИЗВЕДУВАЊЕ НА ПЕТ/КТ ПРЕГЛЕД.....	33
4.3	ТОЛКУВАЊЕ НА ПЕТ/КТ СКЕНОТ.....	35
4.4	СЛЕДЕЊЕ НА ИСПИТАНИКОТ	35
4.5	СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ.....	36
5	РЕЗУЛТАТИ.....	38
5.1	ГРУПА 1.....	53
5.2	ГРУПА 2.....	57
5.3	ГРУПА 3.....	59
5.4	ЦЕА ВО РЕФЕРЕНТНИ ГРАНЦИ	60
5.5	ПРИФАТ НА ¹⁸ ФДГ.....	61
5.6	АСОЦИЈАЦИЈА МЕЃУ ЛИЧНИТЕ И КЛИНИЧКО-БИОЛОШКИТЕ ПОДАТОЦИ СО ПОЈАВАТА НА РЕЦИДИВАНТНА БОЛЕСТ	64
6	ДИСКУСИЈА.....	68
7	ЗАКЛУЧОЦИ.....	78
8	ПРЕПОРАКИ И СУГЕСТИИ ЗА НАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА	79
9	РЕФЕРЕНЦИ.....	81
10	АНЕКС.....	101
10.1	АНЕКС 1 - ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ	101
10.2	АНЕКС 2 - СОГЛАСНОСТ ЗА УЧЕСТВО ВО СТУДИЈАТА	104

Апстракт

Вовед: Современиот пристап во следење на пациентите со колоректален карцином вклучува физикален преглед, колоноскопија, одредување на ЦЕА тумор маркер во крвта и КТ преглед. Сепак, постојат повеќе клинички сценарија кога дополнителните иследувања се неопходни. ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ е хибриден метод на визуелизација кој овозможува приказ на метаболизмот на ткивата и споредба со морфолошките карактеристики прикажани на КТ. Сè почесто се користи во одредување на стадиумот на болеста, реевалуација на стадиумот на болеста и следење на одговор на терапијата кај пациенти со малигно заболување.

ЦЕЛ: Целта на оваа студија е да ја утврди користа од ПЕТ/КТ прегледот во разрешување на клинички дилеми кои се јавуваат при следење на пациенти со колоректален карцином.

Материјал и метод: Студијата е ретроспективна проспективна и вклучува испитаници со колоректален карцином во стадиум III од болеста кај кои е направен постоперативен ПЕТ/КТ преглед поради сомнение за рецидивантна болест. Кај сите испитаници болеста се следи според општо прифатен протокол. Испитаниците се упатени на ПЕТ/КТ преглед од страна на онколог поради: 1. лезии детектирани со КТ, суспектни за локален рецидив/секундарен депозит, 2. пораст на нивото на ЦЕА во крвта со уреден наод од КТ или 3. клиничко сомнение за рецидивантна болест, но со уреден наод од КТ и ЦЕА тумор маркер во референтни граници. Користени фактори на исклучување во истражувањето се: синхроно / метахроно малигно заболување, како и неoadјувантна хемо или радиотерапија. Специјалист по нуклеарна медицина и радиолог вршат интерпретација на наодот од ПЕТ/КТ прегледот. Детектираната рецидивантна болест е потврдена со хистопатолошка анализа на примерок добиен од кор биопсија или со оперативен третман, КТ, МР или контролен преглед после завршен конзервативен третман. Контролен КТ или ПЕТ/КТ преглед се користи за потврда на негативен ПЕТ/КТ наод во период од 6-9 месеци. Во

истражувањето се пресметани 1. сензитивност, 2. специфичност, 3. позитивна и негативна предиктивна вредност, и 4. точност на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантната болест. Исто така, тестирано е постоење на поврзаност меѓу возраста и стадиумот на болеста со појавата на рецидивантна болест.

Резултати: Студијата вклучува вкупно 55 испитаници, на возраст од 56,8 години (опсег 27-81) од кои 33 (60%) се мажи. Според хистопатолошкиот наод 4 (7,3%) испитаници се во стадиум IIIA, 36 (65,5%) во стадиум IIIB и 15 (27,2%) во стадиум IIIC од болеста. На КТ идентификувани се лезии суспектни за локален рецидив/секундарен депозит кај 22 (40%) испитаници. Покачено ниво на ЦЕА е причина за ПЕТ/КТ преглед кај 14 (25,5%) испитаници. Клиничко сомнение за рецидивантна болест има кај 19 (34,5%) испитаници. ПЕТ/КТ детектирале рецидивантна болест кај 21 (38,2%) испитаници. Дополнително, на ПЕТ/КТ беа детектирани лезии кои сугерираа рецидивантна болест кај 6 (10,9%) испитаници, но понатамошните иследувања не го потврдија тоа. Сензитивноста, специфичноста, позитивната и негативната предиктивна вредност и точноста на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантната болест изнесуваат 90,9%, 78,8%, 74,1% , 92,8% и 83,6%, соодветно. Рецидивантна болест најчесто е детектирана во црн дроб, бел дроб, лимфни јазли и перитонеум. Резултатот од Хи-квадрат тестот покажа дека не постои статистички значајна разлика помеѓу возраста на испитаникот и/или стадиумот на болеста и појавата на рецидивантна болест.

Заклучок: ПЕТ/КТ може да се користи како ефикасна алатка за разрешување на дилеми кои се јавуваат во процесот на следење на пациенти со колоректален карцином. ПЕТ/КТ е супериорен метод споредено со КТ во детекција на рекурентна екстрахепатична болест кога постои клинички сомнеж за тоа. Исто така, ПЕТ/КТ е од корист при диференцирање на лезии детектирани на КТ, кога тие сами по себе не се конклузивни.

Клучни зборови: КТ, ПЕТ/КТ, карцином на колон, карцином на ректум, следење на пациенти со колоректален карцином, рецидивантен колоректален карцином

Abstract

Introduction: Current follow-up strategy of patients with colorectal cancer is based on physical examination, colonoscopy, blood level of carcinoembryonic antigen (CEA) and CT imaging. Nonetheless various clinical scenarios require further imaging. ¹⁸F₂FDG PET/CT is a hybrid imaging modality that identifies tissue metabolism and furthermore correlation with morphological CT findings. It is increasingly being used for staging, restaging and treatment monitoring for cancer patients.

Aim: The aim of this study is to determine whether PET/CT could resolve clinical dilemma that arise in standardized follow-up process in colorectal cancer patients.

Materials and methods: A retrospective prospective study of patients with stage III colorectal cancer who underwent postoperative PET-CT due to suspicion of recurrent disease. All the patients had standardized follow-up. Patients are referred to PET/CT examination by oncologist due to 1. equivocal findings on follow up CT, 2. unexplained CEA rise or 3. clinically suspicious colorectal cancer recurrence but normal level of CEA and no obvious abnormality on CT. Exclusion criteria are synchronous or metachronous cancer as well as any form of neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy. PET/CT exam is reported by nuclear medicine specialist and radiologist. Detected recurrent disease is confirmed by histopathological analyses of biopsy or surgical specimen, CT, MRI or follow up imaging after conservative treatment. Follow up CT or PET/CT within 6-9 months is requested to confirm the initial negative PET/CT findings. The diagnostic performance of PET/CT scans for recurrent CRC was evaluated by calculating the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy. Furthermore, association of patient age and disease stage with disease recurrence are evaluated, too.

Results: A total of 55 patients, median age 56,8 years (range, 27-81), 33 (60%) males are included. Pathological stage is IIIA, IIIB, and IIIC in 4 (7.3%), 36 (65.5%), and 15 (27.2%) patients, respectively. Equivocal CT findings are present in 22 (40%) patients. Elevated blood level of CEA is a sole reason for PET/CT in 14

(25.5%) patients. Clinically suspicious colorectal cancer recurrence is present in 19 (34,5%) patients. PET/CT detected recurrent disease in 21 (38.2%) patients. Furthermore, PET/CT findings in 6 (10,9%) patients suggest disease recurrence though follow up imaging did not confirm it. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting CRC recurrence are respectively: 90,9%, 78,8%, 74,1%, 92,8% and 83,6%. Recurrent disease was most often detected in liver, lung, lymph nodes and peritoneum. A chi-square test of independence showed that there was no significant association between age nor disease stage and disease recurrence.

Conclusion: PET/CT can be used as an efficient problem-solving tool in the follow up of colorectal cancer patients. It is an imaging method that exceeds CT performance in detecting extrahepatic recurrent disease whenever there is a clinically suspicion. Furthermore, it could help in differentiating equivocal findings on follow up CT.

Keywords: CT, PET/CT, colon cancer, rectal cancer, colorectal cancer follow up, colorectal cancer recurrence

Листа на табели

Табела 1 Најчестите наследни синдроми поврзани со КРК, инволвираните гени, и начинот/моделот на наследување.	12
Табела 2 Карактеристики на примарната лезија (Т) кај КРК според ТНМ класификацијата.	20
Табела 3 Раширеност на КРК во локорегионални лимфни јазли (Н) според ТНМ класификацијата.	20
Табела 4 Раширеност на КРК во други ткива и органи (М) според ТНМ класификацијата.	20
Табела 5 Стадиум на КРК според 8-мото издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC).	21
Табела 6 Параметри на скенирањето.	34
Табела 7 Дистрибуција на испитаниците во групи, прикажани според пол и возраст.	38
Табела 8 Дистрибуција на испитаниците според TNM и AJCC класификацијата на болеста.	42
Табела 9 Дистрибуција на испитаниците според типот на адјувантната терапија.	44
Табела 10 Приказ на нивото на гликемија, администрираната доза и SUVmax во црниот дроб.	47
Табела 11 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест.	48
Табела 12 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест, според локализацијата.	49
Табела 13 Детектирана рецидивантна болест со ПЕТ/КТ кај испитаници од Група 1 и корелација со КТ наодот.	54
Табела 14 Дистрибуција на детектираните лезии со КТ и ПЕТ/КТ и нивното совпаѓање според локализацијата, кај испитаниците од Група 1.	55
Табела 15 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест кај испитаници од Група 2.	57

Табела 16 Дистрибуција на детектираните лезии со ПЕТ/КТ преглед кај испитаниците од Група 2, според локализација.....	58
Табела 17 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест кај испитаници од Група 3	59
Табела 18 Дистрибуција на детектирани лезии со ПЕТ/КТ преглед кај испитаници од Групата 3, според локализација.....	60
Табела 19 Детектирана рецидивантна болест со помош на ПЕТ/КТ кога ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници.....	61
Табела 20 Прифат на ¹⁸ ФДГ во детектираните лезии според локализација..	62
Табела 21 Карактеристики на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест кај лица со КРК.	63
Табела 22 Карактеристики на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест според локализација.....	64
Табела 23 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според возраст.....	65
Табела 24 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според Т стадиумот.....	65
Табела 25 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според N стадиумот.....	66
Табела 26 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според стадиумот на болеста.....	67

Листа на графיקони

Графикон 1 Приказ на дистрибуцијата на вкупниот број на испитаници според пол и возраст.....	39
Графикон 2 Локализација на примарната лезија според возрасната група...	40
Графикон 3 Локализација на примарната лезија според пол.....	40
Графикон 4 Дистрибуција на испитаниците според локализацијата на примарната лезија.....	41
Графикон 5 Дистрибуција на испитаниците според пол и стадиумот на болеста.....	43
Графикон 6 Дистрибуција на испитаниците според возраст и стадиумот на болеста.....	43
Графикон 7 Дистрибуција на испитаниците со покачен тумор маркер, според пол и возраст.	45
Графикон 8 Дистрибуција на испитаниците со покачен тумор маркер според стадиумот на болеста.....	45
Графикон 9 TLR вредност на детектираните лезии според локализација.	62

Листа на слики

Слика 1	Прогресија од колоректален полип до канцер (9).....	6
Слика 2	Патиштата за развој на метастази (12).	7
Слика 3	37-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради покачена вредност на ЦЕА . За прв пат е идентификувана метастаза во хепар на контролен ПЕТ/КТ после 4 месеци.....	50
Слика 4	68-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради покачена вредност на ЦЕА . Детектирани се мултипни метастази на перитонеумот	51
Слика 5	46-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради покачена вредност на ЦЕА . Детектиран секундарен депозит во аортокавален лимфен јазол	51
Слика 6	60-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради клиничко сомнение за рецидивантна болест . Детектиран е секундарен депозит во лев хумерус	52
Слика 7	58-годишна испитаничка кај е индициран ПЕТ/КТ поради покачена вредност на ЦЕА . Се следи секундарен депозит во десен овариум	53
Слика 8	58-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ скен поради покачена вредност на ЦЕА . Се следи туморска лезија со малигни карактеристики во цекум	53
Слика 9	45-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради недиференцирана лезија во црниот дроб на КТ скен. На ПЕТ/КТ прегледот, метастазата во црниот дроб, со дијаметар под 10мм, не се визуелизира.	56
Слика 10	63-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ скен поради неспецифични болки во стомакот . Туморска лезија со малигни карактеристики е детектирана на ниво на анастомоза.	60

1 Вовед

Колоректалниот карцином (КРК) е сериозен јавноздравствен проблем пошироко во светот и кај нас, поврзан со геодемографските промени, социоекономските промени, промените во животната средина и неговата биогенетска дистрибуција. Свеста за КРК и тоа колку луѓето се запознаени со оваа болест, учеството во скрининг тестирањата за КРК, во голема мера зависат од местото на раѓање и местото на живеење на пациентите. Дополнително, засегнатата популација не е запознаена со потребата од скрининг тестирање за КРК, при што препораката од матичниот лекар е многу важна.

1.1 Епидемиологија

Севкупната оптовареност со рак, појавата на нови случаи и смртноста од рак, забрзано расте ширум светот. Проценети се вкупно 19,3 милиони нови случаи и 10,0 милиони смртни случаи од рак во светот за 2020 година (1).

Според податоците на Глобалната светска опсерваторија за рак, The Global Cancer Observatory, 2020, (2) инциденцата за двата пола во светот, во 2020 година, е највисока за Азија, со 49,3%; следува Европа, со 22,8% и Северна Америка, со инциденца од 13,3%. Морталитетот од рак во светот, во 2020 година, е највисоко проценет за Азија, со 58,3%; следуваат Европа со 19,6% и Латинска Америка и Карибите со 7,2%.

Една половина од сите нови случаи на рак вкупно, за двата пола, 49,3%, и 58,3% од сите смртни случаи од рак во светот, се во Азија, во 2020 година, со проценето население во обем од 59,5% од вкупното глобално население, истата година.

Европа со проценети 519.820 или 22,8% од вкупниот број нови случаи на рак и 244.824 или 19,6% од вкупниот број на смртни случаи од рак во светот, во 2020 година брои само 9,7% од вкупното светско население.

Фреквенцијата на заболување од сите видови рак вкупно е значително повисока кај мажите, со инциденца од 10.065.305 случаи или 222,0 на 100.000

мажи, отколку кај жените, со вкупен број од 9.227.4484 случаи или 186 на 100.000 жени во 2020 година, иако стапката во голема мера се разликува помеѓу регионите во светот (3).

Според локализација, најчести, во смисла на проценети нови случаи, во 2020 година се: ракот на дојка (со 2,26 милиони случаи), ракот на белите дробови (со 2,21 милион случаи) и ракот на колон и ректум (со 1,93 милиони случаи). Најчестите причини за смрт од рак во 2020 година се: ракот на белите дробови (со 1,80 милиони смртни случаи), ракот на колон и ректум (со 935.173 смртни случаи) и ракот на црниот дроб (со проценети 830.180 смртни случаи).

Податоците се преземени од Меѓународната агенција за истражување на ракот на Светската здравствена организација која учествува со GLOBOCAN и други бази како меѓународна интерактивна веб-заснована платформа на податоци, Global Cancer Observatory, во презентирање на податоците за ракот во светот (4).

Близу една третина од смртните случаи од рак вкупно, се должат на уживање тутун, висок индекс на телесна маса, консумација на алкохол, низок внес на овошје и зеленчук и недостиг на физичка активност (5).

Ракот на колон и ректум е меѓу најчестите неоплазми и меѓу неоплазмите со највисока смртност во светот. Неговата стапка на инциденца и стапка на смртност се очекува да растат и во следните декади. Стапките на инциденца и морталитет од колоректален карцином, КРК, значително се разликуваат во регионите ширум светот.

Глобално, КРК е трет најчесто дијагностициран рак, со 1.931.590 нови случаи или со 10% од сите нови случаи со рак во светот во 2020 година, после ракот на дојка (11,7%) и ракот на белите дробови (11,4%).

КРК, пак, е на втора позиција со 935.173 или со 9,4% смртни случаи од сите случаи на смрт од рак во 2020 година, по смртноста предизвикана од рак на белите дробови (18%). Петгодишната преваленца на КРК, за двата пола, за

2020 година, е проценета во опсег од 2,5% во Африка, 10,6% во Северна Америка, 29,2% во Европа до 49,9% во Азија.

1.1.1 Тренд на КРК

Поврзаноста помеѓу трендот на инциденца и смртност од КРК може да се карактеризира во три различни глобални категории. Првата категорија се состои од земји со среден HDI (human development index), (често познати како семи-периферни нации) како што се Бразил, Русија, Кина, Латинска Америка, Филипините и Балтичките земји, кои во изминатата декада се соочиле со раст како на инциденцата така и на морталитетот. Овие нации минуваат низ економска транзиција, што веројатно е причина за растот на инциденцата на КРК. Втората категорија се состои од нации со висок HDI, како Канада, Велика Британија, Данска и Сингапур, забележиле пораст на инциденцата, но опаѓање на смртноста, што се должи на подобрените можности за лекување. На крај, третата категорија нации исто со висок HDI, како САД, Исланд, Јапан и Франција, забележиле опаѓање и на морталитетот и на инциденцата поради успех и во превенцијата и во лекувањето (6). Сепак, глобално, подобрувањето на еднаквоста во здравствената заштита, подобрувањето во достапноста до медицинска нега и скрининг за КРК, особено во земјите со ограничени ресурси (т.е. со низок HDI) останува висок предизвик и цел (7).

КРК во светот, глобално, бележи инциденца од 19,5/100.000 и стапка на смртност од 9,0/100.000 население. Вкупната стапка на инциденца за КРК во светот кај мажите броеви 23,4/100.000 и 16,2/100.000 кај жените (3).

Глобално, инциденцата на КРК варира по региони повеќе од 6 пати, а смртноста близу 5 пати. Највисоките стапки на инциденца на КРК се бележат во Австралија и Нов Зеланд, Европа, Источна Азија и Северна Америка, а најниски стапки на инциденца се сретнуваат во Африка и Јужна и Централна Азија и Централна Америка.

Во САД, последните децении, се намалува инциденцата од КРК кај населението постаро од 50 години, додека кај лицата на возраст од 20-49 години стапката расте. Стапката на инциденца кај лицата на возраст од 20-49

години била 9,3/100.000 во 1975 година, додека во 2015 година е 13,7/100.000 население, што покажува промена од 47,31%. Стапката на инциденца на возраст од 50 и над 50 години бележи постојано опаѓање. Стапката на смртност е севкупно намалена, со најсигнификантно намалување во групата постара од 75 години (8).

Инциденцата на КРК расте со порастот на лошиот начин на исхрана и седентарниот начин на живеење во развиените земји. Сепак, успехот во лекувањето и раното дијагностицирање овозможуваат намалување на смртноста од оваа болест кај сите високоразвиени земји, а промената на стилот на живеење дури овозможува намалување на инциденцата во највисоко развиените земји.

1.1.2 КРК во Р.С.Македонија

Податоците за рак во Р.С.Македонија ги прибира, ги обработува и ги публикува Институтот за јавно здравје на Р.С.Македонија.

Регистарот за рак во Р.С.Македонија за 2020 година покажува дека бројот на новорегистрирани случаи заболени од рак во 2020 година броел вкупно 6 638 лица, од нив 3 556 мажи и 3 082 жени. Новооткриени, хистолошки докажани биле 227 мажи и 168 жени со рак на колон (C18), 42 мажи и 17 жени со рак на ректосигмоидниот спој (C19) и 177 мажи и 90 жени со рак на ректум (C20). Овие податоци се совпаѓаат со податокот дека глобално, ракот на КРК брои 10% од сите нови случаи на рак (9).

Бројот на вкупно умрени од рак во Р.С.Македонија во 2020 година бил 3913 (188,6/100.000), 2328(224,1/100.000) мажи, и 1585(153,1/100.000), жени. Умрени, биле 137(11,8/100.000) мажи и 98(9,9/100.000) жени со рак на колон (C18), 26(2,1/100.000) мажи и 11(1,1/100.000) жени со рак на ректосигмоидниот спој (C19) и 112(9,7/100.000) мажи и 67(6,9/100.000) жени со рак на ректум (C20).

Листата на десетте најчести новооткриени примарни локализации на рак во Р.С.М согласно МКБ10/3, за 2020 година вклучува рак на колон на четврта позиција со 395 новооткриени случаи и стапка од 19,04/100.000 население, и

рак на ректум на седма позиција, со 267 новооткриени случаи и стапка од 12,87/100.000 население.

Листата на десетте најчести новооткриени примарни локализации на рак во Р.С.Македонија кај мажите вклучува рак на колон, на четврта позиција, со 227 случаи и стапка од 21,8/100.000 мажи, и рак на ректум, на седма позиција со 177 случаи и стапка од 17,04/100.000 мажи.

Листата на десетте најчести новооткриени примарни локализации на рак во Р.С.Македонија кај жените вклучува рак на колон, на петта позиција, со 168 случаи и стапка од 16,2/100.000 жени и рак на ректум, на десета позиција со 90 случаи и стапка од 8,69/100.000 жени.

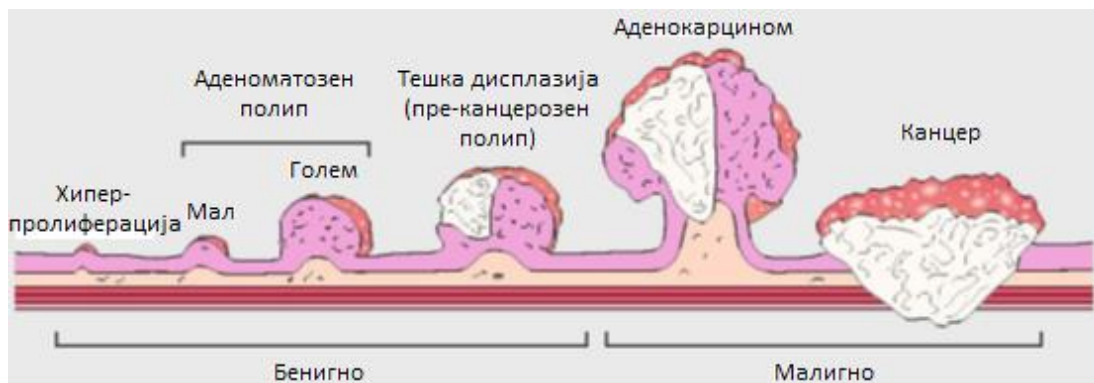
Регистарот за рак во Република Северна Македонија за 2020 година, покажува дека на листата за десетте најчести примарни локализации на рак кај умрени во Р.С.Македонија, по категории, се вклучени ракот на колон, на трета позиција, со 235 починати и стапка од 11,3/100.000 население, и ракот на ректум, на седма позиција, со 179 починати и стапка од 8,63/100.000 население.

Ракот на колон кај мажите е на четврта позиција со 137 починати и стапка од 13,9/100.000, а ракот на ректум, на петта позиција, со 112 умрени и стапка од 10,78/100.000. Кај жените, ракот на колон е на трета позиција со 98 умрени и стапка од 9,46/100.000; ракот на ректум е на девета позиција, со 67 умрени и стапка од 6,47/100.000.

1.2 Етиологија на КРК

КРК обично започнува со неканцерозна пролиферација на епителните клетки на мукозата. Овие израсатоци се познати како полипи; најчест е аденомот или полип кој потекнува од glandularните клетки, чија функција е да создаваат мукус кој го исполнува дебелото црево. Може да растат постепено 10-20 години пред да станат канцерогени. Само околу 10% од сите аденоми прогредираат во инвазивен канцер, иако ризикот од рак се зголемува како што расте полипот. Инвазивниот канцер кој потекнува од вакви полипи е познат како аденокарцином и чини 96% од сите КРКи (10).

Ракот произлегува кога некои клетки од епителот стекнуваат серија генетски или епигенетски мутации кои им даваат селективна предност. Со абнормално зголемена репликација и преживување, овие хиперпролиферативни клетки овозможуваат раст на бениген аденом, кој потоа може да се развие во карцином и да метастазира (Слика 1) (11).



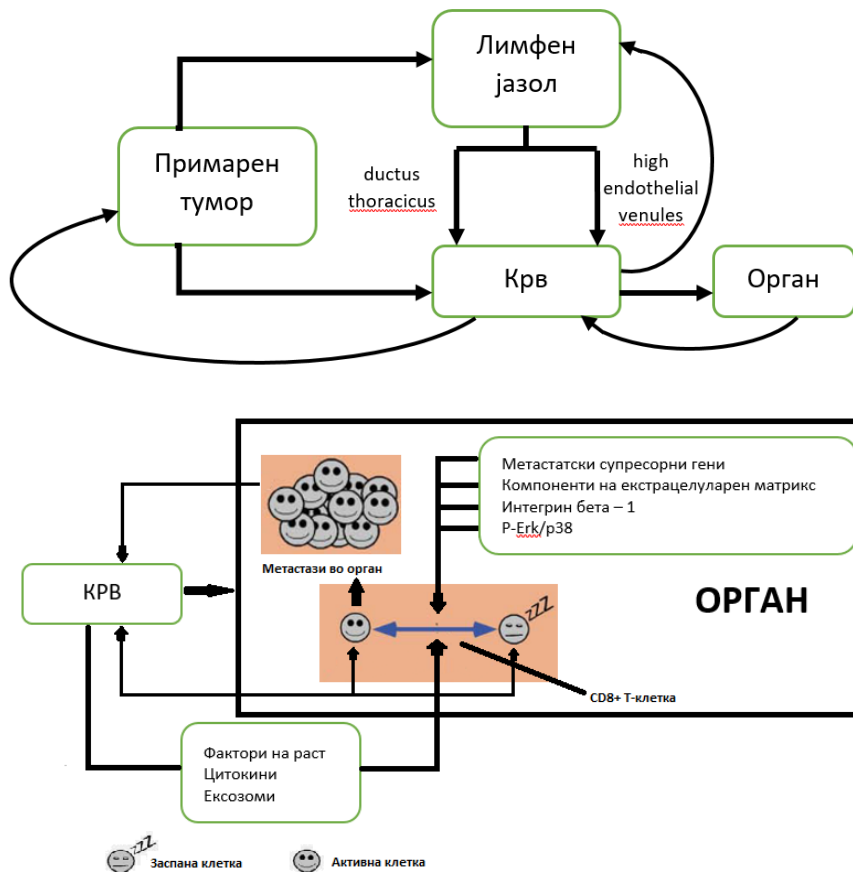
Слика 1 Прогресија од колоректален полип до канцер (9).

Најголемата демографска студија за анализа на хистолошкиот наод на КРК е заснована врз (1) истражување на податоците од регистрите за рак, the National Program of Cancer Registries (NPCR) и (2) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) програмата, што чини опфат на 88% од населението во САД. Студијата вклучува 522.630 микроскопски потврдени случаи на КРК дијагностицирани во периодот од 1998-2001 година. Резултатите покажуваат дека околу 96% од КРКи биле аденокарциноми, близу 2% биле други специфицирани карциноми (вклучувајќи ги карциноидните тумори), околу 0,4% биле епидермоидни карциноми и околу 0,08% биле саркоми. Пропорцијата на епидермоидни карциноми, муцин-продуцирачки карциноми и карциноидни тумори била поголема кај жените(10).

КРКи кои растат во сидот на колонот или ректумот можат да пенетрираат во крвните или лимфатичните садови, притоа да дадат далечни метастази преку крвта или преку блиските лимфни јазли. Продорот на туморот го одредува стадиумот, и на тој начин влијае на прогнозата на болеста. **In situ** канцер претставува најран стадиум и е ограничен во мукозата. **Локалните канцери** се канцери кои се ограничени само на сидот. **Регионалниот канцер** е оној кој

навлегол во блиските лимфни јазли или ткива, додека **оддалечените канцери** се оние кои метастазирале до оддалечени органи како на пример во белите дробови или црниот дроб.

Одреден начин на исхрана или начин на живеење може да предизвикаат воспаление на цревата и да ја променат интестиналната микрофлора што ќе промовира имун одговор. И двете можат да го олеснат растот на полипот и преобразувањето во рак. Исто така, наследените или спонтаните мутации во онкогените и тумор-стабилизирачките гени може да овозможат одредени клетки од мукозата да стекнат селективна предност и да поттикнат хиперпролиферација и на крај карциногенеза.



Слика 2 Патиштата за развој на метастази (12).

(а) Шематски дијаграм кој ги покажува можните патишта по кои туморските клетки би можеле да тргнат за време на нивното патување низ телото. Дисеминирачките тумор клетки можат да го напуштат примарниот тумор и

да влезат во крвта директно. Ако тие влезат во лимфатичниот систем, можат да се населат во лимфните јазли и на крајот да израснат, како метастаза на лимфен јазол. Алтернативно тие би можеле да влезат во крвотокот, на пример преку торакалниот дуктус или, исто така, е можно и преку високите ендотелијални венули (high endothelial venuoles (HEV)).

Кога ќе се најдат во крвотокот, тумор клетките кои се распространуваат и кои преживуваат, може или да го саморасеат примарниот тумор, повторно да се вратат во лимфниот систем, или да минат од крвните садови во органите. Туморските клетки расеани во крвта преку метастазите, исто така може да учествуваат во само-расејување. (б) Илустрација на можен исход на дисеминираните тумор клетки. Кога веќе еднаш тумор клетките минале низ крвните садови и нападнале витални органи, тие или умираат, навлегуваат во домаќинот, или растат надвор како метастази. Голем број фактори, вклучувајќи ги и оние прикажани на сликата, влијаат врз регулирање на вгнездувањето (12).

КРК опфаќа многу хетерогена група на заболувања кои произлегуваат од широк опсег на мутации и мутагени. Бидејќи не сите КРКи споделуваат слични мутации, тешко е да се дизајнира сеопфатна молекуларна терапија. Хирургијата останува примарен начин на лекување кај рано дијагностицираните случаи, но таа не е повеќе ефективна кај напреднати случаи кај кои ракот метастазирал, како што е случај кај околу 25% од дијагностицираните пациенти. Кај таквите пациенти неoadјувантната терапија има ограничена ефикасноста поради брзата еволуција на резистенција кон лековите (13).

Промената на (1) начинот на живеење, (2) раниот скрининг на колоректумот и (3) генетското тестирање, ветуваат успех во процесот на превенција на КРК.

Подоброто разбирање на начинот на развој на КРК, на биолошките и на генетските ризик фактори и на молекуларната еволуција на болеста, можат да ги насочат истражувачите и лекарите да ја превенираат и лекуваат оваа смртоносна неоплазма.

1.3 Рано откривање на КРК

Раните стадиуми на КРК немаат симптоми, па се препорачува проверка на столицата на окултно/скриено крвањење почнувајќи од 45/50 годишна возраст. Тоа се прави со помош на тест китови под името **Тест за фекално окултно крвањење (FOBT)** и **фекален имунохемиски тест (FIT)**. Двата теста испитуваат присуство на крв невидлива со голо око, што овозможува откривање на ракот.

Американското здружение за рак (последна ревизија во ноември 2020 година) препорачува лицата со просечен ризик за КРК да започнат со редовен скрининг на возраст од 45 години. Лицата со добро здравје и со очекуван век на живеење подолг од 10 години треба да продолжат со редовен скрининг за рак на колоректумот до возраст од 75 години. За лицата на возраст од 76 до 85 години, одлуката за скрининг треба да е лична, според вкупната здравствена состојба и претходното искуство за скрининг. Лицата на возраст над 85 години не би требало понатаму да практикуваат скрининг за КРК.

Лицата се смета дека имаат просечен ризик од појава на КРК од аспект на скрининг доколку немаат:

- Лична анамнеза за КРК или одреден тип на полипи,
- Семејна историја за КРК,
- Лична анамнеза за воспалителна болест на дебелото црево (улцеративен колит или Кророва болест),
- Докажан или суспектен херeditарен синдром за рак на колоректумот, како фамилијарна аденоматозна полипоза (FAP) или Lynch синдром (херeditарен неполипозен рак на колонот или HNPCC),
- Лична анамнеза за озрачување на абдоменот или пределот на карлицата со цел да се третира претходен канцер.

Детекцијата и отстранувањето на аденоматозните полипи е примарна цел на скринингот на КРК и тоа ја намалува смртноста од КРК. Во изминатите две декади, скринингот на КРК се ширел за да ги вклучи преканцерозните лезии. Покрај конвенционалниот аденом (преканцер) на патеката до карцином

(канцер), патолозите ги препознаваат “сератум лезиите“ како прекурзори на една третина од КРКи. Постојат две класи на преканцерозни колоректални неоплазии (КН) кои се скрининг цели. Тоа се конвенционалните аденоми, (ненапреднати аденоми, NAA - nonadvanced adenoma, и напреднатите аденоми) и сератираните полипи (14).

1.4 Ризик фактори

1.4.1 Неменливи ризик фактори

1.4.1.1 Раса и етникум

Варијациите на преживување во рамките на една нација можат да зависат од расата и етникумот. Во САД, афроамериканците и домородното население имаат повисока стапка на инциденца на КРК и страдаат од пониска стапка на преживување во сите стадиуми на КРК. Оние со јужноамериканско потекло ги покажуваат истите стапки на инциденца и преживување за КРК како белците во Америка. Пред средината на 80-ите, стапките на КРК биле слични кај белците и црните, но оттогаш се одвоиле. Според SEER програмата, стапката на КРК на 100.000 црнци во 1975 била 56,9, а кај белците била 60,2. Во 2015 стапката кај црните била 44,7, а кај белците била 36,2 (15). Разликите во поглед на расата веројатно се повеќе поврзани со разликите во пристапот до квалитетна здравствена заштита, скрининг, здрава исхрана, приходот и образованието, отколку со генетската компонента (16)(17).

1.4.1.2 Пол

Кај сите возрасти и нации, мажите имаат околу 1,5 пати поголема шанса да развијат КРК отколку жените (18). Кај постарите возрасни лица во САД, разликата во полот се стеснува во последните декади и ја отсликува половата разлика меѓу младите адулти (19). Споредено со мажите, жените се поизложени на десностраниот рак на колонот, што е поврзано со поагресивна форма на неоплазија споредено со левостраниот рак на колонот (20). Петгодишната стапка на преживување кај жените е пониска во споредба со мажите (21).

1.4.1.3 Возраст

Во САД, лицата постари од 65 години имаат околу три пати поголема веројатност да бидат дијагностицирани со КРК отколку оние на возраст од 50-64 години, и околу 30 пати поголема веројатност да бидат дијагностицирани отколку оние на возраст од 25-49 години. Додека стапката на инциденца за болеста се намалила во изминатите декади меѓу лицата постари од 50 години, стапката на инциденца за оние под 50 години всушност пораснала (15). Истражувачите веруваат дека ова може да е рефлексивна од зголемениот седентарен стил на живеење и оттогаш препорачуваат намалување на возраста на скрининг на 45 години, со цел да ги откријат случаите кај помладите адулти порано (22).

1.4.1.4 Наследни мутации

Наследните КРКи бројат 7-10% од сите случаи и вклучуваат наследен неполипозен колоректален канцер (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) и аденоматозен (FAP и MAP) и хамартоматозни (PJS, JPS, PHTS) полипозни синдроми (23).

На Табела 1. се прикажани најчестите наследни синдроми, инволвираните гени и начинот на наследување.

Табела 1 Најчестите наследни синдроми поврзани со КРК, инволвираните гени, и начинот/моделот на наследување.

Состојба	Гени	Начин на наследување
Фамилијарна аденоматозна полипоза (FAP) (classic and attenuated FAP)	APC	Автозомално доминантно
Gardner's syndrome (variant of FAP)	APC	Автозомално доминантно
Turcot syndrome (variant of FAP)	APC, MLH1 or PMS2	Автозомално доминантно или автозомално рецесивно
Херeditарен не-полипозен колоректален канцер (HNPCC) синдром (Lynch синдром)	MLH1, MSH2, MSH6, EpCAM and PMS2	Автозомално доминантно
MUTYH-поврзана полипоза (MAP)	MUTYH, APC	автозомално рецесивно
Јувенилен полипозен синдром (JPS)	SMAD4 (MADH4), BMPR1A (ALK3)	Автозомално доминантно
Peutz-Jeghers синдром (PJS)	STK11 (LKB1)	Автозомално доминантно
Polymerase proofreading-поврзана полипоза (PPAP)	POLE, POLD1	Автозомално доминантно
PTEN хамартоми тумори синдроми (PHTS)	PTEN	Автозомално доминантно
Cowden синдром	PTEN	Автозомално доминантно
Familial colorectal cancer type X	BRCA2, KRAS, APC, NTS, BRAF, BMPR1A, and RPS20	Автозомално доминантно

До 30% од пациентите со КРК имаат семејна анамнеза за неоплазма, што значи дека веројатно има предиспонирачки генетски линии со мутации сеуште не идентификувани од истражувачите. Оние со роднина од прв степен со болеста

трпат 2-4 пати повисок ризик. Покачениот ризик ги надминува роднините од прв-степен (23).

Најчестиот наследен синдром е Хередитарниот не-полипозен колоректален канцер (HNPCC) синдром, познат како Lynch синдром, кој брои 2-4% од сите случаи. Како повеќето наследни КРК синдроми, Lynch синдромот има доминантен облик на наследување; 20% можност за развој на КРК до возраст од 50 години и околу 50% шанси за развој на истиот до возраст од 70 години (иако мажите сеуште имаат повисок ризик од жените). Оваа состојба, исто така, го покачува ризикот од рак на езофагус, ендометриум, тенкото црево, овариуми, и желудник (24). Помалку од 1% од проценетите 800.000 Американци со Lynch синдром дознале за својата состојба бидејќи генетската дијагноза вообичаено се прави после дијагностицирање на канцер.

Фамилијарната аденоматозна полипоза (FAP) е вториот најчест предиспонирачки синдром, иако тој брои помалку од 1% од сите случаи. Како полипозна состојба (заедно со MAP), пациентите со FAP развиваат илјадници пре-канцерозни колоректални полипи кои растат на возраст од 10-12 години (25). Како растат овие аденоми, нивната можност за карциногенеза расте со нив, до точката кога оние со FAP имаат скоро 100% ризик за развој на КРК до возраст од 40 години. FAP може, исто така, да настане спонтано. Оние со атенуиран FAP развиваат помалку од 100 полипи, но покачениот ризик за КРК останува. MUTYH-поврзаната полипоза (MAP) е помалку клинички дефинирана, а оние кои страдаат може да развијат голем број на полипи.

Состојбите на хамартоматозните полипи, како што е Peutz-Jeghers синдром (PJS), јувенилниот полипозен синдром (JPS), и PTEN хамартома тумор синдромот се ретки и недоволно познати, но тие се познати по тоа што следат поинаков развој од аденоматозните полипи. Овие полипи го следат т.н. "landscaper effect", каде абнормалните промени не започнуваат во епителиумот (како кај аденомите) туку подолу во lamina propria, и тогаш се шират во епителиумот (26).

1.4.1.5 Воспалителна/инфламаторна болест на дебелото црево (ИБД)

Пациентите со хронична ИБД имаат двојно зголемен ризик за развој на КРК. ИБД се карактеризира со воспаление на колонот во долг период. Воспалението резултира со ослободување на цитокини за раст, зголемен проток на крв, метаболни слободни радикали и други фактори кои предиспонираат карциногенеза. ИБД е почеста во развиените земји и се чини дека имаат стапка на преваленца која расте. Развојот се чини дека има биолошка или бихевиорална компонента. Примарните причини зад ИБД се улцеративниот колит и Crohn-овата болест.

Улцеративниот колит се карактеризира со воспаление и улцери во дебелото црево. Примарната причина е непозната, иако исхраната и стресот е познато дека ја влошуваат состојбата. Улцеративниот колит се верува дека е автоимуно пореметување, после вирусна или бактериска инфекција и познато е дека има херeditарна компонента. Мета-анализа на осум студии покажала дека улцеративниот колит го зголемува ризикот од КРК за 2,4 пати (27).

Crohn-овата болест е исто така автоимуно и делумно наследно воспаление кое може да го зафати и колонот, но покажува воспаление со подлабока пенетрација во сидот и отсуство на улцери (28).

1.4.1.6 Радијација на абдоменот

Преживеаните од малигнитет во детството кои примиле зрачење на абдоменот имаат значително зголемен ризик за последователна гастроинтестинална неоплазма како возрасни, повеќето за КРК. За секои 10-Gy покачување на дозата на радијација забележано е 70% покачување на ризикот од појава на КРК. Изложувањето на алкилирачки агент имало 8,8-пати покачен ризик од секундарен КРК (29).

1.4.1.7 Цистична фиброза

Зголемен ризик од КРК е забележан кај пациенти со цистична фиброза. Со мета-анализа на 6 кохорт студии, се покажува дека ризикот од КРК бил 10 пати повисок кај пациенти со цистична фиброза, со стапка на инциденца од 0,39/1000 лица-годишно (30).

1.4.2 Променливи ризик фактори

1.4.2.1 Дебелина и физичка неактивност

Заедно, дебелината и физичката неактивност го чинат најважниот бихевиорален контрибутор за развој на КРК и веројатно го објаснуваат мноштвото на варијации меѓу луѓето. Истражувањата откриваат дека оние кои се редовно физички активни имаат 25% пониска можност за развој на КРК. Оние пак, кои најмногу седат имаат до 50% зголемен ризик за развој на КРК.

Седентарното однесување означува “седење или опуштена положба” со трошење на енергија помала од 1,5 пати од стапката на базалниот метаболизам. Физичката неактивност вообичаено резултира со гојазност, што може да ја измени цревната микрофлора и да го иритира и воспали епителот на дебелото црево, со што промовира карциногенеза. Дебелината, исто така, придонесува за развој на рак надвор од дигестивниот тракт, бидејќи адипозното ткиво лачи разни хуморални фактори (адипокини) вклучувајќи и тумор-промовирачки цитокини. Вишокот телесна тежина, исто така, може да ги поремети метаболните процеси, при што води кон поголемо ослободување на мутагени слободни оксигени радикали.

Утврдено е дека дебелиите мажи имаат 50% поголем ризик за рак на колонот и 20% поголем ризик за рак на ректумот (овие вредности се 20% и 10% за жените, соодветно). Ризикот од дебелоста е независен од ризикот од физичката неактивност, т.е. двата ризик фактори се кумулативни. Абдоминалната гојазност е особено опасна за развој на КРК, па за да се пресмета зголемениот ризик за КРК се користат и обемот на струкот и ВМI-от. Гојазноста и физичката неактивност, не само што предиспонираат кон повисоки стапки на инциденца, туку, исто така, ја намалуваат можноста од преживување.

1.4.2.2 Исхрана

Исхраната може да има и протективна улога во развојот на КРК без оглед на гојазноста. Исхраната има значајно влијание врз микробиомот на колонот,

каде бактериите го надминуваат бројот на клетки на домаќинот со фактор 10. Всушност, во здраво тело, има повеќе типови на бактериски клетки отколку хумани, што укажува на неопходност од различна микрофлора.

Црвеното и обработено месо е познато дека го зголемува ризикот од КРК, како и од рак на желудникот и тенкото црево. Во 2015 година, Меѓународната Агенција за Истражување на Ракот, IARC, го обележила процесуираното месо како “канцерогено”, а црвеното месо како “веројатно канцерогено”, најмногу поради неговото влијание врз ризикот од КРК.

Во меѓувреме, калциумот, растителните влакна, витаминот Д и овошјето и зеленчукот, сите се покажале дека имаат протективен ефект наспроти КРК. Суплементирањето со фолати покажува дека ја инхибира карциногенезата, но го промовира растот на постоечките тумори. Влакната кои се наоѓаат вообичаено во овошјето, зеленчукот и целите зрна се особено протективни бидејќи промовираат побрзо време на транзит на столицата и на тој начин ја минимизираат изложеноста на потенцијалните карциногени.

1.4.2.3 Пушење

Во 2009, IARC дошол до заклучок дека пушењето тутун навистина предизвикува КРК. Пушењето е водечка причина која може да се превенира наспроти смртноста од рак, во голема мера поради неговото влијание врз ракот на белите дробови. Релативниот ризик за КРК од редовно пушење е утврден дека е 1,18.

1.4.2.4 Алкохол

Умерено до прекумерно консумирање алкохол (повеќе од едно служење дневно) се поврзани со зголемен ризик од КРК (31)(32). Лицата кои пијат 2-3 алкохолни пијалоци дневно имаат 20% зголемен ризик за развој на КРК, додека за оние над 3 пијалоци, овој ризик се зголемува до 40%. Поврзаноста е посилна кај мажите, веројатно поради варијациите во метаболизмот на алкохолот поврзани со хормоните. Мажите, исто така, е поверојатно да пијат поголеми количини и пријавуваат помалку отколку што пијат.

1.4.2.5 Лекови/медиќаменти

Долготрајното користење на нестероидните анти-инфламаторни медиќаменти (NSAIDs), како аспирирот, се покажало дека го намалуваат ризикот од КРК. Корисниците на аспирин со КРК, исто така, се чини дека имаат помалку агресивни тумори и поголемо преживување. Нестероидните анти-инфламаторни медиќаменти (NSAIDs) го намалуваат воспалението на цревето и така штитат од КРК како и од рак на желудникот и тенкото црево. Меѓутоа, обемот на бенефитот не е квантифициран. Нестероидните анти-инфламаторни медиќаменти се поврзуваат со поголем ризик од гастроинтестинално крвавење и срцев удар, па така не се препорачуваат за превенција на КРК кај општото население. Сепак, се препорачува ниска доза аспирин за оние постари од 50 години со покачен ризик од кардиоваскуларна болест или КРК (33).

Комбинираното користење на статин и аспирин во 5-годишна case-control студија покажало 62% намалување на ризикот од КРК, што било далеку поголемо од ефектот на секој лек посебно. Комбинацијата не успеала да ја инхибира прогресијата кај оние со напреднати аденоми или рак на колонот (34).

Истражувањата се чини сугерираат дека оралните бифосфонати (BPs), кои се користат за превенција и лекување на остеопороза, можат да го намалат ризикот од КРК. Бифосфонатите можат да промовираат имун одговор на ракот и да ја инхибираат ангиогенезата на туморот, инвазијата и адхезијата на тумор клетките, и на тој начин да ја инхибираат вкупната прогресија на туморот. Паралелно со редуција на ризикот од КРК, бифосфонатите, исто така, се поврзуваат со редуциран ризик од ракот на дојка и сите гастроинтестинални канцери и метастази на коските (35).

1.5 Клиничка слика на КРК

КРК може да се манифестира со неспецифични знаци и симптоми (слабост или замор, необјаснето губење тежина, анемија, болка, нередовни празнења, хематохезија), но главно претставува асимптоматско заболување сè додека не

достигне напреднат стадиум (37). Кај понапреднати случаи, често клиничката слика вклучува железо-дефицитарна анемија, постојана промена поврзана со навиките на дебелото црево, вклучувајќи дијареа или констипација, или промена во конзистенцијата на столицата. Исто така може да се манифестира со крвавење од ректумот или крв во столицата, постојана неудобност во абдоменот во вид на грч, гас или болка и чувство дека дебелото црево не се празни во целост. Десностраниите лезии се поврзани со помладата возраст и често знаците вклучуваат крвавење и/или дијареа. Наспроти нив, левостраниите тумори се поврзуваат со постарата возраст и пациентите обично се јавуваат со опструкција на дебелото црево.

1.6 Дијагностицирање

Скрининг методите имаат за цел откривање на КРК пред тој да започне да предизвикува симптоми (36). Препознавање и отстранање на полипите е еден од начините за превенција на КРК (37). Неопходноста од скрининг на КРК кај асимптоматски пациенти со цел идентификување на преканцерозни лезии или, пак, рана детекција, е широко прифатена, но стратегиите за негово изведување сеуште се предмет на дебата (38,39).

1.6.1 Иригографија

Иригографијата претставува радиолошки метод за иследување на колонот и ректумот, широко користен особено пред достапноста на ендоскопските методи. Постојат различни модификации на прегледот, но најдобри резултати во дијагностицирањето на КРК се постигнати со методот на двојноконтрастната иригографија. Точноста на испитувањето расте со искуството на докторот и може да биде многу слична со таа на ендоскопските прегледи (40).

1.6.2 Ендоскопија

Ендоскопијата е вообичаено најприменуваниот и најефикасен метод за дијагностицирање на КРК. Таа ги вклучува **сигмоидоскопијата** и **колоноскопијата**. Ова испитување овозможува да се локализира туморот и

да се земе дел од дебелото црево за хистолошко испитување. Сигмоидоскопијата дозволува да се прегледа само долниот дел од колонот и ректумот, додека колоноскопијата овозможува преглед на целиот колон. Сензитивноста на колоноскопијата во детекција на аденоми со големина од 10мм или поголеми е во опсег од 89-98% додека за аденоми со дијаметар од 6-10мм е помала и е во опсег од 74.6-92.8%. Наспроти многуте предности, ендоскопијата е инвазивен метод кој често предизвикува дискомфорт кај пациентите и носи ризик од перфорација или од крвање на дебелото црево.

1.6.3 КТ колонографија

Во последно време, неинвазивната компјутеризирана томографска (КТ) колонографија, т.н. виртуелна колоноскопија, е сè почесто применуван метод со висока сензитивност. Таа овозможува детекција на лезии на дебелото црево, но истовремено овозможува и детекција на екстраколични лезии во абдоменот. Апликацијата на виртуелната колоноскопија го намалува ризикот од компликации поврзани со перфорација или крвање од дебелото црево. Главен недостаток на виртуелната колонскопија е неможноста да се земе дел од дебелото црево за хистолошко испитување (41,42).

1.6.4 Останати методи

Други радиолошки методи на иследување кои можат да овозможат визуелизација на КРК се ултразвукот, КТ на абдомен и МР. Меѓутоа, нивната примена за таа цел е лимитирана поради ниската сензитивност и специфичност. МР колонографијата, ПЕТ/КТ и ПЕТ/КТ колонографијата се алтернативни методи за детекција на КРК, но не се редовно прифатени во клиничката пракса (43-45).

1.7 Одредување на стадиумот на КРК

Изборот на начинот на лекување и проценката на исходот во најголем дел се базира на одредување на *стадиумот на болеста*. Актуелно, широко прифатена е класификација за одредување на стадиумот на КРК според критериумите на 8-то издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC). Таа се темели на ТНМ класификацијата и вклучува: проценка на примарната

лезија (T), зафаќање на локорегионални лимфни јазли (N) и присуство на далечни метастази (M) (Табела 2, 3, 4, 5) (46).

Табела 2 Карактеристики на примарната лезија (T) кај КРК според ТНМ класификацијата.

Карактеристики на примарната лезија (T)	
Tx:	примарниот тумор не може да биде евалуиран
T0	нема доказ за канцер во колонот или ректумот
Tis	carcinoma in situ. Канцер клетките се наоѓаат само во епителиумот или lamina propria
T1	туморот израснал во субмукозата
T2	туморот израснал во muscularis propria
T3	туморот израснал низ muscularis propria во супсерозата
T4a	туморот израснал на површината на висцералниот перитонеум
T4b	туморот израснал во соседни органи или структури

Табела 3 Раширеност на КРК во локорегионални лимфни јазли (N) според ТНМ класификацијата.

Раширеност на КРК во локорегионални лимфни јазли (N)	
Nx	регионалните лимфни јазли не може да бидат евалуирани
N0	нема ширење во регионалните лимфни јазли
N1a	постојат туморски клетки пронајдени во 1 регионален лимфен јазол
N1b	има туморски клетки пронајдени во 2 или 3 регионални лимфни јазли
N1c	постојат јазли создадени од туморски клетки пронајдени во структурите близу колонот кои се чини дека не се лимфни јазли
N2a	има туморски клетки пронајдени во 4 до 6 регионални лимфни јазли
N2b	има туморски клетки пронајдени во 7 или повеќе регионални лимфни јазли

Табела 4 Раширеност на КРК во други ткива и органи (M) според ТНМ класификацијата.

Присуство на далечни метастази (M)	
M0	Болеста не се раширила на оддалечен дел од телото
M1a	Болеста се раширила на 1 друг дел од телото освен на колонот и ректумот
M1b	Болеста се раширила на повеќе од 1 друг дел од телото освен на колонот и ректумот
M1c	Болеста се раширила на површината на перитонеумот

Табела 5 Стадиум на КРК според 8-мото издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Стадиум на болеста според АЈСС			
Стадиум 0:	Tis	N0	M0
Стадиум I:	T1 - T2	N0	M0
Стадиум IIА:	T3	N0	M0
Стадиум IIВ:	T4a	N0	M0
Стадиум IIС:	T4b	N0	M0
Стадиум IIIА:	T1 - T2	N1 / N1c	M0
Стадиум IIIВ:	T1	N2a	M0
	T3 - T4a	N1 / N1c	M0
	T2 - T3	N2a	M0
Стадиум IIIС:	T1 - T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3 - T4a	N2b	M0
Стадиум IVА:	T4b	N1 - N2	M0
	секој T	секој N	M1a
Стадиум IVВ:	секој T	секој N	M1b
Стадиум IVС:	секој T	секој N	M1c

Во клиничката пракса Т, Н и М стадиумот иницијално се утврдуваат врз основа на методи на визуелизација. КТ има добра сензитивност во детекција на пробив на сидот кај карцином на колон, односно разграничување меѓу Т1–Т2 vs Т3–Т4, додека детекцијата на секундарни депозити во регионалните лимфни јазли е со значително помал успех (47). Кај карцином на ректум магнетната резонанца (МР) овозможува висока сензитивност и специфичност во одредување на Т и Н стадиумите (48,49). Далечните метастази најчесто се локализирани во црниот дроб, белиот дроб и перитонеумот. При одредување на стадиумот на болеста, КТ е широко прифатен модалитет за евалуација на абдоменот, но не и за градниот кош (50–52). Хистолошката анализа на ресецирано ткиво претставува златен стандард при што најчесто се утврдуваат Т и Н стадиумите. Далечните метастази (М) имаат хистолошка верификација по направена кор биопсија или метастазектомија.

1.8 Лекување на КРК

Постојат бројни третмани за контрола на КРК. Куративниот третман на КРК најчесто се состои од хируршка ресекција и адјувантна хемотерапија кај пациенти со стадиум III на болеста (50,53,54). Адјувантната хемотерапија е индицирана и кај пациенти со стадиум II на болеста, кај кои постои зголемен ризик од релапс (55–58).

1.8.1 Хируршко лекување на примарната лезија

Третманот на КРК во ран стадиум може да се изведе со минимално инвазивен пристап вклучувајќи полипектомија, ендоскопска ресекција на мукозата и минимално инвазивна хирургија. Пациентите кои се со понапреднат стадиум на болеста се третираат со ресекција на туморот следејќи ги основните хируршки принципи кои вклучуваат отстранување на главната васкуларна петелка која го васкуларизира туморот вклучувајќи ја и лимфната дренажа, ресекција во здраво ткиво и ан блок ресекција на соседни органи и структури во кои туморот навлегува (59).

1.8.2 Хемотерапија

Во третманот на КРК хемотерапијата е присутна уште од 60-тите години на минатиот век и денес сеуште е незаменлива. Адјувантна хемотерапија е вклучена во стандарните протоколи за лекување на пациенти со КРК во III стадиум како и кај пациенти во II стадиум од болеста кај кои постои зголемен ризик за рецидив. Просечното преживување на болните со метастатски КРК изнесува 5 месеци доколку не се третирани(60). Третманот кој вклучува хемотерапија кај болните со метастатски КРК значително го продолжува просечното преживување и изнесува повеќе од 2 години(61).

Првиот цитостатик во третманот на КРК е 5-флуороурацил (5-ФУ) чиј ефект значајно е зголемен во комбинација со леуковорин, третман кое е актуелен во 90те. Десетина години подоцна во третманот се воведени иринотекан и оксалиплатин, цитостатици развигани и првпат синтентизирани во Јапонија. Комбинацијата на 5-ФУ со иринотекан односно/или оксалиплатин, овозможува развој на протокол на лекување, т.н. FOLFOX (5-ФУ/леуковорин со оксалиплатин) и FOLFIRI (5-ФУ/леуковорин со иринотекан). Според ГОИМ (Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale) студијата, ефикасноста на обата третмани е слична со просечно преживување од 14 месеци и 15 месеци кај FOLFIRI, односно FOLFOX(62). Резултатите од GERCOR студијата покажуваат просечно преживување од 21,5 месеци кај испитаници првично третирани со FOLFIRI, а потоа со FOLFOX, и 20,6 месеци при иницијален третман со FOLFOX, а потоа со FOLFIRI(63). Комбинацијата на 5-флуороурацил со иринотекан и оксалиплатин е позната под акронимот FOLFOXIRI(64). Доколку оксалиплатинот е контраиндициран, се применува монотерапија со флуоропиримидини.

1.8.3 Радиотерапија

Лекувањето со јонизирачко зрачење е составен дел од третманот на ректалниот карцином. Една од првите студии кои го процениле бенефитот од неoadјувантната радиотерапија во третманот на карциномот на ректумот е Swedish Rectal Cancer Trial. Резултатите од студијата покажале дека краткотрајната радиотерапија предоперативно значително влијаела врз

намалување на појавата на локални рецидиви и зголемување на средното преживување. Но, промената во хируршкиот третман, односно воведувањето на тотална мезоректална ексцизија, значително го анулира постигнатиот ефект од неoadјувантната радиотерапија (65). Во третманот на локално напреднат ректален карцином две рандомизирани фаза III студии (RAPIDO и PRODIGE 23) укажуваат дека тоталната неoadјувантна терапија (предоперативна радиотерапија и хемотерапија) споредено со останатите методи на третман го намалува ризикот од далечни метастази и го продолжува просечното преживување(66). Исто така, треба да се спомене дека стереотактична радиотерапија може да се користи и во третман на олигометастатски колоректален карцином доколку другите модалитети на лекување не се прифатливи(67).

1.8.4 Целна (таргет) и имуно терапија

Постигнатиот напредок во осознавање на физиологијата на човековиот имун одговор, но и на физиологијата на канцерот, овозможуваат развој на целната и имунотерапијата. Целната терапија инхибира или поттикнува одделни процеси на молекуларно ниво кои го оневозможуваат растот и развојот на канцерот.

Актуелен е третманот на КРК со примена на целна терапија која селективно се врзува и ја неутрализира биолошката активност на хуманиот васкуларен ендотелијален фактор на раст (VEGF), или, рецепторот за епидермален фактор на раст (EGFR), вклучувајќи ги bevacizumab, односно cetuximab.

Од друга страна имунотерапијата овозможува откочување на имун одговор блокиран од канцер клетките или промовирање анти-туморски имун одговор, кој претходно бил слаб или воопшто не постоел. Претставник на оваа група е pembrolizumab, кој има за цел активација на Т клетките преку блокирање на PD1.

Без разлика дали ќе се воведат целна или имунотерапија, лекувањето се изведува како комбинација на два или повеќе типови на лекови, вклучувајќи и хемотерапија(68).

1.8.5 Дополнителни третмани на метастатскиот КРК

Третманот на метастатскиот КРК е значајно подобрен со воведување на различни модалитети на лекување. Метастазектомија (ресекција), трансартериска хемоемболизација, термо-аблација, стереотаксична радиотерапија, се дел од достапните техники кои се користат во третманот на секундарни депозити во црниот дроб, а нивниот избор зависи од бројни фактори (69). Секундарните депозити во белиот дроб може подеднакво успешно да се третираат со ресекција и локална термоаблација (70). Хируршката циторедукција и хипертермалната интраперитонеална хемотерапија се широко прифатени во третманот на перитонеалните метастази (71).

И покрај напредокот во хируршкиот третман и воведувањето на комбинирани терапевтски модалитети, петгодишното преживување е околу 65%, и тоа 91% кај стадиум I од болеста, наспроти само 12% кај стадиум IV (72). И покрај значајниот напредок во третманот на КРК во стадиум III, значаен дел од пациентите кои се потенцијално излечливи, сепак ќе развијат метастази. Свкупното преживување на пациентите со КРК во стадиумот IV од болеста е значително подолго, доколку се направи комплетна хируршка ресекција на секундарните депозити (73).

1.9 ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ

Позитрон емисиона томографија (ПЕТ) и компјутеризирана томографија (КТ), (ПЕТ/КТ) претставува хибриден дијагностички метод на визуелизација, кој овозможува фузија на функционални слики (ПЕТ) со морфолошко-анатомските структури (КТ) при што се добива прецизна локализација на абнормална метаболна активност во телото на човекот. Најчесто користен ПЕТ радиотрасер во онкологијата е ¹⁸Флуоро-деокси-глукоза (¹⁸ФДГ), кој е аналог на глукозата. Приказот на лезии со ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ се базира на детекција на зголемена потрошувачка на глукоза, вклучувајќи ги и туморските клетки (74). Улогата на ПЕТ/КТ во онкологијата може да се категоризира во следните групи: (i) поставување на дијагноза, (ii) одредување на стадиум на болеста, (iii) проценување на одговор на терапија, (iv) повторно

одредување на стадиум на болеста, (v) детекција на рецидив, (vi) планирање и следење на радиотерапија (75). Кај одредени типови на тумори полезноста од ПЕТ/КТ е веќе утврдена и преточена во упатства за клиничка пракса (76).

1.10 ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ кај колоректален карцином

1.10.1 Детекција на примарна лезија

Јапонската ¹⁸ФДГ ПЕТ скрининг програма за колоректален карцином, спроведена од 2006-2009 година, опфатила 150.000 асимптоматски испитаници при што била утврдена сензитивност од 86% и позитивна предиктивна вредност од 32% (77). ПЕТ/КТ овозможува и детекција на инцидентални лезии на колон со стапка од 0,9-3% во досегашните студии (78-82).

1.10.2 Одредување на стадиум

Во ретроспективна студија, во која е анализирана можноста да се утврди Н стадиум со по помош на ПЕТ/КТ, утврдена е повисока точност во однос на КТ. Дополнително наодот од ПЕТ/КТ влијаел на промена на начинот на третман во стадиум III и стадиум IV на болеста кај 6,5%, односно 12,5% од испитаниците(83). Во детекција на далечни метастази, според мета анализата на Maffione и соработниците (84), во детекција на секундарни депозити во црн дроб, ПЕТ/КТ има речиси слична сензитивност како КТ и МР, но поголема специфичност. Дополнително, во студијата е утврдено дека начинот на третман е променет кај 24% од испитаниците како резултат на ПЕТ/КТ иследувањето.

Истражување е спроведено за детекција на синхрона лезија на колон, кога комплетна колоноскопија не е можна поради значително стеснување на луменот, при што е утврдена сензитивност повисока од 90% (85,86).

Прифатот на ¹⁸ФДГ од примарната лезија или локорегионалните лимфни јазли може да се користи како прогностички фактор за понатамошниот тек на болеста (87,88).

1.10.3 Следење на болеста

Во рандомизирана студија која вклучува 239 испитаници анализиран е ПЕТ/КТ како метод за следење на пациенти во стадиум II, III и IV од болеста, кои се сметаат за високоризични. Резултатите покажале дека предноста на ПЕТ/КТ е во рана детекција на рецидивантната болест, без притоа да се влијае врз преживувањето (89).

1.10.4 Детекција на рецидив

Во мета анализа составена од 26 студии, сензитивноста и специфичноста во детекција на рецидивантна болеста изнесува 94%(90). При вредност на ЦЕА поголема од 3ng/mL, ПЕТ/КТ има поголема сензитивност во детекција на рецидивантна болест споредено со КТ (91).

1.10.5 Одговор на терапија

Во студија на Skougaard и соработниците евалуирана е можост да се утврди одговор на терапија со irinotecan и cetuximab со помош на КТ и ПЕТ/КТ. Резултатите укажуваат дека ПЕТ/КТ може да детектира делумен одговор на терапијата, иако нема значајна промена во големината на лезиите (92).

2 Мотив

Интензивниот развој на методите за третман на КРК постојано водат до продолжување на животот на пациентите. Напредните хируршки техники придонесуваат за поефикасен третман на олигометастатскиот КРК. Од друга страна, воведувањето на комбинација на хемо со целна/имуно терапија овозможува значаен напредок во ефикасноста на системската терапија.

Раното детектирање на *рецидивантната болест* и прецизното утврдување на нејзината раширеност е пресудно за избор во лекувањето. Актуелните водичи за следење на пациенти со КРК се темелат на чести прегледи кои имаат за цел рана детекција на рецидивантна болест.

КТ е метод на визуелизација широко прифатен во актуелните водичи за следење на пациентите заради откривање и/или идентификација на рецидивантна болест. Сепак, според некои истражувања, кај повеќе од четириесет проценти од испитаниците, рецидивантната болест е детектирана после појавата на симптоми (93). Една од причините за таквиот епилог може да се бара во дијагностичката ефикасност на КТ. Алтернативен метод на визуелизација кој овозможува евалуација на целото торзо во еден акт е ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ. Резултатите од студијата на Sobhani и соработниците(89) за користење на ПЕТ/КТ како алтернативен метод за следење на пациентите се под очекуваните. Една од причините кои би можела да ги објасни слабите резултати е идејата еден метод на иследување да ги замени сите претходно користени, наместо да ги надополни.

Впрочем, тоа е главната идеја која стои зад ова истражување. Имено, дополнително вклучување на алтернативен метод на визуелизација во процесот на следење на пациентот: за да се надминат слабостите на КТ се воведува ПЕТ/КТ кај сите случаи кадешто постои индикација за тоа, (1) *неконклузивен КТ наод*, (2) *немање можност да се идентификува болеста при покачена вредност на ЦЕА* или (3) *присуство на симптоми без можност да се идентификува болеста*.

Пациентите во стадиум III од болеста на КРК, носат значително поголема веројатност за појава на рецидивантна болест споредено со стадиум I/II, особено во првите две години после завршување на куративниот третман. Оттаму, изборот за тестирање на бенефитот од примена на ПЕТ/КТ методот во ова истражување е направен токму кај пациенти со КРК во стадиум III од болеста.

3 Цел на студијата

Примарна цел на студијата:

Да се утврди дали постои додадена дијагностичка вредност на ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ во откривање на рекурентна болест кај пациенти со колоректален карцином во трет стадиум од болеста во првите две години по спроведен куративен третман при стандарден протокол на следење.

Секундарни цели на студијата:

1. Да се утврди можноста на ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ во додиференцирање на лезии откриени со КТ (Група 1 на испитаници).
2. Да се утврди стапката на детекција на рецидивантна болест со помош на ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ кај пациенти со покачен ЦЕА тумор маркер без наод на КТ (Група 2 на испитаници).
3. Да се утврди стапката на детекција на рецидивантна болест со помош на ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ кај пациенти кај кои постои клиничка индикација, ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници, а КТ не открил лезија (Група 3 на испитаници).
4. Да се утврди стапката на детекција на рецидивантна болест со помош на ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ кај пациенти кај кои ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници.
5. Да се испита дали постои поврзаност помеѓу возраста на испитаниците и појавата на рецидивантна болест.
6. Да се испита дали постои поврзаност на Т стадиумот на испитаниците со појава на рецидивантна болест.
7. Да се прикаже дали постои поврзаност на Н стадиумот кај испитаниците и појавата на рецидивантна болест.

4 Материјал и метод

4.1 Избор на испитаници со протокол на клиничко постапување

Истражувањето претставува ретроспективна/проспективна студија која вклучува испитаници со колоректален карцином, во стадиум III од болеста, во раниот постоперативен период.

Стадиумот на болеста е дефиниран според критериумите на 8-то издание на American Joint Committee on Cancer (AJCC), а се базира на ТНМ класификацијата. Т и Н стадиумот се утврдени врз основа на хистолошка анализа на материјал добиен при куративна ресекција на туморската маса на колон/ректум. М стадиумот е утврден врз основа на рендгенграфија (РТГ) на бели дробови и/или компјутеризирана томографија на торакс и КТ на абдомен и мала карлица.

Ран постоперативен период е дефиниран како временски интервал до 24 месеци од куративниот оперативен третман, во кој најчесто се јавува релапс на болеста. Постоперативното следење на испитаниците се одвива според општо прифатени препораки кои вклучуваат клинички преглед, колоноскопија и КТ на торакс и абдомен.

Клинички преглед од страна на специјалист онколог се прави на секои 6 - 12 месеци, а по клиничка индикација и почесто. Клиничкиот преглед се состои од физикален преглед и анализа на лабораториски наоди кои вклучуваат комплетна крвна слика, хепатални ензими, CRP и тумор маркери, карциноембрионален антиген (ЦЕА) и карцинома антиген 19-9.

Колоноскопијата се изведува на секои 12 месеци. Доколку испитаникот е хируршки третиран за колоректален карцином без претходна колоноскопија, таа се изведува после завршување на периодот на заздравување.

Компјутеризираната томографија на граден кош, абдомен и мала карлица се изведува на секои 6-12 месеци, задолжително користејќи интравенозен контраст. Фазите на скенирање пред и после давање на интравенозниот контраст зависат од протоколот на установата во која се изведува, но кај сите

е вклучена една постконтрастна фаза на тораксот и абдоменот. Постконтрастната фаза на абдоменот (доцна портовенска или хепатична фаза) се одликува со највисока атенуација на црниот дроб, односно изнесува повеќе од 110HU или најмалку 50HU повеќе од нативната серија. Доколку испитаникот е алергичен на јоден контраст, тогаш се користи алтернативен протокол за следење, кој вклучува КТ на торакс – нативна серија и магнетна резонанца на абдомен и мала карлица, со или без апликација на интравенозен контраст. Секој испитаник се упатува на ПЕТ/КТ преглед од страна на специјалист онколог.

Испитаниците вклучени во оваа студија се упатувани на ПЕТ/КТ преглед според претходно дефинирани индикации и тоа:

- детектирана лезија на КТ, која е сомнителна за локален рецидив/секундарен депозит;
- покачен карциноембрионален антиген (ЦЕА >5 ng/mL) тумор маркер, без јасно утврдена причина со помош на колоноскопија или КТ на торакс и абдомен;
- клиничко сомнение за релапс на болеста и покрај негативен КТ преглед во последните 6 месеци и ЦЕА во референтни вредности;

Фактори на вклучување:

- ✓ испитаник постар од 18 години,
- ✓ испитаник со детектиран аденокарцином на колон или ректум и хируршки третиран,
- ✓ испитаник во стадиум III на болеста.

Фактори на исклучување:

- синхроно/метахроно малигно заболување,
- неoadјувантна хемо или радиотерапија.

Испитаниците во студијата се соодветно информирани за текот на ПЕТ/КТ прегледот како и за обврските кои произлегуваат од учеството во

истражувањето, односно дека нивното медицинско досие во целост ќе биде користено за научно истражувачка работа во рамките на ова истражување. Секој испитаник даде потпишана согласност за изведување на ПЕТ/КТ прегледот, како и потпишана информирана согласност за доброволно учество во истражувањето.

4.2 Подготовка и изведување на ПЕТ/КТ преглед

Сите ПЕТ/КТ прегледи во ова истражување се изведени на Универзитетскиот институт за позитронско емисиона томографија во Скопје, по стандарден протокол за болни од колоректален карцином.

За ПЕТ/КТ прегледот неопходна е подготовка која започнува два дена пред скенирањето и се состои од намалување на физичката активност, хидрирање и регулирање на нивото на глукоза во крвта кај испитаниците со дијабет. Од четири до шест часа пред прегледот испитаникот не внесува храна ниту пијалоци, дозволен е само внес на вода. Испитаниците кои се на терапија со инсулин, се советуваат да појадуваат и да ја примат инсулинската терапија рано наутро, додека, пак, прегледот се закажува во период помеѓу 11 и 30 и 13 и 30 часот, со цел доследно следење на упатството за подготовка, без притоа да се загрози здравјето на испитаникот.

ПЕТ/КТ прегледот може да се подели во четири последователни фази, и тоа: (1) подготовка, (2) апликација на радиофармацевтик, (3) скенирање и оценка на квалитетот на прегледот и (4) интерпретација на добиениот ПЕТ/КТ скен.

За првата фаза, **подготовка**, одговорна е медицинска сестра. Секој испитаник накратко се запознава со текот на прегледот по што потпишува писмена согласност за изведување на прегледот и информирана согласност за доброволно учество во истражувањето. Следно, на секој испитаник му се одредува телесна висина, тежина и ниво на гликемија, половина час пред терминот за апликација на радиофармацевтикот. Доколку нивото на гликемија е повисоко од 11mmol/L, прегледот се презакажува за друг ден. Се поставува и периферна венска линија, најчесто во кубиталната регија, за апликација на радиофармацевтик. Доколку не се успее да се постави

интравенска канила, тогаш се користи интравенска игла со крилца, т.н. беби - систем, за краткотрајна инфузија.

Во втората фаза, **апликација на радиофармацевтик**, одговорен е радиолошкиот технолог. Тој го аплицира радиофармацевтикот рачно или користејќи инјектор. За време на апликација на радиофармацевтикот, испитаникот е позициониран во полуседната положба во наменска просторија. При ова иследување како радиофармацевтик се користи 2-(18)F-флуоро-2-деокси-D-глукоза (¹⁸ФДГ), а апликацијата е интравенозна. Дозата за апликација на ¹⁸ФДГ се подготвува според тежината која испитаникот ја пријавува еден ден пред прегледот и изнесува 4 MBq/kg телесна тежина, во опсег од 200-450 MBq. Доколку пријавената телесна тежина е за 10% или повеќе пониска од утврдената непосредно пред прегледот, дозата за апликација соодветно се корегира од страна на медицински физичар. Времето на скенирање по сегмент се зголемува само доколку аплицираната доза на ¹⁸ФДГ изнесува помалку од 3.6 MBq/kg телесна тежина.

Еден час после инјектирањето на радиофармацевтикот, отпочнува третата фаза, т.е. **скенирањето**. Скенирањето го води радиолошки технолог, а започнува со позиционирање на испитаникот во скенерот. Во Табела 6. се прикажани параметрите на скенирање.

Табела 6 Параметри на скенирањето.

Апарат	ПЕТ/КТ скенер Siemens Biograph 40 mCT (VB30A)
Опсег на скенирање	Од база на череп до горна третина на надколеница
Аплицирана доза на ¹⁸ ФДГ	4 MBq/kg, опсег од 200-450 MBq
ПЕТ аквизиција	Static multi-bed, list-mode
Времетраење на скенирање	2 минути по сегмент
Број на скенирани сегменти	7-9
Тип на аквизиција	3D
Алгоритам на ПЕТ реконструкција	3D-OSEM 2i24s
Пост-реконструкциски филтер	Gauss 5.0
КТ аквизиција	Спирална
Дебелина на пресек /колимација/ pitch	5.0mm/ 40x0.6mm /1.5
Напон и јачина при скенирање	30mAsref / 120kVp

4.3 Толкување на ПЕТ/КТ скенот

Специјалист по нуклеарна медицина и радиолог вршат интерпретација на ПЕТ/КТ скенирањето. Стандардниот протокол за анализа на добиените слики започнува со евалуација на ПЕТ сликите; следи нискодозниот КТ скен, фузија на ПЕТ и КТ сликите, и завршува со MIP (maximal intensity projection) на ПЕТ.

ПЕТ сликите се евалуираат во аксијална и коронална рамнина.

Сликите добиени од нискодозниот КТ се анализираат во аксијална рамнина во стандарден абдоминален прозорец. Дополнително се прави евалуација на белодробниот паренхим, користејќи MIP техника со тенок пресек од 10мм во белодробен прозорец, и евалуација на скелетот, во сагитална рамнина, во коскен прозорец.

Фузијата на сликите од ПЕТ и КТ скенирањето се анализира во аксијална рамнина. Детектираните лезии врз основа на големината, морфологијата, дистрибуцијата и максималниот стандарден прифат (SUVmax) на ¹⁸ФДГ, се карактеризираат како бенигни или малигни.

Дополнително се утврдува односот на стандардниот прифат на ¹⁸ФДГ на лезијата и стандардниот прифат на ¹⁸ФДГ на црниот дроб (т.н. tumor to liver ratio, TLR). Вкупната медицинска документација и претходните прегледи (КТ и/или МР) се достапни во текот на целиот процес на евалуација на резултатите.

4.4 Следење на испитаникот

Следењето на испитаниците, односно сите понатамошни иследувања и третмани се водени и координирани од страна на онколог, според упатствата за следење и третман на пациенти со колоректален карцином.

За да се утврди точноста на ПЕТ/КТ наодот се користи хистопатолошки наод или контролен преглед. Хистопатолошкиот наод е достапен кај испитаниците кои се оперативни третирани или на кои им е направена кор биопсија на идентификуваната лезија. Кај останатите испитаници кај кои е идентификувана болест со ПЕТ/КТ, точноста се утврдува со МР,

колоноскопија, контролен КТ или ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ по одреден временски период во зависност од клиничкото сценарио. Кај испитаниците кои имаат негативен наод од ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ контролните прегледи се изведуваат во временски период од 6-9 месеци, освен ако не постои клиничка индикација да се постапи поинаку. Отсуството на лезии со малигни карактеристики на контролниот преглед го потврдува ПЕТ/КТ наодот.

4.5 Статистичка обработка на податоците

Во истражувањето се анализирани следните лични и клиничко-биолошки податоци на пациентите: пол, возраст, локализација на туморот, Т и Н стадиумот, стадиум на болеста и вредноста на ЦЕА тумор маркерот. Дополнително, се обработени дистрибуцијата и скенографските карактеристики на детектираните лезии со ПЕТ/КТ.

Испитаниците се поделени во три групи според индикацијата за преглед.

Група 1

ја сочинуваат испитаници кај кои во текот на периодот на следење со КТ се детектирани лезии кои се суспектни за локален рецидив и/или секундарни депозити.

Група 2

ја сочинуваат испитаници кај кои е детектиран пораст на нивото на ЦЕА во крвта над референтната граница од 5mmol/L. На КТ прегледот кај овие испитаници не е детектирана лезија што би сугерирало рецидивантна болест.

Група 3

ја сочинуваат испитаници кои се упатени на ПЕТ/КТ преглед поради *клиничко сомнение* за рецидивантна болест, но со уреден наод од КТ и ЦЕА тумор маркер во референтни граници.

Во истражувањето е пресметана: *сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност и точност* на **ПЕТ/КТ методот** како дијагностички тест користен во ова истражување, и тоа

како за испитаниците во целост, така и за секоја група поединечно. Дополнително, е утврдено присуство на разлика во постигнатите резултати со ПЕТ/КТ прегледот во секоја од групите, одделно.

Понатаму, тестирано е постоење на *статистички значајна поврзаност* меѓу возраста и стадиумот на болеста, вклучувајќи ги Т- и N-стадиумите поодделно, со појавата на рецидивантната болест. За таа цел во аналитичката фаза на статистичката обработка, атрибутивните, квалитативни податоци се анализирани со **Pearson-ов Хи-квадрат тест**, на ниво на сигнификантност од 5% ($p=0,05$).

За обработка на податоците се користени статистички софтверски пакети: Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 24.0 for Windows (IBM), Statistica, version 8 (Statsoft) и MED.

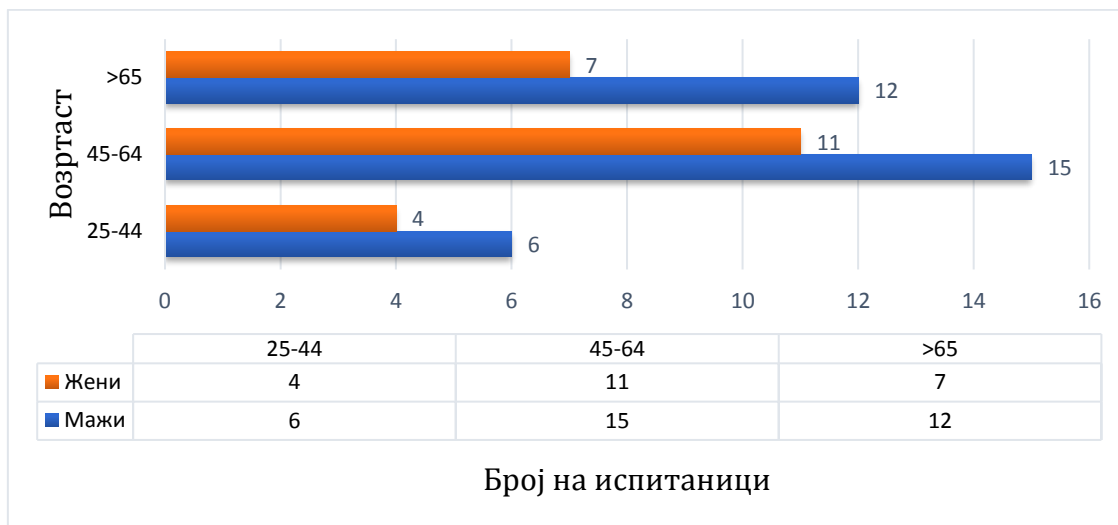
5 Резултати

Испитуваната група ја сочинуваат 55 испитаници групирани во три одделни примероци-групи, според индикацијата за ПЕТ/КТ прегледот. Најбројна е **Групата 1**, составена од 22 испитаници (22/55, 40%) кај кои постои сомнение за рецидивантна болест врз основа на *претходен КТ преглед*. **Групата 2** брои 14 испитаници (14/55, 25,5%); кај нив постои сомнение за рецидивантна болест поради *покачен ЦЕА тумор маркер*, без притоа да биде дектирана лезија на КТ. **Групата 3** ја сочинуваат 19 испитаници (19/55, 34,5%); кај нив постои *клиничко сомнение* за рецидивантна болест, и тие не се дел од Групите 1 и 2. Испитаниците се на *возраст* од 27 до 81 година. Речиси половината (26/55, 47,3%) од испитаниците припаѓаат во возрастната група од 45-64 години. Најмалку испитаници има во возрастната група од 25-44 години (10/55, 18,2%). Според *полот*, преобладаваат мажите и тие чинат 60% од сите испитаници (Табела 7). Соодносот на мажи наспроти жени е сочуван во секоја возрастна група, прикажано во Графикон 1. Не постојат значајни отстапки помеѓу испитаниците во групите според пол и возраст.

Табела 7 Дистрибуција на испитаниците во групи, прикажани според пол и возраст.

Испитаници	Група 1	Група 2	Група 3	Вкупно
Пол				
• Мажи	13 (59%)	7 (50%)	13 (68.4%)	33 (60%)
• Жени	9 (41%)	7 (50%)	6 (31.6%)	22 (40%)
Средна возраст во години, опсег	56,8 (33-73)	57 (37-74)	56,6 (27-81)	56,8 (27-81)

Графикон 1 Приказ на дистрибуцијата на вкупниот број на испитаници според пол и возраст.



Примарната туморска лезија, кај најголем број од испитаниците, предоперативно е детектирана со колоноскопија и хистопатолошка анализа е направена на биоптичниот материјал (53/55, **96,4%**).

Поради акутен абдомен двајца испитаници се третирани хируршки без претходна колоноскопија.

Предоперативно, КТ, компјутеризирана томографија на абдоменот со контраст, која вклучува најмалку две постконтрастни фази, била изведена кај 98% од испитаниците. Кај еден испитаник, кај кого примарната лезија била детектирана на ректумот, со колоноскопија, КТ на абдоменот е направена во рок од еден месец од оперативниот третман.

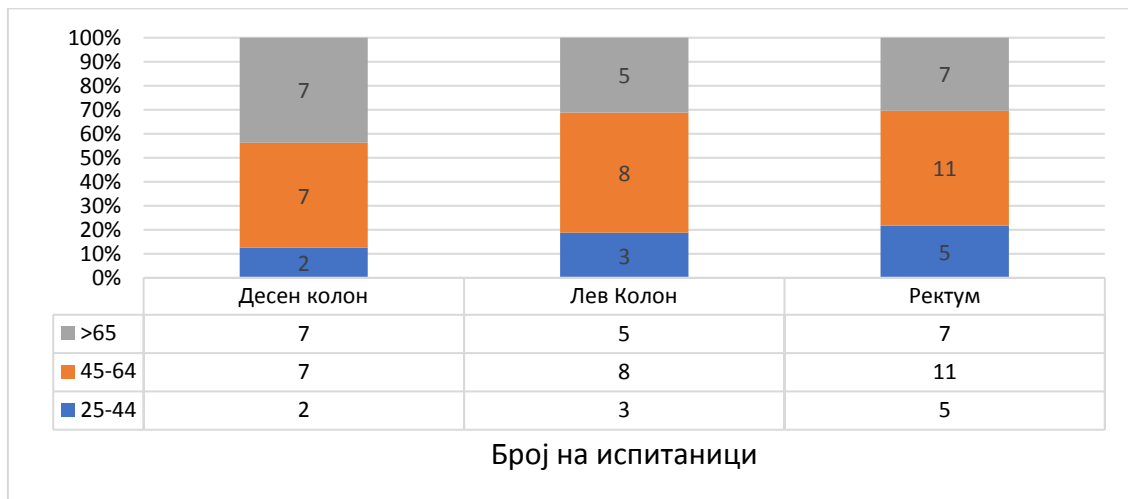
Рентген граfiја во еден правец е најчесто користен метод за евалуација на белодробниот паренхим. КТ на граден кош, предоперативно е изведена само кај 27,2% од испитаниците.

Периодот од детекцијата на КРК до хируршкиот третман, кај сите испитаници бил пократок од 1 месец. Сите испитаници постоперативно се следени со КТ.

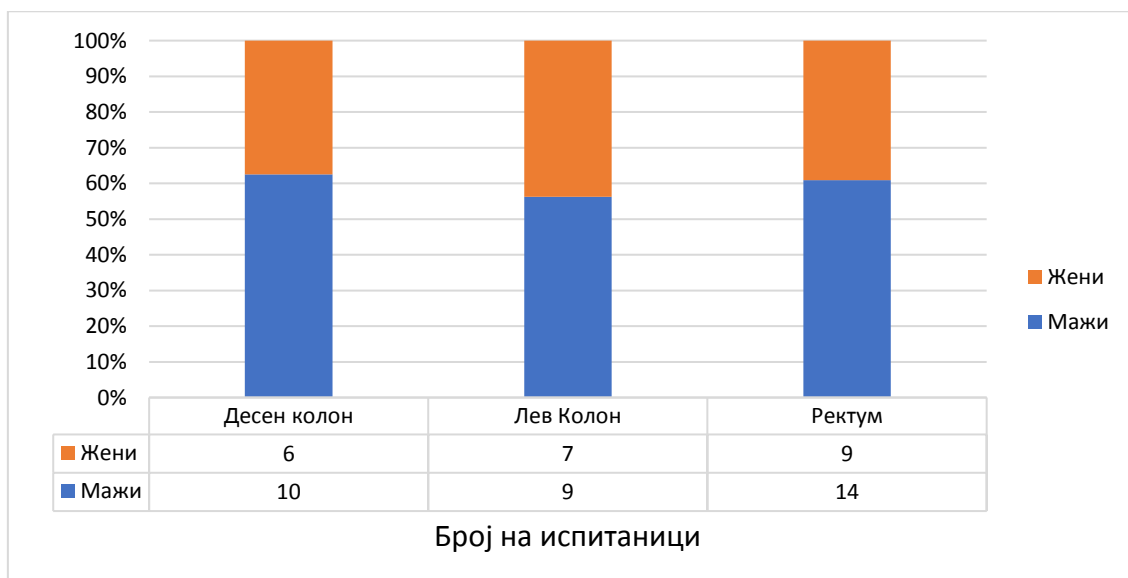
Најчеста локализација на примарната лезија во кохортот е **ректумот**, т.е. кај 23/55, 42% од испитаниците. Еднаков е бројот на испитаници кај кои

примарната лезија е детектирана на **десен** и **лев колон**. Не постојат значајни отстапки во локализацијата на примарната лезија според возраст и пол (Графикон 2 и 3). Во Групите 1 и 3 доминираат испитаниците кај кои примарната лезија е во **ректум**. Наспроти тоа, кај испитаниците во Групата 2, примарната лезија најчесто е локализирана во **лев колон**.

Графикон 2 Локализација на примарната лезија според возрасната група.

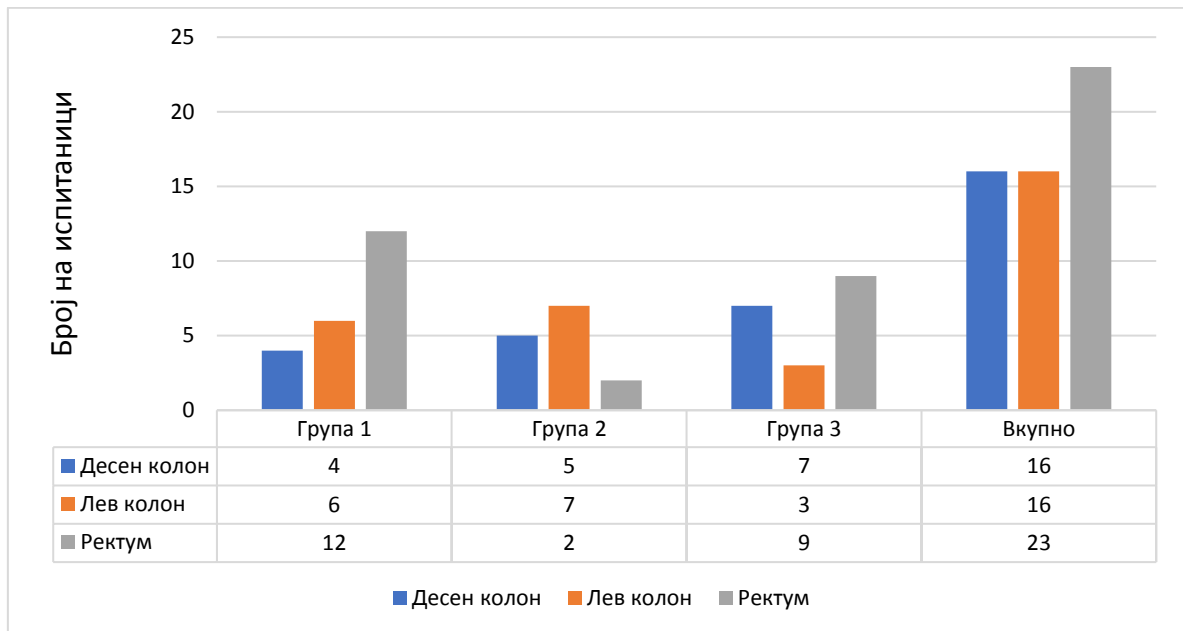


Графикон 3 Локализација на примарната лезија според пол.



На Графикон 4 е даден приказ на дистрибуцијата на испитаниците според индикација за ПЕТ/КТ, споредено со локализацијата на примарната лезија.

Графикон 4 Дистрибуција на испитаниците според локализацијата на примарната лезија.



Според класификацијата на примарниот тумор (Т стадиум), кај повеќе од половината од испитаниците (58%) туморската маса направила пробив во субсерозата, т.е. се работи за **стадиум Т3**, додека најмалку се застапени испитаниците кај кои примарната лезија е во **стадиум Т2** (5%).

Дисеминација на заболувањето во лимфните јазли (**N стадиум**) е присутно кај сите испитаници. Според N стадиумот, нема поголеми отстапки во дистрибуцијата помеѓу сите подстадиуми (N1a-N2b); тука застапеноста се движи во опсег од 14,5% до 23,6% во испитуваната група. Анализирани според групи, во Групата 2 подстадиумот N2a е присутен кај повеќе од 40% од испитаниците (Табела 8).

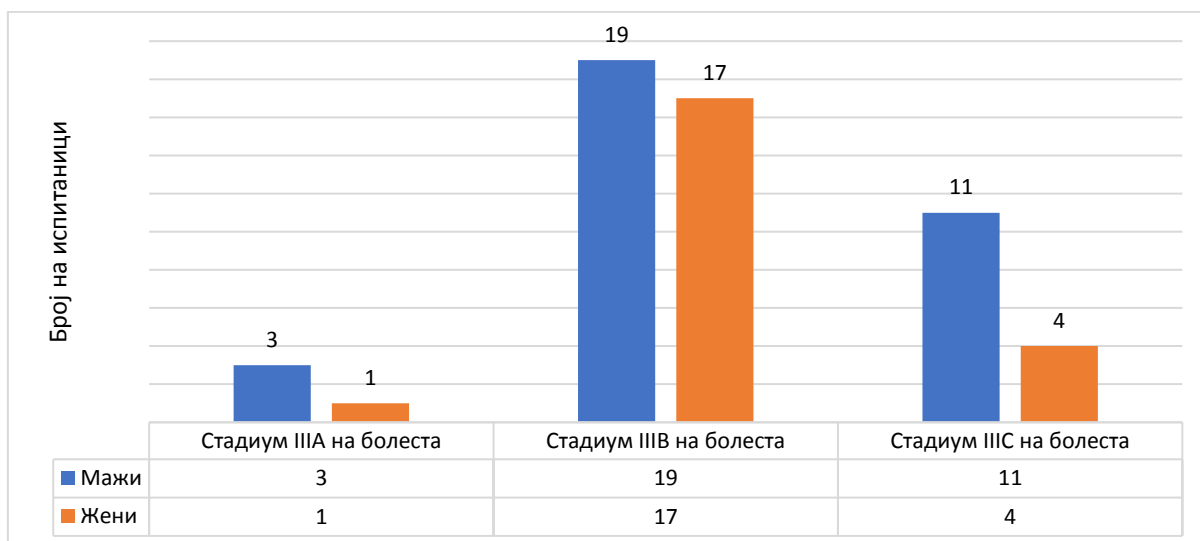
Според стадиумот на болеста, најзастапени се испитаниците кај кои болеста е во **стадиум IIIВ**, 65,5%. Понатаму, испитаниците во стадиум IIIС од болеста чинат 27,2%, додека само 7,3% од испитаниците се во стадиум IIIА. Не постојат значајни отстапки во стадиумот на болеста според возраст. Анализирани според пол, бројот на испитаници кои се во стадиум IIIВ од болеста е речиси

еднаков. Дистрибуцијата на испитаниците според стадиумот на болеста по однос на пол и возраст се прикажани на Графикон 5 и 6.

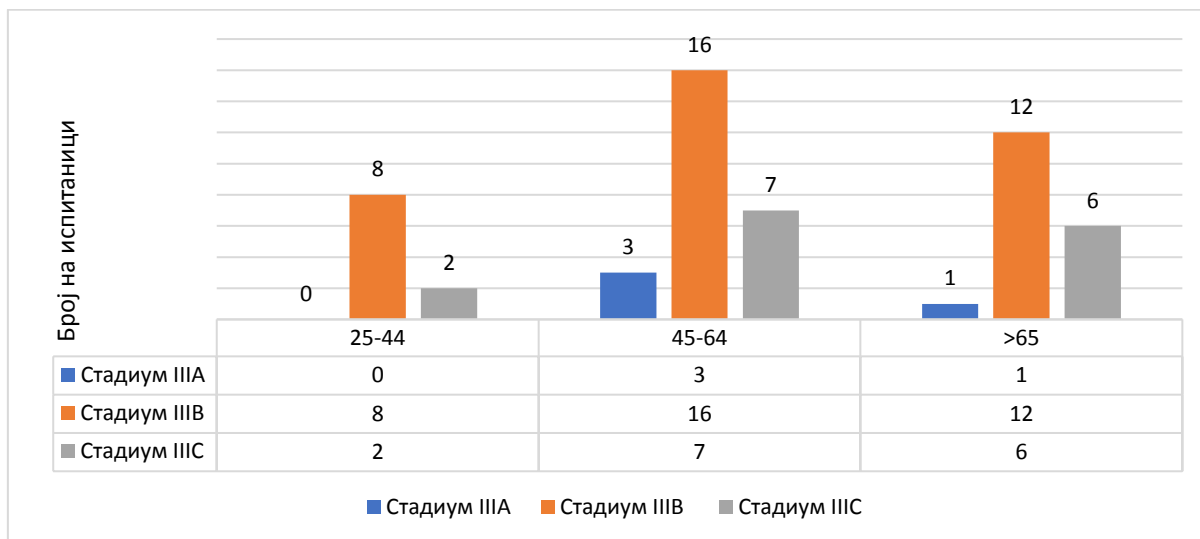
Табела 8 Дистрибуција на испитаниците според TNM и AJCC класификацијата на болеста.

Стадиум на болеста	Група 1	Група 2	Група 3	Вкупно
Т стадиум				
• T2	/	1 (7,1%)	2 (10,5%)	3 (5,4%)
• T3	15 (68,2%)	7 (50%)	10 (52,6%)	32 (58,2%)
• T4a	5 (22,7%)	5 (35,8%)	5 (26,4%)	15 (27,3%)
• T4b	2 (9,1%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	5 (9,1%)
N стадиум				
• N1a	4 (18,2%)	3 (21,4%)	5 (26,4%)	12 (21,9%)
• N1b	6 (27,3%)	1 (7,1%)	6 (31,6%)	13 (23,6%)
• N1c	3 (13,6%)	1 (7,1%)	4 (21%)	8 (14,5%)
• N2a	5 (22,7%)	6 (43,0%)	2 (10,5%)	13 (23,6%)
• N2b	4 (18,2%)	3 (21,4%)	2 (10,5%)	9 (16,4%)
Стадиум на болеста				
• IIIA	1 (4,5%)	1 (7,1%)	2 (10,5%)	4 (7,3%)
• IIIB	16 (72,8%)	7 (50%)	13 (68,4%)	36 (65,5%)
• IIIC	5 (22,7%)	6 (42,9%)	4 (21,1%)	15 (27,2%)

Графикон 5 Дистрибуција на испитаниците според пол и стадиумот на болеста.



Графикон 6 Дистрибуција на испитаниците според возраст и стадиумот на болеста.



После завршување на оперативниот третман и периодот на заздравување, во согласност со препораките од онколог, 90% од испитаниците имаат примано некоја форма на адјувантна терапија. Најчест облик на адјувантна терапија е хемотерапијата (89%). Адјувантна радиотерапија е спроведена кај 20% од

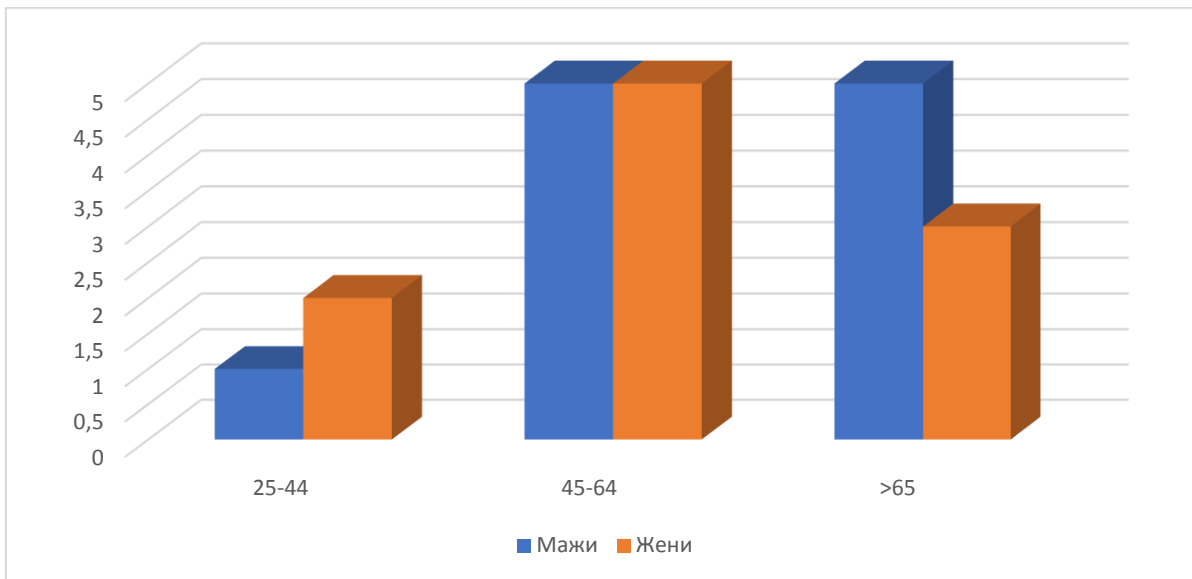
испитаниците; кај сите од нив примарната лезија е локализирана на ректумот. Комбинирана хемо/радио терапија е спроведена кај 18,2% од испитаниците. Еден испитаник е третиран само со радиотерапија (Табела 9).

Табела 9 Дистрибуција на испитаниците според типот на адјувантната терапија.

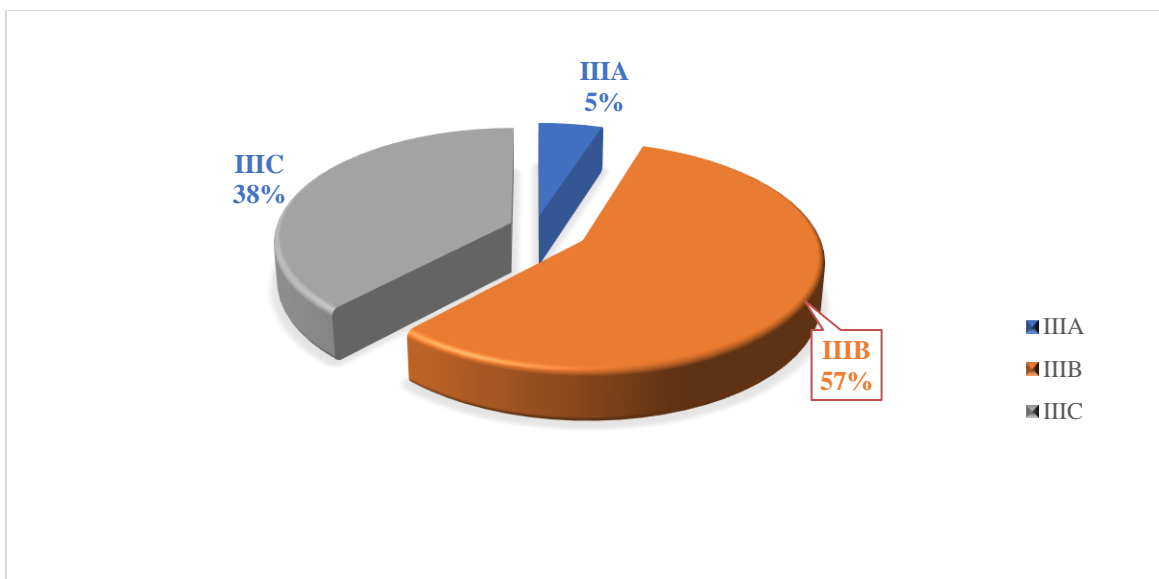
Третман	Група 1	Група 2	Група 3	Вкупно
Адјувантна хемотерапија				
○ Да	20 (90,1%)	13 (92,9%)	16 (84,2%)	49 (89,1%)
○ Не	2 (9,9%)	1 (7,1%)	3 (15,8%)	6 (10,9%)
Адјувантна радиотерапија				
○ Да	6 (27,3%)	2 (14,3%)	3 (15,8%)	11 (20%)
○ Не	16 (72,7%)	12 (85,7%)	16 (84,2%)	44 (80%)

Покачен ЦЕА тумор маркер е присутен кај 21 испитаник (21/55, 38,2%), речиси подеднакво кај мажи и жени, односно 52% и 48%, соодветно. Нема значајни отстапки во дистрибуцијата на испитаниците со покачен тумор маркер според возраста и стадиумот на болеста (Графикон 7 и 8).

Графикон 7 Дистрибуција на испитаниците со покачен тумор маркер, според пол и возраст.



Графикон 8 Дистрибуција на испитаниците со покачен тумор маркер според стадиумот на болеста.



Испитаниците се упатени за ПЕТ/КТ преглед во просек 10 месеци после оперативниот третман. Временскиот интервал до ПЕТ/КТ прегледот се движи од 2-23 месеци, без значајно отстапување според индикацијата за преглед или стадиумот на болеста. Кај сите испитаници прегледот се спроведе по

однапред утврдениот протокол без отстапки. Ниту еден преглед не беше откажан или повторен. Нивото на гликемија кое е одредено непосредно пред апликација на радиофармацевтикот (^{18}F ДГ) во просек изнесува 5,4 mmol/L. Администрираната доза на ^{18}F ДГ во MBq во просек изнесува 307, односно администрираната доза на ^{18}F ДГ во однос на телесната тежина (ТТ) изнесува 4.1 MBq/kg ТТ. Максималниот стандардизиран прифат (SUVmax) на ^{18}F ДГ во црн дроб во просек изнесува 2,9 (Табела 10). Врз основа на Спирмановиот р тест не е утврдена значајна статистичка корелација помеѓу SUVmax во црниот дроб и нивото на гликемија пред апликација на ^{18}F ДГ ($r_s=0.10403$), или пак помеѓу SUVmax во црн дроб и администрираната доза на ^{18}F ДГ на телесна тежина ($r_s=-0.13628$).

ПЕТ/КТ наодот е хистолошки верификуван кај 8 (14,5%) испитаници после хируршки третман на секундарните депозити. Шест испитаници се третирани во рок од 2 месеци, додека кај двајца испитаници третманот е изведен после 6 односно 8 месеци поради претходен третман со хемотерапија. Кај речиси две третини од испитаниците, ПЕТ/КТ наодот е спореден со контролен КТ преглед (63,6%) во рок од 2-9 месеци. МР и контролен ПЕТ/КТ се користени како методи за верификација кај 3 (5,5%), односно 9 (16,4%) од испитаниците. Кај половина од испитаниците со позитивен наод од ПЕТ/КТ, контролниот преглед е изведен во период од 2-5 месеци. Само кај 4 испитаници со негативен ПЕТ/КТ наод (4/28, 14,3%), контролниот преглед е направен пред 6-тиот месец.

Табела 10 Приказ на нивото на гликемија, администрираната доза и SUVmax во црниот дроб.

	Група 1	Група 2	Група 3	Вкупно
Гликемија во mmol/L, средна вредност (опсег)	5,4 (4,2-6,7)	5,3 (4,5-7,7)	5,4 (4,3-8,1)	5,4 (4,2-8,1)
Администрирана доза на ¹⁸ FДГ (MBq), средна вредност (опсег)	310 (221-428)	303 (207-389)	306 (209-398)	307 (207-428)
Администрирана доза на ¹⁸ FДГ на тежина (MBq/kg), средна вредност (опсег)	4,1 (3,6-4,5)	4,1 (3,0-5,0)	4,1 (3,4-5,4)	4,1 (3,0-5,4)
SUVmax на црн дроб	2,9 (1,8- 3,8)	2,8 (2,1- 3,5)	2,9 (2,4- 3,6)	2,9 (1,8- 3,8)

Со ПЕТ/КТ прегледот детектирани се лезии кои одат во прилог на **рецидивантна болест** кај речиси половина од испитаниците (27/55, **49%**). Наодот е потврден кај 20 испитаници (20/27, **74,1%**). Кај останатите 28 испитаници кај кои не се детектирани лезии на ПЕТ/КТ прегледот, рецидивантна болест е детектирана кај 2 испитаници, четири, т.е. девет месеци после ПЕТ/КТ прегледот. Наодот од ПЕТ/КТ, како и присуството на рецидивантна болест, се прикажани во Табела 11.

Табела 11 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест.

ПЕТ/КТ наод	Број на испитаници со присутна рецидивантна болест	Број на испитаници кај кои нема рецидивантна болест	Вкупен број на испитаници
Позитивен	20	7	27
ПЕТ/КТ наод			(49,1%)
Негативен	2	26	28
ПЕТ/КТ наод			(50,9%)
Вкупен број на испитаници	22 (40,0%)	33 (60,0%)	55 (100,0%)

Наодот од ПЕТ/КТ прегледот во детекција на рецидивантна болест, според **локализацијата**, детално е прикажан во Табела 12.

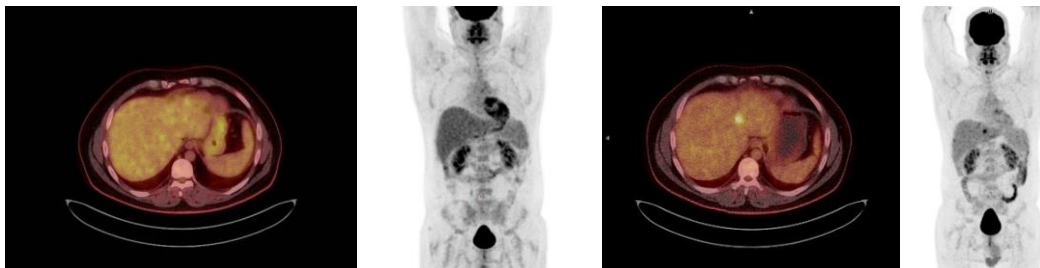
Табела 12 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест, според локализацијата.

Локализација	Точно	Точно	Лажно	Лажно
	позитивни	негативни	позитивни	негативни
црн дроб	7	43	3	2
локален рецидив	1	52	2	0
бел дроб	5	48	1	1
перитонеум	6	48	1	0
лимфни јазли	6	45	4	0
скелет	1	54	0	0
панкреас	0	54	1	0
овариум	3	52	0	0
колон	1	54	0	0

Со помош на **ПЕТ/КТ** детектирани се лезии во **црн дроб** кај 10 испитаници. Контролните прегледи утврдија отсуство на секундарни депозити во црн дроб кај тројца испитаници. Дополнително, кај двајца испитаници, секундарни лезии беа детектирани на контролните прегледи, иако на иницијалниот ПЕТ/КТ скен тие не беа идентификувани. Во првиот случај, фокална лезија со дијаметар од 9мм е идентификувана на КТ; на ПЕТ/КТ таа не се визуелизира. На контролиот МР на хепар истата беше потврдена, а потоа и хируршки отстранета. Во вториот случај, кај испитаник со покачен ЦЕА тумор маркер на контролен ПЕТ/КТ после 4 месеци, беа утврдени две лезии со дијаметар до 15мм, кои иницијално не беа идентификувани (Слика 3).

На ПЕТ/КТ се детектирани лезии **пресакрално** кои укажуваат на рецидивантна болест кај тројца испитаници кои се третирани од карцином на ректум. Кај двајца испитаници контролните прегледи (МР и контролен

ПЕТ/КТ) укажаа дека станува збор за инфламација. Радиотерапија е индицирана кај еден испитаник врз основа на ПЕТ/КТ наодот. Два месеци по завршување на радиотерапијата на контролниот ПЕТ/КТ има комплетна регресија на претходно детектираната лезија.



Иницијален ПЕТ/КТ преглед

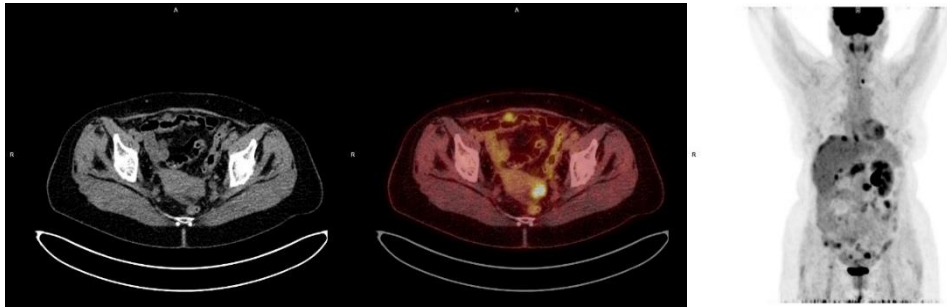
Контролен ПЕТ/КТ преглед

Слика 3 37-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради покачена вредност на ЦЕА. За прв пат е идентификувана метастаза во хепар на контролен ПЕТ/КТ после 4 месеци.

Во белодробниот паренхим, кај шест испитаници се идентификувани лезии поголеми од 9мм, во прилог на секундарни депозити. Кај пет испитаници рецидиванта болест беше потврдена и тоа: хистопатолошки кај еден испитаник и со контролен КТ кај останатите четири испитаници. Кај еден испитаник, лезија во белодробниот паренхим, која иницијално е интерпретирана како бенигна на ПЕТ/КТ прегледот, на контролниот КТ преглед се прикажува со зголемен дијаметар и со појава на две нови лезии, во прилог на секундарни депозити.

Перитонеални лезии се детектирани кај седум испитаници со ПЕТ/КТ. Хистопатолошка верификација на наодот има кај двајца испитаници после извршен хируршки третман (Слика 4). Со контролен КТ, наодот е верификуван кај четири испитаници. Само кај еден испитаник мултипните перитонеални лезии со зголемен прифат на ^{18}F ДГ, со дијаметар од околу 20мм, на контролниот КТ не се визуелизираат. Дополнително кај истиот испитаник се детектирани лезии во опашката на панкреасот и лимфни јазли

кои, исто така, не се визуелизираат на контролниот КТ во период од 2 месеци. Во тој период испитаникот не беше под онколошка терапија. Детектираните лезии на ПЕТ/КТ најверојатно се резултат на инфламација.



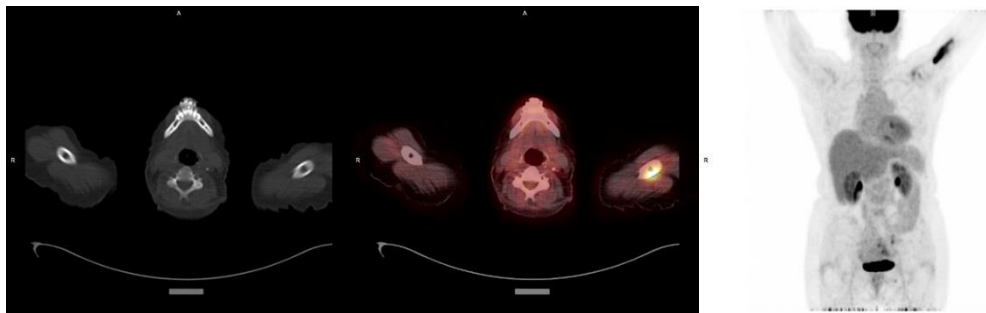
Слика 4 68-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради **покачена вредност на ЦЕА**. Детектирани се мултипни метастази на **перитонеумот**.

Зголемен прифат на ^{18}F ДГ во **лимфни јазли** е детектиран кај десет испитаници. Врз основа на понатамошните иследувања, утврдена е рецидивантна болест кај шест испитаници (Слика 5). Контролните прегледи не утврдија присуство на рецидиванта болест кај останатите четири испитаници, односно нема знаци за морфолошка прогресија, ниту појава на нови лимфни јазли или пак лезии во паренхимните органи.



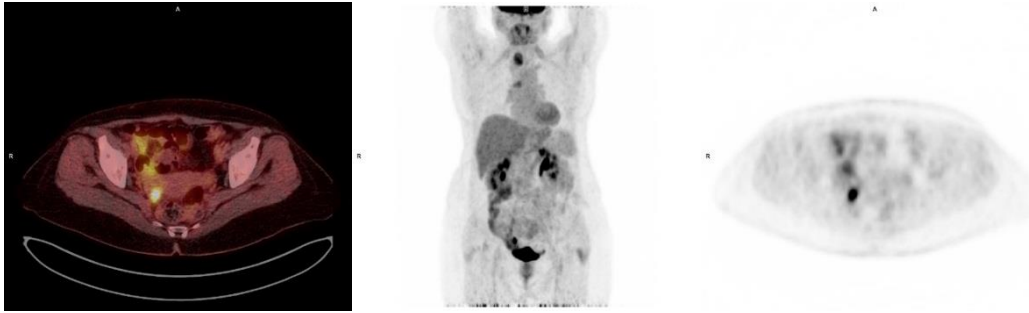
Слика 5 46-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради **покачена вредност на ЦЕА**. Детектиран секундарен депозит во **аортокавален лимфен јазол**.

Секундарниот депозит во **скелет** (хумерус) е детектиран кај испитаник со примарна лезија на ректум. Идентификувата лезија е потврдена со МР во период од еден месец од ПЕТ/КТ прегледот. Дополнително, на истиот ПЕТ/КТ преглед, детектирани се други лезии кои претходно не се идентификувани на КТ. После 2 месеци, кај испитаникот е детектиран и секундарен депозит во мозок со МР (Слика 6).



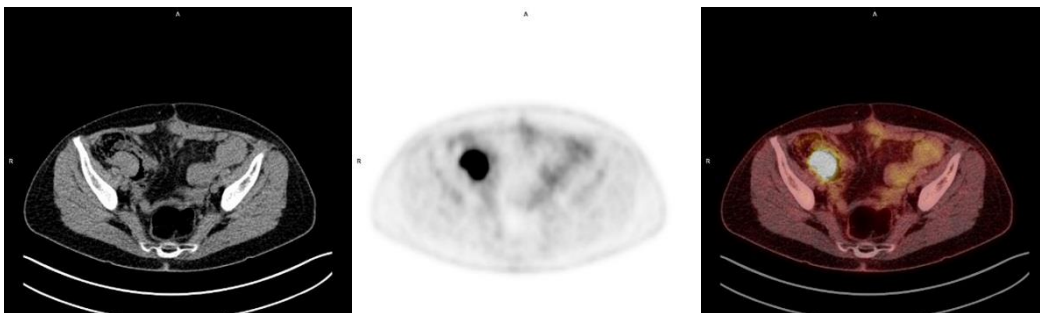
Слика 6 60-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради **клиничко сомнение за рецидивантна болест**. Детектиран е секундарен депозит во **лев хумерус**.

Зголемен прифат на ^{18}F ДГ во **овариум** е детектиран кај три испитанички. Кај едната испитаничка, јајникот е отстранет во рок од два месеци од ПЕТ/КТ прегледот бидејќи ЦЕА тумор маркерот е со покачена вредност, а друга лезија на ПЕТ/КТ не е детектирана (Слика 7). Хистолошката анализа го потврди ПЕТ/КТ наодот. Кај останатите две испитанички на контролните прегледи имаше значајна прогресија на дијаметарот на овариумите. Дополнително обете испитанички беа хируршки третираны и ПЕТ/КТ наодот беше потврден.



Слика 7 58-годишна испитаничка кај е индициран ПЕТ/КТ поради **покачена вредност на ЦЕА**. Се следи секундарен депозит во **десен овариум**.

Метаболно активна лезија е детектирана во **цекум** на испитаник кој претходно бил третиран од карцином на сигмоиден колон пред 8 месеци. Иницијално, кај испитаникот не е направена колоноскопија, бидејќи болеста се манифестирала како акутен абдомен. Детектирната лезија на ПЕТ/КТ прегледот хируршки е третирана по претходна верификација со колоноскопија и биопсија (Слика 8).



Слика 8 58-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ скен поради **покачена вредност на ЦЕА**. Се следи туморска лезија со малигни карактеристики во **цекум**.

5.1 Група 1

На Табела 13 е прикажан наодот од ПЕТ/КТ кај испитаници од Група 1 споредено со наодот од **КТ** кој е **суспектен за рецидивантна болест**.

Дополнително во Табела 14 е прикажан наодот од КТ и ПЕТ/КТ според локализацијата.

Табела 13 Детектирана рецидивантна болест со ПЕТ/КТ кај испитаници од Група 1 и корелација со КТ наодот.

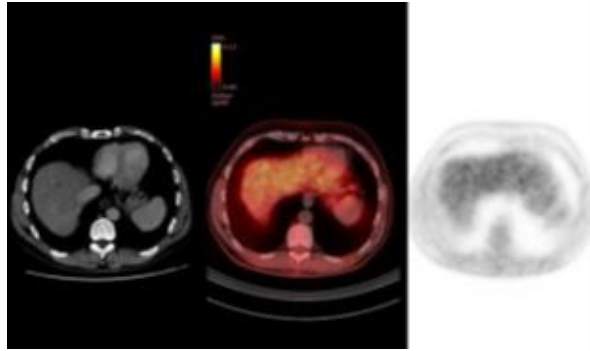
Совпаѓање на КТ и ПЕТ/КТ наодите	Број на испитаници со ПЕТ/КТ наод за рецидивантна болест	Точност
Има комплетно совпаѓање на КТ и ПЕТ/КТ наодите	5	60%
Има делумно совпаѓање на КТ и ПЕТ/КТ наодите	3	100%
Нема совпаѓање на КТ и ПЕТ/КТ наодите	4	85,7%
Вкупно	12 (100%)	

Табела 14 Дистрибуција на детектираните лезии со КТ и ПЕТ/КТ и нивното совпаѓање според локализацијата, кај испитаниците од Група 1.

Локализација	Сомнение за рецидивантна болест според КТ преглед (број на испитаници)	Идентификувана рецидивантна болест со ПЕТ/КТ (број на испитаници)	Совпаѓање на детектираните лезии со КТ и ПЕТ/КТ (број на испитаници)	Идентификувана рецидивантна болест со ПЕТ/КТ која не е детектирана со КТ (број на испитаници)
Хепар	12	4	4 (33,3%)	/
Бел дроб	6	4	2 (33,3%)	2
Перитонеум	2	3	1 (50%)	2
Лимфни јазли	3	4	2 (66%)	2
Овариум	1	2	1 (50%)	1
Локален рецидив	/	1	/	1
Вкупно	24	18	10 (42%)	8

На ПЕТ/КТ прегледот кај 10 (10/22, 45,5%) испитаници од Група 1 не е детектирана рецидивантна болест. Наодот е потврден кај девет испитаници со контролни прегледи во следните 6-9 месеци, со КТ или контролен ПЕТ/КТ.

На контролниот МР преглед на абдомен кај еден испитаник, 4 месеци после ПЕТ/КТ прегледот, идентификуван е секундарен депозит во црниот дроб. Иницијално, лезијата е детектирана на КТ со дијаметар од 9мм, но не се визуелизира на ПЕТ/КТ. Направена е метастазектомија и наодот е верификуван хистопатолошки (Слика 9).



Слика 9 45-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ преглед поради недиференцирана лезија во **црниот дроб** на КТ скен. На ПЕТ/КТ прегледот, метастазата во црниот дроб, со дијаметар под 10мм, не се визуелизира.

На ПЕТ/КТ прегледот детектирани се лезии кои одаат во прилог на рецидиванта болест кај 12 испитаници (12/22, 55%). Контролните КТ прегледи во следниот период не го потврдиле наодот кај тројца испитаници (3/22, 13,6%). Рецидивантна болест е утврдена кај 9 испитаници (9/22, 40%). Кај една третина од испитаниците (3/9, 33%) со утврдена рецидивантна болест има совпаѓање на лезиите детектирани со КТ и ПЕТ/КТ испитување. Делумно совпаѓање на детектираните лезии со ПЕТ/КТ во споредба со наодот од КТ има кај тројца испитаници (3/9, 33,3%). Секундарни депозити кои не се детектирани со КТ, но се идентификувани со ПЕТ/КТ скен, има кај тројца испитаници (3/9, 33,3%).

ПЕТ/КТ овозможи точна диференција на КТ наодот кај 18 (18/22, **80%**) од испитаниците. Според локализацијата најмногу недиференцирани лезии со КТ се детектирани во црниот дроб, и тоа кај 12 (12/22, 55%) испитаници. Наодот од ПЕТ/КТ точно утврди рецидивантна болест кај 4 од нив (4/12, **33,3%**). Кај сите испитаници кај кои е идентификувана лезија во црн дроб со ПЕТ/КТ, истата лезија претходно била детектирана и со КТ. Делумно совпаѓање на лезиите е утврдено и во белите дробови (2/6, 33%). Дополнително, со ПЕТ/КТ се идентификувани секундарни депозити во белите дробови кај четири испитаници. Повторно, сите лезии претходно биле детектирани со КТ, но биле посочени како бенигни нодули.

ПЕТ/КТ прегледот овозможи идентификување на секундарен депозит во лимфен јазол кај еден испитаник, кој инаку има уредна морфологија и големина.

Исто така, ПЕТ/КТ прегледот го потврди присуството на рецидивантна болест во лимфни јазли кај двајца испитаници, кај кои постоеше сомнение за рецидив (2/3, 66,6%).

Дополнително, со ПЕТ/КТ прегледот е идентификувана рецидивантна болест во овариум и перитонеум.

Детектираната лезија пресакрално со ПЕТ/КТ која е идентификувана како локален рецидив, на контролниот МР е идентификувана како присуство на инфламација.

5.2 Група 2

Четиринаесет испитаници кои се упатени за ПЕТ/КТ преглед поради **покачен ЦЕА тумор маркер**, со негативен наод од КТ, ја сочинуваат Групата 2.

Во Табела 15 е прикажан наодот од ПЕТ/КТ кај испитаниците од Група 2. Дополнително во Табела 16 е прикажана дистрибуцијата на детектираните лезии според локализација кај испитаниците од истата Група 2.

Табела 15 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест кај испитаници од Група 2.

	Број на испитаници со присутна рецидивантна болест	Број на испитаници кај кои нема рецидивантна болест	Вкупен број
Позитивен ПЕТ/КТ наод	7	2	9 (64.3%)
Негативен ПЕТ/КТ наод	1	4	5 (35.7%)
Вкупен број	8 (57.1%)	6 (42.9%)	14 (100%)

Табела 16 Дистрибуција на детектираните лезии со ПЕТ/КТ преглед кај испитаниците од Група 2, според локализација.

	Број на испитаници со ПЕТ/КТ наод за рецидивантна болест	Точност
Хепар	4	85.7%
Бел дроб	/	/
Перитонеум	3	66,6%
Лимфни јазли	3	66,6%
Панкреас	1	/
Овариум	1	100%
Колон	1	100%
Вкупно	13	

Рецидивантна болест е детектирана кај 7 (7/14, **50%**) испитаници со ПЕТ/КТ која е потврдена со контролни прегледи. Најчеста локализација на детектираните лезии е хепар со 3 испитаници, а потоа следуваат лимфни јазли и перитонеумот со по двајца испитаници. Дополнително, лезии се детектирани и во колон и овариум. Кај еден испитаник, детектираната лезија во црниот дроб не беше потврдена на контролниот МР преглед после 2 месеци, но беше идентификувана синхрона неоплазма на цекум. Според контролните прегледи, детектираните промени во панкреасот, перитонеумот и лимфните јазли кај еден испитаник, најверојатно се резултат на инфламација. Четири месеци после ПЕТ/КТ прегледот на кој нема знаци за рецидивантна болест, идентификувани се секундарни депозити кај еден испитаник. На контролниот ПЕТ/КТ, кој е направен поради континуираниот раст на ЦЕА тумор маркерот, детектирани се лезии во црниот дроб. Испитаникот иницијално е поставен на хемотерапија, а подоцна е воведена и таргет терапија. Во период од 3 години од иницијалниот ПЕТ/КТ скен, кај пациентот се забележува постепено прогредирање на болеста.

5.3 Група 3

Деветнаесет испитаници кои се упатени за ПЕТ/КТ преглед **поради клиничко сомнение за рецидивантна болест**, со ЦЕА туморски маркер во референтна граница и со негативен наод од КТ скен, ја сочинуваат Групата 3. На Табела 17 е прикажан наодот од ПЕТ/КТ кај испитаниците од Групата 3. Дополнително, на Табела 18 е прикажана дистрибуцијата на детектираните лезии според локализација, кај испитаниците од оваа група.

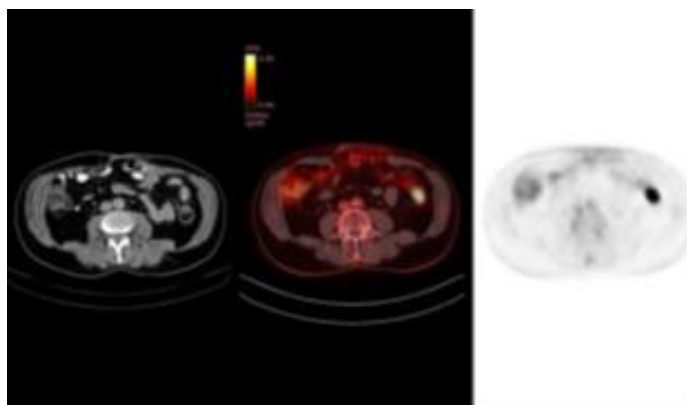
Табела 17 ПЕТ/КТ наод при детекција на рецидивантна болест кај испитаници од Група 3.

	Број на испитаници со присутна рецидивантна болест	Број на испитаници кај кои нема рецидивантна болест	Вкупен број
Позитивен ПЕТ/КТ наод	4	2	6 (31,5%)
Негативен ПЕТ/КТ наод	/	13	13 (68,5%)
Вкупен број	4 (21.1%)	15 (78.9%)	19 (100%)

Рецидиванта болест не е детектирана кај 13 испитаници (13/19, 68,5%). Секундарни депозити со ПЕТ/КТ се идентификувани кај 6 испитаници кои се локализирани во црниот дроб, белиот дроб, перитонеумот, лимфни јазли, скелет и на местото на операција (Слика 10). Контролните прегледи не го потврдија присуството на рецидивантна болест кај двајца испитаници (2/19, 10,5%).

Табела 18 Дистрибуција на детектирани лезии со ПЕТ/КТ преглед кај испитаници од Групата 3, според локализација.

	Број на испитаници со ПЕТ/КТ наод за рецидивантна болест	Точност
црн дроб	2	50,0%
локален рецидив	2	50,0%
бел дроб	2	50,0%
перитонеум	1	100,0%
лимфни јазли	3	66,7%
Скелет	1	100,0%



Слика 10 63-годишен испитаник кај кого е индициран ПЕТ/КТ скен поради **неспецифични болки во стомакот**. Туморска лезија со малигни карактеристики е детектирана на ниво на анастомоза.

5.4 ЦЕА во референтни граници

Вкупниот број на испитаници кои се упатени за ПЕТ/КТ, кај кои ЦЕА туморскиот маркер е во референтни граници, изнесува 34 (34/55, 61,8%). На ПЕТ/КТ се детектирани лезии во прилог на рецидивантна болест кај 13 испитаници (13/34, **38,2%**). На контролните прегледи кај пет испитаници наодот од ПЕТ/КТ е отфрлен. На ПЕТ/КТ прегледот рецидивантна болест не е

детектирана кај 21 (21/34, 51,8%) испитаник. Рецидивантна болест е присутна само кај еден испитаник, иако на ПЕТ/КТ не е детектирана лезија. На Табела 19 е прикажан ПЕТ/КТ наодот кај испитаници кај кои ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници.

Табела 19 Детектирана рецидивантна болест со помош на ПЕТ/КТ кога ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници.

	Број на испитаници со присутна рецидивантна болест	Број на испитаници кај кои нема рецидивантна болест	Вкупен број
Позитивен ПЕТ/КТ наод	8 (23,5%)	5 (14,7%)	13 (38,2%)
Негативен ПЕТ/КТ наод	1 (2,9%)	20 (58,9%)	21 (61,8%)
Вкупен број	9 (26,4%)	25 (73,6%)	34 (100%)

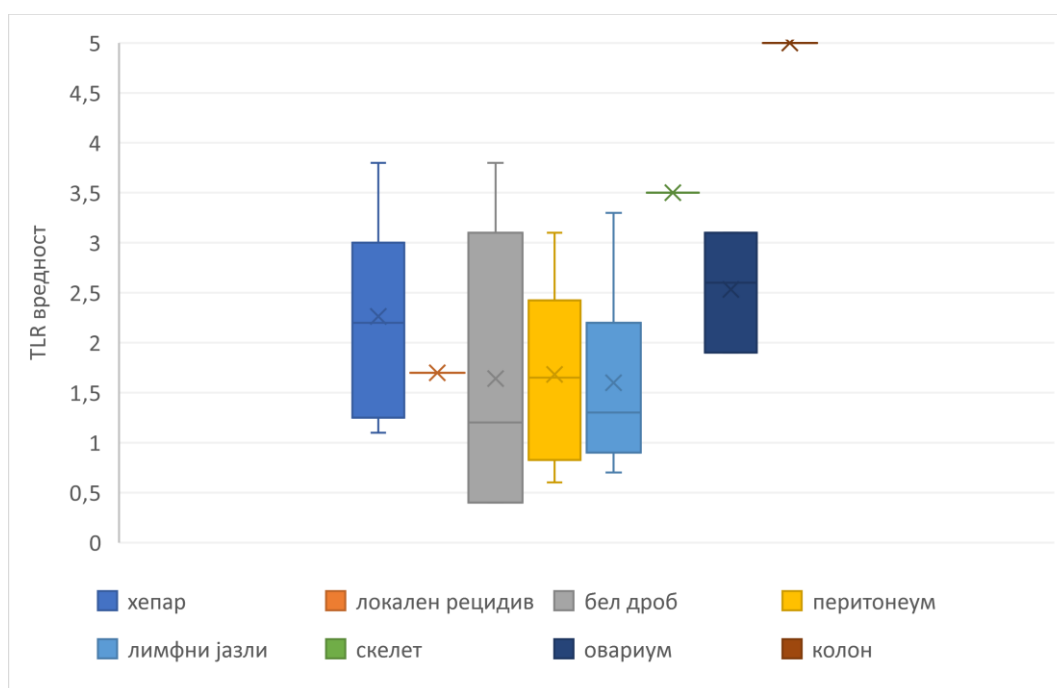
5.5 Прифат на ¹⁸ФДГ

Прифатот на ¹⁸ФДГ претставен како SUVmax и TLR на лезии кои се идентификувани како секундарни депозити според локализацијата, се прикажани на Табела 20 и Графикон 9. Лезиите детектирани во црн дроб, како и локалниот рецидив, имаат TLR повисок од еден и тој се движи во опсег од 1,1-3,8, односно 1,7-2,4. Најголем опсег на TLR е присутен кај лезиите во бел дроб и изнесува 0,4-3,8. Лезиите во перитонеумот и лимфните јазли, исто така, имаат TLR кој може да биде помалку од еден и се движи во опсег од 0,6-3,1, односно 0,7-3,3. Детектирани се само по една лезија во скелет и колон со TLR од 3,5 и 5,0, соодветно.

Табела 20 Прифат на ^{18}F ДГ во детектираните лезии според локализација.

	SUVmax, средна вредност (опсег)	Tumor to liver ratio (TLR) средна вредност (опсег)
црн дроб	6,2 (3,1-11,7)	2,0 (1,1-3,8)
локален рецидив	5,2 (4,0-5,9)	1,9 (1,7-2,4)
бел дроб	4,2 (1,0-11,4)	1,5 (0,4-3,8)
перитонеум	5,1 (1,8-9,8)	1,8 (0,6-3,1)
лимфни јазли	4,1 (1,9-9,1)	1,6 (0,7-3,3)
скелет	9,1	3,5
овариум	7,0 (5,6-8,0)	2,5 (1,9-3,1)
колон	13,6	5,0

Графикон 9 TLR вредност на детектираните лезии според локализација.



5.5 Сензитивност, специфичност, точност, позитивна и негативна предиктивна вредност на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантната болест

На Табела 21 се прикажани сензитивноста, специфичноста, точноста, позитивната предиктивна вредност (ППВ) и негативната предиктивна вредност (НПВ) на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест кај лица со колоректален карцином.

Табела 21 Карактеристики на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест кај лица со КРК.

Група	Сензитивност	Специфичност	Точност	ППВ*	НПВ*
Група 1	90,0%	75,0%	81,8%	75,0%	90,0%
Група 2	87,5%	66,7%	78,6,7%	77,8%	80,0%
Група 3	100,0%	86,7%	89,5%	66,7%	100,0%
Вкупно	90,9%	78,8%	83,6%	74,1%	92,8%

* ППВ – позитивна предиктивна вредност / НПВ – негативна предиктивна вредност

Сензитивноста, специфичноста и точноста на ПЕТ/КТ прегледот кај испитуваните групи изнесува 90,9%, 78,8% и 83,6%, соодветно. Анализирано по Групи, највисока сензитивност, специфичност и точност е присутна во Групата 3. Позитивната и негативната предиктивна вредност изнесуваат 74,1% и 92,8%, соодветно. Највисока позитивна предиктивна вредност е присутна во Групата 2. Во Групата 3 негативната предиктивна вредност изнесува 100%.

На Табела 22 се прикажани карактеристиките на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест според локализацијата.

Табела 22 Карактеристики на ПЕТ/КТ во детекција на рецидивантна болест според локализација.

	Сензитивност	Специфичност	Точност	ППВ	НПВ
црн дроб	77,8%	93,5%	90,9%	70,0%	95,6%
локален рецидив	100,0%	96,3%	96,4%	33,3%	100,0%
бел дроб	83,3%	98,0%	96,4%	83,3%	98,0%
перитонеум	100,0%	98,0%	98,2%	85,7%	100,0%
лимфни јазли	100,0%	91,8%	92,7%	60,0%	100,0%
скелет	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
овариум	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
колон	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* ППВ – позитивна предиктивна вредност / НПВ – негативна предиктивна вредност

Сензитивноста на ПЕТ/КТ во детекција на секундарни депозити во црн дроб и бел дроб изнесува 77,8% односно 83,3%, соодветно. Сензитивност од 100% е присутна кај останатите органи.

Специфичноста е повисока од 90% без разлика на локализацијата на лезиите.

Најниска позитивна предиктивна вредност од само 33,3% има при детекција на локален рецидив. При евалуација на лимфните јазли позитивната предиктивна вредност изнесува 60%.

Негативната предиктивна вредност е повисока од 95% без разлика на локализацијата на лезиите.

5.6 Асоцијација меѓу личните и клиничко-биолошките податоци со појавата на рецидивантна болест

На Табела 23 е прикажана дистрибуцијата на рецидивантната болест кај испитаниците вклучени во ова истражување според **возраст**.

Табела 23 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според возраст.

Возраст	Рецидивантна болест		Вкупно
	Присута	Отсутна	
25-44	5 (4.18) [0.16]	5 (5.82) [0.12]	10
45-64	9 (10.87) [0.32]	17 (15.13) [0.23]	26
>65	9 (7.95) [0.14]	10 (11.05) [0.10]	19
Вкупно	24	31	55

Не постои статистички значајна разлика помеѓу возраста и појавата на рецидивантна болест, $\chi^2 (2, N=55) = 1.0701, p < .05$.

На Табела 24 прикажана е дистрибуцијата на рецидивантната болест кај испитаниците според T стадиумот.

Табела 24 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според T стадиумот.

T стадиум	Рецидивантна болест		Вкупно
	Присутна	Отсутна	
T3	14 (14.15) [0.00]	18 (17.85) [0.00]	32
T4a	8 (6.63) [0.28]	7 (8.37) [0.22]	15
T4b	1 (2.21) [0.66]	4 (2.79) [0.53]	5
Вкупно	23	29	52

Податоците покажуваат дека не постои статистички значајна разлика помеѓу T стадиумот и појавата на рецидивантна болест, $\chi^2 (2, N=52) = 1.697, p < .05$.

На Табела 25 прикажана е дистрибуцијата на рецидивантната болест кај испитаниците според N стадиумот.

Табела 25 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според N стадиумот.

N стадиум	Рецидивантна болест		
	Присутна	Отсутна	Вкупно
N1a	4 (5.02) [0.21]	8 (6.98) [0.15]	12
N1b	6 (5.44) [0.06]	7 (7.56) [0.04]	13
N1c	1 (3.35) [1.64]	7 (4.65) [1.18]	8
N2a	6 (5.44) [0.06]	7 (7.56) [0.04]	13
N2b	6 (3.76) [1.33]	3 (5.24) [0.96]	9
Вкупно	24	31	55

Резултатите потврдуваат дека не постои статистички значајна разлика помеѓу N стадиумот и појавата на рецидивантна болест, $\chi^2 (4, N=55) = 5.6662, p < .05$.

На Табела 26 прикажано е присуството на рецидивантна болест кај испитаниците според стадиумот на болеста.

Табела 26 Присуство на рецидивантна болест кај испитаниците според стадиумот на болеста.

Стадиум болеста	Рецидивантна болест			Вкупно
	на	Има	Нема	
IIIa		1 (1.67) [0.27]	3 (2.33) [0.19]	4
IIIb		14 (15.05) [0.07]	22 (20.95) [0.05]	36
IIIc		8 (6.27) [0.48]	7 (8.73) [0.34]	15
Вкупно		24	31	55

Според добиените резултати не постои статистички значајна разлика помеѓу стадиумот на болеста и појавата на рецидивантна болест, $\chi^2 (2, N=55) = 1.4095, p < .05$.

6 Дискусија

Во епидемиолошкото истражување на Nøydahl, на популација од средна Норвешка во период од 37 години (1980-2016), кај речиси 80% од испитаниците со колоректален карцином не биле детектирани далечни метастази (94). Куративна ресекција на туморот, со или без адјувантна хемотерапија, е препорачаниот начин на третман на овие пациенти. Но, рецидивантна болест се очекува кај 30-50% од нив во првите две до три години, во зависност од иницијалниот стадиум на болеста. Раната детекција на рецидивантната болест дава можност за избор на третман кој може значајно да го продолжи периодот на преживување. За таа цел подготвени се водичи за следење на пациентите со КРК во кои се дефинирани начинот и временската рамка на постапување. Од методите за визуелизација, КТ е широко прифатена за иследување на градниот кош, абдоменот и малата карлица (54,95), но поделени се мислењата околу временскиот интервал во кој треба да се спроведуваат (96,97). Компјутеризираната томографија е достапна, економски оправдана и супериорна споредено со ултразвукот или конвенционалната радиографија. Сепак, дополнителни иследувања се неопходни кога постојат недоречености дури и контрадикторности од добиените резултати во самиот процес на следење (физикален преглед, лабораториски иследувања и КТ). Магнетната резонанца на црниот дроб изведена со хепатоспецифично контрастно средство е метод на визуелизација со висока сензитивност и специфичност, кој овозможува детекција на секундарни депозити (98)(99). Од друга страна, ¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ е супериорен во детекција на екстрахепатични лезии (100). Според актуелните препораки, ПЕТ/КТ се препорачува кај пациентите со колоректален карцином во процесот на следење, само доколку постои пораст на ЦЕА без јасно утврдена причина (54).

Честите прегледи, кои се дел од постоперативното следење на болеста, особено во првите три години, имаат за цел да ја зголемат ефикасноста на самиот процес на следење. Целта на раната детекција на рецидивантна болест

е идентификување на што повеќе пациенти кои ќе можат хируршки да бидат третирани. Во таа насока е и употребата на колоноскопијата и КТ како методи кои би детектирале/идентификувале рецидивантна болест дури и пред појавата на симптоми.

Според резултатите од студијата на Duineveld и соработниците, употребата на колоноскопијата и КТ детектира присуство на рецидивантна болест пред појава на симптоми кај околу 60% од пациентите (93). Sobhani и соработниците се обиделе да ги подобрат овие резултати со воведување на ПЕТ/КТ кој нуди поголема сензитивност во детекција на екстрахепатичната болест. Сепак, и покрај употребата на ПЕТ/КТ, во временски интервал од шест месеци во процесот на следење, не биле добиени посакуваните резултати. Впрочем, како што и најголем дел од водичите за следење на пациенти со КРК укажуваат, имиџинг методите сами по себе не се доволни. Анамнезата, физикалниот преглед и лабораториските наоди, исто така, можат да укажат на присуство на болест.

Оддамна е познато дека ЦЕА тумор маркерот може да укаже на присуство на рецидивантна болест кај повеќе од половина од пациентите (101). Дополнително, појавата на знаци и симптоми може да биде единствениот показател дека болеста повторно е присутна. Според резултатите од студијата на Hung и соработниците, кај пациенти со ниско ниво на ЦЕА предоперативно, сомнението за постоење на рецидивантна болест најчесто е поставено врз основа на појава на симптоми (102). Премногу честото користење на методи на визуелизација за следење на пациенти со КРК создава nelaгодност и неизвесност кај пациентите, а воедно ја зголемува и потребата од дополнителни ресурси. Од друга страна, користењето на одредени индикатори во насока на интензивирање на употребата на имиџинг методите во одреден период, може да го постигне истиот ефект, и, истовремено, да биде поприватливо. Оваа студија го докажа токму тоа. Употребата на ПЕТ/КТ, во даден момент, како дополнување на постоечките водичи за следење пациенти, овозможи идентификување на рецидивантна болест кај речиси 40% од испитаниците кај кои постоеше сомнение за рецидив, без притоа да се

зголеми фреквенцијата на постоечките методи на следење. Предностите на ова истражување произлегуваат од дизајнот на самата студија. Испитуваната група е хомогена, опфатен е периодот кога е најголема фреквенцијата за појава на рецидивантна болест, а индикациите за преглед се дефинирани според најчестите клинички сценарија.

Резултатите од оваа студија, кои се однесуваат на дијагностичките перформанси на ПЕТ/КТ споредено со КТ, корелираат со досега објавените. Deleau и соработниците ги споредувале обата методи при сомнение за рецидивантна болест, главно базирано на неконклузивни наоди од КТ. Резултатите покажуваат поголема точност на ПЕТ/КТ во однос на КТ (88% vs. 55%) (103). Резултатите од истражувањето на Caglar и соработниците укажува дека ПЕТ/КТ има поголема точност од КТ во детекција на рецидивантна болест кај испитаници со покачен тумор маркер (Ca 19-9 и/или ЦЕА) и/или сомнение на КТ на граден кош и абдомен, при процесот на следење. Стапката на лажно негативни резултати е повисока кај КТ (21%) споредено со ПЕТ/КТ (8%) (104). Улогата на ПЕТ/КТ прегледот, непосредно после оперативниот третман кај испитаници со колоректален карцином во подгрупата pN2 од стадиум III на болеста ја испитувале Fehr и соработниците. Нивните резултати укажуваат дека кај 14% од испитаниците биле детектирани секундарни депозити кои не биле идентификувани на предоперативниот КТ преглед (105). Истражувањето на Metser и соработниците се фокусирало на споредба на ПЕТ/КТ со мултидетекторски КТ (64 пресеци), кај испитаници со покачен ЦЕА тумор маркер. Иако специфичноста на обата методи била слична, сензитивноста на ПЕТ/КТ за детекција на секундарни депозити / локален рецидив е значително повисока во однос на КТ (97,3% vs 70,3%) (106). Резултатите од Mittal и соработниците покажува дека со помош на ПЕТ/КТ е детектирана рецидивантна болест кај 13 од 28 (46%) испитаници, кај кои има пораст на ЦЕА тумор маркерот и негативен наод од КТ (91).

Една од карактеристиките на ПЕТ/КТ е високата негативна предиктивна вредност при детекција на рецидивантна болест што е потврдено и во оваа

студија. Негативниот наод од ПЕТ/КТ може да се смета за вистинит со голема точност и притоа да обезбеди спокојство кај пациентите, но и да му помогне на клиничарот во планирање на следните постапки. Негативната предиктивна вредност на ПЕТ/КТ во оваа студија изнесува 92,8%. Во студијата на Ince и соработниците, во која биле вклучени испитаници со покачени вредност на ЦЕА и/или Ca 19-9 или врз основа на наоди од КТ или МР, негативната предиктивна вредност изнесува 100% (107). Негативна предиктивна вредност повисока од 90% во детекција на рецидивантна болест со ПЕТ/КТ, кај испитаници со покачен ЦЕА, е презентирани и во резултатите од други студии (108)(109)(110)(111). Анализирани според индикацијата за преглед, најниска негативна предиктивна вредност на ПЕТ/КТ прегледот е регистриран кај испитаниците кои се упатени на ПЕТ/КТ поради покачен ЦЕА и изнесува 80%. Резултатите се во иста линија со тие презентирани од Khan и соработниците (112).

Рецидивантна болест беше детектирана со помош на ПЕТ/КТ кај половина од испитаниците (7/14, 50%) со покачен ЦЕА тумор маркер и уреден наод од КТ. Стапката на детекција на рецидивантна болест кај испитаници со покачен ЦЕА тумор маркер од претходни истражувања, кореспондира со добиените резултати (91) (113) (114). Во студиите на Chen и соработниците и Kyoto и соработниците, каде отсуствува иницијалниот КТ, детекцијата на рецидивантна болест со ПЕТ/КТ е значително повисока и преваленцата изнесува 91,7% (22 испитаници) and 74% (54 испитаници), соодветно (115)(116). Единствено, резултатите од студијата на Amin и соработниците, значајно отстапува од сите останати; рецидивантна болест е детектирана со ПЕТ/КТ кај приближно 10% од испитаниците со покачен ЦЕА (117).

Во ретроспективната студија на Tanjak и соработниците, која опфаќа 25 годишен период и 109.054 пациенти, мултипни канцери се регистрирани кај 1,63% од пациентите и во 70% тие се детектирани во период од 2 месеци од детекцијата на првиот канцер. Кај пациентите со примарна лезија на колон и ректум, најчеста локализација на синхрона малигна лезија е колон, додека за метахрона малигна лезија се колон, бел дроб и хепар. Во оваа студија,

идентификувана е синхрона лезија само кај еден испитаник (1/55, 1,8%) кој е упатен на ПЕТ/КТ преглед поради пораст на вредноста на ЦЕА тумор маркерот. Лезијата беше локализирана во цекум, а испитаникот седум месеци претходно бил третиран од аденокарцином на лев колон, без претходна колоноскопија, поради опструкција. Повисоки стапки на синхрони/метахрони тумори се пријавени во студијата на Lee и соработниците и Chen и соработниците со вредност од 7,9% и 3%, соодветно (115) (118).

Црниот дроб е најчестата локализација на метастази од карцином на колон. Нивното дијагностицирање со ПЕТ/КТ најчесто е едноставно и јасно. Резултатите од студијата на Tan и соработниците укажува дека повеќе од 90% фокалните лезии во црниот дроб со зголемен прифат на ¹⁸ФДГ биле малигни. Соодносот на метастази и примарни лезии на црн дроб изнесувал 18 наспроти 1. Само во 5% од случаите детектираните лезии биле бенигни, најчесто апцеси (119). Предизвик при евалуација на црн дроб со ПЕТ/КТ преглед се мисрегистрација и ширење на инфламација од соседните структури.

Бројни студии се спроведени за евалуација на дијагностичката вредност на методите на визуелизација, вклучувајќи го и ПЕТ/КТ прегледот, за детекција на КРК метастази во хепарот. Дополнително, анализирано е како големината на лезијата или претходен третман со хемотерапија, влијаат врз сензитивноста.

Во мета анализата на Nickel и соработниците за проценка на точност во детекција на метастази во хепар кај КРК вклучени се 3391 случаи. Само пет студии со ¹⁸ФДГ се опфатени со истражувањето. Оваа анализа утврдила сензитивност од 66,2% врз основа на лезија, наспроти 74,4% кај КТ. Врз основа на пациент, сензитивноста на ПЕТ/КТ во детекција на метастази во хепар кај КРК изнесува 96,5% (120).

Во проспективната студија на Mainenti и соработниците анализирани се дијагностичките перформанси на повеќе дијагностички методи и тоа: УЗ со контраст, КТ, МР со екстацелуларен и ретикулоспецифичен контраст и ПЕТ/КТ кај 34 пациенти со детектирани 57 лезии. Лезиите се валидирани

хистопатолошки, интраоперативно (УЗ и палпација) и/или на контролен КТ. На база на пациенти, ПЕТ/КТ има сензитивност од 100%, наспроти 83% кај сите останати модалитети. ПЕТ/КТ, КТ и МР со ретикулоспецифичен контраст имаат специфичност од 96% наспроти 100% кај МР со екстрацелуларен контраст. На база на лезии, ПЕТ/КТ има ниска сензитивност која изнесува само 69%, поради фактот дека детекцијата на лезии под 10мм изнесува само 50%. Во групата на лезии под 10мм, останатите методи, со исклучок на УЗ со контраст, имаат поголема сензитивност од 63%. Позитивната предиктивна вредност на ПЕТ/КТ изнесува дури 92% (100% кај групата на лезии над 10мм) и речиси ја достигнува вредноста на МР со ретикулоспецифичен контраст и екстрацелуларен контраст, која изнесува од 93% до 100%. КТ и ПЕТ/КТ имаат иста вредност на севкупната сензитивност врз основа на лезија, со подобар успех на ПЕТ/КТ кај лезии поголеми од 10мм (88% наспроти 75%). Дополнително ПЕТ/КТ има повисока позитивна предиктивна вредност во целост, како и во обете Групи според големината (92% наспроти 61%)(121).

Во ретроспективна студија на Chan и соработниците која вклучува 30 пациенти со секундарни депозити упатени за евалуација пред ресекција, при анализа врз основа на лезиите, КТ има поголема сензитивност од ПЕТ/КТ (71% наспроти 68%), но двата метода имаат иста позитивна предиктивна вредност. Кај обата методи сензитивноста е најмала кај лезии помали од 10мм (122). МР е супериорна со сензитивност и позитивна предиктивна вредност од 96%, односно 91%.

Во студијата на Wildi и соработниците, стапката на сензитивност во детекција на секундарни депозити во хепар со ПЕТ/КТ кај пациенти кои не биле третирани со хемотерапија е поголема во однос на тие кои биле лекувани (77% наспроти 46,6%). Студијата има само 31 испитаник. Лезиите кои не се детектирани со ПЕТ/КТ, просечно се со дијаметар од 12мм (123).

Во студијата на Chua и соработниците кај 75 испитаници со КРК евалуаирани се КТ и ПЕТ/КТ во детекција на метастази во хепар. Сензитивноста и специфичноста на ПЕТ/КТ во однос на КТ изнесува 94% и 75%, односно 91% и 25%, соодветно. Лажно негативните лезии во хепар се со дијаметар под

10мм, додека лажно позитивните се најверојатно апцеси. Нема значајна статистичка разлика во детекција на метастази во хепар кај пациенти со или без хемотерапија(124).

Во студијата на Rapperoort и соработниците вклучени се 35 испитаници кај кои има сомнение или се дијагностицирани секундарни депозити во хепар кај пациенти со КРК. Анализирани се ПЕТ/КТ со контраст, МР (SPIO) и КТ при што се добиени следните резултати за сензитивност и точност 66%/83%, 82%/82% и 89%/77%, соодветно. ПЕТ/КТ сензитивноста е изразено ниска за лезии под 10мм. Значајно е поголема позитивната предиктивна вредност во споредба со останатите методи, 98% наспроти 81% и 86%(125).

Во студијата на Lubezky и соработниците постои зголемена сензитивност и специфичност на КТ во однос на ПЕТ при детекција на секундарни депозити во хепар, после неoadјувантна хемотерапија и тоа, 75%/65% наспроти 83%/49% во период од најмалку 2 недели (126).

Според Пател и соработниците нема значајна разлика помеѓу пет студии по однос на сензитивноста (78% до 100%) и специфичноста (75% до 100%) во детекција на секундарни депозити во црн дроб (127). Наспроти тоа, Deleau и соработниците презентираат поголема точност на ПЕТ/КТ во однос на КТ во детекција на секундарни депозити во црн дроб (103).

Според резултатите од оваа студија, ПЕТ/КТ прегледот има незначително пониска сензитивност во детекцијата на секундарни депозити во црн дроб од КТ и таа изнесува 77,8%. Од друга страна ПЕТ/КТ прегледот е супериорен во диференцирање на лезии во црн дроб, со специфичност од 93,5%. Детекцијата на лезиите со дијаметар под 10мм е предизвик за ПЕТ/КТ и во оваа студија. Според Wiering и соработниците КТ и ¹⁸ФДГ ПЕТ не се соодветни методи за детекција на мали лезии во црн дроб (128). Нехомогената дистрибуција на ¹⁸ФДГ во црн дроб, која најчесто е предизвикана од хемотерапија, ја отежнува визуелизацијата и е причина за лажно позитивен наод кај тројца пациенти. Точноста на ПЕТ/КТ прегледот во детекцијата на секундарни депозити во црниот дроб во оваа студија изнесува 90,9%.

Кај КТ, сеуште нема јасно дефинирани критериуми за детекција на секундарни депозити во лимфни јазли кај карцином на колон, а детекцијата на секундарни депозити во лимфните јазли со уредна големина е со мала веројатност (129). Поради тоа, големата дискрепанца помеѓу КТ и ПЕТ/КТ во детекција на секундарни депозити во лимфни јазли во оваа студија е очекувана. Студијата на Deleau и соработниците укажува на значајно поголема сензитивност (100% vs 35%), но помала специфичност (40% vs 60%) во детекцијата на секундарни депозити во лимфните јазли, споредено со КТ. Ниската позитивна предиктивна вредност во студијава која изнесува 60%, во најголем дел се должи на неможноста да се разграничи зголемиот прифат на ^{18}F ДГ од инфекција и инфламација (130). Дополнително, оваа студија покажа дека со ПЕТ/КТ прегледот може да се детектираат метастази во лимфни јазли со уредна големина. Резултатите од студијата на Kitajima и соработниците го потврдува истото (131).

КТ на граден кош е препорачан метод на визуелизација за одредување на иницијалниот стадиум на болеста кај пациенти со колоректален карцином (51,54,95), сепак рентгенграфија на бели дробови е метод на избор во секојдневната пракса. Причината за таквиот избор може да е резултат на неможноста голем број од пулмоналните нодули да се диференцираат (132). Дополнително, резултатите на Kim и соработниците укажуваат дека преоперативното одредување на стадиумот на болеста со КТ на граден кош не е од корист кај пациентите со колоректален карцином кај кои не се утврдени секундарни депозити во црн дроб и лимфни јазли и кои имале уреден наод од рентгенграфија на белиот дроб (133). Сепак, карактеризирање на новодетектирани пулмонални нодули без претходен КТ за споредба претставува предизвик. Како што беше очекувано, пулмоналните нодули се најчестите лезии кои не може да се диференцираат со КТ (13/32; 40,5%), иако белодробниот паренхим е втора најчеста локализација на секундарни депозити кај пациентите со КРК. Пулмоналните нодули помали од 10мм не се предмет на иследување во оваа студија бидејќи претходните истражувања јасно укажуваат на фактот дека ^{18}F ДГ ПЕТ не е метод за диференцирање на

пулмонални нодули со дијаметар под 10мм (134,135). Оваа студија покажа дека точноста на детекција на секундарни депозити со ПЕТ/КТ поголеми од 10мм изнесува 96,4%.

Присуството на фибротична туморска маса во пресакралниот простор постоперативно претставува предизвик кој се јавува при интерпретација на КТ преглед и може да резултира со лажно позитивни наоди на КТ. Londono и соработниците ги идентификувале лажно позитивните наоди за локален рецидив во пресакралната регија во отсуство на прифат на ¹⁸ФДГ (134). Резултатите од студијава укажуваат на истото; односно негативната предиктивна вредност на ПЕТ/КТ прегледот изнесува 100%. Според Metser и соработниците, ПЕТ има поголема сензитивност од КТ во детекција на локален рецидив кај испитаници кои се третирани со абдоминоперинеална ресекција (106). Сепак, повторно поради неможноста да се разграничи зголемениот прифат на ¹⁸ФДГ од инфекција и инфламација, резултира со ниска позитивна предиктивна вредност од 33,3%. Во мета-анализата на Yu и соработниците, збирната сензитивност и специфичност на ПЕТ/КТ во детекцијата на локален рецидив изнесува 0,94% (90).

Повисока стапка на детекција на секундарни депозити со ПЕТ/КТ во однос на КТ, со екстрахепатична локализација е презентирана во досегашните иследувања, а потврдена е и во оваа студија. Fehr и соработниците утврдиле повиска стапка на детекција на метастази од КРК со ПЕТ/КТ споредено со КТ за 12,2% (136). Maas и соработниците утврдиле дека ПЕТ/КТ има поголема точност во детекција на екстрахепатични секундарни депозити, споредено со КТ (137). Најчеста локализација на новодијагностицираните секундарни депозити со ПЕТ/КТ се црн дроб, лимфни јазли, перитонеум и бел дроб, што соодветствува со резултатите од ретроспективната студија на Moore и соработниците, составена од 342 испитаника (138).

Со цел на поедноставување на процесот на интерпретација на ПЕТ/КТ наодот, секогаш се поставува дилемата дали постои гранична вредност која со голема точност би укажала на рецидивантна болест. Како и кај останатите студии, добиените резултати укажуваат на голем опсег на SUVmax вредноста, што

практично го оневозможува дефинирањето на гранична вредност. Дополнително, TLR вредност може да биде пониска од еден кај лезиите во бел дроб, лимфните јазли и перитонеумот. Оваа студија, исто така, покажа дека широко прифатениот критериум за $SUV_{max} > 2,5$ е апликабилен за паренхимни органи, со исклучок на бел дроб. Дефинирањето на детектираните лезии врз основа на повеќе параметри, повторно се покажа како најдобар пристап. Одредени студии сугерираат дека апсолутните вредности на SUV_{max} може да имаат предиктивна вредност, но тоа не е предмет на ова истражување.

Со цел идентификување на што е можно повеќе обележја кои би сугерирале поголема веројатност за појава на рецидивантна болест, беше утврдена евентуална асоцијација со личните и клиничко-биолошки податоци. Резултатите од студијата на Gestel и соработниците покажуваат зголемен ризик од појава на рецидивантна болест кај машката популација, T4 стадиум на примарната лезија и бројот на локорегионални лимфни јазли со секундарни депозити. Статистичката анализа на добиените резултати во студијава не утврди статистички значајна разлика помеѓу возраста и стадиумот на болеста со појавата на рецидивантна болест. Недоволниот број на испитаници во студијата може да биде причина за неможноста да се утврди евентуално постоење на зголемен ризик од појава на рецидивантна болест.

7 Заклучоци

Спроведеното истражување покажува дека **¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ е метод на избор за детекција на рекурентна болеста** кога постои сомнение кое не може да се детектира со стандарден протокол за следење на болеста кај испитаници со колоректален карцином во стадиум III од болеста.

¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ прегледот овозможува додиференцирање на веќе детектирани лезии на КТ кои се суспектни за рецидивантна болест кај пациенти со колоректален карцином.

¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ е метод на избор за детекција на рецидивантна болест кога ЦЕА тумор маркерот е покачен, а лезии не се детектирани со КТ.

Истражувањето покажува дека рецидивантна болест е присутна кај речиси една четвртина од испитаниците кај кои постои сомнение за рецидив, наспроти податокот дека ЦЕА тумор маркерот е во референтни граници.

¹⁸ФДГ ПЕТ/КТ е метод на избор за детекција на рецидивантна болест и тогаш кога постои сомнение за неа врз основа на клинички преглед, а во отсуство на позитивен КТ наод и/или покачен ЦЕА тумор маркер.

Спроведеното истражување покажува дека не постои статистички значајна поврзаност помеѓу возрастата на испитуваните лица со КРК и појавата на рецидивантна болест.

Исто така, ова истражување покажува дека не постои статистички значајна поврзаност помеѓу стадиумот на болеста кај испитуваните лица со КРК и појавата на рецидивантна болест.

8 Препораки и сугестии за натамошни истражувања

Резултатите од ова истражување покажуваат дека ^{18}F ДГ ПЕТ/КТ е метод на иследување кај пациентите со КРК кој овозможува детекција на рецидивантна болест кога постои сомнение за неа, а стандардниот протокол за следење на болеста затајува, т.е. не дава резултати. Иако детекцијата и точноста на овој метод се високи, сеуште постои можност за одредено подобрување.

Резултатите од истражувањето покажаа дека на ПЕТ/КТ не се визуелизираа лезии во црниот дроб кај двајца испитаници, додека кај други тројца детектираните лезии не се соодветно интерпретирани. Воведување на интравенско јодно контрастно средство во протоколот на ПЕТ/КТ скенирањето може да влијае на диференцирање на детектираните лезии во црниот дроб. Сепак, треба да се има во предвид и периодот кога е изведен иницијалниот КТ преглед, бидејќи тоа може да ја намали експозицијата на јонизирачко зрачење и администрацијата на јодно контрастно средство.

Утврдување на оптималниот период за повторување на скенирањето на црниот дроб со КТ со контрастно средство во ова клиничко сценарио е неопходно. Бенефитот би бил повеќекратен како од аспект на здравјето на испитуваното лице, така и во поглед на заштеда на ресурси.

Од друга страна, замената на КТ со МР би можела да влијае на зголеменување на сензитивноста, но ограничената достапност секако треба да се има во предвид. Воедно, треба да се процени и клиничкото значење на двојното скенирање на црниот дроб со ПЕТ, принцип кој е одамна познат. Промената на ПЕТ/КТ протоколот со воведување на двојно скенирање на црниот дроб ќе биде дополнително оптоварување за пациентот и истовремено ќе влијае врз ефикасноста на одделот. Сепак, останува предизвик да се утврди додадената вредност од изменетиот протокол на скенирање.

Детекцијата на секундарни депозити во лимфните јазли е предизвик за ПЕТ/КТ методот. Споредено со КТ, ПЕТ/КТ методот има значително зголемена сензитивност поради можноста за детекција на рецидивантна болест во лимфни јазли со уредна големина и морфологија. Сепак, главен

недостаток на ПЕТ/КТ е прецизно разграничување на инфламација од рецидивантна болест. Една од можностите за оваа цел е анализа на радиомичните својства на лезиите. Радиомичната анализа на КТ е одамна позната, но, со развојот на вештачката интелигенција и длабокото учење се јавува голем оптимизам за значаен напредок. Од друга страна, се претпоставува дека радиомичната анализа на ПЕТ/КТ има уште поголем потенцијал поради поголемиот број на својства корисни за анализа.

Зголемениот прифат на ^{18}F ДГ во пресакралната регија кај испитаници со карцином на ректум може да биде резултат и на инфламаторен процес. Разграничувањето помеѓу инфламација и локален рецидив најчесто е врз основа на прифатот на ^{18}F ДГ и морфологијата на промената. Сепак, како и во ова истражување така и во претходно објавени студии, точно диференцирање на лезијата не е секогаш можно. Повторно, радиомичната анализа на ПЕТ/КТ можеби ќе доведе до поголема специфичност во детекција на локален рецидив.

Диференцирањето на детектирани лезии со КТ, а кои може да се дел од рецидивантна болест, се покажа успешно со ПЕТ/КТ. Останува, дополнително да се направи проценка на финансиската импликација. Сепак, не помалку е важен и ефектот врз здравјето на болниот. Реевалуацијата на детектираните лезии во црниот дроб или пак во пресакралната регија за локален рецидив од карцином на ректум со МР, може да биде еднакво корисна за испитуваното лице. Од друга страна, цената на ПЕТ/КТ е значително повисока. Разлика прави и фактот дека МР нема јонизирачко зрачење, спротивно на ПЕТ/КТ. Останува предизвик за понатамошни иследувања со цел да се утврди севкупниот бенефит на ПЕТ/КТ во споредба со МР во додиференцирање на лезиите детектирани со КТ.

9 Референци

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.
2. GLOBOCAN. The Global Cancer Observatory - All cancers. International Agency for Research on Cancer - WHO. 2020;419:199–200.
3. WHO - World Health Organization. GLOBOCAN - Colorectal Cancer Incidence in The World. The Global Cancer Observatory. 2020;419:1–2.
4. Global cancer observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/about-the-gco>
5. WHO. Assessing National Capacity For The Prevention and Control of Noncommunicable Diseases : Report of the 2019 Global Survey. 2020. 116 p.
6. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91.
7. Vabi BW, Gibbs JF, Parker GS. Implications of the growing incidence of global colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2021 Jul 1;12(S2):S387–98. Available from: <https://jgo.amegroups.com/article/view/43295/html>
8. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review*. 2019;14(2):89–103.
9. Wang J, Huang L, Gao Y, Wang Y, Chen S, Huang J, et al. Physically active individuals have a 23% lower risk of any colorectal neoplasia and a 27% lower risk of advanced colorectal neoplasia than their non-active counterparts: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;582–91.

10. Stewart SL, Wike JM, Kato I, Lewis DR, Michaud F. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107(SUPPL.):1128-41.
11. Bert V. Genetic Alterations During Colorectal-Tumor Development. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1989;31(10):815.
12. Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2011 Jun 1;128(11):2511-26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.26027>
13. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci*. 2013 Aug 7;14(8):16365-85.
14. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions (Review). Vol. 43, *International Journal of Oncology*. 2013. p. 973-84.
15. National cancer institute. SEER explorer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer/>
16. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between blacks and whites in the United States (1975-2002). *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006;15(4):792-7.
17. Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, Van Ballegooijen M, Zauber AG, Jemal A. Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2012;21(5):728-36.
18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.

19. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Eheman C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544–73.
20. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 May 7;21(17):5167–75.
21. Park H-C, Shin A, Kim B-W, Jung K-W, Won Y-J, Oh JH, et al. Data on the Characteristics and the Survival of Korean Patients With Colorectal Cancer From the Korea Central Cancer Registry. *Annals of Coloproctology* [Internet]. 2013 Aug;29(4):144. Available from: <http://coloproctol.org/journal/view.php?doi=10.3393/ac.2013.29.4.144>
22. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Eheman C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):544–73.
23. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncology Reports*. 2015;34(3):1087–96.
24. Bonai B, Grandjouan S, Huiart L, Caron O, Colas C, Bonai C. and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;305(22):2304–10.
25. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: Time for new strategies. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(6):352–61.
26. Calva D, Howe JR. Hamartomatous Polyposis Syndromes. *Surgical Clinics of North America*. 2008 Aug;88(4):779–817.
27. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies.

- Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2012;10(6):639–45.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.010>
28. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014;39(7):645–59.
 29. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2552–8.
 30. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):758–67.
 31. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2015;112(3):580–93.
 32. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
 33. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9754):1741–50.
 34. Chang WCL, Jackson C, Riel S, Cooper HS, Devarajan K, Hensley HH, et al. Differential preventive activity of sulindac and atorvastatin in Apc+/Min-FCCCmice with or without colorectal adenomas. *Gut*. 2018;67(7):1290–8.
 35. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, Nugent Z, Jimenez C, Singh H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(5):623–30.

36. Ahlquist DA. Molecular Detection of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 May;138(6):2127–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851000171X>
37. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1570–95.
38. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(28):5086–96.
39. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ, Forciea MA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: A guidance statement from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171(9):643–54.
40. Rollandi GA, Biscaldi E, DeCicco E. Double contrast barium enema: technique, indications, results and limitations of a conventional imaging methodology in the MDCT virtual endoscopy era. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Mar;61(3):382–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161931>
41. Moore JS, Aulet TH. Colorectal Cancer Screening. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. 2017 Jun 1;97(3):487–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610917300014>
42. Badiani S, Hernandez ST, Karandikar S, Roy-Choudhury S. CT Colonography to exclude colorectal cancer in symptomatic patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2011 Oct;21(10):2029–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21604141>
43. Luboldt W, Volker T, Wiedemann B, Zöphel K, Wehrmann U, Koch A, et al. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: Promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cut-off. *European Radiology*. 2010;20(9):2274–85.

44. Fuster D, Pagès M, Granados U, Perlaza P, Rubello D, Lomeña F. Actualización sobre la utilidad de la PET/TC colonografía en el diagnóstico del cáncer colorrectal. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2016 Jul 1;35(4):246–52.
45. Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 May;20(5):1031–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936754>
46. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar;67(2):93–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094848>
47. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2016 Nov 1;207(5):984–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490941>
48. Giusti S, Bucciante P, Castagna M, Fruzzetti E, Fattori S, Castelluccio E, et al. Preoperative rectal cancer staging with phased-array MR. *Radiation Oncology* [Internet]. 2012 Dec 5;7(1):29. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-29>
49. Rao S-X, Zeng M-S, Xu J-M, Qin X-Y, Chen C-Z, Li R-C, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Aug 14;13(30):4141–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696238>
50. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

- treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Oct;24 Suppl 6(SUPPL.6):vi64-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078664>
51. Korngold EK, Moreno C, David J, Kim H, Fowler KJ, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria ® 2 Staging of Colorectal Cancer STAGING OF COLORECTAL CANCER Expert Panel on Gastrointestinal Imaging [Internet]. [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://acsearch.acr.org/docs/69339/Narrative/>
52. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S, et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Colon Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2021. Available from: www.nccn.org/patients
53. Institute for Health and Care Excellence N. NICE guideline [Internet]. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485>
54. Benson AB, Al-Hawary MM, Azad N, Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S, et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Colon Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2021. Available from: www.nccn.org/patients
55. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJLF. High Risk Stage 2 and Stage 3 Colon Cancer, Predictors of Recurrence and Effect of Adjuvant Therapy in a Nonselected Population. *International Scholarly Research Notices*. 2015;2015:1–10.
56. McKenzie S, Nelson R, Mailey B, Lee W, Chung V, Shibata S, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer. *Cancer*. 2011 Dec 15;117(24):5493–9.
57. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant

- therapy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2008 May;51(5):503–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>
58. Yamaguchi K, Ogata Y, Akagi Y, Shirouzu K. Identification of high-risk factors as indicators for adjuvant therapy in stage II colon cancer patients treated at a single institution. *Oncology Letters*. 2013 Sep;6(3):659–66.
59. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/>
60. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G v, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* [Internet]. 1993 Mar 20;306(6880):752–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683942>
61. Lucas AS, O’Neil BH, Goldberg RM. A Decade of Advances in Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* [Internet]. 2011 Dec;10(4):238–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1533002811001101>
62. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell’Italia Meridionale. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Aug 1;23(22):4866–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>
63. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jan 15;22(2):229–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>
64. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H-J, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of

- colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1;14(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579803>
65. Häfner MF, Debus J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visceral Medicine* [Internet]. 2016 Jun 1;32(3):172–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/446486>
66. Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2021 Sep 1;26(9):e1555–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33987952>
67. Kobiela J, Spychalski P, Marvaso G, Ciardo D, Dell'Acqua V, Kraja F, et al. Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: Systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2018 Sep 1;129:91–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104084281830043X>
68. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2019 Dec 1;125(23):4139–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433498>
69. Chow FC-L, Chok KS-H. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World Journal of Hepatology* [Internet]. 2019 Feb 27;11(2):150–72. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i2/150.htm>
70. Winkelmann MT, Clasen S, Pereira PL, Hoffmann R. Local treatment of oligometastatic disease: current role. Vol. 92, *Br J Radiol*. 2019.
71. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*

- [Internet]. 2016 Apr 1;100:209–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842816300178>
72. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 Sep;69(5):363–85.
73. Shimizu K, Ohtaki Y, Okumura T, Boku N, Horio H, Takenoyama M, et al. Outcomes and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer with previously resected hepatic metastases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2019 May 1;157(5):2049-2057.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522319300029>
74. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* [Internet]. 1980 Jul;21(7):670–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7391842>
75. International Atomic Energy Agency. A guide to clinical PET in oncology : improving clinical management of cancer patients. International Atomic Energy Agency; 2008. 51 p.
76. Scarsbrook A, Barrington S. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016 [Internet]. Available from: www.rcr.ac.uk
77. Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, Terauchi T, Yoshida T, Inoue T. Detection of colorectal cancer and adenomas by FDG-PET cancer screening program: results based on a nationwide Japanese survey. *Annals of Nuclear Medicine* [Internet]. 2014 Apr 18;28(3):212–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-013-0797-2>
78. Cho SH, Kim SW, Kim WC, Park JM, Yoo IR, Kim SH, et al. Incidental focal colorectal ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/computed tomography. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013

- Jun 14;19(22):3453–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801838>
79. Treglia G, Calcagni ML, Rufini V, Leccisotti L, Meduri GM, Spitilli MG, et al. Clinical significance of incidental focal colorectal 18F-fluorodeoxyglucose uptake: our experience and a review of the literature. *Colorectal Disease* [Internet]. 2012 Feb;14(2):174–80. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1318.2011.02588.x>
80. Seivert M, Plomteux O, Colard A, Leclercq P, Gauthier D, Houbiers G, et al. Endoscopic findings in case of incidental colonic uptake in PET-CT how to improve PET-CT specificity? *Acta Gastroenterol Belg* [Internet]. 2014 Dec;77(4):413–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682631>
81. Treglia G, Taralli S, Salsano M, Muoio B, Sadeghi R, Giovanella L. Prevalence and malignancy risk of focal colorectal incidental uptake detected by ¹⁸F-FDG-PET or PET/CT: a meta-analysis. *Radiology and Oncology* [Internet]. 2014 Jun 1;48(2):99–104. Available from:
<https://www.sciendo.com/article/10.2478/raon-2013-0035>
82. Peng J, He Y, Xu J, Sheng J, Cai S, Zhang Z. Detection of incidental colorectal tumours with 18F-labelled 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scans: results of a prospective study. *Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Nov;13(11):e374-8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831098>
83. Lee JH, Lee MR. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Colon Cancer. *Annals of Coloproctology* [Internet]. 2014;30(1):23. Available from:
<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3393/ac.2014.30.1.23>
84. 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.

- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015;42(1):152–63.
85. Mori S, Oguchi K. Application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detection of proximal lesions of obstructive colorectal cancer. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2010 Oct;28(8):584–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972858>
86. Kim WS, Lee HS, Lee J-M, Kwak MS, Hwang SW, Park SH, et al. Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of proximal synchronous lesions in patients with obstructive colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Feb 1;32(2):401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418280>
87. Shi D, Cai G, Peng J, Li D, Li X, Xu Y, et al. The preoperative SUVmax for (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 21;15(1):991. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689966>
88. Chen R, Wang Y, Zhou X, Huang G, Liu J. Preoperative PET/CT 18F-FDG standardized uptake by lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with colorectal cancer. *Contrast Media and Molecular Imaging*. 2018;2018.
89. Sobhani I, Itti E, Luciani A, Baumgaertner I, Layese R, André T, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: An open-label multicentre randomised trial. *Annals of Oncology*. 2018;29(4):931–7.
90. Yu T, Meng N, Chi D, Zhao Y, Wang K, Luo Y. Diagnostic Value of (18)F-FDG PET/CT in Detecting Local Recurrent Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 26 Individual Studies. *Cell Biochem Biophys* [Internet]. 2015 Jun 15;72(2):443–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737131>
91. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R, et al. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with

- rising CEA level. Nuclear Medicine Communications [Internet]. 2011 Sep;32(9):789–93. Available from: <https://journals.lww.com/00006231-201109000-00004>
92. Skougaard K, Johannesen HH, Nielsen D, Schou JV, Jensen BV, Høgdall EVS, et al. CT versus FDG-PET/CT response evaluation in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. Cancer Medicine. 2014 Oct 1;3(5):1294–301.
93. Duineveld LAM, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HCPM, et al. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. Ann Fam Med [Internet]. 2016;14(3):215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184991>
94. Høydahl Ø, Edna T-H, Xanthoulis A, Lydersen S, Endreseth BH. Long-term trends in colorectal cancer: incidence, localization, and presentation. BMC Cancer [Internet]. 2020 Dec 10;20(1):1077. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07582-x>
95. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020 Oct 1;31(10):1291–305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420399324>
96. Lepage C, Phelip JM, Cany L, Barbier E, Manfredi S, Deguiral P, et al. 3980 Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) - PRODIGE 13 a FFCD phase III trial. Annals of Oncology [Internet]. 2020 Sep;31:S410. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420405058>
97. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer.

- JAMA [Internet]. 2018 May 22;319(20):2095. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.5623>
98. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien P-A. Does the Novel PET/CT Imaging Modality Impact on the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer of the Liver? *Annals of Surgery*. 2004 Dec;240(6):1027–36.
 99. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Irish Journal of Medical Science*. 2012 Dec 17;181(4):499–509.
 100. Lake ES, Wadhvani S, Subar D, Kauser A, Harris C, Chang D, et al. The influence of FDG PET-CT on the detection of extrahepatic disease in patients being considered for resection of colorectal liver metastasis. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2014 Apr;96(3):211–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780786>
 101. McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1994 Sep;37(9):875–81.
 102. Hung H, You J, Chiang J, Hsieh P, Chiang S, Lai C, et al. Why recurrence was initially suspected during colorectal cancer postoperative surveillance?: A retrospective analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 Oct 23;99(43):e22803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33120800>
 103. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Flamant M, des Varannes SB, et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *European Journal of*

- Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 2011 Mar;23(3):275–81. Available from: <https://journals.lww.com/00042737-201103000-00013>
104. 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 Jul;10(7):993–1002.
 105. Fehr M, Müller J, Knitel M, Fornaro J, Horber D, Koeberle D, et al. Early Postoperative FDG-PET-CT Imaging Results in a Relevant Upstaging in the pN2 Subgroup of Stage III Colorectal Cancer Patients. *Clinical Colorectal Cancer.* 2017;16(4):343–8.
 106. 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. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2010 Mar;194(3):766–71. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.09.3205>
 107. Ince S, Okuyucu K, Hancerliogulları O, Alagoz E, San H, Arslan N. Clinical significance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of colorectal cancer: searching off approaches increasing specificity for detection of recurrence. *Radiology and Oncology.* 2017 Nov 1;51(4):378–85.
 108. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Kir KM, Ibis E. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA levels. *Nucl Med Commun.* 2012 Apr;33(4):395–402.
 109. Makis W, Kurzencwyg D, Hickeson M. 18F-FDG PET/CT superior to serum CEA in detection of colorectal cancer and its recurrence. *Clinical Imaging.* 2013;37(6):1094–7.
 110. Yu X, Zhu L, Dai D, Song X, Chen W, Zhu Y, et al. Application and Indication of Carcinoembryonic Antigen Triggered 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanning in the Detection of

- Relapse of Colorectal Cancer Patients after Curative Therapy. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2017;41(5):719–25.
111. Kang MK, Hong SP, Lee JE, Jeon TJ, Kim JW, Kwon C Il, et al. The Usefulness of F 18 -FDG PET/CT in Detection of Colonic Neoplasm. *Intestinal Research*. 2010;8(1):18.
 112. Khan K, Athauda A, Aitken K, Cunningham D, Watkins D, Starling N, et al. Survival Outcomes in Asymptomatic Patients With Normal Conventional Imaging but Raised Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer Following Positron Emission Tomography-Computed Tomography Imaging. *The Oncologist*. 2016 Dec 14;21(12):1502–8.
 113. Gade M, Kubik M, Fisker R V., 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(1):1–8.
 114. Vallam KC, Guruchannabasavaiah B, Agrawal A, Rangarajan V, Ostwal V, Engineer R, et al. Carcinoembryonic antigen directed PET–CECT scanning for postoperative surveillance of colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2017 Oct;19(10):907–11.
 115. Chen L-B. 18 F-DG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2007 Oct 7;13(37):5025.
 116. Kyoto Y, Momose M, Kondo C, Itabashi M, Kameoka S, Kusakabe K. Ability of 18F-FDG PET/CT to diagnose recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA concentrations. *Ann Nucl Med*. 2010 Jun;24(5):395–401.
 117. Amin A, Reddy A, Wilson R, Jha M, Miranda S, Amin J. Unnecessary surgery can be avoided by judicious use of PET/CT scanning in colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Dec;43(4):594–8.
 118. Lee JH, Park SG, Jee KN, Park DG, Namgung H, Song IH. Performance of FDG PET/CT in postoperative colorectal cancer patients with a suspected

- recurrence and a normal CEA level. *Nucl Med Commun*. 2010 Jun;31(6):576–82.
119. Tan GJS, Berlangieri SU, Lee ST, Scott AM. FDG PET/CT in the liver: lesions mimicking malignancies. *Abdominal Imaging* [Internet]. 2014 Feb 14;39(1):187–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-013-0043-3>
120. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology* [Internet]. 2010 Dec;257(3):674–84. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.10100729>
121. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdominal Imaging* [Internet]. 2010 Oct 27;35(5):511–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-009-9555-2>
122. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: Initial experience in a single centre. *Irish Journal of Medical Science*. 2012 Dec;181(4):499–509.
123. Wildi SM, Gubler C, Hany T, Petrowsky H, Clavien PA, Jochum W, et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 2008 Jan;36(1):20–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937421>
124. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging [Internet]. 2007 Dec;34(12):1906–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713766>
125. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Noergaard Larsen P, Mellon Mogensen 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 intraoperative confirmation. *Acta Radiologica* [Internet]. 2007 May 30;48(4):369–78. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/02841850701294560>
126. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The Role and Limitations of 18-Fluoro-2-deoxy-d-glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) Scan and Computerized Tomography (CT) in Restaging Patients with Hepatic Colorectal Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy: Comparison with Operative and Pathological Findings. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2007 Apr 12;11(4):472–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-006-0032-8>
127. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron Emission Tomography/Computed Tomographic Scans Compared to Computed Tomographic Scans for Detecting Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery* [Internet]. 2011 Apr;253(4):666–71. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201104000-00006>
128. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker HM, Oyen WJG. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Feb;14(2):818–26.
129. Rollvén E, Blomqvist L, Öistämö E, Hjern F, Csanaky G, Abraham-Nordling M. Morphological predictors for lymph node metastases on computed tomography in colon cancer. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2019 May 14;44(5):1712–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-019-01900-z>

130. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, Townsend DM, Manganaro MS, Gross MD, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Sep 1;117:109168. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332219323376>
131. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Tsubaki M, Sunagawa M, et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: Comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009 Sep;36(9):1388–96.
132. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Jun;14(6):660–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689294>
133. Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim S-A, Kim JY, et al. Should Preoperative Chest CT Be Recommended to All Colon Cancer Patients? *Annals of Surgery* [Internet]. 2014 Feb;259(2):323–8. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201402000-00019>
134. Jiménez Londoño GA, García Vicente AM, Sánchez Pérez V, Jiménez Aragón F, León Martín A, Cano Cano JM, et al. 18 F-FDG PET/contrast enhanced CT in the standard surveillance of high risk colorectal cancer patients. *European Journal of Radiology* [Internet]. 2014 Dec 1;83(12):2224–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X14004264>
135. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* [Internet]. 2004 Jul;45(1):19–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016950020400039X>

136. Fehr M, Müller J, Knitel M, Fornaro J, Horber D, Koeberle D, et al. Early Postoperative FDG-PET-CT Imaging Results in a Relevant Upstaging in the pN2 Subgroup of Stage III Colorectal Cancer Patients. *Clinical Colorectal Cancer* [Internet]. 2017;16(4):343–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.007>
137. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DMJ, 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. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2011 Aug 6;38(8):1560–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-011-1785-1>
138. Moore A, Ulitsky O, Ben-Aharon I, Perl G, Kundel Y, Sarfaty M, et al. Early PET-CT in patients with pathological stage III colon cancer may improve their outcome: Results from a large retrospective study. *Cancer Medicine*. 2018;7(11):5470–7.

10 Анекс

10.1 Анекс 1 - Информирана согласност

ФОРМУЛАР ЗА ИНФОРМИРАНОСТ

Ве молиме внимателно прочитајте ги наведените информации подолу во текстот пред да донесете одлука дали да учествувате во ова истражување.

Научно истражувачки проект:

Рана постоперативна позитронско-емисиона томографија / компјутеризирана томографија кај пациенти со колоректален карцином во стадиум III од болеста

Главен истражувач: д-р Горан Спиров

Институција: ЈЗУ Универзитетски институт за позитронско – емисиона томографија на Република Северна Македонија

Цел на истражувањето: Да се утврди дали позитронско-емисионата томографија / компјутеризирана томографија (ПЕТ/КТ) ќе детектира далечни метастази кои не се видени со стандардните методи на иследување при одредување на стадиумот на болеста кај пациенти со карцином на дебелото црево.

Тип на интервенција: Истражувањето вклучува ПЕТ/КТ скен по стандарден протокол кој претставува неинвазивно, функционално и морфолошко иследување на телото. Во текот на прегледот ќе биде одредено ниво на глукоза во крвта, а потоа ќе се инјектира раствор на шеќер кој е маркиран со радиоизотоп. После 1 час од инјектирањето испитаникот ќе биде сниман со ПЕТ камера и на компјутеризирана томографија со ниски дози на зрачење. Целиот процес на снимање трае околу 25 минути и во тој период неопходно е лицето да мирува.

Селекција на пациенти: Во ова истражува поканети се да учествуваат лица на возраст од 18-80 години кај кои е дијагностициран и оперативно третиран

тумор на дебелото црево, при што е констатирано дека болеста е во стадиум III.

Доброволно учество: Учесството во оваа студија е на доброволна основа. Пациентот има прво да се откаже во било кој момент додека трае истражувањето без притоа да е обврзан да ја соопшти причината. Доколку пациентот се откаже од истражувањето тоа нема да влијае на достапноста и обемот на здравствените услуги во иднина.

Времетраење: За време на истражувањето пациентот ќе биде повикан само еднаш за ПЕТ/КТ снимање, во однапред утврден термин по претходна консултација. Пациентот ќе помине 2-3 часа во Институтот за позитронско – емисиона томографија, скенирањето трае околу 25 минути, додека остатокот од времето е наменето за подготовка.

Ризици: Со партиципирање во ова истражување, пациентите нема да бидат изложени на поголеми ризици по нивното здравје. Дозите на јонизирачко зрачење ќе бидат сведени на минимум со избор на соодветен протокол на работа. Не постои алергиска реакција на растворот со радиоизотоп кој ќе се инјектира.

Бенефит: Со учеството во овој истражувачки проект постои можност да се надградат упатствата за клиничка пракса во одредување на стадиумот на болеста кај пациенти со карцином на дебело црево.

Парична надокнада: Учесството во овој истражувачки проект е на доброволна основа и нема да биде понуден финансиски надомест.

Доверливост: Идентитетот на пациентите кои ќе учествуваат во истражувачкиот проект ќе биде заштитен, односно анонимизиран. Извештајот од ПЕТ/КТ скенот како и целата пропратна медицинска документација ќе бидат чувани во тајност и никој освен истражувачите нема да има пристап до нив.

Споделување на резултати: Резултатите од истражувањето ќе бидат споделени со јавноста во вид на публикувана информација која ќе биде

достапна за сите заинтересирани за овој проблем. Идентитетот на пациентите во никој случај нема да биде откриен при споделувањето на резултатите и истиот ќе остане анонимен за јавноста.

Контакт

Доколку имате дополнителни прашања можете да ги поставите сега или подоцна, откако студијата ќе започне. Доколку имате дополнителни прашања подоцна, можете да го контактирате д-р Горан Спиров на телефонски број: 070 244968 или преку електронска пошта: goranspirov@gmail.com

Овој предлог е разгледан и одобрен од Етичка комисија за истражувања на луѓе на Медицински факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје која има за задача да ги заштити учесниците во истражувањето од било каква штета по нивното здравје.

Изјава на учесникот и потпис

Име и презиме на
учесникот

Потпис

10.2 Анекс 2 - Согласност за учество во студијата

СОГЛАСНОСТ

Јас

Име и презиме; место на живеење

доброволно се согласувам да учествувам во истражувањето „Рана постоперативна позитронско-емисиона томографија/ компјутеризирана томографија кај пациенти со колоректален карцином во стадиум III од болеста” и моето медицинско досие да биде користено за научно истражувачка работа во склоп на истражувањето.

Име и презиме на пациент:

Своерачен потпис на
пациент:

Датум:
