



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

July 2024 Cilt: 10 Sayı: 2 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: fanibozkurt@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2016-2624

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: ozmenozlem@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5392-1626

Editöryal Kurul / Editorial Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0268-4747

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: fanibozkurt@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2016-2624

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü, Ankara, Türkiye

E-mail: ozdesemer@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-5729-0406

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: elifozdemir@ybu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9142-8752

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: ozkanelgin@ankara.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8543-0744

Tunç Öneş

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-mail: tones@marmara.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5992-545X

Ülkem Yazarbaş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-mail: ulkemyazarbas@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0000-5293

F. Gül Gümüşer

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-mail: fggumuser@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7103-2323

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr / yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Temmuz 2024/July 2024

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Derginin “Amaç ve Kapsam”, “Yazarlara Bilgi” ve “Yayın Etiği” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://nukleertipseminerleri.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, “şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri” ile uyum içindedir. Nükleer Tıp Seminerleri, **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Baş Editör: Tamer ÖZÜLKER

Please refer to the journal’s webpage (<https://nukleertipseminerleri.org/>) for “Aims and Scope”, “Instructions to Authors” and “Ethical Policy”.

The editorial and publication processes of the Nuclear Medicine Seminars are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** and **Turkish Citation Index**.

The journal is published online.

Owner: Turkish Society of Nuclear Medicine

Responsible Manager: Tamer ÖZÜLKER



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin bu sayısının konusunu “Gastrointestinal sistem malignitelerinde Nükleer Tıp” olarak belirledik. Gastrointestinal sistem (GIS) maligniteleri, gerek dünyada gerek ülkemizde, kayda değer insidans ve prevalansa sahip bir kanser spektrumunu temsil etmekte olup toplum üzerinde giderek artan bir ekonomik ve sağlık yükü oluşturmaktadır. Genel olarak özgül olmayan klinik belirtileri, tanıda zorluk ve gecikmelere neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemin değerlendirilmesine yönelik görüntüleme tekniklerindeki son gelişmeler, histopatoloji altın standart olmaya devam etse de, bu tümörlerin invazif olmayan bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Geliştirildiği günden bu yana F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), aynı görüntüleme seansında tek bir cihazla hem metabolik hem de anatomik görüntüleme yaparak, tedavi planlamasını ve yanıt değerlendirmesini, hastalık evrelemesini ve prognozunu saptamayı yüksek doğrulukla yapabilme özelliğiyle diğer onkolojik hastalıklarda olduğu gibi GIS malignitelerinde de giderek hastalık yönetiminin vazgeçilmez bir parçası haline geldi.

Bu sayımızda, değerli yazarlarımız özofagus ve mide malignitelerinde, GIST ve primer peritoneal tümörlerde, hepatoselüler karsinomda, safra kesesi ve safra yolları malignitelerinde, pankreatik duktal adenokanserlerde ve kolorektal kanserde F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini ve güncel kılavuzlardaki yerini değerlendirdiler. Ayrıca, özellikle FDG afinitesi düşük tümörlerde alternatif olarak denenmekte olan Ga-68 FAPI, Ga-68 PSMA, F-18 Florokolin, C-11 kolin, C-11 asetat gibi radyofarmasötiklerle ilgili son gelişmeleri kendi klinik deneyimleri eşliğinde paylaştılar.

Sayının konuk editörlüğünü yapan Prof. Dr. Tefik Fikret Çermik hocamız başta olmak üzere bilgi deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm hocalarımıza teşekkür ederim.

Sayımızın ilgiyle okunacağını ve Nükleer Tıp uygulamalarına katkıda bulunacağını umuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Tamer Özülker

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Son çeyrek yüzyılda medikal tanı yöntemlerindeki gelişmelerin en çarpıcısı şüphesiz moleküler görüntülemenin günlük pratikte hızla yer bulmasıdır. Bu gelişmedeki temel dinamik geçmiş çok daha eskiye dayansa da PET görüntülemenin FDG kullanımı ile birlikte onkolojik hasta yönetiminde, klinikte kendine yer bulmasıdır.

PET görüntülemenin yaygınlaşmasında BT ile birlikte kullanıma olanak sağlayan PET/BT sistemleri devrimsel bir etki yaratmış, hibrit yapı ile görüntüleme sürelerinin 15 dakikanın altına düşmesi, görüntü kalitesinin ciddi iyileşme ve tümör lokalizasyonun daha kesin yapılmasına olanak sağlaması, pratikte BT kullanımının yaygın olduğu onkolojik görüntülemelerde genel kabul görmesini kolaylaştırdı.

Gelinen noktada, onkolojik hasta yönetiminin PET/BT olmadan yapılması artık mümkün değildir. FDG PET/BT ile elde edilen tecrübe onkolojik hastalıkların sadece tanı ve evrelemesi için değil tedavi yönetiminde de önemli gelişmeleri beraberinde getirmiştir. Bugün onkolojik tedavilerde, moleküler görüntüleme ve dokuya dayalı moleküler tanı yöntemleri, kişiselleştirilmiş tedavilerin gelişimine yön veren iki temel yön vericiden biri haline gelmiştir.

Üstelik PET/BT veya PET/MR görüntüleme sistemlerinin kullanımı ile tek bir görüntüleme işlemi sonrası, tüm vücut görüntüleme ile aynı anda *in vivo* moleküler "haritalandırma"ya olanak sağlamakta ve tedavi seçimi, tedavi yönetimi, prognoz ve beklenen yaşam süresi konusunda elde edilen veriler klinisyene kılavuzluk yapılabilmektedir. Bunu yaparken günümüzde sadece glikoz metabolizmasını değerlendiren FDG'ye bağımlı kalmamakta; hücre içi, hücre zarı ve tümör mikroçevresinde rol oynayan onlarca yolak, reseptör veya proteinin günümüzde çeşitli radyonüklidlerle işaretlenmesi mümkün hale gelmiştir. Bu sayede sadece moleküler görüntüleme değil, aynı zamanda radyonüklid tedavi olanaklarının kullanılabilir hale gelmesinin önü açılmıştır. Alanımızdaki bu heyecan verici gelişmeler daha da hızlanarak önümüzdeki çeyrek yüzyılda başta onkolojik hastalıklar olmak üzere kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerine Nükleer Tıbbın yön vereceği bir dönemin eşliğinde olduğumuzu düşündürmektedir.

Derlemeler doğası gereği, konu olarak seçilen alandaki gelişmeleri, makale haline getirdiği ana kadar, yani yakın geçmişi özetleyen yazılar olsa da geçmiş verinin iyi analizi ve değerlendirilmesi, ileriye dönük perspektif için yol gösterici bir projeksiyon sunarlar. Bu sayıda, son çeyrek yüzyılda başta FDG PET olmak üzere moleküler görüntülemenin, gastrointestinal sistem tümörlerinin tanı ve hasta yönetiminde elde ettiği yer özetlenecek ve günümüz itibarıyla diagnostik onkolojiye olan katkısı tartışılacaktır.

Ulusal Nükleer Tıbbımız için, mezuniyet sonrası eğitimine katkısı çok önemli olan ve benim de yakından takip ettiğim Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin 10. yılında bu sayının hazırlanması için bize olanak sağlayan başta editörümüz Prof. Dr. Tamer ÖZÜLKER'e, editöryal kurula ve bu sayının hazırlanmasında görev alan sevgili meslektaşlarına teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Tevfik Fikret ÇERMİK

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İçindekiler/Contents

DERLEMELER/REVIEWS

- 141 Özofagus Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Esophagus Malignancies
Elife Akgün; İstanbul Türkiye
- 151 Mide Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Stomach Malignancies
Ediz Beyhan, Tevfik Fikret Çermik; Şırnak, İstanbul, Türkiye
- 159 GİST ve Primer Peritoneal Tümörlerde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in GIST and Primary Peritoneal Tumors
Özge Vural Topuz; İstanbul, Türkiye
- 170 Hepatoselüler Karsinomda Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Hepatocellular Carcinoma
Esra Arslan; İstanbul, Türkiye
- 181 Safra Kesesi ve Safra Yolları Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Gallbladder and Biliary Tract Malignancies
Kemal Ünal; İstanbul, Türkiye
- 187 Pankreatik Duktal Adenokanserlerde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas
Göksel Alçın; İstanbul, Türkiye
- 195 Kolorektal Kanserde Moleküler Görüntüleme**
Molecular Imaging in Colorectal Cancer
Özge Erol Fenercioğlu, Nurhan Ergül; Tekirdağ, İstanbul, Türkiye



Özofagus Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Esophagus Malignancies

Elife Akgün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul Türkiye

Öz

Özofagus ve gastroözofajial bileşken kaynaklanan üst gastrointestinal sistem kanserleri küresel bir sağlık problemidir. En sık histolojik alt tipleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olup bunların etiyojileri, yerleşim yerleri, tedaviler ve prognozları birbirlerinden farklılık göstermektedir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) birçok malignitede tanı, evreleme, yeniden evrelemede sıklıkla talep edilen önemli bir görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG PET/BT'nin özofagus kanseri tanısında kullanımı kısıtlı olsa da evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmede klinisyene önemli bilgiler vermektedir. Ancak bu bölgede özellikle gastroözofajial reflü nedenli enflamasyona sekonder hipermetabolizmanın görülebilmesi, tedavi sonrası erken dönemde iyileşme ilişkili hipermetabolizmanın bir süre devam etmesi, primer lezyona yakın yerleşimli lenf nodlarının bazen atlanabilmesi yanlış negatif veya pozitif yorumlamalara bunun sonucunda da hasta yönetiminin yanlış planlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle Nükleer Tıp hekimi bu olgulardaki inci ve tuzaklar hakkında farkındalık sahibi olmalıdır. Özofagus kanserinde, lokorejyonel hastalık evrelemesi BT (oral ve intravenöz kontrastlı toraks ve batin, gereklilik halinde pelvis bölgesinden) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) ile yapılır. Olası metastatik hastada en iyi evreleme F-18 FDG PET ile yapılır. BT ve EUS anatomik bilgi verirken PET kullanılan radyofarmasötiğe göre kan akımı, metabolizma, reseptör durumu hakkında bilgi verir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri, evreleme, FDG, PET

Abstract

Upper gastrointestinal tract cancers arising from the esophagus and gastroesophageal junction are a global health problem. The most common histological subtypes are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, and their etiologies, locations, treatments, and prognoses differ from each other. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a valuable imaging method that is frequently used in the diagnosis, staging, and restaging of many malignancies. Although its clinical use in the diagnosis of esophageal cancer is limited, it provides important information to the clinician in staging, restaging, and evaluating the response to treatment. However, hypermetabolism secondary to inflammation caused by gastroesophageal reflux, inflammation-related hypermetabolism in the early post-treatment period, and missing metastatic lymph nodes located close to the primary lesion may lead to false negative or positive interpretations in this area. As a result, patient management could be planned incorrectly. Therefore, the Nuclear Medicine physician should be aware of the pearls and pitfalls in these cases. In esophageal cancer, locoregional disease staging is performed by CT (thorax and abdomen, if necessary, pelvic area with oral and intravenous contrast agent) and endoscopic ultrasonography (EUS). The most accurate staging in patients with possible metastasis is performed with F-18 FDG PET/CT. While CT and EUS provide anatomical information, PET provides information about blood flow, metabolism, or receptor status depending on the chosen radiopharmaceuticals.

Keywords: Esophageal cancer, staging, FDG, PET

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Elife Akgün, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul Türkiye

E-posta: elifekaymak@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5625-9749



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.

Giriş

Özofagus kanseri dünya genelinde en sık tanı alan yedinci, kanser ilişkili ölüme neden olan altıncı kanser türüdür (1,2). İnsidansı coğrafik varyasyon göstermekte olup bölgeler arasında 60 kata kadar fark bulunmaktadır (3). Sıklığı giderek artıp ABD'de yılda 16,000'den fazla ölüme neden olmaktadır (4).

Adenokarsinomun ve skuamöz hücreli karsinomun etiyojileri, patolojileri, yerleşim yerleri, tedavileri ve prognozları farklılık göstermektedir. Ancak her iki histolojik alt tipte de ileri evre, proksimal özofagus yerleşimi, ileri yaş, yüksek tümör grade'i kötü prognozla ilişkilidir.

Skuamöz hücreli karsinom genelde trakea bifürkasyonu veya bunun süperioru düzeyinde lokalize olur. Erken lenfatik yayılım yapmaya meyillidir. Prognozu daha kötüdür. Sigara ve alkol kullanımı majör risk faktörleridir. Sigara kullanımının azaldığı ülkelerde sıklığı giderek azalmaktadır (5).

Reflüye sekonder normal skuamöz epitel metaplastik kolumnar veya glandüler epitele dönüşüp Barret özofagus isimli prekanseröz duruma neden olur. Barret özofagusu mevcut olgular genel popülasyona kıyasla adenokanser gelişim riski için 30-60 kat daha fazla risk altındadır (6). Adenokarsinom için sigara içiciliği orta derece risk faktörü iken yüksek vücut kitle indeksi majör risk faktörüdür. Obezitenin arttığı ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır (5). Obeziteye sekonder artan gastroözofagial reflü (GÖR) adenokarsinomun asıl nedenidir.

Flor-18 ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukoz (FDG) hücre içine transfer edildikten sonra heksokinazlar ile metabolize edilir. Ancak glikolizin ilk basamağından daha ileri basamaklarına ilerleyemez. Polar bir molekül olduğundan hücre içinde kalır. Pozitron emisyon tomografi (PET) pozitron yayan radyonüklidlerle işaretlenmiş biyoaktif bileşenlerin canlı vücudunda dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. FDG PET/bilgisayarlı tomografi (BT) onkolojide tanı, başlangıç evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve takipte kullanımı giderek artan bir metabolik görüntüleme yöntemidir.

Tanı

Özofagus kanserleri erken evrede asemptomatik olduklarından genelde ileri evrede, lenf nodu ve/veya uzak metastaz yaptıklarında tanı alırlar. Doğru klinik evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme bu hastaların

yönetiminde önemlidir. Yeni tanı alan olgularda değerlendirmeye klinik muayene, laboratuvar testleri, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve primer tümörden biyopsi ile başlanmalıdır. Histolojik evrelemede tümör tipi tayini, mümkünse tümörün kardial ve gastroözofagial bileşkeye uzanımı belirlenmelidir.

Tanıda endoskopik ultrasonografi (EUS) en iyi yöntem olup ince iğne aspirasyon (İİA) ile kombine edildiğinde bölgesel lenf nodu evrelemesi de mümkündür. Ancak özellikle pasajı tıkayan tümörlerde EUS ile değerlendirilebilen alan sınırlanmaktadır.

F-18 FDG PET/BT özofagus kanserinde tanıda genelde tercih edilmemektedir. Adenokarsinomlarda FDG tutulumu skuamöz hücreli kanserlere kıyasla daha düşük olabilir. FDG tutulumu düşük bu tümörler genelde kötü diferansiye, diffüz non-intestinal büyüme paterni gösteren, müsin içeren tümörlerdir (7). Özofajit, fokal ülserasyon, enflamasyon alanındaki artmış radyofarmasötik tutulumu yanlış pozitif yorumlamaya neden olur. Endoskopik biyopsi, özofagial striktür dilatasyonu sonrası çekilen PET'ler de yanlış pozitif değerlendirmeler ile sonuçlanabilir.

Evreleme

Evreleme Amerika Birleşik Kanser Komitesi (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*)/Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (*International Union for Cancer Control*) 8. basım tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemine göre yapılmaktadır. T kategorisi primer tümörün lokal invazyon derinliğini gösterirken; N kategorisi bölgesel lenf nodu metastaz durumunu ve sayısını, M kategorisi uzak metastaz durumunu gösterir (Tablo 1 ve 2). Evreye göre prognoz ve tedavi değişmektedir.

Lokorejyonel hastalık: Evre I-IVA (T4b ve unrezektable N3 hariç)

Metastatik kanser: Evre IVA (T4b ve unrezektable N3), Evre IVB

Operasyon öncesi tedavi alan ve almayan aynı evredeki olguların prognozlarının farklı olduğunun fark edilmesi üzerine 8. versiyona göre evrelemenin artık klinik (cTNM; yeni tanı almış tedavi verilmemiş), patolojik (pTNM; tedavi verilmeden opere edilmiş), neoadjuvan sonrası patolojik (ypTNM; operasyon öncesi tedavi almış) olarak yapılması önerilmiştir. Sekizinci versiyonda diğer bir önemli değişiklik de gastroözofagial bileşkeyi tutan karsinomlarda tümör merkezi proksimal midenin >2 cm içinde lokalize ise mide karsinomu; ≤2 cm içinde lokalize ise özofagus karsinomu olarak sınıflandırılmasıydı.

Tablo 1. Özofagus ve gastroözofagial bileşke tümörleri 8. TNM evreleme

T	
Tis	Yüksek derece displazi, bazal membran tarafından sınırlanan malign hücreler
T1	Lamina propria, muskularis mukoza, veya submukozaya invaze tümör
T1a	Lamina propria, muskularis mukoza invaze tümör
T1b	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Adventisyaya invaze tümör
T4	Çevre yapılarına invaze tümör
T4a	Plevra, perikard, azigos veni, diyafragma, veya periton invazyonu
T4b	Aorta, vertebral korpus, trakea gibi diğer yapılarına invaze tümör
N	
N1	1-2 bölgesel lenf noduna metastaz
N2	3-6 bölgesel lenf noduna metastaz
N3	7 ve ya daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz
M	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
TNM: Tümör-lenf nodu-metastaz	

Tablo 2. Klinik TNM evre grupları

cEvre grupları	cT	cN	cM
Skuamöz hücreli karsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
Adenokarsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
TNM: Tümör-lenf nodu-metastaz			

Sağkalımı en iyi final patolojik evre göstermektedir. Patolojik evreleme en doğrusu olsa da endoskopik incelemeler ve görüntüleme tekniklerindeki teknolojik gelişmeler sayesinde klinik evreleme doğruluğunda belirgin artış olmuştur (8).

Özofagus duvar invazyon derinliğine göre yapılan T evreleme hasta yönetiminde oldukça önemlidir. BT ve F-18 FDG PET/BT'nin uzaysal rezolüsyonu özofagus duvar katmanlarını göstermekte yeterli değildir. Sadece çevre yapılar ile aradaki yağlı planların seçilebilir olduğu durumlarda BT T4 dışlamasını yapabilir. Preoperatif EUS özofagus duvar katmanlarını göstererek cT evrelemeyi en iyi yapan metoddur (9); T evrelemesinde doğruluğu %73-93 olarak bildirilmiştir (10). cT1a ve cT1b tümör ayırımı için endoskopik rezeksiyon gereklidir. Evreye göre bu rezeksiyon tedavi edici de olabilir. Ancak EUS'un özofagusta stenoza neden olan ileri evre tümörlerde uygun pozisyonlama yapılamaması ve tümörün vizüalizasyonu edilememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Oral ve intravenöz kontrastlı toraks ve batin bölgesinden yapılan BT veya F-18 FDG PET tümör lokasyonunu ve tümörün komşu anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirme amacıyla kullanılabilir. F-18 FDG PET, BT'den daha sensitif olmasına rağmen mediasten invazyonu dışında cT evrelemede rolü sınırlıdır (11). Erken evre cT1 olgularda uzak metastaz ihtimalinin düşük olması, F-18 FDG PET'in yüksek yanlış pozitif oranı nedeniyle klinik yararı sınırlıdır (12,13). cT1-T2-T3 tümör ayırımını doğru yapamayabilir (14,15). Little ve ark. (13) 58 süperfisyal özofagus kanser olgusunun operasyon öncesi F-18 FDG PET/BT çalışmalarını incelediklerinde PET'in pTis ile T1 ayırımını yapamadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle ilk değerlendirmede BT görüntüleme yapılmalıdır. PET M1 hastalık kanıtı bulunamayan olgularda ileri aşamalarda tercih edilmelidir.

Gastroözofagial bileşkede düşük-orta düzeyde fizyolojik tutulum görülebilir. GÖR'de tipik olarak 1/3 distal özofagusta lineer artmış tutulum olur. Ancak maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}) >4 fokal tutulum malign patolojiyi düşündürüp ileri inceleme gerektirir (16).

Çoğu kanserde olduğu gibi başlangıç evreleme amacıyla yapılan PET çalışmasında F-18 FDG tutulum düzeyi özofagus kanserinde de prognostik değere sahiptir. Yapılan bir çalışmada SUV_{maks} 'ı <6,6 olan olguların 4 yıllık sağkalımı >6,6 olan olgulardan anlamlı uzun olarak bildirilmiştir (17).

Satellit tümör odakları submukoza yerleşimli yaygın lenfokapiller ağ nedeniyle longitudinal olarak her iki yönde bulunabilir. Olguların %5'inde satellit tümör odağı bulunabilir (18). Eğer bu odaklar nedeniyle tümörsüz anastomoz sağlanamıyorsa olgu cerrahi aday olmaktan çıkarılır, neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) planlanıyor ise bu odaklar mutlaka RT alanına dahil edilmelidir. Satellit odaklar tedavi planını radikal bir şekilde etkilediğinden tümör komşuluğundaki artmış radyofarmasötik tutulumu doğrudan enflamasyon ile uyumlu olarak yorumlanmamalı, dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

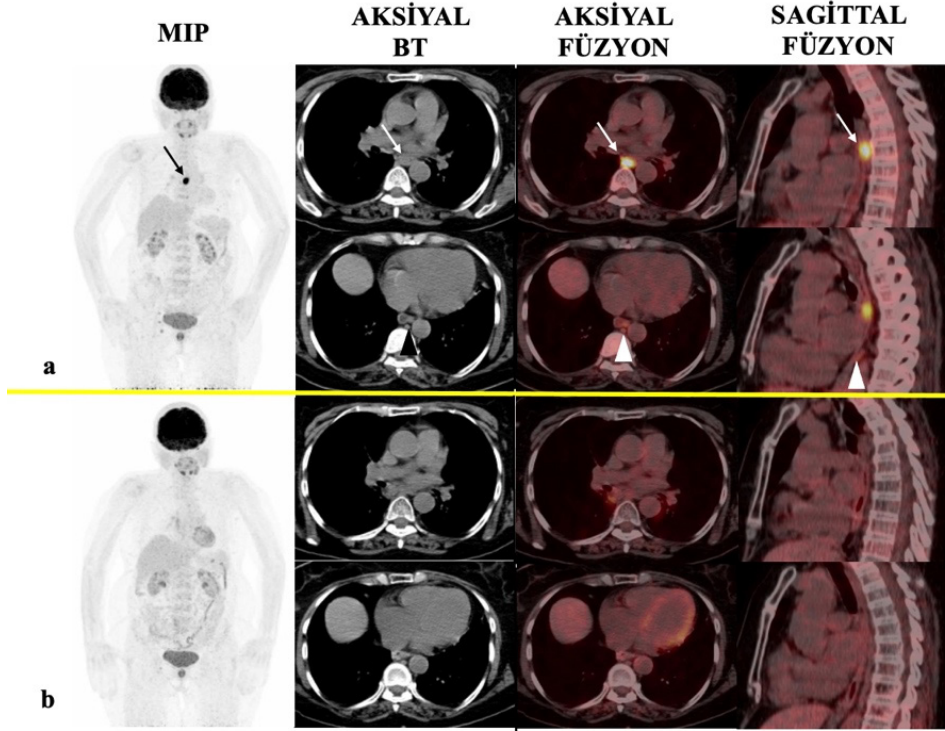
Bölgesel lenf nodları üst özofagus sfinkteri ile çölyak aks arasında periözofagial yerleşimli lenf nodları olarak tanımlanmaktadır. Lenf nodu metastaz durumu özofagus kanserinde prognostik öneme sahip olup olup metastatik lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım kısalmır (19).

EUS lenf nodunun şeklini, ekojenitesini, boyutunu, santral ekojenitesini, sınırlarını değerlendirerek doğru N evreleme yapabilir (20). Lokorejyonel lenf nodu evrelemesinde EUS duyarlılığı %85 (21) iken; EUS-FNA duyarlılığı %93'e kadar çıkmaktadır (22). AJCC N evreleme için EUS/İİA önerse de primer tümör içinden geçerken kontamine olan iğne yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (23).

BT'de kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki lenf nodları metastatik olarak kabul edilir. Ancak subsantimetrik boyutlu lenf nodlarında mikrometastaz bulunabilir; bu alandaki enflamasyon nedeniyle reaktif lenf nodlarının da boyutu artabilir (Şekil 1). Lenf nodu metastazı tespitinde BT'nin duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %93 tespit edilmiştir (20). Primer tümörün yakın komşuluğunda yerleşimli lenf nodunu ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Mediastinoskopi bu durumlarda bir seçenek olsa da pahalı ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle genelde tercih edilmez.

F-18 FDG PET ile metastatik lenf nodu deteksiyon oranı artmış olsa da (duyarlılığı %43-70, özgüllüğü %76-95) yanlış pozitif ve yanlış negatif yorumlamaya neden olabilen birçok durum vardır (20). Yüksek F-18 FDG tutulumu gösteren primer tümör periferinde yerleşimli metastatik lenf nodları gözden kaçabilir. Mikrometastazlar rezolüsyon sınırı nedeniyle yanlış negatif olarak değerlendirilebilir. Enflamasyona reaktif olarak hipermetabolizma gösteren lenf nodları ise yanlış pozitif olarak yorumlanabilir.

Granülomatöz hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde granülomatöz hastalık tutulumu mevcut lenf



Şekil 1. Evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (**satır a**) özofagus orta kısmı yerleşimli malign lezyonda yoğun düzeyde hipermetabolizma (**ok**) tespit edilen olguda primer lezyon inferiorunda posterior paraözofajial yerleşimli subsantimetrik boyutlu lenf nodunda minimal hipermetabolizma (**ok başı**) tespit edildi. Anatomik görüntüye göre benign karakterli olarak değerlendirilebilecek bu lenf nodu histopatolojik inceleme sonucu metastaz ile uyumlu idi. Neoadjuvan KRT sonrası tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (**satır b**) primer lezyonda ve bölgesel metastatik lenf nodunda tam yanıt mevcut idi
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, KRT: Kemoradyoterapi

nodlarındaki yoğun düzeye ulaşabilen artmış aktivite tutulumu metastaz lehine yorumlanabilir. Ancak bu olgularda genelde simetrik lenf nodu tutulumu olduğu, BT kesitlerinde bu lenf nodlarının değişen düzeylerde hiperdens olarak görülebildiği unutulmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada tam EUS/iİA yapılan olguların hiçbirinde F-18 FDG PET'in nodal evreyi değiştirmedeği tespit edilmiştir (24). Lenf nodu evrelemesinde görüntüleme yöntemleri yeterli olmayıp cerrahiye aday olgularda biyopsi yapılmalıdır.

Özofagus kanseri uzak metastaz yapmaya meyilli olup olguların yarısında tanı anında uzak metastaz mevcuttur (25). Olguların yaklaşık %8'inde subkütan doku, iskelet kası, tiroid glandı, kalp, periton, pankreas gibi nadir bölge metastazları tespit edilir (26,27). Uzak metastazı tespit etmede en çok kontrastlı BT kullanılsa da F-18 FDG PET cM evrelemede BT'den daha sensitif bir yöntemdir (14,15). Çünkü BT'de metastatik bölgeler görüntüleme alanına girmeyebilir veya gözden kaçabilir.

Flamen ve ark. (28) yaptığı çalışmada BT ve EUS ile karşılaştırıldığında evrelemede F-18 FDG PET doğruluğunu %82 vs. %64; duyarlılığını %74 vs. %47 olarak bulmuşlardır. Evre artışı tespit edilen olguların büyük kısmında T3 tümör olduğunu tespit etmişlerdir.

Uzak metastazı bilinmeyen 129 olgu ile yapılan prospektif bir çalışmada F-18 FDG PET olguların %41'inde metastaz tespit etmiş olup %38'inde tedavi değişikliğine neden olmuştur (29). Okült metastazları tespit ederek olguların gereksiz operasyonlara sekonder mortalite ve morbiditeden korunmasını, gereksiz sağlık harcamalarının azalmasını sağlar.

İkinci maligniteler, fokal enflamasyonlar PET'de metastazı taklit edebilir (30). Özellikle kontrastsız yapılan çekimlerde fizyolojik aktivite tutulumu nedeniyle F-18 FDG PET hepatik metastazları kaçırabilir. Rezolüsyon sınırı altında kalan veya düşük aktivite tutulumu gösteren lezyonlar yanlış negatif yorumlanabilir. Metastatik hastalıkta tedavi planı değişeceğinden FDG tutan

odağın metastaz açısından mutlaka anamnez, klinik muayene, biyopsi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir.

BT ile aynı pozisyonda çekilen F-18 FDG PET RT planlamak amacıyla kullanılabilir ancak bunun ek klinik yararı olup olmadığı henüz net değildir.

Yeniden Evreleme

Küratif rezeksiyon sonrası bölgesel (bölgesel lenf nodu metastazı, anastomozda rekürrens) veya uzak organlarda nüks hastalık gelişebilir. Operasyon sonrası olguların yarısında ilk 3 yıl içinde rekürrens bildirilmiştir (31). En sık nüks alanları mediastinal lenf nodları, karaciğer, kemik ve akciğerdir.

Tedavilere sekonder gelişen hedef dokudaki distorsiyon, ödem, fibrozis, skatris nedeniyle lokal nüksü değerlendirmede anatomik görüntülemeler sınırlı olabilmektedir. Metabolik görüntülemeler ile bu alanlar daha iyi değerlendirilebilir; olası nüks hastalığın tanısı erken dönemde konup tedavi geciktirilmeden planlanabilir. Özellikle anatomik görüntülemelerde şüpheli bulgular saptanan olgularda F-18 FDG PET rekürren hastalığı tespit etmede kıymetlidir.

Rest özofagusta ve/veya midede nüks olguların sadece %7'sinde görülür (32,33). Özofagogastrik rezeksiyon sonrası lokal nüksü değerlendirme amacıyla F-18 FDG PET kullanılabilir. Ancak bu alandaki artmış radyofarmasötik tutulumu genelde enflamasyon nedenidir. Lenf nodu/anastomoz hattındaki enflamasyon nedeniyle yanlış pozitiflik oranı %21 olarak bildirilmiştir (34). Anastomoz hattındaki fokal nodüler veya konsantrik daralma alanındaki artmış F-18 FDG tutulumu lokal nüks ile uyumlu olarak değerlendirilmelidir. Anatomik karşılığı olmayan hafif seviyeli aktivite tutulumu operasyona, biyopsiye, RT'ye sekonder olabilir. Bu olgularda kontrol endoskopi/EUS ile inceleme önerilebilir.

Özofagogastrik anastomoz etrafına yapılan flap dehissans ve striktür formasyonunu azaltır. Pediküllü omental flap çoğu merkezde rutin olarak yapılmaktadır. Flap içindeki fokal yağ nekrozu lokal nüks ile karışabilir. Yağ nekrozu alanındaki kalsifiye olabilen nodüleritede enflamasyona sekonder hipermetabolizma izlenebilir. Abdomenden toraksa yer değiştirmiş bu yağ doku içerisinde malignite gelişme ihtimali anastomoz alanında lokal nüks veya başka bir yerde metastaz olmadan oldukça düşüktür. Bu olgularda PET ile takip de bir seçenektir. Tedavi almayan olgularda bu alanda zamanla azalan veya

en azından stabil kalan hipermetabolizma enflamasyonu düşündürür (35).

Yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET'in tedavi sonrası değerlendirmeye dahil edilmesiyle olguların %27'sinde ek bulgu saptanmıştır. Konvansiyonel görüntülemelerle şüpheli bulguları olan veya negatif sonuçlar tespit edilen %20 olguda F-18 FDG PET rekürren hastalık tespit etmiştir. Lokal nüksü olan olguların %12'sinde ise ek olarak uzak metastaz tespit edilmiştir (36).

Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Neoadjuvan KRT sonrası operasyon lokal ileri özofagus kanserinde standart tedavi rejimidir. Amaç komplet rezeksiyonu mümkün kılacak lokal ve metastaz kontrolüdür. Olguların %25'in preoperatif KRT'ye tam patolojik yanıt bildirilmiştir (37).

KRT sonrası patolojik evre lokorejyonel kanserde sağkalımın en iyi göstergesidir (38). Tedavilere tam patolojik yanıtı olguların iyi prognozu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39,40). Hem skuamöz hücreli karsinomda hem de adenokarsinomda preoperatif tedavilere rağmen rezeksiyon materyalinde rezidüel primer tümör saptanması kısa sağkalım ile ilişkilidir (40). Morbiditesi nedeniyle opere olamayacak bazı olgularda KRT definitif tedavi de olabilir.

PET/BT, başlangıç KT ve RT tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça kıymetlidir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda pahalı ve toksik tedaviler gereksiz olarak devam ettirilmemelidir.

Anatomik görüntülerde tedaviye sekonder gelişen değişikliklerden rezidü tümörü ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Tedaviye anatomik yanıt metabolik yanıtın daha geç gelişmektedir. Ayrıca anatomik değişiklikler her zaman patolojik yanıtla korele olmayabilir (41). F-18 FDG PET/BT EUS ve BT'ye kıyasla KRT tedavi yanıtını değerlendirmede daha doğru bir yöntemdir (42). Yapılan bir derlemede tedavi yanıtı değerlendirmede BT'nin doğruluğu %54, EUS'un %86, F-18 FDG PET'in ise %85 olarak tespit edilmiştir (43). Bu sonuçlara göre F-18 FDG PET non-invaziv bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Skuamöz hücreli kanserde yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET'in KRT yanıtını değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen (%93); özgüllüğünün yüksek yanlış pozitif oranı nedeniyle düşük olduğu tespit edilmiştir (%76) (44). Manyetik rezonansın KRT sonrası yanıt değerlendirmede özgüllüğü %42-50 olup bu oran F-18 FDG PET'te olduğu gibi düşüktür (45).

PET çekiminin KT ve operasyondan 2 hafta, RT'den ise 3 ay sonrasında planlanması yanlış pozitiflik oranını azaltabilir. Operasyon ve RT sonrası F-18 FDG PET görüntülerini inceleyen çalışmada PET'in doğruluğu %85, pozitif prediktif değeri %79, negatif prediktif değeri ise %100 olarak hesaplanmıştır (34). PET olguların %60'ında tedavi rejiminde değişikliğe neden olmuştur.

Tedavi yanıtı genelde F-18 FDG PET ile değerlendirilse de bu olgularda radyasyon ilişkili özofajit/ülserasyon yanlı olarak viyabil tümör yorumuna neden olabilir. Lineer uzun segment tutulumu daha çok özofajite sekonder tutulumu düşündürürken; fokal tutulum daha çok rezidüel tümörü temsil eder. Radyasyon ilişkili özofajit RT sonrası 2-3. haftada başlar, tedaviden sonra 6-12. haftaya kadar devam edebilir. PET'den ölçülen SUV değeri tümör ile özofajit/ülserasyon ayırımında yereli değildir. Ayrıca bu alanda hiç hipermetabolizma olmaması da rezidüel mikroskopik hastalığı ekarte ettirmez. Aktivite tutulumu saptanmayan olgularda da rezidü mikroskopik hastalık olabileceğinden operasyon gereklidir. EUS ve biyopsi komplet patolojik yanıtı doğrulamak için bir seçenek olabilir. Ancak biyopsi ve cerrahi patoloji sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada olguların %54'ünün biyopsi sonuçlarının yanlış negatif olduğu tespit edilmiştir (46). Nadir de olsa %1 olguda tedaviye devam eden yanıt nedeniyle yanlış pozitif biyopsi sonucu bildirilmiştir.

Primer tümörün KRT yanıtından ilişkisiz olarak muhtemel operasyona uygun olguların %10'unda neoadjuvan KRT sonrası uzak metastaz bildirilmiştir (47). F-18 FDG PET'in tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılmasının bir nedeni de bu beklenmeyen metastazları tespit etmektir. Ancak PET'deki her tutulum metastaz olarak raporlanmamalıdır. Örneğin distal özofajial veya gastroözofajial bileşke yerleşimli tümör RT'sine sekonder karaciğerde artmış aktivite tutulumu görülebilir. Radyasyon ilişkili karaciğer hasarı olguların %3-9'un gelişir. Bu durum özellikle sol lobda ve kaudat lobda izlenip karaciğer radyasyon dozu 30 Gy'nin üzerinde olan olgularda tedaviden 2 hafta-3 ay sonra görülür (48,49). Bu alan BT imajlarında hipodens iyi sınırlı ve jeografik paternli kontraslanmayan alan olarak izlenir. Tipik lokasyon, BT görünümü, RT planı ile beraber değerlendirilen F-18 FDG PET'te yanlış pozitif metastaz oranı azalır (49).

Tedavi öncesi ve sonrası PET sonuçlarını patoloji sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren prospektif bir çalışmada başlangıç PET çalışmasında

SUV_{maks}'ı daha yüksek olan olgularda patolojik komplet yanıt-mikroskopik rezidüel hastalık oranını makroskopik rezidüel hastalığa kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiştir (37). Başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren olgularda F-18 FDG tutulumundaki azalmanın daha bariz olduğu; tutulumdaki %35 azalmanın tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgularda cut-off olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (50). Bu cut-off'u %52 olarak bulan başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren olguların ortalama sağkalımı 22,5 ay, tedavi yanıtı olmayan olguların sağkalımı ise 8,8 ay olarak bildirilmiş olup tedaviye yanıtı önemli bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (51).

Diğer Radyofarmasötikler

Kolin fosfolipid sentezinde prekürsör olup transmembran sinyal iletiminde ve lipid-kolesterol tranferinde gereklidir (52,53). Karsinogenezde artan selüler proliferasyon ve hücre membran sentezine sekonder kolin ihtiyacı artar. F-18 FDG PET ve Karbon-11 işaretli kolin PET'i karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkili olup F-18 FDG'yi üstün bulan çalışmalar olduğu gibi kolin PET'i üstün bulan çalışmalar da vardır (54,55,56).

Tümörün özellikle stromasında bulunan kanser ilişkili fibroblastlar tümör oluşum, büyüme, anjiyogenez, immünite, kemoterapi direnci, invazyon, metastaz gibi agresif davranışlarda düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Fibroblast aktive edici protein (FAP) tip II transmembran serin proteazdır. Normal dokularda az miktarda bulunabildiği gibi çeşitli epitelyal kanserlerle ilişkili fibroblastlarda artmış ekspresyonu bildirilmiştir (57,58).

PET görüntüleme iyi bir hedef olduğundan FAP aktivasyon ve inhibisyon yolları incelenmiştir. Antikorlar ve borik asit bazı inhibitör moleküller yüksek kan havuzu birikimi ve görüntüleme teknolojisindeki limitasyonlar nedeniyle kullanılamamıştır (59,60,61). Bu nedenle quinolin bazı bazı pozitron yayıcılar ile işaretli FAP inhibitörleri incelenmeye başlanmıştır (62,63). FAP inhibitörleri FAP enzim domainine yüksek spesifisitede bağlanır ve bu kompleks hızla internalize olur (64). Bu sayede kan havuzu aktivitesi hızla temizlenir ve normal dokudaki tutulum da oldukça sınırlıdır. Galyum-68 işaretli FAP inhibitörü [(Ga-68)Ga-DOTA-FAPI-04] ile tümör stromasını görüntülemek amacıyla yapılan PET görüntüleme çoğu tümörde umut vericidir (57).

FAPI PET'in F-18 FDG PET'e kıyasla daha yüksek tümör/geri plan aktivite oranı, kan şekerinden bağımsız tutulum,

hızlı renal atılım, daha erken görüntüleme gibi avantajları vardır. FAPI PET erken evre hastalıkta, F-18 FDG PET'in rezolüsyon sınırı altında kalan lezyonları tespit etmede yararlı olabilir. Fizyolojik karaciğer aktivite tutulumunun daha düşük olması nedeniyle karaciğer metastazını tespit etmede daha üstündür (65).

Özofagus kanserinde F-18 FDG ve Ga-68 Ga-FAPI'yi karşılaştıran bir çalışmada primer tümörde, lenf nodunda, visseral ve kemik metastazlarında Ga-68 Ga-FAPI tutulumunun, dedeksiyon sensitivitesinin F-18 FDG'ye kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (66). Aynı çalışmada F-18 FDG PET'de negatif T1 primer tümör Ga-68 Ga-FAPI PET ile tespit edilebilmiştir. Ayrıca 1 cm'den küçük plevral metastazlar Ga-68 Ga-FAPI PET ile dedekte edilebilmiştir.

F-18 FDG PET ile kıyaslandığında primer tümörde daha yüksek düzeyde Ga-68 Ga-FAPI tutulumunun olduğu, F-18 FDG PET ile dedekte edilemeyen bazı paraözofagial yerleşimli lenf nodlarının Ga-68 Ga-FAPI ile dedekte edilebildiği bildirilmiştir (67). Gross total tümör volümünü F-18 FDG PET'ten daha iyi gösterdiğinden RT planlamada kullanılabileceği düşünülmüştür (68). Ga-68 Ga-FAPI F-18 FDG PET'ten daha fazla sayıda metastatik lezyonu gösterir ayrıca ileride radyonüklid tedaviler için de bir seçenek olabilir (69).

Sonuç

Özofagus kanserinde moleküler görüntüleme klinik evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks hastalığın tespit edilmesinde önemlidir. Bununla birlikte, bu hastaları görüntülerken sıklıkla karşılaşılan, yanlış değerlendirmeye neden olup uygunsuz hasta yönetimi ile sonuçlanabilecek sınırlamalar ve tuzaklar vardır. Tüm görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi F-18 FDG PET/BT kullanımıyla ilişkili sınırlamalar ve tuzaklar hakkında bilgi ve farkındalık, görüntüleme bulgularının yanlış yorumlanmasını önlemek ve bu hastaların uygun tedavi planlamasını sağlamak açısından önemlidir.

Kaynaklar

- World Health Organization. Oesophagus. Accessed January 13, 2023. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1415-1425.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16-27.
- Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2003;14:128-135.
- Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG-PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:288-295.
- Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics.* 2009;29:403-421.
- Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2010;24:1380-1386.
- Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: A review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5:537-547.
- Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *J Thorac Imaging.* 2006;21:137-145.
- Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol.* 2014;9:1202-1206.
- Little SG, Rice TW, Bybel B, et al. Is FDG-PET indicated for superficialesophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:791-796.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer; 2017.
- Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66:130-139.
- Lin E, Alavi A. *PET and PET/CT- A Clinical Guide.* 3rd Edition. New York:Thieme; 2019.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:391-4; discussion 394-5.
- Betancourt-Cuellar SL, Palacio DP, Benveniste MFK, Mawlawi Y, Erasmus JJ. Pitfalls and Pearls in Esophageal Carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR.* 2021;42:535-541.

19. Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies. *Surg Oncol.* 2001;10:113-122.
20. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98:547-557.
21. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1479-1490.
22. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:751-757.
23. Liberman M, Hanna N, Duranceau A, et al. Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:232-236.
24. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1210-1217.
25. Deng J, Chu X, Ren Z, Wang B. Relationship between T stage and survival in distantly metastatic esophageal cancer: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e20064.
26. Nguyen NC, Chaar BT, Osman MM. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: Detection with true whole-body F-18 FDG PET/CT. *BMC Med Imaging.* 2007;7:8
27. Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, et al. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: Unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2007;36:21-29.
28. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3202-3210.
29. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:354-361.
30. Schmidt E, Nehra V, Lowe V, Oxentenko AS. Clinical significance of incidental [18 F]FDG uptake in the gastrointestinal tract on PET/CT imaging: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:125.
31. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 2004;198:205-211.
32. Betancourt Cuellar SL, Palacio DP, Wu CC, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT is useful in the follow-up of surgically treated patients with oesophageal adenocarcinoma. *Br J Radiol.* 2018;91:20170341.
33. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, et al. Diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med.* 2015;56:995-1002.
34. Sun L, Su XH, Guan YS, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1836-1842.
35. Kamaya A, Federle MP, Desser TS. Imaging manifestations of abdominal fat necrosis and its mimics. *Radiographics.* 2011;31:2021-2034.
36. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3202-3210.
37. Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg.* 2006;243:472-478.
38. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2005;103:1347-1355.
39. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer.* 2001;91:2165-2174.
40. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2005;104:1349-1355.
41. Jones DR, Parker LA Jr, Detterbeck FC, et al. Inadequacy of computed tomography in assessing patients with esophageal carcinoma after induction chemoradiotherapy. *Cancer.* 1999;85:1026-1032.
42. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1152-1160.
43. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy — systematic review. *Radiology.* 2005;236:841-851.
44. Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med.* 2007;48:1251-1258.
45. Vollenbrock SE, Voncken FEM, van Dieren JM, et al. Diagnostic performance of MRI for assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2019;106:596-605.

46. Erasmus JJ, Munden RF, Truong MT, et al. Preoperative chemoradiation-induced ulceration in patients with esophageal cancer: a confounding factor in tumor response assessment in integrated computed tomographic-positron emission tomographic imaging. *J Thorac Oncol.* 2006;1:478-486.
47. Kumar P, Damle NA, Bal C. Role of F18-FDG PET/CT in the staging and restaging of esophageal cancer: A comparison with CECT. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2:343-350.
48. Grant MJ, Didier RA, Stevens JS, et al. Radiation-induced liver disease as a mimic of liver metastases at serial PET/CT during neoadjuvant chemoradiation of distal esophageal cancer. *Abdom Imaging.* 2014;39:963-968.
49. Voncken FEM, Aleman BMP, van Dieren JM, et al. Radiation-induced liver injury mimicking liver metastases on FDG-PET-CT after chemoradiotherapy for esophageal cancer: A retrospective study and literature review. *Strahlenther Onkol.* 2018;194:156-163.
50. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol.* 2001;19:3058-3065.
51. Brücher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg.* 2001;233:300-309.
52. Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr.* 1981;1:95-121.
53. Zeisel SH. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition.* 2000;16:669-671.
54. Suttie S, McAteer D, Sheehan M, et al. F-18-FDG and C-11-Choline Positron Emission Tomography in Human Esophago-Gastric Cancer: Prediction of Response to Therapy. *World J Oncol.* 2010;1:66-67.
55. Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruim J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1845-1849.
56. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer.* 1999;86:1638-1648.
57. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
58. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, Schilling O, Gorrell MD. Understanding Fibroblast Activation Protein (FAP): Substrates, Activities, Expression and Targeting for Cancer Therapy. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8:454-463.
59. Tanswell P, Garin-Chesa P, Rettig WJ, et al. Population pharmacokinetics of anti-fibroblast activation protein monoclonal antibody F19 in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51:177-180.
60. Laverman P, van der Geest T, Terry SY, et al. Immuno-PET and immuno-SPECT of rheumatoid arthritis with radiolabeled anti-fibroblast activation protein antibody correlates with severity of arthritis. *J Nucl Med.* 2015;56:778-783.
61. Meletta R, Müller Herde A, Chiotellis A, et al. Evaluation of the radiolabeled boronic acid-based FAP inhibitor MIP-1232 for atherosclerotic plaque imaging. *Molecules.* 2015;20:2081-2099.
62. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theroanostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
63. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumour retention. *J Nucl Med.* 2019;60:1421-1429.
64. Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, et al. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4:491.
65. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [(68)Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [(18)F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;48:1604-1617.
66. Liu H, Hu Z, Yang X, Dai T, Chen Y. Comparison of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [(18)F]FDG Uptake in Esophageal Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:875081.
67. Zhao L, Chen S, Lin L, et al. [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 improves tumor staging and monitors early response to chemoradiotherapy in a patient with esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:3188-3189.
68. Zhao L, Chen S, Chen S, et al. (68)Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT on gross tumour volume delineation for radiotherapy planning of esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2021;158:55-61.
69. Peng D, He J, Liu H, Cao J, Wang Y, Chen Y. FAPI PET/CT research progress in digestive system tumours. *Dig Liver Dis.* 2022;54:164-169.



Mide Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Stomach Malignancies

Ediz Beyhan¹, Tevfik Fikret Çermik²

¹Şırnak Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Şırnak, Türkiye

²Acıbadem Maslak Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Mide kanseri ileri evre tanı alındığında mortalitesi yüksektir. Primer tedavi yaklaşımı cerrahi olduğundan doğru evrelemenin yapılması tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir. Nükleer Tıpta en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemi F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) olup mide kanserinde evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve nüks hastalık saptamada kullanılmaktadır. Son yıllarda hayatımıza giren Ga-68 fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPI) PET/BT görüntülemenin de mide kanserinde üstün sonuçları bildirilmiştir. Bu derlemede literatürdeki moleküler görüntüleme yöntemlerinin mide kanserindeki yeri tüm yönleriyle ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik kanserler, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/BT

Abstract

Gastric cancer has a high mortality rate when diagnosed at an advanced stage. Since the primary treatment approach is surgery, accurate staging is crucial for treatment management. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is the most commonly used molecular imaging method in Nuclear Medicine, employed for staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrent disease in gastric cancer. Recently, fibroblast activation protein inhibitors (FAPI) PET/CT imaging has entered the field, showing superior results in gastric cancer. This review discusses the role of molecular imaging modalities in gastric cancer from various perspectives.

Keywords: Gastric cancers, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/CT

Giriş

Mide kanseri dünyada en sık görülen ve en mortal 5. kanserdir. 2022 yılında 968.000 yeni olgu bildirilmiştir. Özellikle Güney Asya ülkelerinde en sık görülen kanser olarak başı çekmektedir. Erkeklerde ve altmış beş yaş üzerinde görülme sıklığı daha fazladır. Etiyolojisinde en çok suçlanan etken *Helicobacter pyloridir*. Bunun dışında alkol, sigara, tütülenmiş gıdalar, az meyve tüketimi, tuzlu gıdalar risk faktörleri arasındadır (1,2).

Mide kanserinin histopatolojik sınıflandırmasında en sık kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzunda adenokarsinomların güncel sınıflandırması şu şekildedir: Papiller, tübüler (iyi diferansiyel, orta diferansiyel, kötü

diferansiyel), zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli tip, diğer hücre tipleri), müsinöz, mikst tip. En sık görülen alt tip tübüler adenokarsinomdur. Ancak papiller karsinomlar daha sık karaciğer metastazı yapabildiğinden kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (3). Bir diğer sık kullanılan sınıflama Lauren sınıflamasıdır: İntestinal, diffüz ve indeterminate olarak 3 alt gruptan oluşur. Özellikle prognoz hakkında yol gösterici bir sınıflandırmadır ve diffüz tip en kötü prognozlu alt tip olarak bildirilmiştir (4). Taşlı yüzük hücreli alt tipi ise sıklıkla diffüz tiplle ilişkilendirilmektedir. Daha genç yaş grubunda görülen bu tipin ileri evre hastalıkla ve kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (5).

Mide kanserinin TNM evrelemesi Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ediz Beyhan, Şırnak Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Şırnak, Türkiye
E-posta: edizbeyhan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6833-4830



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.

Erken evre intramukozal karsinomların tedavisi endoskopik rezeksiyon ile yapılabilmektedir. Bununla birlikte cT1b veya daha yüksek lokalize hastalıkta öncelikli tedavi cerrahidir. Bu hasta grubunda neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapiler T ve N evresine veya cerrahi rezeksiyonun patolojide sınır pozitifliğine göre tedavi protokolüne eklenmektedir. Postoperatif lenf nodu pozitif hastalarda, cerrahi sınır pozitifse veya D2 rezeksiyon yapılmamışsa adjuvan kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Lokal ileri ya da progresif hastalıkta insan epidermal büyüme faktörü 2 (*human epidermal growth factor 2* - HER2) pozitifse trastuzumab, PDL-1 hedefli nivolumab, pembrolizumab, vasküler endotelial büyüme faktörü 2 inhibitörü ramucirumab gibi monoklonal antikorlar da kombine tedavilere eklenebilir (6,7).

Klinik evrelemede Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzunda ilk basamakta endoskopik inceleme sonrası görüntüleme, kontrastlı abdomen, toraks, pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT önerilmektedir (6). Ancak Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzu F-18 FDG PET/BT'nin okült metastaz şüphesi yoksa evreleme amaçlı rutinde önermemektedir (8). Tek başına BT'nin T evrelemede duyarlılığı evre ilerledikçe artarak %60-76, özgüllüğü %86-95 aralığında saptanmıştır (9). Bir çalışmada N evresinde kontrastlı BT ve F-18 FDG PET/BT benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunsada metastaz saptamada F-18 FDG PET/BT üstün bulunmuş olup iki modalitenin birlikte kullanımını önermişlerdir (10).

Endoskopik ultrason, erken mide kanserinin bölgesel evrelemede intramukozal tümörlerin tanısı, tedavisi ve bölgesel lenf nodlarının evrelemesi amacıyla kullanılabilir. Ancak diffüz tip tümörleri, kardiyoözofageal bileşke tümörlerini ve uzak lenf nodlarını saptamada yetersizdir (11). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanıda ve takipte primer rol oynamamaktadır. Ancak peritoneal implant ve karaciğer metastazı varlığında ön plana çıkmaktadır. Son dönemlerde gelişen teknoloji ile özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansında T ve N evrelemede kontrastlı BT'den daha üstün sonuçlar elde edilse de mevcut kılavuzlarda birinci sıra görüntüleme modalitesi olarak yer almamaktadır (12,13).

F-18 FDG PET/BT Görüntüleme

FDG ile görüntüleme, Warburg etkisi olarak adlandırılan kanserli hücrelerin daha fazla glikoz tüketmesi prensibine dayanır. FDG glikoz benzeri bir

moleküldür ve hücrelere girişi glikoz transport proteini (GLUT) aracılığıyla olmaktadır. Hücre içinde heksokinaz-2 enzimi aracılığıyla florodeoksiglukoz-6-fosfata dönüşerek glikoz metabolizma sikluslarına girer (14).

Mide kanserli hastalarda tümör saptamada duyarlılığı %85, özgüllüğü %71 olarak bildirilmiştir. Ayrıca taşlı yüzük hücreli dışı tümörler ve GLUT-1 ekspresyonu FDG tutulumunun bağımsız prediktörüdür (15). Altini ve ark. (16) çalışmasında, primer tümörü saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu kontrastlı BT ile benzer iken, lenf nodu ve uzak metastaz saptamada F-18 FDG PET/BT üstün bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise lokal ileri mide kanseri olan hastaların uzak lenf nodu

Tablo 1. Mide kanserinde T (primer tümör) evrelemesi

T kategorisi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : Lamina propria invazyonu olmayan primer tümör, high-grade displazi
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozal bağ dokuya invaze (visseral periton ya da çevre doku invazyonu olmaksızın)
T4	Tümör serozaya (visseral periton) ya da çevre doku/organlara invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör çevre doku/organlara invaze

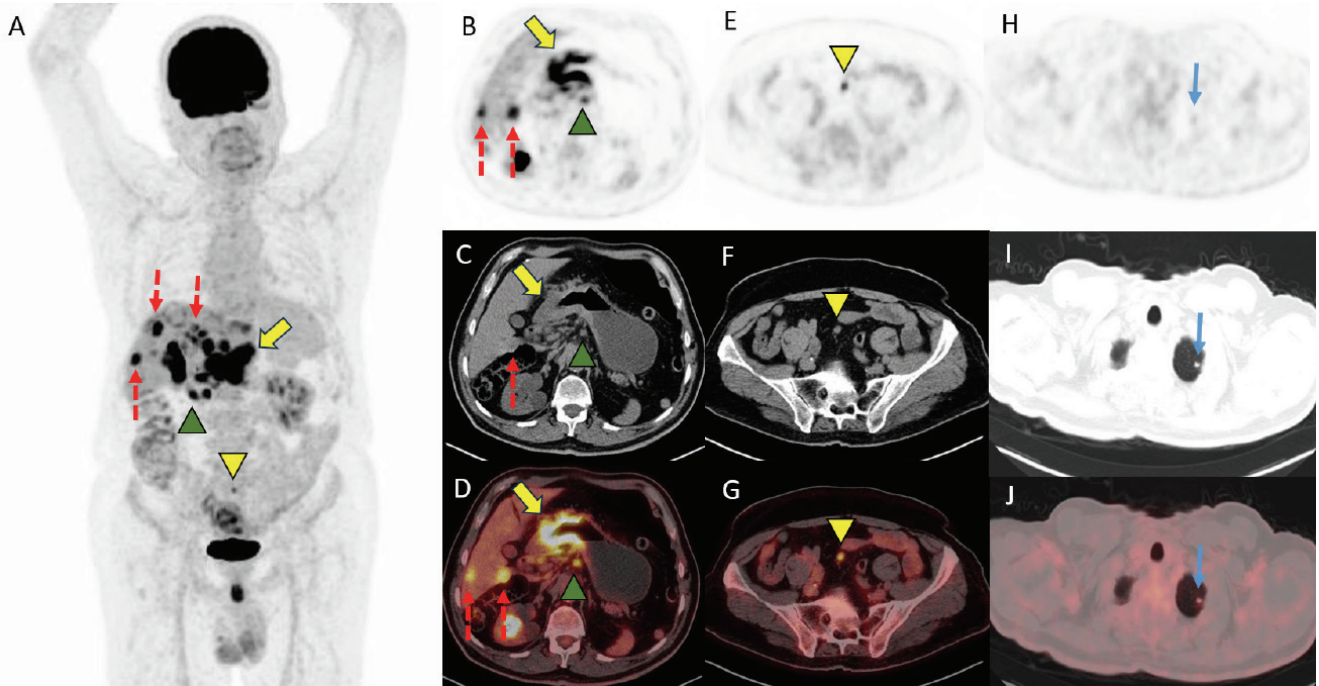
Tablo 2. N (bölgesel lenf nodu) ve M evrelemesi

N kategorisi	N kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 lenf nodu metastazı
N2	3-6 lenf nodu metastazı
N3	≥7 lenf nodu metastazı
N3a	7-15 lenf nodu metastazı
N3b	≥16 lenf nodu metastazı
M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ve kemik metastazlarını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin anlamlı katkısı gösterilmiştir (Şekil 1) (10).

Çok merkezli PLASTIC çalışmasında laporoskopik evreleme ile F-18 FDG PET/BT'nin inoperable hastalığı tespit etmede başarısı karşılaştırılmış olup, özellikle bölgesel lenf nodlarını, periton metastazını, T4 tümör ve diffüz tümörleri atlayabildiğini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmanın hasta seçiminde BT ile cerrahiye uygun olan hastaların alınması ve F-18 FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanan inoperabl hastaların dışlanması F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığının literatüre kıyasla daha düşük bulunmasına sebep olmuştur (17). Otuz dört hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde primer tümörün total lezyon glikolizindeki (TLG) değişim yüzdesi neoadjuvan tedavi yanıtını öngören belirteç olarak bulunmuştur. Ancak maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}), ortalama standart tutulum değeri (SUV_{ort}), metabolik tümör volümü (MTV) gibi kantitatif parametrelerin patolojik yanıtı öngörmede anlamlı korelasyonu

bulunmamıştır (18). Xue ve ark. (19) yeni tanı almış mide kanseri hastalarında, primer tümörün TLG değerinin postoperatif lenf nodu metastazını öngörmede eşik değerini 23,2 olarak bulmuştur ve bu değer altında lineer bir ilişki saptanmıştır. Kim ve ark. (20) çalışmasında primer tümörün SUV_{maks} değeri $<5,74$ bulunan hastaların progresyonsuz sağkalımı anlamlı uzun bulunmuştur. Primer tümörün $>5,74$ SUV_{maks} ve $>16,42$ MTV değerleri progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca ileri evre ve lokal ileri hastalıkta nüks hastalık riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (20). Yetmiş bir hastanın dahil edildiği çalışmada, primer tümörün MTV ve SUV_{maks} değerleri baz alınarak yapılan heterojenite indeksinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada, mide kanseri tanılı inoperabl ve MET protoonkogeni pozitif hastalarda primer tümörün MTV ve TLG değerinin negatif hastalardan daha yüksek saptandığı, bu hastaların daha kısa sağkalım gösterdiği bulunmuştur (22). HER2 reseptörü ile F-18 FDG PET/BT



Şekil 1. Yetmiş altı yaşında erkek hasta, üst GIS endoskopisinde mide antrumda malign görünümlü ülser lezyon saptanan mide kansinomu şüpheli hastada evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT görüntülemesi [A] Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu (MIP)]. Antrumda duvar kalınlaşmasının eşlik ettiği primer lezyonda yoğun F-18 FDG tutulumu (A, B, C, D sarı ok), perigastrik ve paraaortik yoğun F-18 FDG tutulumu izlenen metastatik lenf nodları (A, B, C, D, yeşil ok başı), karaciğerde çok sayıda F-18 FDG tutulumu gösteren metastatik lezyonlar (A, B, C, D, kesikli ok, subsantimetrik odaklar BT'de seçilememektedir). Pelvik girimde implant nodal lezyonda tutulum (A, E, F, G, sarı ok başı), sol akciğer apikalde metastatik F-18 FDG tutulumu izlenen nodüler lezyon (H, I, J, mavi ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

parametrelerinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, taşlı yüzük hücreli karsinomların dışlanarak yapıldığı analizde HER2 pozitif hastaların primer tümör SUV_{maks} değeri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş ve SUV_{maks} için 6,2 eşik değeri saptanmıştır (23). İntestinal tip tümörlerde FDG tutulumu daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nodal metastazları saptamada F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı düşük, özgüllüğü yüksek bulunmuştur (24). Mide ve gastroözofageal bileşke tümürlü hastalarda, neoadjuvan tedavi yanıtının F-18 FDG PET/BT ile değerlendirildiği çalışmada, genel sağkalım metabolik yanıtı hastalarda daha uzun saptanmıştır (25).

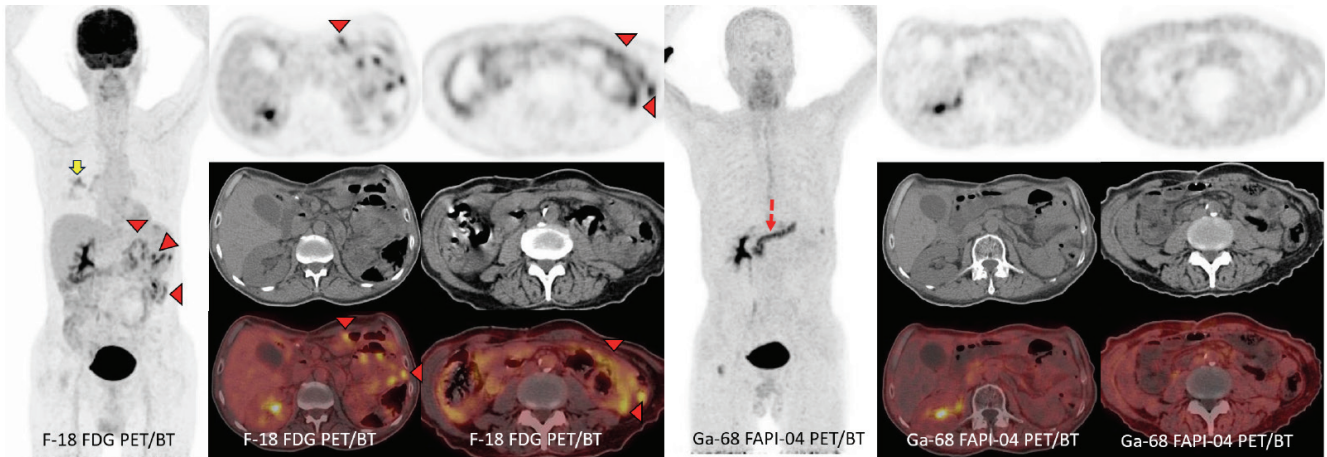
F-18 FDG PET/BT mide kanserinin cerrahi sonrası takibinde nüks hastalığı saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (26). Yapılan çalışmalarda, lokal nüksün ve takipte gelişen metastatik hastalığın saptanmasında F-18 FDG PET/BT'nin yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu gösterilmiştir (27,28). Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada nüks saptamada duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %95, %79, %88 olarak bildirilmiştir (29).

Taşlı yüzük hücreli karsinomlar sıklıkla ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (30). Bu grupta GLUT-1 ekspresyonunun düşük olduğundan FDG tutulumu da düşük düzeyde olmaktadır. Ayrıca kemoterapi rezistansı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31).

Taşlı yüzük hücreli tümörlerde yüksek SUV_{maks} değerlerinin varlığı metastatik hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (32,33).

FAPI PET/BT Görüntüleme

Tümörleri çevreleyen stromalar tümör davranışında büyük rol oynamaktadır. Normal fibroblastlardan köken alan kanser ilişkili fibroblastlar ve eksprese ettiği fibroblast aktivasyon proteinleri bu mikroçevrede proliferasyon, tümör göçü, anjiyogenez gibi olaylardan sorumludur. Bu nedenle fibroblast aktivasyon proteinlerin ekspresyonu tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Buradan yola çıkılarak fibroblast aktivasyon protein inhibitörü (FAPI) molekülü Ga-68, F-18 gibi radyoizotoplara bağlanarak moleküler görüntülemeye yeni bir döneme girilmiştir (34,35). Yapılan çalışmalarda görüntülemeye en sık kullanılanlar FAPI-04 ve FAPI-46 molekülü olmuştur (36). Yapılan ilk çalışmalarda çeşitli kanser tiplerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/tümör arka plan oranı izlenmiştir. En büyük avantajı ise FDG'ye kıyasla fizyolojik organ ve arka plan tutulumunun çok düşük olmasıdır (Şekil 2) (37,38). Özellikle FDG tutulumunun düşük olduğu hepatoselüler karsinom, müsinöz karsinomlar, renal hücreli karsinom, midenin taşlı yüzük hücreli karsinomu, diffüz mide tümörleri gibi lezyon saptamada üstünlüğü bildirilmiştir (39,40,41,42). Mide karsinomlarında da F-18 FDG'de midenin fizyolojik

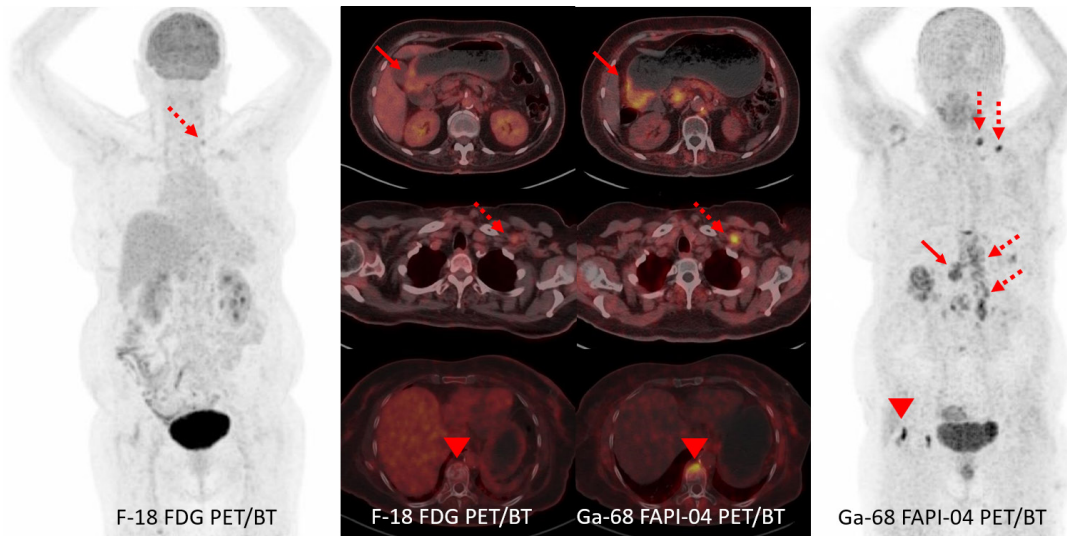


Şekil 2. Altmış üç yaşında erkek, 2 sene önce neoadjuvan kemoterapi sonrası total gastrektomi uygulanmış, patolojik tanısı müsinöz adenokarsinom olan hastaya 9 gün ara ile F-18 FDG PET/BT ve Ga-68-FAPI-04 PET/BT yapıldı. Batın üst kadranda bağırsak ansları çevresinde yer yer fokalleşen yaygın F-18 FDG tutulumları izlenirken (ok başı), Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemeye bu alanlarda tutulum izlenmedi. Bu tutulum enflamatuvar bağırsak tutulumları (yanlış pozitif FDG tutulumu) ile uyumlu değerlendirildi. Ayrıca Ga-68 FAPI PET/BT'de fizyolojik diffüz pankreas tutulumu izlenmektedir (kesikli ok). Sağ akciğer alt lobda F-18 FDG tutulumu izlenen pnömonik konsolidasyon (sarı ok), Ga-68 FAPI görüntülemeye kadar geçen sürede gerilemiş ve bu alanda FAPI tutulumu izlenmemiştir. Hastanın takip kontrastlı BT, F-18 FDG PET/BT ve endoskopik incelemeleri normaldir. Halen hastaliksız izlemde takip edilmektedir.

FDG: Florodeoksigluz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

arka plan tutulumu, taşlı yüzük hücreli karsinom gibi alt tiplerinin düşük tutulumu gibi dezavantajlara karşılık Ga-68 FAPI ile üstün sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3) (43). Özellikle periton metastazlarında F-18 FDG'nin duyarlılığının düşük olması sebebiyle FAPI ön plana çıkmaktadır. Mide kanseri tanılı 61 hasta ile yapılan çalışmada hem primer tümörde hem de periton metastazlarını saptamada Ga-68 FAPI-04/F-18 FAPI-42 üstün bulunmuştur. Özellikle taşlı yüzük hücreli grupta primer tümörü saptamada duyarlılığı Ga-68 FAPI-04/F-18 FAPI-42 için %94, F-18 FDG için %57 bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca taşlı yüzük hücreli grubun primer Ga-68 FAPI SUV_{maks} değeri taşlı yüzük dış grubun SUV_{maks} değerinden düşük saptanmıştır (44). Taşlı yüzük hücreli karsinom tanılı hastalarla yapılan çalışmada primer tümörün duyarlılığı Ga-68 FAPI için %73 FDG için %18 bulunmuştur. Ayrıca tümör arka plan oranında, lokal nüks, uzak metastaz ve lenf nodu saptamada FAPI lehine anlamlı fark saptanmıştır (42). Gastrointestinal tümörlerde yapılan bir başka çalışmada ise periton metastazlarının Ga-68 FAPI-04 SUV_{maks} değerinin FDG'ye kıyasla anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (45). Periton metastazlarını saptamada Ga-68 FAPI PET görüntüleme ile %100'e varan doğruluk oranları bildirilmiştir (46,47). Erken evre T1a tümörlerde FAPI negatifliği görüldüğü bildirilmiştir (42,48). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazını saptamada FDG

gibi FAPI de yeterli duyarlılığa ulaşmamıştır (49). Lin ve ark. (50) çalışmasında, primer tümörün ve lenf nodlarının tümör arka plan oranında, lenf nodunu lezyon bazlı saptamada anlamlı fark saptamıştır. Ancak N evresinde değişiklik Ga-68 FAPI %47 FDG %23 bulunmuş olup anlamlı fark bulunmamıştır. Gündoğan ve ark. (51) hasta bazlı lenf nodu saptamada Ga-68 FAPI-04'ü üstün bulmuşlardır. Gastrointestinal nüks tümörlerde hem lokal nüksü hem de nodal metastazların saptanmasında FAPI-04 üstünlüğü bildirilmiştir (52). Karaciğer metastazlarını saptamada fizyolojik arka plan tutulumu FAPI görüntülemeye olmadığından gerek mide karsinomlarında gerek diğer gastrointestinal tümörlerde, lezyon SUV_{maks} ve tümör-arka plan oranının Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla anlamlı yüksekliği bildirilmiştir (44,53). Ancak Lin ve ark. (50) çalışmasında, karaciğer metastazı bulunan 3 hastanın, hasta ve lezyon bazlı analizinde her iki çalışma arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bununla birlikte Ga-68 FAPI-04 PET/MR görüntüleme ile primer tümörün ve uzak metastazların tutulumunda ve saptanmasında anlamlı farklılık bulunurken, N evrelemesinde iki çalışma arasında anlamlı fark saptanmamıştır (54). Ayrıca bir başka çalışmada karaciğer başta olmak üzere uzak organ metastazlarının saptanmasında FAPI-04 PET/MR'nin FDG PET/BT'ye kıyasla avantajlı olduğu gösterilmiştir (55).



Şekil 3. Altmış yedi yaşında kadın, mide antrumunda yaygın koheziv karsinom tanılı hasta. Ga68-FAPI-04 PET/BT'de primer tümör alanında yoğun Ga-68 FAPI tutulumu izlendi (kırmızı ok). Sol supraklavikuler metastatik lenf nodlarında ve retroperitoneal metastatik lenf nodlarında Ga-68 FAPI tutulum yoğunluğu F-18 FDG tutulumundan fazlaydı (kesikli ok). Vertebra korpusunda ve sağ femur başı çevresinde dejeneratif olarak değerlendirilen F-18 FDG'de izlenmeyen yanlı pozitif Ga-68 FAPI tutulumları izlendi (ok başı).

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

F-18 FAPI-74 ile yapılan gastrointestinal karsinom tanılı hastaların dahil edildiği çalışmada, mide karsinomu hastalarında primer tümörün saptanmasında (FAPI %88 vs FDG %60) anlamlı fark saptanmıştır. F-18 FDG görüntülemeye kıyasla nüks ve metastatik hastalığı daha yüksek oranda saptayarak evrelemeye ve tedavi yönetimine katkısı vurgulanmıştır (56). FAPI molekülü ile görüntülemenin literatüre girişi sonrası son yıllarda gerek prognoz tayini ve tedavi yanıtı değerlendirmede gerekse teranostik açıdan önemli çalışmalar yürütülmektedir (57,58,59). Mide karsinomlarında neoadjuvan tedavi yanıtını öngörmenin 28 hasta ile araştırıldığı tek çalışmada, majör patolojik yanıt izlenen hastaların FAPI parametrelerindeki değişim yüzdesi minör yanıtlılara göre anlamlı düşük saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası FAPI SUV_{maks} ve tümör arka plan oranının değişimi tedavi rejimleri arasında da farklılık göstermiştir. Tedavi öncesi görüntüleme parametrelerinin yanıtı öngörmeye katkısı bulunamamıştır. SUV_{maks} ve tümör arka plan oranının yanıtı öngörmede kullanılabileceği vurgulanmıştır (60). Ayrıca neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirmede olgu bazında da yayınlar bulunmaktadır. Kemoterapi sonrası FAPI PET/BT ile değerlendirmede tümör lokalizasyonunda tedaviye bağlı gelişen fibrozis yanlış pozitif yorumlamalara sebebiyet verebilmektedir. Bu durum tedavi sonrası FAPI görüntülemenin en önemli kısıtlayıcı faktörü olacaktır (50,61). Bu alanda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer Moleküler Görüntüleme Ajanları

Literatürde diğer moleküler görüntüleme ajanlarına baktığımızda HER2 reseptörü hedefli çalışmalar mevcuttur. Ancak 64Cu-DOTA-trastuzumab veya 68Ga-ZHER2 ile PET/BT görüntülemeleri yapılmış henüz yaygın kullanıma girecek sonuçlar bildirilmemiştir (62,63). TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) tümör ilişkili makrofajların yüzeyinde eksprese edilen ve tümör dokusunda yoğun saptanan bir transmembran proteindir. Görüntüleme için uygun molekülün saptanması üzerine human-TREM2 hedefli 124I-ışaretili immüno-PET prelinik çalışması mevcut olup henüz insan deneyi yapılmamıştır (64).

Kaynaklar

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023;29:2452.
3. Bell J, Nagtegaal I, Washington M, et al. WHO classification of tumours of the digestive system [Internet]. 5th ed. Board WC of TE, editor. Vol. 13, World Health Organization. 2019. 85-95 p.
4. Del Arco CD, Medina LO, Muñoz LE, de las Heras SGG, Aceñero MJF. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histol Histopathol.* 2021;36:587-613.
5. Lorenzon L, Omejc M, Hu JK, et al. Difference Between Signet Ring Cell Gastric Cancers and Non-Signet Ring Cell Gastric Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;1:618477.
6. Network NCC. Gastric Cancer (Version 1.2022). Version 1.
7. Chen Z Da, Zhang PF, Xi HQ, Wei B, Chen L, Tang Y. Recent Advances in the Diagnosis, Staging, Treatment, and Prognosis of Advanced Gastric Cancer: A Literature Review. *Front Med.* 2021;8:1-12.
8. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33:1005-1020.
9. Gai QZ, Li XL, Li N, Li L, Meng Z, Chen AF. Clinical significance of multi-slice spiral CT, MRI combined with gastric contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of T staging of gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2021;23:2036-2045.
10. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, et al. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol.* 2016;85:989-995.
11. Papanikolaou IS, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Rösch T. EUS in the management of gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2011;24:9-15.
12. Renzulli M, Clemente A, Spinelli D, et al. Gastric Cancer Staging: Is It Time for Magnetic Resonance Imaging? *Cancers (Basel).* 2020;12:1402.
13. Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagnostic Interv Radiol.* 2020;26:176.
14. Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: Insights from the past decade. *Pharmacol Ther.* 2013;137:318-330.
15. Kaneko Y, Murray WK, Link E, Hicks RJ, Duong C. Improving patient selection for 18F-FDG PET scanning in the staging of gastric cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:523-529.
16. Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, et al. 18F-FDG PET/CT Role in Staging of Gastric Carcinomas: Comparison with Conventional Contrast Enhancement Computed Tomography. *Medicine (Baltimore).* 2015;94.
17. Gertsen EC, Brenkman HJF, Van Hillegersberg R, et al. 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg.* 2021;156:e215340-e215340.
18. Jin L, Zhang L, Fu L, Song F, Cheng A. 18F-FDG PET/CT metabolism multi-parameter prediction of chemotherapy efficacy in locally progressive gastric cancer. *Ann Nucl Med.* 2024;38:475-482.

19. Xue XQ, Wang B, Yu WJ, et al. Relationship between total lesion glycolysis of primary lesions based on 18F-FDG PET/CT and lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma: A cross-sectional preliminary study. *Nucl Med Commun.* 2022;43:114-121.
20. Kim J, Lim ST, Na CJ, et al. Pretreatment F-18 FDG PET/CT Parameters to Evaluate Progression-Free Survival in Gastric Cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2014;48:33-40.
21. Wang J, Yu X, Shi A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT multi-metabolic parameters and tumor metabolic heterogeneity in the prognosis of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:14535-14547.
22. Liu G, Hu Y, Cheng X, et al. Volumetric parameters on 18F-FDG PET/CT predict the survival of patients with gastric cancer associated with their expression status of c-MET. *BMC Cancer.* 2019;19.
23. Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship Between 18 F-FDG PET/CT Findings and HER2 Expression in Gastric Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1040-1044.
24. Bosch KD, Chicklore S, Cook GJ, et al. Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:759-767.
25. Schneider PM, Eshmunov D, Rordorf T, et al. 18FDG-PET-CT identifies histopathological non-responders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study. *BMC Cancer.* 2018;18.
26. Zou H, Zhao Y. 18FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22:162-166.
27. Kim SJ, Cho YS, Moon SH, et al. Primary Tumor ¹⁸F-FDG Avidity Affects the Performance of ¹⁸F-FDG PET/CT for Detecting Gastric Cancer Recurrence. *J Nucl Med.* 2016;57:544-550.
28. Lee JW, Lee SM, Son MW, Lee MS. Diagnostic performance of FDG PET/CT for surveillance in asymptomatic gastric cancer patients after curative surgical resection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:881-888.
29. Sharma P, Singh H, Suman SKC, et al. 18F-FDG PET-CT for detecting recurrent gastric adenocarcinoma: Results from a Non-Oriental Asian population. *Nucl Med Commun.* 2012;33:960-966.
30. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11428.
31. Harada K, Patnana M, Wang X, et al. Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. *Surg Today.* 2020;50:1223-1231.
32. Chon HJ, Kim C, Cho A, et al. The clinical implications of FDG-PET/CT differ according to histology in advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019;22:113-122.
33. Arslan E, Aksoy T, Gündoğan C, et al. Metabolic characteristics and diagnostic contribution of 18F-FDG PET/CT in gastric carcinomas. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29:25-32.
34. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
35. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med.* 2018;59:1423-1429.
36. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med.* 2019;60:1421-1429.
37. Çermik TF, Ergül N, Yılmaz B, Mercanoğlu G. Tumor Imaging With 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT: Comparison With 18F-FDG PET/CT in 22 Different Cancer Types. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e333-e339.
38. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
39. 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.
40. Civan C, Kuyumcu S, Has Simsek D, et al. The role of [68 Ga] Ga-FAPI-04 PET/CT in renal cell carcinoma: a preliminary study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:852-861.
41. Qiu L, Chen Y. 68 Ga-FAPI PET/CT Depicted Non-FDG-Avid Metastatic Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma. *Radiology.* 2021;301:45-45.
42. Chen H, Pang Y, Li J, et al. Comparison of [68Ga]Ga-FAPI and [18F]FDG uptake in patients with gastric signet-ring-cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol.* 2023;33:1329-1341.
43. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology.* 2021;298:393-402.
44. Fu L, Huang S, Wu H, et al. Superiority of [68Ga]Ga-FAPI-04/[18F]FAPI-42 PET/CT to [18F]FDG PET/CT in delineating the primary tumor and peritoneal metastasis in initial gastric cancer. *Eur Radiol.* 2022;32:6281-6290.
45. Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and 18FDG PET/CT Modalities in Gastrointestinal System Malignancies with Peritoneal Involvement. *Mol imaging Biol.* 2022;24:789-797.
46. Kuten J, Levine C, Shamni O, et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:743-750.
47. Wang Y, Luo W, Li Y. [68Ga]Ga-FAPI-04 PET MRI/CT in the evaluation of gastric carcinomas compared with [18F]-FDG PET MRI/CT: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023;28:34.
48. Miao Y, Feng R, Guo R, et al. Utility of [68Ga]FAPI-04 and [18F]FDG dual-tracer PET/CT in the initial evaluation of gastric cancer. *Eur Radiol.* 2023;33.
49. Liu X, Liu H, Gao C, Zeng W. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic

- lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1093861.
50. Lin R, Lin Z, Chen Z, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [18F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:2960-2971.
 51. Gündoğan C, Kömek H, Can C, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-FAPI-04 PET/CT in the staging and restaging of gastric adenocarcinoma. *Nucl Med Commun.* 2022;43:64-72.
 52. Liu H, Yang X, Liu L, Qu G, Chen Y. Comparison of 18 F-FDG and 68 Ga-FAPI-04 Uptake in Postoperative Re-evaluation of Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Clin Nucl Med.* 2023;48:304-308.
 53. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, Sever ÖN, Çayırılı YB, Çimen U. Comparison of 68Ga-DOTA-FAPI and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol.* 2021;142:109867.
 54. Du T, Zhang S, Cui XM, et al. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG PET/MRI in the Preoperative Diagnosis of Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2023;2023.
 55. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63:81-88.
 56. Xu W, Cai J, Peng T, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 18F-Fibroblast Activation Protein Inhibitor-74 for Evaluation of Gastrointestinal Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2024;65.
 57. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using 177 Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *J Nucl Med.* 2022;63:415-423.
 58. Ding J, Qiu J, Hao Z, et al. Prognostic value of preoperative [68 Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in correlation with immunohistological characteristics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:1780-1791.
 59. Eshet Y, Tau N, Levanon K, et al. The Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Breast Cancer Response Assessment and Follow-Up. *Clin Nucl Med.* 2023;48:685-688.
 60. Miao Y, Feng R, Yu T, et al. Value of 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT in Early Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Cancer. *J Nucl Med.* 2024;65:213-220.
 61. Af Burén S, Tran TA, Klevebro F, Holstensson M, Axelsson R. A 68Ga-FAPI-46 PET/CT Imaging Pitfall in Assessing Residual Gastric Cancer Early After Chemotherapy. *Clin Nucl Med.* 2022;47:644-645.
 62. Zhou N, Guo X, Yang M, Zhu H, Yang Z. 68Ga-ZHER2 PET/CT Reveals HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer With Better Image Quality Than 18F-FDG. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e101-e102.
 63. Hernandez MC, Yazaki P, Mortimer JE, et al. Pilot study of HER2 targeted 64Cu-DOTA-tagged PET imaging in gastric cancer patients. *Nucl Med Commun.* 2023;44:1151-1155.
 64. Shi D, Xu Z, Cheng Y, et al. 124I-Labeled Immuno-PET Targeting hTREM2 for the Diagnosis of Gastric Carcinoma. *Mol Pharm.* 2023;20:2235-2244.



GİST ve Primer Peritoneal Tümörlerde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in GIST and Primary Peritoneal Tumors

Özge Vural Topuz

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST'ler), gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. En sık yerleşim yerleri mide ve ince bağırsaklardır. Yaklaşık %95'i KIT protein ekspresyonu göstermektedir. Tedavide geleneksel kemoterapi ajanları ve radyoterapi etkili olmayıp selektif tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Tedavide moleküler hedefli ajanlar kullanıldığından erken dönem yanıt değerlendirilmede F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir. F-18 FDG PET/BT'de erken tedavi yanıtı izlenen hasta gruplarında progresyonsuz sağkalım sürelerinin de daha uzun olduğu bilinmektedir. Konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin hastalığın progresyonunu değerlendirmede belirsiz oldukları durumlarda F-18 FDG PET/BT nüks ve rekürren hastalığı saptamada da sıklıkla kullanılmaktadır. Peritonda sıklıkla kolorektal, over veya mide kaynaklı malign tümörlerin metastazları görülmektedir. Primer peritoneal tümörler (PPT'ler), evre III-IV seröz over kanserleri ile benzerlik gösteren, peritonun kendisinden kaynaklanan, oldukça nadir görülen ve sağkalım oranları çok düşük olan tümörlerdir. PPT'ler arasında yer alan peritoneal mezotelyoma (PM) şüpheli hastalarda F-18 FDG PET/BT başlangıç görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Metastatik peritoneal karsinomatozis ile PM ayırıcı tanısında da F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılık ile katkı sağlamaktadır. PM hastalarında tedavi yanıtı değerlendirmedeki metabolik tümör yanıtının progresyonsuz sağkalım süreleri ile korele olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu yazıda GİST'ler ve PPT'lerde moleküler görüntüleme yöntemlerinin rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, primer peritoneal tümör, F-18 FDG PET/BT

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. The most common localizations are the stomach and small intestine. About 95% of GISTs show KIT protein expression. Conventional chemotherapy and radiotherapy are not effective in treatment; thus, selective tyrosine kinase inhibitors are used. Since targeted molecular agents are employed in treatment, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) is known to be very sensitive in assessing early response. It is known that progression-free survival is longer in-patient groups with an early response to treatment on F-18 FDG PET/CT. In cases where conventional radiologic imaging techniques are unclear in assessing disease progression, F-18 FDG PET/CT is also frequently used to detect recurrent disease. Metastases from malignant tumors of colorectal, ovarian, or gastric origin are often seen in the peritoneum. Primary peritoneal tumors (PPTs) are tumors that resemble stage III-IV serous ovarian carcinoma, originate from the peritoneum itself, are very rare, and have a very low survival rate. F-18 FDG PET/CT is recommended as the initial imaging modality in patients with suspected peritoneal mesothelioma (PM), which is one of the PPTs. F-18 FDG PET/CT also contributes with high sensitivity to the differential diagnosis of metastatic peritoneal carcinomatosis and PM. There are studies reporting that tumor metabolic response is correlated with progression-free survival in the assessment of treatment response in PM patients. This article discusses the role of molecular imaging methods in GISTs and PPTs.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, primary peritoneal tumor, F-18 FDG PET/CT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Özge Vural Topuz, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozgevuraltopuz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7197-5866



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.

Giriş

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) ilk defa 1980'li yıllarda Mazur ve Clark tarafından gastrointestinal sistem (GIS) kaynaklı non-epitelyal tümörler olarak tanımlanmıştır (1). Bağırsak duvarında yer alan ve bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinde rol alan Cajal hücre kökenli, GİS'in en sık görülen mezankimal tümörleridir. Tüm GIS malignitelerinin yaklaşık %1-3'ünü oluşturmaktadırlar (2). Yıllık insidansı 100.000'de 0,4-2 olup erkeklerde görülme sıklığı hafifçe daha yüksektir. En sık 60-65 yaşlar arasında görülen GİST'ler çocuklarda çok nadir görülmektedir (3).

Özofagustan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalda, omentum ve mezenterde görülebilmekle birlikte en sık yerleşim yerleri mide (%60-65), ince bağırsaklar (%20-25), daha az sıklıkla kolon (%4-7), özofagus (%1) ve diğer bölgelerdir (4). Tümör histopatolojisinde en sık işi hücreli (%77), daha az sıklıkla epitelyal (%8) ve miks tipler (%15) görülmektedir. Ayırıcı tanıda düz kaslardan kaynaklanan tümörler, fibromatozis, schwannom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, sarkomatoid karsinom, nöroendokrin tümörler (NET) ve malign melanom yer almaktadır.

GİST'lerin %95'i KIT protein (CD117, c-kit) ekspresyonu göstermektedir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık %80'inde KIT reseptör tirozin kinazı kodlayan gende, %5-10'unda ise trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGFRA) reseptör tirozin kinazı kodlayan gende mutasyon izlenmektedir (5). Patogenezinde internal tirozin kinazın aktive olarak tümör gelişimi ve hücre büyümesini uyarması yer almaktadır. Erişkinlerde yaklaşık %10-15 hastada bu iki mutasyondan herhangi biri bulunmamakta olup bu durum "vahşi tip GİST" olarak adlandırılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılındaki son sınıflandırmasında boyutu, kökeni ve mitotik indeksi ne olursa olsun tüm GİST'ler malign olarak kabul edilmiş olmakla birlikte hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörler lezyonların mitoz oranları, boyutları ve lokalizasyonlarıdır (6). Mide lezyonlarında ince bağırsak ya da rektum yerleşimli lezyonlara göre prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir (3). Tümör rüptürü kötü prognostik faktörler arasında yer almakta olup bu hastalarda mikrometastaz ve nüks riski çok yüksek olduğundan mutlaka kayıt edilmelidir.

GİST'lerde Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (*National Comprehensive Cancer Network*-NCCN) yayınladığı son GİST kılavuzunda önerilen F-18 florodeoksiglukoz

(FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme endikasyonları;

- Takipte F-18 FDG PET/BT kullanılacak olan hastalarda bazal görüntüleme yöntemi olarak,

- Tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavisine erken yanıt değerlendirmede 2-4 haftalık tedaviden sonra,

- BT veya manyetik rezonans (MR) görüntülemenin progresyonu değerlendirmede belirsiz olduğu durumları netleştirmek amacıyla, olarak belirtilmektedir (7).

Peritoneal tümörler çoğunlukla kolorektal, over, mide veya pankreas gibi diğer organlardan kaynaklı malignitelerin metastazları olarak görülmektedir. Primer peritoneal tümörler (PPT'ler) ise viseral bir kaynak olmadan peritonun mezotelyal veya submezotelyal katmanlarından kaynaklanan, çok daha nadir görülen tümörlerdir. İlk kez 1959 yılında M. Swerdlow tarafından bir olgu sunumunda histolojik olarak overin papiller kistadenokarsinomuna çok benzeyen ancak overden kaynaklanmayan tümöral lezyonun peritona ait olduğunun gösterilmesi ile tanımlanmıştır (8). Histolojik olarak primer epitelyal over karsinomundan ayırt edilemeyen, başka bir primer hastalığın tanımlanmaması durumunda tanısı konulabilen, overlerin korunduğu veya minimal düzeyde etkilendiği kötü gidişatlı tümörlerdir (9).

NCCN'nin 2024 senesinde yayınladığı en son "over-tuba-primer peritoneal kanser" kılavuzunda PPT'lerde F-18 FDG PET/BT görüntüleme tedavi sonrası değerlendirmede, klinik gereklilik halinde takip veya rekürren hastalıkta önerilmektedir (10).

NCCN 2024 peritoneal mezotelyoma (PM) panelinde ise tekrarlayan asit ve/veya peritoneal kalınlaşma/lezyonlarda PM şüphesi bulunan durumlarda başlangıçta değerlendirme amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir. Diffüz PM tanısı konulan hastalarda ise hastalığın bikaviter olması operasyon için kontrendikasyon oluşturduğundan unikaviter/bikaviter ayırıcı tanısı için F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir (11).

GİST

Tanı

Primer lezyonların boyutları birkaç milimetreden büyük tümöral kitlelere kadar değişkenlik gösterebildiklerinden hastalar lezyonların boyutları, lokalizasyonları ve metastaz varlıklarına bağlı olarak çok farklı klinik tablolar ile başvurabilmektedirler. Erken dönemde çoğu hasta asemptomatik iken, ilerleyen dönemlerde sıklıkla bulantı, kusma, karın

ağrısı, halsizlik, şişkinlik, disfaji, kilo kaybı ile; bazen de hematemez, GIS kanama veya karında palpe edilen kitle ile başvurabilmektedirler (12). İntestinal sistemin küçük tümörleri uzun süre sessiz seyirli olup akut kanama, ileus veya rüptür gibi acil tablolar ile de ortaya çıkabilmektedir. En sık metastazları karaciğer ve peritonda olup tanı anında %20 olguda metastaz bulunmaktadır (13).

İlk başvuruda tanıda genellikle endoskopik ultrason (EUS) ile tümörün boyutu, derinliği, sınırları, ekojenitesi, vaskülaritesi ve bölgesel lenf nodları değerlendirilmektedir. Gereklik halinde iğne aspirasyon biyopsisine de olanak sağladığından EUS preoperatif risk sınıflamasına katkıda bulunmaktadır (14). Endoskopik incelemede mide veya duodenumdaki lezyonlar vizüalize edilebilir, 2 cm'den küçük submukozal lezyonlarda ise endoskopik biyopsi tanı için yeterli olmayıp laparoskopik veya açık eksizyon yapılması gerekmektedir.

Kontrastlı dinamik tüm batın BT preoperatif dönemde lezyonun rezeksiyon için uygunluğu konusunda bilgi verici olup küçük, homojen kontrastlanan, düzgün sınırlı lezyonlar düşük riskli olarak değerlendirilmekte iken heterojen kontrastlanan, ekzofitik görünümlü ve nekrotik alanlar içeren lezyonlar yüksek malignite potansiyelli olarak değerlendirilmektedir (15). Rektal bölgedeki lezyonlarda ise MR görüntüleme ön plana çıkmakta olup standart yaklaşım endorektal ultrason veya pelvik MR görüntüleme sonrası biyopsi veya lezyonun eksizyonu şeklindedir. MR görüntüleme ayrıca karaciğer ve periton metastazlarının değerlendirilmesinde de faydalıdır.

F-18 FDG PET/BT metabolik olarak aktif GİST tümörlerinin tanısında oldukça duyarlı olup tedavi öncesi dönemde lezyonların nekroz alanlarını belirlemek, benign-malign ayrımı yapmak, canlı dokuyu skar dokusundan ayırt etmek için etkili bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (7). Bazal F-18 FDG PET/BT görüntülemede mitoz oranı yüksek olan lezyonlara ait maksimum standart uptake değeri (SUV_{maks}), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikoliz (TLG) değerlerinin daha yüksek olduğu, FDG tutulumunun daha fazla olduğu bu bölgelerin biyopsi alanlarının doğru belirlenmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (16).

2021 NCCN yumuşak doku sarkom kılavuzunda, 2 cm'den küçük ve risk faktörü bulunmayan GİST lezyonlarının yakın takibinin yeterli olduğu belirtilmektedir (17). Ancak GİST'lerin biyolojik davranışları oldukça değişken olabildiğinden bazen bu boyutlardaki küçük lezyonlarda da orta-yüksek riskli hastalık veya karaciğer

metastazlarının gelişebileceği bilinmektedir. Lezyonların mitoz sayısı gibi bazı risk faktörlerinin veya malignite potansiyellerinin öngörülmesinde bu grup hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntülemenin faydalı olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (18,19).

Güncel NCCN kılavuzu F-18 FDG PET/BT'nin, metastaz yönünden yüksek riskli hasta gruplarında bazal görüntüleme yöntemi olarak, konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tanıda belirsiz veya klinik ile uyumsuz oldukları durumlarda ise tanı amacıyla kullanımını önermektedir (7).

Hastalığın kesin tanısı biyopsi materyalinin değerlendirilmesi ve immünohistokimyasal analiz ile konulmakta olup olguların %95'inden fazlasında CD117 pozitifliği izlenmektedir. Nadir görülen CD117 negatif olgularda, KIT ve PDGFRA gibi bilinen mutasyonlar için mutasyon analizi tanıyı doğrulayabilmektedir.

Evreleme/Yeniden Evreleme

Evrelemede klasik TNM sınıflandırılması kullanılmayıp tümörün boyutu, yerleşim yeri ve mitoz oranı temel alınarak hastalığın rekürrens risk sınıflaması yapılmaktadır (Tablo 1) (20). Mutasyon durumu herhangi bir risk sınıflandırılmasına dahil edilmemiş olmakla birlikte tipik mutasyonlara sahip olmayan hasta grubunun kendilerine özgü klinik seyirleri olduğu da bilinmektedir (3). Tümör boyutu ve mitoz oranları ancak total tümör volümünün çıkarılmasından sonra belirlenebildiğinden preoperatif görüntüleme yöntemleri bu konuda çoğu zaman yetersiz olup birçok hastada cerrahi öncesi risk sınıflaması doğru olarak yapılamamaktadır (3). Narushima ve ark.'nın (21) sundukları bir araştırma raporunda, preoperatif dönemde yapılan F-18 FDG PET/BT'de primer lezyonların SUV_{maks} değerlerinin, lezyon boyutları ve mitoz oranları ile pozitif korele oldukları, bu sayede yüksek riskli ve kötü prognozlu olabilecek hastaların preoperatif dönemde belirlenebildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde preoperatif F-18 FDG PET/BT'den elde edilen metabolik parametrelere göre 5 yıllık rekürrenssiz sağkalımı öngörülebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Hwang ve ark.'nın (16) 62 lokalize GİST tanılı olguyu dahil ettikleri bir çalışmada, lezyon SUV_{maks} değeri $\geq 7,04$, MTV değeri $\geq 50,76$ cm³ ve TLG değeri $\geq 228,79$ g olan hastaların 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım oranlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık rekürrenssiz sağkalım oranlarının MTV değeri düşük olan hastalarda %96,4 iken MTV değeri yüksek olan hastalarda %27,3 olduğu, TLG değeri düşük hastalarda %96,6 iken TLG değeri yüksek olan hastalarda

Tablo 1. Rezeksiyon sonrası GİST rekürrens oranları

Evre	Boyut (cm)	Mitoz oranı	Lokalizasyon	Rekürrens oranı (%)
I	≤5	Düşük	İnce bağırsak	0-4
IA	≤5	Düşük	Mide	0-2
IB	>5-10	Düşük	Mide	3-4
II	>5-10	Düşük	İnce bağırsak	24
	<2	Yüksek	Mide	Yetersiz data
	>2-5	Yüksek	Mide	16
	>10	Düşük	Mide	12
IIIA	>5-10	Yüksek	Mide	55
	>10	Düşük	İnce bağırsak	52
	2	Yüksek	İnce bağırsak	50
IIIB	>10	Yüksek	Mide	86
	>2-5	Yüksek	İnce bağırsak	73
	>5-10	Yüksek	İnce bağırsak	85
	>10	Yüksek	İnce bağırsak	90

AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun 8. baskısından uyarlanmıştır (20), GİST: Gastrointestinal stromal tümör

%23,6 olduğu bildirilmiştir. MTV ve TLG'nin 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca vizüel değerlendirmede halka şeklinde FDG tutulum paterni gösteren hastalarda 5 yıllık rekürrenssiz sağkalım oranının diğer tutulum paternlerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (16).

Gayed ve ark.'nın (22) tedavi öncesi F-18 FDG PET ve BT görüntülemesi yapılan 54 hastaya ait lezyon bazında değerlendirme yaptıkları çalışmalarında, lezyonları saptamada BT'nin duyarlılığı %93, pozitif öngörü değeri (PÖD) %100 iken, F-18 FDG PET'in duyarlılığı %86, PÖD %98 olup evrelemede F-18 FDG PET ile BT'nin performanslarının karşılaştırılabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin GİST konsensus raporunda, hastalık nüksleri çoğunlukla periton ve karaciğerde olduğundan evrelemede 3 fazlı kontrastlı abdomen ve pelvik BT'nin de tercih edilmesi gereken görüntüleme metodlarından olduğu belirtilmektedir (3).

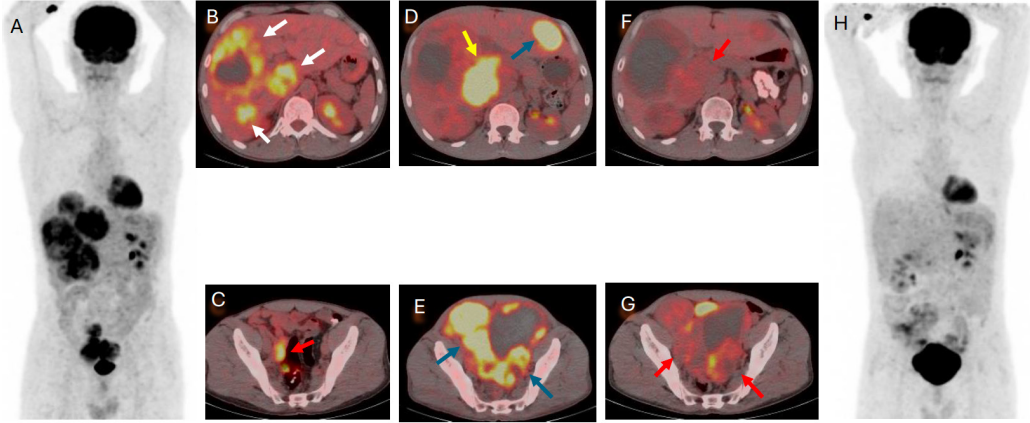
Tedavi Yanıt Değerlendirme

Lokal hastalığın standart tedavi yöntemi lezyonun cerrahi olarak tamamen çıkarılmasıdır. GİST tedavisinde geleneksel kemoterapi ajanları ve radyoterapi etkili değildir. Bu tümörlerle ilişkili mutasyonların keşfedilmesiyle tedavi önemli ölçüde gelişmiş olup 2002 yılında, tirozin kinaz mutant hastalıkta selektif bir TKİ olan imatinib mesilatın kullanımı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır. İmatinib mesilatın metastatik ve

anrezektabl GİST hastalarında adjuvan/neoadjuvan tedavi olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, hastalığın prognozunda, morbidite ve mortalitesinde önemli gelişmeler olduğu, 12 aydan kısa olan genel sağkalım süresinde 5 yıldan uzun sürelerle anlamlı bir artış olduğu bilinmektedir (23).

Nüks riski yüksek olan hastalara adjuvan olarak 3 yıl boyunca imatinib mesilat tedavisi uygulanmaktadır. Cerrahi sırasında tümör rüptürü olan yüksek nüks riskli hastalar da adjuvan imatinib mesilat tedavisi için göz önünde bulundurulmaktadır (3). Lokal ileri, inoperable ve metastatik hastalıkta imatinib mesilat standart tedavi yöntemi olup direnç gelişmesi durumunda multikinaz inhibitörü olan sunitinib ve regorafenib gibi diğer TKİ'leri ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir (Şekil 1). Vahşi tip GİST'lerde ise gidişat daha agresif olup etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Bu grup hastaların bir kısmı feokromositoma/paraganglioma (PPGL), pulmoner kondroma veya daha az sıklıkla renal hücreli kanser ve hipofiz tümörleri gibi birçok tümör tipleri için de risk grubunda yer almaktadırlar.

2024 güncel NCCN GİST kılavuzunda, TKİ'lerine yanıt değerlendirmede tedaviden 8-12 hafta sonra BT veya MR görüntüleme önerilmektedir (5,7). BT'de lezyonların boyut azalması veya henüz boyut değişikliği olmadan dansite azalması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmektedir. Kılavuzlarda ayrıca tedavi sonrası BT'de lezyon boyutunda



Şekil 1. Sağ inguinal lenf nodundan biyopsi sonucu yüksek mitoz oranlı epitelyal hücreli GİST tanılı 40 yaşında kadın hastada evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT'de MIP (A) ve aksiyel füzyon (B, C) görüntülerinde karaciğerde (beyaz ok) ve pelviste (kırmızı ok) primer hastalığın tutulumu ile uyumlu hipermetabolik lezyonlar görülmektedir. İmatinib mesilat tedavisi başlanan hastanın 3 ay sonrasında tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında aksiyel füzyon (D, E) görüntülerinde karaciğerdeki lezyonların bazılarında kısmi regresyon, çoğunda progresyon (sarı ok) ile; karaciğer ve pelviste çok sayıda yeni gelişmiş lezyonlar (mavi ok) izlenmektedir. İmatinib mesilat tedavisi altında progresyon gelişen hastaya 2. basamak sunitinib tedavisi başlanmış olup tedaviden 2 ay sonra yapılan tedaviye yanıt değerlendirme F-18 FDG PET/BT'de aksiyel füzyon (F, G) ve MIP (H) görüntülerinde karaciğer ve pelvisteki lezyonlarda belirgin regresyon (kırmızı ok) mevcuttur

GİST: Gastrointestinal stromal tümörler, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

artış olsa bile dansitesinin azalmasının regresyon olarak, benzer şekilde tedavi sonrası tümör boyutu artmasa bile hipodens hale gelen lezyon içerisinde tümör dansitesinde artış izlenmesinin progresyon olarak kabul edilmesi gerektiği kılavuzlarda belirtilmektedir (3).

Hedefe yönelik tedavinin erken aşamalarında yanıt değerlendirilmesi, tedaviyi optimize etmek, gereksiz gecikmeleri, toksisiteyi ve maliyetleri önlemek için çok önemlidir. Geleneksel sitotoksik ilaçlara tümör yanıtını değerlendirmede kullanılan Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) kriterleri tümörün boyutunun küçültmesine dayalı olup kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık olarak sınıflandırılır (24). İmatinib mesilatın sitotoksikten çok sitostatik etki gösterdiği göz önüne alındığında, tedavi edilen lezyonların boyutlarında küçülme az miktarda olabilmekte hatta yeni gelişen kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar veya tümör içi kanamalara bağlı olarak erken dönemlerde boyutta geçici artış dahi görülebilmektedir. Bu sebeple lezyonların boyut ölçümlerine dayanan RECIST kriterlerinin, özellikle tedavinin erken evresinde tedavi yanıtı değerlendirmede güvenilir bir gösterge olmayabileceği bilinmektedir (25).

GİST tedavisinde moleküler hedefli ajanlar kullanıldığından F-18 FDG PET/BT ile moleküler görüntülemenin morfolojik/anatomik görüntüleme

yöntemlerine göre çok daha erken dönemde tedavi yanıtı değerlendirilmesine olanak sağladığı ve duyarlılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Güncel NCCN kılavuzu konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinde tedavi yanıtının şüpheli, belirsiz olduğu durumlarda ve özellikle erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi gereken durumlarda (örneğin; preoperatif sitoreduktif tedavi vs.) F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı önermektedir (5,7).

F-18 FDG PET/BT'nin GİST'de tedavi takibindeki yeri ile ilgili yayınlanan literatür verileri oldukça farklıdır. F-18 FDG PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirmede sıklıkla kullanılan Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi kriterleri ve Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterlerinin (*PET response criteria in solid tumors* - PERCIST) GİST'de kullanımları sınırlıdır. Bunun sebeplerinden biri, TKİ'lerinin geleneksel sitotoksik tedaviler gibi terapötik döngüler şeklinde değil, günlük sürekli tedaviler olarak uygulanmasıdır. Bu nedenle TKİ'lerinin veya GİST'lerde kullanılan diğer hedefe yönelik tedavilerin başlangıç ve tedaviye yanıt değerlendirme F-18 FDG PET/BT çalışmaları arasındaki zaman aralığı konusunda bir fikir birliği sağlanamamış olup genellikle 1 hafta ile birkaç ay arasında değişkenlik göstermektedir (26).

Literatürde birçok çalışmada genel olarak tedavi yanıtı değerlendirilirken TKİ'leri sonrasında FDG tutulumundaki azalmadan bahsedilmekle birlikte, bazı çalışmalarda

sadece vizüel değerlendirmeye yer verilirken, bazılarında tedavi öncesi ve sonrası lezyonların ortalama standart uptake değeri (SUV_{ort}) ve SUV_{maks} değerlerindeki değişiklikler baz alınmaktadır (26).

İleri evre GİST tanılı 36 hastada 173 tümöral lezyonun imatinib mesilat tedavisine yanıtının F-18 FDG PET/BT ve BT görüntülemeler ile değerlendirildiği bir çalışmada, lezyonların sadece %23'ünde tedaviden 2 ay sonra RECIST kriterlerine göre tümör boyutlarında tedavi yanıtı izlenirken, F-18 FDG PET/BT'de lezyonların yaklaşık %90'ında metabolik tedavi yanıtı izlendiği bildirilmiştir (27). Tedaviye erken yanıt değerlendirmede F-18 FDG PET/BT ve BT'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, F-18 FDG PET/BT'nin hastaların %22,5'inde tedavi yanıtını BT'den 2 ay daha erken öngördüğü ve TKİ'lerine erken yanıt değerlendirmede BT'den daha iyi bir kılavuz olabileceği bildirilmiştir (22). Benzer bulgular imatinibe biyolojik direnç gelişmesi durumunda da gösterilmiş olup, RECIST'e göre radyolojik progresyonun doğrulanmasından yaklaşık 6 ile 12 ay öncesinde F-18 FDG PET/BT ile SUV değerlerinde belirgin metabolik progresyon izlenmektedir (28).

Jager ve ark.'nın (29) metastatik hastaları dahil ettikleri bir çalışmada imatinib mesilat başlangıcından 1 hafta sonraki F-18 FDG PET/BT'de ortalama SUV değerlerinde %65 azalma olan hastalar "PET yanıtı olan", ortalama SUV değerlerinde %16 artış olan hastalar ise "PET yanıtı olmayan" olarak gruplandırıldığında, 1 hafta sonraki görüntülemeye göre yapılan bu gruplama ile tedavi sonu yanıt durumunun %93 duyarlılıkla ön görülebildiği bildirilmiştir. Ayrıca 1 hafta içerisinde F-18 FDG PET/BT'de görülen metabolik yanıtın BT'de 8 hafta sonunda izlenen hacimsel yanıtın daha belirgin olduğu bildirilmiştir. PET yanıtı olan hasta grubunda aynı zamanda progresyonsuz sağkalım süresinin de diğer gruba göre anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir. İmatinib sonrası erken dönemde F-18 FDG PET/BT ile tedavi yanıtı izlenen hastalarda progresyonsuz sağkalımın anlamlı olarak daha uzun olduğunun vurgulandığı bir diğer çalışma da Choi ve ark.'nın (30) metastatik GİST tanılı 109 hastaya ait 172 lezyonu değerlendirdikleri çalışmadır. Bu çalışmada lezyonlarda 2 aylık tedaviden sonra SUV_{maks} değerlerinde %70 azalma olan veya SUV_{maks} değerleri 2,5'in altında olan hastalar tedaviye iyi yanıtı olarak değerlendirildiğinde bu hasta grubunda aynı zamanda uzun dönem prognoz da belirgin olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Aynı hasta grubunda tedaviye yanıt RECIST kriterleri ile değerlendirildiğinde, 28 ay gibi uzun

bir sürede bile tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında uzun dönem prognoz açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

İmatinib mesilatın tek doz uygulanmasından 24 saat sonra dahi lezyon SUV_{maks} değerlerinde %25'ten fazla azalmanın bildirildiği olgu sunumları mevcuttur (31). Tedaviye erken yanıt değerlendirmede bu denli önemli rolü olan F-18 FDG PET/BT'de lezyonların %20'den fazlasında FDG tutulumu olmayabileceği bilinmekte olup; erken yanıt değerlendirme planlanan hastalarda mutlaka bazal F-18 FDG PET/BT görüntülerinin de olması gerekmektedir (32).

Moleküler hedefe yönelik tedaviler sırasında nadir de olsa erken metabolik psödoprogresyon yani tedavi yanıtı öncesinde hastalığın progresyonunu düşündüren bulgular ortaya çıkabilmektedir. Metastatik GİST tanılı, imatinib başlangıcından 1 ay sonra yapılan F-18 FDG PET/BT'de primer lezyon metabolizmasında beklenmeyen artış izlenen bir olgu sunumunda yapılan biyopsi sonucunun patolojik tam yanıt ve enflamatuvar hücreler ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Bu durum metabolik psödoprogresyonu temsil eden "flare (avelelenme) fenomeni" olarak değerlendirilmiş olup son derece nadir de olsa, klinisyenlerin bu konuda dikkatli olması ve tedavinin erken dönemde kesilmesinin önlenmesi gerekmektedir (33). Flare fenomeni, imatinibe direnç gelişen durumlarda ilacın kullanımı durdurulduğunda, F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde tümör içerisindeki bazı kısımlarda FDG tutulumunda belirgin artış şeklinde de görülebilmektedir. Bu durum tümörün bir kısmında direnç gelişirken, bazı bölümlerinin halen imatinibe yanıt verdiğini göstermekte olup bu hastalarda lezyonların TKİ'lere yanıt vermeye devam eden kısımlarının büyümesini yavaşlatmak için tedaviye devam edilmesi gerektiğini göstermektedir (34).

GİST-Diğer Moleküler Görüntüleme Ajanları

F-18 FDG PET/BT görüntülemenin GİST tanılı hastaların değerlendirilmesinde oldukça önemli bir rolü olmasına rağmen lezyonların 1/3'ünde FDG tutulumu izlenmemesi nedeniyle bu tümörlere daha spesifik PET ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda, kanser ilişkili fibroblastların yüzeyinde bulunan fibroblast aktivasyon proteinini (FAP) hedef alan Ga-68 FAPI PET ajanının birçok primer ve metastatik lezyonu FDG PET'ten daha yüksek duyarlılık ile tespit edebildiği gösterilmiştir. Ga-68 FAPI PET özellikle yüksek riskli GİST hastalarının nüks ve metastazlarının tespitinde de umut verici bir görüntüleme yöntemidir

(35). Rekürren ve metastatik GİST tanılı hastalarda F-18 FDG PET/BT ile F-18 FAPI-42 PET/BT'yi lezyon bazında karşılaştıran bir çalışmada hastaların yaklaşık %80,2'sinde lezyonların FAPI tutulumu gösterdiği, F-18 FDG PET/BT'ye ek olarak 38 hastanın 28'inde karaciğerde, 10'unda peritonda, 1'inde kemikte metastazlar saptandığı, 1 hastada ise rekürren hastalık görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle karaciğerde rekürren veya metastatik hastalığı görüntüleme F-18 FAPI-42 PET/BT'nin F-18 FDG PET/BT'den üstün olduğu bildirilmiştir (36).

Ga-68 işaretli somatostatin analoglarından DOTA-DPhe-Tyr3-oktreotat (Ga-68 DOTATATE) PET/BT'nin NET'lerin yüzeyindeki somatostatin reseptörlerine (SR) bağlanarak yüksek duyarlılıkla görüntülenmelerine olanak sağladıkları bilinmektedir. SR ekspresyonu sadece NET'lere özel olmayıp başka birçok tümörde de görülebildiği gibi "vahşi tip" GİST'lerin de yüksek SR alt tip 2 ekspresyonu gösterebileceği ve bazı moleküler özelliklerinin NET'ler ile örtüştüğü bilinmektedir (37). Metastatik "vahşi tip" GİST hastalarında Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin tanısallık rolünün araştırıldığı bir çalışmada; SR ekspresyonları eksik ya da düşük seviyelerde olan 11 hastanın 9'unda görüntüleme bulguları negatif, 2'sinde ise şüpheliydi. Senkron ve metakron PPGL olan 2 hastada çok yüksek düzeylerde DOTATATE tutulumları izlenmiş olup çalışma sonucunda PPGL'lerin ve "vahşi tip" GİST'in bir arada bulunabileceği spesifik hasta grubunda Ga-68 DOTATATE'in bu iki tümörün birbirinden ayırt edilmesi için kullanılabileceği bildirilmiştir (38).

Moleküler görüntülemenin hedefleri arasında yer alan bir diğer reseptör de birçok malignitede tanımlanan gastrin salgılayan peptid reseptörleridir (GRPR). Hastalığın evresi ve tedavi durumundan bağımsız olarak, bazı GİST'lerin de yüksek düzeyde GRPR ekspresyonu gösterdikleri bilinmekte olup tanısallık görüntüleme için GRPR'lerin hedeflemesinin uygun bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (39). Ga-68 işaretli bir GRPR antagonisti olan, Ga-68 NeoBOMB1, native bombesinden modifikasyonla türetilmiş olan ve GRPR ekspresyonu gösteren tümörlerin görüntülenmesine yönelik yeni bir PET ajanıdır. İleri evre GİST hastalarında Ga-68 NeoBOMB1'in lezyon bazında tutulumunun değerlendirildiği faz 1/2 klinik çalışması sonucunda, lezyonların BT'deki kontrast tutulumları ile korele olarak aktivite tutulumu gösterdikleri, Ga-68 NeoBOMB1'in GİST hastalarında tümör canlılığı ve yükü hakkında bilgi sağlayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca TKI direnci olan ve başka tedavi seçeneği olmayan hasta gruplarında

Ga-68 NeoBOMB1 tutulumunun olmasının, seçilmiş olgularda NeoBOMB1 bazlı radyoligand tedavi ile teranostik yaklaşımın da önünü açabileceği düşünülmektedir (40).

Primer Peritoneal Tümörler

Primer Tanı

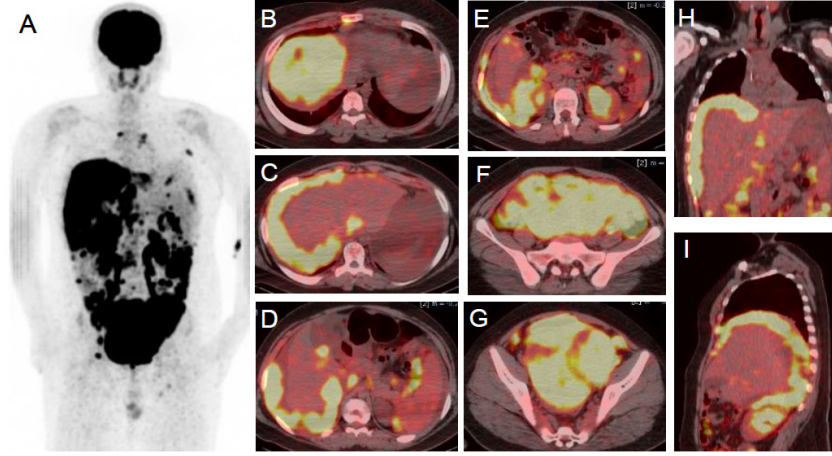
PPT'ler birçok yönden evre III-IV seröz over kanserleri ile benzerlik göstermektedirler. 1993 yılında Jinekolojik Onkoloji Grubu (JOG) tarafından overlerin minimal ya da hiç etkilenmedikleri PPT'leri over kanserlerinden ayırt etmek için geliştirilen tanı kriterleri şu şekildedir (41):

1. Her iki overin fizyolojik olarak normal boyutta olması veya benign nedenler ile büyümüş olması,
2. Over dışı tutulmuş bölgelerin, her bir over yüzeyindeki tutulmuş bölgelere göre daha büyük olması,
3. Mikroskobik olarak overin korteksinde invazyon bulunmaması,
4. Tümörün histolojik ve sitolojik özelliklerinin overin seröz papiller adenokarsinomu ile benzer olması.

PPT'lerin en sık görülme yaşı 57-66 olup 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür. Peritonun en sık görülen primer tümörleri; PM, primer peritoneal seröz (PPS) karsinom ve desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörlerdir. Bu tümörlerin hepsi peritoneal kaviteden kaynaklanmakta olup karın ağrısı, bulantı, kusma, batında gerginlik ve kilo kaybı gibi benzer bulgulara çoğu zaman batında asit ve CA-125 yüksekliği de eşlik etmektedir. Klinik gidişatları ileri evre over kanserleri ile aynı olup preoperatif görüntüleme yöntemleri, laboratuvar testleri veya tümör belirteçleri ayırıcı tanı için yetersiz olduğundan kesin tanı ancak JOG kriterlerine dayanan histopatolojik bulgular ile konulabilmektedir.

PPS karsinom, peritonun epitelyal hücrelerinden kaynaklanan, seröz over kanserine çok benzeyen ancak overlerde tutulum olmaması ile farklılık gösteren, çok nadir görülen bir malign tümördür. Çoğunlukla kadınlarda, ortalama 56-62 yaşlarda görülen, erken tanısı zor, genellikle ileri evrede tanı konulabilen ve prognozu oldukça kötü bir hastalıktır. En sık görüntüleme bulguları; asit, peritoneal kalınlaşma, peritoneal-omental nodüller ve kitlelerdir.

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler, küçük hücreli tümörler grubunda yer alan, çok nadir görülen agresif tümörlerdir. On beş-30 yaş arası genç erkeklerde görülür. Prognozu çok kötü olup ortalama sağkalım süresi 29 aydır. En sık görüntüleme bulgusu peritoneal kavitedeki kitlesel lezyonların varlığıdır. F-18 FDG



Şekil 2. Batın içi kitle rezeksiyonu patoloji sonucu desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör tanılı 14 yaşında erkek hastada evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT’de MIP (A), aksiyel füzyon (B, C, D, E, F, G), koronal füzyon (H) ve sagittal füzyon (I) görüntülerinde karaciğer kapsüler yüzeylerinde, batın-pelviste peritoneal-serozal yüzeylerde primer hastalığın tutulumu ile uyumlu yaygın çok yoğun hipermetabolik kitlesel lezyonlar izlenmektedir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu

tutulum paterni genellikle yüksekte çok yükseğe kadar değişir ve tümördeki santral nekroz alanlarından dolayı yer yer fokalleşen heterojen bir tutulum paterni vardır (Şekil 2) (42).

PM, peritonun mezotelyal hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen agresif bir tümördür. Tüm mezotelyomaların yaklaşık %15’i peritondan kaynaklanmaktadır. Erkek hastaların çoğunda etiolojide asbest maruziyeti vardır. ABD’de her yıl yaklaşık 300-400 kişi PM tanısı almakta olup gerçek insidansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (11). Kadın/erkek görülme oranı aynıdır. Ortalama tanı yaşı 69 olup, 1 yıllık genel sağkalım %46, 5 yıllık genel sağkalım ise %20’dir. Erken dönemde sıklıkla bulgu vermediğinden hastalar genellikle ileri evrede karın ağrısı, batında gerginlik, asit, bulantı, kusma, bağırsak tıkanıklığı, kilo kaybı veya batında kitle ile başvururlar (43). Daha ileri aşamalarda nadiren uzak metastazlar görülebilmektedir. Tanısı zor olup kesin tanı için biyopsi, histolojik ve immünokimyasal bulgular gerekmektedir.

PM’lerin epitelyal, sarkomatoid ve bifazik (miks) olmak üzere histolojik 3 alt tipi vardır. En sık görülen ve prognoz en iyi olduğu tip epitelioid (%75) alt tiptir. Bifazik tip %25 hastada, sarkomatoid tip ise çok nadir görülmekte olup bu iki alt tipin de prognozu çok kötüdür. PM bağırsak viserasını diffüz olarak saran nodüller ve plakların görüldüğü “diffüz formda” ya da geniş tümör kitleleri veya periton boyunca dağılmış ayrı nodüller

şeklinde “lokalize tip” olarak görülebilmektedir. Hastalığın kür oranı oldukça nadir olup komplet sitoredüktif cerrahi (SRC) ile intraperitoneal kemoterapi alabilen hastalarda hayatta kalma oranı daha yüksektir.

PM tanısında ilk sırada yer alan görüntüleme yöntemi olan BT’deki tipik bulgular batında asit, peritoneal kalınlaşma, omental tutulum, ince bağırsakta solid veya kistik lezyonlar ve plevral plaklardır. Metastatik peritoneal karsinomatozis ile PM ayırıcı tanısında non-spesifik BT bulguları çoğu zaman yeterli olmayıp F-18 FDG PET/BT’nin %92 duyarlılık ile ayırıcı tanıya katkı sağladığı bildirilmiştir (44).

Domènech-Vilardell ve ark.’nın (45) sundukları 60 PM tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tanı anındaki F-18 FDG PET/BT görüntülemenin hastalık varlığı ve hastalısız durumu sırasıyla %82 doğruluk, %83 PPD ve %80 NPD değer ile tespit edebildiği bildirilmiştir. Peritoneal mezotelyomada FDG tutulum paternlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, hastaların %91,7’sinde lezyonlarda artmış FDG tutulumunun mevcut olduğu ancak SUV_{maks} değerlerinin geniş bir aralıkta seyrettiği bildirilmiştir. Epitelyal alt tiplerin %90,6’sında, bifazik ve sarkomatoid alt tiplerin ise hepsinde artmış FDG tutulumları (duyarlılık %100) mevcut olduğu ancak epitelyal alt tipte ortalama SUV_{maks} değerlerinin diğer alt tiplere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak spesifik olmayan SUV_{maks} değerlerinin hastalığın tanısını için henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte

tümör canlılığını ve biyopsi yerini belirlemek için F-18 FDG PET/BT'nin son derece yararlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (43).

Evreleme/Yeniden Evreleme

Sponholtz ve ark.'nın (46) primer over, fallop tüpü ve peritoneal kanserde preoperatif F-18 FDG PET/BT'nin önceden bilinmeyen ek bulguları saptamadaki klinik önemini değerlendirdikleri bir çalışmada; hastaların %7,2'sinde önceden bilinmeyen metastazların veya senkron malignitelerin saptanması ile tedavi yaklaşımlarının değiştiği ifade edilmiştir. Dubreuil ve ark.'nın (42) yaptıkları çalışmada, F-18 FDG PET/BT'nin epitelioid PM ile benign multikistik PM'yi %86 duyarlılık, %89 özgüllük ve %87 doğruluk ile ayırt edebildiği bildirilmiştir. FDG tutulum paternlerine bakıldığında, benign multikistik PM'de çoğunlukla FDG tutulumu gözlenmezken, epitelioid PM'de peritoneal serozada hemen hemen tüm hastalarda fokal artmış FDG tutulumları olduğu bildirilmiştir. Epitelioid PM'de ayrıca lezyon SUV_{maks} değerlerinin hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri ile korele olduğu ve bu konuda yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir.

Tedavi Yanıtı Değerlendirme

PPT'lerin tedavi rejimleri çok çeşitli cerrahi ve kemoterapötik yaklaşımlar içermektedir. Uygun hastalar için ana tedavi seçeneği SRC ile birlikte hipertermik intraperitoneal kemoterapidir. Ancak cerrahiye uygun olmayan, ek risk faktörleri olan hastalarda veya sarkomatoid-bifazik gibi agresif histolojilerde, sistemik kemoterapide platin bazlı bir ajan ile pemetrekset kombinasyonlarına genellikle orta düzeylerde yanıt elde edilebilmektedir. Son zamanlarda immün kontrol noktası inhibitörleri ile yapılan immünoterapiler PM tedavisinde umut vaat eden tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

Kemoterapiye rezistans gelişmiş olan ve yüksek doz pembrolizumab tedavisi alan, 27 plevral ve PM tanılı hastanın bazal ve 4 kür tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinin dahil edildiği bir çalışmada, tedavi yanıtı RECIST ve PERCIST [tümöral lezyonların metabolik yanıtına göre (PERCIST SUL) ve metabolik tümör hacim yanıtına göre (PERCIST MTV)] tedaviye yanıt kriterleri kullanılarak PET ve BT görüntülemelerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda bu görüntüleme kriterlerinden sadece metabolik tümör hacim yanıtının (PERCIST MTV) genel ve progresyonsuz

sağkalım süreleri ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Metabolik tümör hacim yanıtının sağkalımı öngörebiliyor olması sayesinde gelecekte bu hasta grubunda tedavi yanıtı değerlendirmede rutin uygulamalara F-18 FDG PET/BT'nin dahil edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (47).

Primer Peritoneal Tümörler-Diğer Moleküler Görüntüleme Ajanları

PM'lerin görüntülenmesinde Ga-68 FAPI-04'ün de umut verici olduğunu gösteren literatürde bazı olgu sunumları yer almaktadır. Pelvik BT'de peritonda heterojen kalınlık artışları saptanan bir olguda primer lezyon lokalizasyonu için yapılan F-18 FDG PET/BT'de peritoneal omental kalınlaşmalarda düşük-orta düzeylerde FDG tutulumları (SUV_{maks} : 5,8) izlenmiş olup primer tümör lokasyonunun belirlenememesi üzerine yapılan Ga-68 FAPI-04 PET/BT'de peritoneal serozal kalınlaşma alanlarında yüksek radyofarmasötik tutulumları izlenmiş (SUV_{maks} : 20,01) olup bu bölgelerden alınan tru-cut biyopsi sonucu PM tanısı konulmuştur (48). Başka bir olgu sunumunda ekstraperitoneal metastazları olan bir PM olgusunda kas planlarındaki yaygın metastatik lezyonların Ga-68 FAPI PET/BT ile F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla daha net bir şekilde gösterildiği bildirilmiştir (49).

Sonuç

Gastrointestinal stromal tümörlerde RECIST gibi tümör boyutundaki değişikliklere dayanan geleneksel morfolojik tedavi yanıt kriterleri, terapötik etkiyi olduğundan daha az gösterebilecekleri için TKİ tedavisine erken yanıtı değerlendirmede yeterli olmayabilirler. F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmalarda; tek doz TKİ tedavisinden sonra bile tedaviye yanıt veren hasta grubunda F-18 FDG tutulumlarında önemli miktarda azalmalar olması ve tedavi sonrası erken dönem F-18 FDG PET görüntülemelerindeki tedavi yanıtlarının progresyonsuz sağkalım süreleri ile korele olması F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin daha ileri prospektif çalışmalar ile araştırılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Fizyolojik koşullar altında peritonun F-18 FDG PET/BT ile görüntülenmesinin oldukça zor olması ve peritona ait primer lezyonların nadir görülmesi sebebiyle PPT'lerde F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı ile ilgili literatürde sadece bazı olgu takdimleri ve az sayıda hasta serilerinden oluşmuş çalışmalar yer almaktadır. Bu grupta yer alan PM'de başlangıç görüntüleme yöntemi olarak ve metastatik peritoneal karsinomatozis ile ayırıcı tanısında son yıllarda

F-18 FDG PET/BT'nin kullanımında belirgin artış izlenmiş olup bu alanda daha geniş serilerde yapılacak daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:50-59.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review *Hum Pathol.* 2002;33:478-483.
- Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33:20-33.
- Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:22.
- von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, et al. NCCN Guidelines Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1204-1214.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours.* 5th ed. Lyon, France: IARC; 2020.
- NCCN Guidelines Version 1.2024 Gastrointestinal Stromal Tumors
- Swerdlov M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;77:197-200.
- Bloss JD, Brady MF, Liao SY, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2003;89:148-154.
- NCCN Guidelines Version 1.2024 Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary peritoneal cancer
- NCCN Guidelines Version 2024 Mesothelioma: Peritoneal.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002;38:39-51.
- Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35:555-559.
- Chen T, Xu I, Dong X, et al. The roles of CT and EUS in the preoperative evaluation of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm. *Eur Radiol.* 2019;29:2481-2489.
- Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226:527-532.
- Hwang SH, Jung M, Jeong YH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative 18F-FDG PET/CT in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Metab.* 2021;9:8.
- Von Mehren M, Kane JM, Bui MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18:1604-1612.
- Li S, Lin D, Tang M, Liu D, Lyu Q, Zhang J. Value of 18F-FDG PET/CT for differentiating diagnosis between malignant and benign primary gastric gastrointestinal mesenchymal tumors: a single-center retrospective study. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13:637-646.
- Cho MH, Park CK, Park M, Kim WK, Cho A, Kim H. Clinicopathologic Features and Molecular Characteristics of Glucose Metabolism Contributing to ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Uptake in Gastrointestinal Stromal Tumors. *PLoS One.* 2015;10:e0141413.
- Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: Concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23:2442-2449.
- Narushima K, Shuto K, Okazumi S, et al. Malignant diagnosis and prognostic analysis of 89 GIST patients using preoperative FDG-PET. *Sci Rep.* 2023;13:2266.
- Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med.* 2004;45:17-21.
- Call JW, Wang Y, Montoya D, Scherzer NJ, Heinrich MC. Correction to: survival in advanced GIST has improved over time and correlates with increased access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: results from Life Raft Group Registry. *Clin Sarcoma. Res* 2019;9:7.
- Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:281-289.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-247.
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Ronellenfitch U, Cheng C, et al. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2017;5:183-197.
- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: A quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1619-1628.
- Vanel D, Albitar M, Shapeero L, et al. Role of computed tomography in the follow-up of hepatic and peritoneal metastases of GIST under imatinib mesylate treatment: A prospective study of 54 patients. *Eur J Radiol.* 2005;54:118-123.
- Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun.* 2004;25:433-438.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with

- metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753-1759.
31. Shinto A, Nair N, Dutt A, Baghel NS. Early response assessment in gastrointestinal stromal tumors with FDG PET scan 24 hours after a single dose of imatinib. *Clin Nucl Med.* 2008;33:486-487.
 32. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist.* 2008;13(Suppl 2):4-7.
 33. Tassinari E, Conci N, Battisti G, et al. Metabolic pseudoprogression in a patient with metastatic KIT exon 11 GIST after 1 month of first-line imatinib: a case report. *Front Oncol.* 2023;13:1310452.
 34. Van den Abbeele AD, Badawi R, Manola J, et al. Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) in patients with IM-refractory gastrointestinal stromal tumors as visualised by FDG PET scanning. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:3012.
 35. Qiu L, Lan L, Liu H, Deng J, Chen Y. 68Ga-FAPI PET/CT detected non-FDG-avid gastric stromal tumor. *Clin Nucl Med.* 2022;47:226-227.
 36. Wu C, Zhang X, Zeng Y, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT versus [18F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50:194-204.
 37. Zhao W-Y, Zhuang C, Xu J, et al. Somatostatin receptors in gastrointestinal stromal tumors: new prognostic biomarker and potential therapeutic strategy. *Am J Transl Res.* 2014;6:831-840.
 38. Aloj L, Giger O, Mendichovszky IA, et al. The role of [68 Ga] Ga-DOTATATE PET/CT in wild-type KIT/PDGFRα gastrointestinal stromal tumours (GIST). *EJNMMI Res.* 2021;11:5.
 39. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hohenberger P, Haberkorn U, Mäcke HR, Eisenhut M, Strauss LG. 68 Ga-labeled bombesin in patients with gastrointestinal stromal tumors: comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2007;48:1245-1250.
 40. Gruber L, Decristoforo C, Uprimny C, et al. Imaging Properties and Tumor Targeting of 68Ga-NeoBOMB1, a Gastrin-Releasing Peptide Receptor Antagonist, in GIST Patients. *Biomedicines.* 2022;10:2899.
 41. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: A case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1993;50:347-351.
 42. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma. *Nucl Med Commun.* 2017;38:312-318.
 43. Kuribayashi K, Kitajima K, Minami T, Ikeda M, Yamakado K, Kijima T. Malignant Peritoneal Mesothelioma Features Shown by FDG-PET/CT. *Cancer Diagn Progn.* 2022;2:654-660.
 44. Carlson B, Harmath C, Turaga K, Kindler HL, Armato SG, Straus C. The role of imaging in diagnosis and management of malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review. *Abdom Radiol.* 2022;47:1725-1740.
 45. Domènech-Vilardell A, Rasiej MJ, Taub RN, Ichise M. Clinical utility of 18F-FDG positron emission tomography in malignant peritoneal mesothelioma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;60:54-61.
 46. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, Jensen PT. Clinical impact of pre-treatment FDG-PET/CT staging of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:186-195.
 47. Ferdinandus J, Barbato F, Chodyla M, et al. Volumetric PET Response Assessment Outperforms Conventional Criteria in Patients Receiving High-Dose Pembrolizumab for Malignant Mesothelioma. *J Nucl Med.* 2021;62:191-194.
 48. Gündoğan C, Güzel Y, Kömek H, Etem H, Kaplan İ. 68Ga-FAPI-04 PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT in Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e113-e115.
 49. Li J, Yang J, Hu S. Malignant Peritoneal Mesothelioma With Butterfly-Shaped Muscle Metastasis: 68Ga-FAPI PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2023;48:348-350.



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 yapılabilmektedir (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

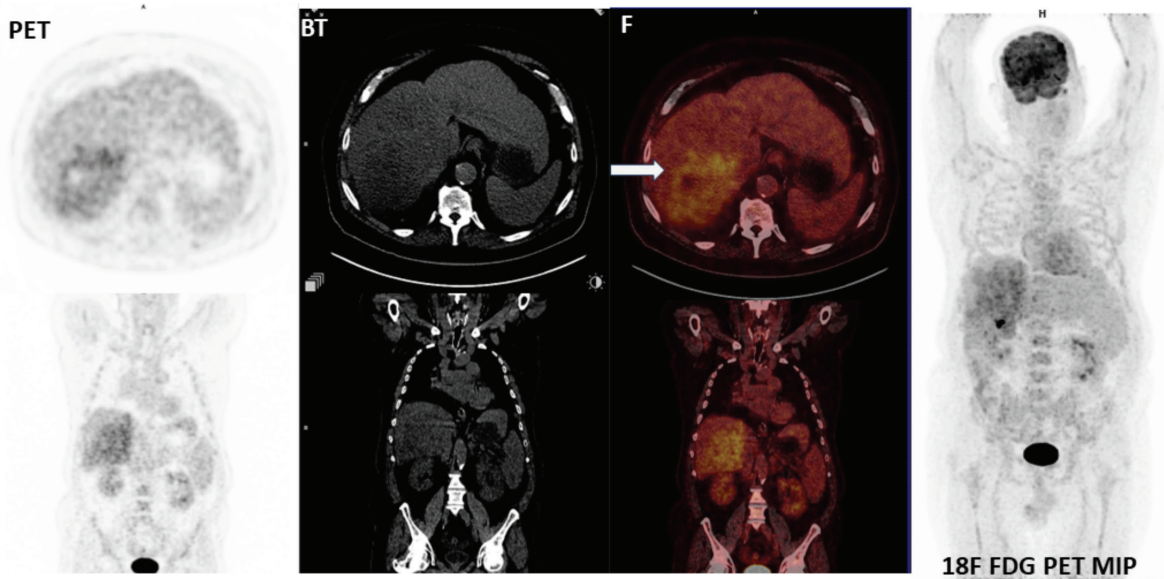
dışına yayılım düzeyini tespit eder. PET taramalarının duyarlılığını ve özgüllüğünü daha da artıran, PET tarayıcı ile aynı cihazda konvansiyonel görüntüleme olan BT veya MR görüntülemenin birleştirildiği hibrit görüntülemelerdir (14,20). HCC görüntülemedeki potansiyel rolü için birçok PET radyoizotopu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

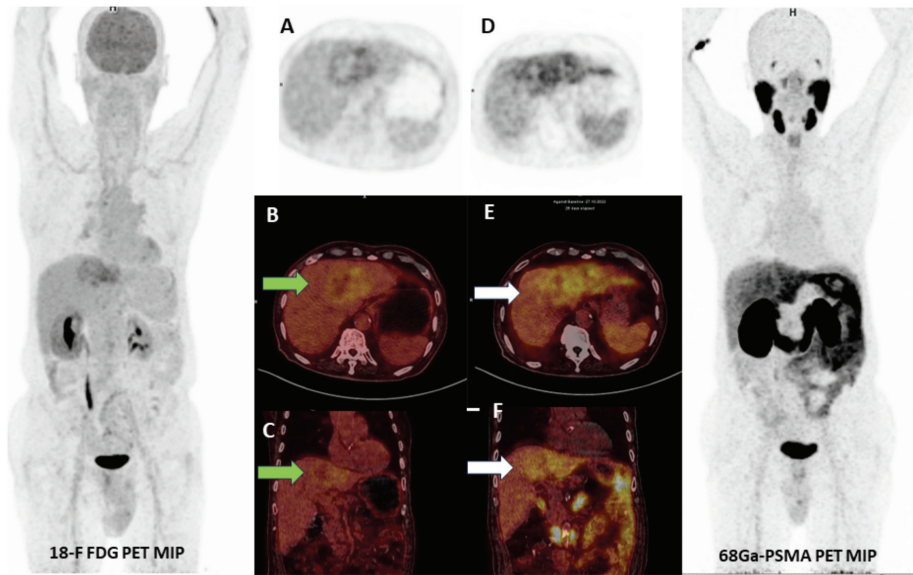
Prostat Spesifik Membran Antijen

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 teorisini 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 prezente 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 diferansiyel olmuş lezyonları FAPI, FDG'den daha iyi tespit edebilirken, kötü diferansiyel alt tipte FDG'den daha yüksek lezyon-arka plan oranı (TBR) göstermiştir (63,64,66). İyi ve orta derecede diferansiyel HCC lezyonları, kötü diferansiyel 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 diferansiyel 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. Wolford 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.



Safra Kesesi ve Safra Yolları Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Gallbladder and Biliary Tract Malignancies

© Kemal Ünal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Safra kesesi ve safra yolları tümörlerinin sıklığı son yıllarda artmakta olup, kolanjiyokarsinom en sık ikinci primer karaciğer malignensisidir. Uygun tedavi stratejisini belirleyebilmek için doğru evreleme önem taşımaktadır. Özellikle perihiler yerleşimli kolanjiyokarsinomda ve safra yolları tümörlerinin infiltratif formlarında primer lezyonun tespiti açısından F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi görüntülemenin hassasiyeti yüksek değildir ve rutin olarak önerilmemektedir. Safra kesesi kanserlerinin müsinöz tiplerinde de FDG afinitesi düşük olabilmektedir. Ayrıca biliyer stent uygulamaları ve biliyer enfeksiyonlar kolanjiyokarsinom odaklarını maskeleyebilmekte veya yanlış pozitif bulgulara neden olabilmektedir. Ancak cerrahi adayı olan hastalarda uzak metastaz ekartasyonu açısından, radyolojik görüntülemelerdeki şüpheli bulguların değerlendirilmesi yönünden, metastatik hastalıkta tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için ve nüks şüphesi durumlarında fayda gösterebilmektedir. Günümüzde erişilebilirliği düşük olmakla birlikte, PET/manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda hastaların yönetimini değiştirecek ek bulgular saptanmıştır. Ga-68 fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü ile tümör mikroçevresindeki stromal komponentin moleküler görüntülemesi yapılmakta olup, doğruluk değerleri hem primer hem de metastaz saptamada FDG'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu derlemede safra kesesi ve safra yolları tümörlerinde moleküler görüntülemenin rolü ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Safra kesesi kanseri, safra yolları kanseri, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/BT

Abstract

The incidence of gallbladder cancer and biliary tract tumors has been increasing in recent years, with cholangiocarcinoma being the second most common primary liver malignancy. Accurate staging is crucial for determining the appropriate treatment strategy. Particularly in perihilar cholangiocarcinoma and infiltrative forms of biliary tract tumors, the sensitivity of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging for detecting primary lesions is not high and is not routinely recommended. FDG avidity may also be low in mucinous types of gallbladder cancers. Additionally, biliary stent placements and biliary infections can obscure cholangiocarcinoma foci or lead to false positive findings. However, in surgical candidates, PET/CT can be beneficial for ruling out distant metastases, evaluating suspicious findings in radiologic studies, assessing response to treatment in metastatic disease, and in cases of suspected recurrence. Although currently less accessible, studies have shown that PET/magnetic resonance imaging have identified additional findings that could alter patient management. Molecular imaging with Ga-68 fibroblast activation protein inhibitor, which targets the stromal component of the tumor microenvironment, has been found to have higher accuracy values than FDG for detecting both primary and metastatic lesions. This review discusses the role of molecular imaging in gallbladder and biliary tract tumors.

Keywords: Gallbladder cancer, biliary tract cancer, F-18 FDG, Ga-68 FAPI, PET/CT

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Kemal Ünal, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: kemalunal@dr.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4023-7531



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.

Giriş

Primer malign safra kesesi tümörleri genellikle kesenin korpus ile fundus kısımlarından köken alır. Safra yolları tümörleri ise yerleşim bölgesine göre intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinom olarak saptanabilir ve epitelden gelişir. En sık olarak perihiler bölgede görülür ve Klatskin tümörü olarak adlandırılır. Ancak daha nadiren koledok distalinde periampüller bölgede de görülebilmektedir (1). Perihiler kolanjiyokarsinomun duktal infiltrasyon yaygınlığını kategorize etmek için Bismuth-Corlette sınıflaması kullanılır. American Joint Committee on Cancer tarafından hazırlanan "Cancer Staging Manual" 8. baskısının ilgili bölümünde, tümörün yerleşim yerine göre evreleme kriterlerinde de farklılıklar mevcuttur (Tablo 1-3).

Kolanjiyokarsinoma hepatosellüler kanserden sonra en sık ikinci primer karaciğer malignensisi olarak rastlanmaktadır. Nadiren hepatosellüler kanser ile birlikte kombine tip olarak da tanı konabilmektedir. Kolanjiyokarsinomun son yıllarda gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı artmakla birlikte, genel olarak ileri yaşların bir hastalığıdır. Doğu Asya'da da dünyanın diğer bölgelerine göre daha çok tanı konmaktadır (2). Genellikle geç semptom vermesi, agresif biyolojide olması ve erken evrelerde tanı konması zor olduğu için yüksek mortalite oranına sahip bir tümördür. Ayrıca ciddi komplikasyonlara neden olması ve cerrahi dışı tedavi seçeneklerinin az olması da buna katkı sağlamaktadır.

Rezektabl evrelerde dahi mikroskobik cerrahi sınır pozitiflikleri görülebilmekte olup, sağkalım oranları yüksek değildir. Sağkalıma etki eden faktörler arasında tümör boyutu, peritoneal yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu ve uzak organ metastazı önemlidir. Primer sklerozan kolanjit, viral hepatitler, genetik mutasyonlar ve siroz gibi pek çok predispozan faktör tespit edilmiştir. Tıkanma sarılığı belirtileri, sağ üst kadranda karın ağrısı, ateş ve kilo kaybı çokça görülür. Laboratuvar tetkiklerinde ise direkt bilirubin, alkalen fosfataz ve CA 19-9 artışı sıklıkla saptanır. Mikroskobik incelemelerde mezenkimal kökenli fibroblast popülasyonundaki artışın, salgıladıkları sinyal molekülleri vasıtasıyla tümör progresyonuna katkı sağladığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bunların portal fibroblastlar, hepatik yıldız hücreleri ve mezenkimal kök hücreler gibi gruplardan köken aldığı düşünülmektedir (3).

Görüntüleme

Safra kesesi veya safra yolları kanserlerinin tanı aşamasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi radyolojik yöntemler fayda sağlamaktadır. Biyopsi tanısı olmayan hastaların lezyon karakterizasyonları yapılmakta ve ayırıcı tanı raporlaması sonrası histopatolojik doğrulama gerekmektedir. Ayrıca endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve endoskopik ultrasonografi ile de safra yollarının değerlendirilmesi, gerektiğinde stent konması ve biyopsi imkanı mevcuttur.

Tablo 1. Amerikan Ortak Kanser Komitesi safra kesesi kanseri prognostik evrelemesi

Evre 0	Karsinoma <i>in situ</i> (Tis)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre I	Lamina propriaya invaze (T1a) Musküler tabakaya invaze (T1b)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIA	Peritoneal taraftaki perimusküler bağ dokusu invaze, seroza tutulumu yok (T2a)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIB	Karaciğer tarafındaki perimusküler bağ dokusu invaze, karaciğere uzanımı yok (T2b)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIA	Serozaya invaze ve/veya karaciğere ve/veya komşu bir tane organ veya yapıya (mide, duodenum, kolon, pankreas, omentum veya ekstrahepatik safra yollarına) direk invaze (T3)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIB	T1-3	Bölgesel lenf nodlarında 1-3 adet metastaz var (N1)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IVA	Ana portal vene veya hepatik artere veya iki ya da daha fazla ekstrahepatik organ veya yapıya invaze (T4)	N0-1	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IVB	Herhangi T	Bölgesel lenf nodlarında dört veya daha fazla metastaz var (N2)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	Uzak metastaz var (M1)

Tablo 2. Amerikan Ortak Kanser Komitesi intrahepatik kolanjiyokarsinom prognostik evrelemesi

Evre 0	Karsinoma <i>in situ</i> (Tis)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IA	Vasküler invazyonu olmayan 5 cm veya daha küçük soliter tümör (T1a)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IB	Vasküler invazyonu olmayan 5 cm'den büyük soliter tümör (T1b)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre II	İntrahepatik vasküler invazyonu olan soliter tümör veya vasküler invazyonu olan/olmayan multipl tümörler (T2)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIA	Visseral peritonda tümörün perforasyonu (T3)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIB	Direk invazyon yoluyla bölgesel ekstrahepatik yapıların tümöral tutulumu (T4)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIB	Herhangi T	Bölgesel lenf nodu metastazı var (N1)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	Uzak metastaz var (M1)

Tablo 3. Amerikan Ortak Kanser Komitesi klatskin tümörü prognostik evrelemesi

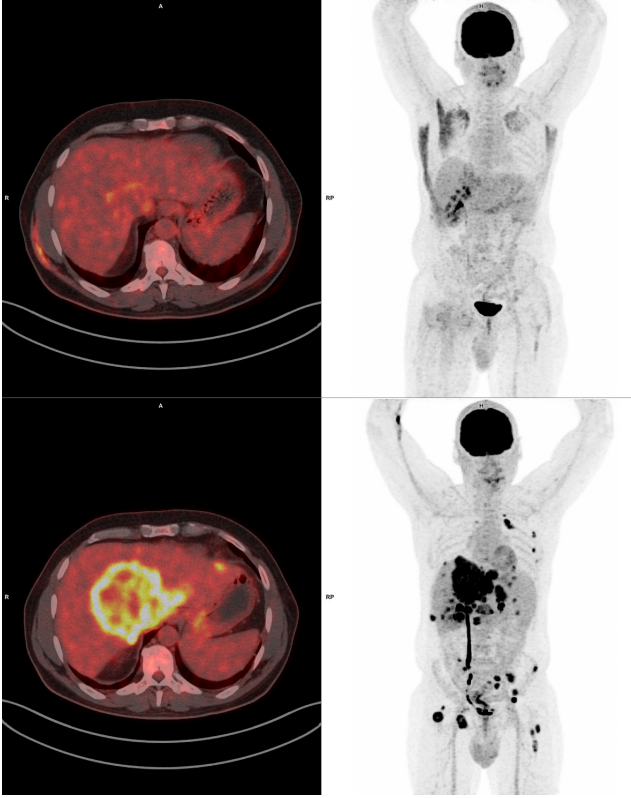
Evre 0	Karsinoma <i>in situ</i> /yüksek dereceli displazi (Tis)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre I	Tümör musküler tabaka veya fibröz doku uzanımına dek ile safra kanalına sınırlı (T1)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre II	Çevre adipöz dokuya dek safra kanal duvarı invaze (T2a) Komşu karaciğer parankimi invaze (T2b)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIA	Portal venin veya hepatic arterin unilateral dallarına invaze (T3)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIB	Ana portal vene veya bilateral dallarına veya ana hepatic artere invaze, ya da kontrateral portal ven veya hepatic arter tutulumu ile unilateral bilier invazyon mevcut (T4)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok (N0)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IIIC	Herhangi T	Bölgesel lenf nodlarında 1-3 adet metastaz var (N1)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IVA	Herhangi T	Bölgesel lenf nodlarında dört veya daha fazla metastaz var (N2)	Uzak metastaz yok (M0)
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	Uzak metastaz var (M1)

Tanı konduktan sonra da evreleme için pozitron emisyon tomografisi (PET) cihazı kullanılarak, çeşitli radyofarmasötikler ile yapılan görüntülemeler yarar sağlayabilmektedir. Özellikle cerrahi aday olan hastalarda uzak metastaz ekartasyonu açısından ve radyolojik görüntülemelerdeki şüpheli bulguların değerlendirilmesi yönünden kullanılmaktadır. Ayrıca metastatik hastalıkta tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için ve nüks şüphesi durumlarında da fayda gösterebilmektedir (Şekil 1). Ancak tanı kılavuzlarında evreleme amaçlı rutin kullanımı her hasta için önerilmemektedir. PET/BT veya PET/MR cihazları ile uygulanabilen F-18 florodeoksiglukoz (FDG) başta olmak üzere, Ga-68 fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPI), F-18 florokolin, Ga-68 Pentixafor ve Ga-68 prostat spesifik membran antijeni gibi radyofarmasötikler ile tanılabilir çalışmalar mevcuttur (4,5).

Konvansiyonel sintigrafik yöntemlerde ise Tc-99m ile işaretli sülfür kolloid karaciğer parankiminde tutulmakta ve intrahepatik kolanjiyokarsinomun hipoaktif gözükmeye beklenmektedir. Ayrıca Tc-99m ile işaretli İminodiasetik asit türevleri safra yollarından atılmakta ve bilier obstrüksiyon alanını gösterebilmektedir. Bu iki sintigrafik yöntemdeki bulgular kolanjiyokarsinom dışı pek çok patolojide de görülebildiğinden, tümör tanısında özgüllüğü yüksek değildir.

F-18 FDG PET

FDG molekülü kanser hücrelerinin artmış glukoz metabolizmasını kullanarak kolanjiyokarsinomda malign lezyonların tespitini sağlar. Ancak bu tümör grubunda histolojik tipe göre FDG afinitesi farklılık göstermektedir. Nodüler formlarında FDG tutulumu yüksek iken, infiltratif olanlarda ise düşük FDG afinitesi nedeniyle, primer lezyonu



Şekil 1. Kolanjiyokarsinom tanısı olan 43 yaşında erkek hastanın evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT çalışmasındaki (alt sıra) primer kitlesinin ve akciğer ile kemik metastazlarının, kemoterapi sonrası görüntülerinde (üst sıra) tama yakın metabolik regresyonu görülmektedir

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

karaciğer aktivitesinden ayırt etmek güç olabilmektedir. Ayrıca infiltratif formlarında birim hacme düşen düşük miktardaki sellülarite de PET/BT tetkikinun hassasiyetini azaltmaktadır. PET/MR ile yapılan görüntülemelerde primer lezyon tespiti kolaylaşmakla birlikte, maliyetin yüksekliği ve erişimin kısıtlı olması nedeniyle henüz rutin kullanımı mevcut değildir. Primer tümörün yerleşim yerine göre de FDG tutulumunda farklılıklar görülebilmektedir. Periferik yerleşimli kolanjiyokarsinomlar, santral yerleşimli olanlara göre daha yüksek FDG afinitesi göstermektedir. Ayrıca 1 cm çapının altındaki nodüler lezyonlarda PET görüntülemenin duyarlılığı düşük olmaktadır ve benign ile malign ayrımı için standart tutulum değeri (SUV), tümör/karaciğer oranı gibi çeşitli semikantitatif metabolik parametreler de denenmiş olup, net bir eşik değeri

tanımlanamamıştır (6). Ancak geç faz görüntü almanın tanısız ek katkı sağlamamakla birlikte, daha yüksek SUV ölçümleri ile korele olduğu gösterilmiştir (7). F-18 FDG PET ile BT komponenti olmadan yapılan bir çalışmada, kolanjiyokarsinomun düşük mukus içeren tübüler tipinde yüksek tanısız hassasiyet, müsinoz olanlarda ise yanlış negatiflik saptanmıştır. Bununla birlikte mukozal hiperplazi içeren kronik enflamasyon da FDG PET ile yanlış pozitif olarak bulunmuştur (8). Biliyer stent uygulamaları ve biliyer enfeksiyonlar da kolanjiyokarsinom odaklarını maskeleyebilmekte veya yanlış pozitif bulgulara neden olabilmektedir.

Safra kesesi kanserleri kitlesel, polipoid veya asimetrik mural kalınlaşma şeklinde görülmektedir. Boyutu 1 cm sınırını aşan lezyonlarda FDG PET yüksek hassasiyet göstermekle birlikte, kolesistit, tüberküloz ve adenomyomatozis gibi yanlış pozitiflik nedenleri mevcuttur. Çoğu tümör grubunda olduğu gibi safra kesesi kanserlerinin müsinoz tiplerinde de FDG afinitesi düşük olabilmektedir. Safra kesesi tümörlerinde geç faz görüntüleme almanın ise erken görüntülere göre belirgin daha yüksek lezyon SUV ölçümlerini sağladığı görülmüştür (9).

Lamarca ve ark. (10) tarafından 2019 yılında safra yolları tümörleri ile ilgili kapsamlı bir meta-analiz yayınlanmıştır. Toplamda 2.125 hastanın dahil olduğu 47 çalışma incelenmiştir. Primer tümör tanısında FDG PET'in hassasiyeti %91,7, özgüllüğü %51,3 olarak hesaplanmıştır. Lenfatik tutulum açısından hassasiyet %88,4, özgüllük %69,1; uzak metastazlarda hassasiyet %85,4, özgüllük %89,7 bulunmuştur. Nüks tespitinde ise hassasiyet %90,1 ve özgüllük %83,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda FDG PET kullanımının %15 oranında hasta yönetimini değiştirici etki gösterdiği ve bu farklılığın %78'inin genellikle okült lezyonların tespiti ile hastalığın evresini yükseltecek şekilde gerçekleştiği bulunmuştur. Ayrıca yüksek SUV ölçümleri daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Safra yolları tümörlerinde FDG PET/BT kullanımının hastalık evresini ve tedavisini %24'e varan oranlarda değiştirdiğini gösteren çalışma da mevcuttur (11). FDG PET/BT'ye ek olarak FDG PET/MR ile yapılan bir çalışmada ise intrahepatik kolanjiyokarsinom hastalarının %29,7'sinde klinik yönetimde değişikliğe gidilmiştir. PET/MR sonrası hastaların %13,5'inin ameliyatı yeni lezyon tespiti nedeniyle iptal edilmiş, %10,8'ine ameliyat kararı verilmiş, %5,4'ünde ise operasyon planında ciddi bir değişikliğe gidilmiştir (12).

Sahani ve ark. (13) tarafından yapılan faz II çalışmasında, safra yolları kanserlerinde kombine medikal tedaviye yanıt değerlendirme açısından FDG metabolizması ile morfolojik kriterler karşılaştırılmıştır. SUV ölçümlerinde %45'ten daha fazla düşüş gösteren hasta grubu, daha iyi progresyonsuz sağkalım oranları ile korele olarak bulunmuştur. Bu değer, boyut, hacim ve dansite azalmasına göre daha iyi sağkalım öngörüsü sunmaktadır.

Safra kesesi tümörleri ve kolanjiyokarsinomlar yüksek nüks oranlarına sahip olduğu için bu lezyonların tespiti önem taşımaktadır. Kumar ve ark. (14) tarafından rekürrens şüphesi olan 49 safra kesesi kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada, FDG PET/BT'nin %69,4 oranında pozitif bir bulgu saptadığı bulunmuştur. Yapılan ileri değerlendirmeler sonucunda tetkikin hassasiyeti %97,6, özgüllüğü ise %90 olarak sonuçlandırılmıştır. Pozitif öngörü değeri %95,3, negatif öngörü değeri %94,7 ve doğruluğu %95,1 hesaplanmıştır. Bu hastaların %37,2'sinde lokorejyonel nüks, %30,2'sinde uzak metastaz ve %32,5'inde bunların her ikisi birden görüntülenmiştir. FDG PET ve FDG PET/BT incelemeleri yapılan 50 biliyer kanser hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, nüks tespiti açısından hassasiyet %86, özgüllük %91 ve doğruluk %88 olarak bulunmuş, hasta yönetiminde ise %20 oranında değişikliğe neden olmuştur (15).

Ga-68 FAPI PET

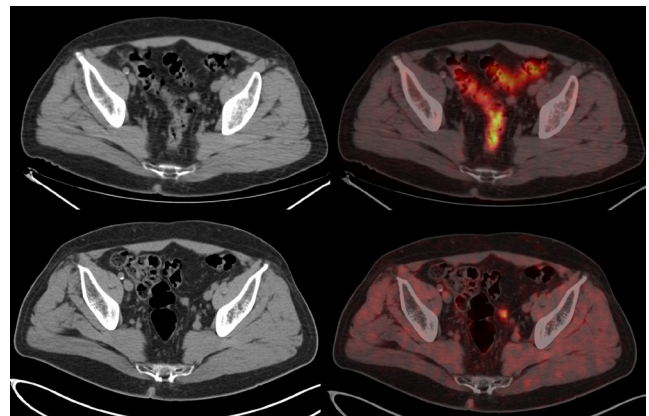
Fibroblast aktivasyon proteininin, tümör stromasındaki kanser ile ilişkili fibroblastlarda yüksek düzeyde ekspresyonu görülmektedir. Bazı tümöral kitlelerde %90'a varan oranlarda kanser hücrelerinden daha çok stromal komponente rastlanmaktadır ve bu tümör grupları yoğun desmoplastik reaksiyon ile karakterizedir. Kanser ile ilişkili fibroblastlarda bu proteinin yapısı normal hücrelerdeki gibi molekülün yapıdan farklılık göstermekte ve çok daha yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir. Böylece inhibitörü olan FAPI molekülü tarafından teşhis ve tedavi amaçlı hedeflenebilmektedir (16).

PET görüntüleme amaçlı olarak Ga-68 FAPI kullanımı son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır. Biyodağılımına bakıldığında, fizyolojik viseral organ tutulumunun düşük olması ve birçok tümör grubunda yüksek lezyon/geriplan oranının izlenmesi gibi avantajlara sahiptir. Bu durum gelecekte radyonüklid tedaviler açısından da farklı alternatiflere imkan sağlamaktadır. Özellikle FDG afinitesi zayıf olan taşlı yüzük hücreli tümörler, lobuler

meme karsinomu, sarkomlar, hepatosellüler kanser ve pankreatikobiliyer tümörler gibi hastalıkların PET görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 2). Ayrıca pankreatikobiliyer kanserlerin radyoterapi planlamasında Ga-68 FAPI PET/BT'nin faydalı olduğu gösterilmiştir (17). Kolesistit durumunda ve sekretuar olarak kese içerisinde FAPI birikimi olabilmektedir. Skar dokularında, kaslarda, dejenerasyon bölgelerinde, pankreatitte, tüberkülozda ve arteriyel plaklarda görülebilen malignite dışı tuzak FAPI tutulumlarına da dikkat etmek gerekmektedir.

Safra yolları tümörlerinde Ga-68 FAPI ile F-18 FDG'yi karşılaştıran prospektif bir çalışmada, yeni tanı veya nüks etmiş toplam 18 hasta PET/BT ile görüntülenmiştir. Ga-68 FAPI ve F-18 FDG'nin hassasiyeti, primer tümörü saptamada sırasıyla %100 ve %81, lenfatik metastaz tespitinde %98 ve %83, uzak metastazda ise %100 ve %79 olarak bulunmuştur. Ayrıca rastlanan enflamatuvar aktivite tutulumları Ga-68 FAPI ile belirgin daha düşük düzeyde ölçülmüştür (18). Pabst ve ark. (19) tarafından 10 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada kolanjiyokarsinom hastaları karşılaştırılmıştır. PET/BT ile yapılan görüntüleme primer tümördeki SUV ve tümör/karaciğer oranı ölçümleri FAPI ile FDG'ye göre belirgin düzeyde yüksek saptanmıştır.

Pankreas, mide ve safra yolları tümörlerini içeren 10 makalenin incelendiği bir çalışmada FAPI PET'in, diğer yöntemlere göre (FDG-PET/BT/MR) primer tümör,



Şekil 2. Kolanjiyokarsinom tanısı olan 64 yaşında erkek hastanın evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT (üst sıra) ve Ga-68 FAPI PET/BT (alt sıra) görüntüleri incelendiğinde, pelviste izlenen implant ile uyumlu nodüler lezyonda FDG negatif, FAPI ise pozitif olarak saptanmıştır. FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

lenf nodu, uzak organ yayılımları ve peritoneal karsinomatozis açısından hasta bazlı ve lezyon bazlı yapılan karşılaştırmada daha üstün olduğu saptanmıştır. Ayrıca lezyonlardaki FAPI tutulum düzeyi FDG'ye göre daha yüksek bulunmuştur (20).

Sonuç

Safra kesesi ve safra yolları tümörlerinin sıklığı son yıllarda artmakta ve gelişmiş ülkeler ile Doğu Asya'da daha çok tanı konmaktadır. Erken evrede tespiti genellikle zor, ilerledikçe ciddi komplikasyonlara neden olan ve cerrahi dışı tedavi seçenekleri kısıtlı bir tümör grubu olup, sağkalım oranları yüksek değildir. Gereksiz cerrahilerden kaçınılması ve uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından doğru evreleme önem taşımaktadır. Histopatolojik örneklemeye kadar geçen sürede genellikle radyolojik incelemeler ve endoskopik girişimler kullanılmakla birlikte, cerrahi aday hastalarda metastaz ekartasyonu açısından PET ajanları ile yapılan görüntülemeler yol gösterici olmaktadır. Metastatik hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüks şüphesi durumlarında da PET görüntüleme fayda sağlamaktadır. F-18 FDG PET/BT özellikle metastaz taraması için sıklıkla kullanılmaktadır. Potansiyel daha yüksek doğruluk oranları nedeniyle, gelecekte Ga-68 FAPI radyofarmasötüğü ve PET/MR cihazı ile yapılacak görüntülemelerin sayısının artacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Lee Y, Yoo IR, Boo SH, Kim H, Park HL, Hyun O J. The Role of F-18 FDG PET/CT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51:69-78.
- Yoo C, Hyung J, Chan SL. Recent Advances in Systemic Therapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Liver Cancer*. 2023;13:119-135.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557-588.
- Chahinian R, El-Amine A, Matar S, Annan M, Shamseddine A, Haidar M. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen, A Potential Radiopharmaceutical in PET/CT To detect primary Cholangiocarcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2020;8:136-140.
- Werner RA, Kircher S, Higuchi T, et al. CXCR4-Directed Imaging in Solid Tumors. *Front Oncol*. 2019;9:770.
- Shin DW, Moon SH, Kim JH. Diagnosis of Cholangiocarcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:233.
- Pang L, Bo X, Wang J, et al. Role of dual-time point 18F-FDG PET/CT imaging in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46:4138-4147.
- Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, et al. FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nucl Med Commun*. 2001;22:1277-1285.
- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J Nucl Med*. 2006;47:633-638.
- Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71:115-129.
- Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206:57-65.
- Ferrone C, Goyal L, Qadan M, et al. Management implications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance in untreated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1871-1884.
- Sahani DV, Hayano K, Galluzzo A, Zhu AX. Measuring treatment response to systemic therapy and predicting outcome in biliary tract cancer: comparing tumor size, volume, density, and metabolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:776-781.
- Kumar R, Sharma P, Kumari A, Halanaik D, Malhotra A. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting recurrent gallbladder carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37:431-435.
- Kitajima K, Murakami K, Kanegae K, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET for recurrent biliary cancer: a multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009;23:709-715.
- Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med*. 2019;60:386-392.
- Guberina N, Kessler L, Pöttgen C, et al. [68Ga]FAPI-PET/CT for radiation therapy planning in biliary tract, pancreatic ductal adeno-, and adenocystic carcinomas. *Sci Rep*. 2022;12:16261.
- Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI versus ¹⁸F-FDG PET/CT for Tumor Staging in Biliary Tract Cancers. *Radiology*. 2022;304:648-657.
- Pabst KM, Trajkovic-Arsic M, Cheung PFY, et al. Superior Tumor Detection for 68Ga-FAPI-46 Versus 18F-FDG PET/CT and Conventional CT in Patients with Cholangiocarcinoma. *J Nucl Med*. 2023;64:1049-1055.
- Veldhuijzen van Zanten SEM, Pieterman KJ, Wijnhoven BPL, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for Staging Pancreatic-, Gastric- and Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Head-to-Head Comparisons of Diagnostic Performances. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1958.



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 oksaliplatin) 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 radyoşaretleyici 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

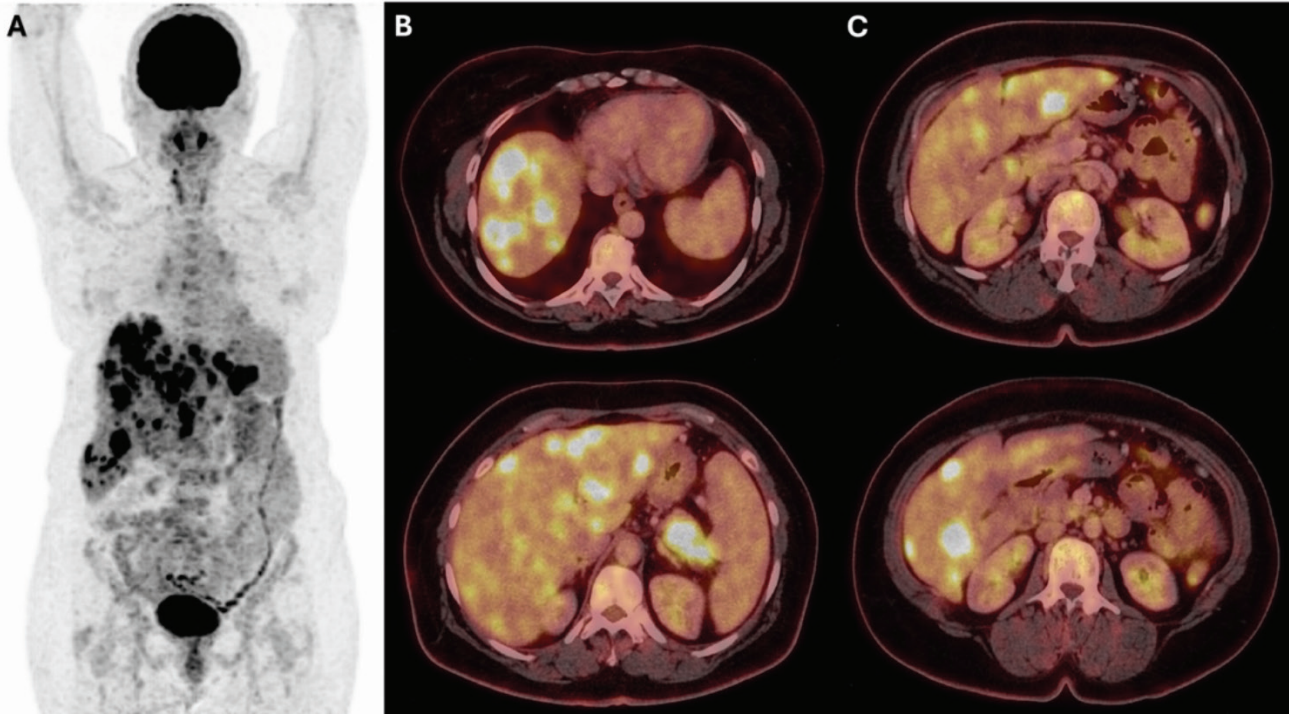
homojen FDG tutulumuna karşın diffüz ve longitudinal morfolojide multifokal ve heterojen FDG tutulumuna sahiptir (14,21).

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) tespiti (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 yanıtızsız 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).

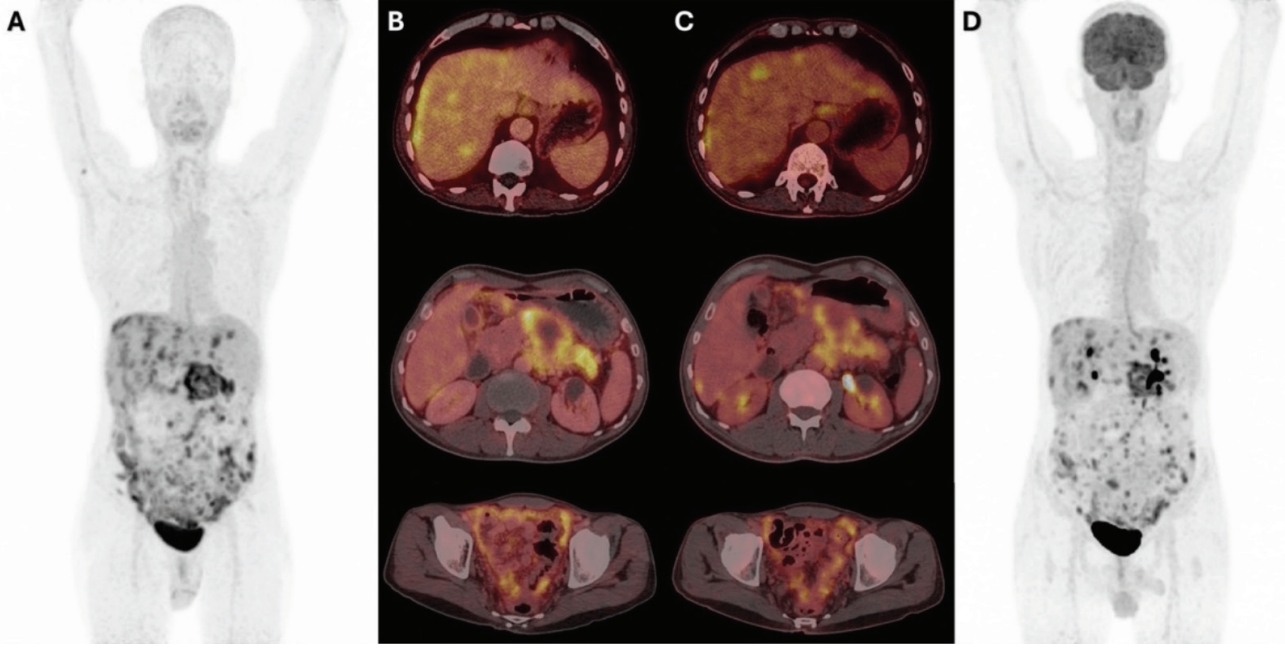
F-18 FDG PET'in yanı sıra, PDAK değerlendirilmesi için çeşitli başka radyofarmasötikler çeşitli çalışmalarda test edilmiştir. Bu radyofarmasötikler arasında F-18 fluorotimidin (F-18 FLT), F-18 floroetil tirozin (F-18 FET), F-18 fluorotriptofan ve C-11 metiyonin, DNA ya da protein sentezini veya her ikisini 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 görüntülemelerde 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 görünümüleri 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, Nihashi 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 (1)(8)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.



Kolorektal Kanserde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Colorectal Cancer

Özge Erol Fenercioğlu¹, Nurhan Ergül²

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalioğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Kolorektal kanser, özellikle gelişmiş ülkelerde sıklığı gittikçe artan bir kanser türüdür. Tanı sırasında hastalığın evresi prognoz ile doğrudan ilişkilidir ve tedavi yaklaşımı doğru evreleme ile şekillenir. Primer tümörü değerlendirmede yumuşak doku kontrastının yüksek olması nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ön plana çıkmaktadır. Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) duyarlılık ve özgüllüğü BT'den yüksek olarak bildirilse de özellikle benign kolonik tutulumlar ve enflamasyona bağlı tutulumlar doğruluğunu kısıtlamaktadır. Nodal evrelemede çoğunlukla rezolüsyon sınırı nedeniyle duyarlılığı düşük kalmakla birlikte uzak metastaz saptamada konvansiyonel yöntemlere göre üstünlüğü bildirilmiştir. Yeniden evrelemede karsinoembriyonik antijen düzeyi düşük hastalarda bile FDG PET/BT'nin oldukça yüksek doğrulukla nüksü saptadığı gösterilmiştir. Rektum kanserinde birçok hastada uygulanan neoadjuvan tedaviye patolojik yanıtı öngörmeye FDG PET/BT'nin yerini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte genellikle difüzyon ağırlıklı MRG daha üstün bulunmuştur. FDG PET/BT'nin mevcut kısıtlılıklarını gidermek amacıyla fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü PET gibi yeni nesil görüntüleme yöntemleri geliştirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal tümör, moleküler görüntüleme, PET/BT

Abstract

Colorectal cancer is a type of cancer with increasing frequency, especially in developed countries. The stage of the disease at diagnosis is directly related to the prognosis, and the treatment approach is shaped by accurate staging. Magnetic resonance imaging (MRI) is prominent in evaluating the primary tumor due to its high soft tissue contrast. Although the sensitivity and specificity of fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) are reported to be higher than those of CT, its accuracy is limited by benign colonic involvements and inflammation-related involvements. While its sensitivity remains low in nodal staging, mostly due to the resolution limit, its superiority over conventional methods in detecting distant metastases has been reported. FDG PET/CT has been shown to detect recurrence with very high accuracy, even in patients with low carcinoembryonic antigen levels at restaging. There are studies investigating the role of FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant therapy in many patients with rectal cancer, and diffusion-weighted MRI has generally been found to be superior. To overcome the current limitations of FDG PET/CT, new generation imaging methods such as fibroblast activation protein inhibitor PET are being developed.

Keywords: Colorectal tumor, molecular imaging, PET/CT

Giriş

Geliştirilen spesifik moleküller ile görüntüleme ve tedavide Nükleer Tıp uygulamalarının daha fazla yer alacağı bir çağa girerken yazımızda kolorektal ve anal

kanser hakkında genel bilgiler, en yaygın kullanılan moleküler görüntüleme metodumuz florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) değeri ve kısıtlılıkları, yeni

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Özge Erol Fenercioğlu, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalioğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

E-posta: ozge.erol@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5359-9964



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.

moleküller ve teranostik potansiyelleri ile güncel yapay zeka uygulamalarına yer verilecektir.

Kolorektal Kanser

Kolorektal Kanser Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2022 verilerine göre, her yıl 1,9 milyon yeni olgu ile tanı sıklığında 3. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 2. sıradadır (1). Muhtemelen sedanter yaşam tarzı, beslenme (meyve-sebzeden fakir, hayvansal ve işlenmiş gıdadan zengin), alkol kullanımı ve obezite gibi risk faktörleri nedeniyle gelişmiş ülkelerde insidans gelişmekte olan ülkelere 4 kat daha fazladır. Mortalite ise gelişmiş tarama programları, görüntüleme ve tedavi yaklaşımları nedeniyle daha az farklılık göstermektedir. Olguların %20'si aileseldir. Kolorektal tümörler en sık rektum (%37) yerleşimlidir. Hastaların %15-30'u metastazlar ile prezente olurken, evreleme sırasında lokal hastalığı olanların %15-20'sinde metastaz gelişir. En sık metastaz alanları sırasıyla karaciğer, akciğer, periton ve uzak lenf nodlarıdır (2). Pektinat çizgi boyunca porto-kaval anastomozlar ile rektum tümörleri vena cava inferior'a da drene olur. Bu yol ile karaciğeri atlayarak akciğer metastazı yapabilir.

Elli yaş altında kolorektal tümörlerin sıklığı giderek artmakta, uzun yaşam beklentisi olan bu grupta doğru evreleme ve tedavi yaklaşımlarının önemi de artmaktadır. Tanı sırasındaki evre sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Cerrahi yaklaşımın niteliği (küratif/palyatif), uygulanacak radyoterapi alanının belirlenmesi, neoadjuvan tedavi ve adjuvan kemoterapi kararları görüntüleme bulgularına göre verilir. En yaygın kullanılan Amerikan Kanseri Ortak Komitesi'nin (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*) belirlediği tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi ve prognostik gruplar Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Kolon ve rektum yerleşimli tümörlerin tedavi yaklaşımları farklıdır. Metastatik olmayan kolon tümörlerinde bölgesel lenf nodları ile en-blok rezeksiyon yapılır. Rektum tümörlerinde çok erken evre, lenf nodu negatif hastalarda transanal eksizyon uygulanır. Rektumun serozasının bulunmaması, sfinterik kaslar ve pelvik organlarla ilişkisi sebebiyle geniş rezeksiyonlar genelde mümkün olmaz. Bu sebeple rektum tümörlerinde ve lokal ancak rezeksiyona uygun olmayan kolon tümörlerinde radyoterapi (RT) + infüzyonel 5-FU veya kapesitabin sonrası rezeksiyon açısından yeniden evrelenir. Neoadjuvan kemoradyoterapiye (KRT) klinik olarak tam yanıt saptanan rektum tümörlerinde "Bekle-İzle" yaklaşımı ile rezeksiyon uygulanmaksızın takibi yaygınlaşmaktadır. İnoperabl ya da metastatik hastalarda sistemik tedavi, KRT, RT

verilebilir. Kapesitabin, 5-FU, oksaliptin, irinotekan, trastuzumab, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri (cetuximab, panitumumab), vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (bevacizumab, ziv-aflibercept, ramucirumab), multikinaz inhibitörleri (regorafenib) sistemik tedavide kullanılan ilaçlardır.

Oligometastatik olgularda karaciğer veya akciğere RT, stereotaktik ablatif RT, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon uygulanabilir.

Rutin klinik pratikte tanı genellikle kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsilere dayanır. Non-invaziv yöntemlerden sanal BT kolonoskopi kolon kanserinin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahiptir, ancak boyut azaldıkça duyarlılık düşer. Taramada ya da bilinen kolon kanseri ancak kolonoskopisi inkomplet hastalarda tüm kolonun değerlendirilmesinde tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Evreleme ise güncel Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (The National Comprehensive Cancer Network - NCCN) kılavuzunda abdomen manyetik rezonans (MR) görüntüleme/BT ve toraks BT ile önerilirken, F-18 FDG PET/BT kontrast madde alerjisi, diğer görüntülemelerde şüpheli bulguların varlığı ya da metastaz saptanmamasına rağmen uyumsuz tümör marker yüksekliği, karaciğere yönelik lokal tedaviler (ablasyon, radyoembolizasyon) öncesinde ve sonrasında değerlendirme gibi sınırlı durumlarda önerilmektedir (3,4).

Moleküler görüntülemenin en yaygın kullanılanı F-18 FDG PET/BT morfolojik bilginin yanı sıra metabolik bilgi sağlayarak evrelemede, yeniden evrelemede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde değerlidir. Avantajları ve kısıtlılıkları ilgili alt başlıklarda tartışılacaktır.

Evreleme

Güncel kılavuzlarda preoperatif evrelemede rutin olarak toraks, abdomen, pelvis intravenöz ve oral kontrastlı BT önerilir. Tümörün lokal yayılımı, çevre yapı ve organlarla ilişkisi değerlendirilir. İntravenöz iyotlu kontrast madde ile BT alerji ya da böbrek yetmezliği nedeniyle kontraendike ise IV gadolinyumlu MR ile pelvis ve abdomen değerlendirilir.

MR görüntüleme ya da PET/MR görüntüleme tümörün penetrasyonun derinliği, çevre yumuşak doku, kas, fasya, rektum için sfinkterik kasların invazyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlama ile öne geçer (5). Kolon ve rektum kanseri ayırıcı tanısı (özellikle distal sigmoid tümörlerde) için pelvik MR görüntüleri değerlendirilmelidir. Sakral promontoryumdan simfizisin üst kenarına çizilen hattın aşağısı rektum kabul edilir.

Günümüzde kullandığımız PET/BT cihazlarının düşük uzaysal rezolüsyonu T evrelemesindeki yerini kısıtlasa da 28 çalışmadan 2283 kolorektal kanserli hastanın dahil edildiği bir meta-analizde FDG PET/BT özgüllüğü %99, doğruluğu %96, BT'den üstün olduğu bildirilmiştir (6).

Kolorektal kanserde primer tümörde genellikle fokal yoğun FDG tutulumu görülür. FDG PET/BT primer tümörün gösterilmesinde %95-100 saptama oranı, %100 duyarlılık, %43 özgüllüğe sahiptir (7,8). Tümör boyutu azaldığında rezolüsyon sınırlılığı nedeniyle duyarlılık düşer. Müsinöz diferansiye tümörlerde FDG tutulumu

düşüktür. Rektumun müsinöz diferansiye tümörlerinde ise kolonun diğer kısımlarındaki müsinöz tümörlerin aksine yoğun FDG tutulumu bildirilmiştir (9,10).

Kolon ve rektumun değerlendirilmesindeki en önemli zorluklardan biri benign kolonik lezyonların fokal yoğun F-18 FDG tutulumlarına sebep olabilmesidir. Yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonların patolojik olarak doğrulanması gerekmekte ancak kolonoskopik olarak lezyonu saptamak ya da büyük lezyonlarda tamamını örneklemek her zaman mümkün olamamaktadır. Kousgaard ve ark. (11) FDG tutulumu gösteren 549

Tablo 1. AJCC 8. baskıya göre kolorektal kanserde TNM evreleri

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> (intramukozal karsinom, lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı dokuya invazyon gösteriyor
T4	Tümör viseral periton veya komşu yapı veya organlara yapışık ya da invazyon yapıyor
T4a	Tümör viseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve enflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılara yapışık veya invaze ediyor
N	Bölgesel lenf nodları
Nx	Değerlendirilemedi.
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0,2 mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı)
N1a	1 bölgesel lenf nodu
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ama subseroza, mezenter veya peritonla kaplı olmayan perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti var
N2	≥4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
M	Metastaz
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok
M1	Bir veya daha fazla bölge, organ veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge ya da organda metastaz, uzak lenf nodu metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki ya da daha fazla bölge ya da organda metastaz varlığı
M1c	Tek başına ya da uzak organ metastazıyla birlikte periton metastazı
AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi, TNM: Tümör-nod-metastaz	

rastlantısal lezyonun patolojisini değerlendirdiğinde sadece %54,3'ünün malign (76 hasta) ya da premalign (221 hasta) olduğunu bildirmiştir. Kolonda ayrıca fizyolojik olarak, oral antidiyabetiklere ikincil, kolite bağlı enflamasyonda, enflamatuvar bağırsak hastalıklarında (Crohn, ülseratif kolit) artmış FDG tutulumu görülebilmesi primer tümörün ve olası senkron tümörün değerlendirilmesini zorlaştırır.

Nodal evrelemede boyut güvenilir bir parametre değildir. Yumuşak doku kontrastı en yüksek modalite MR görüntülemesinde normal raporlanan 5 mm ve daha küçük lenf nodlarının %15'inin metastatik olduğu,

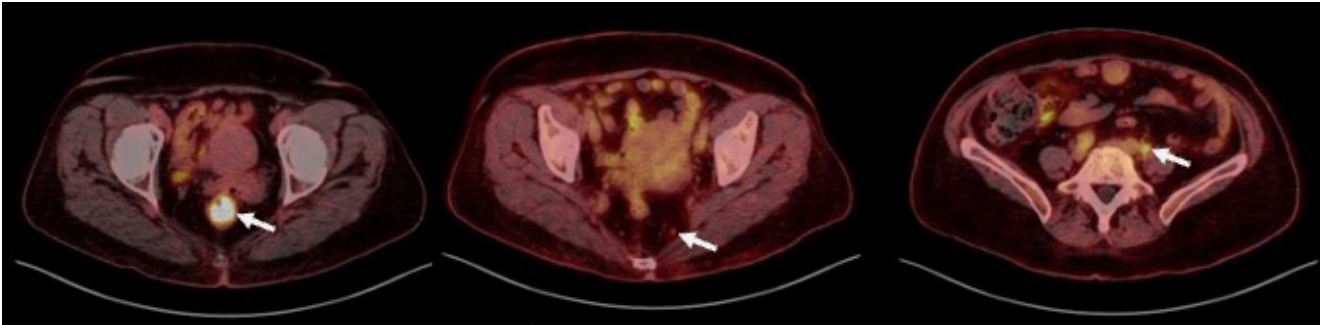
patolojik olarak da metastatik lenf nodlarının %50'sinin 5 mm'den küçük olduğu bildirilmiştir. Sferik şekil, sınır düzensizliği, heterojen yapı gibi morfolojik bulgular göz önüne alınmalıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen MR görüntülemenin duyarlılığı %58-77 ve özgüllüğü %62-74'tür (11,12,13,14).

F-18 FDG PET tümör biyolojisine dair de bilgi verdiği için nodal evrelemeyi iyileştirir (Şekil 1). Nodal metastazları değerlendirmede F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %56,8, özgüllüğü %90,3 bildirilmiştir (15). Günümüz pratiğinde kullanılan PET/BT cihazlarının

Tablo 2. AJCC 8. baskıya göre kolorektal kanserde anatomik evre/prognostik gruplar

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

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi



Şekil 1. Rektumda yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren primer tümör, subsantimetrik lateral sakral metastatik lenf nodu ve sol kommon iliak alanda artmış FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodu gösterilmiştir. Sol kommon iliak lenf nodu M1a olarak sınıflanır
FDG: Florodeoksiglukoz

kısıtlı uzaysal rezolüsyonu küçük boyutlu lenf nodlarının değerlendirilmesi için yetersizdir. Primer tümörlerdeki yoğun tutulumun sebep olduğu artefaktlar da peritümöral lenf nodlarındaki tutulumun izlenmesini etkileyebilir. Enflamatuvar-enfeksiyöz durumlar ya da venöz pleksus yanlış pozitifliklere sebep olabilir (14,16).

Karaciğerin fizyolojik FDG tutulumu ve normal hepatositlerin yüksek heksokinaz aktivitesi lezyon saptama oranını düşürmektedir. Boanova ve ark.'nın (17) 124 hastayı dahil ettikleri kolorektal kanserin karaciğer metastazlarını dual-time görüntüleme ile değerlendirdikleri çalışmada özellikle küçük lezyonlar geç görüntülerde istatistiksel olarak anlamlı daha yoğun FDG tutulumu göstermiştir. Karaciğer metastazlarının saptanmasında dual-time PET/BT duyarlılık ve özgüllüğü artırır. Rezektabl karaciğer metastazı bulunan olguların F-18 FDG PET/BT ile preoperatif değerlendirildiği Joyce ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada FDG PET konvansiyonel görüntülemelere göre klinik yönetimi %24 değiştirmiş, %8'inde yanlış pozitif, %15 hastada da yanlış negatif sonuç ile daha düşük evrelemeye sebep olmuştur.

Tanı sırasında kolorektal kanserli hastaların %10-15'inde peritoneal metastazlar bulunur. Peritoneal ve retroperitoneal metastazların özellikle cerrahi öncesinde saptanması operasyon alanının ve belirlenmesi açısından kritiktir. FDG PET/BT'nin ekstrahepatik metastazlardaki katkısı, hepatic metastazlara göre daha belirgindir. Selzner ve ark. (19) PET/BT'nin ekstrahepatik metastazları saptamada BT'den üstün olduğunu bildirmiştir (sırasıyla duyarlılık %89 ve %64).

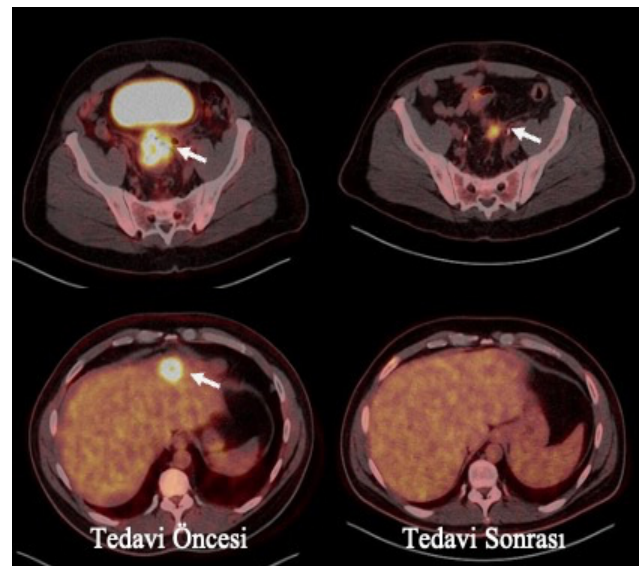
Yeniden Evreleme ve Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Küratif tedaviyi takiben ilk 5 yılda lokorejyonel relaps (%3-24) ve uzak metastaz (%25) riski yüksektir (20). Bu sebeple hem küre ulaşan lokal ileri evre hastalar hem de metastatik hastalar düzenli olarak yeniden değerlendirilir. Evre I hastalarda rutin görüntüleme önerilmez, görüntülemeye semptom ve klinik bulgulara göre karar verilir. Evre II ve III hastalıkta 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir, evre IV hastalıkta ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, 5 yıla kadar 6-12 ayda bir rutin toraks-abdomen-pelvis BT önerilir. Kılavuzlar takipte konvansiyonel görüntülemenin negatif olduğu karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliklerinde PET/BT ile görüntüleme önerse de CEA negatif olgularda da FDG PET/BT rekürrensini erken saptanmasını sağlar. Sanli ve ark.'nın (21) çalışmasına göre CEA 5 ng/mL'nin altında olan hastalarda bile F-18 FDG PET/BT rekürrensi

yüksek doğrulukla gösterir. Ayrıca yapılan bir retrospektif çalışmaya göre takip döneminde CEA 13 ng/mL üzerinde olduğunda rekürrensi saptamada FDG PET/BT (%71), BT'den (%55) üstün bulunmuştur (22).

Tedaviye yanıt olarak metabolik değişiklikler yapısal değişikliklerden önce meydana gelir (Şekil 2). Tedaviye yanıtın ya da yanıtızlığın F-18 FDG PET/BT ile erken aşamada (tedavinin 2. haftasına) değerlendirilmesi hastalarda tedavi rejimini değiştirerek optimal seçimde yardımcı olabilir. Neoadjuvan KRT sırasında seri FDG PET incelemesi tedavi alanının ve süresinin dinamik belirlenmesinde de faydalı olabilir. RT uygulandığında enflamasyona sekonder gelişen mukozal FDG tutulumları yanlış pozitifliklere sebep olabilmektedir. Bu tip tutulumlardan kaçınmak için KRT sonrası ilk 4-6 hafta FDG PET önerilmez.

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapi lokal rekürrens riskini düşürdüğü için standart tedavi rejimi haline gelmiş, hastaların %30'unda tam yanıt görülür. Tam yanıtı hastaların tanı sırasında lenf nodu metastazı olsa bile "Bekle-izle" protokolü gereği takibi ile cerrahisi arasında kanser ilişkili mortalite ve genel sağkalım farkı yoktur (23,24). Bu noktada tam yanıt veren hastaların doğru olarak saptanması hastayı cerrahinin komorbiditelerinden korumak adına önem taşır. MR'de difüzyon ağırlıklı sekansların eklenmesi



Şekil 2. Kemoterapi sonrası primer sigmoid kolon tümöründe parsiyel, karaciğer metastazında metabolik tam yanıt ile uyumlu PET/BT çalışması

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

duyarlılığı %40'ta %52'ye, özgüllüğü %89'dan %98'e artırır (25). Difüzyon ağırlıklı MR ve FDG PET/BT'yi karşılaştıran bir sistematik gözden geçirmede patolojik tam yanıt için pozitif prediktif değerler sırasıyla %54 ve %39 olarak bildirilmiştir (26). Genel olarak patolojik yanıtı öngörmeye FDG PET/BT'nin yerini değerlendiren meta-analize göre neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılık %78, özgüllük %66, pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer %75 bulunmuştur (27).

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarına yönelik Y-90 mikroküre tedavisi uygulanacaksa öncesinde prognostik açıdan anlamlı ekstrahepatik metastazların ve tedavi sonrası tedaviye metabolik yanıtın değerlendirilmesi için F-18 FDG PET/BT gereklidir. Radyoembolizasyon sonrası metabolik yanıt 4-6 hafta sonra görülebilir. Anatomik yanıtın görülmesi ise 2-3 ayı bulabilir. FDG PET/BT, konvansiyonel görüntülemeye göre yanıtı daha erken değerlendirme imkanı sağlar. Yanıtın erken değerlendirilmesi de ardışık radyoembolizasyon veya başka tedavi planlaması için fırsat sunar. Bu hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası erken PET/BT görüntüleri progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye de değerlidir (28,29,30,31,32).

Kolorektal kanserin tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı kolit, ileit, sarkoidoz benzeri granülomatöz lenf nodları, deri reaksiyonları, kardiyotoksisite, serebellar toksisite gibi birçok yan etki bildirilmiştir (33,34,35,36). Tedavi sonrası PET/BT görüntüleri değerlendirilirken tümörün yanıtı dışında, tüm doku ve organlar dikkatle değerlendirilmeli, olası toksisite bulgusu saptanması durumunda raporda yer verilerek klinisyen uyarılmalıdır.

Anal Kanser

Anal kanal tümörleri gastrointestinal tümörlerinin yaklaşık %2,8'ini oluşturur (37). HPV-16/18 enfeksiyonu (anal-genital siğiller), riskli cinsel ilişki, servikal/vajinal/vulvar kanser öyküsü, HIV enfeksiyonu ya da tranplantasyon sonrası immünoşüpresyon, otoimmün hastalıklar ve sigara bilinen risk faktörleridir.

Histolojik olarak primer anal kanal kanserleri genellikle skuamöz hücreli karsinomdur.

Anal kanalın proksimali kaynaklı tümörler non-keratinize ve daha az diferansiye olma eğilimindedir.

Dentat çizginin distali ve perianal yerleşimli tümörler yüzeysel inguinal lenf nodlarına; dentat çizgi ve proksimali yerleşimli tümörler ise anorektal, perirektal, paravertebral, internal iliak lenf nodlarına drene olurlar. Ancak anal kanalın kompleks lenfatik drenaj sistemi nedeniyle

proksimal anal tümörlerinde de yüzeysel inguinal lenf nodu metastazı görülebilir. Erkek cinsiyet, primer tümör çapının 5 cm'den büyük olması ve lenf nodu metastazı kötü prognostik faktörlerdir. SEER veri tabanına göre tanı sırasında anal karsinomların %50'si lokalize, %29 lenf nodu metastatik, %12'si uzak metastatik hastalıktır. Pelvis dışı en sık metastaz alanları karaciğer, akciğer ve ekstrapelvik lenf nodlarıdır (38). AJCC'nin anal kanser için son yayınladığı 9. baskı kılavuza göre güncel TNM evreleri ve prognostik gruplar Tablo 3 ve Tablo 4'de belirtilmiştir.

Anal kanserde primer tümörün saptanmasında ve evrelemesinde FDG PET/BT, BT'den üstün bulunmuştur. Normal popülasyonda anal kanalda ortalama 2,26 (aralık 1,0-6,3) olarak bildirilen maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}) değerleri görsel değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Geç görüntülerde azalmayan bu fizyolojik tutulumların tümöral tutulumdan ayrımı için karaciğer FDG tutulumu ile kıyaslama önerilir (39,40).

Anal kanserli hastalarda sıklıkla HIV ve/veya HPV enfeksiyonu görülür. Buna sekonder sıklığı artan proktit, anorektal abseler, anorektal fistül, hemoroidler, kondiloma akuminataya bağlı yoğun FDG tutulumları görülebileceği akılda tutulmalıdır (41,42).

Tablo 3. AJCC 9. baskıya göre anal kanserde TNM evreleri

T	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 2 cm
T2	2 cm < tümörün en geniş çapı ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı >5 cm
T4	Vajina, üretra ya da mesane gibi komşu organ invazyonu*
N	Bölgesel lenf nodları**
NX	Lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1a	Inguinal, mezorektal, süperior rektal, internal iliak veya obturator lenf nodları
N1b	Eksternal iliak lenf nodları
N1c	N1b ve herhangi bir N1a lenf nodu
M	Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi, TNM: Tümör-nod-metastaz, *: Rektal duvarın, perirektal derinin ya da sfinkter kasların invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaz, **: Kommon iliak ve aortik lenf nodları uzak metastaz (M1) olarak değerlendirilir

Tablo 4. AJCC 9. baskıya göre anal kanserde anatomik evre/prognostik gruplar

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T1-T2	N1	M0
IIIA	T3	N0-N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

Rektum kanserinin aksine anal kanserde nodal evrelemede sayı değil, lokasyon önemlidir. NCCN'nin 2024'te yayınladığı kılavuzda BT'de normal boyutlarda lenf nodları olan hastalarda dahi FDG PET/BT ya da ulaşılabilirse PET/MR evreleme için önerilir. F-18 FDG PET/BT'nin nodal evreleme için duyarlılığı %93-99, özgüllüğü %76-93 bildirilmiştir (39,43). 5 mm'nin altında kalan lenf nodlarında metastatik tutulum sık rapor edilmiştir, bu sebeple lenf nodları değerlendirilirken PET rezolüsyon sınırlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Enfektif-enflamatuvar hadiselerin sık görüldüğü bu grupta reaktif lenf nodlarını ayırt etmede BT bulguları yardımcı olabilir.

FDG PET/BT, TNM evresinde ise %41'e varan oranda değişikliğe sebep olur (44). Güncel NCCN kılavuzunda cerrahi sadece sfinkteri invaze etmeyen, seçilmiş T1NX; T1N0; T2N0 olgularda sınır-negatif eksizyon ile uygulanır. Non-metastatik ve lenf nodu metastazi bulunan olgular için önerilen primer tedavi mitomisin/5-FU ya da mitomisin/kapesitabinden oluşan kemoterapi ile eş zamanlı RT'dir. FDG PET/BT radyoterapi planında %12,5-59 hastada değişikliğe sebep olarak, tedavi etkinliğini artırır (39).

Uzak metastazları bulunan olgularda kemoterapi, primer tümöre palyatif RT ve uygun hastalarda karaciğer metastazlarının rezeksiyonu/ablasyonu uygulanabilir. Kemoterapide ilk basamakta tercih edilen rejimler karboplatin ve paklitaksel; 5-FU, lökovörin, sisplatin (FOLFCIS); 5-FU, lökovörin, oxaliplatin (FOLFOX).

Tedavi sonrası değerlendirmede RT'nin neden olduğu enflamasyona sekonder FDG tutulumları pozitif prediktif değeri düşürse de, negatif prediktif değerin yüksek olması ve prognostik değeri nedeniyle FDG PET/BT tedavi yönetimine önemli katkı sağlar (45,46).

F-18 FDG'nin Ötesi - Görüntüleme ve Teranostik

Solid tümörlerin görüntülenmesinde ve tedavisinde mikroçevre ve kanser hücreleri iki ana hedefdir. Onkolojik görüntüleme günümüzde en yaygın kullanılan radyofarmasötik hücrenin metabolizmasını hedef alan glukoz analogu F-18 FDG'dir. Daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, spesifik, aynı zamanda tedavide kullanım potansiyeline sahip ajanlar için çalışmalar sürmektedir.

CEA birçok solid tümörde eksprese edilen, hücre zarı yerleşimli glikoprotein yapıda hücre adezyon molekülüdür. Kolorektal kanserde primer ve metastatik lezyonların %90'ı normal dokuların 60 katı kadar daha fazla CEA eksprese ederler. Bu durum CEA'yı başlangıçta immüno-sintigrafi, daha sonra immüno-PET, yakın gelecekte tedavi için hedef moleküllerden biri kılar. 1989'da Baum ve ark. (47) Tc-99m işaretli anti-CEA monoklonal antikoları ile tümör görüntüleme yaptıkları çalışmada duyarlılık %91, özgüllük %87 bildirilmiştir. Tc-99m, I-131 ve In-111 ile işaretli immüno-sintigrafi ajanlarını Ga-68, F-18, Cu-64 gibi PET görüntüleme ajanları ile işaretli IMP-228, hT84.66-M5A, TF2, HNI01 molekülleri ile yapılan çalışmalar takip etmiştir. CEA-spesifik PET ajanlarından Ga-68 HNI01 ile yapılan çalışmada görüntüleme üstünlüğü ve anti-CEA tedavisine uygun hastaların seçimindeki rolü vurgulanmıştır (48,49,50).

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda EGFR'yi hedefleyen cetuximab 2008'den beri tedavide kullanılmaktadır. RAS ve BRAF mutasyon durumlarına göre seçilen hastalardan 1/3'ü muhtemelen değişken farmakokinetiğe bağlı olarak anti-EGFR tedaviden yarar görmez (51,52). EGFR reseptörünü hedefleyen Zr89-cetuximab, Cu64-PCTA-cetuximab gibi moleküller hem tedavi için uygun hasta seçiminde, yanıt değerlendirmede ve radyonüklid tedavi için potansiyel taşıyıcı (53,54,55). CEA ve CD8'i (NCT0128423), CEA ve IL2'yi (NCT02350673), CEA ve CAR-T'yi (NCT02349724) hedefleyen bispesifik moleküllerin de tedavideki potansiyeli gösterilmiştir (56).

Mikroçevredeki hedeflerden biri tümör neovasküler yapılarındaki prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ekspresyonu olmuştur. Kolorektal tümörlerin neovasküleritesinde PSMA ekspresyonu bildirilmesine rağmen, Cuda ve ark.'nın (57) 10 metastatik kolorektal kanserli hastanın Ga-68 PSMA PET/BT ile görüntülediği çalışmada hastaların hiçbirinde Lu-177 PSMA tedavisi için uygun düzeyde tutulum saptanmamıştır (57,58). Kolorektal nöroendokrin tümörlerde Ga-68 DOTATATE ile görüntüleme, Lu-177 DOTATATE ile tedavi günlük

pratiğimize girmiş, nöroendokrin tümörler konumuz dışında tutulmuştur.

Hücre proliferasyonunu gösteren radyofarmasötiklerden F-18 florotimidin ise kolorektal kanserde lezyonları FDG gibi gösterebilmiş, tutulum düzeyleri daha düşük bildirilmiştir (59). Tedaviye yanıtın erken aşamada öngörülmesinin değeri vurgulanmıştır (60).

Mikroçevredeki hedeflerden bir diğeri ise tümör ilişkili fibroblastlardır. Son yıllarda birçok tümör tipinde kullanılmış olan fibroblast aktivasyon protein inhibitörü (FAPI) bağlı radyofarmasötikler kolorektal tümörlerde de başarıyla kullanılmıştır. F-18 FDG PET'te kolonun değerlendirilmesini kısıtlayan oral antidiyabetiklere ya da enflamasyona sekonder tutulumlar FAPI PET'te görülmez. Kimi zaman tümörden daha yoğun fokal FDG tutulumu gösteren, kolonoskopik olarak saptanamadığında/patolojik olarak doğrulanamadığında tedavi modalitesinde majör değişikliğe sebep olan benign polipoid lezyonlarda FAPI tutulumu izlenmediği, benign/malign ayrımında ve ailesel adenomatöz polipozis gibi riskli hastalarda taramada kullanılabileceği tarafımızca bildirilmiştir (61,62). Kolorektal kanserde Ga-68 FAPI PET/BT primer tümörün saptamasında (müsinöz tümörler dahil) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Crohn hastalığı gibi fibrozis ile ilerleyen durumlarda hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi için potansiyel bir araçtır, ancak bu tutulumlar onkolojik hasta grubunda yanlış pozitifliklere sebep olabilir (63). Kolorektal kanserde en sık metastaz alanı olan karaciğerde, Ga-68 FAPI PET/BT'nin düşük arka plan aktivitesi ile lezyon saptama oranı (%96,6), F-18 FDG PET/BT'den (%70,8) yüksektir (64). Lenf nodu metastazlarında ve peritoneal metastazlarda lezyon bazında FDG PET/BT'den daha yüksek saptama oranı bildirilmiştir (65). Yüksek tümör/arka plan oranına sahip olması sebebiyle hem radyoterapi planlamada rehber hem de tedavi için uygun bir radyofarmasötik adaydır (66).

Kolorektal Kanserde Yapay Zeka Uygulamaları

Günlük Nükleer Tıp pratiğinde görüntüler boyut, hacim, SUV_{maks} , total lezyon glikolizis, metabolik tümör volümü gibi kısıtlı kantitatif verilerle ve görsel olarak değerlendirilir. Hem gözlemciler arası değişkenlik vardır hem de kullanılmayan veri çok fazladır. Benzer PET/BT görüntülerine sahip iki hastanın tedaviye cevabı ve prognozu aynı olmaz. Görüntüleme elde edilen gizli verilerin işlenmesi ile bunun öngörülmesi hasta tedavilerini kişiselleştirecek, tedavi yanıtlarını iyileştirecektir.

Radyomiks veri karakterizasyon algoritmalarını kullanarak radyolojik görüntülerden çıplak gözle ayırt edilemeyecek tümöral paternler, patolojik-genetik özellikler, prognoz, tedaviye yanıtı dair bilgiler sunabilir.

Kolorektal kanserde PET-radyomik uygulama çalışmaları gen mutasyonu öngörme, uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı ve prognoz öngörme üzerine yoğunlaşmıştır.

Yüz doksan dokuz kolorektal kanser tanılı olgunun radikal cerrahi ve tedavi öncesi FDG PET/BT görüntülerinin dahil edildiği çalışmada makina-öğrenme modeli lenf nodu metastazlarını deneyimli hekimler tarafından çıkarılan raporlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha iyi öngörmüştür (67).

Lv ve ark.'nın (68) 196 kolorektal kanser tanılı hastanın CEA, CA19-9, lenf nodları gibi klinik bulguları ve FDG PET/BT görüntüleri ile progresyonsuz sağkalımı öngörebilen 5 makina-öğrenme modeli yayınlamıştır.

Güncel FDG PET/BT yapay zeka yazılımlarında tüm vücut total tümör yükünü belirlemek bağırsaklardaki fizyolojik FDG tutulumları nedeniyle aşılması gereken bir engeldir (69).

Yakın gelecekte geliştirilecek yazılımlar ve spesifik moleküller ile tek bir PET/BT görüntüsü tüm sorulara yanıt olacaktır.

Sonuç

F-18 FDG PET/BT tüm kısıtlılıklarına rağmen kolorektal ve anal kanal kanserlerinde hem tanıda hem tedaviye yanıt değerlendirmede hem de takipte günümüz için vazgeçilmez bir görüntüleme metodudur. Geliştirilen yeni daha spesifik moleküller, rezolüsyonu artacak PET/BT cihazları ile bu sorunlar çözülecektir. Geliştirilen radyomiks ve yapay zeka uygulamaları ile moleküler görüntülemelerde non-invaziv bir şekilde daha fazla bilgi edinilebilecektir.

Kaynaklar

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2023;34:10-32.
3. National Comprehensive Cancer Network. *Colon Cancer. Version 2.2024.*

4. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. Version 2.2024.
5. Faletti R, Gatti M, Arezzo A, et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging. *Minerva Chir.* 2018;73:13-19.
6. Ye Y, Liu T, Lu L, et al. Pre-operative TNM staging of primary colorectal cancer by (18)F-FDG PET-CT or PET: a meta-analysis including 2283 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:21773-21785.
7. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology.* 1998;206:755-760.
8. Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, Visokai V, Trubač M, Schneiderová M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003;44:1784-1788.
9. Wnorowski AM, Menias CO, Pickhardt PJ, Kim DH, Hara AK, Lubner MG. Mucin-containing rectal carcinomas: Overview of unique clinical and imaging features. *Am J Roentgenol.* 2019;213:26-34.
10. dos Anjos DA, Habr-Gama A, Vailati BB, et al. 18F-FDG uptake by rectal cancer is similar in mucinous and nonmucinous histological subtypes. *Ann Nucl Med.* 2016;30:513-517.
11. Kousgaard SJ, Gade M, Petersen LJ, et al. Incidental detection of colorectal lesions on (18) F-FDG-PET/CT is associated with high proportion of malignancy: A study in 549 patients. *Endosc Int Open.* 2020;8:E1725-E1731.
12. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol.* 1993;54:252-254.
13. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227:371-377.
14. Borgheresi A, De Muzio F, Agostini A, et al. Lymph Nodes Evaluation in Rectal Cancer: Where Do We Stand and Future Perspective. *J Clin Med.* 2022;11:2599.
15. Sasaki K, Kawasaki H, Sato M, et al. Impact of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Uptake on Preoperative Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Lymph Nodes of Patients with Primary Colorectal Cancer. *Dig Surg.* 2017;34:60-67.
16. Raman SP, Chen Y, Fishman EK. Evolution of imaging in rectal cancer: multimodality imaging with MDCT, MRI, and PET. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:172-184.
17. Boanova LG, Altmayer S, Watte G, et al. Detection of Liver Lesions in Colorectal Cancer Patients Using (18)F-FDG PET/CT Dual-Time-Point Scan Imaging. *Cancers (Basel).* 2023;15:5403.
18. Joyce DL, Wahl RL, Patel P V, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2006;141:1220-1226; discussion 1227.
19. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien P-A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg.* 2004;240:1026-1027.
20. Kekelidze M, D'Errico L, Pansini M, et al. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8502-8514.
21. Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, et al. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med.* 2012;26:551-558.
22. Huang Y-Y, Lee P-I, Liu M-C, et al. A General Cutoff Level Combined With Personalized Dynamic Change of Serum Carcinoembryonic Antigen Can Suggest Timely Use of FDG PET for Early Detection of Recurrent Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e465-e469.
23. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:501-513.
24. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:825-836.
25. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2224-2231.
26. 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.
27. Zhang C, Tong J, Sun X, et al. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;131:2604-2611.
28. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, et al. The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1391-1399.
29. Shady W, Kishore S, Gavane S, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. *Eur J Radiol.* 2016;85:1224-1231.
30. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, et al. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for

- prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1202-1208.
31. Soydal C, Kucuk ON, Gecim EI, et al. The prognostic value of quantitative parameters of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of response to internal radiation therapy with yttrium-90 in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34:501-506.
 32. Weber M, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1682-1699.
 33. Sagawa T, Sato Y, Nagashima H, et al. Hilar/mediastinal and cutaneous drug-induced sarcoidosis-like reaction associated with immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer: a case report. *Front Immunol*. 2023;14:1203621.
 34. Aedma SK, Chidharla A, Kelting S, Kasi A. Oxaliplatin-associated sarcoid-like reaction masquerading as recurrent colon cancer. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e229548.
 35. Gounaris I, Ahmad A. Capecitabine-induced cerebellar toxicity in a patient with metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;16:277-279.
 36. Chen J, Du F, Hu B, et al. Severe Cardiotoxicity in a Patient with Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *Anticancer Res*. 2017;37:4557-4561.
 37. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
 38. Hayman AV, Halverson AL. Anal carcinoma. *Clin Scenar Surg Decis Mak Oper Tech*. Published Online. 2024:226-228.
 39. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2017;90:20170370.
 40. Sena Y, Matsumoto S, Silman C, et al. Physiological 18F-FDG uptake in the normal adult anal canal: evaluation by PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2020;34:538-544.
 41. Vos D, Wang M, Ramaiya S, et al. Anorectal pathology in the HIV population: a guide for radiologists. *Abdom Radiol (New York)*. 2022;47:1762-1774.
 42. Kim BS. The 18F-FDG PET/CT finding of a condyloma acuminata mimicking primary anorectal carcinoma in an HIV-infected patient. *Clin Nucl Med*. 2013;38(10):e402-e403.
 43. Mirshahvalad SA, Mesci A, Murad V, et al. [18F]-FDG PET in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;51:258-277.
 44. Jones M, Hruby G, Solomon M, et al. The Role of FDG-PET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3574-3581.
 45. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, et al. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol*. 2017;90:20160764.
 46. Bailleux C, Zwarthoed C, Evesque L, et al. Prognostic impact of post-treatment FDG PET/CT in anal canal cancer: A prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2023;188:109905.
 47. Baum RP, Hertel A, Lorenz M, et al. 99Tcm-labelled anti-CEA monoclonal antibody for tumour immunoscintigraphy: first clinical results. *Nucl Med Commun*. 1989;10:345-352.
 48. Wong JYC, Yamauchi DM, Adhikarla V, et al. First-In-Human Pilot PET Immunoimaging Study of 64Cu-Anti-Carcinoembryonic Antigen Monoclonal Antibody (hT84.66-M5A) in Patients with Carcinoembryonic Antigen-Producing Cancers. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;38:26-37.
 49. Li L, Lin X, Wang L, et al. Immuno-PET of colorectal cancer with a CEA-targeted [68 Ga]Ga-nanobody: from bench to bedside. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3735-3749.
 50. Schoffelen R, Boerman OC, Goldenberg DM, et al. Development of an imaging-guided CEA-pretargeted radionuclide treatment of advanced colorectal cancer: first clinical results. *Br J Cancer*. 2013;109:934-942.
 51. Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res*. 2007;13:986-993.
 52. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6329-6337.
 53. van Helden EJ, Elias SG, Gerritse SL, et al. [89Zr]Zr-cetuximab PET/CT as biomarker for cetuximab monotherapy in patients with RAS wild-type advanced colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:849-859.
 54. Menke-van der Houven van Oordt CW, Gootjes EC, Huisman MC, et al. 89Zr-cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6:30384-30393.
 55. Lee TS, Song IH, Shin J II, et al. PET Imaging Biomarkers of Anti-EGFR Immunotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Models. *Cells*. 2018;7:187.
 56. Han Z-W, Lyv Z-W, Cui B, et al. The old CEACAMs find their new role in tumor immunotherapy. *Invest New Drugs*. 2020;38:1888-1898.
 57. Cuda TJ, Riddell AD, Liu C, et al. PET Imaging Quantifying (68) Ga-PSMA-11 Uptake in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61:1576-1579.
 58. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009;40:1754-1761.
 59. Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorothymidine PET/CT for primary colorectal cancer and its lymph node metastasis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1223-1232.
 60. Hong YS, Kim HO, Kim K, et al. 3'-Deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET for the early prediction of response to leucovorin, 5-fluorouracil, and oxaliplatin therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1209-1216.

61. Erol Fenercioğlu Ö, Beyhan E, Şahin R, et al. The potential role of 68Ga-FAPi-04 PET/CT for screening malignancy in suspected colonic lesions. *Nucl Med Commun.* 2023;44:896-899.
62. Erol Fenercioğlu Ö, Yarıkkaya E, Beyhan E, et al. Role of 68 Ga-FAPi PET/CT in Screening Malignancy of Familial Adenomatous Polyposis. *Clin Nucl Med.* 2023;48:e141-e142.
63. Chen L, Zhong X, Li L, et al. [68Ga]Ga-FAPi-04 PET/CT on assessing Crohn's disease intestinal lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:1360-1370.
64. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, et al. Comparison of 68Ga-DOTA-FAPi and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol.* 2021;142:109867.
65. Zhuang Z, Zhang Y, Yang X, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performance between (68)Ga-FAPi-04 PET/CT and (18)F-FDG PET/CT in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (New York)*. Published online April 2024.
66. Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of 68ga-FAPi pet/ct for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: First clinical experience. *J Nucl Med.* 2020;61:1331-1336.
67. He J, Wang Q, Zhang Y, et al. Preoperative prediction of regional lymph node metastasis of colorectal cancer based on 18F-FDG PET/CT and machine learning. *Ann Nucl Med.* 2021;35:617-627.
68. Lv L, Xin B, Hao Y, et al. Radiomic analysis for predicting prognosis of colorectal cancer from preoperative 18F-FDG PET/CT. *J Transl Med.* 2022;20:66.
69. Heringer VCCR, Mendes MCS, Amorim BJ, et al. Artificial Intelligence To Evaluate Metabolic Tumor Burden In Primary Staging Of Rectal Cancer With 18F-FDG PET/CT. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;46:3-4.