



# Kolorektal Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

## PET/CT in Treatment Response Evaluation of Colorectal Cancer

© Nalan Alan Selçuk<sup>1</sup>, © Emre Demirci<sup>1</sup>, © Levent Kabasakal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Dünya genelinde erkeklerde üçüncü ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülen kanser türü olan kolorektal kanserlerde, lokal ileri evre hastalıkta ve metastatik hastalıkta tedaviye yanıtın doğru olarak değerlendirilmesi, organ koruyucu cerrahi açısından önemlidir. Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT); manyetik rezonans, BT ya da ultrasonografiden farklı olarak, tümör canlılığını göstermektedir. Bu özelliği ile sitotoksik ya da sitostatik tedavilerde, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha erken patolojik yanıtı öngörebilmektedir. Bu derlemede, kolorektal kanserlerde, FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki yeri hakkında güncel veriler ışığında özet bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, FDG PET/BT, tedavi yanıt

### Abstract

Accurate assessment of response to treatment in locally advanced disease and metastatic disease of colorectal cancers, which is the third most common type of cancer in men and the second most common in women worldwide, is important in terms of organ-sparing surgery. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) shows tumor viability differently magnetic resonance, CT or ultrasonography. With this aspect, PET/CT can predict pathological response much earlier than other imaging modalities for both cytotoxic and cytostatic treatments. In this review, it is aimed to provide summary information in the light of current data in evaluating the treatment response of FDG PET/CT.

**Keywords:** Colorectal carcinoma, FDG PET/CT, treatment response

### Giriş

Kolorektal kanserler 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. 2018 yılında 1,8 milyonun üzerinde yeni olgu bildirilmiştir (1). Ülkemizde ise en sık görülen üçüncü kanser tipi olup kanser ölümlerinde ikinci sırada yer almaktadır. Rektal kanserler ise tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır (2). Tanı alan 1 milyondan fazla hastanın yaklaşık yarısı hayatını kaybetmektedir. Kolorektal kanserlerin risk faktörleri arasında beslenme, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Yaşlı popülasyonun yanı sıra genç popülasyonda da görülmektedir. Genetik mutasyonlar ve

epigenetik dönüşüm ileri kuşak tümörlerin gelişiminde etken olabilmektedir (3). Kolorektal kanserlerin %80'den fazlası adenomatöz poliplerden kaynaklanmakta olup, adenomatöz poliplerin ise %1'den azı 1 cm'den küçüktür (4). Tanı anında olguların yaklaşık dörtte birinde metastatik hastalık gözlenmektedir (5). Temel tedavi seçeneği küratif cerrahi olmakla beraber metastatik ileri evre hastalıkta kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi tedavi opsiyonları gündeme gelmektedir. Seçilmiş lokal ileri hastalığı olan hastalarda neoadjuvan KT ve sonrasında R0 rezeksiyonlar ile başarılı sonuçlar ortaya konmaktadır (6). Rezeksiyondan 2 yıl sonra hastaların 1/3'ünde lokal nüks veya uzak metastaz görülmektedir (7).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** nalanselcuk@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Etkin tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, beraberinde tedavi yanıtının objektif ölçülmesi konusunu gündeme getirmektedir. Doğru ve tam evreleme hastalara küratif yaklaşım sunmaktadır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) kolorektal kanserlerin evrelemede sıklıkla kullanılmasına rağmen sadece morfolojik bilgi sunmakta olup, küçük lenf nodlarını atlamaktadır. Nüks araştırılmasında BT kullanılmakta ancak ekstrahepatik intraabdominal lezyonların saptanmasında yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlara sahiptir (8,9). Bu dezavantaj hem preoperatif evrelemede hem de takipte morfolojik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin önünü açmaktadır. Kolorektal kanserlerin küratif tedavi sonrası takip sürecini tanımlayan birçok kılavuz bulunmasına rağmen tedavi yanıtının en ideal yöntemle değerlendirilmesini öneren herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi yanıtının klinik, görüntüleme yöntemleri ve/veya patolojik yöntemlerden hangisiyle değerlendirileceği ise tartışma konusudur. Pratikte bu yanıtın cevabı multimodalite yaklaşımıyla olmaktadır. FDG PET/BT'nin nüks ve metastatik hastalığı oldukça yüksek doğrulukla tespit edebildiği gösterilmiştir (10).

Bu derlemenin amacı kolorektal kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT'nin rolünü ortaya koymaktır. Bu yazıda kolorektal kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi evre II ve evre III hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası yanıt değerlendirilmesi ve metastatik kolorektal kanserli hastalarda yanıt değerlendirilmesi olarak iki başlıkta ele alınacaktır.

### FDG PET/BT ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Kolon kanserlerinde evre I-III hastalarda en etkin tedavi yöntemi R0 rezeksiyon ve en az 12 adet lenf nodu eksizyonunu içermektedir. Evre III ve seçilmiş evre II hastalarda neoadjuvan KT ve akabinde cerrahi güncel tedavi opsiyonları arasında yer almaktadır (5). Metastatik kolon kanserlerinin tedavisinde ise Folfox, Xelox ya da Folfiri gibi sistemik kemoterapötikler kullanılmaktadır. Bu ilk basamak ilaçlara yanıt alınmadığı durumlarda ise epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör inhibitörleri kullanılabilir (11). Metastatik kolorektal kanserde diğer bir tedavi seçeneği, çıkarılabilecek olan akciğer ve karaciğer lezyonlarının çıkarılması veya neoadjuvan KT ile küçülterek uygun hale getirildikten sonra cerrahiye sunulmasıdır. Bu bağlamda gerek metastatik hastalıkta gerekse lokal ileri kolon kanserlerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

KRT sonrası yanıt değerlendirmesinde kılavuzlar yeniden evreleme araçları olarak dijital rektal muayene (DRM), rektoskopi ve manyetik rezonans (MR) ile görüntülemeyi önermektedir. KRT'den sonra, tedavinin başlangıcından itibaren 12 haftalık bir aradan sonra değerlendirildiğinde hastaların %10 ila %40'ında klinik tam yanıt (cTY) elde edilebilmektedir.

Klinik tam yanıt, her ne kadar evrensel olmamakla beraber, DRM'de palpe edilebilen herhangi bir tümör veya düzensizlik olmaması, rektoskopide mukoza üzerinde gözle görülür herhangi bir lezyonun bulunmaması, primer tümör bölgesinde herhangi bir rezidü tümör olmaması, MR veya endorektal ultrasonografi (ERUS) ile görüntülemeye pozitif lenf nodu izlenmemesi ve non-invaziv yöntemlerle rezidü/skar ayrımı yapılamayan olgularda yapılan biyopside negatif sonuç saptanması olarak tanımlanmaktadır (12).

Ayrıca cTY'de başlangıçta yüksek olan karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin KRT'den sonra normal düzeye düşmesi (<5 ng/mL) gerekmektedir (13). Özellikle neoadjuvan tedavi sonrasında yeniden evrelemede tümör boyutu ve çevre doku invazyonunun gösterilmesinde difüzyon ağırlıklı MR üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle yüksek tanılabilirliğe sahiptir. Dinamik kontrastlı MR (DCE) ise neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör saptamada ya da özellikle olgularda faydalı olmaktadır (14). Postoperatif takipte ve uzak metastazların saptanmasında BT, MR ve US gibi konvansiyonel tanılabilir yöntemler yetersiz kalabilmektedir. Tümör belirteçleri ile izlem her zaman doğru yöntem olamamakta ve hastalığın yerini lokalize edememektedir (15).

FDG PET/BT'nin kolorektal tümörler için tanı, evreleme, nüks saptamada ve tedavi yanıtı değerlendirmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır (16). PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde morfolojik görüntülemenin yanı sıra glikoz metabolizmasının görsel ve/veya semikantitatif (standardize tutulum değeri - SUV) olarak ölçümü ile yapılmaktadır. PET/BT'nin bir diğer üstünlüğü ise tek seansta tüm vücut görüntüleme imkanı ile uzak metastazların saptanmasında diğer yöntemlere göre avantaj sağlamasıdır (17).

FDG PET/BT'nin, neoadjuvan KRT sonrası lokal ileri kolorektal kanserler ile lokal ya da sistemik tedavilerin kullanıldığı metastatik olgularda tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, özellikle de erken tedavi yanıtı göstermede, diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir (18). İleri evre hasta grubunda tedavinin ikinci

haftasında (erken tedaviye yanıtının değerlendirilmesi/kemosensitivite) çekilen FDG PET/BT ile histopatolojik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, pozitif öngörü değerinin %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Kolon kanseri için neoadjuvan tedaviden ve rektum kanseri için KRT'den 4 hafta sonra PET/BT ile yanıt değerlendirilmesi önerilmektedir. Maffione ve ark. (19) tarafından yapılan bir meta-analizde rektal kanserler için neoadjuvan KRT'den 2 hafta sonra PET/BT ile doğru yanıt değerlendirmesi yapılabileceği gösterilmiştir. Bu cesaret verici bir bulgu olmakla beraber klinik uygulamada genellikle neoadjuvan tedaviden 4 hafta, ameliyattan ise 6 hafta sonra değerlendirilir. Kolonoskopi veya BT kolonografisi ile tespit edilen kolon kanserli hastaların büyük çoğunluğunda ileri hastalık gözlenmemektedir. Cerrahi sırasında bölgesel lenf nodu metastazı ve/veya uzak organ metastazı beklenen bir bulgu değildir. Operasyon sonrası PET/BT ile görüntüleme KT öncesi genellikle uygulanmaktadır.

Lokal ileri hastalıklı rektal kanserli olgularda tedavi yanıtı değişken olmakla birlikte yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %15 ile %25'inde tam yanıt gözlenirken, %50 ile %75 arasında ise kısmi yanıt izlendiği gözlenmektedir (20). FDG PET/BT ile patolojik tam yanıtın gösterilmesi gereksiz cerrahi işlemlerin önlenmesini sağlayacaktır. Güncel kılavuzlara baktığımızda FDG PET/BT'nin kullanımı sadece metastatik hastalıkta ve yanıt değerlendirilmesinde sınırlı kalmaktadır. KT ileri evre kolorektal kanserli hastalarda etkili palyatif tedavi, yaşam kalitesinde artış ve semptomatik tedavi imkanı sağlamaktadır. Sistemik KT bu grup hastalarda, tedavisiz hastalara göre sağkalımı iki katına çıkarmaktadır. Metastatik kolon kanserinde başlangıçta aylarla sınırlı olan sağkalım, günümüzde kombine KT'lerle 3 yıla ulaşmıştır. Kombinasyon KT'leri, biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik tedavilerin eklenmesi ile belirgin sağkalım avantajı sağlanmıştır.

Klinik ve PET/BT ile tam yanıt gözlenen olgularda takip, tümör belirteçleri ve BT ile olmaktadır. Bu durumda takipte PET/BT önerilmemektedir. Neoadjuvan KRT sonrası lokal ileri kolorektal kanserli hastalarda tedavi yanıtı değerlendirilmesinde PET/BT ön plana çıkmaktadır (19). Genellikle takip serum CEA ile yapılmakta olup duyarlılığı yaklaşık olarak %60-90 arasındadır. CEA değerinde progresif yükselme (>2,5-5 ng/mL) gözlemlendiğinde PET/BT önerilmektedir (21,22). Serum CEA yüksekliğinde nüksün lokalizasyonunun tespitinde PET/BT konvansiyonel BT'den daha duyarlıdır (23). Huebner ve ark.'nın (24) yaptığı meta-analizde kolorektal tümörlerin nüks ve metastatik hastalık

tespiti için PET/BT duyarlılığının %97, özgüllüğünün %76 olduğu belirtilmiş olup karaciğer metastazlarının gösterilmesinde özgüllük %98'in üzerine çıkmaktadır. Ayrıca PET/BT rektal tümörlerde KRT sonrası, özellikle pelvis ve presakral bölgede nekroz/canlı tümör ayırımı da daha doğru olarak yapabilmektedir (25). Tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evreleme için PET/BT kullanılmasının hastaların klinik yönetiminde yaklaşık %32 oranında değişikliğe neden olduğu gözlenmiştir (24). PET/BT preoperatif tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve metastaz veya nükse yönelik yapılan cerrahi veya girişimsel uygulamalardan sonra tercih edilmektedir (26). Ayrıca PET/BT ile yanıt değerlendirilmesinde, KT ve RT sonrası küratif cerrahi planı olan hastalarda gereksiz majör cerrahinin önüne geçilmiş olunur. Guillem ve ark. (27) yaptıkları çalışmada 15 rektal kanserli hastada FDG PET ile cerrahi öncesi RT ve 5-Flourourasil tedavisinin yanıtını değerlendirmek için, hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4-5'inci aylarda PET/BT çekmişler, SUV, tümör volümü, total glikoliz oranı ve vizüel cevap skoru üzerinden değerlendirme yapmışlar ve cerrahi öncesi tüm hastalarda patolojik yanıt gözlemlemişlerdir. Bu yanıt PET ile %100 iken BT de %78 oranında izlenmektedir. Bu çalışma FDG PET'in rektal tümörlü hastaların preoperatif değerlendirmesinde ilave bilgi verdiğini göstermiştir. Ancak, preoperatif bir stratejide F-18 FDG PET'in değerini belirlemek için, bu bulguları doğrulamak ve sfinkter koruyucu rektum kanseri cerrahisi için uygun hastaları belirlemeyi amaçlayan daha geniş hasta serileri ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir başka çalışmada, rekürren kolorektal kanserli bir grup hastada RT'nin tamamlanmasından yaklaşık 6 hafta sonra tedavi yanıtı FDG PET ile değerlendirilmiş, tatmin edici palyatif sonuçlara rağmen, hastaların sadece %50'sinde tümör FDG tutulumunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum ise RT'den hemen sonra ortaya çıkan radyasyon hasarının neden olduğu enflamasyona bağlanmıştır. Bu sonuçlar ışığında RT'den en az 3-6 ay sonra PET/BT çekilmesi önerilmektedir (28).

PET/BT aynı zamanda lokal ileri evre ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavi yanıtını erken öngörebilmektedir (29,30). Cascini ve ark. (29) KRT ve ardından cerrahi uygulanan 33 hastayı, tedavi öncesi ve KT'nin başlamasından 12 gün sonra PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Yanıt verenlerde SUV'da ortalama %62 azalma izlenirken yanıt vermeyenlerde ise %22 azalma gözlemlenmiştir. SUV'da %52'lik bir azalma, yanıtın

teşhisi için %100'lük bir doğrulukla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda preoperatif F-18 FDG PET'i olan 17 hastada, bulgular patolojik yanıtı daha az ön görmüştür.

FDG PET/BT'nin diğer avantajlı olduğu nokta, karaciğerin metastatik lezyonlarına uygulanan radyofrekans ablasyonu, intraarterial KT ve radyonüklit terapi (TAKE-TARE) gibi güncel lokal tedavi yöntemleri sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmesidir. PET/BT tedavi sonrası ortaya çıkan enflamatuvar değişikliklerin nüks/rezidü tümör ayırımında BT'den daha doğru sonuç ortaya koyabilmektedir (31). Kennedy ve ark. (32) 208 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, TARE sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede FDG PET/BT'yi %91 oranında başarılı bulurken, BT'yi ancak %35 oranında başarılı bulmuştur.

BT ve MR'de boyut üzerinden analiz yapan Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri'ne (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) alternatif olarak, FDG PET/BT için de metabolik aktivitedeki değişikliğin temel alındığı Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) kriterleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, şu an için PERCIST, RECIST kadar yaygın kullanım alanına girmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### PET/BT ile Yanıt Değerlendirilmesinde Sıklıkla Karşılaşılan Sorunlar

FDG'nin fizyolojik barsak atılım mekanizması küçük lezyonların saptanmasında problem yaratabilmektedir. Özellikle terminal ileumda ve çekumda etkili olmak üzere mukozal, bakteriyel, lenfositik tutulumdan dolayı fizyolojik FDG tutulumu gözlenebilir. Fizyolojik SUV değerleri değişken düzeylerde olabilmektedir ( $SUV_{maks} = 6-8$ ) (33). Diğer bir fizyolojik FDG tutulumu ise özellikle diyabetik hastalarda metformin kullanımına bağlı olarak daha çok kolonda izlenir. Metformin kullanımı olmaksızın kolonda izlenen segmental veya diffüz tutulum ise daha çok enfeksiyöz veya enflamatuvar kolit lehinedir (34).

### Sonuç

Özellikle ileri kolorektal kanserli hastalarda FDG PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirmesi ve hastalığın prognozu açısından umut verici sonuçlar ortaya konmuştur. Aynı zamanda hasta yönetiminde PET/BT, KT toksisitesinin azaltılmasında, tedavi protokolünün değiştirilmesinde ve etkisiz tedavinin maliyetini düşürmede de faydalı olabilmektedir.

### Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO) GLOBOCAN database. Web sayfası: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Aykan NF, Yalçın S, Turhal NS, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Turk J Gastroenterol* 2015;26:145-153.
3. Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS, et al. Colorectal adenomas: a prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. *Clin Cancer Res* 2004;10:3908-3918.
4. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am* 2007;45:85-118.
5. Rodriguez-Bigas MA. Surgical resection of primary colon cancer. In: Tanabe KK, Weiser M, Chen W, eds. UpToDate.
6. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236.
7. O'Connor OJ, McDermott S, Slattery J, et al. The Use of PET-CT in the Assessment of Patients with Colorectal Carcinoma. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:846512.
8. Pfannschmidt J, Bischoff M, Muley T, et al. Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:471-475.
9. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14:818-826.
10. Kim NK, Baik SH, Min BS, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:204-210.
11. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: treatment recommendations. In: Goldberg RM, Savarase DM, eds. UpToDate.
12. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3873-3880.
13. Li QW, Zheng RL, Ling YH, et al. Prediction of tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using (18)fluorine-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography and serum carcinoembryonic antigen: a prospective study. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:1448-1455.
14. Lee MA, Cho SH, Seo AN, et al. Modified 3-Point MRI-Based Tumor Regression Grade Incorporating DWI for Locally Advanced Rectal Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:1247-1255.



15. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, et al. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol* 2009;64:225-237.
16. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, et al. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011;32:789-793.
17. Borasio P, Gisabella M, Billé A, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:183-190.
18. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract* 2013;22:427-437.
19. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, et al. Value of (18) F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1261-1268.
20. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, et al. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165.
21. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, et al. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* 2010;145:340-345.
22. Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:579-587.
23. Metser U, You J, McSweeney S, et al. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:766-771.
24. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-1189.
25. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;232:815-822.
26. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, et al. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorectalen Rezidivtumor [Influence of positron emission tomography on surgical therapy planning in recurrent colorectal cancer]. *Chirurg* 2001;72:995-1002.
27. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
28. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991;32:1485-1490.
29. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006;47:1241-1248.
30. De Geus-Oei LF, van Laarhoven HWM, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19:348-352.
31. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:388-395.
32. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:412-425.
33. Roh SH, Jung SA, Kim SE, et al. The Clinical Meaning of Benign Colon Uptake in (18)F-FDG PET: Comparison with Colonoscopic Findings. *Clin Endosc* 2012;45:145-150.
34. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:235-246.