



Pankreatik Duktal Adenokanserlerde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas

© Göksel Alçın

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

Öz

Pankreas tümörleri yüksek morbidite oranlarına ve kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda, translasyonel araştırmalardaki önemli ilerlemeler ve tarama ekipmanındaki teknolojik gelişmeler, pankreas tümörleri için moleküler radyonüklid görüntülemenin standart klinik uygulamaya hızlı bir şekilde kabulünü kolaylaştırmıştır. En yaygın kullanılan tekniklerden biri, F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) ile metabolik görüntüleme olup, bunun evreleme sürecinde, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde ve pankreas duktal adenokarsinomunun takiplerinin izlenmesinde çok değerli olduğu kanıtlanmıştır. Dahası, entegre PET/manyetik rezonans sistemlerinin piyasaya sürülmesi, bu görüntüleme tekniklerinin uygulamalarını daha da genişletme ve yenilikçi klinik kullanımlara kapı açma potansiyeline sahiptir. Bu ilerlemelere rağmen, ileri moleküler görüntüleme tekniklerinin uygulanmasını ve yeni radyotraktörlerin geliştirilmesini optimize etmek için sürekli araştırmalara önemli bir ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmalar, pankreas tümörü tanısı alan hastalar için daha iyi klinik sonuçlara ulaşmak ve sonuçta daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine yol açmak için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, moleküler görüntüleme, PET/BT

Abstract

Pancreatic tumors exhibit high morbidity rates and a grim prognosis. In recent years, significant progress in translational research and technological advancements in scanning equipment have facilitated the rapid adoption of molecular radionuclide imaging for pancreatic tumors into standard clinical practice. One of the most widely utilized techniques is metabolic imaging with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET), which is invaluable in the staging process, assessing treatment responses, and monitoring follow-ups for pancreatic ductal adenocarcinoma. Moreover, the introduction of integrated PET/magnetic resonance imaging systems has the potential to further broaden the applications of these imaging techniques, opening doors to innovative clinical uses. Despite these advancements, there remains a crucial need for continued research to optimize the application of advanced molecular imaging techniques and develop novel radiotracers. Such research is essential to achieving better clinical outcomes for patients diagnosed with pancreatic tumors, ultimately leading to more effective and personalized treatment strategies.

Keywords: Pancreas cancer, molecular imaging, PET/CT

Giriş

Pankreas tümörleri, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla karakterizedir ve bu, tedavi sürecini önemli ölçüde zorlaştırır. Ancak, terapötik stratejilerdeki son gelişmeler, hasta yönetiminin önemli ölçüde iyileştirilmesi konusunda umut vermektedir. Bu yeni yaklaşımlar, özellikle moleküler radyonüklid görüntüleme alanındaki

hem temel hem de translasyonel araştırmalardaki önemli ilerlemelerle birlikte, görüntüleme ekipmanlarında teknolojik gelişmelerin bir sonucudur. Sonuç olarak, çağdaş moleküler radyonüklid görüntüleme, pankreas tümörlerinin yönetiminde önemli bir role sahip olmuştur.

Bu derleme, modern görüntüleme teknolojilerinin bu zorlu neoplazmların tanı ve tedavisini nasıl

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Göksel Alçın, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drgokselalcin@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2268-9606



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 makaledir.

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.

şekillendirdiğine dair, nöroendokrin tümörler dışında kalan pankreas malignitelerinde kullanılan moleküler radyonüklid görüntüleme tekniklerindeki en son gelişmelere ilişkin kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır.

Pankreas Duktal Adenokarsinomunda Metabolik Görüntüleme

Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAK), pankreas ekzokrin kanserlerinin en yaygın türüdür. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, PDAK'ın prognozu kötüdür ve 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altındadır (1). Bu durum, tanı sırasında hastalığın ileri evrede olması, etkili erken tarama stratejilerinin eksikliği, erken metastaz eğilimi, sistemik tedaviye direnç ve kemoterapi ilaçlarının penetrasyonunu engelleyen yoğun desmoplastik stroma gibi faktörlere bağlıdır (2).

Cerrahi rezeksiyon, PDAK için en etkili tedavi yöntemidir, ancak hastaların sadece yaklaşık %20'sinde tanı anında hastalık rezeksiyona uygun bulunmaktadır. Cerrahi rezeksiyon uygulanmış olsa bile, nüks oranları oldukça yüksektir ve rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde %80-90 oranında nüks ortaya çıkabilir. Medyan sağkalım süresi 20 aydan az olup, yalnızca cerrahi müdahale ile 5 yıllık sağkalım oranı %25'tir. Bu nedenle, bu sonuçları iyileştirmek amacıyla adjuvan ve neoadjuvan sistemik kemoterapi ve kemoradyasyon gibi diğer tedavi seçenekleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Gemsitabin, onaylanan ilk kemoterapi ilaçlarından biri olmakla birlikte %10'un altında yanıt oranları ile uzun vadeli sonuçlarda önemli bir değişiklik yaratmamıştır (3). Modern klinik araştırmalar, FOLFIRINOX (fluorouracil, irinotekan ve oksaliptatin) ve gemsitabin artı nab-paklitaksel gibi kombinasyon tedavilerinin yanıt oranlarında ve dolayısıyla sağkalım oranlarında iyileşme sağladığını göstermiştir. Bu ilerlemelere rağmen, ortalama sağkalımda artış 1-2 yıldan fazla olmamaktadır (4,5,6).

PDAK'ın genetik yapısı, birden fazla somatik mutasyonu içerir. Onkogen KRAS'ın aktivasyonu, ana ve sık görülen bir mutasyondur. P53, P16/CDKN2A, SMAD4 ve hLMH1, MSH2 inaktivasyonunu ise diğer önemli mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, çeşitli sinyal yollarını aktive ederek endotelial büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü- α ve vasküler endotelial büyüme faktörünün aşırı ekspresyonuna yol açar, bu da kanser büyümesini, metastazı ve nüksünü teşvik eder (7,8,9,10,11). Klinik uygulamada, PDAK'ın pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi F-18 florodeoksiglukoz (FDG) kullanımına odaklanmıştır.

FDG'nin PDAK'da bir radyoışaretleyici olarak kullanımı, yaygın KRAS mutasyonunun hexokinaz-2 ve glukoz hücre membranı taşıyıcısı GLUT-1'in aşırı ekspresyonuna neden olduğu varsayımına dayanmaktadır. Sonuç olarak, F-18 FDG PDAK'da alınan hücrelerde metabolik birikime uğrar (12).

Genellikle, standart bir PET/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme protokolünün BT bileşeni düşük dozda, kontrastsız yapılmakta olup BT verileri ile PET görüntülerinin atenuasyon düzeltilmesi ve anatomik korelasyonu sağlanır. Bazı klinik durumlarda kontrastlı PET/BT'nin standart PET/BT'ye üstünlüğüne dair raporlar bulunmaktadır (13). Entegre PET/manyetik rezonans (MR) görüntülemenin ortaya çıkışı ile MR görüntülemenin üstün anatomik görüntüleme yeteneklerini PET'in fonksiyonel ve metabolik bilgileriyle birleştirerek çoklu parametrik, morfolojik ve fonksiyonel değerlendirme imkanı sağlanmıştır. Ayrıca, PET/MR'nin manyetik rezonans bileşeninin üstün yumuşak doku çözünürlüğü, karaciğerdeki F-18 FDG tutulumunun odaklarının ve pankreas çevresindeki karmaşık retroperitoneal bölgenin daha iyi anatomik değerlendirilmesini sağlar (14).

PDAK'ın tanı ve teşhisi en iyi kesitsel görüntüleme (BT ve MR görüntüleme) ile gerçekleştirilir. F-18 FDG PET görüntüleme, bu yöntemlere tamamlayıcıdır ve genellikle bir problem çözme tekniği olarak kullanılır (15,16). Örneğin, PDAK'ı kitle oluşturan kronik pankreatitten ayırt etmek bazen kesitsel görüntülemeye zor olabilmekte olup dual fazlı F-18 FDG görüntüleme yapılarak bu ayırım gerçekleştirilebilir (17,18). Kitle oluşturan kronik pankreatit genellikle daha düşük standart tutulum değerlerine (SUV) sahiptir ve çift fazlı PET'in gecikmiş evresinde daha da azalır. Ancak, çift fazlı F-18 FDG PET görüntüleme uygulamada her zaman mümkün olmayabileceği gibi artmış F-18 FDG tutulumu hiperglisemi varlığında değişen FDG metabolizması gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle iki çekim arasındaki SUV değerlerinde örtüşme olabilir. PET/MR'nin lezyonları anatomik olarak daha üstün tespit etme yeteneği sayesinde F-18 FDG PET'in duyarlılığını artırılabilir (14,19). İzodens pankreatik lezyonların karakterizasyonunda hibrit görüntüleme aynı zamanda bir problem çözme aracı olabilir (20). Belirsiz kesitsel görüntülemesi olan hastalarda pankreatik duktal adenokarsinomu otoimmün pankreatitten ayırmada yardımcı olabilir. Otoimmün pankreatit genellikle pankreatik duktal adenokarsinom lezyonundaki tipik olarak fokal ve

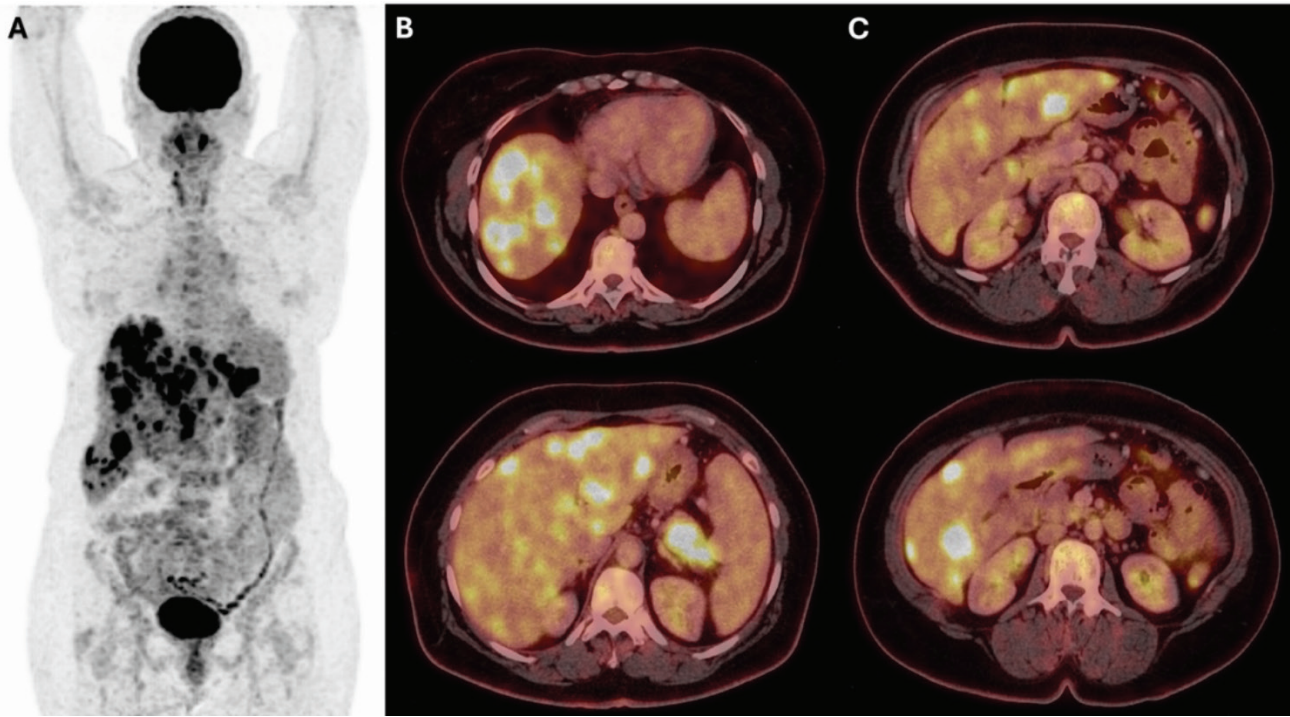
homojen FDG tutulumuna karşın diffüz ve longitudinal morfolojide multifokal ve heterojen FDG tutulumuna sahiptir (14,21).

PET/BT, PDAK teşhisi için endoskopik ultrasonografiye (EUS) tamamlayıcıdır. Kapsamlı bir meta-analizde, PET/BT'nin (%88,4), EUS'dan (%81,2) daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir, ancak EUS'un PET/BT'den daha yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (sırasıyla %93,2 ve %83,1) (22). Bununla birlikte, EUS'de hem PDAK hem de pankreatit belirsiz hipoeoik lezyonlar olarak görünebilir (23). Bu durumlarda, PET/BT'nin metabolik bilgileri ve tüm vücut görüntüleme yeteneği, sadece EUS'a kıyasla artı değer sağlayabilir. Şüpheli PDAK'li olgularda F-18 FDG PET/BT başlangıç çalışması olarak, EUS ise PET/BT'de artmış metabolik aktivite alanlarına yönelik primer tümör ve şüpheli lenf nodlarının doku örnekleme için kullanılabilir.

Birkaç çalışmada, PET/BT'nin pankreasın kistik lezyonlarında malign ve benign lezyonları ayırt etmedeki etkinliği değerlendirilmiş olup PET/BT'nin kistik pankreatik lezyonlardaki maligniteyi belirlemede

BT ve MR görüntülemeye daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir. PET/BT'de, malign kistik lezyonlar, benign lezyonlardan daha yüksek FDG tutulumu göstermeye ve FDG (+) metastazlara sahip olmaya eğilimlidir. Ancak, bu belirli endikasyon için literatürde yeterli kanıt olmadığından, PET/BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, BT ve MR görüntülemeye şüpheli kistik lezyonlarda PET/BT'nin rolü bulunmaktadır (24,25).

PDAK'ın doğru evrelemesi, tedavi yönetimi açısından önemlidir. Kesitsel görüntüleme (BT ve MR görüntüleme), PDAK'ın lokorejyonel evrelemesi için altın standart olarak kabul edilir, çünkü vasküler tutulumun ve pankreatik lezyonun çevresinde yer alan organ invazyonunun optimal şekilde belirlenmesini sağlar. PET/BT'nin başlıca faydası, özellikle tüm vücudu kapsamasından dolayı, uzak lenf nodu ve parankimal metastazların (M1 hastalık) tespitidir (Şekil 1). PET/BT, PDAK'lı birçok hastada ek lezyonları tespit edebilir ve tedavi stratejisini değiştirebilir (26). Büyük ölçekli bir prospektif çalışma, standart taramaya ek olarak PET/BT'nin hastaların %45'inde tedaviyi etkilediğini



Şekil 1. Altmış dört yaşında kadın hasta, karın ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde karaciğer metastatik pankreas kanseri saptanmış olup evreleme amacı ile yapılan F-18 FDG PET/BT'de MIP (A) ve aksiyel füzyon (B ve C) görüntülerinde pankreas kuyruk kesimindeki primer tümörde ve karaciğerde yaygın metastatik lezyonlarda yoğun metabolizma artışı izlenmektedir. Peripankreatik subsantimetrik boyutlu lenf nodlarında ise hafif metabolik görünüm saptanmıştır

FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

ve %20'sinde gereksiz bir rezeksiyonu engellediğini göstermiştir (27). Ancak, subsantimetrik karaciğer lezyonlarının ve peritoneal karsinomatozisin tespiti PET/BT'de yetersiz olabilir. Bu bağlamda, PET/MR, hatta kesitsel görüntüleme bile gizli olabilen küçük karaciğer metastazlarını ve peritoneal karsinomatozis bulgularını daha iyi tespit ederek PET'in faydasını genişletebilir (14). Bu bilgi, kesitsel görüntüleme rezektabl veya sınırlı rezektabl olarak kabul edilen pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda faydalıdır. Genel olarak, PET'te başlangıçta veya neoadjuvan tedavi sırasında beklenmeyen metastazların tespiti, bu hastalarda cerrahi rezeksiyonu önler.

Preoperatif evreleme ötesinde, PET/BT'nin radyoterapi planlamasında da kullanımı vardır. PDAK için radyoterapi bağlamında hem tümörün doğru belirlenmesi hem de normal komşu organlara verilen dozun minimize edilmesi önemli konulardır. PET'in radyoterapi planlamasında kullanılmasının, tümör sınırlarının ve gross tümör hacminin (GTV) belirlenmesini iyileştirebileceği gösterilmiştir (28). Başka bir çalışmada, kontrastlı BT (BKBT) ile PET'in çekirdek kayıtlı (coregistration) kullanılması, GTV' kontrastlı BT ve BKBT'ye kıyasla önemli ölçüde azaltmış, bu da risk altındaki organların radyasyondan korunmasında ve radyasyon dozunun güvenli bir şekilde artırılmasında fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (29). On dört hastanın katıldığı bir çalışmada, solunum gating PET'in (ayrıca 4D PET olarak da adlandırılır) geleneksel solunum-kapamalı PET'e (yani, 3D PET) kıyasla doğruluğu artırdığı ve normal doku radyasyonunu azalttığı bulunmuştur, çünkü solunum kapamalı PET ile, pankreatik duktal adenokarsinomun solunum döngüsü boyunca hareketi hesaplanabilir (30). Ancak, bu bulguları doğrulamak ve PET'in pankreatik duktal adenokarsinom için radyoterapi planlamasındaki rolünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

PDAK'ta sistemik indüksiyon kemoterapisi ve kemoradyasyon, cerrahinin etkinliğini artırmak için hem adjuvan hem de neoadjuvan tedavi olarak kullanılır. Neoadjuvan tedavi, sınırda rezekte edilebilir ve lokal ileri PDAK'ta, çoğu hastanın taşıdığı gizli mikrometastazları tedavi etmek için kullanılır. Bu gizli mikrometastazlar, kütatif bir ameliyatla bile sistemik nükse neden olma eğilimindedir. Bu durumlarda, FDG PET'ten elde edilen metabolik bilgiler, yanıtın varlığını veya yokluğunu tespit etmede özellikle yararlıdır. Neoadjuvan tedaviye yanıtız veya neoadjuvan tedaviye rağmen ilerleyen

hastaların erken tanımlanması, farklı rejimlere veya yeni tedavilere geçmelerine izin verir. PDAK'taki başlangıç tedavi yanıtı genellikle gerçek bir boyutta azalma yerine progresif fibroz ile karakterizedir, bu nedenle BT veya MR görüntüleme yorum değerlendirme kriterleri (RECIST) kullanımı çok az yarar sağlamış ve patolojik tedavi yanıtı ile iyi bir korelasyon göstermemiştir. Genel olarak, bazal çalışmaya göre SUV'da %25-50'lik bir azalma, olumlu bir tedavi yanıtını öngörmektedir. Çalışmalar, tedaviden sonra SUV_{maks}'ta daha büyük bir azalmanın daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilebileceğini göstermiştir (31). Tersine, SUV'da nispeten küçük değişiklikler, stabil hastalığı işaret ederken, yeni FDG-avid hastalık alanları, progresif hastalığı düşündürür (32). Daha hassas PET detektörleri ve daha iyi tarayıcı geometrisi gibi tarayıcı teknolojisindeki ilerlemeler, FDG alımındaki değişikliklerin doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlar ve PDAK'da F-18 FDG PET'in bu endikasyon için artan faydasına en azından kısmen katkıda bulunmuştur.

PET/BT ve MR görüntülemenin bağımsız karşılaştırmaları, difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme azalan görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ve PET/BT'de azalan SUV değerlerinin tedavi yanıtının tespitinde birbirini tamamlayıcı olduğunu göstermiştir (19). Entegre PET/MR, ileri evre pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda BT'den daha erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirilmesini sağlayabilir ve tedaviyi yönlendirmek için başlıca modalite olma potansiyeline sahiptir. Bu modalite, karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) salgılamayan hastalarda (%10 civarı) veya normal bazal CA19-9 seviyelerine sahip hastalarda (%30'a kadar) özellikle yararlıdır çünkü biyokimyasal yanıt değerlendirmesi bu hastalarda mümkün değildir. PET/MR'nin kullanımının büyük ölçekli doğrulaması beklenmektedir. Ancak, metabolik görüntüleme ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinin yakın gelecekte standart uygulama haline gelmesini bekliyoruz.

Pankreatik duktal adenokarsinomda cerrahi sonrası hastalık nüksü ve cerrahi dışı tedavi sonrası progresyon yaygındır. Hem BT hem de MR görüntüleme, tedavi sonrası değerlendirmelerinde sıklıkla post-tedavi fibroz ve iltihap nedeniyle sınırlı olabilir ve bu, nüksü taklit edebilir veya tespitini zorlaştırabilir. PET/BT, nüks tespiti için BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Yükselen serum CA19-9 seviyeleri olan hastalarda hem lokal hem de sistemik nüksü belirleyebilir (33). Karmaşık cerrahi

sonrası anatomisi bozulan hastalarda, cerrahi yatak içinde ve çevresindeki radyoizleyici tutulumu odaklarının değerlendirilmesi bazen bir zorluk olabilir. Bu hastalarda, PET/MR, MR bileşeninin üstün yumuşak doku kontrastı ve MR ve PET'in eşzamanlı çekilmesi nedeniyle daha iyi mekansal konumlandırma değerlendirmeyi iyileştirmesi nedeniyle önerilmiştir. Tedavi sonrası enflamasyon etkisini azaltmak için, metabolik görüntüleme genellikle tedaviden en az 6 hafta sonra yapılır.

PDAK'lı hastalarda F-18 FDG PET görüntülemenin prognostik faydası bulunmaktadır. Tedaviden önce PET'teki yüksek SUV_{maks} rezeksiyon sonrası sağkalımı bağımsız bir faktör olarak öngörmektedir (34). Kesin kesim noktaları standartlaştırılmamış olsa da SUV_{maks} >4-6'nın daha erken nüks, kısa genel sağkalım ve kısa progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (35,36). Daha yüksek SUV değerleri, ayrıca epidermal büyüme faktörü reseptörü aşırı ekspresyonu ve kötü histolojik farklılaşma ile ilişkilidir; her ikisi de prognozu olumsuz etkiler (37). Entegre PET/MR'den elde edilen görüntüleme biyobelirteçlerinin, prognozu öngörebildiği gösterilmiştir. Özellikle, metabolik tümör hacmi ile minimum ADC arasındaki oranın tümörün agresifliği, klinik evre ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

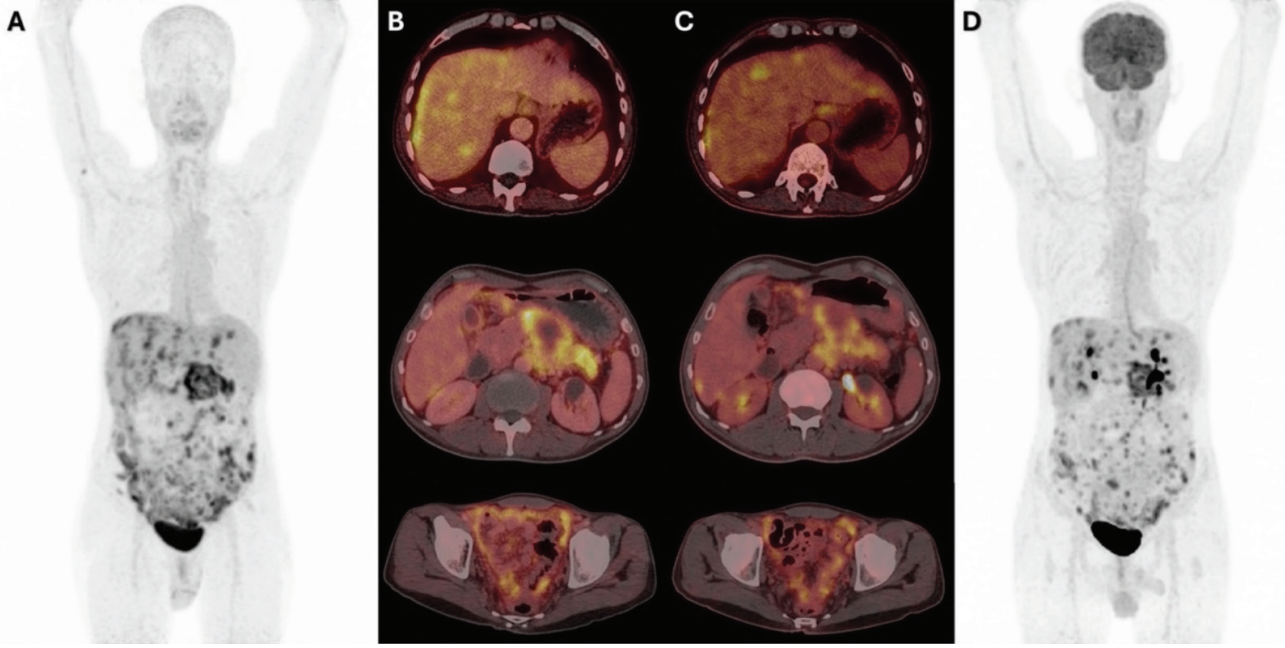
F-18 FDG PET'in yanı sıra, PDAK değerlendirilmesi için çeşitli başka radyofarmasötikler çeşitli çalışmalarda test edilmiştir. Bu radyofarmasötikler arasında F-18 fluorotimidin (F-18 FLT), F-18 floroetil tirozin (F-18 FET), F-18 fluorotriptofan ve C-11 metiyonin, DNA ya da protein sentezini veya her ikisini görselleştirmek için kullanılmıştır (39,40). Bunlardan, F-18 FLT ve F-18 HX4 insan çalışmalarında değerlendirilmiştir (39,41). F-18 FLT PET, enflamasyon veya hiperemi ile tutulmadığı için FDG'ye kıyasla daha yüksek özgüllük sağlar. FLT PET, pankreatik duktal adenokarsinomu benign lezyonlardan daha iyi ayırt etmek için kullanılabilir. Tümör proliferasyonunun bir göstergesi olarak, gemcitabin bazlı kemoterapiye yanıtı izlemek için de faydalıdır. Bir çalışmada, progresif hastalık gösteren hastalar, tedaviye yanıt verenlere kıyasla FLT alımında daha büyük bir artış göstermiştir (42). Bu insan çalışmaları tümör metabolizmasına dair içgörüler sağlar, ancak daha geniş hasta kohortlarında FLT aktivitesi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışma gereklidir. Ayrıca, karaciğer ve kalın bağırsaktaki yüksek fizyolojik alımın etkilerini azaltmak için görüntüleme tekniklerinde teknik iyileştirmelere ihtiyaç vardır.

PDAK'da imidazol bazlı ajanlarla hipoksi görüntüleme, desmoplastik stromanın kemoterapi ajanlarının iletimini azaltması ve hipoksi ile indüklenen gen ekspresyon yollarını artırması nedeniyle araştırılmıştır. Bu durumlar ilaç direncini artırır ve radyasyon tedavisinin etkinliğini düşürür. Hipoksik tümör bölgelerinin haritalanması, hipoksiye özgü tedavi ve hedeflenmiş radyasyon tedavisi uygulanmasını sağlar. Bir çalışmada, F-18 HX4 görüntüleme ile tümör hipoksik bölgelerinin güçlü ve tekrarlanabilir şekilde belirlenmesinin, radyasyon tedavisi planlamasında ve tedaviye yanıtın uzunlamasına değerlendirilmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (41).

Yalnızca epitelyal hücreler tarafından eksprese edilen integrin alt tipi olan $\alpha\beta6$ ile Ga-68 işaretlenmiş trimerize selektif nonapeptid olan Ga-68 Trivehexin ile yapılan klinik çalışmalarda PDAK'nin erken tanısında klinik potansiyelinin altı çizilmiştir (43,44). Siklik yapıda peptid formunda $\alpha\beta6$ -integrin spesifik diğer bir ajan olan Ga-68 Cycratide ise umut vadeden diğer bir PET radyofarmasötikidir (45).

Son zamanlarda fibroblast aktivasyon protein inhibitörleri (FAPI) olarak görev yapan yeni PET radyofarmasötikleriyle yapılan çalışmalarda, onkoloji ve hatta onkoloji dışı görüntülemede umut verici sonuçlar gösterilmiştir. PDAK tipik olarak FAP eksprese eden kanserle ilişkili fibroblastları içeren belirgin bir stromaya sahiptir. Ga-68 FAPI ajanları ile F-18 FDG PET'in karşılaştırıldığı çalışmalarda, PDAK hastalarının tanı, evreleme, yeniden evreleme ve prognozunda Ga-68 FAPI'nin F-18 FDG PET/BT'den daha iyi performans gösterebileceği bildirilmiş olup Ga-68 FAPI PET/BT'nin klinik değeri daha geniş ölçekli çalışmalarla araştırılmalıdır (Şekil 2) (46,47,48,49,50,51).

Kronik pankreatit (KP) ile PDAK arasındaki ilişki literatürde geniş çapta rapor edilmiştir (52,53,54). KP bazen PDAK'ı taklit eden kitle oluşturan bir tipte kendini gösterebileceği gibi KP zemininde PDAK de gelişebilir (55). Benzer şekilde, fokal otoimmün pankreatit ve paraduodenal pankreatit de PDAK'tan kolayca ayırt edilemeyen görüntüleme özellikleriyle kendini gösterebilir. Sonuç olarak, bu durumların görüntüleme çalışmalarındaki benzer görünimleri veya bir arada bulunmaları nedeniyle BT veya MR taramalarını yorumlayanlar için kafa karışıklığına neden olabilir. Bu karışıklık, iyi huylu enflamatuvar bir kitlenin cerrahi olarak çıkarılmasıyla veya tersine, KP bağlamında gelişen ve potansiyel olarak çıkarılabilir bir PDAK'ın teşhisinde



Şekil 2. Altmış beş yaşında erkek hasta, yapılan tetkiklerinde pankreas gövde-kuyruk düzeyinde düzensiz sınırlı, heterojen dansiteli kitle saptanmış olup evreleme amacı ile yapılan Ga-68 FAPI-04 MIP (A), F-18 FDG PET/BT MIP (D) ve aksiyel füzyon (B ve C) görüntülerinde pankreas gövde-kuyruk kesimindeki primer tümörde ve karaciğerde saptanan metastatik lezyonlarda her iki PET görüntülemeye de benzer artmış tutulumlar izlenmektedir. Peritoneal-serozal yüzeylerde ve bağırsak ansları komşuluğunda her iki PET görüntülemeye de seçilebilen patolojik tutulumlar, FAPI PET'te bu alanlardaki ilgili organların fizyolojik tutulumlarının daha düşük düzeyde olması nedeniyle daha iyi demarke edilebilmektedir

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon, FAPI: Fibroblast aktivasyon protein inhibitörleri

gecikmeyle sonuçlanabilecek yanlış tanıya yol açabilir. FDG PET/BT de dahil olmak üzere kitle görünümü veren kronik pankreatit (MFKP) ile PDAK'ı veya PDAK'a eşlik eden KP'yi güvenilir şekilde ayırt etmeyi sağlayan tek bir görüntüleme yöntemi mevcut olmadığından teşhise yönelmek, elde edilen görüntüleme özelliklerinin beraberce yorumlanmasına bağlıdır. FDG PET/BT'de MFKP'nin SUV değerinin genellikle PDAK'tan daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (SUV_{maks} cut-off 4,90) (56). Kitle tarafından pankreas kanalının tamamen tıkanması veya periampuller obstrüksiyona bağlı bulgular, ayrıca yumuşak doku kitlesi tarafından arterlerin sarılması gibi BT bulguları ile birlikte FDG PET/BT'de lezyon içerisinde yüksek FDG tutulumu PDAK'ta çok daha olasıdır. MRG ve ultrasonografi bulguları da lezyonların ayırt edilmesinde çok önemli rol oynamaktadır (57,58). Sonuç olarak, MFKP ayırıcı tanısı zorluklarını sürdürmektedir, ancak multimodal görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgular eşliğinde, çoğu hastada güvenilir bir tanıya olanak sağlanabilmektedir.

Sonuç

Modern moleküler radyonüklid görüntüleme, pankreatik kanserlerin biyolojisini anlamamıza önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Translasyonel görüntüleme araştırmasındaki ilerlemeler ve tarayıcı teknolojisindeki gelişmeler, moleküler radyonüklid görüntülemenin pankreas kanserlerinin değerlendirilmesi ve yönetiminde daha geniş bir kabul görmesine yol açmıştır. F-18 FDG PET/BT, PDAK'ın metabolik görüntülemesi için temel bir araçtır. Entegre PET/MR, FDG PET'in PDAK'ın sonuçlarını iyileştirmek için kullanım alanını daha da genişletebilir. Bu ilerlemelerin klinik çalışmalarla sistematik olarak değerlendirilmesi, klinik uygulamada optimal entegrasyonlarını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.

2. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1039-1049.
3. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-2413.
4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2395-2406.
5. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2020;155:832-839.
6. Sigel K, Zhou M, Park YA, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel versus FOLFIRINOX for unresected pancreatic cancer: Comparative effectiveness and evaluation of tumor growth in Veterans. *Semin Oncol.* 2021;48:69-75.
7. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science.* 2008;321:1801-1806.
8. Samuel N, Hudson TJ. The molecular and cellular heterogeneity of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:77-87.
9. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:553-565.
10. Mayerle J. Pancreatic cancer: why the cell of origin matters. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:279.
11. Bhattacharya A, Santhoshkumar A, Kurahara H, Harihar S. Metastasis Suppressor Genes in Pancreatic Cancer: An Update. *Pancreas.* 2021;50:923-932.
12. Halbrook CJ, Lysiotis CA. Employing Metabolism to Improve the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell.* 2017;31:5-19.
13. Strobel K, Heinrich S, Bhure U, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2008;49:1408-1413.
14. Yeh R, Derle L, Garg I, Wang ZJ, Hough DM, Goenka AH. The Role of 18F-FDG PET/CT and PET/MRI in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43:415-434.
15. Daamen LA, Groot VP, Goense L, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018;106:128-136.
16. Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, Peller PJ, Kachnic LA, Subramaniam RM. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:952-967.
17. Kumar R, Sharma A, Garg P, Sharma R, Datta-Gupta S. Role of dual-point 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma, in patients with and without concomitant chronic pancreatitis: Comparison with CECT and EUS. *Pancreatol.* 2021;21:746-754.
18. Kato K, Nishihashi T, Ikeda M, et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clin Nucl Med.* 2013;38:417-421.
19. Nagamachi S, Nishii R, Wakamatsu H, et al. The usefulness of (18)F-FDG PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: comparison with (18)F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2013;27:554-563.
20. Kim JH, Park SH, Yu ES, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology.* 2010;257:87-96.
21. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol.* 2008;43:144-151.
22. Tang S, Huang G, Liu J, et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2011;78:142-150.
23. Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, Agarwal B. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:70-79.
24. Zhang Y, Frampton AE, Martin JL, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in management of pancreatic cystic tumors. *Nucl Med Biol.* 2012;39:982-985.
25. Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Comparison of Preoperative Imaging Modalities for the Assessment of Malignant Potential of Pancreatic Cystic Lesions: A Network Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2022;47:849-855.
26. Expert Panel on Gastrointestinal I, Qayyum A, Tamm EP, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S560-S569.
27. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess.* 2018;22:1-114.
28. Ford EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for image-guided and intensity-modulated radiotherapy. *J Nucl Med.* 2009;50:1655-1665.
29. Li XX, Liu NB, Zhu L, et al. Consequences of additional use of contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT in target volume delineation and dose distribution for pancreatic cancer. *Br J Radiol.* 2015;88:20140590.
30. Kishi T, Matsuo Y, Nakamura A, et al. Comparative evaluation of respiratory-gated and ungated FDG-PET for target volume definition in radiotherapy treatment planning for pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120:217-221.
31. Chang JS, Choi SH, Lee Y, et al. Clinical usefulness of (1)(8)

- F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with locally advanced pancreatic cancer planned to undergo concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:126-133.
32. Bjerregaard JK, Fischer BM, Vilstrup MH, et al. Feasibility of FDG-PET/CT imaging during concurrent chemo-radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol.* 2011;50:1250-1252.
 33. Cameron K, Golan S, Simpson W, et al. Recurrent pancreatic carcinoma and cholangiocarcinoma: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Abdom Imaging.* 2011;36:463-471.
 34. Yamamoto T, Sugiura T, Mizuno T, et al. Preoperative FDG-PET predicts early recurrence and a poor prognosis after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:677-684.
 35. Choi HJ, Kang CM, Jo K, et al. Prognostic significance of standardized uptake value on preoperative (18)F-FDG PET/CT in patients with ampullary adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:841-847.
 36. Pimiento JM, Davis-Yadley AH, Kim RD, et al. Metabolic Activity by 18F-FDG-PET/CT Is Prognostic for Stage I and II Pancreatic Cancer. *Clin Nucl Med.* 2016;41:177-181.
 37. Ahn SJ, Park MS, Lee JD, Kang WJ. Correlation between 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and pathologic differentiation in pancreatic cancer. *Ann Nucl Med.* 2014;28:430-435.
 38. Chen BB, Tien YW, Chang MC, et al. Multiparametric PET/MR imaging biomarkers are associated with overall survival in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1205-1217.
 39. Chang J, Schomer D, Dragovich T. Anatomical, Physiological, and Molecular Imaging for Pancreatic Cancer: Current Clinical Use and Future Implications. *Biomed Res Int.* 2015;2015:269641.
 40. Sahani DV, Bonaffini PA, Catalano OA, Guimaraes AR, Blake MA. State-of-the-art PET/CT of the pancreas: current role and emerging indications. *Radiographics* 2012;32:1133-1158; discussion 1158-1160.
 41. Klaassen R, Bennink RJ, van Tienhoven G, et al. Feasibility and repeatability of PET with the hypoxia tracer [(18)F]HX4 in oesophageal and pancreatic cancer. *Radiother Oncol.* 2015;116:94-99.
 42. Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, Cornelius VR, O'Doherty MJ, Marsden PK. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48:3499-3513.
 43. Quigley NG, Czech N, Sendt W, Notni J. PET/CT imaging of pancreatic carcinoma targeting the "cancer integrin" alphavbeta6. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:4107-4108.
 44. Quigley NG, Steiger K, Hoberuck S, et al. PET/CT imaging of head-and-neck and pancreatic cancer in humans by targeting the "Cancer Integrin" alphavbeta6 with Ga-68-Trivehexin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:1136-1147.
 45. Feng X, Wang Y, Lu D, et al. Clinical Translation of a (68)Ga-Labeled Integrin alpha(v)beta(6)-Targeting Cyclic Radiotracer for PET Imaging of Pancreatic Cancer. *J Nucl Med.* 2020;61:1461-1467.
 46. Deng M, Chen Y, Cai L. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT in the Imaging of Pancreatic Cancer With Liver Metastases. *Clin Nucl Med.* 2021;46:589-591.
 47. Zhang Z, Jia G, Pan G, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of (68) Ga-FAPI-04 PET/MR and (18)F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:2877-2888.
 48. Rohrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of (68)Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *J Nucl Med.* 2021;62:779-786.
 49. Zhu Z, Cheng K, Yun Z, et al. [(18)F] AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT can predict treatment response and survival in patients receiving chemotherapy for inoperable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:3425-3438.
 50. Novruzov E, Giesel FL, Mori Y, et al. Head-to-Head Intra-Individual Comparison of Biodistribution and Tumor Uptake of [(18)F]FAPI-74 with [(18)F]FDG in Patients with PDAC: A Prospective Exploratory Study. *Cancers (Basel).* 2023;15.
 51. Kaghazchi F, Divband G, Amini H, Adinehpour Z, Akbarian Aghdam R. 68 Ga-FAPI-46 and 18 F-FDG in Advanced Metastatic Pancreatic Cancer. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e666-e669.
 52. Elsherif SB, Virarkar M, Javadi S, Ibarra-Rovira JJ, Tamm EP, Bhosale PR. Pancreatitis and PDAC: association and differentiation. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45:1324-1337.
 53. Birgin E, Hablawetz P, Teoule P, Ruckert F, Wilhelm TJ. Chronic pancreatitis and resectable synchronous pancreatic carcinoma: A survival analysis. *Pancreatol.* 2018;18:394-398.
 54. Kirkegard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1366-1372.
 55. Schima W, Bohm G, Rosch CS, Klaus A, Fugger R, Kopf H. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging.* 2020;20:52.
 56. Ruan Z, Jiao J, Min D, et al. Multi-modality imaging features distinguish pancreatic carcinoma from mass-forming chronic pancreatitis of the pancreatic head. *Oncol Lett.* 2018;15:9735-9744.
 57. Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, Larino-Noia J, Dominguez-Munoz JE. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:315-321.
 58. Dutta AK, Chacko A. Head mass in chronic pancreatitis: Inflammatory or malignant. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:258-264.