



Hepatoselüler Karsinomda Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Hepatocellular Carcinoma

Esra Arslan

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Hepatoselüler karsinomlar (HCC'ler), klinik ve patolojik olarak heterojen tümörler olup, kemoterapiye karşı dirençli ve agresif bir özellik gösterirler. En yaygın olarak kullanılan pozitron emisyon tomografi (PET) radyofarmasötüğü olan Florin-18 (F-18) florodeoksiglukoz (FDG), HCC değerlendirmesinde hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu hayal kırıklığı, FDG'nin rolünü tamamlayan ve/veya güçlendiren kolin türevleri, asetat ve prostat spesifik membran antijeni gibi çeşitli radyofarmasötikler kullanılarak çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Bu yazıda amaç, HCC görüntüleme için kullanılan çeşitli PET radyofarmasötikleri ve bu ajanların HCC ve karaciğer kanserlerinde hedeflediği özel yolların incelenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler kanser, pozitron emisyon tomografisi, PSMA, kolin, FDG, FAPI

Abstract

Hepatocellular carcinomas (HCCs) are clinically and pathologically heterogeneous tumors that exhibit resistance to chemotherapy and have aggressive characteristics. The most commonly used positron emission tomography (PET) radiopharmaceutical, Fluorine-18 (F-18) fluorodeoxyglucose (FDG), has been disappointing in the evaluation of HCC. This disappointment has led to studies using various radiopharmaceuticals such as choline derivatives, acetate, and prostate-specific membrane antigen, which complement and/or enhance the role of FDG. This article aims to examine the various PET radiopharmaceuticals used for HCC imaging and the specific pathways these agents target in HCC and liver cancers.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, positron emission tomography, PSMA, choline, FDG, FAPI

Giriş

Hepatoselüler karsinomlar (HCC'ler), karaciğerin parankim hücrelerinden köken alan ve hepatositlerin malign transformasyonu sonucu oluşan tümörlerdir (1). Küresel olarak karaciğer kanserlerinin yaklaşık %75-80'i histolojik olarak HCC'dir ve yüksek oranda kanser ölümlerinden sorumlu olup, düşük sağkalım oranına sahiptir (2,3,4). Bir DNA virüsü olan hepatit B virüsü, virüs ilişkili HCC'lerin %75-80'inden sorumlu iken ikinci en büyük sorumlu %10-20 oranı ile hepatit C virüsüdür (HCV) (2,4,5). HCC için risk faktörleri farklı bölgelerde değişiklik gösterir; kronik aflatoksin B1 (AFB1) enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu, aşırı alkol tüketimi ve diyabet/obezite/

metabolik sendromun bazı bölgelerde daha önemli roller oynadığı belirlenmiştir (2).

Bu tümörler büyümek için neovaskularizasyona gereksinim duymaktadırlar. Bu anjiyogenez mevcut mikrodamar yapısının destabilizasyonuna neden olur ve buna bağlı olarak vasküler hiperpermeabilite, ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesi ve endotel hücre aktivasyonu meydana gelir. Dolayısıyla HCC'ler klinik ve patolojik olarak heterojendir, sıklıkla hipovasküler bölgeler, hipoksi ve nekroz ile birlikte homojen olmayan kan akışına ve kemoterapotik ilaçların ve oksijenin heterojen dağılımına neden olabilmektedir (1). Karaciğerin çift kanlanması agresif tümörlerin beslenebilmesine yatkın bir ortam oluşturur (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Esra Arslan, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: dresraarslan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9222-8883



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

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

Bu tümörler tek iyi sınırlı bir kitle olarak ortaya çıkabilir ve daha sonra tek büyük bir lezyona dönüşebilir veya lokal veya uzak metastatik çok odaklı ve infiltratif tümörler olarak da prezente olabilirler (1,6).

HCC en sık lokorejyonel lenf nodlarına, akciğerlere ve kemiklere metastaz yapar. Hastalar karaciğer dekompenzasyonu olduğunda genellikle ileri evrede başvururlar ve bu da tedavi seçeneklerini sınırlar (7). Bu tümörler başlangıç prezentasyonlarında bile agresiftir, lokal tedavilere rağmen progrese olmaya, tedaviye dirence ve nüks gelişimine yatkındır (6).

Mevcut tedavi seçenekleri arasında karaciğer nakli, kısmi karaciğer rezeksiyonu ve ablasyon bulunmakta olup erken teşhis ve hastalığın yönetimine bağlı olarak yüksek oranda tam yanıt sağlayabilmektedir (3). Bu tedavi seçenekleri genellikle erken evre hastalık için uygundur [Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (*Barcelona Clinic Liver Cancer* - BCLC) evresi 0'dan A evresine kadar]. Orta ve ileri evre hastalıkta (BCLC Evre B ve C), sistemik tedavi, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve radyoembolizasyon (selektif internal radyasyon terapisi) tedavi seçeneği olabilirken, son evre hastalıkta (BCLC evre D) yalnızca palyatif bakım yapılabilir (8). Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörlerini hedefleyen multi-kinaz inhibitörleri, örneğin sorafenib, standart tedavi kabul edilse de, bazı durumlarda immünoterapi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü kombinasyon rejimleri ile de yer değiştirebilir. Kabozantinib gibi anti-anjiyogenik faktörler, ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler (9).

Rezeksiyona uygun olan hastaların bile %50 kadari ikinci primer odaklardan veya intrahepatik yayılım nedeniyle nüks geliştirebilmektedirler (5,6). HCC'nin prognozu kısmen hastanın prezente olduğu evresine bağlıdır. Erken evrede, tedavi edici ve yaşam süresini uzatan bir tedavi olasılığı mümkün olabilmektedir (10). HCC tanısı patolojiye dayalı olabildiği gibi kan testleri ve görüntüleme testlerinin kombinasyonu kullanılarak non-invaziv biçimde de yapılabilir (11,12).

Sınıflandırma ve evreleme yöntemlerinin amacı en iyi tedavi olasılıklarını seçebilmektir. Bu hedef, uygulamadaki değişkenlik nedeniyle zor olabilmekte ve birçok merkez mevcut kılavuzlara tam olarak uygun tedavi yapamamaktadır (6).

Görüntülemenin Rolü

HCC'de görüntüleme, erken teşhis, rejeneratif nodüllerden ve diğer benign karaciğer tümörlerinden

ayırt edebilme, doğru evreleme ve nüksün belirlenmesinin yanı sıra tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için gereklidir.

Torasik bölgenin kontrastlı bilgisayarlı tomografi (ce-BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile görüntülenmesi HCC'nin karaciğer içi yayılımını saptanarak evrelemesi için gereklidir. Kontrastlı BT, intrahepatik ve ekstrahepatik tümör metastazlarının daha güvenilir bir şekilde tespiti için tercih edilen görüntüleme modalitesi olarak kabul edilmektedir.

Geleneksel Radyolojik Görüntüleme

Genellikle karaciğer lezyonlarının değerlendirmesinde ultrason (US), ce-BT ve/veya MR görüntüleme kullanılır. HCC hastalarının çoğunluğunda kronik hepatit ve siroz gibi temel patolojiler bulunmakta olup bu da yapısal bozulmaya neden olabilmektedir. Ultrasonografi tarama için kullanılabilir ve duyarlılığının %65 ila %80 ve özgüllüğünün %90'dan fazla olduğu bildirilmiştir (13). Kontrastlı US ise portal ven trombozunu tümör içi trombozdan ayırt etme ve tespit etme konusunda faydalıdır (14). Ne yazık ki, operatöre bağımlıdır ve nodüler sirozlu bir karaciğerde lezyonları tanımlamakta zorluk yaşanabilir (13).

Kontrastlı multifazik BT ve MRG, HCC'nin tanısı ve evrelemesi için temel yöntem olmaya devam etmekte olup günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Takipler genellikle seri dinamik multifazik BT veya MR görüntüleme ile yapılır (5,15,16). HCC'nin görüntüleme ile teşhisi, arteriyel faz alımı ve kontrastın intravenöz verilmesinden sonra "washout" ile karakterizedir, çünkü HCC sadece arteriyel kan içerir ve kontrastı tutar, diğer karaciğer dokusu hem hepatik arterden hem de portal venden çift kanlanmaktadır. Bu bulgular, HCC teşhisi için %87 ila %95 özgüllük sağlar (15).

Görüntüleme, tipik HCC özelliklerinin varlığı durumunda doğrulayıcı biyopsiye gerek olmadan HCC'nin non-invaziv teşhisine ve tedavinin başlatılmasına olanak sunabilmektedir.

Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, US ile takip; BT, MR görüntüleme veya kontrastlı US ile tanı; ve BT veya MR görüntüleme ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi konularında HCC için raporlamayı standart hale getirmek için entegre edilmiştir. Bu sistem, nodülleri HCC olarak sınıflandırmak ve takip etmek için arteriyel ve portal venöz fazlara bağlı olarak tümörün büyüme ve washout özelliklerini dikkate alan çeşitli algoritmaları içerir (17,18,19).

Lee ve ark.'nın (17) yayımladığı meta-analizde, HCC için ce-BT ve MR görüntülemenin tanısal doğruluğunu değerlendirerek MR görüntülemenin genel olarak ce-BT'den daha duyarlı olduğunu gösterdiler; lezyon başına sırasıyla %79'a karşı %72 duyarlılık oranına sahip olduğunu tespit ettiler (16).

Birçok durumda, anatomik görüntüleme ile ekstrahepatik odakları tespit etmek zor olabilir, normal boyutlu lenf nodlarında hastalığın varlığını veya erken kemik tutulumunu gösterebilmeyi sınırlar, bu da hastalığın doğru evrelemesini zorlaştırabilir (16).

Moleküler görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT kullanarak hastaların evrelemesini ve takibini geliştirmeye yönelik olarak araştırılmıştır. Yaygın olarak kullanılan Florin-18-floro-2-deoksiglukoz (F-18 FDG PET) görüntülemenin erken evre tümörleri değerlendirmede yanıltıcı olabileceği düşünülmektedir. Daha ileri evre hastalıklarda tercih edilebilir.

HCC'de PET/BT Görüntüleme

PET, radyoaktif moleküler hedeflerin kullanımını içeren, doku özelliklerindeki değişiklikleri tespit etme yeteneğine dayanan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olup yapısal değişiklikler görülmeden önce meydana gelen değişiklikleri tespit edebilir (14). Tüm vücut PET taramaları, tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini ve canlılığını, hücreyi karakterize eden proteinlerin veya reseptörlerin varlığını, kanser hücrelerinin agresifliğini ve primer bölge

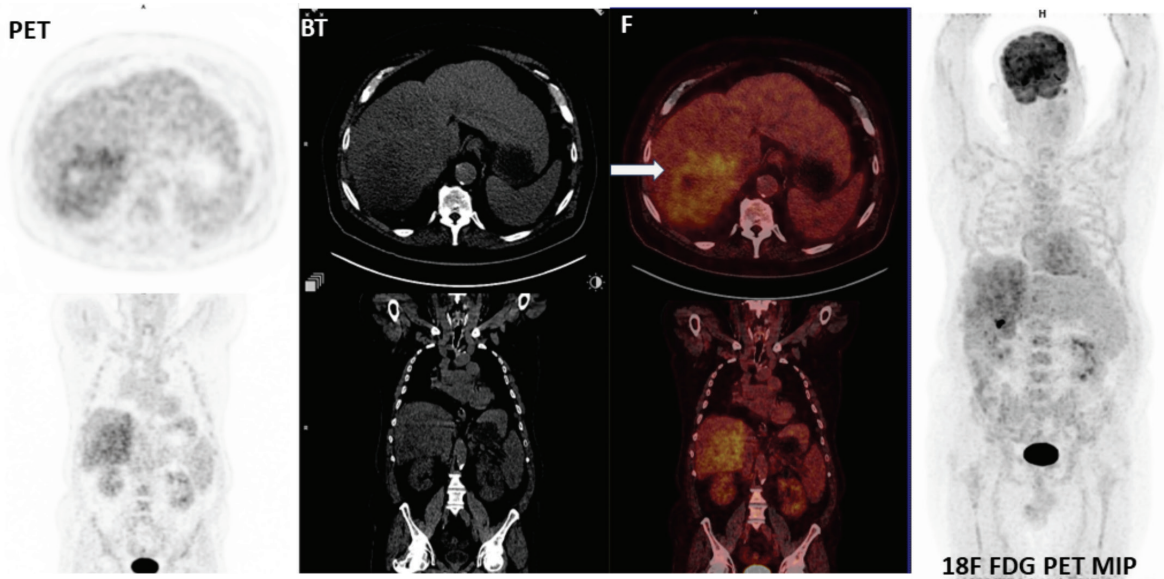
dışına yayılım düzeyini tespit eder. PET taramalarının duyarlılığını ve özgüllüğünü daha da artıran, PET tarayıcı ile aynı cihazda konvansiyonel görüntüleme olan BT veya MR görüntülemenin birleştirildiği hibrit görüntülemelerdir (14,20). HCC görüntülemedeki potansiyel rolü için birçok PET radyoizotopu değerlendirilmiştir.

Florin-18-floro-2-deoksiglukoz (F-18 FDG)

F-18 FDG, onkolojide en yaygın olarak kullanılan PET radyoizotopu olup diğer pozitron yayıcılarıyla karşılaştırıldığında, yerinde bir siklotrona doğrudan erişimi olmayan merkezler için pratik kullanım ve erişim sağlamaktadır (21,22). İyi diferansiyasyon HCC'nin enzimatik aktivitesi normal hepatositlere benzeyebilir ve bu nedenle hücrelerden FDG'nin defosforile edilmesine ve hücrelerden çıkmasına izin veren yüksek glukoz-6-fosfataz aktivitesine sahip olabilir. Diferansiyasyonun azalması glikolitik enzimleri artırır, glukoz-6-fosfataz aktivitesini azaltır ve kötü diferansiyasyon HCC'de uptake değerleri daha yüksektir (7). HCC'de glukoz-6-fosfataz ve glukoz taşıyıcılarının değişken derecelerdeki aktivasyonları ve diferansiyasyon derecesi, FDG'nin değişken birikimine neden olarak (21,23,24,25) HCC'nin değerlendirilmesinde F-18 FDG PET'in tanısal doğruluğunu sınırlar (Şekil 1).

İntrahepatik Değerlendirme

Torizuka ve ark. (26) çalışmalarında heksokinaz aktivitesinin yüksek dereceli HCC'de düşük dereceli



Şekil 1. Altmış üç yaş erkek hasta F-18 FDG heterojen ve düşük düzeyde dağılım gösterdiği HCC tanılı olgu (HCC odağı beyaz ok)
HCC: Hepatoselüler karsinom, FDG: Florodeoksiglukoz

HCC'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, yüksek dereceli HCC'nin glukoz-6-fosfataz aktivitesinin düşük dereceli tipteki HCC'lere göre daha düşük olduğunu, ve standart tutulum değerinin (SUV) yüksek dereceli HCC'de düşük dereceli HCC'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (24). F-18 FDG PET, HCC'nin enzimatik aktivitesini ve dolayısıyla histolojik derecesini tahmin etmede faydalı olabilir. HCC'lerin heterojenitesi nedeniyle F-18 FDG PET/BT'nin HCC'yi tespit etmedeki duyarlılığının genellikle toplamda %50 ila %70 arasında değiştiği ve dikkate değer bir yanlış negatif oranına yol açabileceği bilinmektedir (25,26,27,28,29).

Bugüne kadar, F-18 FDG PET'in HCC riski taşıyan hastalarda bir görüntüleme aracı olarak sınırlı düzeyde tutarlılık gösterdiği ve bu durumun intrahepatik hastalığın değerlendirilmesinde popülarlığını düşürdüğü görülmüştür (21,30). Klinik-patolojik açıdan bakıldığında karaciğer lezyonları olan hastalarda F-18 FDG'nin benign ve malign lezyonlar arasındaki ayrımı yapabilme yeteneğini değerlendiren bir çalışmada HCC lezyonlarının %30'unun F-18 FDG'yi yoğun bir şekilde tutulum göstermediği ve bu nedenle bu lezyonları uygun şekilde sınıflandırmak için bu radyoizotopun kullanımında bir kısıtlama olduğunu göstermiştir (29). Khan ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada, ortalama çapı 5,7 cm olan tümörlerde F-18 FDG ile yapılan değerlendirmede, karaciğer sirozu, anti-HCV ve HBsAg sero-pozitif olanlar da dahil olmak üzere çeşitli tanılara sahip ve sonrasında HCC'nin histolojik olarak tanısına varılan olguların %55'inde, tümörler normal karaciğer fizyolojik uptake'inden daha yüksek F-18 FDG uptake'i gösterirken, %45'i normal karaciğere eşit veya daha düşük F-18 FDG uptake'ine sahipti ve bu bulgu HCC için F-18 FDG negatif olarak değerlendirildi (7). Diferansiye tümörlerde daha düşük F-18 FDG uptake'i nedeniyle BT görüntülemeye kıyasla PET'in HCC tespiti için daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu gözlemlendi (27,31).

F-18 FDG uptake'inin HCC'nin iyi bilinen bir tümör marker'i olan alfa fetoprotein (AFP) seviyesi ile ilişkisi belirtilmiş ve tümör büyümesi ve metabolik aktivitenin AFP sentezine ve artmış glukoz uptake'ine neden olabileceği düşünülmüştür. Artmış AFP seviyeleri, daha agresif HCC olgularında gözlemlenmektedir (27,31). Shiomi ve ark. (32) ise HCC saptanan olgularda tümör ile normal doku (T/N) SUV oranlarının tümör doubling süresiyle ilişkili olduğunu ve SUV oranına dayalı olarak kümülatif sağkalım oranının başlangıçta öngörülebileceğini gösterdiler. 1,5'ten küçük SUV oranı --> daha yüksek kümülatif sağkalım oranı,

T/N SUV oranı 1,5'ten büyük olanlara kıyasla açıkça görülmüştür (32).

Metastazlar

Kawaoka ve ark.'ı (33) çalışmalarında, F-18 FDG PET/BT'nin yumuşak doku ve lenf nodu dışı metastazları değerlendirmedeki duyarlılığının, ce-BT'den daha etkin olmadığını gösterdiler ancak kemik metastazlarının tespiti için ce-BT ve kemik sintigrafisine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini ortaya koydular ve sırasıyla kemik metastazlarının tanısında F-18 FDG için %83,3 ve %86,1; ce-BT için %41,6 ve %94,5; ve kemik sintigrafisi için %52,7 ve %83,3 olarak gösterildi (33). Khan ve ark.'nın (7) çalışmasında ise, üç hastada F-18 FDG PET'in batin BT taramalarında görülmeyen metastazları tespit edebildiği gözlemlendi. FDG PET'in ekstrahepatik metastazların tespitinde duyarlılığı, sırasıyla %80'e karşılık %60 olan BT taramalarına kıyasla daha yüksekti ve bu nedenle tedavi seçenekleri ve nakil için uygunluk belirlemede önemli bir etkiye sahipti (7). Bu nedenle, F-18 FDG'nin BT görüntülemesiyle oldukça tamamlayıcı bir rol oynadığı ve seçilmiş HCC hastalarının evreleme ve yönetiminin bir parçası olarak önerilebileceği düşünülmektedir (5,33). F-18 FDG PET görüntüleme, FDG uptake gözlenen olgularda hastalığın yaygınlığının tespitinde yararlı olmuş ve bazı durumlarda beklenmeyen bölgelerde odakların gösterilebileceği tespit edilmiştir. (30). F-18 FDG PET/BT'nin HCC'deki etkisi nekrotik tümörlerde biyopsi odağını göstermesi, uzak metastazları belirlemesi ve lokal tedaviye yanıtın izlenmesi olup ayrıca nüksü tespit edebilmesidir (33,34). Kötü diferansiye olan HCC'ler, metastaz yapma olasılığı daha yüksek olanlar, iyi diferansiye tiplerle karşılaştırıldığında genellikle F-18 FDG'ye afiniteleri yüksektir. F-18 FDG PET/BT ile ekstrahepatik metastazlar yüksek duyarlılıkla tanımlanmıştır. Dolayısıyla, HCC'deki F-18 FDG uptake'i, diferansiyasyon belirteci olarak rol oynar. Shiomi ve ark. (32) tarafından gösterildiği gibi yüksek dereceli HCC'lerin fosforilasyon sabiti (k3) ve SUV'ları, düşük dereceli HCC'lerin SUV'larından önemli ölçüde daha fazla olabilir. Bu nedenle, SUV'lar tümörün histopatolojik doğası ve dolayısıyla prognozu hakkında bilgi sağlayabilir (24). HCC'lerin tespitinde F-18 FDG PET/BT tarafından gösterilen karmaşık fayda ve değişken duyarlılık sonucunda, risk altındaki hastaları taramak, evrelemek ve HCC'li hastaların lokal tedavisini izlemek için alternatif görüntüleme ajanları arayışı devam etmektedir (35,36,37).

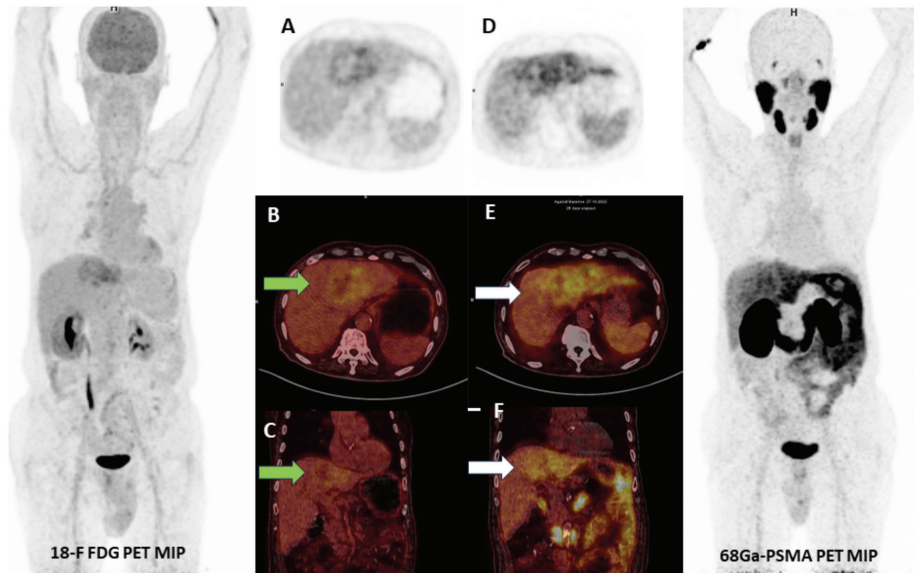
Prostat Spesifik Membran Antijen

Önceden sadece prostat kanserine özgü olduğu düşünülen, ancak sonradan yapılan pek çok yayında radyoizotop ile işaretlenmiş prostat spesifik membran antijeninin (PSMA) HCC'deki potansiyel rolü gösterilmiştir (38,39,40). PSMA'nın uptake mekanizması, neovaskülarizasyonun karakteristik doğasıyla ilişkilendirildiğine inanılmakta olup HCC tanısında önemli bir rol oynamaktadır (16,41). Birçok tümörün neovaskülarizasyonunda bulunan PSMA'nın, anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür; ancak bu sürecin mekanizması net değildir (42). Denmeade ve ark. (42) HCC'lerin çoğunda tümörle ilişkili endotel hücrelerinde Ga-68 PSMA aktivasyonunu göstererek bu peptidin görüntüleme ve hedefe yönelik tümör tedavisinde rolü olabileceğini göstermiştir (42). Birçok araştırmacı yaptıkları çalışmalarda vasküler endotelial yapıda PSMA reseptör aktivasyonunu göstermişlerdir (16,43,44,45). Primer HCC görüntüleme F-18 FDG PET/BT'nin sınırlılıkları, bu hastaların uygun yönetimi için daha güvenilir ve uygun bir görüntüleme ajanına ihtiyaç olduğunu haklı çıkarmaktadır. Ga-68 PSMA'nın HCC'nin görüntülenmesinde bu rolünün olası olduğunu göstermektedir (Şekil 2) ve PSMA tabanlı

radyonüklid tedavisinde de kullanımının mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

Intrahepatik Değerlendirme

Sirozlu hastalarda özellikle HCC'de Ga-68 PSMA görüntülemenin benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Sirozlu ve sirozlu olmayan karaciğer dokularına bakıldığında Ga-68 PSMA uptake'i arasında belirgin bir fark görülmemiştir (40,45). Kesler ve ark. (41) çalışmasında, Ga-68 PSMA PET/BT'nin, radyolojik görüntüleme HCC kriterlerine uygun olan tüm karaciğer lezyonlarında pozitif sonuç verdiğini göstermiştir. Ancak, tek bir lezyonda ce-BT'de sadece periferik kontrastlanma görülmüştür. Ga-68 PSMA pozitif tümörlerde yapılan immünohistokimyasal incelemeler, PSMA için yoğun intratumoral mikrodamar boyanması göstererek PSMA'nın anjiyogenez regülasyonunda önemli bir rol oynadığı teorisi desteklemiştir (41). Ga-68 PSMA'nın uptake paterni, belirli tümörlerin, ya diferansiyasyon kaybı gösteren ya da aşırı tümör büyümesine bağlı nekroz bölgeleri olan, daha az arteriyel gelişim gösteren ve azalan PSMA uptake'i ile sonuçlanan mozaik heterojen uptake desenine sahip olduğu ce-BT ile de gösterilmiştir (42). Hirmas ve ark. (9) HCC değerlendirmesinde BT ve Ga-68 PSMA'nın benzer doğruluğunu (%97) bildirmişlerdir



Şekil 2. Gleason skoru 4+3 olan 83 yaşında erkek hastaya yeniden evreleme amacıyla Ga-68 PSMA PET/BT taraması yapıldı. PSA seviyelerinde bir artış olmamasına rağmen karaciğerde yoğun PSMA reseptör aktivasyonu gösteren bir lezyon tespit edildi (beyaz oklar). Metabolik karakterizasyon amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde aynı lezyonda minimal FDG tutulumu gözlemlendi (yeşil oklar). Ayrıca AFP seviyeleri önemli ölçüde yüksek bulundu. Bu radyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hasta HCC tanısı aldı

PSMA: Prostat spesifik membran antijen, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, AFP: Alfa fetoprotein, HCC: Hepatoselüler karsinom, PSA: Prostat spesifik antijen

(duyarlılık %97, özgüllük ve pozitif öngörü değeri %100 ve negatif öngörü değeri %80) (9).

Metastazlar

Kesler ve ark. (41) konvansiyonel görüntülemelerde gözden kaçan kemik iliği, adrenal bezler ve batin içi implant gibi metastatik lezyonlarda artmış Ga-68 PSMA uptake'i gözlemlemişlerdir (41). Hirmas ve ark.'nın (9) çalışmasında da, Ga-68 PSMA PET'nin, BT'den daha fazla sayıda uzak metastatik lezyonu tespit edebildiğini göstermişlerdir (9). Ga-68 PSMA PET'in metastatik lezyonların tespitindeki doğruluğu, duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri %100 idi. Bu durumda, BT'nin, Ga-68 PSMA PET'in benzer özgüllük ve pozitif tahmin değerlerini göstermesine rağmen, duyarlılığı %67 ve doğruluk ve negatif tahmin değeri sırasıyla %97 ve %93 daha düşüktü (9). Genel olarak bakıldığında ise, Ga-68 PSMA PET/BT, hastaların %47,5'inde yönetimde bir değişikliğe neden olabilmektedir.

Kolin Türevleri

Radyoaktif madde bağlı kolin, hücrelere kolaylaştırılmış taşıma ve pasif difüzyon yoluyla internalize edilir ve daha sonra sitoplazmada fosforile edilerek fosforilkolin oluşturularak nihayetinde hücre zarına dahil edilir (46,47). Kolin (CH), PET/BT görüntüleme için C-11 veya F-18 kullanılarak işaretlenebilir. F-18 Florokolin (FCH-18), kolin kinaz için bir substrat olarak davranan ve kolin metabolizmasının başlangıç adımlarında yer alan bir kolin analogudur, bu da fosfatidilkolin sentezine katılır (48). HCC'de, sitidin difosfat kolin yolağında artış olduğu görülmekte olup tümör hücrelerinin çoğalmasını desteklemek için kolin'den fosfatidilkolin üretilmektedir. Bu nedenle, artmış proliferasyon ve metabolizma nedeniyle normal karaciğer dokusuna kıyasla yüksek kolin içeriğinden dolayı FCH-18 HCC'de lokalize olur (48,49).

F-18 Florokolin'in C-11 ile işaretlenmiş benzerine göre ana avantajı, FCH-18'in daha uzun yarı ömürlü ve daha kolay erişilebilir olmasıdır. C-11 kolinde ise, enjekte edilen dozun sadece %2'si idrarla atılır. Bu özelliği nedeniyle de pelvik metastatik hastalığın daha iyi değerlendirilmesini ve hastaların daha az radyasyona maruz kalmasını sağlamaktadır (50,51).

Intrahepatik Değerlendirme

Talbot ve ark. (52) FCH-18'in primer ve nüks HCC'de %100'e kadar tespit oranına sahip olabileceğini gösterdi. Yamamoto ve ark. (46) C-11 kolin PET için genel tespit oranını %63 olarak bildirdi ve orta derecede diferansiye HCC lezyonlarında C-11 kolinin daha iyi, kötü diferansiye

türünde ise FDG görüntülemenin daha iyi olduğunu gösterdi (46). Kolinin iyi diferansiye HCC'yi tespit etme eğilimi bir başka çalışmada; FCH-18 için duyarlılığının %94, FDG için ise %59 olduğu gösterildi (30).

Kolin analogları ve FDG kullanarak dual görüntüleme, tek radyofarmasötik ile görüntülemeye kıyasla daha fazla lezyon tespit ederek HCC'nin tespitinde PET/BT'nin duyarlılığını önemli ölçüde artırır ve hastaların BCLC evrelemesini değiştirerek hastalık yönetiminde değişikliklere neden olur. FDG ve C-11 kolin ile dual PET/BT görüntüleme, yalnızca FDG PET/BT kullanıldığında %63 olan HCC tespit oranını, dual PET görüntüleme kullanıldığında %89'a çıkarır (53,54).

Karaciğerde HCC'nin postoperatif nüksü, FDG'ye kıyasla FCH-18 ile daha iyi tespit edilebilmektedir (55). Kolinin, selektif internal radyoembolizasyon uygulanan hastalarda tedavi yanıtının izlenmesindeki değeri, başlangıçta yüksek AFP seviyelerine sahip lokal ileri, ancak metastatik olmayan HCC'li hastalarda umut verici bir uygulama olarak gösterilmiştir (56). Kolin, C-11 asetat ve FDG'ye göre HCC tespitinde üstün olabilir, çünkü hepatit virüs enfeksiyonuna neden olan bir yaban domuzu modelinde C-11 kolin PET tüm HCC'leri tespit edebilmiş olup FDG, onüç tümörün yedisini tespit ederken, C-11 asetat onyedisi HCC'nin onaltısını tespit edebilmiştir (57).

Metastazlar

Bieze ve ark. (58), FCH-18 PET/BT'nin HCC'nin ekstrahepatik metastazlarını araştırdığı çalışmasında HCC ile ilişkili olmayan lezyonların FCH-18 uptake'i göstermediği ve hem karaciğer hem de karaciğer dışı HCC'ler için yüksek özgüllük sağladığını gösterdi. Bu çalışmanın bulguları, FCH-18 PET/BT'nin hasta yönetimi üzerindeki önemli etkisini vurgulayarak hastaların %58,6'sında ek lezyonları tanımlayarak yönetim stratejilerinde değişikliğe neden olduğu belirtildi (58). Talbot ve ark. (28) ise FCH-18 PET/BT ekstrahepatik hastalığı olan iki hastada akciğer ve kemik metastazlarını 18FDG'ye kıyasla başarıyla tespit etti. Ayrıca, daha sonraki bir takip çalışmasında, FCH-18 PET/BT kullanarak beklenmeyen metastazların tanımlanması, hastaların yönetiminde %7'lik bir değişikliğe neden olmuştur (28,52).

C-11 Asetat

Asetat, β -oksidasyon için bir metabolik alt madde olarak çalışır, yağ asidi ve sterol sentezi için bir öncüdür. Hücrelere asetatin entegrasyonu için çeşitli metabolik yollar mevcuttur. Bu yollar, asetil koenzim A (CoA) ile Krebs döngüsüne girişi, esterleşme yoluyla β -oksidasyon

için öncü olma, yağ asidi sentezinde asetil CoA oluşturma ve kolesterol sentezi için sitrat aracılığını içerir. Karaciğer tümörlerinde, C-11 asetatin, yağ asidi sentezi sırasında alındığı düşünülen fosfatidilkolin membran sentezi için bir öncü madde olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır (5,59).

C-11 asetatin F-18 FDG PET/BT'ye eklenmesi, primer HCC'nin saptanması için genel duyarlılığı artırır ancak küçük primer tümörlerin tespiti için duyarlılık halen düşüktür (18). F-18 FDG PET/BT'nin tek başına kullanımı, küçük primer HCC odağının tespiti için C-11 asetata göre nispeten yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve ekstrahepatik metastazların tespiti için F-18 FDG daha iyi sonuç vermektedir (33).

Intrahepatik Değerlendirme

Ho ve ark. (5) karaciğere lokalize hastalıkta C-11 asetatin lezyon-arka plan oranının $1,96 \pm 0,63$ olduğunu ve duyarlılık oranının %87,3 olduğunu rapor etti (5). F-18 FDG ve C-11 asetatin, karaciğer lezyonlarının tespitinde birbiriyle tamamlayıcı olduğu bulundu. Bu ajanların her ikisinin de artmış metabolizmasını gösterdiği ve bazı durumlarda aynı lezyonun farklı bölgelerinde farklı ajanların biriktiği görüldü (59). Histopatolojik inceleme, asetatin iyi diferansiye olmuş tümörlerde biriktiğini gösterirken, daha önce belirtildiği gibi F-18 FDG'nin daha ileri ve/veya kötü diferansiye alt tiplere eğilimi olduğunu göstermiştir (5). Primer HCC'de asetate tespit duyarlılığı tümör boyutu arttıkça iyileşti ve sırasıyla 1-2 cm, 2-5 cm ve 5 cm veya daha fazla olan indeks lezyonlarda %31,8, %78,2 ve %95,2 olarak raporlandı (33). C-11 asetate PET, benign veya malign olarak karaciğer lezyonlarını tespit etmede eksiklik gösterebilmektedir. Bunun bir örneği, histolojik olarak benign bir anjiyomiyolipomada yanlış pozitif yoğun 11C- asetate ve negatif F-18 FDG uptake'i ile gösterilmiştir (60).

Metastazlar

Asetatin metastazların tespitindeki genel duyarlılığına bakıldığında, asetate için %77 iken F-18 FDG için %85,7 idi ve bu çalışmada asetate uptake'i saptanan tüm lezyonların aynı zamanda F-18 FDG'ye de afinite gösterebildiği izlendi (33). Nakil öncesi değerlendirilen hastalar için BT görüntüleme ile karşılaştırıldığında, dual yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %96,8 ve %91,7 olduğu ve bununla karşılaştırıldığında BT görüntülemenin duyarlılığının %41,9 ve özgüllüğünün %33 olduğu tespit edilmiştir (61). Bu yöntemin, karaciğerdeki sirotik değişikliklerden önemli ölçüde etkilenmeyerek karaciğer

transplantasyonu adaylarında yanıtın iyi bir belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir (61,62).

Fibroblast Aktivasyon Protein İnhibitör

Kanserle ilişkili fibroblastlar (KİF'ler), solid tümörlerin mikroçevresinde bol miktarda bulunan stromal bileşenlerdir. Fibroblast aktivasyon protein (FAP), bazı epitelyal tümörlerin aktive edilmiş stromal fibroblastlarında yaygın olarak presente olan bir hücre yüzeyi glikoproteinidir (63). KİF'ler hücre proliferasyonu, agresifliği ve migrasyonu için önemli olup çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak FAP'in stromal ve kanser hücrelerinde aktivasyonuna neden olurlar (64,65,66,67). FAP hepatik stellat hücrelerde aktive edilir ve karaciğerdeki fibrozis yükü ile ilişkilidir. Fibroblast aktivasyonu, proliferasyonu ve birikimi, karaciğer mikroçevresinde tümörün agresif davranışıyla ilişkilendirilmekte olup HCC'lerin çoğu karaciğer fibrozis ve sirozu zemininde meydana gelir (64,65,66). KİF hedefli ajanlar, FAP özgül inhibitörlere dayanarak geliştirilmiştir. Bu radyoetiketli FAP inhibitörleri (FAPİ'ler), normal karaciğer parankiminde düşük arka plan aktivitesine bağlı yüksek uptake nedeniyle karaciğer malignitelerinin tespiti için yüksek duyarlılığa sahiptir (36,63,66). KİF hedefli ajanlar erken hastalık dönemi de dahil olmak üzere, HCC gibi tümörlerde diğer ajanlara kıyasla daha düşük düzeyde heterojen uptake göstermektedir (64).

Intrahepatik Tanı

Normal karaciğer parankiminde olduğu gibi, sirozlu ve fibrotik karaciğer parankiminde FAPİ uptake'i artar. Bu fenomen fibroblastların aktivasyonu, çoğalması ve birikmesi nedeniyle oluşur. HCC'lerin %80-90'ı karaciğer sirozu ve fibrozis ile ilişkilidir ve diğer karaciğer tümörlerine kıyasla nispeten daha düşük bir tümör-arka plan oranına sahip olma eğilimindedir (65,66). Bu bulguya rağmen, farklı karaciğer kanserlerinde Ga-68 FAPİ uptake'inin belirgin farklılıklar göstermediği gözlenmiştir (64). Wang ve ark. (63) çalışmasında Ga-68 FAPİ ile 35 HCC lezyonunun yalnızca beşini kaçırarak duyarlılığını F-18 FDG'ye kıyasla %57,1'den %85,7'ye çıkarmıştır (63). Shi ve ark. (64), histolojik veya radyolojik olarak doğrulanmış HCC hastalarında F-18 FDG ile yaptığı çalışmalarında %100 duyarlılık ve %100 özgüllük bildirmiş olup, Wang ve ark. (63) ise benzer bir özgüllük bildirmesine rağmen %58,8 oranında duyarlılık göstermiştir. Siripongsatian ve ark. (68) da Ga-68 FAPİ için %100 ve F-18 FDG için %58 duyarlılık saptayarak benzer sonuçları elde etmiştir ancak Ga-68 FAPİ bazı HCC hastalarında yanlış pozitif sonuçlar

gösterebilmektedir. Guo ve ark. (66) yaptıkları çalışmada intrahepatik HCC için %100 duyarlılık raporladılar, FDG ve MRG görüntüleme için duyarlılık aynı olmakla birlikte ce-BT için daha düşük saptandı (68). Zhang ve ark. (69), bir olgu dışında tüm HCC intrahepatik lezyonlarında yoğun Ga-68 FAPI uptake'i gözleyerek %97,0 duyarlılık rapor ettiler ve bu olguların çoğunda yoğun Ga-68 FAPI uptake'i ve yüksek bir lezyon-arka plan oranı gözlemlendi (69). Ga-68 FAPI, mevcut karaciğer sirozu, düşük AFP, multifokal tümörler ve ciddi olmayan mikrovasküler invazyon ortamında bile lezyonları tespit etmede F-18 FDG'den üstün olarak raporlandı. Genel olarak, Ga-68 FAPI'nin F-18 FDG'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir lezyon-arka plan oranı gösterdiği rapor edilmiştir (63,65,68). Ga-68 FAPI ayrıca, histopatolojik olarak benign olan ancak radyolojik taramalarda malign görünümlü lezyonda uptake göstermeyerek, MR görüntüleme ile ayırt edilemeyen malign bir lezyonda uptake göstermesiyle, ce-BT, MR görüntüleme veya ikisinin kombinasyonuna kıyasla yüksek doğruluk (%100) göstermiştir (64). Ga-68 FAPI intrahepatik nüks ve rezidü HCC'yi yüksek duyarlılık oranıyla %100 tespit edebilmektedir. Ga-68 FAPI cerrahi sonrası/televi sonrası enflamasyonda yanlış pozitif uptake gösterebilir, ancak bu uptake genellikle tipik olarak yaygın ve heterojen bir paterne sahiptir (66,68). TAKE uygulanmış iki hastada, Ga-68 FAPI'nin MR görüntüleme ve takip eden BT'nin tedavi sonrası değişiklikleri doğruladığı intrahepatik lezyonları tespit edebildiği gösterilmiştir (68). Siripongsatian ve ark. (68) Ga-68 FAPI PET/MR görüntülemenin FDG ve yalnızca MR görüntülemeye kıyasla bir avantajını bildirerek lezyonların boyutunun, HCC'de FAPI uptake'inin miktarına katkıda bulunmadığını göstermişlerdir (64,68). Ga-68 FAPI ayrıca 2 cm'den küçük lezyonları FDG'den daha iyi tespit edebilir (63). Tümörün diferansiyasyonu tanıya ek bir katkıda bulunmamış olup FAPI diferansiyasyon derecesine göre HCC lezyonlarını ayırt edemeyebilir. Bazı çalışmalarda, iyi diferansiyeli olmuş lezyonları FAPI, FDG'den daha iyi tespit edebilirken, kötü diferansiyeli alt tipte FDG'den daha yüksek lezyon-arka plan oranı (TBR) göstermiştir (63,64,66). İyi ve orta derecede diferansiyeli HCC lezyonları, kötü diferansiyeli lezyonlardan daha düşük FAPI uptake'i göstermiştir (64). HCC'deki TBR, kolanjiokarsinom ve metastatik karaciğer lezyonlarındaki kadar yüksek değildir ve uptake yoğunluğu kolanjiokarsinomda daha yüksek gibi görünmektedir (64). FDG uptake'i bulunmayan şüpheli karaciğer lezyonları olan hastalarda benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etme doğruluğu ise %83,8 olarak rapor edildi (69).

Bazı benign lezyonlar, örneğin kavernoöz hemangiyomlar, anjiyomiyolipomlar, enflamasyon ve FNH, FAPI'nin özgülüğünü etkileyebilmektedir (63,66,69). Ga-68 FAPI, yara iyileşmesi/enflamatuvar bölgelerde aktive edilmiş fibroblastlar tarafından eksprese edilebilmekte olup bu da enflamasyonda görülen uptake'i açıklayabilir (67). Shi ve ark. (65) ise benign lezyonlarda neredeyse hiç intrahepatik uptake olmadığını bildirdiler, bu da bu ajanın intrahepatik lezyonların karakterizasyonunda kullanılma olasılığını göstermektedir. Ga-68 FAPI dinamik PET görüntüleme potansiyel bir yöntem olarak önerilmiştir; arteriyel ve venöz giriş fonksiyonlarını kullanarak geri dönüşümlü iki dokuya ait modelin kinetik modellenmesiyle, HCC ve HCC olmayan lezyonlar ve sağlıklı bölgeler arasındaki önemli farklılıkları gösterebilir (70).

Metastazlar

Wang ve ark. (63) kötü diferansiyeli bir HCC olgusunda FAPI ile lenf nodu metastazında yoğun bir uptake, ayrıca F-18 FDG ile tespit edilemeyen küçük bir periton metastazını bildirdi (60). Guo ve ark. (66), F-18 FDG görüntülemede belirgin olarak saptanamayan periton metastazlarının Ga-68 FAPI ile tespit edilebildiğini ve ayrıca kemik ve beyin lezyonlarının gösterilmesinde yine Ga-68 FAPI'nin F-18 FDG 'ye üstün olduğunu bildirdiler (66,68). Lokorejyonel lenf nodu tutulumunun pozitiflik oranı %100 idi ve bu olgularda F-18 FDG'den daha yüksek duyarlılık ve TBR gösterdiği saptandı (68). Ga-68 FAPI ile akciğer metastazları dışında, diğer viseral organlar ve lenf nodu metastazlarının tespit edildiği ve genel olarak F-18 FDG'den daha yoğun bir uptake gözlemlendiği bildirilmiştir (66). Geleneksel görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, Ga-68 FAPI hastaların evresinde ilerlemeyi ve yeni tümöral lezyonları göstererek yönetimde değişiklik yapmayı başardı; hastaların %30'unda yeni tümöral lezyonlar tespit edilirken, BCLC aşamasını %10 ve tedavi değişikliğini ise %10 oranında değiştirdi (66).

Hipoksi Görüntüleme

Tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarından birinin kısmen hipoksinin indüksiyonu olduğu düşünülmektedir. Shah ve ark. (71), HCC için embolizasyon tedavisinden önce ve sonra hipoksi görüntülemenin, geleneksel radyolojik görüntülemeye kıyasla yanıtı daha erken değerlendirmeye ve kısa vadeli nüksü tahmin etmeye yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Hipoksi izleyici F-18 misonidazol (F-18 MISO) ve metabolitleri, hücrelere pasif difüzyonla girer ve hipoksik koşullarda indirgenir ama yeniden oksidasyon geçirmez

ve bu nedenle hücrede hapsolurlar. Bu hastalarda, FMISO'nun karaciğerde düşük tümör-arka plan oranı nedeniyle istenmeyen bir ajan olduğu düşünülmüştür; tedavi öncesi ve sonrası embolizasyonda ortanca tümör-karaciğer oranı sırasıyla 0,97 ve 0,85 idi (71).

Sonuç

Sonuç olarak HCC'nin tanısı, karakterizasyonu, evrelendirilmesi ve nüksünün izlenmesinde çeşitli moleküler görüntüleme yöntemlerinin önemi vurgulanmaktadır. F-18 FDG PET'in HCC'nin tanı ve evrelemede sınırlamaları olmasına rağmen, Ga-68 PSMA, F-18/C-11 kolin ve C-11 asetat gibi diğer PET radyofarmasötiklerinin özellikle FDG'ye duyarlı olmayan tümörlerin tespitinde tamamlayıcı roller sunduğunu belirtmektedirler. Ayrıca yeni bir radyofarmasötik olan Ga-68 FAPI, FDG ile kıyaslandığında yüksek duyarlılık, yoğun uptake ve yüksek tümör-arka plan oranı göstermektedir. Genel olarak, HCC yönetiminde PET ajanlarının kullanımı, konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin doğruluğunu artırmaktadır.

Kaynaklar

- Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:292-301.
- McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73(Suppl 1):4-13.
- Lu RC, She B, Gao WT, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J Gastroenterol*. 2019;25:4682-4695.
- McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19:223-238.
- Ho CL, Yu SC, Yeung DW. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med*. 2003;44:213-221.
- Addissie BD, Roberts LR. Classification and staging of hepatocellular carcinoma: an aid to clinical decision-making. *Clin Liver Dis*. 2015;19:277-294.
- Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000;32:792-797.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-853.
- Hirmas N, Leyh C, Sraieb M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Improves Tumor Detection and Impacts Management in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Nucl Med*. 2021;62:1235-1241.
- Koulouris A, Tsagkaris C, Spyrou V, Pappa E, Troullinou A, Nikolaou M. Hepatocellular Carcinoma: An Overview of the Changing Landscape of Treatment Options. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:387-401.
- Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272:635-654.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908-943.
- Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22:7-17.
- Simpson HN, McGuire BM. Screening and detection of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015;19:295-307.
- Chen J, Zhu J, Zhang C, Song Y, Huang P. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30:2871-2880.
- Anis M. Imaging of hepatocellular carcinoma: new approaches to diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2015;19:325-340.
- Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275:97-109.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67:358-380.
- Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018;289:816-830.
- Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D, Herrmann K. PET/CT in Oncology: Current Status and Perspectives. *Curr Radiol Rep*. 2013;1:177-190.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-1379.
- Izushi K, Yamamoto Y, Mori H, et al. Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. *Oncol Rep*. 2014;31:701-706.
- Lundholm K, Edström S, Karlberg I, Ekman L, Scherstén T. Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol, and estimation of net glucose cycling in cancer patients. *Cancer*. 1982;50:1142-1150.
- Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W260-W265.
- Cho KJ, Choi NK, Shin MH, Chong AR. Clinical usefulness of FDG-PET in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical resection. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2017;21:194-198.

26. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med.* 1995;36:1811-1817.
27. Wolfort RM, Papillion PW, Turnage RH, Lillien DL, Ramaswamy MR, Zibari GB. Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level, and histologic grade. *Int Surg.* 2010;95:67-75.
28. Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med.* 2010;51:1699-1706.
29. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of liver metastases, part 1. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W256-W259.
30. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg.* 1998;133:510-515; discussion 515-516.
31. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N. Active and passive mechanisms of [fluorine-18] fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells in vivo: a microautoradiographic study. *J Nucl Med.* 1994;35:1067-1075.
32. Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1877-1880.
33. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res.* 2009;39:134-142.
34. Wudel LJ Jr, Delbeke D, Morris D, et al. The role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg.* 2003;69:117-124; discussion 124-126.
35. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med. Mol Imaging* 2015;42:197-209.
36. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:926-937.
37. Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, et al. Combining 18F-FDG positron emission tomography with Up-to-seven criteria for selecting suitable liver transplant patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7:14176.
38. Sergeeva O, Zhang Y, Julian W, et al. Imaging of Tumor-Associated Vascular Prostate-Specific Membrane Antigen in Woodchuck Model of Hepatocellular Carcinoma. *Gastro Hep Adv.* 2022;1:631-639.
39. Donin NM, Reiter RE. Why Targeting PSMA Is a Game Changer in the Management of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2018;59:177-182.
40. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, Thomas B, Vikraman KR. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:795-796.
41. Kesler M, Levine C, Hershkovitz D, et al. 68Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: A prospective pilot study. *J Nucl Med.* 2019;60:185-191.
42. Denmeade SR, Mhaka AM, Rosen DM, et al. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2012;4:140ra86.
43. Gündoğan C, Ergül N, Çakır MS, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT for Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2021;30:79-85.
44. Grant CL, Caromile LA, Ho V, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) regulates angiogenesis independently of VEGF during ocular neovascularization. *PLoS One.* 2012;7:e41285.
45. Sergeeva O, Zhang Y, Sergeev M, et al. Characterization of tumor-associated neovasculature in HCC. *J Nucl Med.* 2018;59:1274.
46. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2008;49:1245-1248.
47. Filippi L, Schillaci O, Bagni O. Recent advances in PET probes for hepatocellular carcinoma characterization. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16:341-350.
48. Kwee SA, Sato MM, Kuang Y, et al. [18F]Fluorocholine PET/CT Imaging of Liver Cancer: Radiopathologic Correlation with Tissue Phospholipid Profiling. *Mol Imaging Biol.* 2017;19:446-455.
49. Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Int.* 2014;8:493-500.
50. Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl Med.* 2012;26:451-461.
51. Talbot JN, Michaud L, Grange JD, et al. Use of choline PET for studying hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Imaging.* 2014;2:103-113.
52. Talbot JN, Gutman F, Fartoux L, et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [(18)F]fluorocholine: preliminary comparison with [(18)F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1285-1289.
53. Wu HB, Wang QS, Li BY, Li HS, Zhou WL, Wang QY. F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2011;36:1092-1097.
54. Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, et al. Diagnostic value of combining 11C-choline and 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:852-859.

55. Fartoux L, Balogova S, Nataf V, et al. A pilot comparison of 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorocholine PET/CT to predict early recurrence of unifocal hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Nucl Med Commun.* 2012;33:757-765.
56. Hartenbach M, Weber S, Albert NL, et al. Evaluating Treatment Response of Radioembolization in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients Using 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *J Nucl Med.* 2015;56:1661-1666.
57. Salem N, Kuang Y, Wang F, Maclennan GT, Lee Z. PET imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose, 6-deoxy-6[18F] fluoro-D-glucose, [1-11C]-acetate and [N-methyl-11C]-choline. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53:144-156.
58. Bieze M, Klumpen HJ, Verheij J, et al. Diagnostic accuracy of (18) F-methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2014;59:996-1006.
59. Hwang KH, Choi DJ, Lee SY, Lee MK, Choe W. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: A preliminary study. *Appl Radiat Isot.* 2009;67:1195-1198.
60. Lhommel R, Annet L, Bol A, et al. PET scan with 11C-acetate for the imaging of liver masses: report of a false positive case. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:629.
61. Cheung TT, Ho CL, Lo CM, et al. 11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective. *J Nucl Med.* 2013;54:192-200.
62. Li S, Peck-Radosavljevic M, Ubl P, et al. The value of [11C]-acetate PET and [18F]-FDG PET in hepatocellular carcinoma before and after treatment with transarterial chemoembolization and bevacizumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1732-1741.
63. Wang H, Zhu W, Ren S, et al. 68Ga-FAPI-04 Versus 18F-FDG PET/CT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:693640.
64. Shi X, Xing H, Yang X, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with 68Ga-FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:196-203.
65. Shi X, Xing H, Yang X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and 18F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1593-1603.
66. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1604-1617.
67. Sharma P, Singh SS, Gayana S. Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT: A Promising Molecular Imaging Tool. *Clin Nucl Med.* 2021;46:e141-e150.
68. Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, et al. Comparisons of Quantitative Parameters of Ga-68-Labelled Fibroblast Activating Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT and [18F] F-FDG PET/CT in Patients with Liver Malignancies. *Mol Imaging Biol.* 2022;24:818-829.
69. Zhang J, He Q, Jiang S, et al. [18F]FAPI PET/CT in the evaluation of focal liver lesions with [18F]FDG non-avidity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:937-950.
70. Geist BK, Xing H, Wang J, et al. A methodological investigation of healthy tissue, hepatocellular carcinoma, and other lesions with dynamic 68Ga-FAPI-04 PET/CT imaging. *EJNMMI Phys.* 2021;8:8.
71. Shah RP, Laeseke PF, Shin LK, Chin FT, Kothary N, Segall GM. Limitations of Fluorine 18 Fluoromisonidazole in Assessing Treatment-induced Tissue Hypoxia after Transcatheter Arterial Embolization of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Pilot Study. *Radiol Imaging Cancer.* 2022;4:e210094.