

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PRİMER KARACİĞER MALİGNİTELERİNİN TANISINDA
[¹⁸F]FDG PET/BT VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
[¹⁸F]FDG PET/BT, [⁶⁸Ga]-FAPİ-04 PET/BT VE MRG

UZMANLIK TEZİ
DR. SEYFULLAH KARADOĞAN

DANIŞMAN: PROF. DR. SERKAN KUYUMCU

İSTANBUL 2022

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PRİMER KARACİĞER MALİGNİTELERİNİN TANISINDA
[¹⁸F]FDG PET/BT VE DİĞER GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
[¹⁸F]FDG PET/BT, [⁶⁸Ga]-FAPİ-04 PET/BT VE MRG

UZMANLIK TEZİ
DR. SEYFULLAH KARADOĞAN

DANIŞMAN: PROF. DR. SERKAN KUYUMCU

İSTANBUL 2022

Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Seyfullah KARADOĞAN

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince hem klinik hem de akademik yönden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Ayşe Mudun'a, Sn. Prof. Dr. Işık Adalet'e, Sn. Prof. Dr. Seher Ünal'a, Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen'e, Sn. Prof. Dr. Yasemin Şanlı'ya, Sn. Prof. Dr. Zeynep Gözde Özkan'a ve Sn. Doç. Dr. Duygu Has Şimşek'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçim aşamasından itibaren tezin planlanmasında, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocam Sn. Prof. Dr. Serkan Kuyumcu'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğin rutin işleyişinde her türlü problemimizin çözümüne samimiyetle yaklaşan, klinik bilgileriyle eğitimimize ve akademik yönden farklı bakış açıları edinmemizde katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi E. Gökür Işık'a teşekkür ederim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimine ilk başladığımız dönem başta olmak üzere Nükleer Tıp'ın temel bilgilerini aktararak bölüme alışmamızı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Fikret Büyükkaya ve Dr. Bilal Kovan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli doktor arkadaşlarım Dr. Caner Civan, Dr. Melis Oflas, Dr. Murat Yılmaz Kıran, Dr. Edanur Topal, Dr. Dilara Denizmen ve Dr. D.Fırat Arslan ve ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda farklı görevleri özveriyle yapan değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Son olarak sevgili aileme, daima sevgisiyle yanımda olan değerli eşime, hayatıma anlam kazandıran çocuklarım Ali ve Dilay'a sonsuz teşekkür ederim.

Seyfullah Karadoğan

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi.....	2
2.2 Karaciğer Anatomisi	2
2.3 Karaciğer Primer Tümörleri.....	4
2.3.1 Hepatosellüler Karsinom	5
2.3.2 İntrahepatik Kolanjiyokarsinom	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Evreni ve Hasta Seçimi.....	37
3.2. Etik Kurul Onayı.....	37
3.3. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü	37
3.4. 68Ga-FAPI PET/BT Çekim Protokolü	38
3.5. PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi	38
3.6. Hastalardaki Lezyonların Doğrulanması	38
3.6. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Genel Veriler ve Patoloji Sonuçları	40
4.2. MRG Görüntülerinin Sonuçları ve Histopatolojik Veriler	40
4.3. 18F-FDG PET/BT Görüntülerinin Sonuçları	42
4.4. 68Ga-FAPI PET/BT Görüntülerinin Sonuçları	44
4.5. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT Görüntülerinin Karşılaştırılması.....	48
5. TARTIŞMA	64
6. LİMİTASYONLAR.....	71
7. SONUÇ	72
KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
HSK	: Hepatosellüler karsinom
İKK	: İntrahepatik kolanjiyokarsinom
USG	: Ultrason
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
FDG	: Florodeoksiglukoz
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FAPI	: Fibroblast Aktivasyon Protein İnhibitörü
CAF	: Kanser ilişkili Fibroblast (Cancer Assosicated Fibroblast)
F18	: Flor 18
Ga68	: Galyum 68
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
FAPI	: Fibroblast Aktivasyon Protein İnhibitörü
EASL	: Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
AFP	: Alfa-feto Protein
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
LI-RADS	: Liver İmaging Reporting and Data System
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 Karaciğer primer benign-malign tümörlerinin sınıflandırılması	4
Tablo 2.2: HSK'nın Risk Faktörleri Dağılımı[40].....	8
Tablo 2.3. HSK gelişimine neden olabilecek sık görülen siroz sebepleri [45].....	9
Tablo 2.4. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında değerlendirilebilen özellikler [88]	18
Tablo 2.5. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntülemenin ana endikasyonları [94, 95]	20
Tablo 2.6. LI-RADS sınıflandırması klinik sonuçları ve HSK Olasılıkları[41]	20
Tablo 2.7. LI-RADS (Liver imaging reporting and data system)[41]	21
Tablo 2.8.: pTNM Evreleme Sistemi[107]	24
Tablo 2.9.: Okuda Evreleme Sistemi[108]	25
Tablo 2.10: CLIP Evreleme Sistemi	26
Tablo 2.11. İKK da TNM Evreleme sistemi	34
Tablo 2.12. Perihiler Kolanjiyokarsinomlarda Evreleme Sistemi	35
Tablo 2.13. Distal Kolanjiyokarsinom TNM Evreleme Sistemi.....	36
Tablo 4.1. Hastaların laboratuvar değerleri.....	40
Tablo 4.2. HSK hastalarında MR bulguları	41
Tablo 4.3: Primer karaciğer lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları	48
Tablo 4.4. Primer karaciğer lezyonlarının tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri	48
Tablo 4.5. Primer KC Malignitelerinde PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.6: İKK lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları	49
Tablo 4.7. İKK tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri.....	50
Tablo 4.8. İKK Hastalarında PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.9: İKK Hasta Bulguları.....	51
Tablo 4.10. İKK hastalarında tümör belirteçleri ile PET/BT parametreleri arasında korelasyon analizi	54
Tablo 4.11. HSK lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları	56
Tablo 4.12. HSK tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri.....	56
Tablo 4.13. HSK Hastalarında PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.14: HSK hastalarında tümör belirteçleri ile PET/BT parametreleri arasında korelasyon analizi	60
Tablo 4.15. HSK Hasta Bulguları	61
Tablo 5.1. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin literatürdeki diyagnostik değerleri	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Karaciğer segmentleri ve vasküler yapılar	3
Şekil 2.2:Kontrastlı USG ile HSK görüntülenmesi[74].....	14
Şekil 2.3. Kontrastlı BT’de HSK tanısı	16
Şekil 2.4.: BCLC Evreleme Sistemi[113].....	27
Şekil 2.5. Kolanjiyokarsinom sınıflandırılması[115]	28
Şekil 2.6.Kolanjiyokarsinom MRG bulguları.....	33
Şekil 4.1. 63 yaşında kadın hasta, hiperbilirubinemi tetkik edilirken MR görüntülemeye İKK şüpheli lezyon saptanması üzerine (AFP:3,7 CEA:5,7, Ca19-9:68) yönlendirildi. Çekilen 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğerde santral yerleşimli primer lezyonda her iki görüntülemeye de yoğun aktivite tutulumu izleniyor. Cerrahi sonrası primer kitle İKK tanısı doğrulandı. Ek olarak FAPI PET/BT çalışmasında kitle çevresinden periferde doğru segmenter tarzda diffüz düzeyli aktivite tutulumu izlenmekte olup patoloji sonucunda bu alanda inflamasyon ile uyumlu bulgular izlendi. FAPI PET/BT deki bu diffüz aktivite safra stazına sekonder inflamasyon lehine değerlendirildi. Ek olarak hastada her iki görüntüleme de tiroid glandında diffüz aktivite tutulumu izlenmektedir.	46
Şekil 4.2. 45 yaşında kadın hasta. İntahepatik kolanjiyokarsinom tanılı, AFP:37, CEA:19, CA19-9:147. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğerde primer lezyonda ve 2 adet satellit odakta füzyon görüntülerde yoğun FAPI aktivitesi (C) izlenirken, FDG aktivitesi (F) izlenmiyor. Ek olarak iskelet sisteminde MİP görüntülerinde yoğun FAPI aktivitesi (A) gösteren yaygın metastatik lezyonların bir kısmında düşük düzeyli FDG aktivitesi (B) izlenirken, bir kısmında aktivite tutulumu izlenmiyor. L1 vertebra korpusundaki litik lezyonda yoğun FAPI aktivitesi (D, E) varken FDG aktivitesi (G, H) izlenmiyor.	52
Şekil 4.3. Yalancı pozitif hasta örneği 64 yaşında erkek hasta. Hiperbilirubinemi halsizlik tetkik edilirken karaciğerde kitlesel lezyon saptanması üzerine yönlendirildi. T.bil:5,8 Dbil:5,3 AFP:26 CEA:1,7 Ca19-9:10,7 olarak saptandı. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğer sol lobdaki kitlesel lezyonda ve segment 7’deki satellit odakta her 2 PET/BT çalışmasında da yoğun aktivite tutulumu izleniyor. Ancak sol hepatektomi patoloji sonucu: ‘karaciğer parankiminde geniş kolanjitik apseleşmeler, fibrohyalinizasyon’ olarak sonuçlandı.	53
Şekil 4.4. 52 yaşında erkek hasta, kolanjiyokarsinom tanısı ile KT altında tümör belirteçlerinin progrese olması üzerine görüntüleme yapıldı. AFP:6,8 CEA:4,0 Ca19-9:2789. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, E, F) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D) görüntülemeye mediastendeki metastatik lenf nodları benzer görünümde izlenmekte. Aksiyal füzyon görüntülerde ise perihepatik peritoneal metastazlarda yoğun FAPI aktivitesi (C) izlenirken FDG aktivitesi (E) izlenmiyor.	55
Şekil 4.5. Fibrolamellar HSK nedeniyle TARE öyküsü bulunan sonrasında akciğer metastazları gelişen hasta. AFP:18,7. Yeniden evreleme amaçlı yapılan 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğerdeki primer lezyonda (C) aktivite tutulumu izlenmiyor, ancak kitle çevresinde aktivite tutulumları izleniyor. Hastanın MR görüntülemesinde (gösterilmedi) primer kitlede patolojik kontrastlanma saptanmadı. Görünüm yanlış pozitif olarak kabul edildi. Ek olarak akciğer metastazlarının bir kısmında minimal aktivite tutulumu varken diğerlerinde aktivite tutulumu izlenmiyor. 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) çalışmasında karaciğer lezyonunda (F) FDG tutulumu	

izlenmiyor ancak akciğer metastazlarının tamamında düşük düzeyli FDG tutulumları izleniyor. 57

Şekil 4.6. 57 yaşında erkek hasta MR görüntülemesinde HSK tanısı almış. AFP:121,4. TARE planlanan hasta tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemesinde karaciğerde sol lobu dolduran primer lezyonda her 2 çalışmada da yoğun aktivite tutulumu (C, F) izleniyor. Ek olarak portal vende tümör trombüsü izlenen (D, G, ok ile işaretli) olguda trombüs alanında FAPI tutulumu saptanmazken(E) yoğun FDG tutulumu izleniyor(H)..... 59

Şekil 4.7: 76 yaşında erkek hasta, MR görüntüleme ile HSK tanısı alan (AFP:34,9) hasta transarterial radyoembolizasyon (TARE) planlanıyor. Tedavi öncesi evreleme amaçlı yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemesinde karaciğer sol lob posteriordaki primer kitle lezyonda ve sol lobdaki metastatik lezyonda yoğun FAPI aktivitesi(C) izlenirken FDG aktivitesi zorlukla seçiliyor(F). Lomber 5.vertebradaki litik metastatik lezyonda FAPI aktivitesi(E) izlenirken FDG tutulumu (H) saptanmıyor. Ek olarak D12.vertebradaki çökme fraktürü alanında her 2 görüntüleme de aktivite tutulumu izleniyor (D, E). 62

Şekil 4.8. 62 Yaşında erkek hasta, HSK tanılı AFP:720. MR görüntülerinde (C, D) segment 5 düzeyinde HSK ile uyumlu lezyon saptanmış olup yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F) görüntülerinde kitlede hafif düzeyli aktivite tutulumu izleniyor. 68Ga-FAPI PET BT (A, E) görüntülemesinde karaciğerde primer lezyonun santralinde aktivite tutulumu izlenmiyor. Ancak kitle çevresinde periferik tarzda FAPI aktivitesi izleniyor..... 63

ÖZET

Amaç: Primer karaciğer maligniteleri dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerin en sık 3.sebebidir. Erken evrede bu hastalarda cerrahi ile küratif tedavi sağlanabilirken, ileri evre hastalıkta prognoz kötüleşmektedir. Hastanın tanı alması ve doğru evrelemesi hem tedavi hem prognoz tayini açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada primer karaciğer lezyonu saptanan hastalarda MRG, F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT deki bulguların karşılaştırılması, laboratuvar ve histopatoloji ile korelasyonu amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında primer karaciğer kaynaklı malign tümör ön tanısı veya tanısı nedeniyle 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalardan yakın zamanlı MRG veya histopatoloji sonucu olanlar değerlendirildi. Bu hastalar içerisinde aynı dönemde bir hafta içerisinde Ga68 işaretli PET/BT bileşikleri ile görüntülemesi yapılan toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Altın standart olarak histopatoloji ve MRG alındı. Her iki PET/BT çalışmasının tanısal değerleri hesaplandı ve lezyon bazında karşılaştırıldı. Ayrıca lezyonların maksimum standart uptake değeri (SUDmax), normal karaciğer parankiminin ortalama standart uptake değeri (SUDmean) ve tümör/zemin aktivite oranı (TBR= SUDmax/SUDmean) değerleri de karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki 32 hastanın 18'i (%56,2) erkek 14'ü (%43,8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 59.2±12.8 idi. 18 hasta intrahepatik kolanjiyokarsinom (İKK), 14 hasta ise Hepatosellüler karsinom (HSK) tanılı/ön tanılı idi. Hastaların 28'inde MRG ve 20'sinde histopatolojik değerlendirme vardı. Tüm primer karaciğer lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD değerleri sırasıyla %57,4, %40, %83,8, %14,8 ve %83,3, %50, %90, %35,7 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlılık 18F-FDG PET/BT için %54,9 bulunurken 68Ga-FAPI PET/BT'de %96,7 olarak bulundu. İKK lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük değerleri sırasıyla %48,1, %25 ve %92,5, %50 olarak; HSK tanısında ise sırasıyla %66,6, %100 ve %74,0, %50 olarak bulundu. Primer karaciğer lezyonlarında ve İKK grubunda ortalama SUVmax ve TBR değerleri 68Ga-FAPI PET/BT'de 18F-FDG PET/BT'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (12,6 vs 6,8 p<0,001; 6,2 vs. 3,6 p:0,001). Metastatik lezyonların da ortalama SUVmax değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (10,5 vs. 5,2 p:0,02).

Sonuç: Primer karaciğer kanserlerinin tanısında özellikle İKK alt grubunda 68Ga-FAPI PET/BT, 18F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek tanısal değeri göstermektedir. Hastaların doğru evrelemede ve tedavi seçiminde önemli rol oynayabilir. SUVmax ve TBR değeri de 68Ga-FAPI PET/BT'de daha yüksek olduğu için FAPI işaretli radyoaktif tedavi ajanları tedavi seçeneklerini tükenmiş hastalarda alternatif yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer tümörleri, FDG, FAPI, PET/BT, HSK, Kolanjiyokarsinom



ABSTRACT

Purpose: Primary liver malignancies are third leading cause of cancer related death worldwide. Early diagnosis is essential to achieve curative treatment in and accurate staging is important for treatment selection and determining prognosis. Aim of this study is to evaluate the diagnostic value of F18-FDG PET/CT and Ga68-FAPI PET/CT in primary liver malignancies, and correlate PET/CT parameters with laboratory and histopathology findings.

Material-Method: Patients who underwent 18F-FDG PET/CT imaging with suspected or known primary liver malignancies and had MRI and/ or histopathological confirmation were evaluated and 32 patients who underwent 68Ga FAPI PET/CT in one week were enrolled in the study. Gold standard was MRI and histopathology. Diagnostic values of both PET/CT calculated as lesion based. Standard uptake value max (SUVmax) of lesions, standard uptake value mean (SUVmean) of normal liver and tumor/background rate (TBR= SUVmax/SUVmean) values also compared.

Results: There were 18 (%56,2) male and 14 (%43,8) female in this study (Median age: 59.2±12.8 years). Eighteen patients had intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), 14 had hepatocellular carcinoma (HCC). Of 32 patients 28 had MRI and 20 had histopathological confirmation. 68Ga-FAPI PET/CT showed higher sensitivity and specificity than 18F-FDG PET/CT(%83,3, %50 vs %57,4, %40, respectively). In metastatic lesions 68Ga-FAPI PET/CT also showed higher sensitivity than 18F-FDG PET/CT (%96,7 vs %54,9). In ICC group 68Ga-FAPI PET/CT showed higher sensitivity and specificity than 18F-FDG PET/CT (%92,5, %50 vs %48,1, %25). But in HCC group diagnostic values were comparable (%74,0, %50 vs %66,6, %100). Median SUVmax and TBR values were higher at 68Ga-FAPI PET/CT than 18F-FDG PET/CT in all primary liver lesions (12,6 vs 6,8 p<0,001; 6,2 vs. 3,6 p:0,001) and ICC lesions. Median SUVmax of metastatic lesions were also higher on 68Ga-FAPI PET/CT (10,5 vs. 5,2 p:0,02).

Conclusion: 68Ga-FAPI PET/CT showed better diagnostic values than 18F-FDG PET/CT in primary liver malignancies, particularly in ICC. Usage of 68Ga-FAPI PET/CT may improve tumor staging, and implementation of necessary treatment modifications including theranostic applications.

Key words: Liver tumor, FDG, FAPI, PET/BT, HCC, Cholangiocarcinoma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer kanserleri dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerin en sık ikinci sebebidir [1]. Hepatosellüler karsinom (HSK) ve intrahepatik kolanjiyokarsinom (İKK) primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturmaktadır (%70 ve %15) [2, 3]. Görülme sıklığı 20.yüzyılın sonu ve 21.yüzyılın başlarında giderek artmaktadır.

Yüksek görülme sıklığı ve yüksek ölüm oranı nedeniyle tanısı ve evrelemesi önem kazanmaktadır. Hastaların çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Güvenilir görüntüleme yöntemleri primer karaciğer tümörlerinin tanı ve tedavi yönetiminde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Ultrason (USG) karaciğer lezyonlarında en yaygın görüntüleme yöntemi olmasına karşın duyarlılığı yaklaşık %60 ve küçük lezyonlarda daha düşüktür. Çok fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) HSK tanısında daha yüksek doğruluklara sahiptir. Ayrıca F18FDG-PET/BT de primer karaciğer lezyonlarının metabolik karakterizasyonu amaçlı kullanılmaktadır. Ancak primer karaciğer tümörlerinde FDG PET/BT'nin duyarlılığı yaklaşık %76 olarak görülmektedir [4]. Düşük FDG affiniteli tümörler nedeniyle PET/BT için yeni ajanlar geliştirilmektedir. Galyum68 FAPI PET/BT bu amaçla geliştirilen bir görüntüleme ajanı olup; kanser ilişkili fibroblastlardan (CAF) salınan fibroblast aktivasyon proteinine bağlanarak malign dokuların görüntülenmesini sağlar.[5]

Bu çalışmada primer karaciğer lezyonu saptanan hastalarda MRG, F18-FDG PET/BT ve Ga68-FAPI PET/BT deki bulguların karşılaştırılması, laboratuvar ve histopatoloji ile korelasyonu amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Embriyolojisi ve Fizyolojisi

İntrauterin 4. haftada foregut (ön barsak) seviyesinden ventral duvar düzeyinde hepatik divertikül oluşmaya başlar. Bu hepatik divertikülden; karaciğer, safra kesesi, ekstrahepatik safra yolları ve ventral pankreas gelişir[6]. Karaciğer parankiminin 2/3'ü, endoderm tabakasından farklılaşıp hepatositler ve kolanjiyositler tarafından meydana getirilir. Geri kalan 1/3'lük kısmı, mezoderm tabakasından gelişmekte olup; kuppfer hücreleri, satellit hücreler, fibroblastlar ve lökositler tarafından meydana getirilir [7].

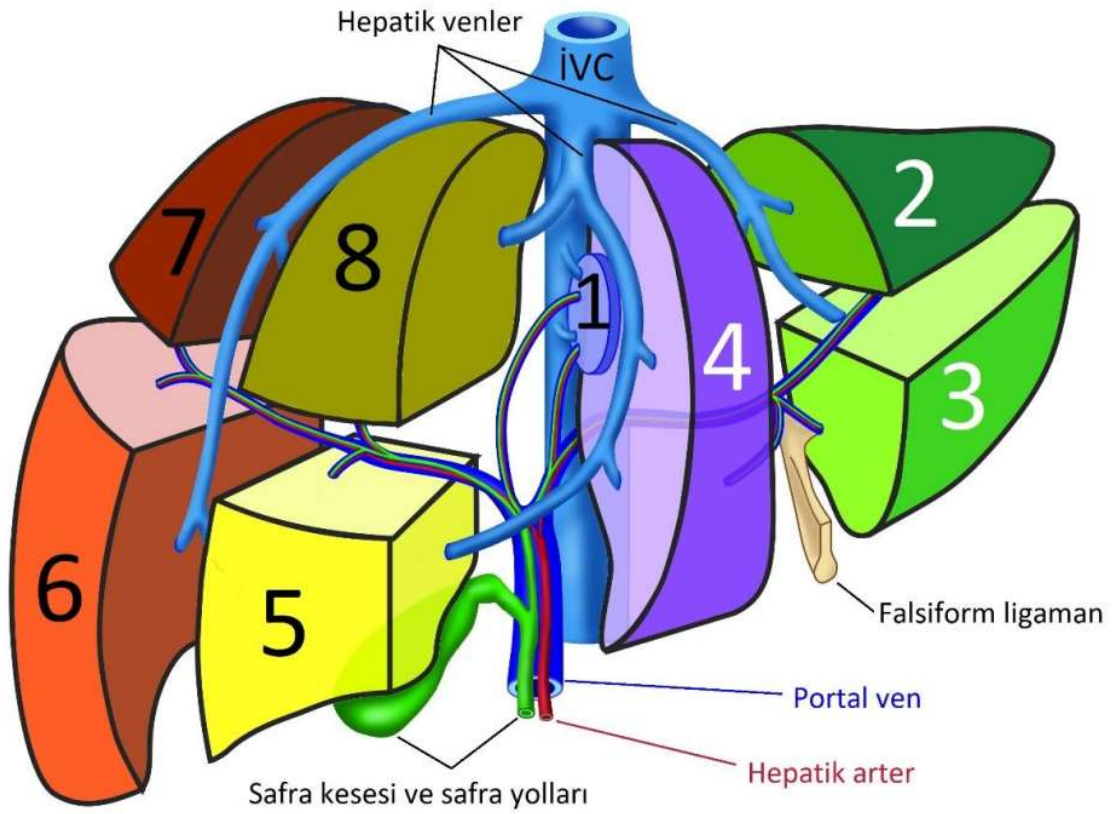
Karaciğerin endokrin, ekzokrin ve metabolik işlevleri vardır. Endokrin görevlerinden bazıları; İnsülin benzeri büyüme faktörü ve Trombopoietin gibi hormonları sentezlemek iken, ekzokrin işlevi ise safra salgılamaktır. Bunlar dışında glikojen ve lipid metabolizmasında görev alır. İlaç detoksifikasyonu, üre metabolizması, albümin ve apolipoprotein gibi plazma proteinlerinin sentezi, kolesterol sentezi ve taşınması gibi metabolizma düzenleyici görevleri vardır. Ayrıca glukojen, vitamin ve mineral depolama görevi de görür [8].

2.2 Karaciğer Anatomisi

Karaciğer temel olarak sağ ve sol olmak üzere anatomik olarak 2 lobtan oluşan, vücuttaki en büyük solid organdır. Kraniokaudal uzun aksı erişkinde yaklaşık 15-17 cm aralığındadır. Sağ üst kadranda, sağ diyafragma altında yerleşim göstermekte olup, kaburgalar ile korunmaktadır. İçerdiği ligamentöz bağlar sayesinde bulunduğu lokalizasyonda sabitlenir[9, 10]

Karaciğerin diyafragmatik fasya ve iç organlarla komşu olan visseral fasya olmak üzere 2 yüzü vardır. Karaciğerin diyafragmatik yüzeyi diafragma aracılığıyla üstte kalp, perikard, akciğerler ve plevra ile, önde ksifoid çıkıntı, kostalar, karın ön duvarı ile, arkada alt seviye kostalar, vena kava inferior ve sağ sürrenal gland ile, sağ lateralde sağ akciğer, plevra ve kostalar ile komşudur. Visseral yüzey ise safra kesesi, sağ sürrenal bez, sağ böbrek, özefagus, mide, duodenum ve kolon ile komşudur. Karaciğerin yüzeyinin çoğu periton ile örtülüdür.

Karaciğer fonksiyonel anatomik segmentlerine portal venler ve hepatik venler kullanılarak ayrılır. Karaciğer sağ ve sol lob olmak üzere iki loba portal ven ayrımı hizasına denk gelen orta hepatik ven düzeyinden çizilen hat ile ayrılır[9]. Sağ lob; sağ hepatik ven tarafından sağ posterior ve sağ anterior sektörlere ayrılır. Elde edilen sol lob ise; ligamentum teres hepatis tarafından medial ve lateral sektörlere ayrılır. Portal ven dalları elde edilen bu sektörleri, üst ve alt yönde ayırarak karaciğeri 8 segmente ayırmış olur [10] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğer segmentleri ve vasküler yapılar

2.3 Karaciğer Primer Tümörleri

Karaciğer primer tümörleri benign ve malign karakterde olmak üzere 2 ye ayrılmakta olup ayrıntılı olarak tablo 2.1`de gösterilmektedir[11]. En sık primer benign tümörünü kavernöz hemanjiyom oluştururken en sık primer malign tümörü HSK olup 2. Sırada İKK gelmektedir[12]. Karaciğerin en sık malign tümörlerini ise metastazlar oluşturmakta olup bunların başında ise kolorektal kanserler ve meme kanseri gelmektedir[13].

Tablo 2.1 Karaciğer primer benign-malign tümörlerinin sınıflandırılması

Benign Tümörler	Malign Tümörler
Hepatosellüler Adenom Fokal Nodüler Hiperplazi Diffüz Nodüler Hiperplazi Makrodejeneratif Nodüller Displastik Nodüller	Hepatosellüler Hepatosellüler Karsinom (HSK) Fibrolamellar Karsinom Hepatokolanjiyokarsinom Hepatoblastom Karsinosarkom
Biliyer Epitel Biliyer Kanal Kisti Biliyer Kanal Adenom Müsinöz Kistik Neoplazm Peribiliyer Hamartom Von Meyenburg Kompleksi Biliyer Kistadenom Biliyer Papillomatoz	Biliyer Epitel Kolanjiyokarsinom Kistadenokarsinom
Vasküler Kavernöz Hemanjiyom İnfanıl Hemanjiyoendotelyoma	Vasküler Anjiyosarkom Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
Diğer Anjiyomyolipom Mezenkimal Hamartom Soliter Fibröz Tümör İnflamatuvar Psödotümör	Diğer Primer Lenfomalar Sarkomlar

2.3.1 Hepatosellüler Karsinom

HSK erişkin karaciğerin en sık primer malignitesi olup primer karaciğer malignitelerinin %90'ını oluştur [14]. Hepatositlerin malign transformasyona uğraması sonucu gelişir. HSK erkeklerde en yaygın 5., kadınlarda en yaygın 7. kanserdir [15, 16].

2.3.1.1 Hepatosellüler Karsinom Global İnsidansı

HSK sıklığı coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir. Hastaların %85'i Doğu Asya ve Sahraaltı Afrika'da görülmektedir. Doğu Asya'daki vakaların %50'sinden çoğu Çin'de görülmektedir. Avrupa'da ise Güney Avrupa dışında insidansı düşüktür. Coğrafik bölgelere göre olan bu farklılık hastaların risk faktörlerine maruziyeti ve HSK'nın çevresel faktörlerle olan ilişkisine bağlıdır [16]. HSK tanısı alan vaka sayısı 1990-2015 yılları arasında %75 oranında artmıştır. Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip Amerika, Kanada, Yeni Zelanda, Avustralya gibi birçok ülkede HSK insidansı artarken, HSK'nın yüksek oranda görüldüğü Batı Asya ve Sahraaltı Afrika ülkelerinde ise HSK insidansı %20'den fazla azalmıştır [14, 17].

Yaş: HSK esas olarak yaşlı erkeklerin hastalığıdır ve insidansı genellikle yaşla birlikte artar. Hepatosellüler kanserde global yaş dağılımı, bölgesel, insidans oranları, cinsiyet ve olasılıkla etiyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir[18]. Düşük riskli popülasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) 75 yaş ve üzeri gibi daha ileri yaşlarda görülür. Buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki baskın olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır[19]. Özellikle, Hepatit C virüsü (HCV) taşıyıcıları yetişkin yaşlarda bu virüsü alırken, Hepatit B virüsü (HBV) taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşır[19].

Cinsiyet: Hemen tüm toplumlarda, HSK görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranı 2:1 ve 9:1 arasında değişir[20]. Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin nedeni, cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Erkeklerin daha fazla HBV ve HCV ile enfekte olma eğiliminde olmaları, daha fazla sigara ve alkol kullanmaları bu

vaziyetin sebebi olabilir[18]. Bununla beraber çalışmalarda erkeklerde 2-8 kat daha fazla HSK gelişiminin görülmesi, bu risk faktörlerine maruz kalma dışında androjenlerin de bu olaya katkıda bulunan bir faktör olabileceğini akla getirmektedir[21]. Erkeklerde riski artıran çevresel olmayan diğer risk faktörler arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha yüksek androjen hormon seviyeleri sayılabilir[21].

2.3.1.2 Hepatosellüler Karsinom Etiyolojisi

HSK; karaciğer primer kanserlerinin %85-90'ının sorumlusu olarak karşımıza çıkmaktadır[14]. HSK gelişiminde dünya genelinde en başta yer alan risk faktörü; kronik HBV enfeksiyonudur[22]. Bunun dışında kronik HCV enfeksiyonu, aşırı alkol tüketimine bağlı alkolik karaciğer hastalığı, Aflatoksin B1 ve aristolosik asit gibi toksin içeren yiyeceklere maruziyet ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı da HSK gelişimine sebep olan etkenler arasında yer almaktadır[23](Tablo 2.2). Tüm dünyada en çok görülen risk faktörü HBV ve HCV enfeksiyonları olup tanımlanan tüm bu risk faktörleri önlenabilir nedenler içerisinde [23].

Diyabet, metabolik sendrom, obezite, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, alkole bağlı siroz gibi hastalıklar HSK insidansının düşük olduğu ülkelerde artmaktadır[14]. HSK'nın yüksek insidansa sahip olduğu ülkelerde ise HCV pozitif popülasyonun azalması, antiviral tedaviler, HBV aşı programları, aflatoksin maruziyetinin azaltmaya yönelik programlar etkisini göstermektedir [14, 24]. Türkiye HSK'da ara insidans bölgesinde yer almaktadır olup ülkemizde temel risk faktörü HBV enfeksiyonlarıdır[25]. HBV enfeksiyonu Türkiye'de endemik olarak görülmekle birlikte hepatit virüslerinin dağılımı homojen değildir. Türkiye'nin güneyi, doğusu ve güneydoğusunda HBV taşıyıcı oranı batıya göre daha fazladır [25].

Hepatit B virüsü: İnsanlarda süregelen ve kalıcı enfeksiyona sebep olan hepatotropik bir virüstür [26]. Hepadnaviridae ailesinden olup, retroviruslere benzer özellikleri olan, küçük deoksiribo nükleik asit (DNA) virüsüdür [26]. Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde HSK gelişiminde en sık etiyoloji olarak karşımıza çıkar [14]. Tüm dünyada görülen HSK'ların en sık sebebi HBV enfeksiyonu olup etiyolojide hastaların %54'ünde bulunmaktadır [27]. HBV enfeksiyonu; monosit, makrofaj, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve T hücre aracılı olan doğal kazanılmış bağışıklık sisteminde disfonksiyona sebep olarak karaciğerde fibrozis, siroz ve HSK'ya

sebeptir [27]. HBV ‘ye karşı aşı ve tedavi edici ilaçlar olmasına rağmen yılda 350 milyondan fazla insan HBV ile enfekte olmakta ve yaklaşık 1 milyon insanda HBV ilişkili hastalık ve komplikasyonlardan dolayı hayatını kaybetmektedir. [27].

Hepatit C virüsü; Flaviviridae ailesinden zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsüdür [28]. HBV gibi kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK’ya sebep olan önemli viral patojendir. Temel bulaş yolu kan yolu olup daha çok intravenöz ilaç bağımlılığında görülmektedir[29]. HCV enfeksiyonu olması HSK gelişimin 20-30 kat arttıran bir faktördür [30]. Gelişmiş ülkelerde HBV sıklığı daha az görüldüğünden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve HCV enfeksiyonu HSK gelişiminde en sık altta yatan sebep olarak karşımıza çıkmaktadır [29, 30].

Alkol tüketimi; Alkol ilk zamanlarda karaciğerde yağlanmaya, daha ileri dönemlerinde ise enflamasyona sebep olur. Böylece alkolik steatohepatite, daha sonrasında karaciğerde siroza ve sonuç olarak HSK gelişimine sebep olmaktadır [31]. Uzun süreli alkol tüketimi olması, alkole bağlı karaciğer hasarına sebep olur [31, 32]. Alkol metabolizmasının ilk ürünü olan asetaldehit; DNA metilasyonu, CYP2E1 enziminin indüksiyonu ve oksidatif stres aracılığıyla sinerjistik yollar ile hepatokarsinogenezde rol oynamaktadır [32, 33].

Toksin maruziyeti; Aflotoksin B1 ve M1 ile vinil klorid, HSK gelişimine sebep olan esas toksinlerdir [34]. Aflotoksin B1 ve M1; yiyeceklerde bulunan, Aspergillus flavus ve Aspergillus parasiticus tipi mantarlar tarafından üretilen toksin türleridir[35]. Özellikle HBV’nin sık görüldüğü Afrika ve Asya ülkelerinde toksin maruziyeti de önemli risk faktörlerinden olup HSK gelişimi riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Aflotoksin B1 ve M1 suda çözünen, yüksek ısıya dayanıklı toksinler olup; sıcak ve nemli ortamlarda depolanan yer fıstığı gibi yiyecekler içerisinde kolayca oluşurlar[35]. Süt ve mandıra ürünlerinde,, kontaminasyon durumunda toksinlerin ısıya dayanıklı olması nedeniyle pastörizasyona dirençlidirler. CYP450 enzimi ile metabolize olup karaciğer hücre DNA’sına P53 tümör süpresör geni üzerinden etki eden ve karaciğere hasar veren metabolitlere dönüşürler[35]. Çin ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde HBV enfeksiyonu ve toksin maruziyeti en sık HSK etyolojileri olarak bildirilmiştir [36].

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; kronik karaciğer hastalığı sebeplerinden biridir. Genellikle karaciğer enzim yüksekliği ve görüntülemelerde karaciğer yağlanması ile tanı alırlar [37]. Hepatosteatoz devam ederse karaciğer hücrelerinde inflamasyona sebep olarak steatohepatite, sonra siroza ve en son olarak HSK gelişimine sebep olur[37]. Tip 2 şeker hastalığı, obezite ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom parametrelerinin de HSK gelişim riskini arttırdığı bilinen sebeplerdendir.[30]. HSK gelişiminde bozulmuş kan glukozu ve dislipideminin rolü karaciğerde kronik inflamasyon ve oksidasyon hasarı yaratarak hepatotoksositeye sebep olması ile ilişkilendirilmiştir [30].

Daha az sıklıkta görülen nedenler: HSK oluşumunda rolü olan diğer faktörler arasında; yaş, cinsiyet, ilaç kullanımları yer alır. Hemakromatozis, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Alfa- 1 antitripsin eksikliği gibi genetik ve otoimmün hastalıklar da HSK gelişimine neden olan risk faktörleri arasındadır[30] Sigara dumanı; N-nitrozodimetilamin, 4-aminobifenil, arsenik ve vinil klorid gibi birkaç tane karaciğer için karsinojen madde içermektedir. Yapılan çalışmalar sigara tüketiminin HSK riskini 1,5 kat arttırdığını bildirmektedir [33]. Akdeniz diyeti ile beslenme, balık, sebze ağırlıklı ve omega-3 ağırlıklı beslenme, yüksek E vitamini değerleri, kan lipid düzeyini düşüren statinlerin kullanımının HSK riskini azalttığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir. [30, 38].

Alfa-feto protein (AFP) dışında seks hormonlarındaki farklılıkların da HSK için bir risk faktörü olarak gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Testosteron, hepatosit hücre döngüsü düzenleyicilerinin pozitif bir destekleyicisidir, bu da hepatokarsinogenezi hızlandırır, aksine östradiol hücre döngüsü düzenleyicilerini baskılar ve böylece karaciğer kanseri gelişimini engelleyici etkisi bulunur [39].

Tablo 2.2: HSK'nın Risk Faktörleri Dağılımı[40]

SIK	NADİR
HBV	Hereditör Hemokromatozis
HCV	Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
Alkol	Otoimmün Hepatit
AFB1	Wilson Hastalığı
NAYKH	Bazı Porfiriler

Siroz: Siroz, altta yatan sebepten bağımsız olarak karaciğer parankim hastalığının son evresi olarak tanımlanır. Siroz, fibrotik bantlarla çevrili sayısız rejeneratif nodülün normal karaciğer parankiminin yerini alması ile karakterizedir [41]. Karaciğer dokusundaki hasarın şiddetine bağlı olarak karaciğer hücrelerindeki işleyişlerde değişken kayıplar gelişir. Süreğen karaciğer hastalıklarının hepsi siroza ilerleyerek karaciğer fibrozisine yol açabilir. Tablo 2.3'te en sık siroz sebepleri gösterilmiştir. Erken aşamada siroz potansiyel olarak geri dönüşümlü iken ileri aşamada siroz geri dönüşümsüz bir süreçtir. Kronik karaciğer parankim hastalığı olgularında siroz gelişimini saptamak; karaciğer yetmezliği ve HSK dahil artan karaciğer ilişkili morbidite ve azalan yaşam süresini belirlediği için oldukça önem taşımaktadır [42, 43]. Karaciğere yönelik tru-cut biyopsisi hala sirozun tipik özelliklerini tanımlamak için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmekle birlikte sirozun tanısında invaziv olmayan yeni tetkikler geliştirilmiştir. Bu invaziv olmayan teknikler radyolojik görüntüleme teknikleri ile klinik ve laboratuvar bulguları olarak ikiye ayrılabilir. Bunlar arasında sıklıkla kullanılan kolaylıkla ulaşılabilen laboratuvar ve klinik verileri değerlendiren NAFLD Fibrozis Skoru (NFS), Fibrotest, Fibrozis-4 (FIB-4) ve aspartat aminotransferaz (AST)-Trombosit Oranı İndeksi (APRI) ve Fibroindex gibi serum testleridir[43]. Bununla birlikte, bu serum testleri fibrozis ile bağlantılı olmayan (Gilbert sendromu veya hepatit gibi) durumlarda yalancı pozitif sonuçları gösterebildiğinden ve farklı aşamalardaki fibrozisi ayırt edemediğinden güvenilir değildir[44]. USG, MRG veya BT'de normal görünen bir karaciğer dokusu siroz tanısını dışlamaz. Dolayısıyla sadece görüntüleme yöntemlerine dayanarak siroz tanısı konulamamaktadır. Bununla birlikte uygun klinik ve laboratuvar bulgularının eşliğinde görüntüleme bulguları tanıya yönelik kolaylık sağlar.

Tablo 2.3. HSK gelişimine neden olabilecek sık görülen siroz sebepleri [45]

En yaygın siroz nedenleri	Daha az görülen siroz nedenleri
Alkol (%60-70)	Otoimmün kronik hepatit
Biliyer Obstruksiyon (%5-10)	İlaç ve toksinler
Kronik HBV veya HCV (%10)	Genetik metabolik hastalıklar
Hemakromatozis	Enfeksiyon
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (%10)	Vasküler anormallikler
Veno-okluzif hastalık	

2.3.1.3 Hepatosellüler Karsinom Öncü Lezyonları

Hücrel Displazi: Temel olarak iki tip hepatosellüler displazi bilinmekte olup her ikisi de en çok viral hepatit zemininde gerçekleşir. Büyük hücreli değişiklik, genellikle periportal ve periseptal bölgelerde dağınık yerleşimli olarak, normal boyutlarından daha büyük ve pleomorfik, çoğu zaman çok sayıda çekirdekleri olan hepatositler şeklindedir. Morfolojik açıdan atipik olmalarına rağmen bu hücrelerin kanser transformasyonuna giden bir yapıda olmadıklarına inanılmakta ve bunların daha çok, morfolojik bakımdan normal diğer hepatositlerin malign dönüşümüne elverişli duruma getiren kronik irritasyondan kaynaklanmış hücrel değişiklikler oldukları kabul edilmektedir[46]. Küçük hücreli değişiklik ise; normal hepatositlerden daha küçük boyutlarda, çoğu zaman hiperkromatik, oval veya köşeli çekirdeklere sahip hepatositlerle karakterizedir. Küçük hücreli değişiklik karaciğer lobülünün herhangi bir yerinde, çoğu zaman belli belirsiz nodüler kümeler halinde görülebilir. Küçük hücreli değişikliğin, doğrudan doğruya premalign olduğu düşünülmektedir[46].

Displastik Nodüller: Displastik karaciğer nodülleri muhtemelen, kronik karaciğer hastalığının hepatosellüler karsinoma dönüşümüne sebep olan temel değişikliktir[47]. Sirozlu karaciğerlerdeki displastik nodüller, genelde iri boyutlu olmalarıyla ayırt edilebilir. Sirozlu benign nodüllerin büyük bölümünün büyüklüğü 0,3-0,8 cm arasında değişirken, displastik nodüllerin büyüklüğü 1-2 cm arasında değişir. Displastik nodüller, birbirine komşu çok sayıda karaciğer lobülünü, portal bölgelerin tümünü yerinden etmeksizin sarabilen neoplastik kitlelerdir. Maligniteye dönüşüm riski yüksek olan bu nodüller beraberinde malign alt nodüller içerebilir[47]. Yüksek dereceli displastik nodüllerin maligniteye dönüşüm potansiyeli yüksektir ve HSK için öncül lezyon olarak kabul edilirler. Yüksek dereceli displastik nodüller histolojik olarak iyi sınırlı HSK'ya benzer[48]. Yüksek dereceli displastik nodüllerde yıllık HSK gelişme insidansı %46'dır [49]. Maligniteye doğru ilerleme ile beraber nodülün vasküler beslenmesi de arteriyel kaynaklı olmaya başlar. Yüksek dereceli displastik nodül veya arteriyoportal şant olarak tanımlanan bir lezyon saptandığında HSK'nın erken tanınabilmesi için 3-6 ay aralıklarla, hepatobiliyer kontrast ajan ile MRG takibi gerekir. Yüksek dereceli displastik bir nodülün HSK'ye dönüştüğünü gösteren en önemli bulgular boyut artışı ve 'wash-out' göstermesidir [50]. Daha nadiren görülen bir bulgu da yüksek dereceli displastik nodül olarak takip edilen lezyonda nodül içinde nodül oluşmasıdır[51].

2.3.1.4 Hepatosellüler Karsinom Mikroskopik Alt Tipleri

Berrak Hücreli HSK: HSK'nin az görülen alt tipidir ve tüm HSK'lerin %10'dan azını oluşturur, genellikle siroz yada hepatit C zemininde gelişir, çoğunlukla kapsüllü ve lokalizedir[52]. Mikroskopik olarak orta ve yoğun miktarda sitoplazmik glukojen veya makro ve mikro yağ damlacıkları içerir ve bu da rutin patolojik incelemelerde sitoplazmanın beyaz görülmesine (Hematoksilen eozin ile boyanmamış) neden olur. Tanısı içeriğinde %50'den fazla berrak hücre varlığında konulmaktadır. Çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Bu alt tip bazen Şeffaf böbrek hücreli karsinom metastazı ile karıştırılabilir[53].

Pleomorfik HSK: Kanser hücreleri, hücresel ve çekirdek yapısı olarak belirgin boyut, şekil ve boyanma farklılığı göstermektedirler. Garip çok çekirdekli veya tek çekirdekli dev hücreler genellikle görülürken, osteoklast benzeri dev hücreler nadirdir. Pleomorfik tümör hücrelerinde kohezyon kaybı olup belirgin bir trabeküler patern izlenmez. Az diferansiye tümörlerde pleomorfik hücreler sık görülür[54].

Fibrolamellar HSK: Klasik HSK'den klinik, histolojik ve moleküler özellikleri ile ayrılan ve sıklıkla çocuk ya da genç erişkinlerde görülen karaciğer tümörüdür[55]. Karaciğer tümörleri içerisinde görülme sıklığı farklı çalışmalara göre %0,5-9 arasında değişmektedir. Tümör, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde, HSK'nin daha sık görüldüğü Asya ve Afrika ülkelerine kıyasla daha sık görülmektedir. Tümör sirotik olmayan karaciğer zemininde gelişir. Tümörün görüldüğü pik yaş 25 olup, Fibrolamellar HSK olgularının %85'i 35 yaşından daha gençtir. Olguların %75'inin ortasında santral skar bulunmakla birlikte tümörün etiyolojik olarak fokal nodüler hiperplazi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Prognozu sirotik zeminde gelişen tipik HSK'ye göre daha iyi olup, sirotik olmayan karaciğer zemininde gelişen HSK ile benzerdir[56].

Sklerozan HSK: Nadir görülen bu formda, histopatolojik olarak yaygın fibröz stroma vardır. Kolanjiosellüler karsinom ile karışabilirler[57].

Steatohepatitik HSK: Salomao ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada Steatohepatitik Hepatosellüler karsinom (SH-HSK) adında yeni bir HSK varyantı tanımlanmıştır[58]. 2012 yılında aynı grup tarafından yapılan ikinci çalışmada

ise SHHSK tanısı için kullanılacak olan, tümörün %50'sinden fazlasında görülmesi beklenen steatoz, balonlaşma, Mallory-Denk cismi, inflamasyon ve periselüler fibrozis varlığı kriterleri tanımlanmıştır. Yapılan bu ikinci çalışma ile tümörün steatohepatit ve metabolik sendrom ile ilişkisini destekler nitelikte verilere ulaşıldığı bildirilmiştir[59]. Bu çalışmayla SH-HSK, metabolik sendrom ile direkt olarak ilişkilendirilen ilk tümör olması yönüyle oldukça önemlidir.

Dev Hücreli HSK: HSK nadiren, iğsi hücre veya garip dev hücre proliferasyonu ile karakterli sarkomatöz bir görünümde olabilir[60].

2.3.1.5 Hepatosellüler Karsinom Klinik Belirtiler ve Tarama

Klinik: Klinik esas olarak karaciğer disfonksiyonu ve tümör yükü ile ilgili olup tümör yükü tanı zamanıyla ilişkilidir. Erken dönemde hastaların büyük kısmı asemptomatiktir. HSK genellikle nonspesifik belirtilerle ortaya çıkar. Tipik semptomlar sağ üst kadranda ağrısı ve kilo kaybıdır. Bu semptomlarla başvuran hastaların genelde tümör boyutları büyüktür. Sirozlu hastalarda dekompanseasyon gelişmesi, halsizlik, abdominal dolgunluk, epigastrik ağrı, düşük dereceli ateş ile de oraya çıkabilir. Portal ven invazyonuna bağlı hepatik fonksiyonlarda kötüleşme ve tümörün büyümesine bağlı karaciğer yetmezliği, biliyer sistemin kompresyonu veya invazyonuna bağlı sarılık, tümör içine kanama sonucu ani karın ağrısı ortaya çıkabilir[61, 62]. Nadiren tümörün rüptürü sonucu hemoperitoneuma bağlı olarak şiddetli karın ağrısı, distansiyon, hipotansiyon bulguları görülebilir. HSK hastalarındaki fizik muayene bulguları genelde altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak (splenomegali, asit, sarılık veya dekompanse sirozun diğer bulguları) ortaya çıkmaktadır. Ele gelen karaciğer kitlesi ve kitle üstünde üfürüm saptanabilir [61, 62]. HSK'da uzak metastaz ve paraneoplastik sendromları bağlı bulgular da görülebilir. İleri evre HSK'da hematojen ve lenfatik sistem yoluyla herhangi bir organda metastatik lezyon oluşabilir. En sık metastaz alanları kemik, akciğer ve peritondur [63]. Kemik ağrısı veya akciğerde gelişen semptomlar bazen HSK'nın ilk ortaya çıkış bulgusu olabilir [63]. Paraneoplastik sendromlar HSK'da nadir gelişir. HSK'da sık karşılaşılan paraneoplastik sendromlar; hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi ve feminizasyon sendromudur [61]. HSK ve siroz birlikteliğinde barsaklarda gastrin ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) salgısının artışı sonucu sulu diare gelişebilir. HSK'da dermatomiyozit, pemfigus foliaceus, pitriazis rotunda ve Leser-Trelat işareti gibi

cilt bulguları görülebilir. Porfiria kutanea tarda yapılan çalışmalarda kronik hepatit ile ilişkili bulunmuştur ve HSK gelişim riskinin arttığını gösterir [64].

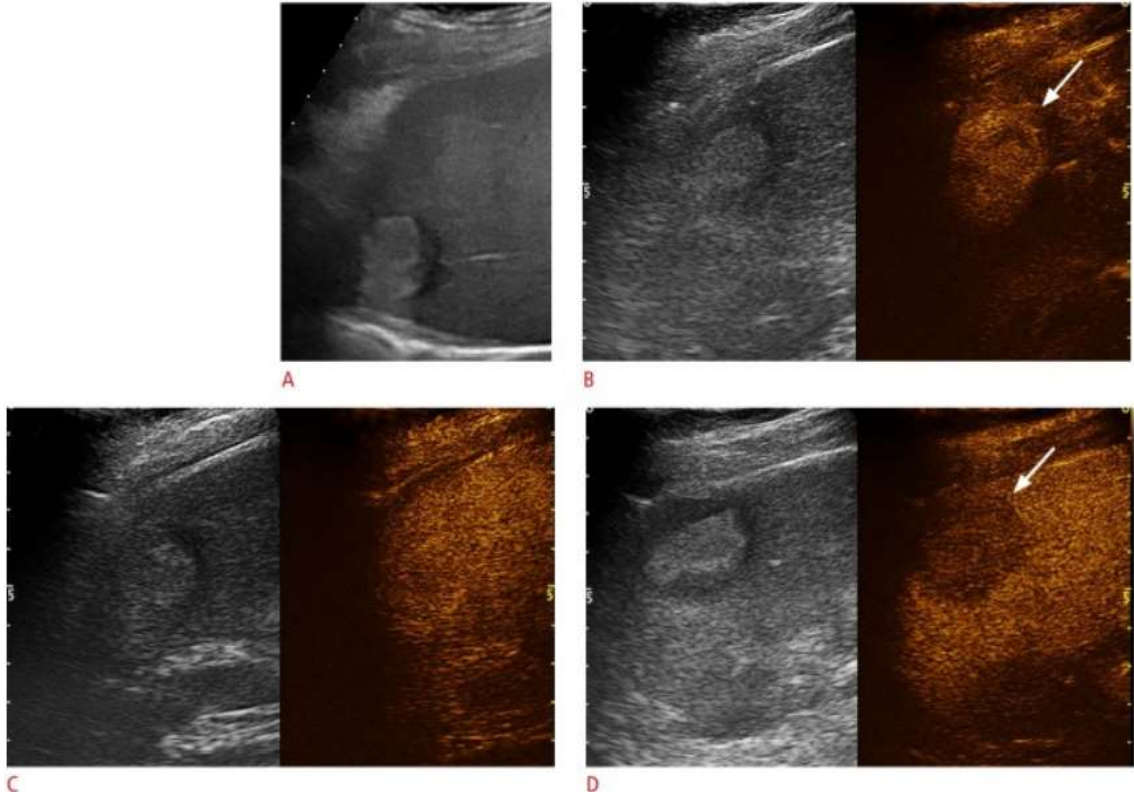
Tarama: HSK'nın erken evrede tanınması küratif tedavilere olanak vermekte ve sağkalımı uzatmaktadır. Yüksek riskli hastalarda taramada görüntüleme yöntemleri ve serolojik testler kullanılır. En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi USG olup duyarlılığı %58-89 özgüllüğü %90'ın üstündedir [65]. Taramada USG kullanımının noninvaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması gibi avantajları var iken deneyim gerektirmesi, siroz hastalarında karaciğer heterojenitesinin küçük tümörlerin saptanmasını zorlaştırması ve USG ile karaciğerin tamamının her zaman görüntülenmesinin mümkün olmaması gibi dezavantajları da mevcuttur[66]. BT ve MRG yüksek yanlış pozitiflik, radyasyon maruziyeti, kontrast maddeye karşı alejik reaksiyon riski ve nefrotoksisite, beyinde gadolinyum birikmesi ve pahalı oluşu gibi dezavantajları nedeniyle rutin taramada önerilmez. Ancak USG'nin yetersiz kaldığı seçilmiş hasta grubunda alternatif olarak kullanılabilir [65, 66].

Tümör Belirteci: AFP taramada en sık kullanılan biyobelirteçtir. Değeri 20-100 ng/mL olarak alındığında yüksek duyarlılık (%61), düşük özgüllüğe (%86) sahip iken, 200 olarak alındığında duyarlılık düşerken (%49) özgüllük artmaktadır (%98)[67] USG ile AFP kombinasyonunun tanıya katkısı düşük iken yanlış pozitif sonuçları artırmaktadır [67]. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL, European Association for the Study of the Liver) kılavuzu yüksek riskli hastalarda taramanın 6 ayda 1 USG ile yapılmasını önerirken, AASLD kılavuzu 6 ayda 1 USG veya USG+AFP kombinasyonunu önermektedir[68]. HSK'nın erken tanısında kullanılmak üzere araştırılan de-gama-karboksi protrombin (DCP), vitamin K antagonisti-II ile uyarılan protein (PIVKA II), glikolize AFP'nin total AFP'ye oranı (L3 fraksiyonu), alfa-fukosidaz ve glipikan gibi serolojik testler olsa da bunların hiçbirisi HSK taraması için önerilmez [69].

2.3.1.6 Hepatosellüler Karsinom Tanısında Görüntüleme

USG: Ultrasonografi kronik karaciğer hastalarının takibinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Serum AFP değeri ile birlikte 4-6 ayda bir tekrarlanır [70]. HSK'nin USG görünümü değişken ve nonspesifiktir. Küçük tümörler (<3 cm) genellikle homojen hipoekoiktir. Bu hipoekoik görünüm ile sirotik karaciğerdeki

rejeneratif veya displastik nodüller ile karışabilir. Büyük tümörler genellikle heterojen ve miks ekojenitededir. Patolojideki fibröz kapsülle uyumlu periferik hipoekoik rim görülebilir. Ayrıca hipoekoik halosu olan hedef görünümü, tümör içinde farklı ekojenitelerden oluşan mozaik patern, lateral gölgelenme diğer bulgulardır[71]. Tümör, yağ depozisyonuna bağlı olarak belirgin hiperekojen olup, hemanjioma benzer görünüm oluşturabilir[71]. Transplantasyon öncesinde geniş bir seride (200 hasta) yapılan USG çalışmasında, sirotik hastalarda HSK saptama duyarlılığı %20,5 ; özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur[72]. Doppler USG’de tümör içinde sürekli veya pulsatil akım saptanması tanıda yardımcıdır. Ancak diğer vasküler lezyonlardan ayırıcı tanısı güçtür. Portal ven trombozunun gösterilmesinde de Doppler USG kullanılabilir. USG kontrast maddeleri ile yapılan çalışmalar, HSK saptama duyarlılığının arttığını göstermektedir [73]. Şekil 2.2 de karaciğer siroz zemininde HSK tanılı hastaya yapılan kontrastlı USG görüntüsünde karaciğer segment 6 da çevresel hipoekoik rim bulunan 4 cm çapında hiperekoik lezyon görülmekte (A), sülfür heksaflorid enjeksiyonu sonrası arteriel fazda belirgin hipervaskülarizasyon(B), enjeksiyondan 240 saniye sonra ise wash-out izlenmekte(D)

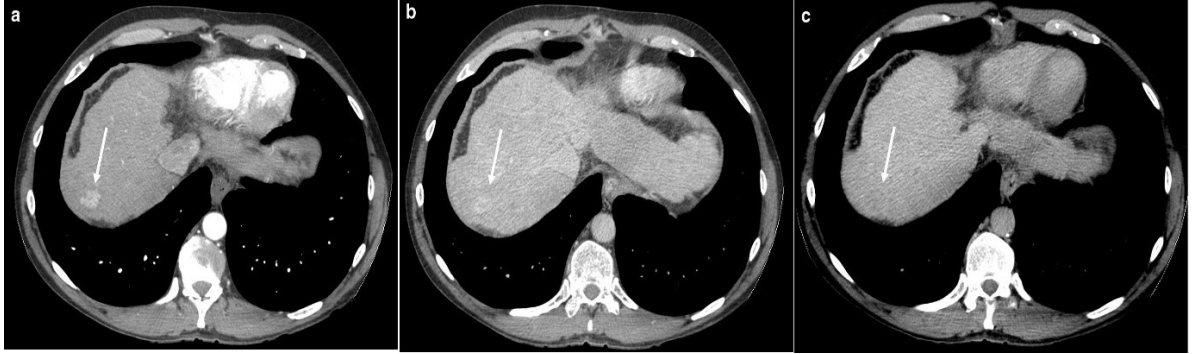


Şekil 2.2: Kontrastlı USG ile HSK görüntülenmesi[74]

BT: Arteriyel (geç arteriyel), portal ve geç faz (3-5 dk) görüntüleri içeren BT incelemesi HSK tanısında önemli bir yere sahiptir[75, 76]. Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) HSK ile ilgili kılavuzlarında siroz hastalarında 2 cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya MR'de tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanan, portal veya geç fazda kontrast yıkanması gösteren) bulunan lezyonlarda biyopsiye gerek kalmaksızın HSK tanısının konulabileceği belirtilmiştir [69]. Boyutları 1-2 cm olan nodüllerde ise biyopsi olmaksızın HSK tanısı için BT ve MR'nin her ikisinde de tipik görüntüleme özellikleri bulunmalıdır[69]. HSK'lar genellikle arteriyel fazda diffüz homojen veya heterojen hiperdenstir. Diffüz homojen kontrast tutan lezyonlar genellikle 3 cm'den küçük HSK'lerdir. Arteriyel artmış vaskülarite ve portal fazda hızlı yıkanma trabeküler veya psödoglandüler HSK'nin özelliği olup, bunlar genellikle orta derecede differansiye tümörlerdir. Nadiren displastik veya rejeneratif nodüllerde de arteriyel fazda hipervaskülarite saptanabilmektedir [77]. Ancak portal veya geç fazda kontrast yıkanması olmaması HSK'den ayırıcı tanıda önemlidir. Hastaların %10'unda HSK arteriyel fazda hipodensdir. Bunlar çoğunlukla küçük, iyi diferansiye tümörlerdir (erken HSK). Ekspansil tip HSK'lerdeki tipik özellikler tümör kapsülü ve internal mozaik paterndir Patolojide makroskopik kapsülü bulunan lezyonların %70-80'inde BT'de kapsül saptanabilmektedir. BT'de kapsül hipodens görünümde olup, geç fazda kontrast tutar. Olguların %33-48'inde portal veya hepatik venöz invazyon vardır. Bu, daha çok infiltratif tip HSK'de görülmektedir. HSK'ler portal venlerin içine doğru büyüyüp, tümör trombusü oluşturma eğilimindedir [77].

Büyük HSK'lerin komşuluğunda sıklıkla küçük satellit nodüller görülmektedir. Bunlar intrahepatik metastazlar olup, portal venler yoluyla yayılmaktadır. İntrahepatik metastazlar daha ileri evreyi gösterdiği gibi, bu hastalarda prognoz da daha kötüdür[78]. Bazen HSK lezyonları multifokal veya karaciğeri diffüz infiltre etmiş şekilde de görülebilir[79]. HSK histolojik tümör evresine ve altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişik vaskülarite paternleri gösterebilir. Büyük tümörlerin sınırları küçük tümörlere oranla daha belirgindir. BT'de erken arteriyel fazda lezyonun arteriyel yapısı daha ayrıntılı değerlendirilebilirken geç arteriyel fazda lezyonun sınırları daha net görülmektedir[79].

Şekil 2.3 de alkolik siroz tanılı hastanın KC segment 7’de arteriyel fazda yoğun kontrastlanan lezyonu (a), portal venöz fazda belirgin washout yok(b) ve geç görüntülerde wash-outa uğruyor(c)[80].



Şekil 2.3. Kontrastlı BT’de HSK tanısı

HSK’nin BT ile değerlendirilmesinde 3 ya da 4 fazlı dinamik inceleme önerilmektedir. Çünkü; bazı hipovasküler HSK’ler portal fazda arteriyel faza göre daha iyi görülebilmektedir. Portal-venöz faz; varis-şantlar, tümör trombüsü varlığı veya lezyonun venöz yapılarla ilişkisi invazyon varlığı değerlendirilebilir. Ayrıca parankime göre dens görünümde olan rejenerasyon nodüllerinin arteriyel fazda kontrastlanan HSK lezyonundan ayırt edilmesi için de kontrastsız görüntüler gereklidir. Bir başka husus ise tümörün fibröz kapsülü kontrastsız görüntülerde çevre parankime göre hipodens olup, arteriyel safhada kontrastlanması belirgin değildir. Portal ve geç fazda yavaş ve devamlı tarzda kontrast tutar. Geç fazda fibröz kapsülde kontrastlanma mevcuttur. Bu yüzden fibröz kapsülü en iyi değerlendirmesi geç faz görüntülerle olmaktadır [81, 82].

MRG: Klasik HSK, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülmektedir. HSK'da izlenen T2 hiperintensitesi displastik nodüllerden ayrımda faydalı bir bulgudur. Arteriyel fazda kontrastlanma neoanjiyogenezi temsil eder. Yıkama etkisi çevre karaciğer parankimine göre hipointensite şeklinde izlenmekte olup lezyonda ekstrasellüler volüm azalması, hızlı venöz drenaj ve azalmış portal beslenmeye bağlı olarak gelişir[83]. Kapsül görünümü, HSK'ların yaklaşık %80'inde görülmekte olup, lezyondaki azalmış portal beslenmeye ikincil olarak geç faz görüntülemelerde görülmektedir. Histolojik olarak sıkıştırılmış bitişik karaciğer parankiminden oluşan bir psödokapsüle karşılık gelmektedir. Çevresel kontrastlanma, tümörün kendisinin kontrastlanmasından sonra görülen periferik parankimal kontrastlanma olup kontrast maddenin drenaj sinüsleri ve portal venüller yoluyla çevre sinüzoidlere ulaşmasına bağlı oluşur. Lezyonda demirden korunmuş alan bulgusu, siderotik bir nodül içerisinde demir içermeyen HSK odağını göstermektedir[84]. Lezyonda yağ izlenmesi, faz dışı görüntülerde faz içi görüntülere göre hipointensite şeklinde saptanır. Mozaik patern, hemoraji, arteriyovenöz şant, fibrozis ve nekroz alanları içeren nodüller alanlar şeklinde izlenir. Nodül içinde nodül görünümü, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli nodül içinde hafif yükselmiş sinyalli alan şeklinde izlenir[83]. Geçiş fazı ve hepatobiliyer faz hipointensitesi, hepatobiliyer kontrast maddelerle gerçekleştirilen incelemelerde saptanır. Hepatobiliyer kontrast maddelerin özellikle displastik nodül ile HSK ayrımında yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [85]. Sirotik karaciğerde hepatobiliyer fazda hipointens lezyon HSK'yı desteklerken, benign sirotik lezyonlar genellikle izointens ya da hiperintensdir. Ancak bazı erken HSK lezyonlarının hepatobiliyer fazda izointens ya da hiperintens, bazı yüksek gradeli displastik nodüllerin ise hipointens olabildiği unutulmamalıdır[86]. Tümör trombüsü, HSK'nın lümen içerisini invaze etmesiyle genişlemiş damarın içerisinde tümörle benzer sinyal özelliklerine sahip sinyal değişiklikleri şeklinde izlenir (Tablo 2.4) [87].

Tablo 2.4. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında değerlendirilebilen özellikler [88]

MRG sekansları	HSK görüntüleme özellikleri
T2 ağırlıklı görüntüler	Genellikle hiperintens görülür.
T1 faz-içi ve faz-dışı görüntüler	Lezyon içinde mikroskopik yağ (faz-dışı düşük sinyal) veya demir (faz-içi düşük sinyal) görülür.
Kontrast öncesi yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler	Makroskopik yağ ve kan ürünlerinin varlığını gösterir. Lokorejyonel tedavilerden sonra hiperintensite koagülasyon nekrozunu gösterir.
Dinamik geç arteryel faz	Kontrastlanma görülür.
Dinamik portal venöz faz	Yıkanma ve kapsül görünümü görülür.
Dinamik geç faz	Yıkanma ve kapsül görünümü görülür
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme	Kısıtlanmış difüzyon görülür. Lezyon saptanmasını kolaylaştırır.
Çıkarma görüntüleri	Kontrast öncesi T1 görüntülerde hiperintens görülen nodüllerin kontrastlanmasını gösterir. Özellikle kan ürünleri içeren lezyonlarda ve lokorejyonel tedavi sonrası değerlendirmede faydalıdır.
Multiplanar görüntüleme	HSK'yı kitle benzeri lezyonlardan veya karaciğer dışı lezyonlardan ayırt etmeye yardımcı olur.
Hepatobiliyer faz	Genellikle hipointens görülür.

MRG: manyetik rezonans görüntüleme, **HSK:** hepatosellüler karsinom.

Boyutları 2 cm'den küçük küçük, erken dönem HSK'ların görüntüleme bulguları bazen displastik nodüllerle karışabilir. Histopatolojik olarak bu ayrım stromal invazyon varlığıyla yapılabilmektedir. Radyolojik olarak ise, HSK'lar T2'de sinyal intensitesinin daha yüksek olması, arteryel fazda parankime göre izo-hipointens kontrastlanma ve geç fazda wash-out göstermeleriyle ayrılırlar[89]. İleri evre HSK'lar ise metastaz oluşturma ve vasküler yapıları invaze etme eğiliminde olan malign tümörlerdir. Değişken görüntüleme bulgularına sahiptirler. Sıklıkla, mozaik patern gösterirler. Ana görüntüleme bulguları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite, arteryel fazda kontrastlanma, geç ya da

portal venöz fazda yıkanma, geç fazda nodül çevresinde kapsül ya da yalancı kapsül görünümüdür[79]. Hepatosellüler karsinom büyüme paternine göre soliter nodüler tip, multifokal tip ve diffüz patern gösteren tip olarak sınıflandırılmaktadır. Soliter nodüler tip kapsüle sahip iyi sınırlı ve daha iyi prognozludur. Olguların %50'sinde görülür. Multifokal tip birden fazla segmentte nodüller ile karakterizedir. Diffüz patern ise geniş alana yayımlı, heterojen yapıda değişik derecelerde kontrastlanan alanlar barındıran, genellikle geç faz hipointensite alanları içeren ve vasküler invazyon saptanan tiptir [84].

Fibrolamellar hepatosellüler Karsinom görüntüleme bulguları: Hepatosellüler karsinomun hepatit veya siroz ile ilişkili olmayan varyantıdır[90]. Olguların sadece %20'sinde kronik karaciğer hastalığı bulunur. Çoğunlukla genç erişkinlerde görülür ve olgularda ele gelen kitle veya karın ağrısı görülür. Tek, büyük (>10cm), iyi sınırlı kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Görüntüleme bulguları fokal nodüler hiperplazi, sklerozan hemanjiyom, metastaz, kolanjiokarsinom veya hepatik adenoma benzerlik gösterebilmektedir[90]. MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens veya hiperintens görülürler. %35-68 oranında santral kalsifikasyon gösterirler. %20-71 oranında santral skarları bulunabilir. Santral skar T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olup geç kontrastlı serilerde değişen oranda kontrastlanma gösterebilir [91].

MRG ile HSK tanısında iki farklı tipte Gadolinyum bazlı kontrast madde kullanılabilir: hücre dışı kontrast maddeler (ekstrasellüler kontrast madde) ve hepatobiliyer kontrast maddeler. Her ikisi de uygun kriterler sağlanırsa yüksek özgüllükte HSK tanısına izin verir. Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde ekstrasellüler yada hepatobiliyer kontrast maddelerle gerçekleştirilen MRG'nin HSK tanısında BT'ye göre duyarlılığının daha fazla olduğu belirtilmiştir [92]. Bununla birlikte AASLD, benzer performans özellikleri nedeniyle HSK hastalarının tanısall değerlendirilmesinde çok fazlı BT veya çok fazlı MRG önermektedir[93, 94]. European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) ve American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kılavuzları tarafından, HSK'da MRG'nin ana endikasyonları tablo 2.5'te özetlenmiştir[94, 95].

Tablo 2.5. Hepatosellüler karsinomda manyetik rezonans görüntülemenin ana endikasyonları [94, 95]

1-Ultrasonografide 1 cm'den büyük nodüller tanımlanması
2-Ortotopik karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalar
3-Bilgisayarlı tomografide nodülün görüntüleme özellikleri tanısal olmadığında
4-Bilgisayarlı tomografide kullanılan iyotlu kontrast maddeye karşı alerji öyküsü
5-Lokorejyonel tedavi sonrası

LI-RADS (Liver İmaging Reporting and Data System): Sirotik hastaların taraması sırasında ortak bir rapor dili oluşturabilmek amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ilk olarak 2011'de LI-RADS'ı yayınlamıştır. Daha sonra 2014, 2017 ve 2018'de yeniden düzenlenmiştir. Buna göre lezyonlar beş esas kategoriye ayrılmıştır; kategori 1 (kesinlikle benign), kategori 2 (olasılıkla benign), kategori 3 (orta olasılıkla HSK), kategori 4 (olasılıkla HSK), kategori 5 (kesinlikle HSK). Son versiyonda olasılıkla malign, ancak HSK için spesifik olmayanlar LR-M, venöz tümör trombüsü olanlar LR-5V olarak sınıflandırılmıştır [41]. Eşik büyüme olarak kabul edilen tanımlama ise; ≤ 6 ay içerisinde $\geq \%50$ büyüme veya > 6 ay sürede $\geq \%100$ büyümedir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. LI-RADS sınıflandırması klinik sonuçları ve HSK Olasılıkları[41]

• LR-1: Kesinlikle benign (%0)
• LR-2: Olasılıkla benign (%13)
• LR-3: Orta düzeyde malignite olasılığı (%38)
• LR-4: Olasılıkla HSK (%74)
• LR-5: Kesinlikle HSK (%94)
• LR-TIV: Ven içinde Tümör
• LR-M: HSK dışında malign lezyon (%36)
• LR-NC: Kategorize edilemez (Görüntü kalitesinin yetersiz veya görüntülerin eksik olması sebebi)

Bu sınıflamada malignite ve HSK tanısına yardımcı olan bulgular da tanımlanmıştır. Malignite tanısında yardımcı bulgular, T2A sekansta hafif-orta

hiperintensite, difüzyon kısıtlılığı, hepatobiliyer fazda hipointensite, lezyon içi kan ürünleri, lezyonda demirden korunma, lezyonda yağdan korunma, eşik değerinden daha az büyümedir. HSK tanısı için yardımcı bulgular, rim boyanma, lezyon çevresi halo kontrastlanma (koronal), mozaik patern, nodül içinde nodül görünümü, lezyon içinde yağ varlığıdır[96, 97]. Tablo 2.7’de lezyon boyutu ve kontrastlanma paterninin LI-RADS skoru ile ilişkisi gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada, sirotik hastalara USG taraması yapılmış olup yeni saptanan ve boyutu 20 mm ve altında olan lezyonlarda MRG yapıldığında HSK’yi tanımlamada, kategori 4, en az kategori 5 kadar başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada kategori 4 ve 5 birlikte değerlendirmeye tabi tutulduğunda HSK tanısında duyarlılık %65, özgüllük %96, pozitif prediktif değeri %97, negatif prediktif değeri %60 olmaktadır, ancak bu çalışmada kategori 3 lezyonlarda %69 gibi yüksek oranda HSK saptanmıştır[98].

Tablo 2.7. LI-RADS (Liver imaging reporting and data system)[41]

			Arteriyel fazda hipo veya izodens/intens		Arteriyel fazda hiperdens /intens		
Lezyon Boyutu			<20	≥ 20	<10	10-19	≥ 20
Diğer Özellikler	Önemli	Hiç	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
		1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/5	LR-5
		≥2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

18F-FDG PET/BT: 18F-FDG PET/BT HSK hastalarında metastaz tespitinde daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte HSK primer lezyonunun tanısında yeterince katkı sağlamamaktadır. Yapılan çalışmalarda HSK primer tanısında FDG PET/BT’nin duyarlılığı %50-70 arasında bulunmuştur[99, 100]. PET incelemesi iyi diferansiye HSK’leri yakalamada duyarlılığı düşük olduğundan tanıda pek tercih edilmez. Az diferansiye ve yüksek evreli HSK’larda ise duyarlılığı daha yüksek olarak izlenir[100]. Nüks ve uzak metastaz tanısında ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermekte olup, yapılan bir meta analizde nüks ve uzak metastaz tanısında %64 duyarlılık ve %95 özgüllük gösterilmiştir[101]. Ancak primer HSK tanısında

PET/BT'nin rolü hala sınırlıdır. Dolayısıyla bu durum Primer HSK tanısında yeni PET/BT ajanları arayışına neden olmuştur.

18F/11C-Kolin PET/BT: 18F veya 11C ile işaretli kolin bileşiği de HSK tanısında araştırılan PET ajanlarından. Yapılan bir metaanalizde Primer HSK hastalarında hem FDG PET/BT hem 18F/11C-Kolin PET/BT çekimi yapıp diyagnostik değerlendirildiğinde kolin PET/BT nin lezyon saptamadaki doğruluğu %84 olarak bulunmuştur[100]. Ayrıca bu çalışmada iyi diferansiye HCC hastalarında Kolin PET/BT nin FDG PET/BT ye göre daha yüksek duyarlılığa ulaştığı, az diferansiye HSK hastalarında ise FDG PET/BT'nin daha yüksek duyarlılığa ulaştığı görülmüştür[100].

68Ga-PSMA PET/BT: Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) esasen malign prostat epitelinde ekspresyon gösteren bir reseptör olup prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlanan bir PET/BT ajanıdır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar PSMA reseptörünün HSK, berrak hücreli böbrek kanseri, glioblastoma, meme kanseri mide kanseri gibi neovaskülarizasyon ve anjiyogenezis gösteren malignitelerde de görüldüğünü gösterilmiştir[102]. Aynı zamanda HSK tanılı hastalarda PSMA PET/BT pozitifliği ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir[103]. Yapılan bir prospektif çalışmada HSK tanısında metastazları saptamada ve hasta tedavi yönetiminde 68Ga-PSMA PET/BT nin kontrastlı BT ye göre daha fazla katkı sağladığı bildirilmiştir[104].

68Ga-FAPI PET/BT: FAPI, kanser ilişkili fibroblastlardan (CAF) eksprese edilen bir yüzey integral membran proteindir. Radyoaktif bir element olan Ga68 ile peptit aracılı işaretlenip PET/BT görüntülemesinde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok kanser türünde, özellikle epitelyal kanserlerde ve desmoplazi içeriği yüksek olan kanserlerde yüksek duyarlılıkla tümör görüntülemesi sağlar. HSK tanısında ve evrelemesinde 68Ga-FAPI PET/BT ile yapılan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Shi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 68Ga-FAPI PET/BT karaciğerde malignite kuşkulu nodüllerde yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir[105] .

2.3.1.7 Hepatosellüler Karsinom Evrelemesi

HSK tanısı alan hastalarda evrelemenin amacı, en uygun tedavi şeklini planlamaya yardımcı olmak ve hastaları prognoz ve sağkalım beklentilerine göre farklı gruplara ayırmaktır. Her bir aşamadaki hasta grubu, diğer aşamalardaki hastalardan açıkça farklı olan ve homojen bir prognoz ve sağkalım beklentisine sahip olmalıdır. Bu aşamada HSK, diğer kanser türlerinden ayrı değerlendirilmelidir[106]. Çünkü sağkalım, ağırlıklı olarak tümörün biyolojik tipine değil, aynı zamanda, altta yatan karaciğer fonksiyonuna da bağlıdır. Karaciğer fonksiyonu açısından önemli bir husus da karaciğer nakli dışında, HSK tedavisi için yapılan çoğu tedavi seçeneğinin, mevcut karaciğer fonksiyonunda bir azalmaya neden olmasıdır [106]. Dünya genelinde fikir birliği sağlanmış bir evreleme sistemi yoktur. HSK için şu anda mevcut olan evreleme sistemleri içerisinde temel olarak kullanılanlar şunlardır: Patolojik Tümör Nod Metastaz (pTNM), Okuda evrelemesi, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) ve Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)[106].

2.3.1.7.1. Patolojik Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi

HSK için kullanılan pTNM evreleme sistemi, diğer katı tümörler için kullanılan sisteme benzerdir ve bu nedenle, hastalardaki karaciğer fonksiyonu bu evrelemede göz önüne alınmadığından klinik kullanımı ve doğruluğu sınırlıdır. Bu nedenle, HSK için lokal tedaviler, hepatik rezeksiyon gibi karaciğerin normal parankim miktarını da etkileyen tedavi uygulanan hastalarda pTNM evrelemesi sağkalımı doğru bir şekilde tahmin edememektedir. HSK için kullanılan pTNM evrelemesi tablo 2.8. de gösterilmiştir[107].

Tablo 2.8.: pTNM Evreleme Sistemi[107]

Kategori	Tanım
T	Primer tümör boyutu, sayısı ya da yeri
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1a	<2 cm damar invazyonu var/yok soliter tümör
T1b	>2 cm damar invazyonu yok
T2	>2 cm damar invazyonu olan soliter tümör veya en büyük çapı <5 cm çok sayıda tümör
T3	En az bir çapı >5 cm çok sayıda tümör
T4	Portal veya hepatik venin ana dallarını invaze eden tümör veya safra kesesi dışında komşu organların invazyonu
N	Lenf nodu tutulumu
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Lenf nodu metastazı mevcut
M	Metastaz varlığı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
EVRE	TNM Kategorilerine göre evre
EVRE IA	T1a N0 M0
EVRE IB	T1b N0 M0
EVRE II	T2 N0 M0
EVRE IIIA	T3 N0 M0
EVRE IIIB	T4 N0 M0
EVRE IVA	Herhangi bir T, N1 M0
EVRE IV B	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.3.1.7.2. Okuda Evreleme Sistemi

Hem tümör boyutu ile ilgili (%50'den az veya fazla karaciğer tutulumu) parametreleri hem de karaciğerin fonksiyonel durumu (albümin, asit, bilirubin) ile ilgili parametreleri içerir. Erken ve ara evre hastalıkta doğruluk ve prognoz tayininde çok etkin olmamakla birlikte ileri evre hastalıkta etkinliği daha yüksektir[106]. Dezavantajı ise Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz durumunun değerlendirilmemesi, dolayısıyla cerrahi planlanan hastalarda yetersiz kalmasıdır[108]. HSK için kullanılan Okuda evrelemesi tablo 2.9' da gösterilmiştir.

Tablo 2.9.: Okuda Evreleme Sistemi[108]

Klinik parametreler	Cut-off değerleri	Puan
Tümör boyutu	%50 üzeri	1
	%50 altı	0
Assit	Var	1
	Yok	0
Serum albümin(mg/dL)	≥ 3	0
	< 3	1
Serum total bilirubin	≥ 3	1
	< 3	0
EVRE	TOPLAM PUAN	
I	0	
II	1-2	
III	3-4	

2.3.1.7.3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru

CLIP skoru İtalyan araştırmacılar tarafından ilk olarak 1998'de uygulanmaya başlayan bir evreleme yöntemidir. Bu evrelemede hastaların Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP düzeyi ve portal ven trombozu olup olmamasını değerlendirilerek prognozu tanımlar[109]. CLIP skorlama sisteminin pTNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir [109]. Özellikle Okuda evre 2' de tanımlanan ancak prognoz tayini yetersiz olan hasta grubunda prognoz öngörmede

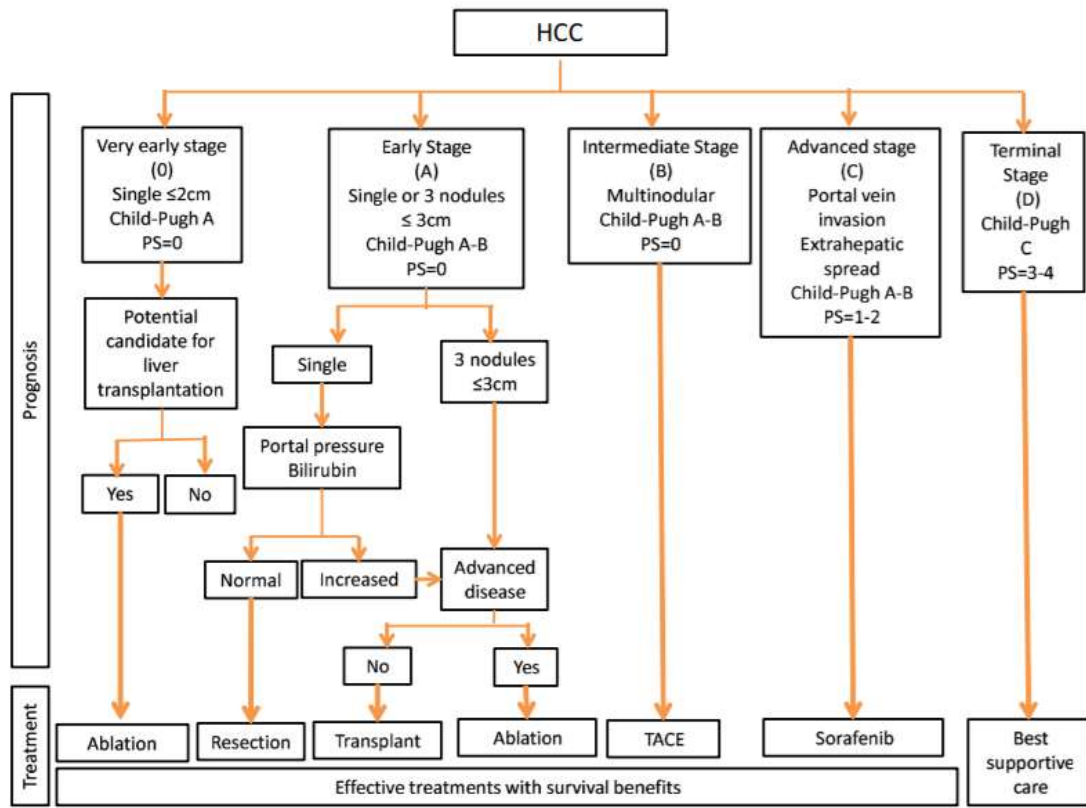
daha yüksek doğruluk göstermiş, ayrıca cerrahi rezeksiyon gibi radikal tedavi adayı hastaların prognozunda ön plana çıkmıştır[110]. HSK için kullanılan CLIP skorlaması tablo 2.10’da gösterilmiştir.

Tablo 2.10: CLIP Evreleme Sistemi

Değerler	0	1	2
Child-Pugh Sınıfı	A	B	C
Tümör morfolojisi	Tek nodul ve alanın %50’den azını kaplıyor	Multiple nodül ve alanın %50’den azını kaplıyor	Masif veya alanın %50’den fazlasını kaplıyor
AFP (ng/mL)	400 altı	400 üzeri	
Portal Ven Trombozu	Hayır	Evet	

2.3.1.7.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme Sistemi

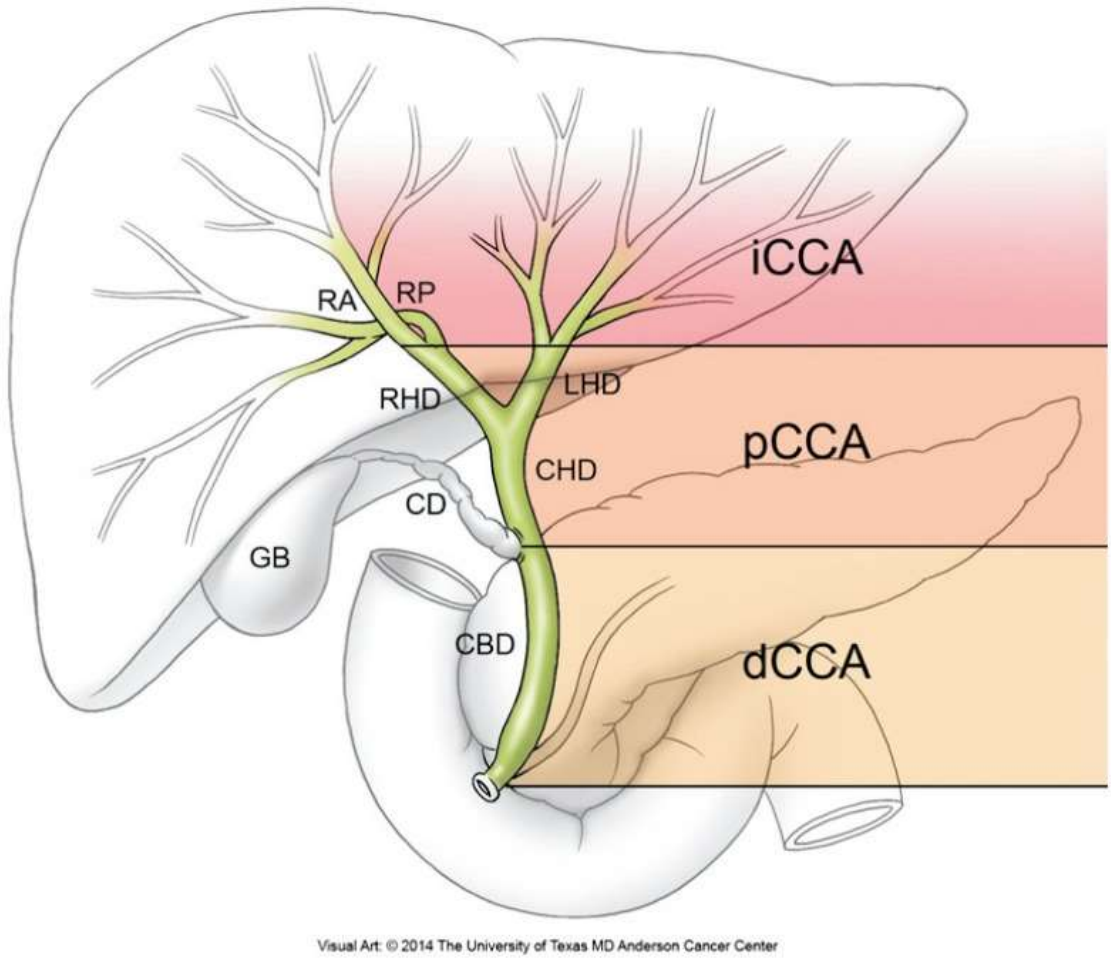
HSK evrelemesi için günümüzde evreleme sistemleri arasında en çok tercih edilen sistem BCLC sistemidir BCLC evreleme sisteminde primer tümör yükü, karaciğer fonksiyonları ve hastanın performans durumu birlikte değerlendirilerek hastaların prognozu ve sağkalım süreleri, evreleriyle uyumlu olacak şekilde belirlenebilmektedir [111]. BCLC evreleme sistemi hastalık prognoz için tüm kriterleri karşılayan ilk evreleme sistemidir. AASLD kılavuzu HSK’lı hastaların değerlendirilmesinde BCLC evrelemesini önermektedir[110]. BCLC evreleme sistemi performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ölçeğini kullanmaktadır. Bunun dışında Child Pugh skoru, radyolojik tümör yayılımı bulguları (primer tümör boyut ve sayısı, damar invazyonu, lenf nodu tutulumu, KC dışı metastaz) değerlendirilmektedir. BCLC sınıflandırması, HSK hastalarını bu prognostik parametrelere göre 5 evreye (0, A, B, C ve D olmak üzere) ayırır (Şekil 2.4.). Evreye göre tedavi önerileri sunmakta olup böylece hem prognostik öngörü sağlar hem de tedavi kararı hakkında yol gösterir[110]. Tedavi seçiminde, bilirubin düzeyi, portal hipertansiyon veya semptom varlığı/performance durumu (ECOG) vb tedavi sonucu etkileyen değişkenler rol oynamaktadır. HSK olgularında BCLC sistemine göre doğru evreleme oranları ekstrasellüler kontrast ajan kullanılarak gerçekleştirilen MRG’de %59 hepatobiliyer kontrastlı MRG’de %92 olarak bildirilmiştir[112].



Şekil 2.4.: BCLC Evreleme Sistemi[113]

2.3.2 İntrahepatik Kolanjiyokarsinom

Kolanjiokarsinom karaciğerin en sık 2.primer malignitesi ve safra yolları epitelinin en sık görülen malignitesidir[114]. İntrahepatik kolanjiyokarsinom (İKK), perihiler kolanjiyokarsinom ve distal kolanjiyokarsinom olarak temel 3 sınıfa ayrılır (Şekil 2.5.). Perihiler kolanjiyokarsinom ve distal kolanjiyokarsinom daha önce ekstrahepatik kolanjiyokarsinom olarak tek sınıfa girmektedir. Ancak tümör biyolojileri ve farklı tedavi yönetimi nedeniyle ayrı sınıflandırılmıştır. İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar tüm kolanjiyokarsinomların %20'sini oluşturmaktadır [115].



Şekil 2.5. Kolanjiyokarsinom sınıflandırılması[115]

(İKK: intrahepatik kolanjiokarsinom, PhKK: perihiler kolanjiokarsinom, DKK: distal kolanjiokarsinom, RA: sağ anterior segmental duktus, RP: sağ posterior segmental duktus, RHD: sağ hepatik duktus, LHD: sol hepatik duktus, KHD: koledok kanalı, DS: duktus sistikus, SK: safra kesesi)

2.3.2.1 Kolanjiyokarsinom İnsidansı

Otopsi istatistiklerine göre kolanjiokarsinom insidansı %0,01 ile %0,5 arasındadır. ABD’de insidansı 1/100.000 olup yılda yaklaşık 3000 yeni hasta kolanjiyokarsinom tanısı almaktadır. Dünya genelinde insidansı ise 0,5-2/100.000’dir. Erken evrede cerrahi rezeksiyon hastalar için küratif olabilmektedir. Ancak tanı anında unrezektable olan hastalarda prognoz kötü seyretmekte ve 1 yıllık sağkalım %53, 5 yıllık sağkalım ise %5’in altındadır. Batılı ülkelerde kolanjiyokarsinom daha az sıklıkta görülmekte ve tüm kanserlerin %2 sinden daha azını oluşturmaktadır. İnsidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yaşla beraber görülmek sıklığı artar, hastaların çoğunluğu 65 yaş üstü tanı almakta olup en sık 7.dekatta görülür. Kolanjiyokarsinom 40 yaşından önce oldukça nadir görülmektedir. Erken görülen hastalarda ise genellikle konjenital safra yolu kistleri zemininde gelişir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir (E/K:1,2-1,5). Son 20-30 yılda yapılan çalışmalar dünya genelinde intrahepatik kolanjiyokarsinom insidansında ve mortalitesinde artış olduğunu, ekstrahepatik kolanjiyokarsinom insidansında ve mortalitesinde ise azalma olduğunu bildirmektedir[116-118].

2.3.2.2 Kolanjiyokarsinom Etiyolojisi

Kolanjiyokarsinom için bilinen risk faktörleri safra kanalı kistleri, paraziter enfeksiyonlar, primer sklerozan kolanjit, hepatolitiazis, toksinlerdir. Diğer potansiyel risk faktörleri ise inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Hepatit B ve C, KC sirozu, diyabet, obezite, alkol, sigara, genetik polimorfizm ve thorotrast maruziyetidir[119]. Thorotrast 1930-1960 yılları arasında kullanılan ve birçok gastrointestinal sistem malignitesinin gelişiminde rol oynayan bir kontrast maddesidir[120].

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK): PSK intra ve ekstrahepatik safra yollarının striktürü ile seyreden otoimmün bir hastalık olup kolanjiyokarsinom gelişimi açısından doğrulanmış bir risk faktörüdür. Safra yollarının enflamasyonu biliyer epitel proliferasyonuna, endojen mutajenlerin üretimine ve biliyer staz ile karsinogenetik mekanizmaların aktivasyonuna neden olur[121].

Parazitler: Hepatobiliyer sistemi etkileyen *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) ve *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*) özellikle Güneydoğu Asya’da görülen ve

kolanjiyokarsinom gelişimine neden olduğu doğrulanmış parazitler etkenlerdir. Memelilerin safra yollarına, nadiren de safra kesesi ve pankreatik kanalına yerleşen trematod türü parazitlerdir. Safra yolları epitelinde kronik irritasyon ve inflamasyona neden olarak kolanjiyokarsinom gelişimine neden [122].

Hepatolitiazis: Kronik intrahepatik taş ile kolanjiyokarsinom gelişimi arasında doğrulanmış bir ilişki bulunmaktadır. Batı toplumlarında daha nadir olmakla birlikte özellikle Güneydoğu Asya’da daha sık görülür. Ayrıca *Clonorchis sinensis* ve *Ascaris lumbricoides* cinsi parazitler de hepatolitiazise neden olabilir[123].

Fibrokistik Hastalık: Konjenital safra yolları hastalıkları bulunan hastalarda (Caroli, konjenital hepatik fibrozis, koledok kistleri) kolanjiyokarsinom gelişim riskini arttırmaktadır. Safra stazı nedeniyle kronik irritasyon ve kronik inflamasyon etkisi ile karsinom gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Bu hastalarda ortalama kolanjiyokarsinom gelişme yaşı 32 olarak bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş hastalarda kolanjiyokarsinom gelişim insidansı %28’dir[124, 125]

Kronik Karaciğer Hastalığı: Karaciğer sirozu (etiyojiden bağımsız olarak), Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları İKK gelişimi için gösterilen risk faktörlerindendir[126, 127].

Genetik Faktörler: Yapılan genetik çalışmalar, genetik polimorfizmin kolanjiyokarsinom gelişiminde rol adlığını göstermiştir. DNA tamiri, enflamasyon, pro-onkojen, antikarsinojenik enzimleri kodlayan p53, APC, Bcl-2 gibi genlerdeki mutasyonlar safra yolları malignitelerinde gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar İKK’larda CK7, CK19 ve BerEP4 ekspresyonu göstermiştir[128, 129].

2.3.2.3 Kolanjiyokarsinom Klinik Belirtileri

Hastaların çoğunluğu 50-70 yaş arasındadır. Klinik bulgular çoğunlukla tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Hastaların %90’dan fazlasında ilk bulgu sarılık olup safra yolları obstrüksiyonuna bağlı gelişmektedir. Safra yolu kaynaklı tümörler genellikle daha küçük boyutlarda iken bulgu vermeye başlar[130]. Bu hastalarda hiperbilirubinemiye bağlı olarak ciltte sararma, kuruluk, kaşıntı, koyu renkli idrar görülebilir. Tıkanma sarılığına neden olmayan tümörler ise daha geç bulgu vermekte olup genellikle halsizlik,

iştahsızlık, sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı gibi bulgularla prezente olurlar. İKK'larda genellikle intrahepatik safra yollarında dilatasyon olup safra kesesinde distansiyon bulgusu olmamakta ancak distal kolanjiyokarsinomlarda safra kesesinde distansiyon palpasyon ile muayene edilebilir. Yaklaşık %10 hasta ise akut kolanjit nedeniyle yüksek ateş ile bulgu verebilir[130].

2.3.2.4 Kolanjiyokarsinom Tanısında Tümör Belirteçleri

Kolanjiyokarsinom tanısında serum ve safrada bakılan bazı tümör belirteçleri olmakla birlikte bunlar kolanjiyokarsinom tanısı için spesifik değildir. Genellikle PSK tanılı hastalarda veya bilirubin ve alkalen fosfataz yüksekliği olan hastalarda kolanjiyokarsinom saptanmasına yönelik çalışmalarda kullanılmıştır. Bu belirteçlerin bir kısmı ise tedavi yanıtında ve nüks taramasında kullanılmaktadır[131].

Karsinoembriyonik Antijen (CEA): CEA kolanjiyokarsinom tanısında çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. 333 PSK hastasında yapılan ve 44 kolanjiyokarsinom tanılı hasta bulunan bir çalışmada CEA 5,2 ng/ml alındığında %68 duyarlılık ve %82 özgüllük göstermiştir [132].

Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA19-9): CA19-9 yüksekliği kolanjiyokarsinoma özgü olmayıp pankreas, gastrointestinal sistem ve bilier sistem malignitelerinde ayrıca kolanjit, sigara içiciliği gibi durumlarda da görülür. PSK tanılı hastalarda kolanjiyokarsinom gelişimi için CA19-9 cut-off değeri 180 U/ml alındığında %67 duyarlılık ve %98 özgüllük saptanmıştır[132]. Bir başka çalışmada CA19-9 seviyesi 63.2 u/ml alındığında %90 duyarlılık, %98 özgüllük ve % 42.3 Pozitif prediktif değere sahip bulunmuştur[133].

Kolanjiyokarsinom tanısında daha nadiren ve genellikle araştırma amaçlı olarak serum total sialik asit, TGF-beta, tümör M2 pürivat kinaz (TUM2-PK), serotonin, insülin like growth faktör 1(IGF-1), mucin-5AC, Mac-2BP, IL-6, tripsinojen gibi belirteçlerin de fayda sağladığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir[131].

2.3.2.5 Kolanjiyokarsinom Tanısında Görüntüleme

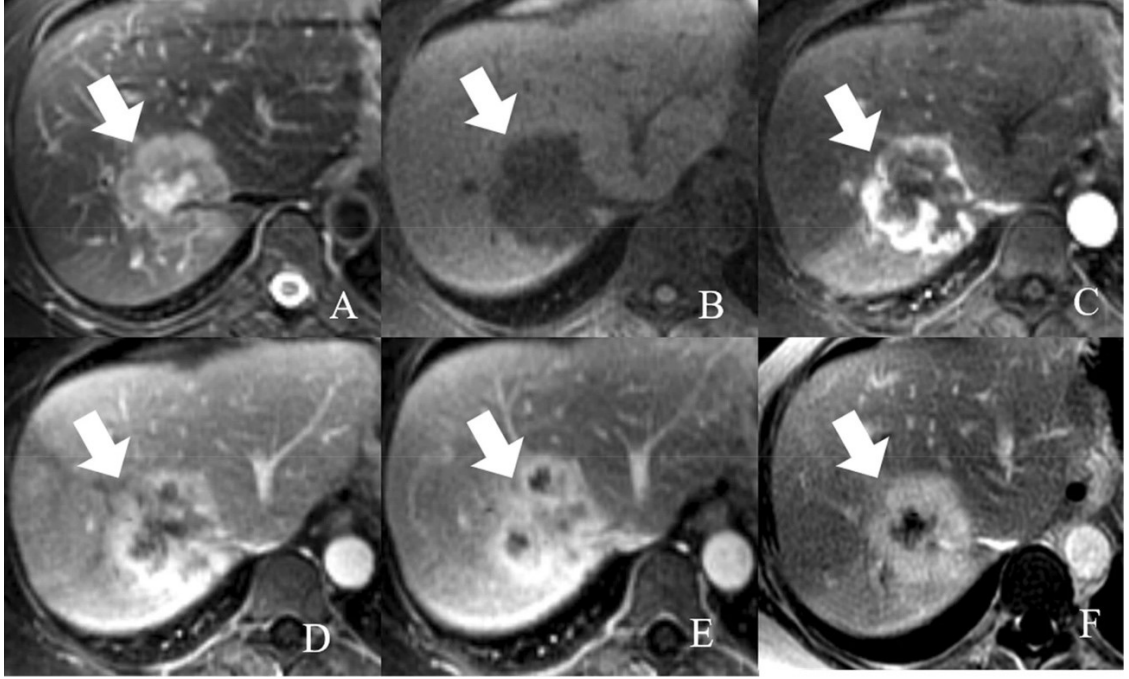
USG: Kolanjiyokarsinom tanısında genellikle batın USG hastaların klinik presentasyonu nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Spesifik ultrasonografi bulguları, çeşitli kolanjiyokarsinom tipleriyle ilişkilidir[134]. Distal kolanjiyokarsinomlar genellikle sol ve sağ safra kanallarının segmental dilatasyonu şeklinde ortaya çıkar. Papiller tümörler, lümen içinde polipoid lezyonlar olarak görünür. İKK'da ise spesifik USG özellikleri bulunmaması nedeni ile HSK'den ayrımı zordur[134]. İKK'ların nodüler tipleri USG de hipoekoik veya hiperekoik olarak görülebilir. İnfiltratif tümörler ise genellikle parankimde diffüz anormal ekojenite şeklinde görülür. İKK'larda HSK'ların aksine genellikle portal ven trombozu görülmez[135].

BT: Safra kesesi kontrakte iken her iki hepatik lobda safra yollarında genişleme veya sağ ve sol hepatik kanalların birleşememe görüntüsü Klatskin tümörünü düşündürür. İntra ve ekstrahepatik kanallarda genişleme olmaksızın dilate bir safra kesesi görünümü, sistik kanal taşlarını veya sistik kanal tümörünü düşündürür. İKK'larda ise kontrastlı BT'deki tipik görünüm kontrastsız fazda düzensiz sınırlı hipodens izlenen karaciğer kitlesinin arteriyel fazda periferik sınırdaki kontrast artışı ve venöz ve geç fazda progresif kontrastlanmasıdır[136]. İKK tanısında kontrastlı BT'nin duyarlılığı %78 özgüllüğü %80 olarak bildirilmiştir[137]

MRG: İKK'lar genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipo, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens görünürler. Kontrastlanma paterni ise kontrastlı BT'de olduğu gibi genellikle arteriyel fazda periferik kontrastlanma sonrasında santrale doğru kontrastlanmanın artışı şeklinde görülür[138]. Yapılan bir metaanalizde İKK tanısında 5 cm altındaki lezyonlarda MR duyarlılığı %77, özgüllüğü %96; 5 cm üstündeki lezyonlarda ise MR duyarlılığı %53 ve özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir. Arteriyel fazda rim şeklinde kontrastlanma olması ise İKK %80 duyarlılık ve %99 özgüllük göstermiştir[139]. İKK'lar diffüzyon ağırlıklı görüntülerde diffüzyon kısıtlaması gösterir. Bunlar dışında İKK tanısında kullanılan daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip yardımcı bulgular vardır. Bunlar; lezyonun lobüle sınırlı olması, kapsül retraksiyonu, progresif kontrastlanma ve sürekli kontrastlanma artışıdır. LI-RADS 2018 versiyonuna

HSK ile birlikte İKK da eklenmiş olup yukarıda tanımlanan bulgular tanıda İKK'yı HSK'dan ayırmak için kullanılmaktadır[140].

Şekil 2.6 da KC segment 7-8 de T' ağırlıklı görüntülerde hiperintens(A), T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens(B), erken arteriyel fazda periferik kontrastlanan(C) portal venöz faz (D) eksretuar faz(E) ve 5.dk geç görüntülerde(F) kontrast tulumu devam eden kitle lezyon İKK tanısı almıştır[141].



Şekil 2.6.Kolanjiyokarsinom MRG bulguları

18F-FDG-PET/BT: Diğer görüntüleme modalitelerinin aksine FDG PET/BT tümörün metabolik aktivitesini gösterir. Primer tümörün tanısında ziyade uzak metastaz taramasında kullanılmaktadır. Primer tümör tanısında FDG PET/BT ile yapılan bir metaanalizde İKK tanısında %95 duyarlılık ve %93 özgüllük bildirilmiştir[142]. Metastatik lenf nodu saptanmasında ise %80 duyarlılık ve %92 özgüllük bildirilmiştir. BT'ye göre metastaz tanısında daha yüksek duyarlılık (%88 vs %78) göstermiş olup hastaların %25 inde tedavi planını değiştirmektedir[143]. FDG PET/BT bulguları hastaların prognoz tayininde de yardımcı olmaktadır. SUVmax ile sağkalım ve rekürren hastalık arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Wing Ma ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada SUVmax 8 üzerindeki hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım (%21 vs %63) ve genel sağkalım (%29 vs %74) anlamlı olarak düşük bulunmuştur[144].

2.3.2.6 Kolanjiyokarsinom Evrelemesi

İntrahepatik kolanjiyokarsinomlarda birkaç farklı evreleme sistemi olmasına rağmen evre-sağkalım korelasyonu veren sistem American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) evreleme sistemidir. 8. TNM de İKK sınıflaması HSK sınıflaması baz alınarak tekrar oluşturulmuş olup Tablo 2.11’de verilmiştir[141].

Tablo 2.11.İKK da TNM Evreleme sistemi

TNM evresi	Kriterler
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1a	Vasküler invazyonu olmayan <5cm soliter tümör
T1b	Vasküler invazyonu olmayan >5 cm soliter tümör
T2	Multiple tümör + vasküler invazyonu var veya yok; ya da Vasküler invazyonu olan tek tümör
T3	Visseral peritonu perfor eden tümör
T4	Lokal ekstrahepatik yapılara direk invazyon
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
AJCC/UICC Evresi	Tümör Nod Metastaz Durumu
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0
IIIB	T4 N0 M0
	Herhangi T N1 M0
IV	Herhangi T Herhangi N M1

Perihiler kolanjiyokarsinomlarda TNM evrelemesi Tablo 2.12’de verilmiştir.

Tablo 2.12.Perihiler Kolanjiyokarsinomlarda Evreleme Sistemi

TNM Evre	Kriter
Tx	Tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Safra kanalında sınırlı, perifibromusküler konnektif doku invazyonu
T2A	Safra kanalı duvarını aşmış çevre yağ dokusu invazyonu
T2B	Safra kanalı duvarını aşmış komşu karaciğer parankim invazyonu
T3	Portal ven veya hepatik arterin tek taraflı dallarının invazyonu
T4	Ana portal ven, bilateral portal ven, ana hepatik arter invazyonu veya kontralateral portal ven ya da hepatik arter tutulumu ile beraber tek taraflı ikincil biliyer dalın tutulumu
Nx	Lenf Nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel 1-3 lenf nodu metastazı var.
N2	Bölgesel >3 lenf nodu metastazı var.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
AJCC/UICC Evresi	Tümör Nod Metastaz Durumu
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1	T1 N0 M0
Evre 2	T2a-2b N0 M0
Evre 3A	T3 N0 M0
Evre 3B	T4 N0 M0
Evre 3C	Herhangi T N1 M0
Evre 4A	Herhangi T N2 M0
Evre 4	Herhangi T herhangi N M1

Distal kolanjiyokarsinomlarda TNM evrelemesi Tablo 2.13’de verilmiştir.

Tablo 2.13.Distal Kolanjiyokarsinom TNM Evreleme Sistemi

TNM Evre	Kriter
Tx	Tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Safra kanalı duvar invazyonu <5 mm
T2	Safra kanalı duvar invazyonu 5-12 mm
T3	Safra kanalı duvar invazyonu >12 mm
T4	Çölyak aks veya süperior mezenter arter invazyonu
Nx	Lenf Nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel 1-3 lenf nodu metastazı var.
N2	Bölgesel >3 lenf nodu metastazı var.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
AJCC/UICC Evresi	Tümör Nod Metastaz Durumu
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1	T1 N0 M0
Evre 2A	T1 N1 M0 T2 N0 M0
Evre 2B	T3 N0 M0 T2-3 N1 M0
Evre 3A	T1-2-3 N2 M0
Evre 3B	T4 herhangi N M0
Evre 4	Herhangi T herhangi N M1

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni ve Hasta Seçimi

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında primer karaciğer kaynaklı malign tümör şüphesi/tanısı bulunan; metabolik karakterizasyon, evreleme veya yeniden evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar içinden PET görüntüleme ile yakın zamanlı (1 ay) MRG ve/veya histopatoloji sonucu olanlar geriye dönük olarak tarandı. Karaciğerdeki tümörleri karaciğer dışı primer malignite metastazı olarak tespit edilen tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar içerisinde FDG PET/BT ve en geç 1 hafta içerisinde Ga68 işaretli bileşikler ile PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar tespit edildi. Bu kriterlere uyan hastalar ise geriye dönük tekrar taranarak iki farklı PET görüntülemesi aynı PET/BT cihazında yapılmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Tarama sonuçlarında kriterlere uyan 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI04 PET/BT dışında radyofarmasötik kullanılarak PET görüntüleme yapılan hasta bulunamadı. Bu nedenle 18F-FDG PET/BT, 68Ga-FAPI04 PET/BT, MRG ve/veya histopatolojik sonuçları bulunan, primer karaciğer malignitesi tanısı/ön tanısı olan ve PET görüntülemeleri 1 hafta süre içerisinde aynı PET/BT cihazında yapılmış 32 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2022/166 dosya numarası ile 28.01.2022 tarihinde onaylandı.

3.3. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü

Hasta hazırlığında 18F-FDG enjeksiyonu öncesinde en az 6 saat açlık gerekmekteydi. Enjeksiyon öncesinde tüm hastaların kan glukoz seviyeleri kontrol edildi ve kan glukoz seviyesi 200 mg/dL nin altındaysa 0.1-0.2 mCi/kg 18F-FDG enjeksiyonları yapıldı. Kamera altında supin pozisyonda yatırıldıktan sonra 18F-FDG PET/BT görüntülemesi enjeksiyondan ortalama 1 saat sonra GE Healthcare IQ Discovery PET/BT cihazlarında gerçekleştirildi. Düşük doz BT (140 kV ve 50 mAs) çekiminden sonra PET görüntüsü (6-8 yatak, 2 dk/yatak) verteksten üst uyluğa kadar alındı. Enjeksiyonun

2.saatinde hastalardan karaciğerden pelvik girime kadar görüntü alanına girecek şekilde geç görüntü alındı.

3.4. 68Ga-FAPI PET/BT Çekim Protokolü

Hasta hazırlığında 68Ga-FAPI enjeksiyonu öncesinde ek bir hazırlık gereksinimi yoktu. Hastalara 0.05-0.1 mCi/kg 68Ga-FAPI enjeksiyonları yapıldı. Kamera altında supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra 68Ga-FAPI PET/BT görüntülemesi enjeksiyondan ortalama 30 dakika sonra GE Healthcare IQ Discovery PET/BT cihazlarında gerçekleştirildi. Düşük doz BT (140 kV ve 50 mAs) çekiminden sonra PET görüntüsü (6-8 yatak, 4 dk/yatak) verteksten üst uyluğa kadar alındı. Enjeksiyonun 90.dakikasında hastalardan karaciğerden pelvik girime kadar görüntü alanına girecek şekilde geç görüntü alındı.

3.5. PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hem 18F-FDG PET/BT hem de 68Ga-FAPI PET/BT çalışmaları PET pozitif kabul edilme kriteri olarak background (geri plan) aktivitesine göre artmış aktivite tutulumu kabul edildi. Bununla birlikte BT görüntülerinde benign görünüm veren veya atipik yerleşimli tutulumlar pozitif olarak kabul edilmedi. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT çalışmaları kendi içerisinde değerlendirildi. Hastalarda öncelikli olarak karaciğer lezyonları tüm vücut ve geç batın görüntülemeleri ile birlikte her iki PET/BT çalışmasında ayrı ayrı değerlendirildi. Daha sonra hastalar metastatik lezyonlar açısından değerlendirildi. Hem karaciğerdeki lezyonların hem metastatik lezyonların en yüksek SUDmaks değeri not edildi. Bu SUDmaks değerleri ayrıca sağlıklı karaciğer dokusunun SUDmean değerlerine oranlanarak Target/Background Oranı (TBR) (Lezyon SUDmaks/Kc SUDmean) şeklinde ikinci bir semikantitatif değerlendirme parametresi oluşturuldu.

3.6. Hastalardaki Lezyonların Doğrulanması

Hastalarda karaciğer lezyonlarının doğrulanması operasyon ve/veya biyopsisi bulunan hastalarda histopatolojik verifikasyon ile diğer hastalarda kontrastlı üst abdomen MR, klinik takip, laboratuvar bulguları ve mevcut diğer görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Metastatik lezyonlar ise her iki PET/BT çalışmasının morfolojik bulguları,

diğer görüntüleme yöntemleri, hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri birlikte değerlendirilerek metastaz açısından pozitif veya negatif olarak lezyon bazında kararlaştırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 28.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile sayı ve yüzde oran olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanısal gücü ROC analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Veriler ve Patoloji Sonuçları

Primer karaciğer malignitesi nedeniyle 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT çekimi yapılan, çalışma kriterlerini karşılayan 32 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 59.2 ± 12.8 idi. Hastaların 18'i (%56,2) erkek 14'ü (%43,8) kadındı. Hastaların 14'ü HSK tanılı/ön tanılı idi. 18 hastada ise İKK ön tanısı vardı. Hastaların ortalanca AFP, CEA ve Ca19-9 değerleri sırasıyla 545,7 ng/ml (1,7-147150), 48,5 ng/ml (1-611) ve 1649 U/ml (5-13822) idi. Hastaların ortalanca, minimum ve maksimum hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerleri de tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortanca	Minimum	Maksimum	Normal Değerler
AST	50,0	11,0	349,0	5 – 42
ALT	38,0	5,0	235,0	5 – 45
ALP	203,0	59,0	1134,0	40 – 130
GGT	149,5	21,0	2765,0	5 – 85
LDH	208,0	69,0	397,0	135 – 250
Albumin	3,7	2,4	4,7	3,2 - 5,5
T.bil	1,1	0,1	15,8	0,2 - 1,2
Direk bil	0,7	0,1	14,7	0 – 0,3
Crp	18,7	0,4	127,0	0 – 5
INR	1,1	0,8	2,3	0,85 – 1,2
Hb	11,4	7,6	15,9	13,6 – 17,2
Plt	229,5	52,0	571,0	155 - 375

4.2. MRG Görüntülerinin Sonuçları ve Histopatolojik Veriler

32 hastanın 28'sinde (14 HSK, 14 İKK) yakın tarihli dinamik kontrastlı üst batin MRG çalışması vardı.

HSK grubunda 13 hastada MRG’de toplam 27 adet HSK ile uyumlu lezyon saptandı. 13 hastanın altısında (%46) primer kitle kapsüllü iken yedisinde (%54)’sinde ise infiltratif HSK saptandı. Ayrıca altı(%46) hastada büyük damar invazyonu vardı. HSK tanılı sekiz (%61,5) hastada normal karaciğer parankimi sirotik görünümde idi. HSK hastalarında MR bulguları tablo 4.2.de verilmiştir.

Tablo 4.2. HSK hastalarında MR bulguları

Hasta	KC lezyon sayısı	Kapsül varlığı	İnfiltratif HSK	Makrovasküler invazyon	Atipik HCC	Parankimde Siroz
1	0	+	-	-	-	-
2	3	+	-			+
3	1	-	+	+	+	+
4	4	-	+	+	+	+
5	1	+	-	-	-	+
6	2	-	+	+	+	+
7	3	-	+	+	+	+
8	1	+	-	-	+	-
9	1	-	+	+	+	-
10	3	+	-	-	+	-
11	3	-	-	-	+	+
12	1	+	-	-	-	+
13	1	-	-	-	-	-
14	4	-	+	+	+	-

HSK grubundan iki hastanın biyopsi ile histopatolojik verifikasyonu elde edildi. Hastaların biri ‘fibrolamellar HSK’; diğeri ise ‘Steatohepatitik varyant HSK’ tanısı aldı.

İKK ön tanılı 14 hastanın MR görüntülemesi vardı. Bu hastaların 11’inde toplam 23 adet malignite kuşkulu lezyon izlendi. Üç hastada ise KC lezyonları benign olarak değerlendirildi. Dört hastanın ise MR görüntülemesi olmayıp, BT görüntülemesinde karaciğerde yer kaplayıcı lezyon mevcuttu.

İKK ön tanılı 18 hastanın tamamında (7 cerrahi, 11 biyopsi) histopatolojik verifikasyon sağlandı. İKK ön tanılı hastaların 13’ünde İKK tanısı histopatolojik olarak verifiye edilirken üç hastada patoloji sonucu benign olarak raporlandı. İki hastada ise patoloji sonuçları non-diyagnostik olup MRG görüntülemeleri kuşkulu idi. Takiplerinde

hem radyolojik hem tümör belirteçleri açısından progresyon görülmemesi üzerine bu iki hastanın lezyonları benign olarak kabul edildi.

Sonuç olarak toplam 26 hastada 54 lezyon primer karaciğer malignitesi tanısı aldı. 13 hastada 27 İKK lezyonu, diğer 13 hastada ise 27 HSK lezyonu tanımlandı.

4.3. 18F-FDG PET/BT Görüntülerinin Sonuçları

4.3.1. Primer Karaciğer Lezyonlarında 18F-FDG PET/BT Bulguları;

18F-FDG PET/BT ile toplam 32 hastanın 21'inde (%65,6) toplam 37/64 (%57,8) adet KC lezyonu pozitif olarak saptandı. 18 hastada malignite doğrulanırken üç hasta (üçü de İKK ön tanılı) yanlış pozitif olarak saptandı. 18F-FDG PET/BT ile 31 lezyon gerçek pozitif, altı lezyon yanlış pozitif, 23 lezyon yanlış negatif ve dört lezyon ise gerçek negatif olarak saptandı. Toplam 14 (%43,7) hastada ise 70/126(%55,5) adet ekstrahepatik metastatik lezyon saptandı. Metastatik lezyonların 67 si gerçek pozitif, dördü yanlış pozitif, 55'i ise yanlış negatif idi.

Primer karaciğer lezyonlarında 18F-FDG PET/BT'nin duyarlık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) sırasıyla %57,4, %40, %83,8 ve %14,8 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık %54,9, PPD %94,3 olarak bulundu. Metastatik lezyonlarda gerçek negatif lezyon saptanmadığı için özgüllük ve NPD değeri verilemedi.

Primer KC lezyonlarında 18F-FDG PET/BT'de ortalama SUVmax ve TBR değerleri sırasıyla 6,8 (3,1-16,2) ve 3,6 (1,7-7,5) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ise ortalama SUVmax: 5,2 (2,7-13,3) olarak bulundu.

Karaciğer zemin aktivitesi değerlendirildiğinde; karaciğer SUVmean değerleri 18F-FDG PET/BT' de 2,37($\pm$ 0,41) olarak bulundu.

4.3.2. İKK Grubunda 18F-FDG PET/BT Bulguları;

18F-FDG PET/BT'de İKK grubundaki 18 hastanın 13'ünde (%72,2) toplam 19/35 adet KC lezyonu pozitif olarak saptandı. Üç hasta yanlış pozitif olarak saptandı. Bunların 13'ü gerçek pozitif iken 6 tanesi yanlış pozitif idi. 14 lezyon yanlış negatif, 2 lezyon ise gerçek negatif olarak izlendi. 5 hastada FDG aktivitesi gösteren lezyon saptanmadı. 10

hastadaki toplam 108 adet metastatik lezyonun 52'si gerçek pozitif, 56 si yanlış negatif olarak izlendi. 4 adet metastatik lezyon ise 18F-FDG PET/BT'de yanlış pozitiflik gösterdi.

İKK tanısında 18F-FDG PET/BT'nin duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %48,1, %25, %68,4 ve %12,5 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık %48,1, PPD %92,8 olarak bulundu. Metastatik lezyonlarda gerçek negatif lezyon saptanmadığı için özgüllük ve NPD değeri verilemedi.

İKK hastalarında 18F-FDG PET/BT'de karaciğer lezyonlarında ortalama SUV_{max} ve TBR değerleri sırasıyla 8,3 (3,1-15,8) ve 4,1 (1,7-7,5) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ortalama SUV_{max}:5,5 (3,6-11,2) olarak saptandı.

4.3.3. HSK Grubunda 18F-FDG PET/BT Bulguları;

HSK grubunda 18F-FDG PET/BT'de 14 hastanın 11(%78,5)'inde 29 adet karaciğer lezyonunun 18(%62,0)'i pozitif saptandı. 9 adet HSK ile uyumlu lezyon yanlış negatif, iki lezyon ise gerçek negatif olarak saptandı. HSK grubunda 18F-FDG PET/BT'de yanlış pozitiflik gösteren lezyon saptanmadı. Üç hastada 14 adet ekstrahepatik metastatik lezyon pozitif olarak saptandı. Metastatik lezyonların tamamı gerçek pozitif idi. Ayrıca 3 hastada portal ven trombozunda yoğun FDG tutulumu izlendi.

HSK tanısında 18F-FDG PET/BT'nin duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %66,6, %100, %100 ve %18,1 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık %100, PPD %100 olarak bulundu.

HSK hastalarında 18F-FDG PET/BT'de karaciğer lezyonlarında ortalama SUV_{max} ve TBR değerleri sırasıyla 6,6 (4,1-16,2) ve 2,9 (1,8-5,0) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ortalama SUV_{max}:3,1 (2,7-13,3) olarak saptandı.

4.4. 68Ga-FAPI PET/BT Görüntülerinin Sonuçları

4.4.1. Primer Karaciğer Tümörlerinde 68Ga-FAPI PET/BT Bulguları;

68Ga-FAPI PET/BT ile toplam 32 hastanın 23'ünde (%71,8) toplam 50/64 (%78,1) adet KC lezyonu pozitif olarak saptandı. 20 hasta da malignite doğrulanırken üç hasta (biri HSK, ikisi İKK ön tanılı) ise yanlış pozitif idi. 68Ga-FAPI PET/BT ile 45 lezyon gerçek pozitif, beş lezyon yanlış pozitif, dokuz lezyon yanlış negatif ve beş lezyon ise gerçek negatif olarak saptandı. Toplam 13 (%40,6) hastada ise 118/126(%93,6) adet ekstrahepatik metastatik lezyon saptandı. Metastatik lezyonların 118'i gerçek pozitif, dördü yanlış negatif, dördü ise gerçek negatif idi. Yanlış pozitif metastatik lezyon saptanmadı.

Primer karaciğer lezyonlarında 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %83,3, %50, %90 ve %35,7 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri %96,7, %100, %100 ve %50 olarak bulundu.

Primer KC lezyonlarında 68Ga-FAPI PET/BT'de ortalama SUVmax ve TBR değerleri sırasıyla 12,6 (6,4-24,9) ve 6,2 (1,9-13,4) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ise ortalama SUVmax değeri 10,5 (3,5-22,2) olarak bulundu.

Karaciğer zemin aktivitesi değerlendirildiğinde; karaciğer SUVmean değerleri 68Ga-FAPI PET/BT'de 2,59($\pm$ 1,4) olarak bulundu.

4.4.2. İKK Grubunda 68Ga-FAPI PET/BT Bulguları;

68Ga-FAPI PET/BT'de İKK grubundaki 18 hastanın 13'ünde (%72,2) toplam 29/35 adet KC lezyonu pozitif olarak saptandı. Bunların 25'i gerçek pozitif iken dört tanesi yanlış pozitif idi. İki lezyon yanlış negatif, dört lezyon ise gerçek negatif olarak izlendi. Beş hastada FAPI aktivitesi gösteren lezyon saptanmadı. 10 hastadaki toplam 108 adet metastatik lezyonun tamamı gerçek pozitif olarak izlendi. 18F-FDG PET/BT'de iki hastada izlenen dört adet metastaz kuşku lezyon ise 68Ga-FAPI PET/BT çalışmasında gerçek negatif idi.

İKK tanısında ^{68}Ga -FAPI PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %92,8, %50, %86,2 ve %66,6 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık %100, özgüllük %100 olarak bulundu.

İKK hastalarında ^{68}Ga -FAPI PET/BT'de karaciğer lezyonlarında ortalanca SUV_{max} ve TBR değerleri sırasıyla 13,9 (7,9-24,9) ve 6,3 (2,1-11,3) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ortalanca SUV_{max}:10,7 (5,7-22,2) olarak saptandı.

4.4.3. HSK Grubunda ^{68}Ga -FAPI PET/BT Bulguları;

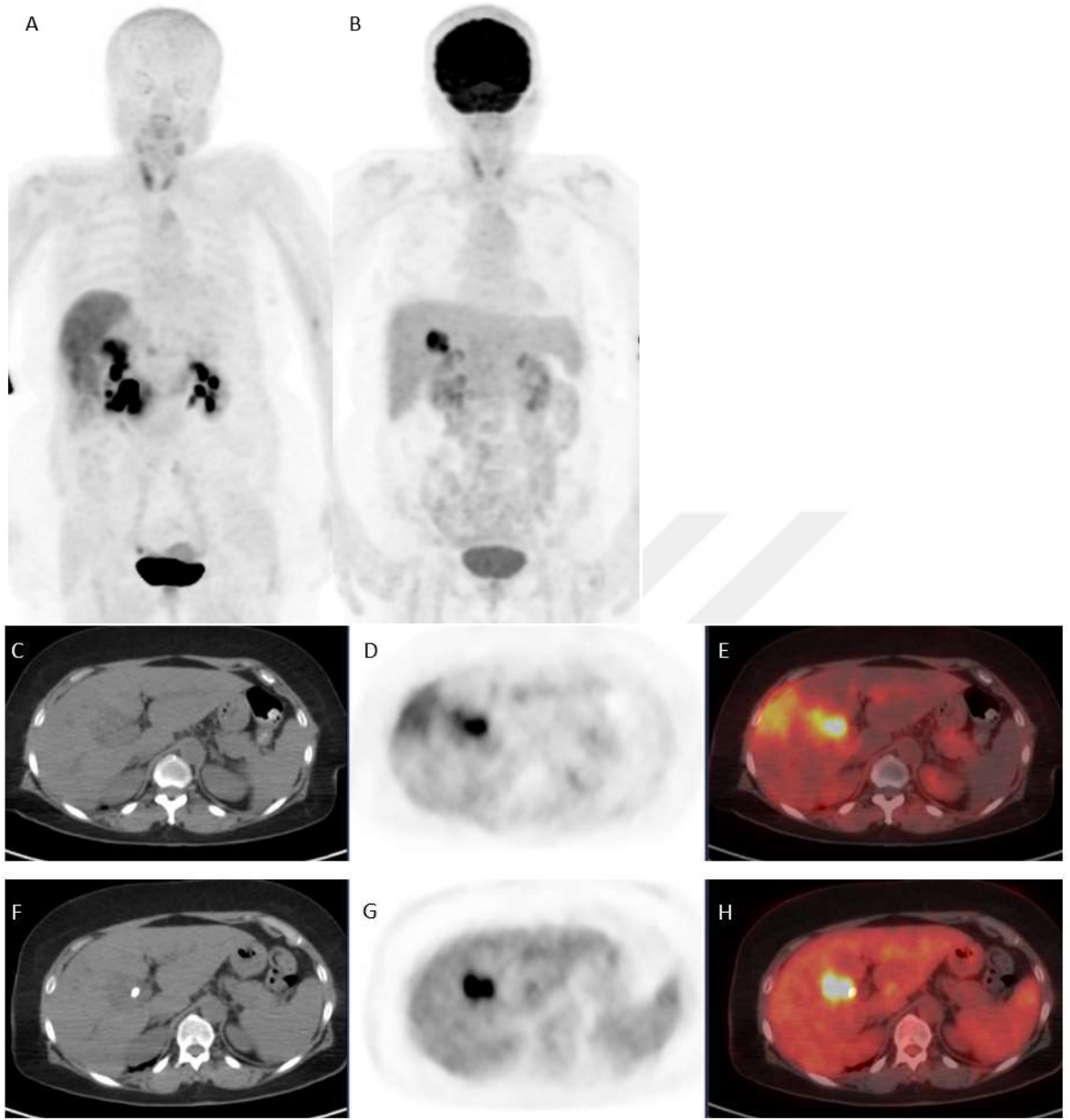
HSK grubundaki 14 hastanın 11(%78,5)'inde ^{68}Ga -FAPI PET/BT'de 29 adet karaciğer lezyonunun 21(%72,4)'i pozitif saptandı. Bir adet lezyon yanlış pozitif, yedi adet HSK ile uyumlu lezyon yanlış negatif, bir lezyon ise gerçek negatif olarak saptandı. Üç hastada 10/14 (%71,4) adet ekstrahepatik metastatik lezyon pozitif olarak saptandı. Metastatik lezyonların tamamı gerçek pozitif idi. Dört adet metastatik lezyon ise yanlış negatif olarak saptandı. Ayrıca iki hastada portal ven trombozunda aktivite tutulumu izlendi.

HSK tanısında ^{68}Ga -FAPI PET/BT'nin duyarlık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %74,0, %50, %86,2 ve %66,6 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlık %71,4 , PPD %100 olarak bulundu.

HSK hastalarında ^{68}Ga -FAPI PET/BT'de karaciğer lezyonlarında ortalanca SUV_{max} ve TBR değerleri 12,1(6,4-17,5) ve 3,5(1,9-13,4) olarak hesaplandı. Metastatik lezyonlarda ortalanca SUV_{max}:10,2 (3,5-13,4) olarak saptandı.

4.4.4. ^{68}Ga -FAPI PET/BT'de Malignite Dışı Bulgular;

^{68}Ga -FAPI PET/BT'de malignite dışında da hastalarda FAPI aktivitesi gösteren bulgular saptandı. Bir hastada tiroit glandında ^{18}F -FDG PET/BT çalışması ile benzer şekilde diffüz aktivite tutulumu saptandı(şekil 4.1).



Şekil 4.1. 63 yaşında kadın hasta, hiperbilirubinemi tetkik edilirken MR görüntülemeye İKK şüpheli lezyon saptanması üzerine (AFP:3,7 CEA:5,7, Ca19-9:68) yönlendirildi. Çekilen 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğerde santral yerleşimli primer lezyonda her iki görüntülemeye de yoğun aktivite tutulumu izleniyor. Cerrahi sonrası primer kitle İKK tanısı doğrulandı. Ek olarak FAPI PET/BT çalışmasında kitle çevresinden periferik doğru segmenter tarzda diffüz düzeyli aktivite tutulumu izlenmekte olup patoloji sonucunda bu alanda inflamasyon ile uyumlu bulgular izlendi. FAPI PET/BT'deki bu diffüz aktivite safra stazına sekonder inflamasyon lehine değerlendirildi. Ek olarak hastada her iki görüntüleme de tiroit glandında diffüz aktivite tutulumu izlenmektedir.

Toplam 32 hastanın 12'sinde (yedisi HSK grubu, beşi İKK grubu) pankreasta değişken düzeylerde çoğunluğu diffüz tarzda aktivite tutumları saptanmış olup bu hastaların MR görüntülemelerinde belirgin patoloji saptanmadı. Özgeçmiş ve hikayelerinde de pankreatit lehine bulgu saptanmadı. Pankreasta FAPI aktivitesi izlenen hastalarda ortalama total bilirubin, direk bilirubin ve CRP seviyeleri 2,5 (0,4-11,9), 1,5(0,2-10,5) ve 17,9(0,4-116) mg/dL olarak hesaplandı. Pankreası normal hastalarda ise bu değerler sırasıyla 0,7(0,1-15,8), 0,3(0,1-14,7) ve 27,6(0,4-116) mg/dL idi. Pankreasta FAPI tutulumu izlenen hastalarda bilirubin değerleri daha yüksek izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,11 ve p:0,059). Benzer şekilde bu hastaların CRP değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı(p:0,22).

Çalışmadaki 14 kadın hastanın beşinde uterusda diffüz tarzda değişken düzeylerde FAPI aktivitesi izlendi. Bu hastaların alt batına yönelik radyolojik görüntülemesi olmadığı için uterus bulguları net değerlendirilemedi. Ancak bulgular meme ve endometrium gibi hormona duyarlı organlarda olabilecek fizyolojik FAPI aktivitesi lehine değerlendirildi.

4.5. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT Görüntülerinin Karşılaştırılması

4.5.1 Primer Karaciğer malignitelerinde 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT Bulgularının Karşılaştırılması

Toplam 32 hastada; FDG ve FAPI PET/BT’de sırasıyla 21(65,6%) ve 22(%68,7) hastada 37 ve 50 primer karaciğer lezyon pozitif saptandı. Bunların sırasıyla 31 ve 45’i gerçek pozitif idi. 18F-FDG PET/BT ile 14 (%43,7) hastada 70 adet ekstrahepatik metastatik lezyon saptanırken; 68Ga-FAPI PET/BT’de 13 hastada 118 adet ekstrahepatik metastatik lezyon saptandı. Bulgular Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3: Primer karaciğer lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları

Tüm KC lezyonları					Metastatik lezyonlar		
		Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
18F-FDG PET/BT	Pozitif	31	6	37	67	3	70
	Negatif	23	4	27	55	0	55
	Toplam	54	10	64	122	3	122
68Ga-FAPI PET/BT	Pozitif	45	5	50	118	0	118
	Negatif	9	5	14	4	3	4
	Toplam	54	10	64	122	3	122

Primer karaciğer lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD değerleri sırasıyla %57,4, %40, %83,8, %14,8 ve %83,3, %50, %90, %35,7 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlılık 18F-FDG PET/BT için %54,9 bulunurken 68Ga-FAPI PET/BT’de %96,7 olarak bulundu. Bulgular Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4. Primer karaciğer lezyonlarının tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri

	Primer Karaciğer Lezyonları				Metastaz	
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Duyarlılık	Özgüllük
18F-FDG PET/BT	57,4	40	83,8	14,8	54,9	-
68Ga-FAPI PET/BT	83,3	50	90	35,7	96,7	100

Hastaların primer karaciğer lezyonlarında ortalanca SUVmax ve TBR değerleri 68Ga-FAPI PET/BT’de 18F-FDG PET/BT’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (12,6 vs 6,8 p<0,001; 6,2 vs. 3,6 p:0,001). Aynı şekilde metastatik lezyonların ortalama SUVmax değerleri de 68Ga-FAPI PET/BT’de 18F-FDG PET/BT’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı (10,5 vs. 5,2 p:0,02)(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Primer KC Malignitelerinde PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması

	68Ga-FAPI PET/BT	18F-FDG PET/BT	P değeri
Primer KC lezyon ortalanca SUVmax	12,6 (6,4-24,4)	6,8 (3,1-16)	<0,001
Primer KC lezyon ortalanca TBR	6,2 (1,9-13,4)	3,6 (1,7-7,5)	0,001
Metastatik lezyon ortalanca SUVmax	10,5 (3,5-22,2)	5,2 (2,7-13)	0,02

Karaciğer zemin aktivitesi değerlendirildiğinde; 68Ga-FAPI PET/BT’de 18F-FDG PET/BT’deki karaciğer SUVmean değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (2,59 vs 2,37 p:0,4) olarak bulundu.

4.5.2 İKK grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT Bulgularının Karşılaştırılması

İKK grubundaki 18 hastanın 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’de 13’er hastada (%72,2) sırasıyla 19 adet ve 29 adet KC lezyonu saptanmış olup bunların sırasıyla 13 ve 25’i gerçek pozitif idi. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’de 10’ar hastada sırasıyla 56 ve 108 adet ekstrahepatik metastatik lezyon saptandı(Tablo 4.6).

Tablo 4.6: İKK lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları

İKK lezyonları					Metastatik lezyonlar		
		Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
18F-FDG PET/BT	Pozitif	13	6	19	52	4	56
	Negatif	14	2	16	56	0	56
	Toplam	27	8	35	108	4	112
68Ga-FAPI PET/BT	Pozitif	25	4	29	108	0	108
	Negatif	2	4	6	0	4	4
	Toplam	27	8	35	108	4	112

İKK lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD değerleri sırasıyla %48,1, %25, %68,4, %12,5 ve %92,5, %50,

%86,2, %66,6 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlılık 18F-FDG PET/BT için %48,1 bulunurken 68Ga-FAPI PET/BT’de %100 olarak bulundu(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İKK tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri

	Primer Karaciğer Lezyonları				Metastaz	
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Duyarlılık	Özgüllük
18F-FDG PET/BT	48,1	25	68,4	12,5	48,1	-
68Ga-FAPI PET/BT	92,5	50	86,2	66,6	100	100

İKK hastalarında KC lezyonlarında 68Ga-FAPI PET/BT’de 18F-FDG PET/BT’ye primer karaciğer lezyonlarında ortalanca SUVmax ve TBR değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (13,9 vs 8,3, p:0,02 ve 6,3 vs 4,1 p:0,009). Aynı şekilde metastatik lezyonların SUVmax değerleri arasında da anlamlı fark saptandı (10,7 vs 5,5 p:0,02)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İKK Hastalarında PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması

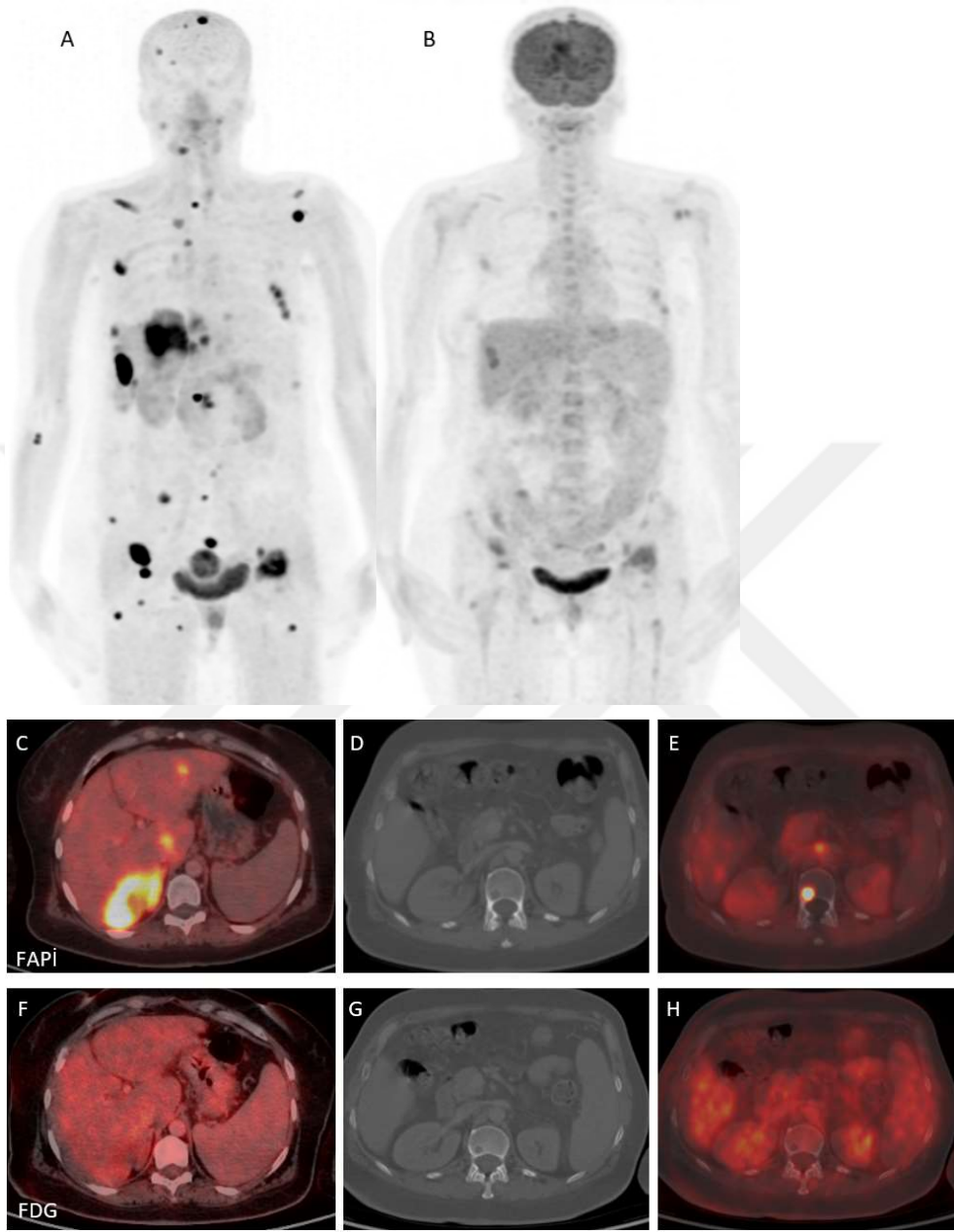
	68Ga-FAPI PET/BT	18F-FDG PET/BT	P değeri
İKK Primer ortalanca SUVmax	13,9(7,9-24,9)	8,3(3,1-15,8)	0,02
İKK Primer ortalanca TBR	6,3(2,1-11,3)	4,1(1,7-7,5)	0,009
Metastatik lezyon ortalanca SUVmax	10,7(5,7-22,2)	5,5(3,6-11,2)	0,02

İki hastada hem 18F-FDG PET/BT hem 68Ga-FAPI PET/BT’de karaciğer lezyonlarında aktivite tutulumu izlenmiş olup cerrahi sonrası her iki hasta da benign enflamatuvar değişiklikler olarak sonuçlandı (Şekil 4.3) . Ayrıca daha önce İKK öyküsü bulunan ve nüks araştırılan bir hastada ise 18F-FDG PET/BT’de yanlış pozitiflik izlenirken 68Ga-FAPI PET/BT’de patolojik aktivite tutulumu saptanmadı. Şekil 4.2 ‘de 68Ga-FAPI PET/BT’de aktivite tutulumu gösteren ve 18F-FDG PET/BT’de yanlış negatiflik gösteren İKK tanılı hasta örneği verilmiştir.

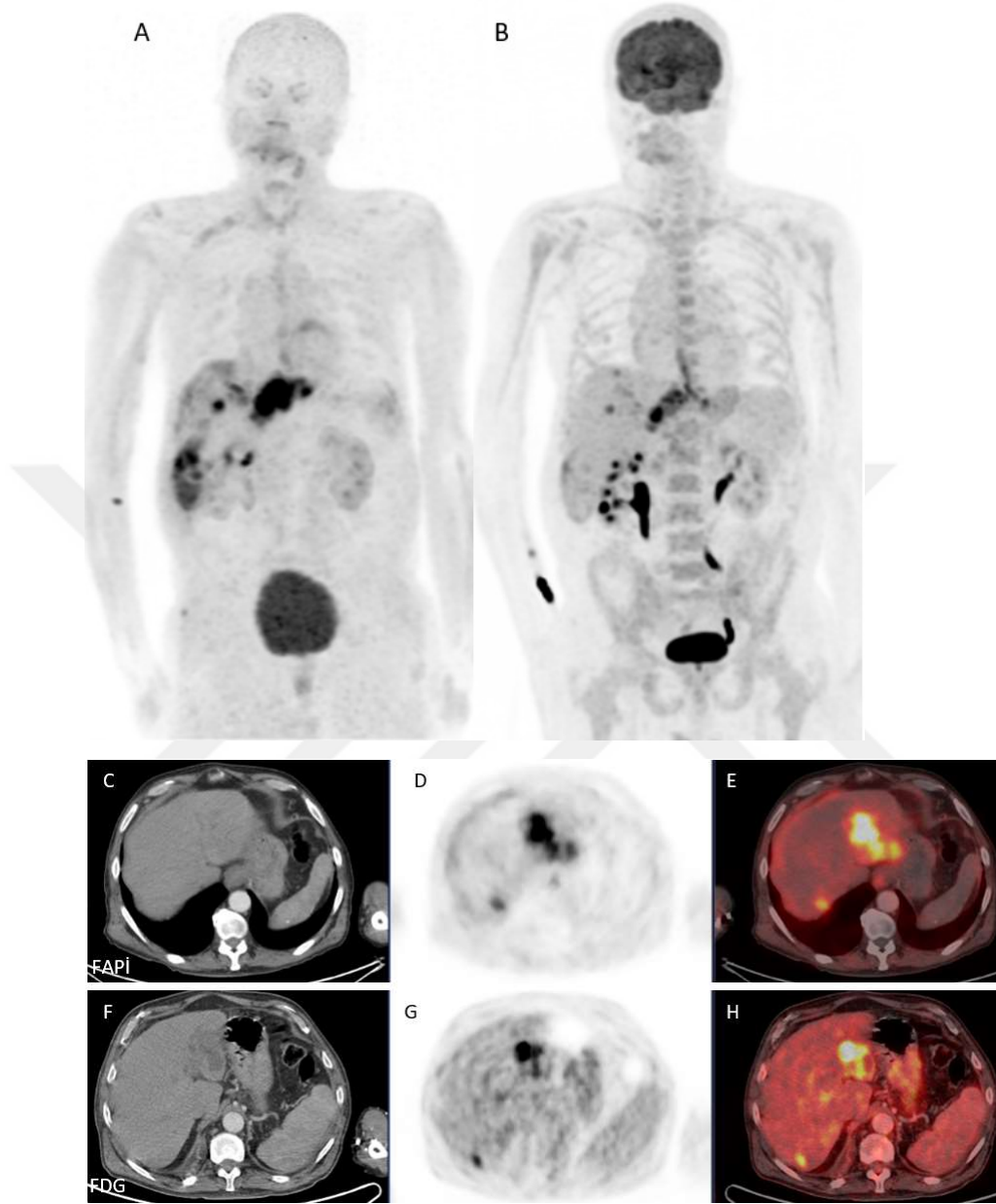
HSK grubundaki hastaların hasta bazlı değerlendirmesi, tümör belirteçleri, MRG bulguları , PET/BT parametreleri Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.9: İKK Hasta Bulguları

No	Yaş	Cinsiyet	AFP	CEA	CA19-9	MRG	PET Türü	SUV max	TBR	Vizuel	Aktivite Tutulumu
1	52	E	6,8	4,0	2789	Yok	68Ga-FAPI	7,9	6,5	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	3,1	1,7	+	
2	63	K	3,7	5,7	68	+	68Ga-FAPI	14	5,8	+	Eşdeğer
							18F-FDG	15,7	5,6	+	
3	49	K	2,6	1,6	138	+	68Ga-FAPI	11,1	5,3	+	Eşdeğer
							18F-FDG	6,8	3,5	+	
4	65	E	2,8	2,2	16	+	68Ga-FAPI	0,9	1,0	-	-
							18F-FDG	2,1	1,0	-	
5	60	K	65	6,8	0,6	+	68Ga-FAPI	10,3	6,0	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	7,9	4,3	+	
6	45	K	37	19	147	+	68Ga-FAPI	16,5	7,5	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	3,1	1,0	-	
7	54	E	-	3,2	65	+	68Ga-FAPI	3,8	1,0	-	FDG>FAPI
							18F-FDG	4,3	2,2	+	
8	68	K	3,1	611	129	+	68Ga-FAPI	24,9	6,3	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	2,9	1,0	-	
9	57	K	1,7	3,4	787	Yok	68Ga-FAPI	17,5	10,2	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	8,8	3,8	+	
10	60	K	2,7	3,6	5438	+	68Ga-FAPI	12,1	2,1	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	2,8	1,0	-	
11	60	E	1,5	19	20.000	+	68Ga-FAPI	11,8	6,9	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	5,3	2,6	+	
12	63	E	2,4	3,7	13822	Yok	68Ga-FAPI	14	5,3	+	Eşdeğer
							18F-FDG	12,1	4,8	+	
13	49	K	-	1,3	119	+	68Ga-FAPI	13,6	11,3	+	Eşdeğer
							18F-FDG	15,8	7,5	+	
14	61	K	3,4	2,4	7,8	+	68Ga-FAPI	13,9	5,3	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	3,0	1,0	-	
15	68	K	4,9	277	2092	+	68Ga-FAPI	2,2	1,0	-	-
							18F-FDG	2,6	1,0	-	
16	64	E	26	1,7	10,7	+	68Ga-FAPI	15,7	11,2	+	Eşdeğer
							18F-FDG	15,7	6,2	+	
17	69	K	2,2	3,2	949	+	68Ga-FAPI	0,7	1,0	-	-
							18F-FDG	2,6	1,0	-	
18	43	K	1,1	1,6	370	+	68Ga-FAPI	2,9	1,0	-	-
							18F-FDG	2,6	1,0	-	



Şekil 4.2. 45 yaşında kadın hasta. İntrahepatik kolanjiyokarsinom tanılı, AFP:37, CEA:19, CA19-9:147. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemelerde karaciğerde primer lezyonda ve 2 adet satellit odakta füzyon görüntülerde yoğun FAPI aktivitesi (C) izlenirken, FDG aktivitesi (F) izlenmiyor. Ek olarak iskelet sisteminde MİP görüntülerinde yoğun FAPI aktivitesi (A) gösteren yaygın metastatik lezyonların bir kısmında düşük düzeyli FDG aktivitesi (B) izlenirken, bir kısmında aktivite tutulumu izlenmiyor. L1 vertebra korpusundaki litik lezyonda yoğun FAPI aktivitesi (D, E) varken FDG aktivitesi (G, H) izlenmiyor.



Şekil 4.3. Yalancı pozitif hasta örneği 64 yaşında erkek hasta. Hiperbilirubinemi halsizlik tetkik edilirken karaciğerde kitlesel lezyon saptanması üzerine yönlendirildi. T.bil:5,8 Dbil:5,3 AFP:26 CEA:1,7 Ca19-9:10,7 olarak saptandı. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemeye karaciğer sol lobdaki kitlesel lezyonda ve segment 7'deki satelit odakta her 2 PET/BT çalışmasında da yoğun aktivite tutulumu izleniyor. Ancak sol hepatektomi patoloji sonucu: 'karaciğer parankiminde geniş kolanjitik apseleşmeler, fibrohyalinizasyon' olarak sonuçlandı.

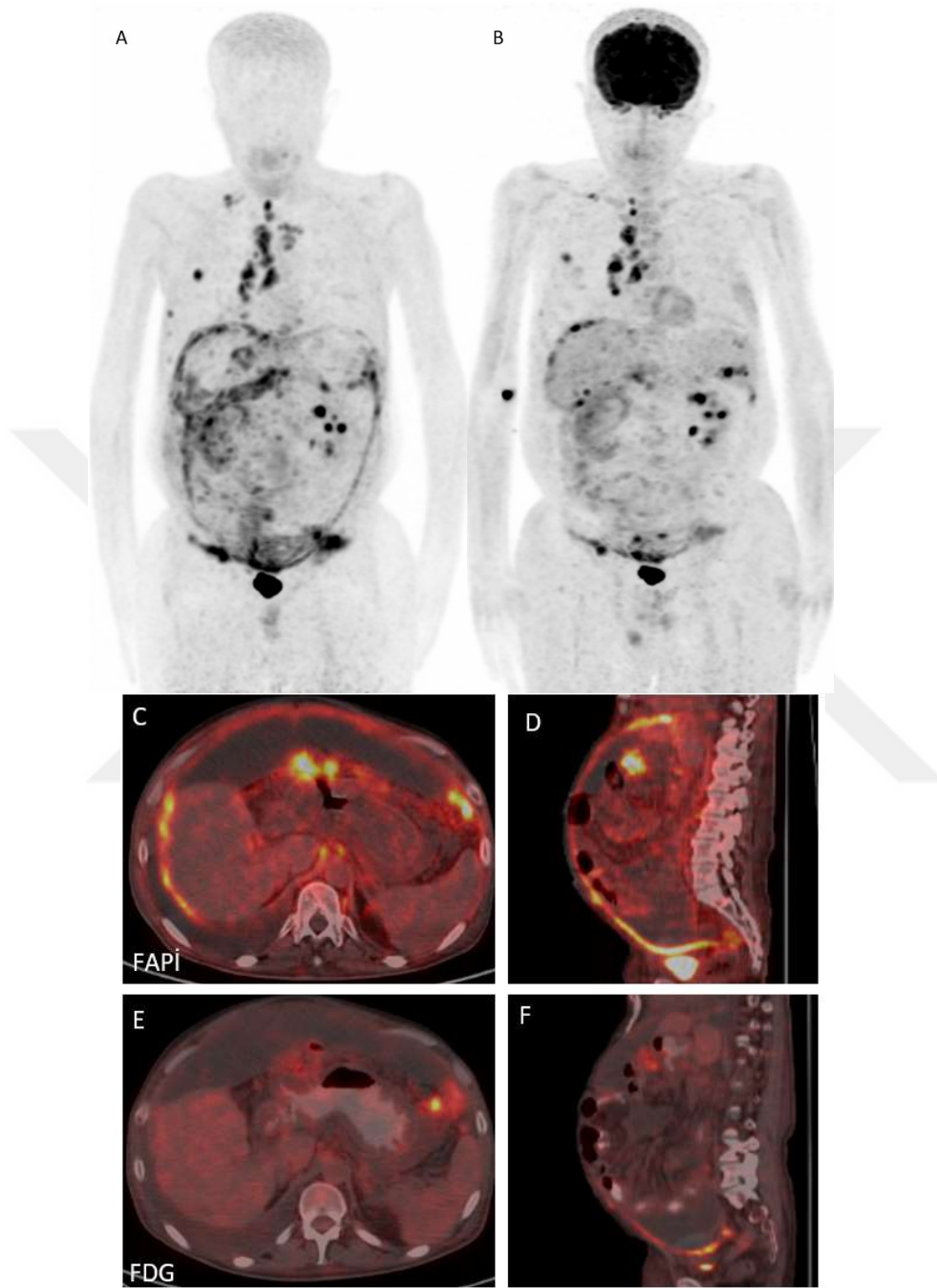
İKK hastalarına yapılan korelasyon analizinde; 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT görüntülemelerdeki SUVmax ve TBR değerleri ile tümör belirteçleri (AFP, CEA, Ca19-9) arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ayrıca her 2 görüntülemelerde primer lezyonların SUVmax değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Benzer şekilde TBR değerleri arasında da korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.10. İKK hastalarında tümör belirteçleri ile PET/BT parametreleri arasında korelasyon analizi

			Correlations						
			AFP	CEA	CA19-9	FDG Primer SUVmax	FAPI Primer SUVmax	FDG TBR	FAPI TBR
Spearman's rho	AFP	Correlation Coefficient	1,000	,357	-,538	-,081	-,214	-,112	-,042
		Sig. (2-tailed)	.	,255	,071	,803	,505	,729	,897
		N	12	12	12	12	12	12	12
	CEA	Correlation Coefficient	,357	1,000	,332	-,174	,222	-,231	,108
		Sig. (2-tailed)	,255	.	,246	,552	,445	,427	,713
		N	12	14	14	14	14	14	14
	CA19-9	Correlation Coefficient	-,538	,332	1,000	,022	,134	,002	,219
		Sig. (2-tailed)	,071	,246	.	,940	,647	,994	,453
		N	12	14	14	14	14	14	14
	FDG Primer SUVmax	Correlation Coefficient	-,081	-,174	,022	1,000	,392	,949**	,581*
		Sig. (2-tailed)	,803	,552	,940	.	,166	<,001	,029
		N	12	14	14	14	14	14	14
	FAPI Primer SUVmax	Correlation Coefficient	-,214	,222	,134	,392	1,000	,163	,579*
		Sig. (2-tailed)	,505	,445	,647	,166	.	,579	,030
		N	12	14	14	14	14	14	14
	FDG TBR	Correlation Coefficient	-,112	-,231	,002	,949**	,163	1,000	,430
		Sig. (2-tailed)	,729	,427	,994	<,001	,579	.	,125
		N	12	14	14	14	14	14	14
	FAPI TBR	Correlation Coefficient	-,042	,108	,219	,581*	,579*	,430	1,000
		Sig. (2-tailed)	,897	,713	,453	,029	,030	,125	.
		N	12	14	14	14	14	14	14

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Şekil 4.4. 52 yaşında erkek hasta, kolanjiyokarsinom tanısı ile KT altında tümör belirteçlerinin progrese olması üzerine görüntüleme yapıldı. AFP:6,8 CEA:4,0 Ca19-9:2789. Yapılan 18F-FDG PET/BT (B, E, F) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D) görüntülemelerde mediastendeki metastatik lenf nodları benzer görünümde izlenmekte. Aksiyal füzyon görüntülerde ise perihepatik peritoneal metastazlarda yoğun FAPI aktivitesi (C) izlenirken FDG aktivitesi (E) izlenmiyor.

4.5.3 HSK grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT Bulgularının Karşılaştırılması

HSK grubundaki toplam 14 hastada 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’de 11’er (%78,5) hastada sırasıyla 18 ve 21 adet KC lezyonu pozitif olarak saptandı. 18F-FDG PET/BT’de izlenen 18 lezyonun tamamı gerçek pozitif iken 68Ga-FAPI PET/BT’deki 20 lezyon gerçek pozitif, bir lezyon ise yanlış pozitif idi. FDG PET/BT çalışmasında 3 hastada 14 adet, FAPI PET/BT çalışmasında ise 3 hastada 10 adet ekstrahepatik metastatik lezyon pozitif olarak saptandı. Metastatik hastalardan biri Fibrolamellar HSK tanılı idi ve bu hastada 9 akciğer metastazının tamamında FDG aktivitesi izlenirken bunların 5’inde FAPI tutulumu saptandı(Tablo 4.11). Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de sırasıyla FDG PET/BT’de ve FAPI PET/BT’de yanlış negatiflik gösteren hasta örnekleri verilmiştir.

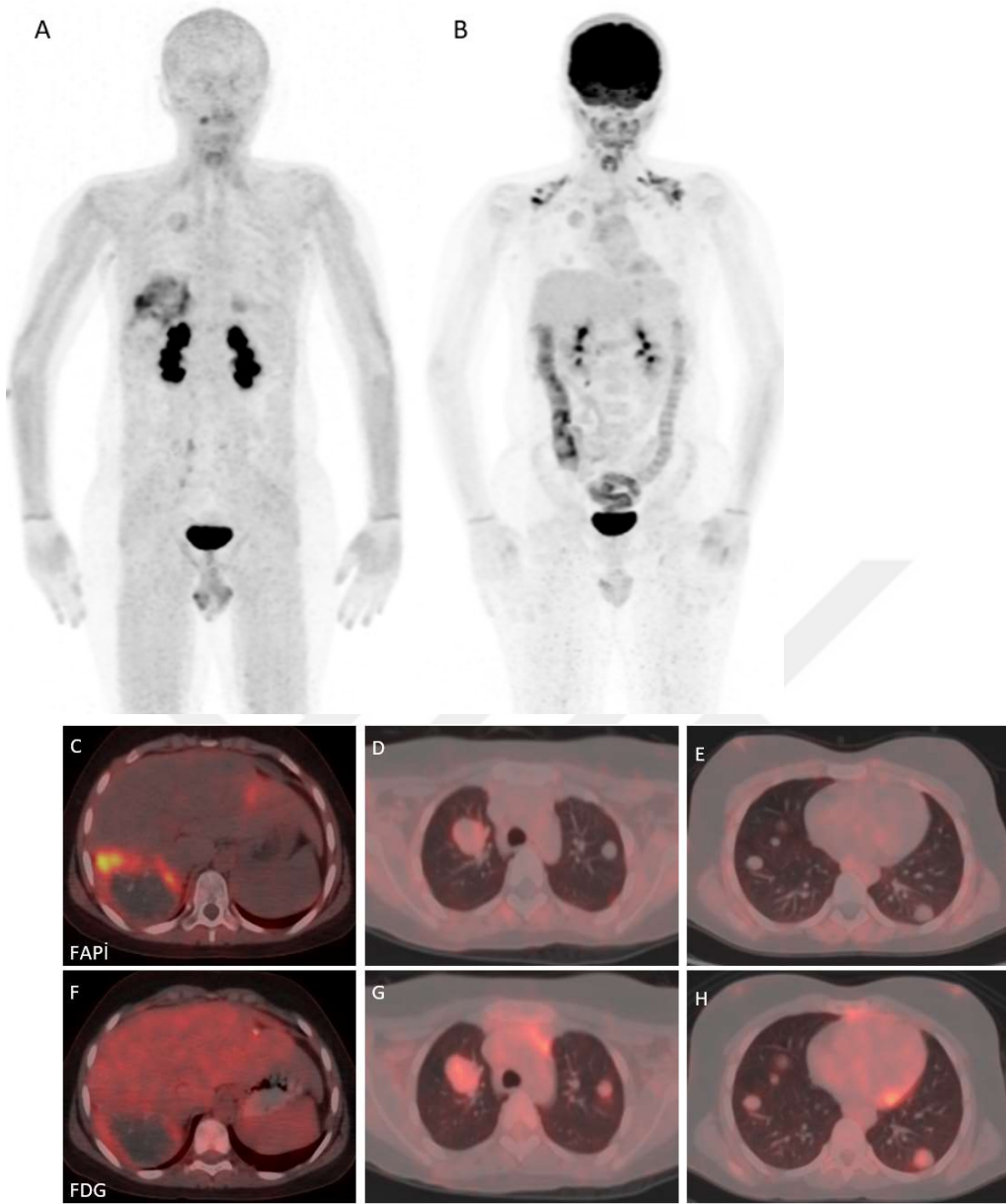
Tablo 4.11. HSK lezyonlarında her iki PET/BT görüntüleme bulguları

HSK lezyonları					Metastatik lezyonlar		
		Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
18F-FDG PET/BT	Pozitif	18	0	18	14	0	14
	Negatif	9	2	11	0	0	0
	Toplam	27	2	29	14	0	14
68Ga-FAPI PET/BT	Pozitif	20	1	21	10	0	10
	Negatif	7	1	8	4	0	4
	Toplam	27	2	29	14	0	14

HSK tanısında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD değerleri sırasıyla %66,6, %100, %100, %18,1 ve %74,0, %50, %95,2, %12,5 olarak bulundu. Metastatik lezyon tanısında ise duyarlılık 18F-FDG PET/BT için %100 bulunurken 68Ga-FAPI PET/BT’de %71,4 olarak bulundu(Tablo 4.12).

Tablo 4.12. HSK tanısında görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri

	Primer Karaciğer Lezyonları				Metastaz	
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Duyarlılık	Özgüllük
18F-FDG PET/BT	66,6	100	100	18,1	100	-
68Ga-FAPI PET/BT	74,0	50	95,2	12,5	71,4	100



Şekil 4.5. Fibrolamellar HSK nedeniyle TARE öyküsü bulunan sonrasında akciğer metastazları gelişen hasta. AFP:18,7. Yeniden evreleme amaçlı yapılan ^{68}Ga -FAP PET BT (A, C, D, E) görüntülemesinde karaciğerdeki primer lezyonda (C) aktivite tutulumu izlenmiyor, ancak kitle çevresinde aktivite tutulumları izleniyor. Hastanın MR görüntülemesinde (gösterilmedi) primer kitlede patolojik kontrastlanma saptanmadı. Görünüm yanlış pozitif olarak kabul edildi. Ek olarak akciğer metastazlarının bir kısmında minimal aktivite tutulumu varken diğerlerinde aktivite tutulumu izlenmiyor. ^{18}F -FDG PET/BT (B, F, G, H) çalışmasında karaciğer lezyonunda (F) FDG tutulumu izlenmiyor ancak akciğer metastazlarının tamamında düşük düzeyli FDG tutulumları izleniyor.

HSK hastalarında KC lezyonlarında ortalama SUVmax değerleri 68Ga-FAPI PET/BT’de 18F-FDG PET/BT’ye göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (12,1 vs 6,8, p:0,02) Ancak ortalanca TBR değerleri ve metastatik lezyonların ortalanca SUVmax değerleri 68Ga-FAPI PET/BT’de daha yüksek izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (3,5 vs 2 p:0,6 ve 10,2 vs 3,1 p:0,4)(Tablo 4.13).

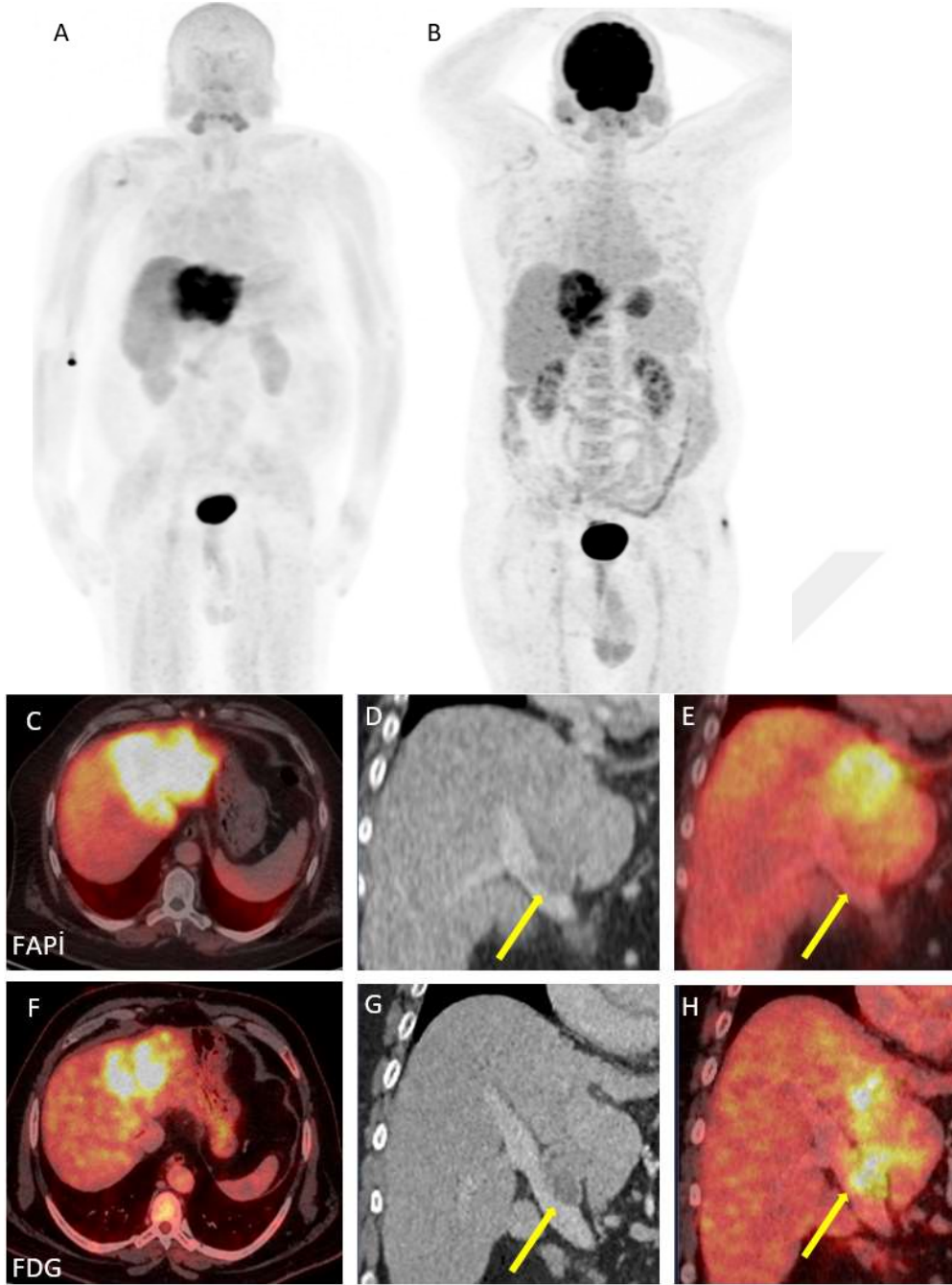
Tablo 4.13. HSK Hastalarında PET/BT parametrelerinin karşılaştırılması

	68Ga-FAPI PET/BT	18F-FDG PET/BT	P değeri
HSK Primer	12,1 (6,4-17,5)	6,8(4,1-16,2)	0,02
ortalanca SUVmax			
HSK Primer	3,5(1,9-13,4)	2,9(1,8-5)	0,6
ortalanca TBR			
Metastatik lezyon	10,2(3,5-13,4)	3,1(2,7-13,3)	0,4
ortalanca SUVmax			

HSK hastaları MR görüntülemeye siroz varlığı, primer tümörde kapsül varlığı, primer tümörün infiltratif sınırlı olması, büyük damar invazyonu açısından da değerlendirildi. 8 hastada karaciğer parankimi sirotik idi. 7 hastada primer tümör kapsüllü iken 7 hastada primer tümör infiltratif patern gösteriyordu. İnfiltratif yayılım gösteren hastaların hepsinde büyük damar invazyonu saptandı. Ancak bu tanımlanan kriterler 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT görüntüleri ile değerlendirildiğinde lezyonların FDG veya FAPI affinitesi arasında belirleyici bir rol göstermedi.

Sirotik hasta grubunda 68Ga-FAPI PET/BT’de ortalanca karaciğer normal parankim ortalanca SUVmean değerleri(3,0; 0,9-5,3) sirotik olmayan hastalara göre hafif yüksek izlendi (2,5; 0,8-6,2). Ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,56)

Üç hastada 18F-FDG PET/BT’de portal ven trombozunda yoğun aktivite tutulumu saptandı. 68Ga-FAPI PET/BT’de bu hastaların ikisi daha düşük düzeyli aktivite tutulumu gösterirken bir hastada ise portal ven trombozunda aktivite tutulumu saptanmadı(Şekil 4.6).



Şekil 4.6. 57 yaşında erkek hasta MR görüntülemesinde HSK tanısı almış. AFP:121,4. TARE planlanan hasta tedavi öncesi evreleme amacıyla yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemesinde karaciğerde sol lobu dolduran primer lezyonda her 2 çalışmada da yoğun aktivite tutulumu (C, F) izleniyor. Ek olarak portal vende tümör trombüsü izlenen (D, G, ok ile işaretli) olguda trombüs alanında FAPI tutulumu saptanmazken(E) yoğun FDG tutulumu izleniyor(H).

HSK hastalarına yapılan korelasyon analizinde; 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT görüntülemelerdeki SUVmax ve TBR değerleri ile tümör belirteci arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ayrıca her 2 görüntülemelerde primer lezyonların SUVmax değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Benzer şekilde TBR değerleri arasında da korelasyon saptanmadı(Tablo 4.14).

Tablo 4.14: HSK hastalarında tümör belirteçleri ile PET/BT parametreleri arasında korelasyon analizi

			Correlations						
			AFP	CEA	CA19-9	FDG Primer SUVmax	FAPI Primer SUVmax	FDG TBR	FAPI TBR
Spearman's rho	AFP	Correlation Coefficient	1,000	-,061	,127	,170	,110	-,039	-,081
		Sig. (2-tailed)	.	,867	,726	,578	,721	,901	,793
		N	13	10	10	13	13	13	13
	CEA	Correlation Coefficient	-,061	1,000	,268	,012	,335	,006	-,095
		Sig. (2-tailed)	,867	.	,454	,973	,343	,987	,794
		N	10	10	10	10	10	10	10
	CA19-9	Correlation Coefficient	,127	,268	1,000	-,261	,345	-,212	-,067
		Sig. (2-tailed)	,726	,454	.	,467	,328	,556	,854
		N	10	10	10	10	10	10	10
	FDG Primer SUVmax	Correlation Coefficient	,170	,012	-,261	1,000	,533	,944**	,312
		Sig. (2-tailed)	,578	,973	,467	.	,061	<,001	,299
		N	13	10	10	13	13	13	13
	FAPI Primer SUVmax	Correlation Coefficient	,110	,335	,345	,533	1,000	,624*	,802**
		Sig. (2-tailed)	,721	,343	,328	,061	.	,023	<,001
		N	13	10	10	13	13	13	13
	FDG TBR	Correlation Coefficient	-,039	,006	-,212	,944**	,624*	1,000	,490
		Sig. (2-tailed)	,901	,987	,556	<,001	,023	.	,089
		N	13	10	10	13	13	13	13
	FAPI TBR	Correlation Coefficient	-,081	-,095	-,067	,312	,802**	,490	1,000
		Sig. (2-tailed)	,793	,794	,854	,299	<,001	,089	.
		N	13	10	10	13	13	13	13

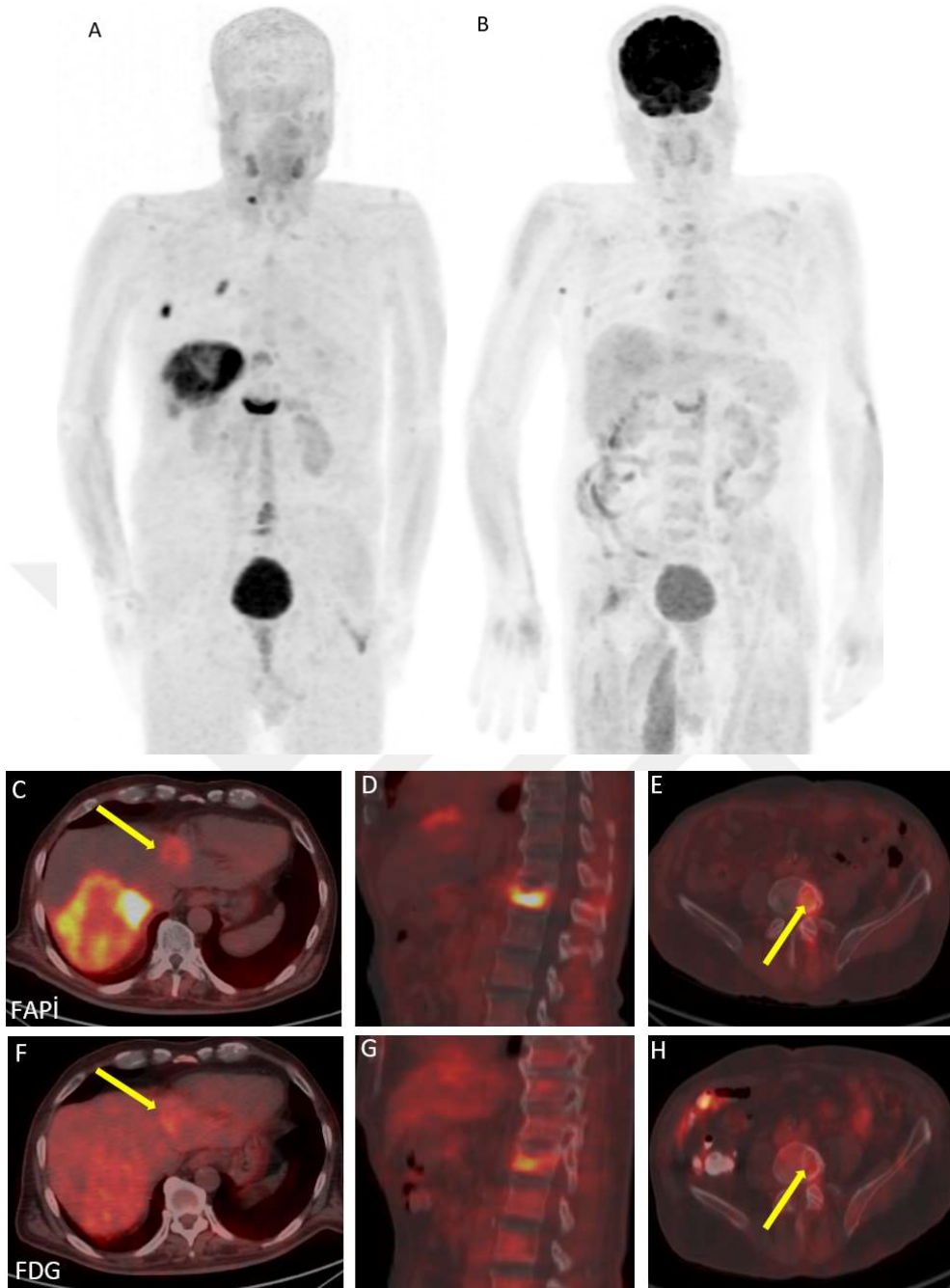
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

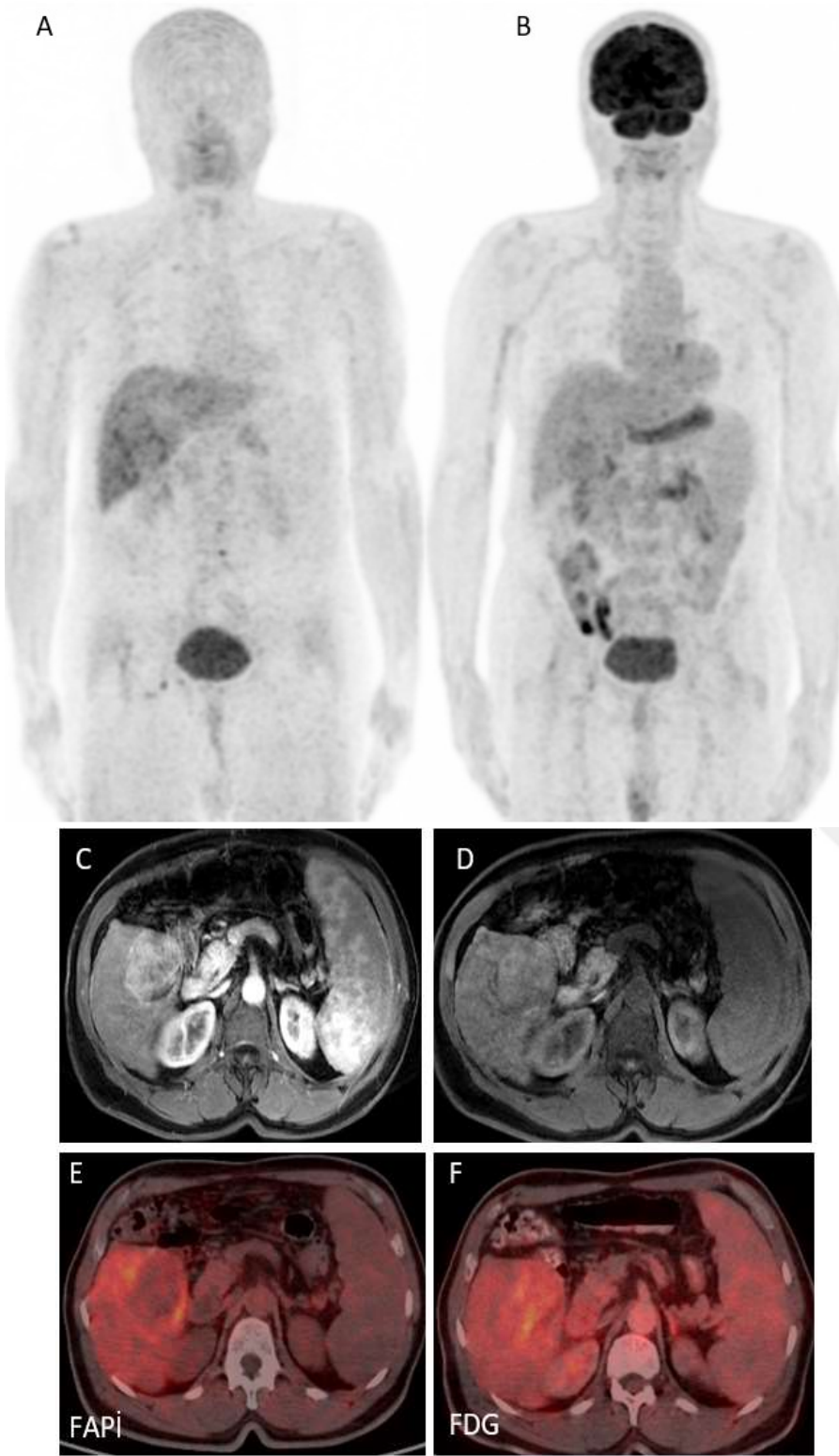
HSK grubundaki hastaların hasta bazlı değerlendirmesi, tümör belirteçleri, MRG bulguları , PET/BT parametreleri Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. HSK Hasta Bulguları

No	Yaş	Cinsiyet	AFP	Siroz	Kapsül varlığı	Büyük damar invazyonu	PET Türü	SUV max	TBR	Vizuel	Aktivite Tutulumu
1	80	K	78	+	+	-	68Ga-FAPI	5,3	1,0	-	FDG>FAPI
							18F-FDG	6,6	2,7	+	
2	56	E	88	+	-	+	68Ga-FAPI	12,8	7,1	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	6,4	3,2	+	
3	61	E	147.153	+	-	+	68Ga-FAPI	4,9	1,0	-	FDG>FAPI
							18F-FDG	6,8	2,9	+	
4	62	E	720	+	+	-	68Ga-FAPI	2,8	1,0	-	FDG>FAPI
							18F-FDG	4,2	1,8	+	
5	48	E	17.634	+	-	+	68Ga-FAPI	14,6	8,1	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	10,9	3,7	+	
6	76	E	34	+	-	+	68Ga-FAPI	12,1	13	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	4,1	2,0	+	
7	19	E	18	-	+	-	68Ga-FAPI	0,8	1,0	-	-
							18F-FDG	1,9	1,0	-	
8	90	K	153	-	+	-	68Ga-FAPI	6,4	3,5	+	Eşdeğer
							18F-FDG	6,0	2,4	+	
9	57	E	121	-	-	+	68Ga-FAPI	17,5	5,4	+	Eşdeğer
							18F-FDG	16,2	5,0	+	
10	71	E	382	-	+	-	68Ga-FAPI	11,5	3,1	+	Heterojen
							18F-FDG	7,6	3,1	+	
11	55	E	28	+	-	-	68Ga-FAPI	10,5	2,9	+	Eşdeğer
							18F-FDG	8,0	4,7	+	
12	65	E	1813	+	+	-	68Ga-FAPI	9,2	2,8	+	FAPI>FDG
							18F-FDG	2,5	1,0	-	
13	60	E	1210	-	-	+	68Ga-FAPI	12,2	1,9	+	FDG>FAPI
							18F-FDG	5,0	2,0	+	
14	51	E	3	-	+	-	68Ga-FAPI	1,8	1,0	-	-
							18F-FDG	2,0	1,0	-	



Şekil 4.7: 76 yaşında erkek hasta, MR görüntüleme ile HSK tanısı alan (AFP:34,9) hasta transarterial radyoembolizasyon (TARE) planlanıyor. Tedavi öncesi evreleme amaçlı yapılan 18F-FDG PET/BT (B, F, G, H) ve 68Ga-FAPI PET BT (A, C, D, E) görüntülemelerde karaciğer sol lob posteriordaki primer kitle lezyonda ve sol lobdaki metastatik lezyonda yoğun FAPI aktivitesi(C) izlenirken FDG aktivitesi zorlukla seçiliyor (F). Lomber 5.vertebradaki litik metastatik lezyonda FAPI aktivitesi (E) izlenirken FDG tutulumu (H) saptanmıyor. Ek olarak D12.vertebradaki çökme fraktürü alanında her 2 görüntüleme de aktivite tutulumu izleniyor (D, E).



Şekil 4.8. 62 Yaşında erkek hasta, HSK tanılı AFP:720. MR görüntülerinde (C, D) segment 5 düzeyinde HSK ile uyumlu lezyon saptanmış olup yapılan 18F-FDG PET/CT (B, F) görüntülerinde kitlede hafif düzeyli aktivite tutulumu izleniyor. 68Ga-FAPİ PET CT (A, E) görüntülemesinde karaciğerde primer lezyonun santralinde aktivite tutulumu izlenmiyor. Ancak kitle çevresinde periferik tarzda FAPİ aktivitesi izleniyor.

5. TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom ve intrahepatik kolanjiyokarsinom primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturmaktadır (%70 ve %15)[1]. HSK primer tanısında günümüzde altın standart dinamik kontrastlı MR görüntülemesidir. FDG PET/BT'nin ise duyarlılığı literatürde %50-70 arasında bildirilmiştir[145]. FDG nin hücreden atılımından sorumlu Glukoz 6 fosfataz enzim aktivitesi hücre içine alınıp fosforillenen ve hücre içine tuzaklanan 18F-FDG'den fosforu kopararak hücre içinden çıkışına sebep olur[146]. Yapılan çalışmalarda iyi diferansiye HSK'larda bu enzim aktivitesi daha yüksek iken kötü diferansiye ve agresif patolojik alt tiplerde bu enzim aktivitesi daha düşüktür[146]. Ayrıca GLUT-1 ve heksokinaz enzim aktivitesinin değişkenliği de HSK ve İKK tanısında FDG duyarlılığının farklılığına yol açmaktadır[147]. Kolanjiyokarsinom tanısında ise MRCP en değerli tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. İKK tanısında FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü yapılan bir metaanalizde %95 ve %93 olarak bildirilmiştir [142].

Yakın zamanda kullanıma sunulan 68Ga işaretli FAPI PET/BT ile farklı tümörlerde vaka bazında yayınlar bildirilmiş olup, alternatif PET/BT ajanı olarak çalışmalarda yer almaya başlamıştır. FAPI, kanser ilişkili fibroblastlardan eksprese edilen bir yüzey integral membran proteinidir. Birçok kanser türünde, özellikle epitelyal kanserlerde ve desmoplazi içeriği yüksek olan kanserlerde yüksek duyarlılıkla tümör görüntülemesi sağlar. Kolanjiyokarsinom histopatolojisinde yoğun desmoplastik stroma ve kanser ilişkili myofibroblastlar bulunması nedeniyle İKK, 68Ga-FAPI PET/BT için de potansiyel bir endikasyon adayı olmuştur[148, 149]. HSK tanısında FDG'nin düşük duyarlılığı nedeniyle kolin PET, 68GaPSMA PET gibi farklı PET ajanları araştırılmış olup 68Ga-FAPI PET/BT de bu alanda alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak araştırılmaya başlanmıştır. Primer karaciğer malignitelerinde 18-F FDG PET/BT'nin karaciğerde izlenen fizyolojik aktivite nedeniyle de duyarlılık düşmektedir. 68Ga-FAPI PET/BT ise karaciğerde düşük fizyolojik zemin aktivite göstermesi nedeniyle karaciğer lezyonlarında daha yüksek kontrastlı görüntüleme sağlama potansiyeli bulunmaktadır [5, 150].

Primer karaciğer malignitelerinde 68Ga-FAPI PET/BT ile yapılan ilk çalışmalar vaka bazında gösterilmiştir. Kratochwil ve arkadaşlarının farklı malignitelerde 68Ga-FAPI PET/BT aktivitesini gösterdiği bir çalışmada 12 kolanjiyokarsinom ve 5 HSK hastası da bulunmakta olup kolanjiyokarsinom hastalarında yüksek SUVmax(>12), HSK hastalarında ise orta derecede aktivite tutulumu gösterilmiştir, ancak bu çalışmada sadece primer tümör aktivitesi değerlendirilmiştir (SUVmax 6-12) [151]. Chen ve arkadaşlarının farklı malignitelerde 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT ile yaptığı prospektif bir çalışmada ise dört İKK ve dört HSK hastası değerlendirilmiş olup FDG aktivitesi saptanmayan iki İKK ve bir HSK hastasında FAPI aktivitesi bildirilmiştir [152].

Sadece karaciğer malignitelerine yönelik yapılan ilk çalışma ise Shi ve arkadaşlarının hepatik nodüllere yönelik 17 hastadaki 28 nodülü değerlendirdiği kohort çalışma olup bu çalışmada 11 hastada 15 HSK, iki hastada üç İKK ve iki hastada 11 metastatik lezyonun tamamında FAPI aktivitesi izlenmiş olup duyarlılık %100 olarak bildirilmiştir[105]. Aynı yazarların yaptığı ve 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılığı 18F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur(%100 vs %58,5) [153]. Guo ve arkadaşlarının 32 hastada (20 HSK, 12 İKK) yaptığı retrospektif çalışmada da 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılığı daha yüksek (%96 vs %65) ve kontrastlı BT ve karaciğer MR ile benzer düzeyde saptanmıştır. Aynı zamanda SUVmax ve TBR değerleri de daha yüksek saptanmıştır(13,6 ve 4,4 vs 5,5 ve 1,1)[154]. Siripongsatien ve arkadaşlarının 27 hastada (14 HSK, 13 İKK) yaptığı retrospektif çalışmada da primer karaciğer lezyonlarında 68Ga-FAPI PET/BT daha yüksek duyarlılık göstermiştir(%100 vs %58,1). Ortanca SUVmax (15,6 vs 5,1) ve TBR (15,9 vs 1,6) değerleri de 68Ga-FAPI PET/BT'de daha yüksek olarak bildirilmiştir[155]. Bizim çalışmamızda da primer karaciğer malignite tanısında literatür ile benzer şekilde 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılığı 18F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek olarak bulundu (%83,4 vs %57,4). 18F-FDG PET/BT duyarlılığı önceki çalışmalar ile benzer izlenmekle birlikte 68Ga-FAPI PET/BT duyarlılığı önceki çalışmalara göre hafifçe düşük olarak bulundu(Tablo 5.1) . Çalışmamızda 68Ga-FAPI PET/BT'nin ortanca SUVmax (12,6 vs 6,8) ve TBR değerleri de (6,2 vs 3,6) önceki çalışmalar ile benzer şekilde 18F-FDG PET/BT'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 5.1. 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin literatürdeki diyagnostik değerleri

			18F-FDG PET/BT		68Ga-FAPI-PET/BT	
		Sayı	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Shi, 2021	Tüm Primer Karaciğer	17	58	100	100	100
	HSK	14	50	100	100	100
	İKK	3	-	-	-	-
Guo, 2021	Tüm Primer Karaciğer	32	65		96	
	HSK	20	69		94	
	İKK	12	57		100	
Wang, 2021	Tüm Primer Karaciğer					
	HSK	25	57,1		85,7	
Siripongsatian, 2022	Tüm Primer Karaciğer		58,1		100	
	HSK		71		100	
	İKK		50		100	
Bu çalışma verileri	Tüm Primer Karaciğer	32	57,4	40	83,3	50
	HSK	14	66,6	100	74	50
	İKK	18	48,1	25	92,5	50

HSK tanısında FDG'nin düşük duyarlılığı nedeniyle farklı PET ajanları araştırılmıştır. Kesler ve arkadaşlarının HSK hastalarında 68Ga-PSMA PET/BT ile yaptığı çalışmada 68Ga-PSMA PET/BT'nin diyagnostik değeri 18F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek bulunmuştur[156]. Kuyumcu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 68Ga-PSMA PET/BT de HSK tanısında 18F-FDG PET/BT ile benzer diyagnostik değere sahip bulunmuştur [157].

HSK tanısında ve evrelemesinde 68Ga-FAPI PET/BT ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Shi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 68Ga-FAPI-PET/BT karaciğerde malignite kuşkulu nodüllerde 17 hastada saptanan 28 nodülün %75'inde FAPI tutulumu izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada az differansiye HSK hastalarında iyi diferansiye olanlara göre SUVmax değeri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada FDG PET/BT ile karşılaştırma yapılmamıştır[105]. Wang ve arkadaşlarının HSK tanı hastalarda yaptığı bir çalışmada HCC kuşkulu 29 hasta üzerinde yaptığı retrospektif

çalışmada 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin diyagnostik değerleri, SUVmax ve TBR değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %57,1'e %85,7 olarak bulunmuştur[158]. SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış ancak TBR değeri FAPI lehine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ek olarak 68Ga-FAPI-PET/BT'de tümör boyutu ile SUVmax ve TBR arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir[158]. Guo ve arkadaşlarının 20'si HSK, 12'si İKK olmak üzere 34 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HSK lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %69 ve %94 olarak bulunmuştur. 68Ga-FAPI-PET/BT'nin HSK tanısında diyagnostik değeri bu çalışmada kontrastlı BT ve Karaciğer MR ile eşdeğer bulunmuştur. Hastaların SUVmax ve TBR değerleri de 68Ga-FAPI-PET/BT'de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (11,4 ve 4,9 vs 4,2 ve 1,1) [154]. Siripongsatien ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 14'ü HSK, 13'ü İKK olmak üzere 27 hastada 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT ile karşılaştırılmış olup altın standart olarak MR görüntüleme kullanılmıştır. Çalışma sonucunda HSK grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %71 ve %100 olarak bulunmuştur. Ek olarak SUVmax ve TBR değerleri de 68Ga-FAPI-PET/BT'de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır[155]. Bizim çalışmamızda ise HSK grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %66,6 ve %74 olarak bulundu. Çalışmamızda FDG PET/BT'deki duyarlılık hafif yüksek izlenmekte olup bunun nedeni yüksek gradlı ve infiltratif HSK tanılı hasta sayısının fazla olması olabilir. Ayrıca hastaların biri FDG afinitesi daha yüksek olduğu bilinen Fibrolamellar HSK alt tipinde idi. Çalışmamızın sınırlamalarından birisi olarak, histopatolojik değerlendirme yapılamamış olan hastalar dikkate alındığında, HSK hastaları arasında yüksek FDG afinitesi gösteren tümör alt tiplerinin bulunma ihtimali, literatürde bildirilen değerler ile bizim değerlerimiz arasındaki farklılıkları açıklayabilir. Ga68-FAPI PET/BT çalışmasında ise daha önceki çalışmalara göre duyarlılık daha düşük saptandı. Çalışmamızda 8/14 hastada parankim sirotik idi ve 68Ga-FAPI PET/BT'de karaciğer parankiminin ortalama SUVmean değerlerinin literatüre göre daha yüksek olması nedeniyle duyarlılık bundan etkilenmiş olabilir. Ek olarak hasta seçimlerindeki farklı eğilim olasılığı, çalışmalarda hasta sayılarının az olması ve hasta gruplarındaki heterojenite bu farkın oluşmasına yol açabilir. Çalışmamızda HSK lezyonlarının SUVmax değeri 68Ga-FAPI PET/BT'de 18F-FDG PET/BT'ye göre önceki çalışmalar ile benzer şekilde anlamlı olarak yüksek saptandı.

Ancak TBR değerleri 68Ga-FAPI PET/BT’de daha yüksek izlenmekle birlikte diğer çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum bizim çalışmamızda 18F-FDG PET/BT’de SUVmax değerlerinin yüksek olması; 68Ga-FAPI PET/BT’de ise normal karaciğer parankim aktivitesinin diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. 18F-FDG PET/BT’de SUVmax değerlerinin daha yüksek olması hasta grubunda infiltratif HSK/az diferansiye hasta oranının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda MR görüntülemeye HSK ile uyumlu 3 adet lezyon saptanan bir hastada bu lezyonların ikisi FDG daha yüksek aktivitesi göstermekte olup, FAPI aktivitesi daha düşük düzeyde iken diğer lezyon ise sadece yoğun FAPI aktivitesi göstermekte olup FDG negatifti. MR görüntüleme ile karşılaştırıldığında FAPI aktivitesi gösteren lezyonun MR görüntülemeye diğerlerine göre arterial fazda daha yoğun kontrastlandığı; FDG aktivitesi gösteren lezyonların ise daha fazla difüzyon kısıtladığı dikkat çekmiştir. Bu bulgu tümör heterojenitesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızdaki Fibrolamellar HSK tanılı hastada daha önce karaciğere yönelik Y-90 mikroküre tedavisi almış olup karaciğer lezyonu MR görüntülemeye tam yanıtı idi. Ancak 68Ga-FAPI PET/BT’de karaciğer lezyonunda çevresel tarzda aktivite tutulumu izlenmekte idi. Hastanın takip eden görüntülemelerinde de lezyonda progresyon izlenmemesi üzerine yanlış pozitif olarak kabul edildi. Çevresel aktivite tutulumu ise tedavi sonrası gelişen fibrozis ile ilişkili olarak değerlendirildi (Şekil 4.5).

Kolanjiyokarsinom tanısında 68Ga-FAPI PET/BT ile yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. İKK’da 68Ga-FAPI PET/BT’de yoğun aktivite tutulumu gösteren ilk çalışma 28 farklı kanser türünde FAPI aktivitesi gösteren çalışma idi. Bu çalışmada 12 kolanjiyokarsinom tanılı hastada yoğun aktivite tutulumu gösterilmiş ancak diyagnostik değerlendirme yapılmamıştı[151]. Guo ve arkadaşlarının 12’si İKK olmak üzere 34 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada İKK lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT’nin duyarlılıkları sırasıyla %57 ve %100 olarak bulunmuştur. 68Ga-FAPI-PET/BT’nin İKK tanısında diyagnostik değeri bu çalışmada kontrastlı BT ve Karaciğer MR ile eşdeğer bulunmuştur. Hastaların SUVmax ve TBR değerleri de 68Ga-FAPI-PET/BT’de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [154]. Siripongsatien ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 13’ü İKK olmak üzere 27 hastada 18F-FDG PET/BT ve

68Ga-FAPI PET/BT ile karşılaştırılmış olup İKK hasta grubunda 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %50 ve %100 olarak bulunmuştur. Ek olarak SUVmax ve TBR değerleri de 68Ga-FAPI PET/BT'de anlamlı olarak yüksek saptanmıştır[155]. Bizim çalışmamız literatürde şimdiye kadar en yüksek İKK hastası içeren 68Ga-FAPI-PET/BT çalışmasıdır. Çalışmamızda İKK lezyonlarında 18F-FDG PET/BT ve 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılıkları %48,1 ve %92,5 olarak bulunmuş olup daha önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. SUVmax ve TBR değerleri de önceki çalışmalar ile benzer şekilde 68Ga-FAPI-PET/BT'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Primer karaciğer malignitelerinde metastatik lezyonların değerlendirilmesinde Siripongsatian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 68Ga-FAPI PET/BT'de 18F-FDG PET/BT ile aynı hastalarda ancak daha fazla metastatik lezyon saptanmıştır(%96 vs %89)[155]. Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akciğer metastazları hariç 68Ga-FAPI PET/BT'de daha fazla sayıda metastatik lezyon saptanmıştır(98 vs 76)[154]. Bizim çalışmamızda 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT'de metastatik lezyonlar hasta bazlı karşılaştırıldığında her iki çalışmada da 16'şar hastada saptanmakla birlikte lezyon sayıları 68Ga-FAPI PET/BT'de daha yüksek idi. Lezyon bazlı karşılaştırmada metastatik lezyonların tanısında 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılıkları sırasıyla %96,7 vs %54,9 olarak bulundu. Tümör çevresindeki stroma volümünün tümör hücre sayısından daha fazla olduğu düşünüldüğünde, özellikle küçük lezyonlarda stromayı hedefleyen FAPI PET/BT görüntülemesini FDG PET/BT'ye göre daha duyarlı olabilir. Ek olarak peritoneal karsinomatozisli İKK hastasında (Şekil 4.4)68Ga-FAPI PET/BT'de peritoneal lezyonları 18F-FDG PET/BT'ye göre daha iyi göstermiştir. Bu bulgu tümörün invazyonu sırasında peritoneal dokudaki fibrotik yanıtı tetiklemesi ve ciddi fibrotik reaksiyona yol açması nedeniyle fibroblast aktivasyonunu gösteren 68Ga-FAPI-PET/BT'nin duyarlılığını arttıran etken olabilir.

Sirotik hastalarda hem Wang ve arkadaşlarının hem de Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer normal parankimdeki aktivite 68Ga-FAPI PET/BT'de daha yüksek olarak bulunmuştur[154, 158]. Bizim çalışmamızda ise 68Ga-FAPI PET/BT'de görüntülemesinde de sirotik olan hastalarda hafifçe yüksek izlenmekle birlikte istatistiki olarak anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca bizim çalışmada sirotik olmayan hastalardaki ortanca karaciğer parankim SUVmean değerleri diğer çalışmalara göre daha yüksek

olarak izlendi(0,76 vs 2,5). Bu durum bizim çalışmamızdaki infiltratif HSK tanılı hastaların fazla olması, ileri evredeki hastalık nedeniyle normal parankimin etkilenmeye başlaması ile ilgili olabilir.



6. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. İlk olarak toplam hasta sayısının az olması ve hasta popülasyonunun heterojen olması (metabolik karakterizasyon, evreleme, yeniden evreleme) nedeniyle 2 farklı primer malignite türünde de küçük gruplar değerlendirildi alt gruplar arasında istatistiksel açıdan sınırlı karşılaştırma yapılabildi. Görüntülemelerin diyagnostik güçleri sınırlı hasta sayısı nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılamadı. HSK grubundaki hastaların çoğunluğunda histopatoloji örnekleme yapılmadı için PET/BT görüntüleri ile histopatolojik parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilemedi. Primer akciğer lezyonlarında benign lezyon sayısı oldukça az olduğu için özgüllük ve negatif prediktif değerlerin istatistiksel karşılaştırması yapılamadı.

Metastatik hasta sayısı özellikle HSK grubunda az idi. Ek olarak metastatik lezyonlar patolojik olarak konfirme edilmedi.

7. SONUÇ

- Primer karaciğer malignitelerinin tanısında 68Ga-FAPI PET/BT 18F-FDG PET/BT'ye göre daha yüksek diyagnostik değer göstermektedir.
- 68Ga-FAPI PET/BT'de, 18F-FDG PET/BT'ye göre daha fazla sayıda metastatik lezyon saptanmış olup hastalığın doğru evrelemesinde ve tedavi seçiminde önemli rol oynayabilir.
- Bu çalışma İKK tanısında literatürde şu anda bilinen 68Ga-FAPI PET/BT ve 18F-FDG PET/BT çalışmaları arasında en yüksek hasta sayısına sahip olması açısından önem arz etmektedir. Hem primer lezyon tanısında hem de metastatik lezyon tespitinde 68Ga-FAPI PET/BT, 18F-FDG PET/BT'ye üstünlük göstermektedir.
- HSK tanısında 68Ga-FAPI PET/BT'de duyarlılık hafifçe yüksek olarak izlenmekle birlikte her iki görüntülemenin diyagnostik değerleri birbirleri ile karşılaştırılabilir düzeydedir.
- HSK alt grubunda sirotik/non-sirotik hastalarda, kapsüler HSK/infiltratif HSK tanılı hastalarda SUVmax, karaciğer SUVmean ve TBR değerleri anlamlı fark göstermemiş olup bu konuda daha yüksek sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 68Ga-FAPI PET/BT'de SUVmax ve TBR değerlerinin daha yüksek olması ve fizyolojik organ tutulumu olmaması nedeniyle FAPI; teranostik açıdan Lu177, Y90, Ac225 gibi ajanlarla işaretlenip hedef tümör dokusuna yüksek radyasyon dozu iletebilir. Özellikle tedavi seçeneklerini tüketmiş hasta grubunda veya KT alamayan hasta grubunda alternatif bir tedavi yöntemi olarak FAP hedefli radyonüklid tedavi yapılacak hastaların belirlenmesinde kullanılabilir.
- Hasta sayısı az olmasına rağmen literatürde sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle bu çalışma bulguları önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. Altekruse, S.F., et al., *Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries*. Journal of registry management, 2011. **38**(4): p. 201-205.
3. Kirstein, M.M. and A. Vogel, *Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma*. Visceral medicine, 2016. **32**(6): p. 395-400.
4. Lin, C.-Y., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. European Journal of Radiology, 2012. **81**(9): p. 2417-2422.
5. Kuyumcu, S., Y. Sanli, and R.M. Subramaniam, *Fibroblast Activated Protein Inhibitor (FAPi) PET/CT: Cancer Diagnosis and Management*. Frontiers in oncology, 2021: p. 4605.
6. Ando, H., *Embryology of the biliary tract*. Dig Surg, 2010. **27**(2): p. 87-9.
7. Si-Tayeb, K., F.P. Lemaigre, and S.A. Duncan, *Organogenesis and development of the liver*. Dev Cell, 2010. **18**(2): p. 175-89.
8. Watt, M.J., et al., *The liver as an endocrine organ—linking NAFLD and insulin resistance*. Endocrine Reviews, 2019. **40**(5): p. 1367-1393.
9. Juza, R.M. and E.M. Pauli, *Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians*. Clinical anatomy, 2014. **27**(5): p. 764-769.
10. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy*. The Surgical clinics of North America, 2010. **90**(4): p. 643.
11. López Panqueva, R.d.P., *Neoplasias hepáticas benignas: variantes histológicas, problemas diagnósticos y diagnóstico diferencial*. Revista colombiana de Gastroenterología, 2015. **30**: p. 116-124.
12. Heiken, J.P., *Distinguishing benign from malignant liver tumours*. Cancer Imaging, 2007. **7**(Special issue A): p. S1.
13. Horn, S.R., et al., *Epidemiology of liver metastases*. Cancer Epidemiology, 2020. **67**: p. 101760.
14. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and W.T. London, *Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability*. Clinics in liver disease, 2015. **19**(2): p. 223-238.
15. McGlynn, K.A. and W.T. London, *Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2005. **19**(1): p. 3-23.
16. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and H.B. El-Serag, *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2021. **73**: p. 4-13.
17. Akinyemiju, T., et al., *The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015*. JAMA oncology, 2017. **3**(12): p. 1683-1691.
18. Fujiwara, N., et al., *Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine*. Journal of Hepatology, 2018. **68**(3): p. 526-549.
19. Huang, D.Q., H.B. El-Serag, and R. Loomba, *Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021. **18**(4): p. 223-238.
20. El-Serag, H.B., et al., *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1752-63.
21. Yu, M.W., et al., *Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(21): p. 1644-51.
22. Kulik, L. and H.B. El-Serag, *Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2019. **156**(2): p. 477-491. e1.

23. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2019. **16**(10): p. 589-604.
24. Petrick, J.L., et al., *International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007*. International journal of cancer, 2016. **139**(7): p. 1534-1545.
25. Can, A., et al., *Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014. **15**(6): p. 2923-2927.
26. Yuen, M.-F., et al., *Hepatitis B virus infection*. Nature reviews Disease primers, 2018. **4**(1): p. 1-20.
27. Li, T.-Y., et al., *Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review*. World journal of gastroenterology, 2019. **25**(27): p. 3527.
28. Neufeldt, C.J., et al., *Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family*. Nature Reviews Microbiology, 2018. **16**(3): p. 125-142.
29. Guss, D., et al., *Diagnosis and management of hepatitis C infection in primary care settings*. Journal of general internal medicine, 2018. **33**(4): p. 551-557.
30. Pascual, S., I. Herrera, and J. Irurzun, *New advances in hepatocellular carcinoma*. World journal of hepatology, 2016. **8**(9): p. 421.
31. Seitz, H.K., et al., *Alcoholic liver disease*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. **4**(1): p. 1-22.
32. Teschke, R., *Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects*. Biomedicines, 2018. **6**(4): p. 106.
33. Ohashi, K., M. Pimienta, and E. Seki, *Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective*. Liver research, 2018. **2**(4): p. 161-172.
34. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
35. Marchese, S., et al., *Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development*. Toxins (Basel), 2018. **10**(6).
36. Chen, Z., et al., *Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma*. Am J Cancer Res, 2020. **10**(9): p. 2993-3036.
37. Wang, X.J. and H. Malhi, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Ann Intern Med, 2018. **169**(9): p. Itc65-itc80.
38. Tsan, Y.T., et al., *Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection*. J Clin Oncol, 2012. **30**(6): p. 623-30.
39. Pok, S., et al., *Testosterone regulation of cyclin E kinase: A key factor in determining gender differences in hepatocarcinogenesis*. J Gastroenterol Hepatol, 2016. **31**(6): p. 1210-9.
40. Kensler, T., et al., *Translational strategies for cancer prevention in liver*. Nature reviews. Cancer, 2003. **3**: p. 321-9.
41. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients*. Radiology, 2018. **289**(3): p. 816-830.
42. Ginés, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology, 1987. **7**(1): p. 122-8.
43. Lai, M. and N.H. Afdhal, *Liver Fibrosis Determination*. Gastroenterol Clin North Am, 2019. **48**(2): p. 281-289.
44. Parkes, J., et al., *Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2006. **44**(3): p. 462-74.
45. Heidelbaugh, J.J. and M. Bruderly, *Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation*. Am Fam Physician, 2006. **74**(5): p. 756-62.
46. Kresak, J. and N. Assarzagdegan, *Liver Cell Dysplasia and the Development of HCC, in Precision Molecular Pathology of Liver Cancer*. 2018, Springer. p. 195-211.
47. Xiong, J., et al., *Overall diagnostic accuracy of different MR imaging sequences for detection of dysplastic nodules: a systematic review and meta-analysis*. European Radiology, 2021: p. 1-12.

48. Park, H.J., et al., *How to Differentiate Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis: Emphasis on Imaging Diagnosis*. Liver Cancer, 2017. **6**(3): p. 189-203.
49. Lee, H.M., et al., *Hepatic lesion characterization in cirrhosis: significance of arterial hypervascularity on dual-phase helical CT*. American Journal of Roentgenology, 1997. **169**(1): p. 125-130.
50. Hussain, S.M., et al., *Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation*. Radiographics, 2002. **22**(5): p. 1023-36; discussion 1037-9.
51. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects*. Radiology, 2014. **272**(3): p. 635-54.
52. Yang, S.H., et al., *Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma*. Pathology international, 1996. **46**(7): p. 503-509.
53. Liu, Z., et al., *Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver*. Hepatology Research, 2008. **38**(3): p. 291-299.
54. Lampri, E.S., et al., *Pleomorphic hepatocellular carcinoma following consumption of hypericum perforatum in alcoholic cirrhosis*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(8): p. 2113.
55. Eggert, T., et al., *Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000–10*. Gut, 2013. **62**(11): p. 1667-1668.
56. Kim, H., et al., *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. Atlas of Hepatocellular Carcinoma Pathology, 2022: p. 47-49.
57. Yeh, C.-N., et al., *Sclerosing hepatocellular carcinoma: clinicopathologic features in seven patients from Taiwan and review of the literature*. Hepato-gastroenterology, 2005. **52**(64): p. 1201-1205.
58. Salomao, M., et al., *The steatohepatitic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis*. Human pathology, 2012. **43**(5): p. 737-746.
59. Sangineto, M., et al., *Lipid metabolism in development and progression of hepatocellular carcinoma*. Cancers, 2020. **12**(6): p. 1419.
60. El Jabbour, T., S.M. Lagana, and H. Lee, *Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review*. World journal of gastroenterology, 2019. **25**(14): p. 1653.
61. Di Bisceglie, A.M., *Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2002. **13**(9 Pt 2): p. S169-71.
62. Huang, S.-C., et al., *Clinical manifestations and outcomes of patients with scirrhous hepatocellular carcinoma*. Hepatology International, 2021. **15**(2): p. 472-481.
63. Si, M.S., et al., *Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival*. Am Surg, 2003. **69**(10): p. 879-85.
64. Fracanzani, A.L., et al., *Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease*. J Hepatol, 2001. **35**(4): p. 498-503.
65. Kim, D.H. and J.-I. Choi, *Current status of image-based surveillance in hepatocellular carcinoma*. Ultrasonography, 2021. **40**(1): p. 45.
66. Shani, J., et al., *PREDICTIVE VALUE OF ULTRASONOGRAPHY & COMPUTED TOMOGRAPHY IN CIRRHOTIC PATIENTS OF ALL AETIOLOGIES TO EVALUATE FOCAL LESIONS IN LIVER & OUTCOME*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2019. **8**(28): p. 2274-2279.
67. Zhang, J., et al., *The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2020. **15**(2): p. e0228857.
68. Kim, T.-H., et al., *Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update*. Clinical and molecular hepatology, 2019. **25**(3): p. 245.
69. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.

70. Gomes, M.A., et al., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2013. **59**(5): p. 514-24.
71. Tanaka, H., *Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Journal of Medical Ultrasonics, 2020. **47**(2): p. 239-255.
72. Bennett, G.L., et al., *Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **179**(1): p. 75-80.
73. Jang, H.J., et al., *Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 898-906.
74. Bartolotta, T.V., et al., *Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: where do we stand?* Ultrasonography (Seoul, Korea), 2019. **38**(3): p. 200-214.
75. Kamel, I.R., E. Liapi, and E.K. Fishman, *Liver and biliary system: evaluation by multidetector CT*. Radiol Clin North Am, 2005. **43**(6): p. 977-97, vii.
76. Brodoefel, H., et al., *Standardisation of liver MDCT by tracking liver parenchyma enhancement to trigger imaging*. Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 812-20.
77. Krinsky, G.A., et al., *Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation*. Radiology, 2001. **219**(2): p. 445-54.
78. Okusaka, T., et al., *Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features*. Cancer, 2002. **95**(9): p. 1931-7.
79. Liang, Y., et al., *Diagnostic performance of LI-RADS for MRI and CT detection of HCC: A systematic review and diagnostic meta-analysis*. European Journal of Radiology, 2021. **134**: p. 109404.
80. Ronot, M., Y. Purcell, and V. Vilgrain, *Hepatocellular Carcinoma: Current Imaging Modalities for Diagnosis and Prognosis*. Digestive Diseases and Sciences, 2019. **64**(4): p. 934-950.
81. Khan, M.R., et al., *Diagnostic accuracy of triple phase computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma keeping histopathological evaluation as gold standard*. KJMS, 2020. **13**(3): p. 789-92.
82. Peterson, M.S. and R.L. Baron, *Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Clin Liver Dis, 2001. **5**(1): p. 123-44.
83. Roberts, L.R., et al., *Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 401-421.
84. Jeong, Y.Y., N.Y. Yim, and H.K. Kang, *Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(4): p. 1024-32.
85. Cruite, I., et al., *Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(1): p. 29-41.
86. Kim, S.H., et al., *Hepatocellular carcinoma composed of two different histologic types: imaging features on gadoxetic acid-enhanced liver MRI*. Clin Mol Hepatol, 2013. **19**(1): p. 92-6.
87. Roumanis, P.S., et al., *Atypical magnetic resonance imaging findings in hepatocellular carcinoma*. Curr Probl Diagn Radiol, 2015. **44**(3): p. 237-45.
88. Horvat, N., et al., *State of the art in magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma*. Radiol Oncol, 2018. **52**(4): p. 353-364.
89. Chou, C.T., et al., *Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(42): p. 7433-9.
90. McLarney, J.K., et al., *Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 1999. **19**(2): p. 453-71.
91. Ichikawa, T., et al., *Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases*. Radiology, 1999. **213**(2): p. 352-61.

92. Thompson, S.M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma: effect of hepatic steatosis on major hepatocellular carcinoma features at MRI*. Br J Radiol, 2018. **91**(1092): p. 20180345.
93. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
94. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 358-380.
95. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
96. Coskun, M., *Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver: Evaluation Using Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging*. Exp Clin Transplant, 2017. **15**(Suppl 2): p. 36-44.
97. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features*. Radiology, 2014. **273**(1): p. 30-50.
98. Darnell, A., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US*. Radiology, 2015. **275**(3): p. 698-707.
99. Wudel Jr, L.J., et al., *The role of [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma/Discussion*. The American surgeon, 2003. **69**(2): p. 117.
100. Bertagna, F., et al., *Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Hepatology International, 2014. **8**(4): p. 493-500.
101. Liao, X., et al., *¹⁸F-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma*. Medicine, 2018. **97**(34): p. e11970-e11970.
102. Kesler, M., et al., *(68)Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: A prospective pilot study*. J Nucl Med, 2019. **60**(2): p. 185-191.
103. Jiao, D., et al., *Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Tumor-Associated Vasculature Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma*. Clin Transl Gastroenterol, 2019. **10**(5): p. 1-7.
104. Hirnas, N., et al., *Ga-68-PSMA-11 PET/CT improves tumor detection and impacts management in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)*. Nuklearmedizin, 2021. **60**(02): p. V55.
105. Shi, X., et al., *Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with (68)Ga-FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(1): p. 196-203.
106. Wallace, M.C., et al., *The Prognostic Ability of Major Hepatocellular Carcinoma Staging Systems Is Improved by Including a Treatment Variable*. Digestive Diseases and Sciences, 2018. **63**(9): p. 2277-2284.
107. Kamarajah, S., et al., *Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis*. Journal of Surgical Oncology, 2017. **117**.
108. Tateishi, R., et al., *Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: An analysis of 403 patients*. Gut, 2005. **54**: p. 419-25.
109. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators*. Hepatology, 1998. **28**(3): p. 751-5.
110. Tellapuri, S., et al., *Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review*. Indian Journal of Gastroenterology, 2018. **37**(6): p. 481-491.

111. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
112. Wang, J.H., et al., *Clinical Impact of Gadoxetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging on Hepatoma Management: A Prospective Study*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(4): p. 1197-205.
113. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
114. Everhart, J.E. and C.E. Ruhl, *Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas*. Gastroenterology, 2009. **136**(4): p. 1134-44.
115. Blechacz, B., *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. Gut and liver, 2017. **11**(1): p. 13-26.
116. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
117. Khan, S.A., et al., *Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours*. J Hepatol, 2002. **37**(6): p. 806-13.
118. Shaib, Y.H., et al., *Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase?* J Hepatol, 2004. **40**(3): p. 472-7.
119. Blechacz, B. and G.J. Gores, *Tumor-specific marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma: utility and mechanistic insight*. Journal of hepatology, 2008. **49**(2): p. 160-162.
120. Van Kaick, G., et al., *Recent results of the German Thorotrast study--epidemiological results and dose effect relationships in Thorotrast patients*. Health Phys, 1983. **44 Suppl 1**: p. 299-306.
121. LaRusso, N.F., et al., *Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop*. Hepatology, 2006. **44**(3): p. 746-64.
122. Kaewpitoon, N., et al., *Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke*. World journal of gastroenterology, 2008. **14**(5): p. 666-674.
123. Donato, F., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(10): p. 959-64.
124. Söreide, K., et al., *Bile duct cysts in adults*. Br J Surg, 2004. **91**(12): p. 1538-48.
125. Edil, B.H., et al., *Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(5): p. 1000-5; discussion 1005-8.
126. Yamamoto, S., et al., *Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer Sci, 2004. **95**(7): p. 592-5.
127. Shaib, Y.H., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(5): p. 1016-21.
128. Prawan, A., et al., *Association between genetic polymorphisms of CYP1A2, arylamine N-acetyltransferase 1 and 2 and susceptibility to cholangiocarcinoma*. Eur J Cancer Prev, 2005. **14**(3): p. 245-50.
129. Liu, X.F., et al., *Correlation of p53 gene mutation and expression of P53 protein in cholangiocarcinoma*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(29): p. 4706-9.
130. Forner, A., et al., *Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma*. Liver International, 2019. **39**: p. 98-107.
131. Alvaro, D., *Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma*. Curr Opin Gastroenterol, 2009. **25**(3): p. 279-84.
132. Siqueira, E., et al., *Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(1): p. 40-7.
133. Levy, C., et al., *The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis*. Dig Dis Sci, 2005. **50**(9): p. 1734-40.
134. Bloom, C.M., B. Langer, and S.R. Wilson, *Role of US in the Detection, Characterization, and Staging of Cholangiocarcinoma*. RadioGraphics, 1999. **19**(5): p. 1199-1218.
135. Bloom, C.M., B. Langer, and S.R. Wilson, *Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma*. Radiographics, 1999. **19**(5): p. 1199-218.

136. Valls, C., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation*. Abdom Imaging, 2000. **25**(5): p. 490-6.
137. Tsunematsu, S., et al., *Intratumoral artery on contrast-enhanced computed tomography imaging: differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma*. Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 1492-9.
138. Seo, N., D.Y. Kim, and J.Y. Choi, *Cross-Sectional Imaging of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Development, Growth, Spread, and Prognosis*. AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(2): p. W64-w75.
139. You, M.W. and S.J. Yun, *Differentiating between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced MRI features: a systematic review and meta-analysis*. Clin Radiol, 2019. **74**(5): p. 406.e9-406.e18.
140. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients*. Radiology, 2018. **289**(3): p. 816-830.
141. Saleh, M., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings*. Abdominal Radiology, 2020. **45**(11): p. 3662-3680.
142. Annunziata, S., et al., *Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of the primary tumor in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 247693.
143. Corvera, C.U., et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(1): p. 57-65.
144. Ma, K.W., et al., *Diagnostic and Prognostic Role of 18-FDG PET/CT in the Management of Resectable Biliary Tract Cancer*. World J Surg, 2018. **42**(3): p. 823-834.
145. Kim, M.J., et al., *Use of 18F-FDG PET to predict tumor progression and survival in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2015. **30**(3): p. 308.
146. Torizuka, T., et al., *In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET*. Journal of Nuclear Medicine, 1995. **36**(10): p. 1811-1817.
147. Paudyal, B., et al., *Clinicopathological presentation of varying 18F-FDG uptake and expression of glucose transporter 1 and hexokinase II in cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma*. Annals of Nuclear Medicine, 2008. **22**(1): p. 83-86.
148. Coulouarn, C. and B. Clément, *Stellate cells and the development of liver cancer: therapeutic potential of targeting the stroma*. J Hepatol, 2014. **60**(6): p. 1306-9.
149. Sirica, A.E., *The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(1): p. 44-54.
150. Kuyumcu, S., E.G. Işık, and Y. Sanli, *Liver metastases from medullary thyroid carcinoma detected on 68Ga-FAPI-04 PET/CT*. Endocrine, 2021. **74**(3): p. 727-728.
151. Kratochwil, C., et al., *⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2019. **60**(6): p. 801-805.
152. Chen, H., et al., *Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020. **47**(8): p. 1820-1832.
153. Shi, X., et al., *Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and 18F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. **48**(5): p. 1593-1603.
154. Guo, W., 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*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. **48**(5): p. 1604-1617.

155. Siripongsatian, D., 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*. Molecular Imaging and Biology, 2022.
156. Kesler, M., et al., ⁶⁸Ga-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Is a Novel PET/CT Tracer for Imaging of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Pilot Study. Journal of Nuclear Medicine, 2019. **60**(2): p. 185-191.
157. Kuyumcu, S., et al., *Evidence of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Hepatocellular Carcinoma Using 68Ga-PSMA PET/CT*. Clinical Nuclear Medicine, 2019. **44**(9): p. 702-706.
158. Wang, H., et al., *(68)Ga-FAPI-04 Versus (18)F-FDG PET/CT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 693640.

