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

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Ülkü KORKMAZ KARA

İZOLE KARACİĞER KİTLELERİNDE F-18 FDG PET/BT'NİN TANISAL DEĞERİ VE GEÇ GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL DOĞRULUĞA KATKISI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aygün ASLAN

EDİRNE-2025

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda yanımda olan, asistanlık sürecimde içinde yer aldığım tüm akademik çalışmalarda bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren tez danışmanım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Ülkü KORKMAZ KARA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına;

Hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan ve desteklerini her daim gösteren en büyük güç kaynaklarım canım ailem Sadettin ASLAN ve Melahat ASLAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ **5**

HEPATOSELÜLER KARSİNOM HİSTOPATOLOJİSİ **10**

KOLANJİYOKARSİNOM HİSTOPATOLOJİSİ **13**

KARACİĞER METASTAZLARININ HİSTOPATOLOJİSİ **16**

KARACİĞERİN ANATOMİSİ **18**

PET/BT TEKNİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK KULLANIMI **20**

GEREÇ VE YÖNTEM **25**

BULGULAR **29**

TARTIŞMA **53**

SONUÇLAR **68**

ÖZET **71**

SUMMARY **73**

KAYNAKLAR **75**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD : Anabilim Dalı

AUC : Eğri altı alan

BT : Bilgisayarlı tomografi

eKKA : Ekstrahepatik kolanjiyokarsinom

F-18 : Flor-18

FDG : Florodeoksiglukoz

G6Paz : Glikoz-6-fosfataz

G6PT : Glikoz-6-fosfat taşıyıcı

Gd-EOB-DTPA : Gadolinyum etoksibenzil dietilentriamin pentaasetik asit

GLUT : Glukoz taşıyıcı protein

HBV : Hepatit B virüsü

HCC : Hepatosellüler karsinom

HCV : Hepatit C virüsü

H&E : Hematoksilen ve eozin

HK : Hekzokinaz

iKKA : İntrahepatik kolanjiyokarsinom

İDK : İnvaziv duktal karsinom

KKA : Kolanjiyokarsinom

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MTV : Metabolik tümör hacmi

NET : Nöroendokrin tümör

PAS : Periyodik-asit-Schiff reaktifi

PET : Pozitron emisyon tomografisi

PLİ : Primer lezyon indeksi

SCC : Skuamöz hücreli karsinom

SUV : Standart Uptake Değeri

SUVmaks : Standart Uptake Değerinin maksimumu

SUVpeak : Standart Uptake Değerinin zirvesi

TLG : Toplam lezyon glikolizi

TÜTF : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

VOI : Tümör ilgi hacmi

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer maligniteleri, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kanserden ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. 2020 yılına ilişkin insidans ve prevalans çalışmalarına göre, karaciğer kanseri, en sık teşhis edilen altıncı kanser türü olup, kanserden ölümlerin en yaygın üçüncü nedeni olarak kaydedilmiştir. 2020 ile 2040 yılları arasındaki dönemde, yeni karaciğer kanseri vakalarının %55 oranında artarak, 2040 yılı itibarıyla yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka bildirilmesi beklenmektedir. Aynı yıl, tahmini olarak 1,3 milyon ölümün gerçekleşeceği öngörülmektedir (1).

Karaciğer, aynı zamanda, hemen hemen tüm kanser türlerinin sıklıkla metastaz yaptığı bir organ olup, metastatik karaciğer kanseri, primer karaciğer malignitelerinden daha yaygındır. Bu durum, karaciğer malignitelerinin yol açtığı sağlık sorunlarını daha da derinleştirirken, klinik pratiği yürüten hekimleri, hastalığın bu bölgesine yönelik yeni teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmeye teşvik etmektedir (2). Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin yönetimindeki farklılıklar nedeniyle, bu iki grup arasındaki ayrımın yapılması büyük önem taşımaktadır.

Primeri bilinmeyen tümörler, standart değerlendirme ve görüntüleme çalışmaları ile primer tümör bölgesi saptanamayan, ancak histolojik ve radyolojik olarak doğrulanmış metastatik odakları olan malignitelerdir. Dünya çapında teşhis edilen tüm kanserlerin %2-5'ini oluşturan bu tümörler, erken ve agresif metastaz ile karakterizedir (3). Primeri bilinmeyen hepatik metastatik tümörler, karaciğerde gelişen ve primeri belirlenemeyen tümörleri ifade eder. Karaciğerin zengin kan akışından dolayı, hepatik metastazlar sindirim sistemi, akciğerler, böbrekler, tiroid ve meme bezleri gibi çeşitli organlardan kaynaklanabilir. Tümör primer lezyonlarının erken tanısı ve evrelemesi, özellikle hastanın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır (4).

Bilimsel literatürde, izole karaciğer kitlelerinde primer hastalık odağını saptamada PET/BT görüntülemesinin yararlılığı kabul edilmiştir. Ancak, kantitatif metabolik parametrelerin her bir primer odağa ve histopatolojik alt tipe göre nasıl değiştiği, bu parametrelerin hastalık evresi ile ilişkisi ve PET/BT'de karaciğer lezyonlarına yönelik yapılan

geç görüntülemenin karaciğer lezyonlarının doğasını öngörmedeki gücü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmanın amacı, diğer görüntüleme yöntemleriyle tanısı konulamamış izole karaciğer kitlelerinde FDG PET/BT'nin tanısal gücünü ortaya koymak, histopatolojik alt tip dağılımlarının karaciğerdeki hastalık odağı ve hastalık yaygınlığı ile ilişkisini incelemek, ayrıca erken ve geç görüntülerde PET/BT'den elde edilen kantitatif metabolik parametrelerin primer hastalık yerleşimi ve histopatolojik alt tipe göre değişimini saptamaktır. Bu sayede, karaciğer tümörlerinde primer ve metastatik ayrımına yönelik yeni, noninvaziv bir yol gösterici önererek, tanısal süreci kısaltmayı ve doğru hasta yönetimine katkı sağlamayı umuyoruz.

GENEL BİLGİLER

Primeri bilinmeyen kanser, ayrıntılı incelemelere rağmen anatomik orijin bölgesinin gizli kaldığı heterojen bir kanser grubudur. Yeni tanı konulan kanser hastalarının yaklaşık %2 ile %5'inde görülmektedir (3). Detaylı görüntüleme, immünohistokimyasal testler ve moleküler profilleme araçlarının ortaya çıkması, primeri bilinmeyen kansere yaklaşımımızı etkilemiş, ancak bu hastalık için tanımlamaların belirsizliğini de artırmıştır. Özel terapötik stratejiler çağında bu durum hem bir fırsat hem de bir zorluk teşkil etmektedir.

Primeri bilinmeyen hepatik karsinom, karaciğerde meydana gelen bir primeri bilinmeyen kanseri ifade eder. Karaciğerin zengin kan kaynağı nedeniyle, hepatik metastazlar sindirim sistemi, akciğerler, böbrekler, tiroid ve meme bezi veya kas-iskelet sistemi gibi çeşitli doku ve organlardan kaynaklanabilir (4). Aynı şekilde primer olarak karaciğerden kaynaklanan kanserlerde klinik olarak başlangıçta bu şekilde prezente olabilirler. Dolayısıyla tümörün primer lezyonlarının erken teşhisi ve evrelendirilmesi hastanın prognozu açısından özellikle önemlidir.

Primer karaciğer kanseri, 2020 yılında dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanser ve üçüncü önde gelen kanser ölüm nedenidir ve yaklaşık 906.000 yeni vaka ve 830.000 ölüme neden olmuştur. Hem insidans hem de ölüm oranları, çoğu bölgede erkeklerde kadınlara göre 2 ila 3 kat daha yüksektir. Yapılan insidans ve prevalans çalışmalarında 2020 ile 2040 yılları arasındaki dönemde, yeni karaciğer kanseri vakalarının %55 oranında artarak, 2040 yılı itibarıyla yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka bildirilmesi beklenmektedir. Aynı yıl, tahmini olarak 1,3 milyon ölümün gerçekleşeceği öngörülmektedir (1).

Primer karaciğer kanseri, hepatosellüler karsinom (HCC) (vakaların %75-85'ini oluşturur) ve intrahepatik kolanjiyokarsinom (iKKA) (%10-15) ile diğer nadir tipleri içerir. HCC için ana risk faktörleri, hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) ile kronik enfeksiyon, aflatoksinle kirlenmiş yiyecekler, aşırı alkol alımı, aşırı vücut ağırlığı, tip 2 diyabet ve sigaradır. (5). Kolanjiyokarsinom için başlıca risk faktörleri arasında karaciğer parazitleri, metabolik durumlar (obezite, diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı dahil), aşırı alkol tüketimi ve HBV veya HCV enfeksiyonu yer alır (6). Viral olmayan risk faktörlerinin karaciğer kanseri

yükü üzerindeki önemi giderek daha da önemli hale gelse de, viral hepatitin ortadan kaldırılması, dünya çapında karaciğer kanserinin birincil önlenmesi için temel strateji olmaya devam etmektedir çünkü HBV enfeksiyonu ve HCV enfeksiyonu sırasıyla dünya çapında karaciğer kanseri ölümlerinin %56'sını ve %20'sini oluşturmaktadır (7). 2019 yılı sonu itibarıyla 189 ülke HBV aşısını ulusal bebek aşılama programlarına dahil etmiş olup, 3 doz hepatit B aşısı ile küresel kapsamın %85 olduğu tahmin edilmektedir (8). Hâlihazırda HCV enfeksiyonunu önleyecek bir aşı bulunmamakla birlikte, ağızdan uygulanan 8 ila 12 haftalık doğrudan etkili antiviral ajanların çoğu durumda HCV enfeksiyonunu tedavi ettiği görülmektedir (9).

Hepatik metastazlar primer karaciğer tümörlerinden 18-40 kat daha yaygındır (10). Ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hepatik metastazların tespitinde yardımcıdır. Hepatik metastazlı primer karsinomların en yaygın yeri genç kadınlarda meme kanseridir. Genç erkeklerde en yaygın primer yer kolorektal karsinomdur. Yaşlı hastalarda karaciğer metastazlı primer karsinomların daha heterojen bir popülasyonu görülür. Bunların çoğunluğu akciğer, pankreas ve kolorektal karsinomlardır. Diğer primer yerler özofagus, mide, ince bağırsak, melanom ve mesane karsinomudur (11). Karaciğere hematojen yolla metastaz gerçekleştiğinde genellikle karaciğer parankiminde çoklu odaklar oluşur. Karaciğer kapsülü altına çok sayıda odak yerleşmişse, peritoneal yayılım olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (12).

KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Embriyoloji

Karaciğer, gebeliğin 3 ila 4. haftasında ön bağırsağın endodermal zarından hepatik divertikül olarak ortaya çıkar. 4-5 mm uzunluğundaki embriyolarda, hepatik divertikül kraniyal olarak çoğalan hepatik kordlara ve kaudal olarak safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanallarına farklılaşır. Hepatik epitelyal hücrelerin anastomoz yapan kordonları septum transversumun mezenşimine doğru büyür. Hepatik kordonlar gebeliğin 5. haftasında dışa doğru uzandıkça, septum transversumun dış kenarlarındaki vitellin venlerden kaynaklanan ve ilkel hepatik sinüzoidleri oluşturan içe doğru büyüyen kapiller pleksus tarafından iç içe geçerler.

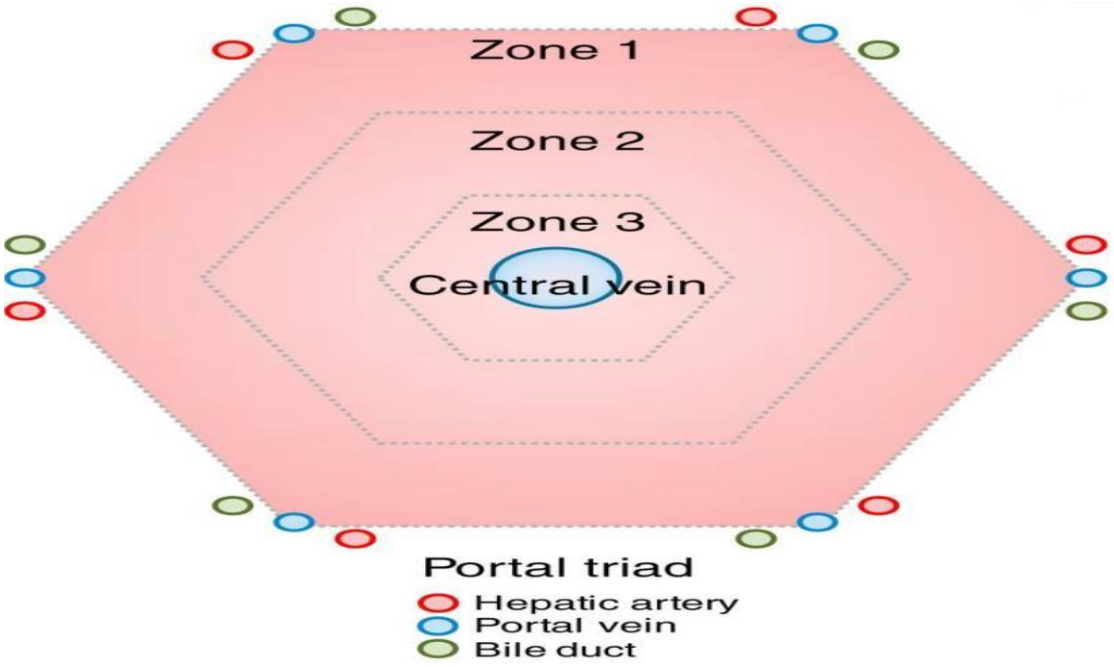
Septum transversumdan türeyen dağınık mezenkimal hücreler sinüzoidlerin endotel duvarı ile hepatik kordonlar arasında uzanır ve hepatik stromanın bağ dokusu unsurlarının yanı sıra mezotelyal bir tabaka ile kaplı kapsülü oluşturur. Bu yapılar oluştuktan sonra karaciğer hızla büyür. Safra kanalikülleri 10 mm'lik embriyoda presumptif hepatositler arasında hücreler arası boşluklar olarak görülür (13).

İntrahepatik safra kanallarının epiteli, ilkel hepatik kordonların proksimal kısmından ortaya çıkar. Bu süreç büyük ölçüde portal venin çevresindeki mezenkim ile birlikte ilerleyen gelişimi ve dallanması tarafından belirlenir. İlk olarak, portal ven etrafındaki mezenşim ile doğrudan temas halinde olan epitel tabakası safra kanalı tipi hücrelere dönüşür. Daha sonra ikinci bir tabaka safra kanalı epitel hücrelerine dönüşerek portal ven ve onu saran mezenşim etrafında silindir şeklinde dairesel bir yarık oluşturur. 8 mm'lik embriyodaki (5-6 haftalık gebelik) bu ilkel safra kanalı "duktal plak" olarak adlandırılır ve daha sonra portal yollardaki safra kanallarının normal anastomoz sistemini oluşturmak üzere kademeli olarak yeniden şekillenir (14). İntrahepatik kanalların farklılaşması 22-30 mm'lik embriyolarda görülür. Hepatik parankimal hücreler ve duktal epitelin ortak atalarına rağmen, her hücre tipi yapısal ve işlevsel olarak farklıdır. Safra ağacının terminal dallarının duvarları, safra kanaliküllerini safra kanallarına bağlayan Hering kanalları, ara formlar olmaksızın hem tipik hepatositleri hem de safra kanalı hücrelerini içerir.

Histoloji

Karaciğerin parankimal interstisyel, vasküler ve duktal unsurlar olarak yapısal organizasyonu, birçok işlevine ve sindirim sistemi ile vücudun geri kalanı arasındaki konumuna dayanmaktadır. Karaciğerin fonksiyonel birimi hepatik lobül veya daha ziyade Rappaport (15) tarafından tanımlandığı gibi hepatik asinus ile temsil edilir. Hepatik asinüs, kanın portal kanaldaki terminal portal venül ve terminal hepatik arteriyol tarafından oluşturulan

merkezi bir eksenden asiner sinüzoidlere aktığı ve asinusun periferindeki birkaç terminal hepatik venüle boşaldığı düzenli, üç boyutlu bir yapıdır. Buna karşılık, hepatik lobül, birkaç periferik portal yola yayılan hepatosit kordonları ile efferent bir merkezi venden oluşur (16). Asinus, azalan oksijenasyon ile zon 1, 2 ve 3 olarak alt bölümlere ayrılır (17). Zon 1'deki hepatositler portal yollara en yakındır ve klasik lobülün periferik alanına karşılık gelir. Zon 2 kabaca klasik lobülün midzonal alanına, zon 3 ise birkaç sentrilobüler alanın bir kısmına karşılık gelir (Şekil 1).



Şekil 1: Hepatik asinüsün şematik gösterimi (17).

Beslenme ve metabolizma için gerekli maddeleri asinusa getiren terminal vasküler dallar, aynı asinusun salgı ürünlerini boşaltan terminal safra kanalları boyunca uzanır. Böylece, sinüzoidal kan akışının bir sonucu olarak, asinusta yapısal, salgısal ve işlevsel bir birlik kurulur. Oksijen gradyanı, metabolik heterojenite ve enzimlerin asinin üç bölgesi arasındaki diferansiyel dağılımı iskemi ve toksik maddelere bağlı karaciğer hasarının bölgesel dağılımını açıklamaktadır.

1. Hepatositler ve Safra Kanalikülleri :

Hepatositler, yetişkinlerde normalde bir hücre tabakası kalınlığında olan ve kanın portal yollardan terminal hepatik venüllere aktığı sinüzoidlerle ayrılan süngerimsi plakalar halinde düzenlenmiştir. Tek bir hepatosit, farklı moleküler, kimyasal ve antijenik bileşimlere ve işlevlere sahip bazolateral ve safra kanaliküler alanlara farklılaşan iyi tanımlanmış bir plazma

membranına sahip yaklaşık 25 pm çapında poligonal bir epitel hücresidir.Çekirdek merkezi konumdadır, yuvarlaktır ve bir veya daha fazla nükleol içerir. İki çekirdekli formlar nadir olmamakla birlikte mitotik aktivite nadirdir. Çekirdeklerin büyüklüğü yetişkinlerde değişiklik gösterir ve büyük çoğunluğu diploiddir (18). Bazı çekirdekler diğerlerinden daha büyüktür, bu da özellikle 60 yaşın üzerindeki kişilerde poliploidi olduğunu gösterir (19). Bol miktarda bulunan sitoplazma eozinofiliktir ve kaba endoplazmik retikulumu temsil eden ince bazofilik granüller içerir. Sitoplazmik glikojen mevcuttur ve uygun fiksasyondan sonra periyodik-asit-Schiff reaktifi (PAS) ile boyanabilir. Hematoksilen ve eozin (H&E) preparatlarında, glikojen sitoplazmaya ince, ağsı ve köpüklü bir görünüm verir. Miktar ve dağılım günlük ve diyete bağlı değişimler gösterir. Portal yolların etrafındaki hepatositik çekirdeklerde glikojen birikimi vakuollü bir görünüm oluşturur ve adölesanlarda yaygındır. Yetişkinlerde böyle bir görünüm diabetes mellitus, pankreas karsinomu ve kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda göze çarpabilir, ancak genellikle tanısal bir önemi yoktur. Normal hepatositlerde, özellikle de yaşlı bireylerde birkaç yağ vakuolü ve az miktarda boyanabilir demir yaygındır. Hemosiderin ve bakır, yaşamın ilk haftasında hepatositlerin sitoplazmasında bol miktarda bulunur, daha sonra yavaş yavaş kaybolur ve 6 ila 9 aylıkken yok olmalıdır. “Aşınma ve yıpranma” pigmenti olan lipofusin, özellikle kanaliküler kutupta olmak üzere 3. zondaki hepatositlerin sitoplazmasında ince, iyi çizgili, açık kahverengi, PAS pozitif, diastaza dirençli, asit fast pozitif granüller olarak değişen miktarlarda görülür. Tek tek hepatositlerdeki miktarında ve yaşlı bireylerde ilgili hücre sayısında progresif bir artış vardır. Otofaji ve eksojen maddelerin alımı sonucunda ikincil lizozomlarda biriken oksitlenmiş lipidlerden zengindir. Lipofuskini, Dubin-Johnson sendromunda hepatositlerde büyük miktarlarda biriken pigmentten ayırt etmek zor olabilir. Bunun aksine, demir ve bakır daha kaba ve genellikle periportal hepatositlerde birikir. Hücre içi safra diğer pigmentlere göre daha az granüllü ve zayıf tanımlıdır ve sıklıkla 3. zondaki safra kanaliküllerinde trombüs oluşturur. Koagülatif nekrozun bir sonucu olarak izole eozinofilik cisimler, hepatositlerin normal döngüsünü temsil eden nadir apoptotik cisimler (20) ve kronik inflamatuar hücrelerin birkaç nekrotik hepatositin yerini aldığı ara sıra görülen fokal nekroz, normal görünen karaciğerlerde olağandışı değildir. Safra kanalikülü, iki veya üç komşu hepatositin bitişik yüzeylerindeki oluk benzeri hemikanalların kenarlarının birleşmesiyle oluşan, yaklaşık 1 pm çapında hücreler arası bir boşluktur. Safra kanalikülleri, parankimal kolestaz durumlarında distandü olmadıkça ışık mikroskobu altında kolayca tanınmaz. Hepatik plakların merkezinde bir ağ oluştururlar ve Hering kanalları aracılığıyla küçük portal safra kanallarına bağlanırlar.

2. Sinüzoidal Hücreler :

Hepatik sinüzoidler hepatosit kordonlarını birbirinden ayırır ve retikülin lifleri tarafından desteklenen sinüzoidal zar hücreleri tarafından kaplanır. Endotel ve Kupffer hücrelerini içeren ve birlikte koordineli bir savunma sistemi oluşturan bu hücreler normal biyopsi örneklerinde belirgin değildir. Endotel hücreleri ince, belirsiz sitoplazmaya ve nükleolleri olmayan küçük, uzun, koyu boyanmış çekirdeklere sahiptir. Endotel sitoplazmasının elek benzeri plakaları ve yapısal olarak tanımlanmış bir bazal membranın olmaması, kan ve hepatositler arasındaki alışverişi kolaylaştırır (21). Kupffer hücreleri fasulye şeklinde bir çekirdeğe ve yıldız şeklinde uzantıları olan dolgun bir sitoplazmaya sahiptir (22). Portal yolların yakınında daha çok sayıdadırlar. Mononükleer fagositik sisteme aittirler ve kısmen kemik iliğinden türemişlerdir. Vakuoller ve özellikle hastalıklı karaciğerde birçok diastaza dirençli PAS pozitif lizozom ve fagozomun yanı sıra asit fast granüler seroid pigment agregatları içerirler. Bu hücreler birçok yaralanma türüne proliferasyon ve genişleme ile aktif olarak yanıt verir. Normal karaciğer biyopsi örneklerinde sinüzoidler birkaç kan hücresi içeren yarık benzeri boşluklardır.Endotel hücreleri ve hepatositler arasında hızlı hücreler arası değişim bölgesi olan Disse boşluğu yer alır. Bu bölge plazma, karaciğerin normal iskeletini oluşturan az miktarda bağ dokusu ve lipositler (Ito veya interstisyel yağ depolayan hücreler) ve çukur hücreler gibi perisinüzoidal hücreler içerir. Sinüzoidler boyunca uzanan bağ dokusu lifleri ağırlıklı olarak kollajen tip III'ü temsil eder; bu lifler gümüş emdirme işleminde siyah renk alır (retikülin) ve lobüllerin merkezinden yayılan düzenli bir ağ oluşturur. Elastik lifler ve bazal membranlar normal sinüzoidlerde yoktur (23). Disse boşluğu iyi fikse edilmiş normal karaciğer biyopsi materyalinde fark edilmez; ancak postmortem karaciğerde hepatositler küçülür, perisellüler ödem gelişir ve boşluk daha belirgin hale gelir. Lipositler ise yağ ve A vitamini depolayabilen ve kolajen üretebilen modifiye istirahat fibroblastlarıdır. Hepatik fibrogenezde önemli bir rol oynadıkları görülmektedir.

3. Karaciğer Damarları :

İnce bir bağ dokusu kılıfı içinde gömülü olan hepatik venlerin intrahepatik seyri düz bir şekilde inferior vena kavaya doğrudur. Daha küçük dallar olan sublobüler venler ve en küçük efferent venler olan terminal hepatik venüller hepatik parankim ile doğrudan temas halindedir. Terminal hepatik venüller ile portal ven ve hepatik arter dalları arasında portal traktuslarda birbirini kesen ancak üç boyutlu alanda doğrudan bağlantı kurmayan bir ilişki vardır. İki terminal hepatik venül arasındaki mesafe bir asinusun boyutunu temsil eder.

Terminal hepatik venüllerin endotel hücreleri ile kaplı çok ince bir duvarı vardır, bu duvar kollajen için trikrom veya elastik lifler için victoria mavisi ile süzüldükten sonra kolayca gösterilebilir, ancak duvarlarının etrafında kollajen bir kenar yoktur (24). Terminal hepatik venüllerin duvarının kalınlaşması genellikle alkolik karaciğer hastalığında perisellüler fibrozis ve santral hiyalin sklerozun bir parçasıdır (25).

4. Portal Yollar:

Her bir portal kanal bir safra kanalı ve kanalcıkları, bir hepatik arter dalı, bir portal ven dalı ve bağ dokusu içine gömülü lenfatik kanallar içerir. Bağ dokusunun miktarı ve intraportal yapıların büyüklüğü portal yolun büyüklüğüne bağlıdır. Kan damarlarının innervasyonu için hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri büyük portal yollarda görülebilir. En büyük portal yollar yuvarlak veya üçgen şeklindedir, daha küçük olanlar üçgen veya dallanma şeklindedir ve en küçük terminal bölümler yuvarlak veya ovaldir. Normalde birkaç lenfosit, makrofaj ve mast hücresi içerirler, ancak polimorfonükleer lökosit veya plazma hücresi içermezler. Enflamatuar hücrelerin sayısı yaşla birlikte artar. Ancak yoğunlukları bir portal kanaldan diğerine değişir. Bağ dokusu esas olarak trikrom boyasında kalın, koyu mavi lifler olarak görülen kollajen tip I'den oluşur. Yeni oluşan kollajen tip III ince, açık mavi lifler olarak görülür. Karaciğerin subkapsüler bölgesinde, portal kanallar daha fazla ve daha yoğun bağ dokusu içerir. Daha büyük intrahepatik veya septal safra kanalları, bazal yerleşimli, soluk, oval çekirdekli ve hafif eozinofilik sitoplazmalı, yaklaşık 10 pm çapında uzun kolumnar epitel hücreleri ile kaplıdır (26). İç çapları 100 pm'den büyüktür ve D-PAS ile boyanabilen belirgin bir bazal membrana sahiptirler. Büyük safra kanalları portal yolların orta kısmında yer alır ve küçük olanlara göre daha fazla periduktal fibröz dokuya sahiptir. Kollajen lifler, sklerozan kolanjit gibi safra yolu hastalıklarında ve hatta kolesistit sekelinde görülebileceği gibi düzensiz, çevresel ancak konsantrik olmayan bir şekilde düzenlenmiştir. Daha küçük veya interlobüler safra kanalları küboidal veya düşük kolumnar epitel ile kaplıdır. Bir bazal membrana ve az miktarda periduktal bağ dokusuna sahiptirler. Bir portal kanalda bir veya daha fazla interlobüler kanal mevcut olabilir. Safra kanallarına her zaman bir portal ven ve hepatik arter eşlik eder; portal ven safra kanalları ile yaklaşık olarak aynı çapa sahiptir. Safra kanalları, safra kanaliküllerine safra duktülleri ve Hering kanalları ile bağlanır. Safra kanalları portal yolların periferik bölgesinde yer alır ve interlobüler safra kanallarından daha küçüktür. Bir bazal membrana, küboidal epitele sahiptirler ve bir portal ven ile birliktedirler, ancak bir hepatik arter dalı ile birlikte değildirler. Hering kanalları normal karaciğerin rutin kesitlerinde fark edilemez. Kısmen biliyer duktular hücreler ve kısmen de hepatositler ile kaplıdırlar. Duktal kökenli tüm hücrelerde belirgin olan düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin polipeptitleri için boyanarak

gösterilebilirler. Portal yollardaki lenfatik damarlar Disse boşluklarını drene eder. Lenf, safra ile aynı yönde, kanın tersi yönde akar. Hepatik arter dalları ilgili portal venlerle yakından ilişkilidir. Yaşlı kişilerde duvarlarında kalınlaşma ve hyalinizasyon görülebilir, ancak bu değişiklikler genellikle diğer organlara göre daha hafiftir. Terminal hepatik arteriyoller kas sfinkterleri ile parankimal kan akımını düzenlerken (27), portal venöz akım mezenterik venöz kan akımı tarafından kontrol edilir. Portal venler portal yollardaki en büyük damarlardır ve periportal sinüzoidlere boşalan venüller üretirler. Terminal hepatik venüllerin etrafındaki hepatositlerin aksine, portal yolları çevreleyen hepatositler bir araya gelerek "sınırlayıcı plaka" adı verilen ayrı bir sıra oluştururlar (28). Bu sınırlayıcı plakanın nekroinflamasyonla tahrip edilmesi kronik aktif hepatitin (parçalı nekroz) ayırt edici özelliğidir.

5. Ekstraselüler Matriks :

Hem interstisyel hem de bazal membran kollajenleri karaciğerde bulunur ve sadece yapısal elemanlar olarak değil, aynı zamanda hepatik fonksiyonda da önemli bir rol oynar (29). Yoğun, çift kırılımlı bağ dokusu liflerinin ana bileşeni olan kollajen I, esas olarak portal yollarda, hepatik venlerin duvarlarında ve nadiren normal parankimde görülürken, kollajen III ve IV sinüzoidler boyunca bulunur (30). Kollajen I bağ dokusu boyaları ile gösterilebilir; kollajen III retikülin için gümüş emdirme ile görülebilir. Kıkırdak için karakteristik olan kollajen II karaciğerde yoktur. Kollajen IV ve V, bazal membran kolajenleri ve laminin damarların, safra kanallarının ve duktüllerin bazal membranında görülür, ancak (kollajen IV hariç) normal insan karaciğerinin sinüzoidleri boyunca görülmez (31). Karaciğerdeki elastik liflerin dağılımı kollajen I'inkini takip ediyor gibi görünmektedir (32). Hücre dışı bir matriks glikoproteini olan fibronektin, hepatositlerin sinüzoidal yüzeyi boyunca ve portal yollarda diğer kollajenlerle birlikte diffüz olarak bulunur. Ekstraselüler matriksin tüm bileşenleri, spesifik antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal boyama ile en iyi şekilde görüntülenir.

HEPATOSELÜLER KARSİNOM HİSTOPATOLOJİSİ

HCC karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir (33). HCC için ortalama genel sağkalım 15,8 ay iken, 6 aylık ve 1 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %71,6 ve %49,7'dir (34). Çoğu vakada HCC, oluşumu çevresel, diyet ve yaşam tarzı faktörleriyle bağlantılı olan çok aşamalı bir hastalıktır. Diğer kanserlerin aksine, HCC genellikle daha önce hasar görmüş bir organda, çoğunlukla kronik hepatopati, siroz (35) veya hemokromatoz, Wilson hastalığı ve α-1-antitripsin eksikliği gibi kalıtsal hastalıklarla birlikte ortaya çıkar. Bununla birlikte, vakaların

yaklaşık %15-20'sinde HCC fibrotik olmayan karaciğerde veya septal fibrozis olmaksızın minimal portal fibrozisli karaciğerlerde ortaya çıkabilir (36) .

Çeşitli tanısal görüntüleme tekniklerindeki kayda değer ilerlemeler ve yüksek riskli popülasyon için bir takip sisteminin kurulmasıyla birlikte, cerrahi olarak rezeke edilen erken evre küçük HCC vakalarının sayısı ve çok küçük HCC'lerden oluşan biyopsi materyalinin miktarı artmıştır (37) . Bu materyal üzerinde yapılan kapsamlı morfolojik çalışmalar, birçok HCC'nin sirotik karaciğerdeki displastik nodüller gibi eşdeğer nodüler lezyonlarda ortaya çıktığını ve erken evrelerde oldukça farklılaşmış olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda, erken evrelerdeki iyi diferansiye HCC'nin çok aşamalı bir şekilde ileri ve dediferansiye tümöre dönüştüğü tespit edilmiştir (38).

HCC'nin ek bir karakteristik özelliği sıklıkla multiple nodüller şeklinde ortaya çıkmasıdır (39). HCC'de birden fazla lezyonun eş zamanlı olarak ortaya çıkma mekanizması, tek bir primer tümörden malign hücrelerin satellit tümör nodülleri (intrahepatik metastaz) oluşturmak üzere yayılmasını ya da birkaç bağımsız tümörün senkronize gelişiminden kaynaklanabilir. İntrahepatik metastazdan gelişen multiple HCC'ler eş zamanlı olarak ortaya çıkan birkaç bağımsız tümörden oluşan multiple HCC'lerden daha agresif ve daha kötü diferansiyelidir.

Histolojik değerlendirme sırasında, küçük ve erken HCC'ler ilerlemiş hastalıktan ayırt edilmelidir. İleri evre vakalarda tanı çoğunlukla net olsa da küçük, erken ve dolayısıyla çoğunlukla iyi diferansiye lezyonlar tanı sırasında zorlayıcı olabilir. Belirsiz nodüler tipteki HCC'lerin boyutu genellikle daha küçüktür ve belirgin nodüler tipe göre daha az sıklıkla portal ven invazyonu gösterirler. Ayrıca hipovaskülerdirler ve neredeyse hiçbir zaman intrahepatik metastaz göstermezler. Rezeke edilen örneklerde, çevre karaciğer dokusuyla olan sınırları iyi tanımlanmadığından ve portal yollar tümör içinde tutulduğundan lokalize edilmeleri bazen zordur (40). Belirgin nodüler alt tipin ise fark edilebilir bir kapsülü vardır ve genellikle sirotik karaciğerde görülür.

İlerlemiş HCC makroskopik olarak üç gruba ayrılır: Nodüler, Masif ve Diffüz. Nodüler tip tek ya da çok sayıda nodülden oluşabilir. Masif tip, düzensiz sınırlara sahip büyük bir tümör olarak tanımlanır. Bu morfolojik görünüm ileri evre nodüler HCC'de de görülebilir. Diffüz tip ise bir karaciğer lobunda veya tüm organda çok sayıda küçük nodülün bulunması olarak tanımlanır (40). HCC'nin klasik histomorfolojik özellikleri arasında geniş trabeküllere (> 3 hücre) sahip iyi vaskülarize tümörler olması, belirgin asiner desen sergilemesi, küçük hücre değişiklikleri, sitolojik atipi, mitotik aktivite, vasküler invazyon, Kupffer hücrelerinin yokluğu

ve retikülin ağının kaybı yer alır. En yaygın histolojik büyüme paternleri trabeküler büyüme paterni, psödoglandüler büyüme paterni, solid büyüme paterni ve dev hücre oluşumudur. Safra üretimi sıklıkla gözlemlenebilir. Tümör hücreleri içinde Mallory cisimcikleri ve soluk cisimcikler de bulunabilir (41).

HCC'nin histomorfolojik görünümü hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir ve tek bir hastada bile intratümöral farklılaşmanın ve büyüme paternlerinin farklı aşamaları gözlemlenebilir. Bazı yazarlar, başlangıçta iyi diferansiye olan küçük bir lezyonun daha büyük, daha az diferansiye bir tümöre dönüştüğünü ve bunun da intratümöral heterojeniteye yol açtığını ileri sürmektedir. İyi diferansiye lezyon genellikle ilerlemiş hastalıkta dediferansiye bileşenin dokusuyla yer değiştirir ve bu nedenle nodül içinde nodül görünümüne yol açar. Özellikle çok ileri evrede, ancak bazen küçük tümörlerde de, başlangıçtaki iyi diferansiye tümör bileşeni ayırt edilemeyebilir (42, 43).

İlerlemiş HCC, tam neovaskülarizasyon ile birlikte genişleyen ve infiltratif bir histolojik büyüme paterni gösterir. Tümör içinde portal traktlar görülmez ve tüm klasik histolojik paternler (yani trabeküler/sinüzoidal, psödoglandüler, solid ve andiferansiye) genellikle mevcuttur. Tümörler çoğunlukla kapsüllüdür ve septalar saptanır. Sirotik karaciğerde ortaya çıkan tümörlerde kapsüllenmenin sirotik olmayan karaciğerlere göre daha sık olduğu bildirilmektedir (40).

HCC'de izlenen vasküler mimari, tümör büyümesi sırasında çok önemli bir rol oynar ve modern görüntüleme yöntemlerinin de temel bir parçasını oluşturmaktadır. İlerlemiş HCC'de görülen arterler bir portal yolla ilişkili değildir ve bu nedenle safra kanallarıyla temasları yoktur. Ayrıca normal intrahepatik arterlere kıyasla daha az elastik lif gösterirler. Belirsiz nodüler tipteki erken HCC, ilerlemiş HCC'ye kıyasla daha az arter yoğunluğuna sahiptir ve bu nedenle görüntülemede hipovasküler görünür. Normal karaciğer dokusuna göre daha az sayıda olsa da tümör içinde portal yolların varlığı nedeniyle bu lezyonlar portal venden de kan alır (44). Belirgin nodüler tipteki erken HCC ve ilerlemiş HCC ise erken neovaskülarizasyon nedeniyle hipervasküler görünür.

HCC'de en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi 4 ölçekli Edmondson ve Steiner sistemidir (45) . Grade 1, trabeküller halinde dizilmiş, bol sitoplazmalı ve normal karaciğer dokusundan neredeyse ayırt edilemeyen minimal nükleer düzensizliğe sahip küçük tümör hücrelerinden oluşur. Grade 2 tümörlerde belirgin nükleoller, hiperkromatizm ve bir dereceye kadar nükleer düzensizlik vardır. Grade 3 tümörler grade 2'den daha fazla pleomorfizm gösterir ve açılı çekirdeklere sahiptir. Grade 4 belirgin pleomorfizme ve sıklıkla anaplastik dev hücrelere sahiptir. HCC genellikle oldukça heterojen olduğundan, biyopsi örneklerinde tümör

derecelendirmesinin uygunluğu belirsizdir. HCC'nin altı histolojik varyantı vardır: Fibrolamellar HCC, Sarkomatöz HCC, Skirröz HCC, Steatohepatik HCC, HCC'nin berrak hücreli varyantı ve lenfoid stromalı HCC.

KOLANJİYOKARSİNOM HİSTOPATOLOJİSİ

KKA, biliyer epitelden kaynaklanan heterojen bir malign tümör grubudur. HCC'den sonra ikinci primer hepatik maligniteyi temsil ederler. Safra ağacındaki anatomik konumlarına bağlı olarak; intrahepatik, perihiler ve distal olmak üzere üç alt tipe ayrılırlar. Son iki alt tip, sindirim tümörlerinin son WHO sınıflandırmasına göre ekstrahepatik KKA (eKKA) kategorisine girmektedir (46). Ekstrahepatik formlar KKA'nın %70 ila 90'ını temsil ederken intrahepatik form ise %20'sini temsil etmektedir. Toplamda, hastaların %90'ında tanımlanmış bir risk faktörü olmaksızın sporadik KKA gelişmektedir. Bilinen risk faktörleri ise safra kanalının kronik enflamasyonu (primer sklerozan kolanjit, hepatolitiyazis) ve karaciğerin kronik enflamasyonudur (viral hepatit B veya C, steatohepatit, siroz) (47). KKA agresif tümörlerdir ve çoğu hasta ileri evrede başvurur. KKA'nın erken evrede teşhis edilmesi, özellikle hastalar asemptomatik olduğundan, bir zorluk olmaya devam etmektedir. Ayrıca, tümörden biyopsi almanın teknik zorluğu, tümör stromasının bolluğu ve tümörün az hücreli yapısı sitolojik ve patolojik tanıların duyarlılığını sınırlamaktadır.

Kolanjiyokarsinomun Makroskopik Yönleri

"Japonya Karaciğer Çalışma Grubu" tarafından 1992 yılında geliştirilen makroskopik sınıflandırma, tümör büyüme kriterlerine dayanmakta ve tümörün biyolojik davranışını ve hastaların prognozunu açıklamaktadır (48). Radyolojik özelliklerle yakın bir korelasyon sağlayan bu sınıflandırma, ister intrahepatik ister ekstrahepatik olsun, üç ana KKA tipini tanımlamaktadır: "kitle oluşturan", "periduktal infiltrasyon yapan" ve "intraduktal büyüme yapan". Dolayısıyla, bu farklı makroskopik tipler spesifik özellikler gösterir ve biliyer ağaç boyunca farklı şekilde gözlemlenir.

Kitle oluşturan tip, iyi sınırlı, yuvarlak intraparankimal kitle ile tanımlanır. Bu tümörler genellikle sert, beyazımsı, kapsülsüz poliloblu konturlara sahiptir. Genellikle büyük olan (ortalama boyut 10 cm) ana kitleye sıklıkla intrahepatik metastaz olarak kabul edilen santimetrik uydu tümör nodülleri eşlik eder. Bu özellikler, en azından kısmen bu makroskopik tipin nispeten kötü prognozunu kanıtlamaktadır.

Periduktal infiltran tip, safra duvarını infiltre ederek yaygın, beyazımsı bir parietal kalınlaşma oluşturan tümör uzantısı ile karakterizedir. Bu tümör çoğunlukla safra kanalında darlık veya tıkanıklığa neden olur ve daha sonra engelin yukarısındaki safra kanallarının genişlemesinden sorumludur. Bu tip tümörlerin prognozu kötüdür.

İntraduktal büyüme yapan tip, safra kanalının lümeninde gelişen bir tümöral proliferasyonla ilgilidir. Bazı vakalarda tümör multifokaldir, safra ağacının farklı segmentlerini tutar ve biliyer papillomatozis tablosu oluşturur. Bu tümör tipi diğer iki tipe kıyasla en iyi prognoza sahiptir.

Kolanjiyokarsinomların Mikroskobik Yönleri ve Yayılım Mekanizmaları

Makroskopik tipleri ne olursa olsun, çoğu KKA (>%90) çeşitli diferansiyasyondaki adenokarsinomlara karşılık gelir (49). Kitle oluşturan ve periduktal infiltre eden tiplerde ağırlıklı olarak glandüler bir patern gösterirken intraduktal büyüme yapan tipinde papiller bir patern sunarlar. Tümör farklılaşma derecesi, sitolojik kriterlerin yanı sıra tümör proliferasyonu içindeki glandüler ve/veya papiller yapıların oranına dayanmaktadır. KKA, çok sayıda kan kılcal damarını barındıran, genellikle enflamasyonun olmadığı veya çok az olduğu, bol miktarda fibröz stromanın varlığı ile karakterize edilir (50). Kitle oluşturan tipte baskın olan bu fibröz stroma, görüntülemede KKA'nın ana tanı kriterlerinden biridir.

İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar (iKKA) heterojen tümörlerdir. Nakanuma ve ark. (51) ilgili safra kanalının seviyesine veya boyutuna göre iki ana histolojik alt tip sınıflandırması önermişlerdir. Küçük kanal tipi iKKA, intrahepatik küçük safra kanallarından (Hering kanalı, safra kanalikülü, safra duktülleri ve interlobüler safra kanalı), hepatik progenitör hücrelerin veya olgun bir hepatositin transformasyonu veya transdiferansiyasyonundan kaynaklanır. iKKA, kübik hücrelerle kaplı veya asiner mimariye sahip küçük tüplere sahip adenokarsinomdur ve hepatik parankimi infiltre eder. Çok az mukus salgısı vardır. Küçük kanal tipi çoğunlukla kitle oluşturan tip olarak ortaya çıkar. Büyük kanal tipi iKKA ise büyük intrahepatik kanallardan veya peribilier glandlardan gelişir. Bunlar, mukus salgılayan kolumnar hücrelerle kaplı büyük kanallarda veya papillalarda düzenlenmiş adenokarsinomlardır ve kanal duvarına ve hepatik parankime invazyon yönleri vardır. Büyük kanal tipi genellikle periduktal infiltratif tip ve daha az yaygın olarak intraduktal büyüme yapan tipidir (52). iKKA komşu hepatik parankimi doğrudan infiltre edebilir ve komşuluk yoluyla portal pedikül ve safra kanallarına ulaşabilir. Vasküler invazyon (portal ven veya hepatik arter dalları) ve hepatik pedikülde lenf nodu yayılımı sıklıkla gözlenir. İleri evrede intrahepatik metastazlar sıktır. “İntraduktal” tipe sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı, ‘kitle oluşturan’ iKKA'lı hastalara kıyasla daha yüksektir (%69'a karşı %39) (53). Tümör farklılaşması önemli bir prognostik faktördür ve iyi diferansiye iKKA, orta veya kötü diferansiye iKKA'ya göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Multifokal tümör varlığı, endovasküler tümör embolileri, lenf nodu metastazları veya karaciğer kapsülünün infiltrasyonu da kötü prognoz kriterleridir.

Perihiler ve distal (ekstrahepatik) kolanjiyokarsinomların makroskopik ve histolojik görünümü büyük kanal tipi iKKA'ya benzer. Bunlar çoğunlukla periduktal infiltrasyon yapan tip ve daha az sıklıkla intraduktal büyüme yapan tiptedir. eKKA'lar planar ya da kötü sınırlı nodüler tümör veya daha az sıklıkla intraduktal papiller tümör olarak ortaya çıkarlar. eKKA'nın büyük çoğunluğu mukus salgılayan adenokarsinomlardır. Mukus salgılayan kolumnar kolanjiyositlerden veya preneoplastik lezyonların kökeninde de yer alan peribiliyer gland hücrelerinden türemektedirler. Risk faktörleri ve moleküler değişiklikler büyük kanal tipi iKKA ile aynıdır. Bununla birlikte, KRAS mutasyon sıklığı eKKA'da iKKA'ya göre daha yüksek görünmektedir (52). Periduktal infiltratif tipte, karsinomatöz proliferasyon genellikle tübüloglandüler bir mimari ile iyi diferansiyedir. Karsinomatöz yapılar, büyük çaplı safra kanalları boyunca normal peribiliyer bezlerin arasına yerleşir. İntraduktal büyüme yapan tipinde, tümör proliferasyonu az ya da çok diferansiye, genellikle büyük, silindirik karsinom hücreleri tarafından sınırlanan papillalar halinde yerleşmiştir. Papiller yapılar inflamatuar hücrelerle infiltre olmuştur. Bu lezyonlar çoğunlukla invazif olmayan endolüminal proliferasyonlardır. İnvaziv olduklarında, tübülopapiller bir mimari de gözlenebilir. eKKA, safra kanalları boyunca longitudinal ve transmural olarak yayılım gösterir. Longitudinal yayılım, vakaların %80'inden fazlasında sinir pleksuslarının infiltrasyonu ile birlikte safra yolları boyunca mukoza ve submukozaya doğru pariyetal yayılımdan oluşur. Bu yayılımı görüntülemede ayırt etmek zordur ve cerrahi rezeksiyonlar sırasında biliyer kanalın frozen kesit incelenmesini gerektirir. Perihiler KKA'nın transmural yayılım şekli, hepatik pedikül ve elemanlarının (ven, arter ve lenfatikler) doğrudan invazyonu ile hepatik parankimin infiltrasyonundan sorumludur. eKKA, histolojik tip, histolojik farklılaşma derecesi, vasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon, lenf nodu ve portal uzanım dahil olmak üzere iKKA ile benzer histoprognostik faktörler sunar. Benzer şekilde, ekstrahepatik bir tümör rezeke edildiğinde, inkomplet rezeksiyon önemli bir kötü prognostik faktördür.

KARACİĞER METASTAZLARININ HİSTOPATOLOJİSİ

Karaciğer yüksek oranda metastaza izin veren bir organdır. Gastrointestinal kanserler, meme ve prostat karsinomları, uveal melanom, nöroendokrin tümörler ve sarkomlar gibi yaygın malignitelerin çoğunda lenf nodlarından sonra metastazdan en sık etkilenen organdır. Karaciğer metastazları primer hepatik tümörlerden çok daha yaygındır. Bununla birlikte, metastazda karaciğer tutulumu sıklıkla gözden kaçar ve lezyonlar genellikle semptomsuz olduğu için yeterince araştırılmaz. Metastatik tümörlerin yoğun infiltrasyonu bile hastalığın çok geç evrelerine kadar fonksiyonu veya homeostazı değiştirmeyebilir. Buna kıyasla, diğer organlara metastazlar daha semptomatik konumları nedeniyle daha kolay tespit edilir.

Karaciğerin kendine özgü biyolojisi onu metastazlara karşı doğal olarak duyarlı hale getirir. Dolaşım sistemindeki önemli rolü, kanda taşınan yaygın tümör hücrelerinin erişimini artırır. Dahası, hepatik kılcal damarları kaplayan nonparankimal hücreler, dolaşan tümör hücrelerinin tutunmasını ve intrahepatik tutulmasını kolaylaştıran bol miktarda yüzey molekülü sunar. Hücresel doku yeniden yapılandırma mekanizması, tümör hücreleri tarafından üretilen ve tümör içi stroma ve kan damarlarının oluşumunu destekleyen sinyaller tarafından hayatta kalma ve büyüme için elverişli bir ortam yaratmak üzere kullanılır. Bir diğer durum ise immün sistemin koruyucu bir mekanizması olan yabancı cisim reaksiyonu, bağırsaktan gelen inflamatuar uyaranlara sürekli maruz kalması nedeniyle karaciğere gelebilecek potansiyel hasarı sınırlamak için azaltılır. Bu süreç, yabancı tümör hücrelerinin hayatta kalmasına ve büyümesine izin veren nispeten toleranslı bir mikroçevre ile sonuçlanır (54).

Tümör yayılımı ve metastaz oluşumu karmaşık bir dizi biyolojik süreci içerir. İlk olarak, primer tümör içindeki hücreler epitelden mezenkime doğru geçer (55). Epitelden mezenkime geçiş, çevredeki hücrelerden ayrılmayı ve dolaşıma intravazasyon için hareketliliği, ardından uzak organların parankimine ekstravazasyonu ve son olarak da kolonizasyonu mümkün kılar. Kolonizasyon başlangıçta daha epitelyal bir fenotipe kısmi bir geri dönüş gerektirir (mezenkimalden epitele geri dönüş) (56). Bu noktada tümör hücreleri hareketsiz bir duruma geçebilir ve tek hücreler halinde kalabilir (potansiyel olarak yıllar veya on yıllar sonra çoğalmak üzere ortaya çıkabilir) veya çoğalmayı ve klinik olarak tespit edilebilir makrometastazların oluşumunu sağlamak için daha mezenkimal bir fenotipe başka bir geçiş yapabilir (57). Uzak organların parankimine ekstravazasyonu ve kolonizasyonu yöneten mekanizmalar yalnızca her organ için değil, aynı zamanda her istilacı tümör hücresi türü için de oldukça farklı olabilir.

Genel olarak, portal ven ya da hepatik arter yoluyla karaciğere girdikten sonra, yayılmış tümör hücreleri ilk olarak sinüzoid ile karşılaşır. Bu adım, karaciğer içinde meydana gelen ve birbiriyle ilişkili dört aşamadan oluşan benzersiz metastatik sürecin başlangıcını temsil eder:

1. Sinüzoidal damarlarda tümör hücrelerinin tutulmasını içeren ve tümör hücresi ölümüne ya da ekstravazasyona yol açan tümör infiltre edici mikrovasküler faz
2. Konakçı stromal hücrelerin avasküler mikrometastazlara toplandığı interlobüler pre-anjiyojenik mikrometastaz fazı
3. Tümörlerin mikroçevre ile çeşitli olası etkileşimler yoluyla vaskülarize olduğu anjiyojenik mikrometastaz fazı
4. "Klinik" bir makrometastazın oluşmasına yol açan büyüme fazı.

İlk iki aşama anjiyogenez gerektirmez ve muhtemelen uyku halindeki metastazlar için sürecin tamamını oluşturur; bunlar yıllarca veya on yıllarca bu şekilde kalabilir veya bilinmeyen uyaranlar nedeniyle son iki aşamada belirtildiği gibi ortaya çıkan kitlelere ilerleyebilir (54).

Hepatik mikrosirkülasyona girdikten sonra, karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, yayılmış tümör hücrelerinin karşılaştığı ilk hücrelerdir. Tümör-endotel hücre etkileşimi, bir tümör hücresinin ortadan kaldırılıp kaldırılmayacağını veya ekstravazasyona geçip sonunda belirgin bir metastaz oluşturup oluşturmayacağını belirleyen metastatik kaskadda önemli bir adımdır. Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, metastatik hepatik mikroçevrede hem tümör öldürücü hem de tümör ilerlemesini teşvik edici aktiviteler sergiler. Rolleri, Kupffer tarafından üretilen sitokinler aracılığıyla dolaylı olarak veya istilacı tümör hücreleriyle etkileşimler yoluyla doğrudan belirlenir. Sinüzoidlerde bulunan Kupffer hücreleri, mikrovasküler ve intralobüler mikrometastaz fazlarında rol oynarlar. Karaciğer sinüzoidal endotel hücrelerine benzer şekilde, metastatik süreçte bimodal bir rol oynarlar. Tümör gözetim sistemindeki kritik fizyolojik rolleri, karaciğere ulaşan neoplastik hücreleri ayırt etmelerine ve yok etmelerine yol açar. Hepatik stellate hücreleri, metastazın ilerlemesini organize etmede ve hızlandırmada, pro-metastatik bir karaciğer mikroçevresi oluşturarak önemli bir rol oynar. Mikrometastazların gelişmesinin ardından, hareketsiz hepatik stellate hücreleri, yüksek oranda çoğalan ve hareketli hücreler olan miyofibroblastlara transdiferansiasyona uğramak üzere tetiklenir. Aktive edilmiş hepatik stellate hücreleri, tümör hücresi yapışmasını, invazyonunu, çoğalmasını, göçünü, hayatta kalmasını etkileyerek ve sonunda büyüyen metastaz için gerekli olan temel geçiş noktası olan anjiyogenezi teşvik ederek hepatik metastazın patogenezini destekler. Karaciğerin ana hücreleri olan hepatositler ise metastaik ekim, kolonizasyon ve sağ kalımda kritik bir rol

oynar (54).

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

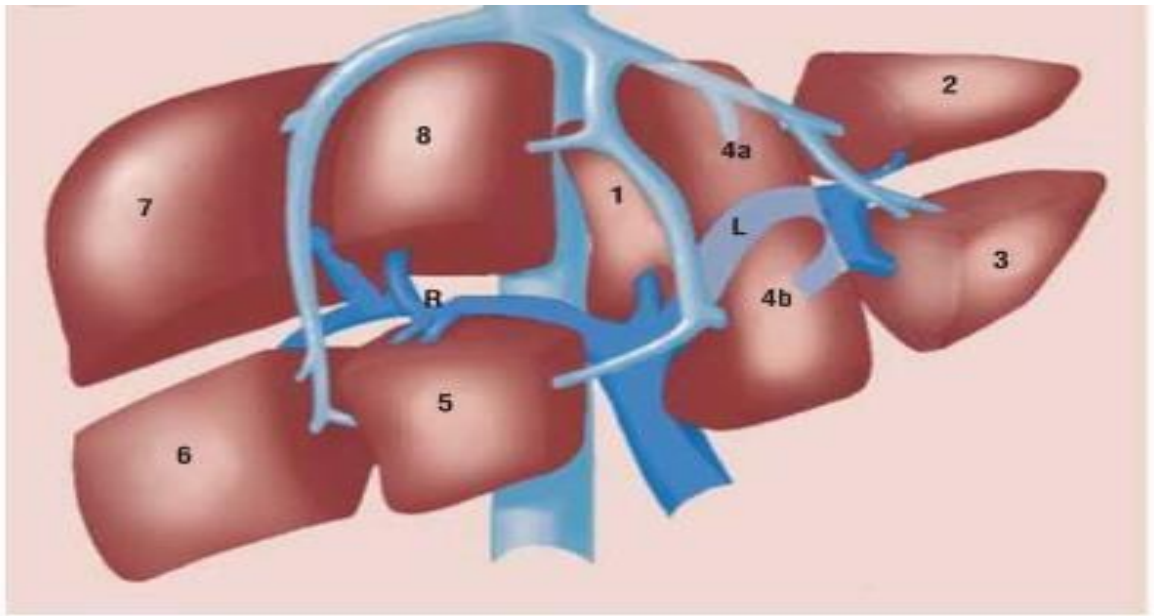
Bir yetişkinin karaciğeri 1.400-1.600 g ağırlığındadır ve vücut ağırlığının ellide birini oluşturur. Yenidoğanda karaciğerin nispeten daha büyük olması (vücut ağırlığının yirmide biri) fetal yaşam sırasında kan oluşturma aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Karaciğer göğüs kafesi tarafından tamamen korunur ve midklaviküler çizgide sağ beşinci interkostal aralıktan sağ kostal kenara kadar uzanır. Tabanı sağda olan bir kama görünümündedir ve dikey açıklığı yaklaşık 10 cm, kalınlığı 12-15 cm ve en büyük transvers çapı 15-20 cm'dir.Karaciğer vücuttaki en büyük bezdir ve yetişkinlerde toplam vücut ağırlığının %2,5'ini oluşturur (58). Sağ diyaframın inferiorunda ve sol diyaframın bir kısmında yer alır ve Glisson kapsülü olarak bilinen fibröz bir zarla sarılmıştır. Derin oluklarla iki büyük loba (sağ ve sol) ve iki küçük loba (kaudat ve quadrat lob) ayrılmıştır. Bu geleneksel bölünmenin yalnızca topografik önemi vardır. Fonksiyonel olarak, arteriyel ve portal kan temini ve safra drenajına göre değerlendirilen alt segmentlere bölünme daha önemlidir. Karaciğerin süperior, anterior ve lateral yüzeyleri pürüzsüzdür ve koroner ligamentleri oluşturan peritonun yansımalarıyla çevrili küçük bir üçgen alan, yani "çıplak alan" hariç , neredeyse tamamen peritonla kaplıdır. Ön tarafta, fetal yaşam sırasında sol umbilikal veni taşıyan falciform ve round ligamentler karaciğeri karın duvarına bağlar. Karaciğerin arka yüzünden inferior vena kava geçer ve buraya 2 ila 4 hepatik ven bağlanır. Safra kesesi fossası ve round ligament kuadrat lobu sırasıyla sağ ve sol karaciğer loblarından ayırır. Duktus venosus (yani sol umbilikal venin vena kava inferiora bağlantısı) ve vena kava inferior fossası kaudat lobu karaciğerin sol ve sağ loblarından ayırır. Safra kesesi fossasının üst uçları ile round ligamentinin oluğunu birleştiren Porta hepatis, hepatik arterin dallarını, portal veni, hepatik sinir pleksusunu, hepatik kanalları ve lenf damarlarını içerir.

Karaciğer temel olarak parankimal ve parankimal olmayan tipler olarak sınıflandırılabilen beş tip özelleşmiş hücreden oluşur. Hücresel düzeyde, karaciğer parankimi altıgen lobüller halinde düzenlenmiştir. Hepatik arter, portal ven ve safra kanalının dalları her bir lobülün periferinde bir portal triad oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. Lobüller, portal triadı merkezi bir vene doğru drene eden ince duvarlı sinüzoidal kapillerlere sahiptir. Her bir sinüzoidal kapiller, portal kanın komşu hepatositlerle iletişim kurabildiği özelleşmiş fenestralı endotelyal hücrelerle kaplıdır. Hepatositler, tek tek sinüzoidal kapillerleri çevreleyen hücre kordonları halinde düzenlenmiştir. Sentez ve depolama işlevleri ve portal venöz kanın filtrasyonu dahil olmak üzere karaciğerin çoğu işlevinden sorumludurlar. Kupffer hücreleri immünolojik ve fagositik işlevlere sahip özelleşmiş karaciğer makrofajlarıdır. Hepatik stellat hücreleri (perisinusoidal veya Ito hücreleri olarak da bilinir) hepatik fibrozis ile ilişkili patolojik

karaciğer yeniden şekillenme sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Safra kanalı epitel hücreleri safrayı taşır ve pH'ını korur.

Couinaud sistemine göre karaciğer, azalan büyüklük sırasına göre hemikaraciğerlere, sektörlere ve segmentlere ayrılır. Sağ ve sol hemikaraciğerler Cantlie çizgisinden ayrılmaya başlarlar. Hepatik sektör, kabaca iki hepatik ven veya bir hepatik ven ve karaciğerin kenarı ile sınırlanan bir bölgedir. Bir karaciğer segmenti ise bağımsız vasküler giriş, çıkış ve safra drenajına sahip bir parankim bölgesidir. Böylece karaciğer, kabaca orta hepatik ven ile hizalanan portal venin çatallanmasına karşılık gelen Cantlie çizgisinde sağ ve sol hemikaraciğerlere ayrılır. Daha sonra sağ posterior, sağ anterior ve sol karaciğer sektörlerini oluşturmak üzere sağ ve orta hepatik venler tarafından lateralden mediale doğru alt bölümlere ayrılır. Couinaud'nun sisteminde sol karaciğer ligamentum teres tarafından medial ve lateral sektörlere ayrılmıştır ve halen yaygın olarak bu şekilde adlandırılmaktadır.

Sektörler, görsel olarak karaciğerin superior ve inferior yönlerine karşılık gelen portal ven dalları tarafından sekiz segmente ayrılmıştır. Kaudat lob, Segment 1 olarak ayrı olarak dahil edilir ve diğer segmentler buradan saat yönünde numaralandırılır. Daha sonra, sol hepatik venin medialinde süperiorda Segment 2 ve inferiorda Segment 3 yer alır. Orta ve sol hepatik venler arasında Segment 4 bulunur ve bu da sırasıyla 4a ve 4b olmak üzere süperior ve inferior alt segmentlere ayrılır. Orta ve sağ hepatik ven arasında uzanan ve sağ anterior sektörü oluşturan Segment 5 inferior ve 8 ise superiordadır. Son olarak, sağ posterior sektör sağ hepatik ven ve karaciğer kenarı ile sınırlanır ve inferiordan süperiora doğru Segment 6 ve 7'ye ayrılır (Şekil 2).



Şekil 2: Couinaud sistemine göre karaciğer seğmenleri (58)

PET/BT TEKNİK ÖZELLİKLERİ ve KLİNİK KULLANIMI

Pozitron emisyon tomografisi (PET) 511 keV enerjili anihilasyon fotonlarının dedeksiyonu prensibine dayanan modern bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. Aynı anda, aynı yerde oluşan ve zıt doğrutuda yayılan fotonlar dedekte edilmektedir (59). Pozitron, pozitif yüklü bir elektrondur. Yolu üzerindeki bir elektrona çarpınca, kütlenin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan kütleler yok olurken, 511 keV enerjili iki tane anihilasyon fotonu birbiriyle 180° açı yaparak zıt doğrultuda salınırlar. Bu olaya anihilasyon (yok olma), oluşan fotonlara da anihilasyon fotonları denir. Anihilasyon fotonlarının birbirleriyle 180° zıt doğrultuda yaydığı sanat hat LOR (Line of Response - eş cevap eğrisi) olarak adlandırılır (60). PET kamerada fotonları dedekte etmek için iki dedektör karşılıklı olarak yerleştirilir. Aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki anihilasyon fotonunu eş zamanlı olarak dedekte eden sistemlere anihilasyon koinsidans dedeksiyon sistemi denir. Koinsidans devresine belirli bir zaman aralığında gelen fotonlar gerçek foton olarak algılanır. Bu süreden önce veya sonra koinsidans devresine gelen fotonlar gerçek olmayan sinyal olarak algılanır. Yeni jenerasyon PET tarayıcılar BT ile entegre olarak işlev görürler ve bu sistemlere PET/BT denir. Bu sistemde BT'nin X-ışınları ile transmisyon görüntülemesi yapılır. Yapılan transmisyon sonucu PET görünütülemeye eş zamanlı ve eş pozisyonlu konvansiyonel BT görüntüleri elde edilmiş olur. Eşdeğer PET ve BT kesitlerinin zıt kontrast veren renk kodlarında üst üste çakıştırılması ile PET/BT füzyon görüntüleri elde edilerek lezyonların çok daha etkin lokalizasyonu sağlanır. BT'nin PET görüntüleri üzerinde iki önemli rolü vardır. Birincisi anatomik lokalizasyon sağlamak, ikincisi ise atenüasyon düzeltmesi yapmaktır. BT ile yapılan atenüasyon düzeltmesinin diğer yöntemlere göre üstünlüğü, vücuttaki organların yoğunluklarının ayrı ayrı ölçülüp atenüasyonlarının ayrı ayrı düzeltilmesidir (61).

PET radyonüklitleri vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Bu sayede hücresel düzeyde araştırma yapabilme olanağı sağlanmakta, hastalıkların altında yatan biyokimyasal ve biyolojik süreçlerin araştırılması ve açığa çıkarılması mümkün olabilmektedir (62). En yaygın PET radyonüklitleri flor (F)-18, galyum (Ga)-68, karbon (C)-11, azot (N)-13 ve oksijen (O)-15'tir. Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği Flor-18 (F-18) ile işaretli glukoz analoğu olan florodeoksiglukozdur (FDG). Flor-18 siklotronda üretilen pozitron yayan ve kısa yarı ömre (109,7 dk) sahip bir radyonüklittir. Pek çok molekülün işaretlenmesinde kullanılabilir ve enjeksiyon sonrasında birkaç saatlik bir süre içinde görüntülemeye izin verir. FDG ise bir glukoz analoğudur. İntravenöz enjeksiyondan sonra kan yolu ile ulaştığı canlı hücrelere membran glukoz taşıyıcıları aracılığıyla, enerji gerektiren aktif

transport mekanizması ile alınır. FDG glukoz gibi bir substrat olmakla birlikte glukoz taşıyıcı proteinlere (GLUT) afinitesi glukozdan daha düşüktür. Hücre içine girdikten sonra hekzokinaz (HK) enzimi aracılığıyla fosforillenerek F- 18 FDG-6-fosfat formuna dönüşür. Bu formda artık glukoz taşıyıcı proteinlerin substratı değildir ve normal glikolitik yolağın bu ilk basamağında takılarak hücre içine hapsolur. Dokudaki FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok kanserde artmış GLUT ekspresyonu ve hekzokinaz aktivitesi nedeniyle artmış glukoz kullanımı söz konusudur. F-18 FDG PET onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile duyarlılığı kanıtlanmış bir yöntemdir (63).

PET görüntülerinde radyofarmasötik tutulumunun derecesini ifade eden SUV (Standart Uptake Değeri) önemli bir parametredir. Sabit bir zamanda radyoaktivite konsantrasyonlarının nicel ölçümlerini verir. Tümör ilgi hacmi (VOI) içerisindeki SUV değeri tümörün metabolik aktivitesini temsil eder (64). Matematiksel olarak: SUV= mCi/ml (lezyonda) / [mCi (enjekte edilen) / Vücut ağırlığı (g)] şeklinde ifade edilir. Tümör birikim endeksleri olarak, standartlaştırılmış alım değerinin maksimumu (SUVmax) ve SUV zirvesi (SUVpeak) gibi tek voksel parametreleri ve metabolik tümör hacmi (MTV) ve toplam lezyon glikolizi (TLG) gibi hacim tabanlı parametrelerde kullanılmaktadır. TLG, ortalama SUV ve MTV'nin çarpımını, MTV ise F-18 FDG'yi aktif olarak tutan tümör dokusunun boyutunu ifade etmektedir.

Malign Karaciğer Kitlelerinde FDG PET/BT

FDG PET/BT, hücresel glukoz metabolizmasını aydınlatan klinik bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Tüm vücut FDG-PET/BT'nin faydası, hastalık evrelemesinin değerlendirilmesi, erken hastalık nüksünün saptanması, terapötik yanıtın değerlendirilmesi, çeşitli malignitelerde prognozun öngörülmesi ve inflamatuar hastalığın yayılımının değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. Primer ve sekonder malign hepatik tümörlerin çoğu yüksek FDG tutulumu gösterirken, benign lezyonların çoğu düşük tutuluma sahiptir veya arka plan karaciğerine benzer aktivite göstermektedir. Bununla birlikte, malign tümörlerde düşük tutulum ve benign tümörlerde, enflamatuar ve enfeksiyöz lezyonlarda yüksek tutulum gibi yanlış negatif ve yanlış pozitif tutulum meydana gelebilir. Ayrıca, tutulum derecesi tümör farklılaşmasına bağlı olarak histolojik olarak aynı tümörler arasında bile farklılık gösterebilir; ve bazı tümörlerde tutulum derecesi prognozu ve terapötik yanıtı öngörebilir. Çeşitli faktörler FDG tutulumunu etkilediğinden, FDG-PET/BT görüntülemenin doğru değerlendirilmesi, altta yatan moleküler arka planın iyi anlaşılmasını gerektirir (65).

1. Hepatositlere FDG alımının mekanizması:

Glikoz metabolizmasının değerlendirilmesini sağlayan bir glikoz analoğu olan FDG, en yaygın kullanılan PET izleyicisidir. FDG, GLUT tarafından hücre içine alınır ve HK tarafından FDG-6-fosfata fosforile edilir. FDG-6-fosfat glikolizin sıradaki basamağı olan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz için bir substrat değildir. Böylece daha fazla metabolize edilemez ve hücre içinde birikir. Metabolize edilemeyen FDG, glikoz-6-fosfataz (G6Paz) tarafından defosforile edilir ve glukoz homeostazını korumak için GLUT tarafından hücre dışına taşınır (66). GLUT'lar glikoproteinlerdir ve şimdiye kadar farklı organlarda 12 izoformu tanımlanmıştır (67). Tek bir türde dört memeli heksokinaz izoenzimi bulunabilir ve her biri farklı bir işlev sağlar (68). Normal hepatositlerde; FDG veya glukoz, GLUT-2 tarafından sitoplazmaya alınır ve HK-IV tarafından fosforillenir. Spesifik enzim G6Paz esas olarak karaciğer ve böbreklerde bulunur (69). Karmaşık bir yapıya sahiptir ve G6Pase Kompleksi olarak endoplazmik retikulumla ilişkilidir ve glikoz-6-fosfat taşıyıcı (G6PT)1, G6PT2 ve G6PT3'ün G6Pase katalitik alt ünitelerini içerir ve bu da sırasıyla FDG-6-fosfat, FDG ve fosfatın endoplazmik retikulum zarını geçmesine olanak tanır (70). Hepatik lezyonlarda, bir veya daha fazla glikolitik yolun bozukluğu FDG-6-fosfatı hücre içinde hapseder (71). Alım derecesi hücresel metabolik hız ve GLUT, HK ve G6Paz ekspresyonu ile ilişkilidir (72).

2. Fizyolojik tuzaklar:

Karaciğer, glikoz homeostazının korunmasına yardımcı olan başlıca diyet dışı glikoz üreticisidir (2,0 mg/kg/dk hızında) (66). Normal karaciğer parankimi, hafif yoğun, tekdüze benekli bir görünüme sahip belirli bir derecede FDG tutulumu gösterir (73). Fokal bir lezyona bağlı artmış tutulum ile arka plandaki fizyolojik aktivite arasında ayrım yapmak zor olabilir. Tümörlerde ve tümör benzeri lezyonlarda FDG tutulumu kan glukozundan etkilenir; yani SUV kan glukozu ile ters ilişkilidir ve kan glukozuna göre normalizasyon önerilir (74). Vücut kitle indeksi F-18 FDG alımını belirli bir dereceye kadar etkiler (75). Yaş, cinsiyet ve diyabet durumu gibi faktörler de FDG alımı üzerinde genellikle göz ardı edilebilecek küçük bir etkiye sahip olabilir. Ayrıca karaciğer sınırına bitişik fizyolojik kolonik aktivite dikkate alınmalıdır (76).

3. Hepatoselüler Karsinom:

FDG birikimi kötü diferansiye HCC'lerde iyi ve orta derece diferansiye HCC'lere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (77) ve GLUT-1/-2 ve HK-II ekspresyonu ve G6Paz aktivitesi ile ilişkilidir. İyi ila orta derece diferansiye HCC'ler düşük GLUT1/-2 ekspresyonu ve yüksek

G6Paz aktivitesi gösterirken; kötü diferansiye ve undiferansiye HCC'ler yüksek GLUT-1/-2 ekspresyonu ve düşük G6Paz aktivitesi gösterir (78). Bu nedenle, iyi ve orta derece diferansiye HCC'lerin zayıf tespiti nedeniyle, FDG-PET/BT'nin HCC'yi tespit etmedeki genel duyarlılığı nispeten sınırlı kalmış ve %50-70 aralığında bildirilmiştir (77). Başka bir deyişle, FDG tutulumu HCC farklılaşma derecesinin bir öngörücüsü olarak hizmet edebilir.

Glikometabolik aktivite düzeyi de prognostik öneme sahiptir. Yüksek FDG tutulumu, karaciğer naklinden sonra nüks-kötü sağkalıma ve radyasyon-transarteriyel kemoembolizasyona yetersiz tedavi yanıtına karşı bir öngörücü olarak bildirilmiştir (79, 80, 81). HCC'de, özellikle de iyi diferansiye tümörlerde ekstrahepatik hastalık nispeten nadir görülse de, saptanması hasta yönetimini önemli ölçüde değiştirebilir. FDG-PET/BT'nin lenf nodu ve kemik metastazlarının ve şüphelenilmeyen ekstrahepatik metastazların saptanmasında yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (82). Bu nedenle, FDG-PET HCC hastalarında prognozu tahmin etmede yararlı bir araçtır (83).

4.İntrahepatik kolanjiyokarsinom

FDG-PET/BT'nin iKKA tanısındaki duyarlılığı hem lezyonun konumuna hem de morfolojik özelliklerine bağlıdır. iKKA'lerin %90'ından fazlası, özellikle periferde bulunan nodüler veya kitle oluşturan kolanjiyokarsinomda belirgin olan yüksek FDG tutulumu gösterir (84) ve kitle oluşturan iKKA, BT ve/veya MRG'de periferik rim artışına karşılık gelen halka benzeri uptake gösterme eğilimindedir (85). Yoğun FDG tutulumu, GLUT-1 ve HK-II'nin artmış ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Özellikle, GLUT-1 ekspresyonu, özellikle orta ve kötü diferansiye iKKA'de FDG tutulumu ile anlamlı bir ilişkiye sahiptir (86). Buna karşılık, tüm iKKA'lerin yaklaşık %10'unu oluşturan perihiler infiltratif tipin, periferik infiltratif tipten daha düşük FDG tutulumu gösterdiği ve fokal nodüler veya lineer dallanma görünümünde artmış FDG tutulumu gösterdiği bildirilmiştir (85). Bu bulgu, hiler tümörlerin periferik olanlara kıyasla daha küçük boyutu ve/veya daha yüksek müsin içeriği ile ilişkili olabilir (84). Bu nedenle FDG-PET/BT, nodüler tip iKKA varlığını öngörmede doğru sonuç verirken, infiltratif tipte daha az etkilidir (87). FDG-PET/BT görüntülemenin primer lezyonun saptanabilirliği açısından çok faydalı olduğu gösterilmemiş olsa da, şüphelenilmeyen veya bilinmeyen metastazların saptanmasında faydalıdır. Bu nedenle, FDG-PET/BT evrelemesi hastaların %17-30'unda tedavi seçimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (88).

5.Hepatik metastazlar:

Karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer, meme, pankreas ve sarkom gibi tümörlerin yaygın bir metastaz bölgesi olarak, primer karaciğer tümörlerinden daha sık metastatik hastalığa yakalanır. Hepatik metastazların doğru tespiti ve karakterizasyonu, tedavi stratejisini belirlediği için çok önemlidir. Çeşitli primer kanserlerden kaynaklanan tedavi edilmemiş veya beklenmeyen hepatik metastazların tespitinde PET/BT'nin BT'ye üstünlüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiş olsa da (89), gadolinyum etoksibenzil dietilentriamin pentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA) ile güçlendirilmiş MRG, özellikle küçük lezyonların tespitinde hem dinamik kontrastlı BT'ye hem de kombine FDG-PET/BT'ye üstünlüğe sahiptir (90). Bununla birlikte, FDG-PET/BT karaciğer dışı lezyonların eş zamanlı olarak saptanması avantajına sahiptir ve çeşitli malign tümörlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metastazlar genellikle primer tümörünkine benzer bir biyolojik yapı gösterir ve çoğu hepatik metastaz yüksek FDG tutulumu gösterir, bu da akciğer, pankreas, kolorektum, meme ve safra yolları gibi primerlerde GLUT-1'in aşırı ekspresyonuyla ilişkilidir (91). FDG alımının derecesi temel olarak tümörün farklılaşmasına veya histopatolojik özelliklerine bağlıdır. Bu tümörlerin bazılarının düşük FDG tutulumu veya yanlış negatif FDG tutulumu gösterebileceğine dikkat etmek önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Teze konu olan çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/12/2024 tarih, 20/37 no.lu karar numarası ve TÜTF GOBAEK 2024/300 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

VAKA SEÇİMİ

Araştırmaya, 01.01.2009 ve 31.05.2024 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Nükleer Tıp Ana Bilim Dalın'da (ABD), izole karaciğer kitlesi olan ve primer hastalık bölgesinin saptanması amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış ve raporlanmış hastalardan:

- Görüntü ve rapor arşivinden, değerlendirilebilir kalitede PET/BT görüntülerine ve sonuç raporuna ulaşılabiliyor olan.
- PET/BT görüntülemesi yapıldığı anda ≥18 ve ≤80 yaşında olan ve
- Bilinen başka bir primer malignitesi olmayan vakalar dahil edildi.

Görüntülemelerine ulaşılamayan, patolojik olarak tanı almayıp en az 1 yıllık takip verisi bulunmayan ve kontrastız korelatif BT'de saptanabilir karaciğer lezyonu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların arşiv görüntüleri, Nükleer Tıp ABD görüntü arşivinden çekildi. Görüntüler 10 yıl klinik tecrübesi olan nükleer tıp uzmanı ve 1 uzmanlık öğrencisi tarafından yeniden değerlendirilerek hastaların demografik bilgileri, FDG avid lezyon dağılımları ve metabolik PET/BT parametreleri (SUVmaks, MTV, TLG) kaydedildi.

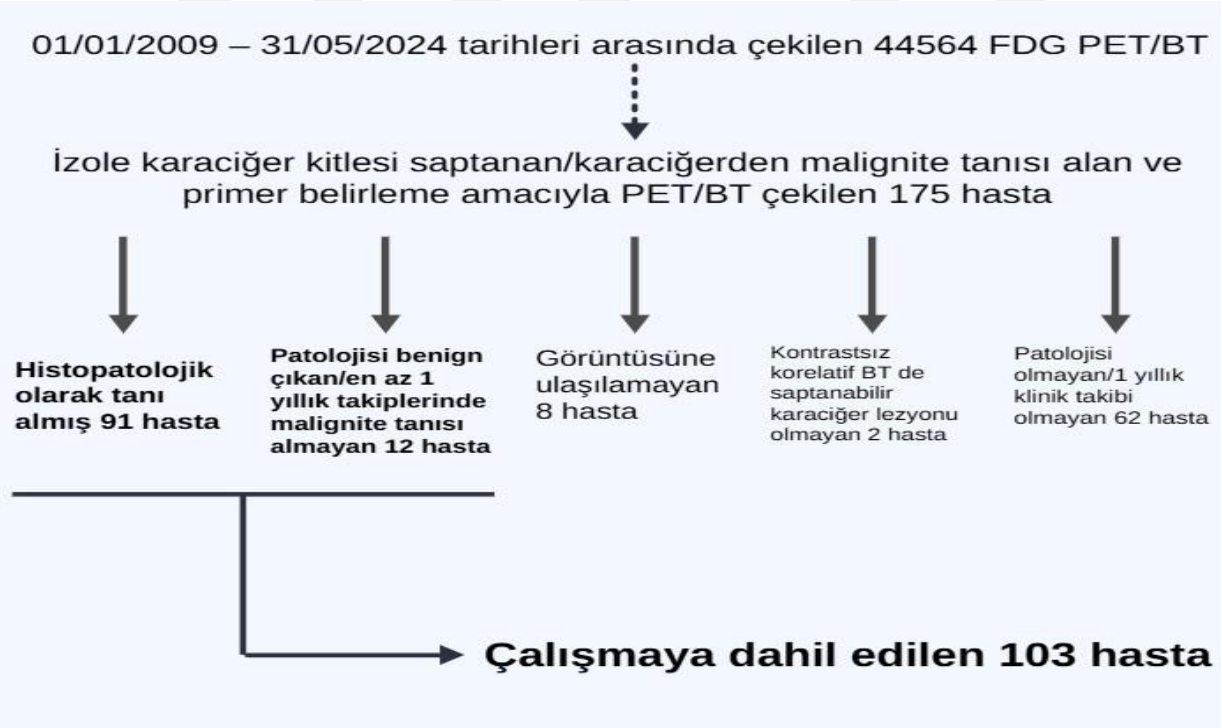
Okuyucular arasında fark olan durumlarda birlikte yeniden değerlendirme yapılarak konsensus sağlandı. Vakaların histopatolojik - klinik tanılarına TÜTF hastanesi veri giriş sistemi üzerinden ulaşıldı.

01.01.2009 ve 31.05.2024 tarihleri arasında FDG PET/BT ile görüntülenen 44564 hasta

içinde izole karaciğer kitlesi saptanan ve/veya karaciğerden yapılan biyopsi sonucu malignite tanısı alan ve primer odak belirleme amacıyla FDG PET/BT çekilen hasta sayısı 175 idi.

Görüntülemesine ulaşılamayan 8 hasta, kontrastız korelatif BT'de saptanabilir karaciğer lezyonu olmayan 2 hasta ve patolojik olarak tanı almayıp en az 1 yıllık takip verisi bulunmayan 62 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta seçim basamaklarını ve her basamaktaki dışlama gerekçelerini gösterir ayrıntılı diagram Şekil 3'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 91'i histopatolojik olarak malignite tanısı alırken 12'si patolojik olarak benign tanı alıp en az 1 yıllık takip verisi sonucunda da malignite tanısı konulmayan hastalardı. Klinik olarak malignite tanısı alan 91 hastanın FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilerek karaciğer lezyonlarının yeri, sayısı ve geç görüntüleme alınıp alınmadığı incelendi. Karaciğer lezyonlarının ve primer organ tutulumlarının SUVmaks, MTV ve TLG parametreleri hesaplandı. MTV hesabı yapılırken lezyon bölgelerindeki maksimum piksel değerinin ≥%42'sinden çizilen 3 boyutlu izokontür ilgi alanı çizimleri kullanıldı. Ayrıca 'Karaciğer lezyon SUVmaks / Normal karaciğer parankim SUVmaks' oranından elde edilen primer lezyon indeksi (PLİ) hesaplandı. Hastaların lenf nodu, iskelet sistemi ve viseral organ metastaz bölgeleri belirlendi.



(FDG PET/BT: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi; **BT:** Bilgisayarlı Tomografi)

Şekil 3: Vaka seçim diyagramı

F-18 FDG PET/BT ÇEKİM PARAMETRELERİ

Çekim öncesi hastalardan en az 6 saat aç kalmaları ve çekimden önceki gün ağır egzersizlerden kaçınmaları istenmiştir. Tüm hastalarda çekim öncesi kan şekeri ölçümü kan şekeri değerinin 200 mg/dl altında olması sağlanmıştır. Hastalara 0,15 mCi/kg olacak şekilde kiloya uygun F-18 FDG enjeksiyonu yapılmış, görüntülemeye kadar geçen sürede hastaların rahat sakin bir ortamda beklemesi ve fazla hareket etmemeleri söylenmiştir. Hastalar mesaneleri boşaltıldıktan sonra enjeksiyon sonrası yaklaşık 60.dakika'da görüntülemeye alınmıştır. Primer odak belirlemeye yönelik yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleri tüm hastalarda verteksten ayağa kadar olacak şekilde alınmıştır. Bazı hastalarda karaciğere yönelik ilk görüntülemeden yaklaşık 45-60 dakika sonra olacak şekilde geç görüntüleme yapılmıştır. F-18 FDG PET/BT görüntüleri aynı PET/BT cihazında (GE Discovery STE) 3D modunda ortalama 7-9 yatak pozisyonunda alındıktan sonra görüntülerin OSEM filtresi ile rekonstrüksiyonu yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Versiyon 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA, Lisans No: 10240642) yazılımı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arasındaki farkları belirlemek için normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde Bağımsız Örneklem t-Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Mann-Whitney U testi sonrasında gruplar arası farkın büyüklüğünü ve klinik önemini değerlendirmek amacıyla etki büyüklüğü (effect size, r) hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü için $r < 0.3$ küçük, $0.3 \leq r < 0.5$ orta, $r \geq 0.5$ ise büyük etki olarak yorumlanmıştır.

Üç veya daha fazla grup arasındaki farkların değerlendirilmesi için normal dağılım gösteren verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.Post-hoc analizlerde Dunn testi tercih

edilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ($\chi 2$) testi ile analiz edilmiştir. Beklenen gözlem sayısı 5'in altında olan gruplar için Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson Korelasyon Katsayısı (r), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Spearman Korelasyon Katsayısı (ρ) hesaplanmıştır.

Metabolik PET/BT parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış ve Eğri Altında Kalan Alan (AUC - Area Under the Curve) değerleri hesaplanmıştır. Tanısal kesim noktalarının belirlenmesi için Youden İndeksi yöntemi kullanılmış ve duyarlılık (% Sensitivite), özgüllük (% Spesifite), pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri hesaplanmıştır.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 103 hastanın 70'i erkek, 33'ü kadın olup, genel yaş ortalaması 64,95 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta dağılımı ve yaş ortalamaları

Cinsiyet	**Sayı**	**Yaş ortalaması**
Erkek	70	65.23
Kadın	33	64.36
Toplam	103	64.95

Histopatolojik inceleme sonucunda, 91 hastaya malignite tanısı konulurken, 12 hastaya benign tanı kondu. Bu 12 hasta, en az bir yıllık takip sürecinde maligniteye dönüşüm göstermedi. Malignite tanısı alan 91 hastanın 88'inde PET/BT görüntülemesinde karaciğerde FDG tutulumu gösteren malign lezyon saptanırken, üç hastada bu bölgede FDG afiniteli bir malignite odağı izlenmedi. Bu üç hastaya ileri klinik incelemeler ve histopatolojik değerlendirme sonucunda HCC tanısı kondu.

Benign tanı alan 12 hastanın 11'inde PET/BT'de malignite ile uyumlu odak saptanmazken, bir hastada malignite açısından şüpheli tutulum gözlendi. Ancak takip sürecinde bu lezyonun benign nedenlere bağlı olduğu belirlendi. Bu veriler doğrultusunda PET/BT'nin malignite saptamadaki tanısal performans ölçütleri hesaplandı. Buna göre PET/BT'nin karaciğer kitlelerinde benign/malign ayrımı için duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %91,7, pozitif öngörü değeri %98,9 ve negatif öngörü değeri %78,6 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: PET/BT'nin malignite saptamadaki tanısal performans ölçütleri

Ölçüt	**Yüzde (%)**
Duyarlılık	96.7
Özgüllük	91.7
Pozitif öngörü değeri	98.9
Negatif öngörü değeri	78.6

Malignite tanısı alan 91 hastanın verileri alt tip ayrımına yönelik ileri istatistiksel analizler için kullanıldı. Bu hastaların 62'si erkek, 29'u kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 64,06, kadın hastaların ise 65,43 olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 3: Malignite tanısı alan hastaların dağılımı ve yaş ortalamaları

Cinsiyet	**Sayı**	**Yaş ortalaması**
Erkek	62	65.26
Kadın	29	65.38

Klinik değerlendirmeler sonucunda, primer malignite lokalizasyonları 10 hastada mide, 12 hastada akciğer, 15 hastada kolorektal, 28 hastada karaciğer, yedi hastada pankreas, iki hastada meme, bir hastada özofagus, bir hastada over, üç hastada lenfoma ve iki hastada safra kesesi olarak tespit edildi. 10 hastada ise primer malignite bölgesi belirlenemedi (Tablo 4).

Tablo 4: Primer malignite lokalizasyonları ve hasta sayıları

Primer malignite bölgesi	**Hasta sayısı**
Mide	10
Akciğer	12
Kolorektal	15
Karaciğer	28
Pankreas	7
Meme	2
Özefagus	1
Over	1
Lenfoma	3
Safra kesesi	2
Primer bölgesi belirlenemeyen	10

Histopatolojik incelemelerde, 42 hastada adenokarsinom, 19 hastada HCC, dokuz hastada kolanjiyokarsinom, üç hastada lenfoma, yedi hastada nöroendokrin karsinom, üç hastada skuamöz karsinom, bir hastada adenoskuamöz karsinom ve bir hastada invaziv duktal karsinom saptandı. Ayrıca, sekiz hastada histopatolojik olarak kesin bir verifikasyon sağlanamadı (Tablo 5).

Tablo 5: Histopatolojik tanılar ve hasta sayıları

Tanı	**Hasta sayısı**
Adenokarsinom	41
HCC	19
Kolanjiyokarsinom	9
Lenfoma	3
Nöroendokrin karsinom	6
Skuamöz karsinom	3
Adenoskuamöz karsinom	1
İnvaziv duktal karsinom	1
Belirlenemeyen	8

(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

Primer malignite bölgesi belirlenemeyen 10 hastanın verileri, klinik olarak net tanıları olmadığından ileri istatistiki hesaplamaya dahil edilmedi. Okuyucuların değerlendirmeleri sonucu primeri saptanabilen 81 hastanın 73'ünde PET/BT ile doğru primer odak saptandı (%90,1). Primer malignite lokalizasyonlarına göre yapılan istatistikler sonucunda toplam 81 hastanın 55'i erkek, 26'sı kadın olarak belirlendi. Erkek hastaların yaş ortalaması 64,89, kadın hastaların ise 65,27 idi (Tablo 6).

Tablo 6: Primer malignite bölgesi belirlenen hastaların dağılımı ve yaş ortalamaları

Cinsiyet	**Hasta sayısı**	**Yaş ortalaması**
Erkek	55	64.89
Kadın	26	65.27

PET/BT görüntülemelerinde, 81 hastanın 48'inde (%59,25) lenf nodu metastazı, 21'inde (%25,92) kemik metastazı ve 18'inde (%22,22) karaciğer dışı visseral organ metastazı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Uzak metastaz bölgeleri ve sayıları

Durum	Lenf nodu metastazı	Kemik metastazı	Karaciğer dışı viseral metastaz
Var	48	21	18
Yok	33	60	63

Primer maligniteleri organa göre gruplandırdığımızda, en sık saptanan primer bölgelerin sırasıyla karaciğer, kolorektal alan ve akciğer olduğu görüldü. Hastalar, karaciğer lezyonlarının primer veya metastatik olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Toplamda 53 hastanın karaciğer lezyonunun, vücuttaki başka bir malignitenin uzak metastazı sebebiyle ortaya çıktığı saptandı (Tablo 8). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.642$ ve $p = 0.213$). Metastatik bölge dağılım analizinde ise iki grup arasında lenf nodu metastazı ($p = 0.0007$), kemik metastazı ($p = 0.032$) ve karaciğer dışı visseral metastaz ($p = 0.0039$) varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm bu metastaz bölgelerinin, metastatik karaciğer grubunda primer karaciğer grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 8: Primer karaciğer ve Metastatik karaciğer gruplarının dağılımı

Grup	Erkek	Kadın
Primer karaciğer	22	6
Metastatik karaciğer	33	20

Tablo 9: Metastatik bölgelerin dağılımı analizi

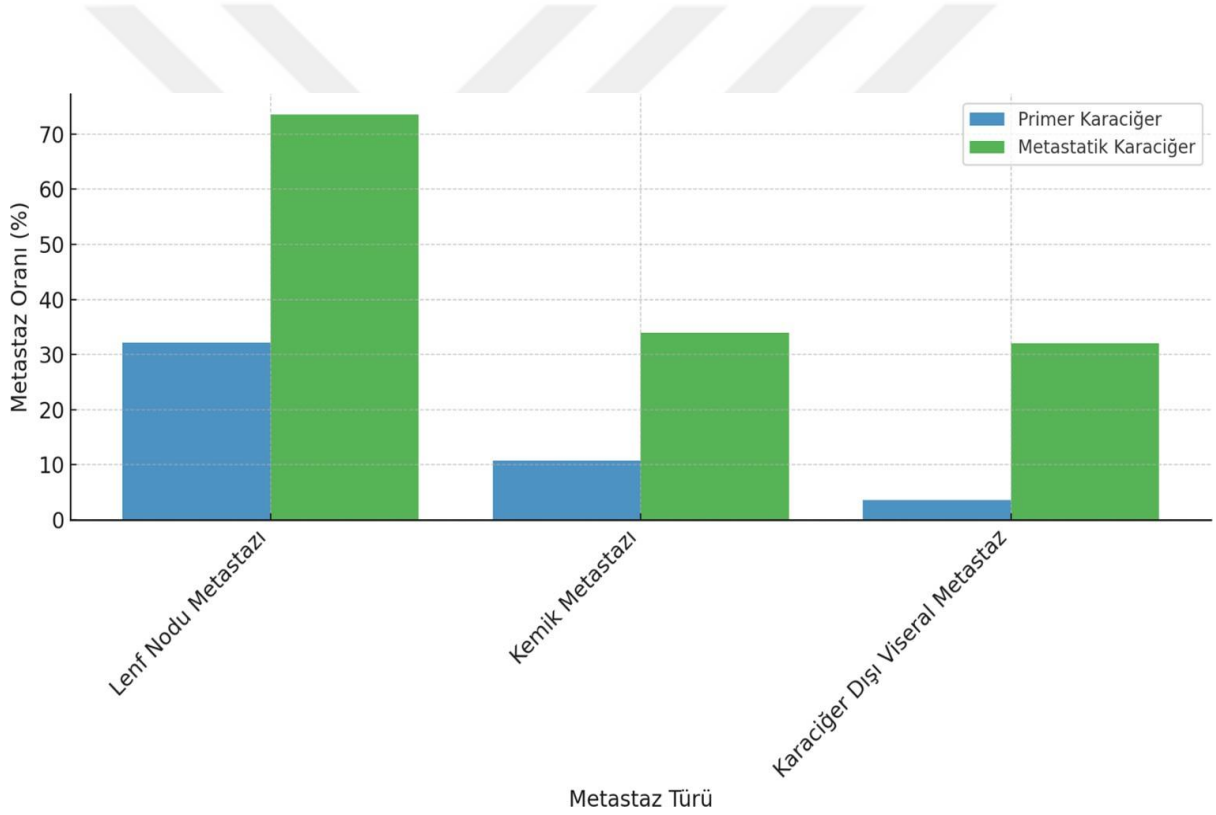
Metastaz türü	Primer karaciğer grubu	Metastatik karaciğer grubu
Lenf nodu	9	39
Kemik	3	18
Karaciğer dışı viseral organ	1	17

Metastaz türleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, lenf nodu metastazı olan hastalarda kemik metastazının daha sık görüldüğü belirlendi ($p = 0.00065$). Diğer metastaz türleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulundu (Tablo 10). Yaş ve cinsiyetin metastaz dağılımı açısından belirleyici faktörler olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 10: Birliktelik gösteren metastaz türleri arasındaki ilişki

Metastaz türü 1	**Metastaz türü 2**	**p değeri**
Lenf nodu	Kemik	0.00065
Lenf nodu	Karaciğer dışı viseral organ	0.028
Kemik	Karaciğer dışı viseral organ	0.013

Primer ve metastatik karaciğer hastalarında metastaz oranları karşılaştırıldığında, primer karaciğer hastalarında lenf nodu, kemik ve karaciğer dışı visseral metastaz varlığının anlamlı şekilde daha az olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 4: Primer ve Metastatik karaciğer gruplarında metastaz oranları

Veriler histopatolojik bulgulara göre gruplandırıldığında, en sık saptanan tanıların sırasıyla adenokarsinom, HCC ve kolanjiyoselüler karsinom olduğu görüldü (Tablo 11). Bu grupta en sık metastaz saptanan tanının adenokarsinom olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 11: Histopatolojik tanılar ve demografik bilgileri

Histopatolojik tanı	**Ortalama yaş**	**Kadın**	**Erkek**
Adenokarsinom	68.11	13	22
Kolanjiyokarsinom	64.67	3	6
HCC	64.21	3	16
Lenfoma	61.00	1	2
Skuamöz karsinom	57.00	1	2
Adenoskuamöz karsinom	67.00	0	1
Nöroendokrin karsinom	55.83	3	3
İnvaziv duktal karsinom	59.00	1	0
Belirlenemeyen	66.25	1	3

(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

Tablo 12: Histopatolojik tanılara göre metastaz dağılımları

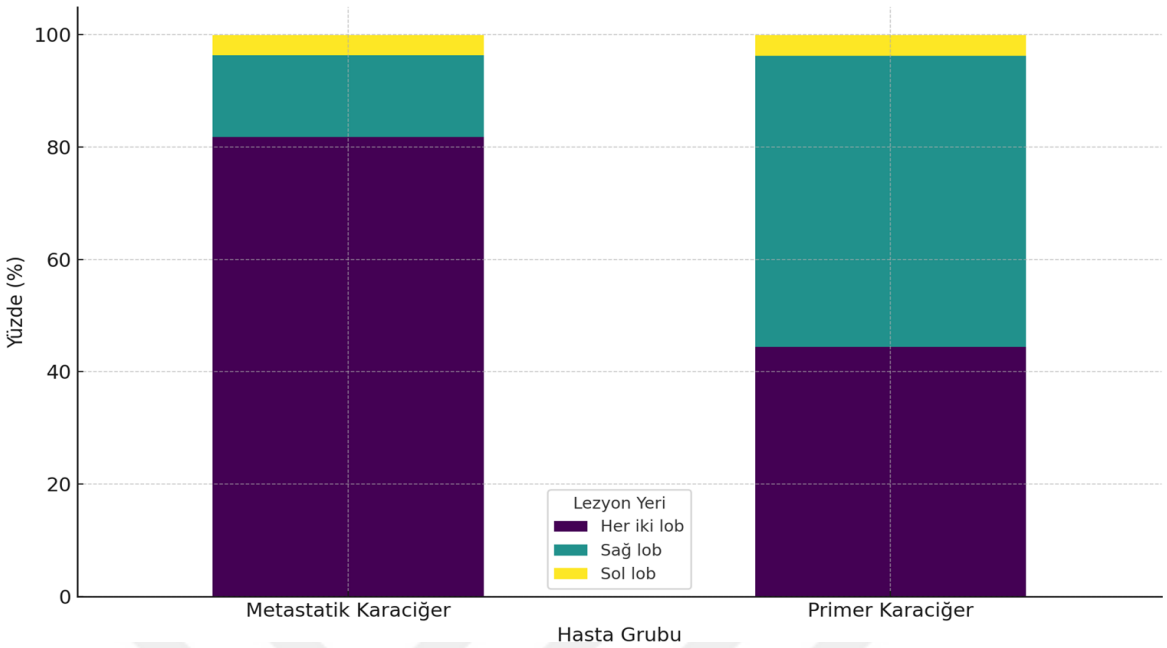
Histopatolojik tanı	**Lenf nodu metastazı**	**Kemik metastazı**	**Karaciğer dışı viseral metastaz**
Adenokarsinom	26	10	12
Kolanjiyokarsinom	5	2	1
HCC	4	1	0
Lenfoma	0	1	0
Skuamöz karsinom	3	2	2
Adenoskuamöz karsinom	1	0	0
Nöroendokrin karsinom	5	4	2
İnvaziv duktal karsinom	1	0	0

(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

En sık saptanan üç histopatolojik tanı üzerinden yapılan analizlerde, gruplar arasında yaş ($p = 0.2395$), cinsiyet ($p = 0.2572$) ve kemik metastazı varlığı ($p = 0.1286$) açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak, lenf nodu ve karaciğer dışı metastaz varlığı açısından adenokarsinom ve HCC grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0.0004$ ve $p = 0.0044$) ve bu metastatik odakların adenokarsinom grubuna daha fazla olduğu izlendi. Genel metastaz varlığı açısından yapılan analizlerde HCC grubu hem adenokarsinom ($p < 0.0001$) hem de kolanjiyokarsinom ($p = 0.0346$) grupları ile anlamlı fark gösteriyordu. Tüm bu analizlerde HCC grubunun diğer gruplara göre daha az metastatik yayılım gösterdiği izlendi. Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom arasında ise yaş, cinsiyet, genel ve bölgesel metastaz varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

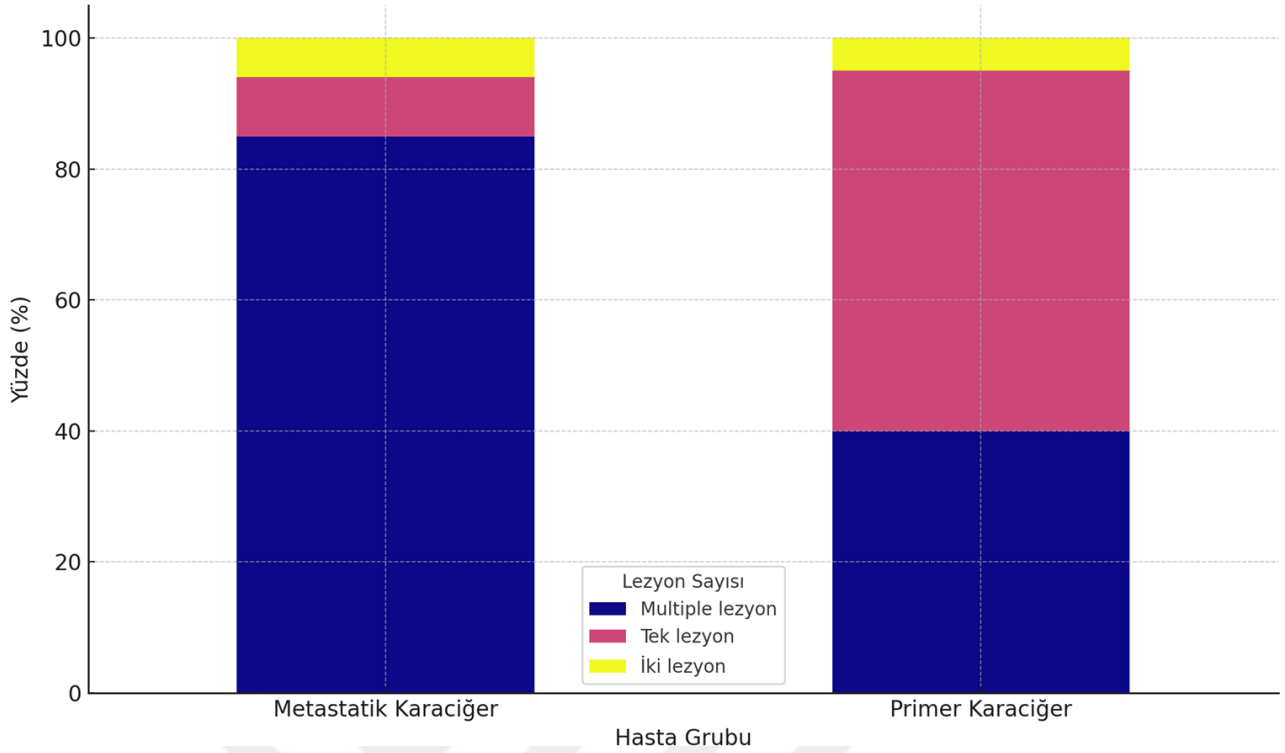
Veri setimizde, FDG tutulumu göstermeyen üç HCC hastasında primere yönelik metabolik PET/BT parametreleri elde edilememiştir. Bu nedenle, primere yönelik ileri analizler yalnızca PET/BT verileri mevcut olan 78 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 25'i primer karaciğer malignitesi, 53'ü ise metastatik karaciğer lezyonu olarak sınıflandırılmış ve bu iki grup PET/BT bulguları açısından karşılaştırılmıştır.

Karaciğer lezyonlarının yerleşimi açısından yapılan analizde, primer karaciğer lezyonları ve metastatik karaciğer lezyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.0025$). Buna göre, metastatik karaciğer grubunda her iki lob tutulumu daha sık görülürken (%81.13), primer karaciğer tümörlerinde lezyonların tek lobda sınırlı kalma oranı daha yüksek bulunmuştur (%56) (Şekil 5).



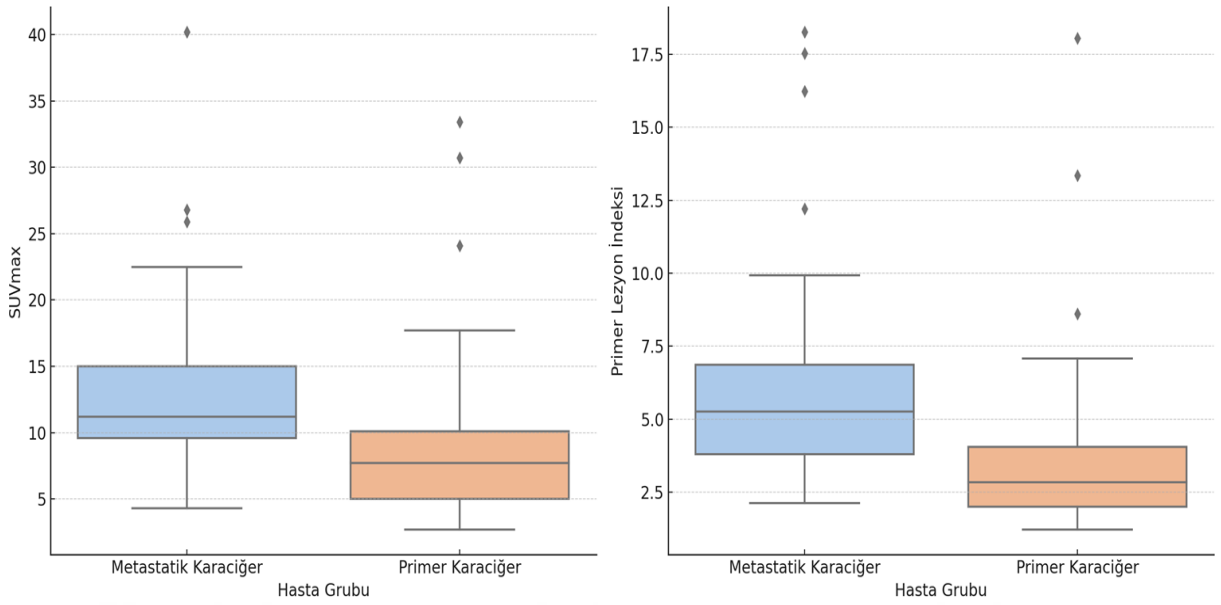
Şekil 5: Primer ve Metastatik karaciğer gruplarında karaciğerdeki lezyon yeri dağılımları

Gruplar karaciğer lezyon sayısı açısından değerlendirildiğinde, metastatik karaciğer grubunda multiple lezyon oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%84.9; p = 0.000013). Buna karşın, primer karaciğer hastalarında lezyonların %56'sının tek odaklı olduğu görülmüştür (Şekil 6).



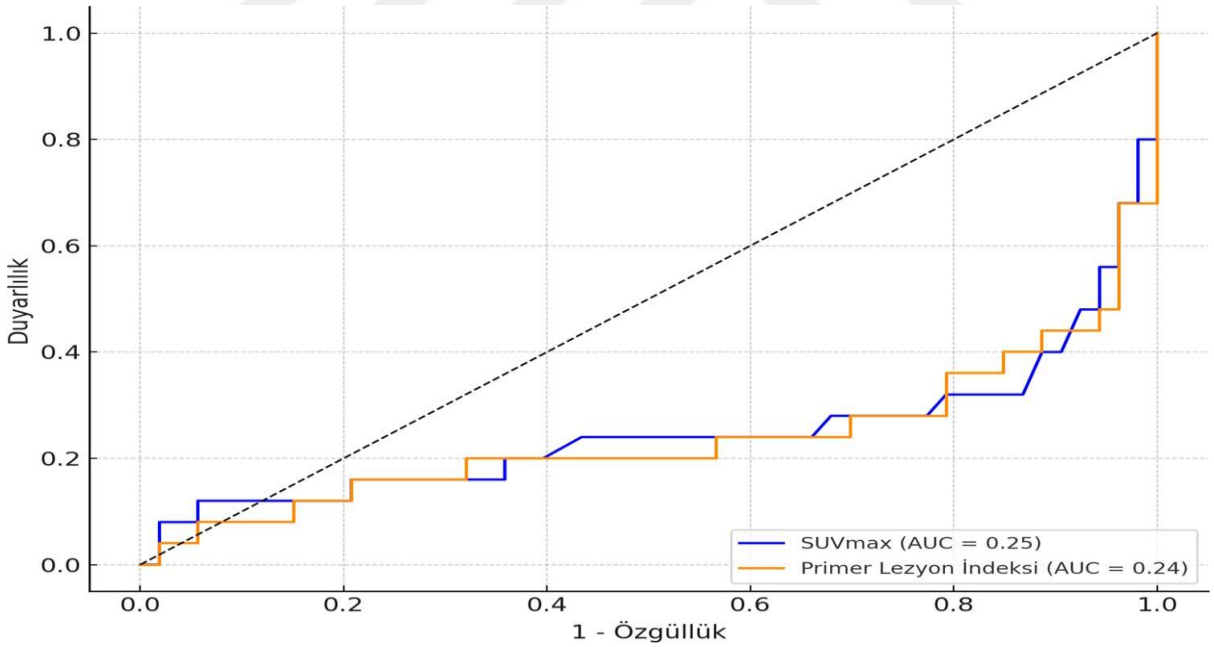
Şekil 6: Primer ve Metastatik karaciğer gruplarında karaciğerdeki lezyon sayısı dağılımı

Karaciğer lezyonları baz alınarak hesaplanan total karaciğer MTV (p = 0.756) ve TLG (p = 0.131) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, karaciğer lezyon SUVmaks (p = 0.00033) ve PLİ (p = 0.000186) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, metastatik karaciğer lezyonları, primer karaciğer tümörlerine kıyasla daha yüksek SUVmaks ve PLİ değerlerine sahiptir (Şekil 7). Yapılan ROC analizinde, bu parametrelerin iki grubu ayırt etme konusundaki duyarlılığının düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 8 ve Tablo 13).



(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

Şekil 7: Primer ve Metastatik karaciğer gruplarında karaciğer lezyon SUVmaks ve PLİ değerlerine ait grafikler



(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

Şekil 8: Karaciğer lezyon SUVmaks ve PLİ indeksine ait ROC analiz grafiği

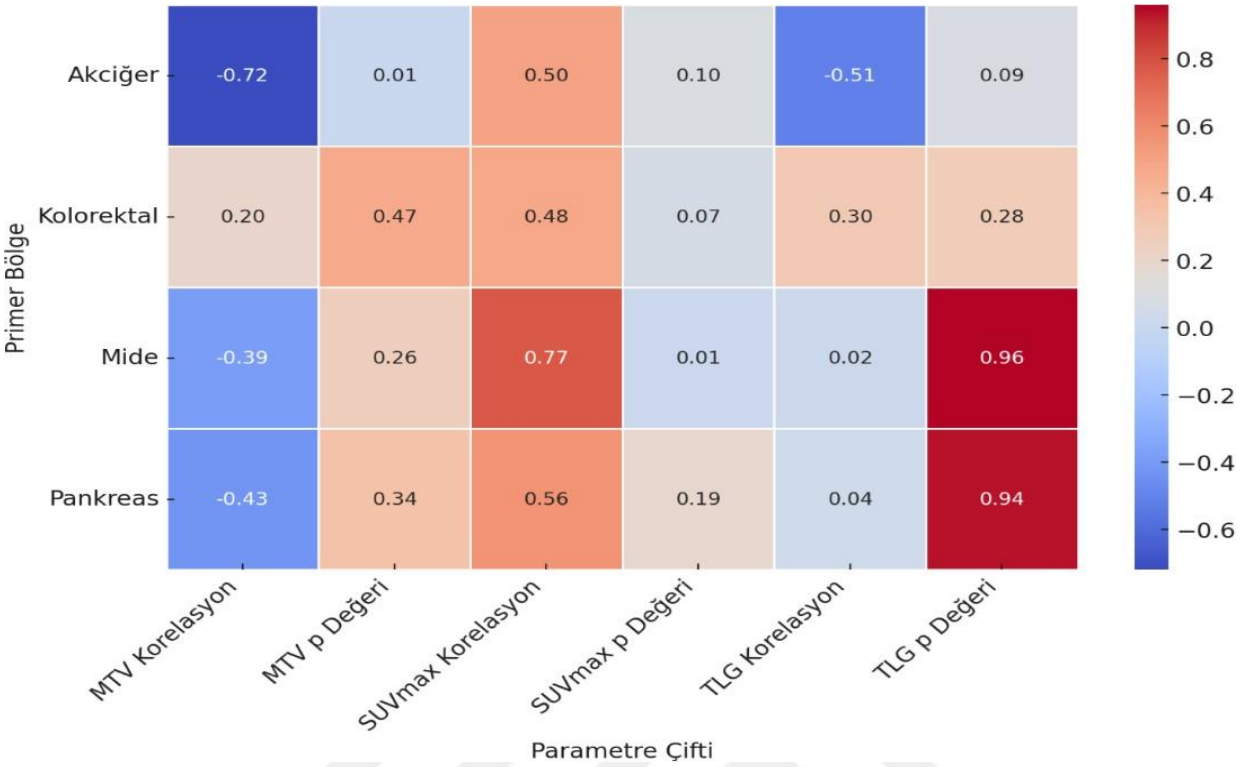
Tablo 13: Karaciğer lezyon SUVmaks ve PLİ indeksine ait ROC analiz verileri

Parametre	**Eşik değer**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**AUC**
Karaciğer lezyon SUVmaks	24.1	%12	%94.34	0.25
PLİ indeksi	13.36	%8	%94.34	0.24

(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu**; PLİ**: Primer lezyon indeksi; **AUC**: Eğri altı alan)

Metastatik karaciğer grubundaki primer tümörlerin PET/BT parametreleri ile karaciğerdeki metastazlarının parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, primer SUVmaks ile metastatik karaciğer SUVmaks arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.57$, $p < 0.001$). Buna karşın, primer MTV ve primer TLG ile metastatik karaciğer PET parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$).

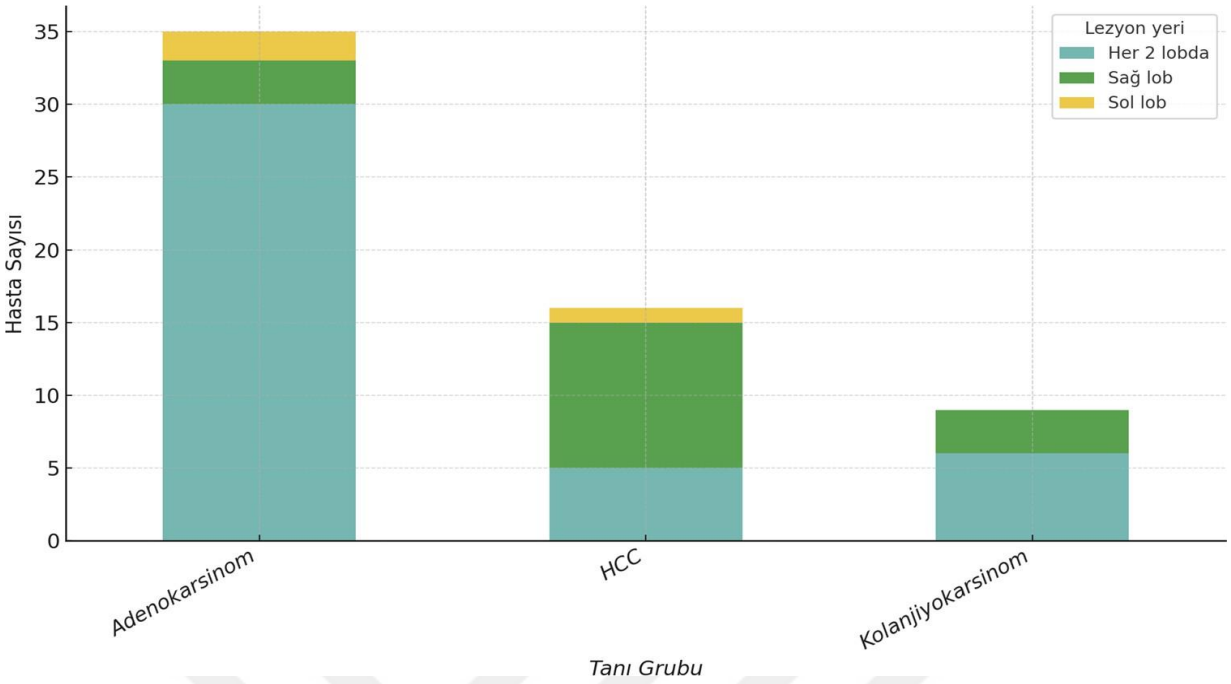
Bu aşamada, hastalar en sık görülen primer tümör lokalizasyonlarına göre (kolorektal, akciğer, mide ve pankreas) gruplandırılarak, primer tümörlerin ve karaciğer metastazlarının metabolik parametreleri arasındaki korelasyon analizleri tekrar değerlendirilmiştir. Mide kanserinde SUVmaks açısından güçlü bir pozitif korelasyon saptanmış ($r = 0.77$, $p = 0.009$), kolorektal ($r = 0.48$, $p = 0.069$) ve pankreas ($r = 0.56$, $p = 0.192$) kanserlerinde ise orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir. Buna karşın**,** akciğer kanserinde MTV değerleri arasında güçlü negatif korelasyon gözlenmiştir ($r = -0.72$, $p = 0.008$), yani akciğer kanserinde primer tümör volümü arttıkça metastatik karaciğer lezyonlarının MTV değeri azalmaktadır. TLG açısından yapılan değerlendirmede ise dört primer kanser türünde de primer TLG ile metastatik karaciğer lezyonlarının TLG değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Şekil 9).



(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **MTV**: Metabolik tümör hacmi; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi)

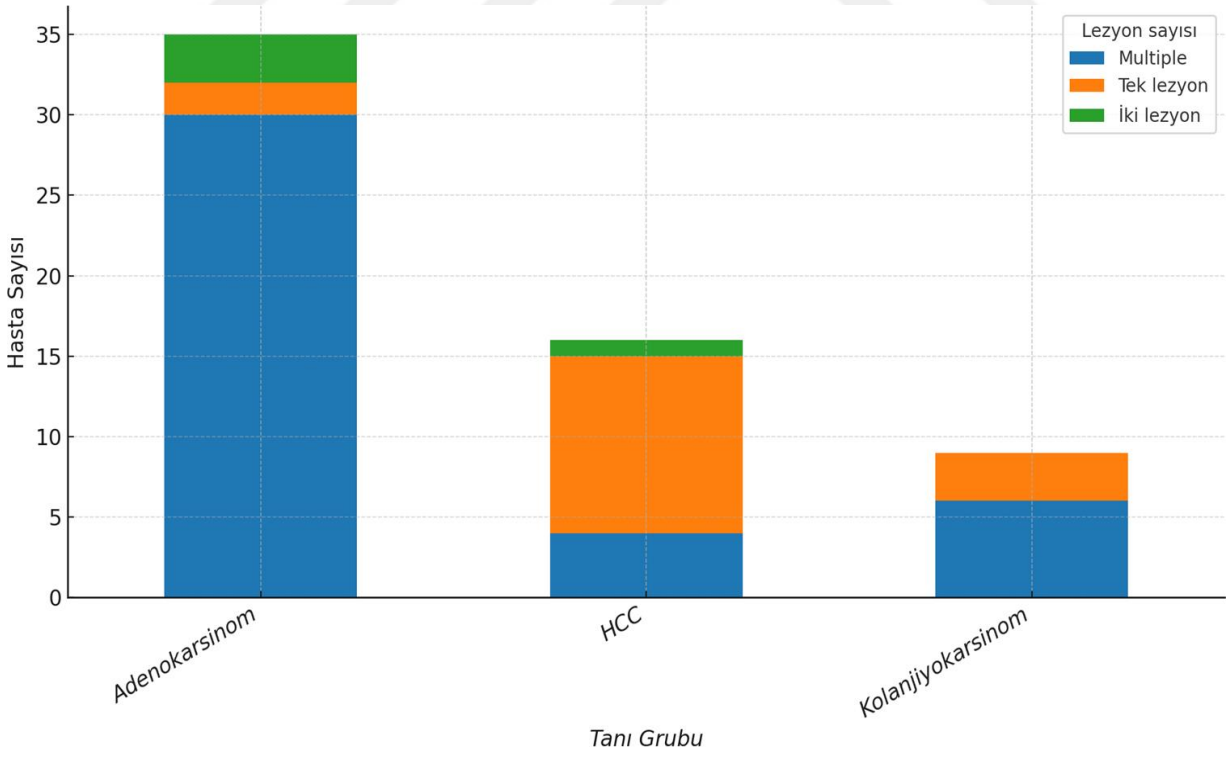
Şekil 9: Metastatik karaciğer grubundaki tanıların primer ve karaciğer metastazlarına ait PET/BT parametreleri arasındaki korelasyonlar

Metabolik PET/BT parametreleri histopatolojik tanılara göre tekrar analiz edildiğinde, adenokarsinom ve HCC arasında karaciğerde saptanan lezyon yeri ($p = 0.00018$) ve sayısı ($p= 0.000009$) açısından anlamlı fark saptanırken kolanjiyokarsinomun bu parametreler bakımından diğer gruplardan istatistiksel olarak farkı yoktu. Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom hastalarında karaciğer lezyonları genellikle her iki lobda yerleşirken HCC hastalarında ise sağ lob yerleşimi daha sık görülüyor (Şekil 10). Karaciğerdeki lezyon sayısı dağılımına bakıldığında ise Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom hastalarında en sık multiple karaciğer lezyonu görülürken HCC hastalarında ise multiple lezyonlar görülmekle birlikte tek lezyon da belirgin olarak fazlaydı (Şekil 11).



(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

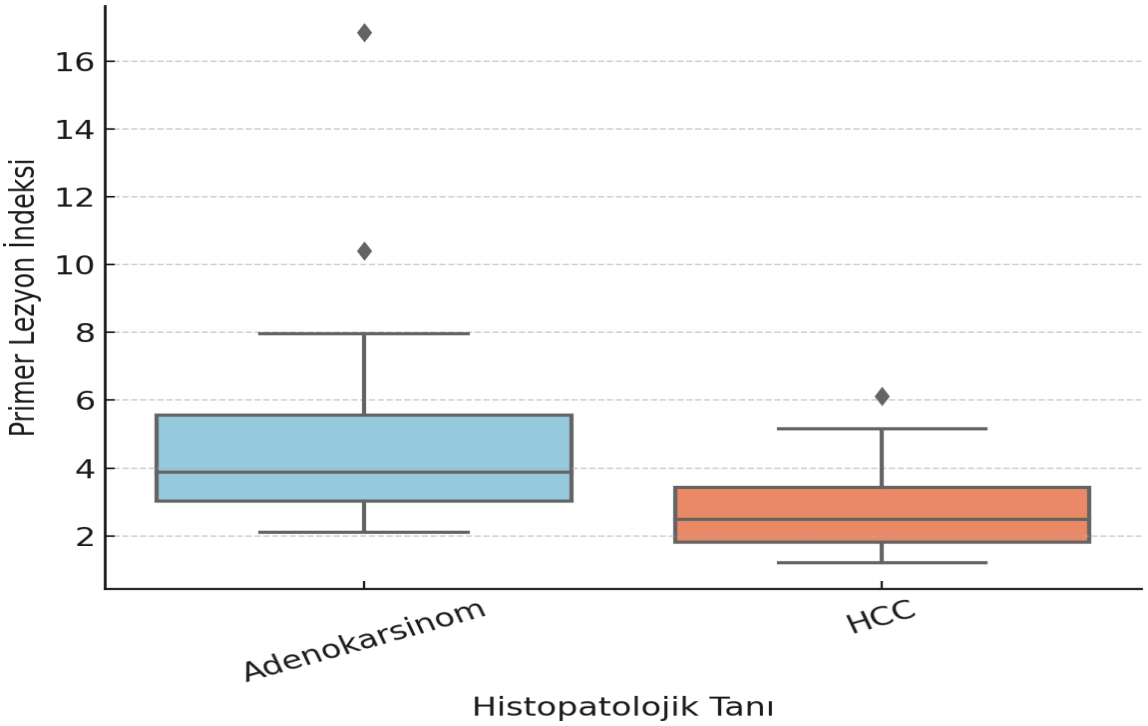
Şekil 10: Histopatolojik tanı gruplarına göre karaciğer lezyon yeri dağılımı



(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

Şekil 11: Histopatolojik tanı gruplarına göre karaciğer lezyon sayısı dağılımı

Adenokarsinom ve HCC arasında karaciğer lezyon SUVmaks , total karaciğer MTV, total karaciğer TLG ve PLİ açısından farka bakıldığında gruplar arasında karaciğer SUVmax (p = 0.000085), total karaciğer TLG (p = 0.032) ve PLİ (p = 0.000023) açısından anlamlı farklar saptandı (Şekil 12).



(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

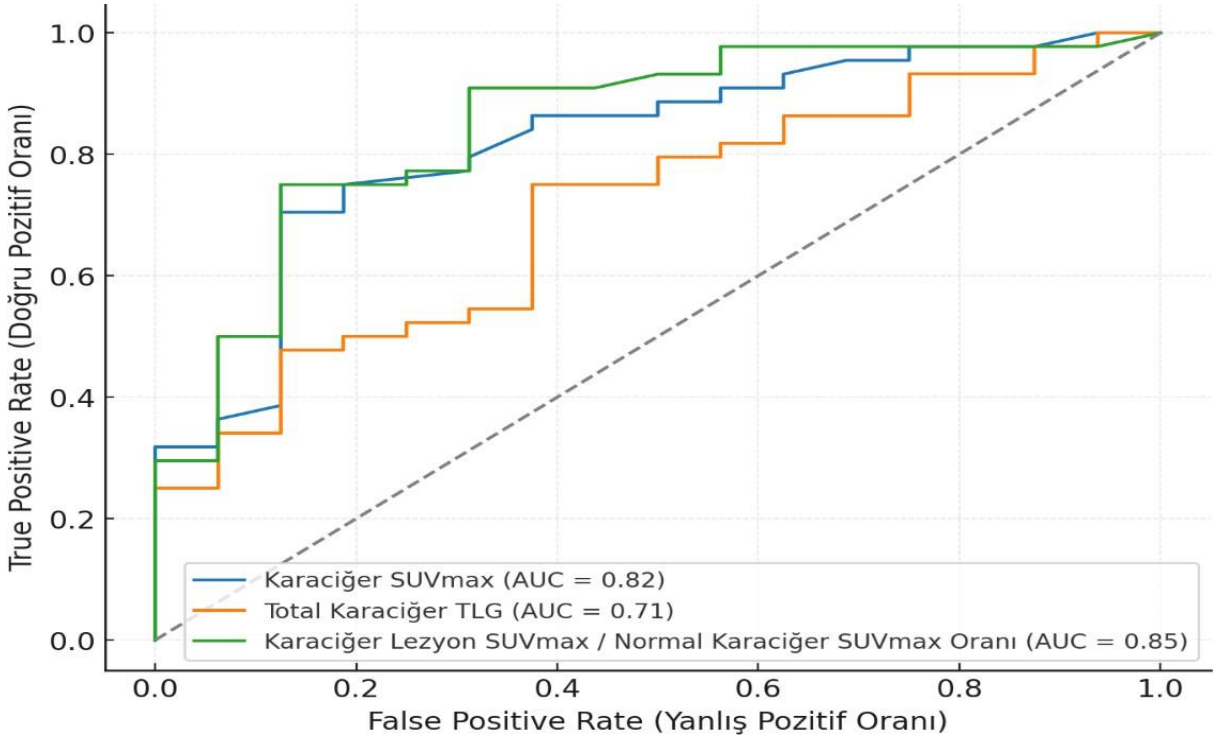
Şekil 12: Adenokarsinom ve HCC gruplarında PLİ değerine ait grafik

Bu aşamada, çoğu kolanjiyokarsinomun çeşitli diferansiyasyondaki adenokarsinomlara karşılık gelmesinden dolayı adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom tek bir grup olarak ele alındı ve bu grup ile HCC arasında karaciğer SUVmax, total karaciğer TLG ve PLİ gibi PET parametreleri açısından ayrım noktalarını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Karaciğer lezyon SUVmax ve PLİ, HCC'yi diğer gruptan ayırt etmede güçlü parametreler olarak belirlendi (AUC > 0.80). Total karaciğer TLG ise HCC'yi diğer gruptan ayırt edebilse de diğer iki parametre kadar güçlü değildi (AUC = 0.71) (Tablo 14 ve Şekil 13).

Tablo 14: Adenokarsinom+kolanjiyokarsinom ve HCC gruplarında karaciğerden elde edilen metabolik PET/BT parametrelerinin ROC analiz verileri

Parametre	Eşik değer	Duyarlılık	Özgüllük	AUC
Karaciğer lezyon SUVmax	9.5	% 70.5	% 87.5	0.82
PLİ	3.76	% 75	% 87.5	0.85
Total karaciğer TLG	728096	% 75	% 62.5	0.71

(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **PLİ**: Primer lezyon indeksi; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi; **AUC**: Eğri altı alan)



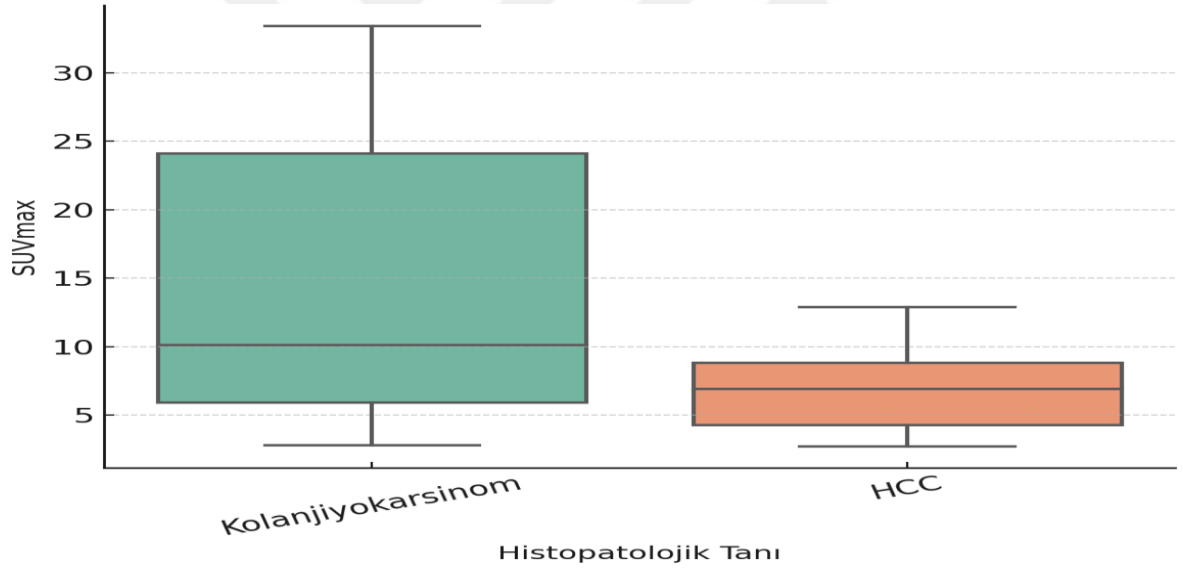
(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi; **AUC**: Eğri altı alan)

Şekil 13: Adenokarsinom+kolanjiyokarsinom ve HCC gruplarında karaciğerden elde edilen metabolik PET/BT parametrelerinin ROC analiz grafiği

Primer karaciğer tümörlerine ait metabolik PET/BT parametreleri karşılaştırıldığında, SUVmaks değerlerinin HCC grubunda genel olarak daha düşük olduğu, kolanjiyokarsinom grubunda ise daha geniş bir dağılım gösterdiği izlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde bu fark anlamlılık sınırında bulunmuş ($p = 0.089$); ancak etki büyüklüğünün $r = 0.345$ olması, farkın orta düzeyde klinik anlamlılık taşıdığını göstermektedir (Şekil 14).

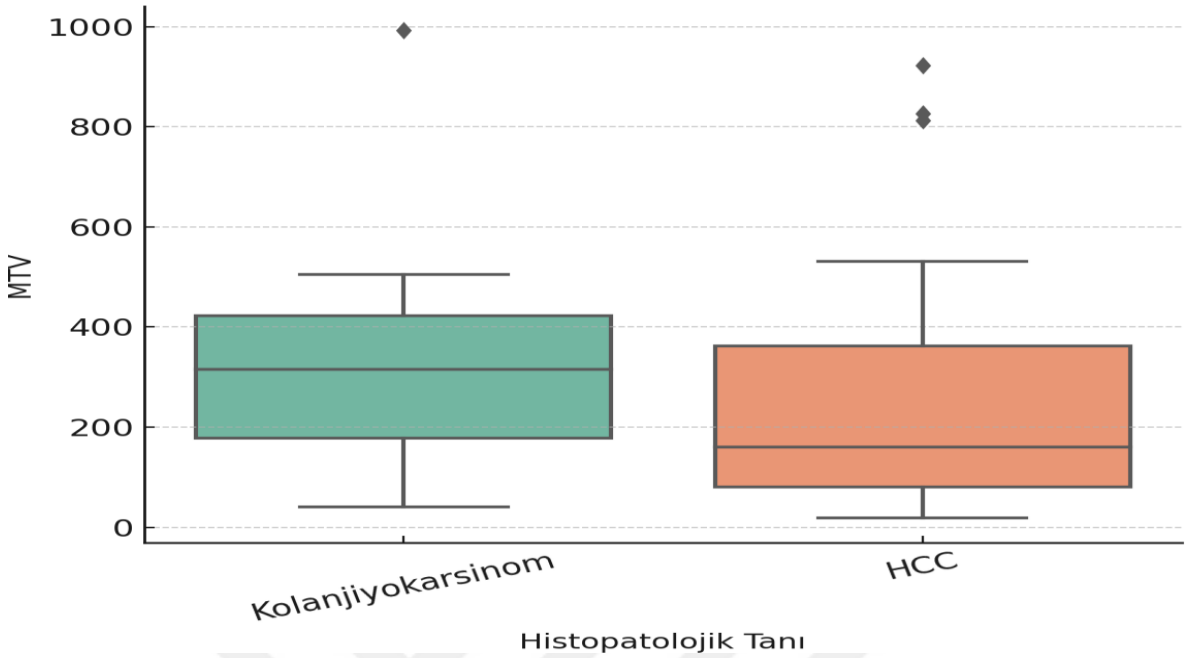
MTV açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış (p = 0.295) olup, etki büyüklüğü r = 0.215 ile küçük düzeyde klinik etki düzeyindedir. Öte yandan, TLG değerleri istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuş (p = 0.039) ve r = 0.419 değeriyle orta düzeyde klinik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır **(**Şekil 15 ve 16**).**

PLİ ise kolanjiyokarsinom grubunda HCC grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (p = 0.039). Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı**,** etki büyüklüğü r = 0.419 ile orta düzeyde klinik anlamlılık taşımaktadır (Şekil 17). Orta düzey klinik anlamlılık taşıyan parametreler için yapılan ROC analizinde**,** SUVmax > 17.7 eşik değerinin kolanjiyokarsinom lehine yüksek özgüllükte bir ayırt edici olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, TLG > 1.88 milyon olan olguların büyük çoğunluğunun kolanjiyokarsinom grubunda yer aldığı gözlenmiştir. PLİ için de ROC analizi yapılmış, cut-off değeri 2.94 olarak belirlenmiş, bu eşik değerin üzerinde kalan hastaların büyük bölümü kolanjiyokarsinom grubunda yer almıştır (Şekil 18 ve Tablo 15).



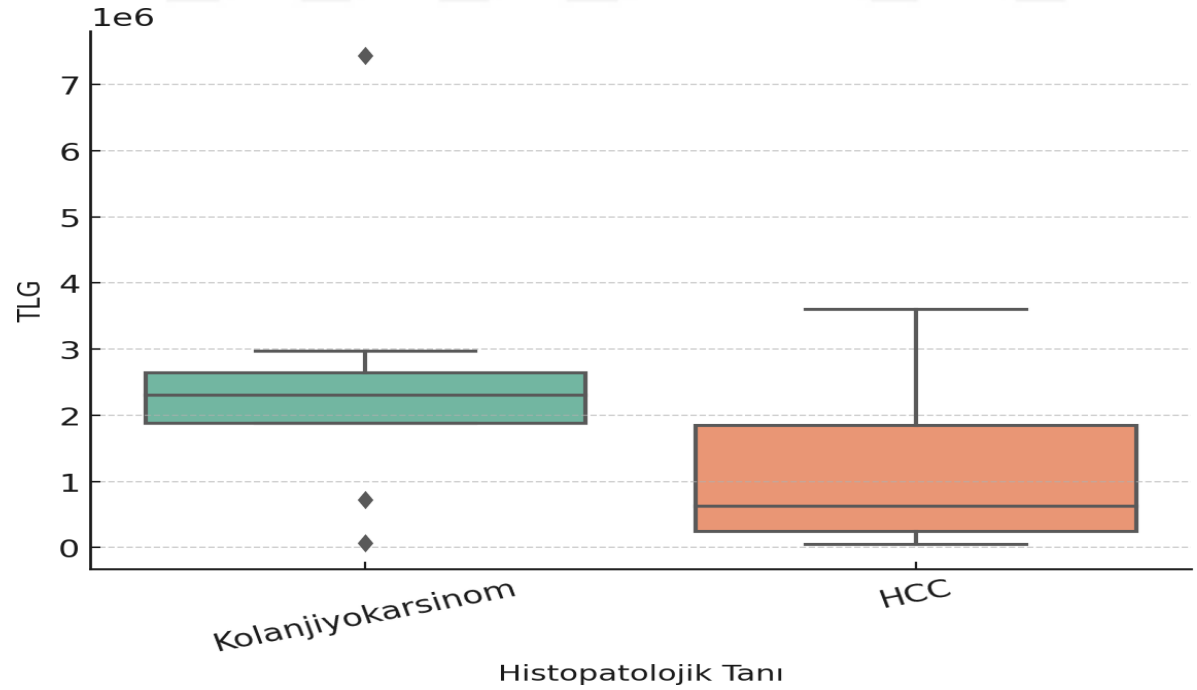
(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu)

Şekil 14: Primer karaciğer tümörlerinde SUVmaks değerine ait grafik



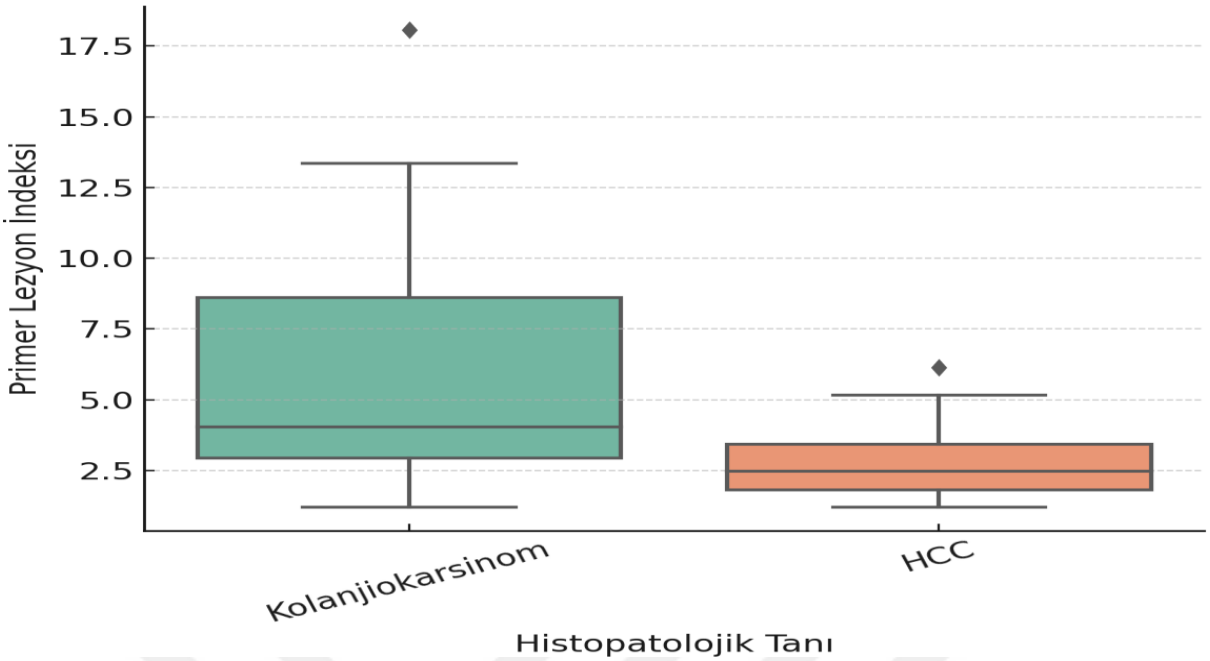
(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **MTV**: Metabolik tümör hacmi)

Şekil 15: Primer karaciğer tümörlerinde MTV değerine ait grafik



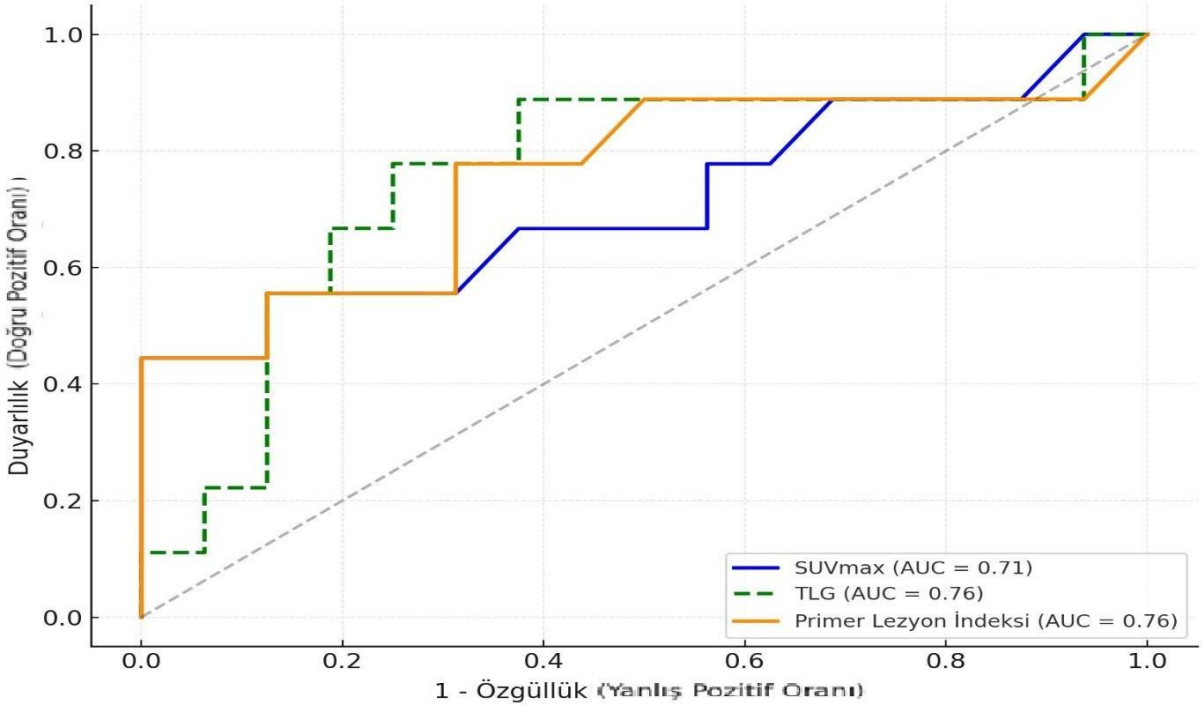
(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi)

Şekil 16: Primer karaciğer tümörlerinde TLG değerine ait grafik



(**HCC:** Hepatosellüler karsinom; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

Şekil 17: Primer karaciğer tümörlerinde PLİ değerine ait grafik



(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

Şekil 18: Primer karaciğer tümörlerinde SUVmaks, TLG ve PLİ parametrelerinin ROC analiz grafiği

Tablo 15: Primer karaciğer tümörlerinde SUVmaks, TLG ve PLİ parametrelerinin ROC analiz verileri

Parametre	**Eşik değer**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**AUC**
SUVmaks	17.7	%44.4	%100	0.71
TLG	1883448.5	%77.8	%75	0.76
PLİ	2.94	%77.8	%78	0.76

(**SUVmaks**: Standart Uptake Değerinin maksimumu; **TLG**: Toplam lezyon glikolizi; **PLİ**: Primer lezyon indeksi)

Çalışmamızda, 91 hastadan 19'unda karaciğere yönelik geç görüntüleme gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Bu 19 hastanın 3'ü primeri belirlenemeyen grup içinde, 3'ü ise FDG tutulumu göstermeyen HCC hastalarına ait olup, ilgili analizlere dahil edilmemiştir. Geriye kalan 13 hasta üzerinde yapılan istatistiksel analizlerde erken ve geç görüntüler arasında SUVmaks ($p = 0.01$) ve MTV ($p < 0.001$) açısından anlamlı farklar saptanmıştır. Geç görüntülemelerde karaciğer lezyonlarının SUVmaks değerlerinde artış gözlenirken, MTV değerlerinde ise azalma tespit edilmiştir.

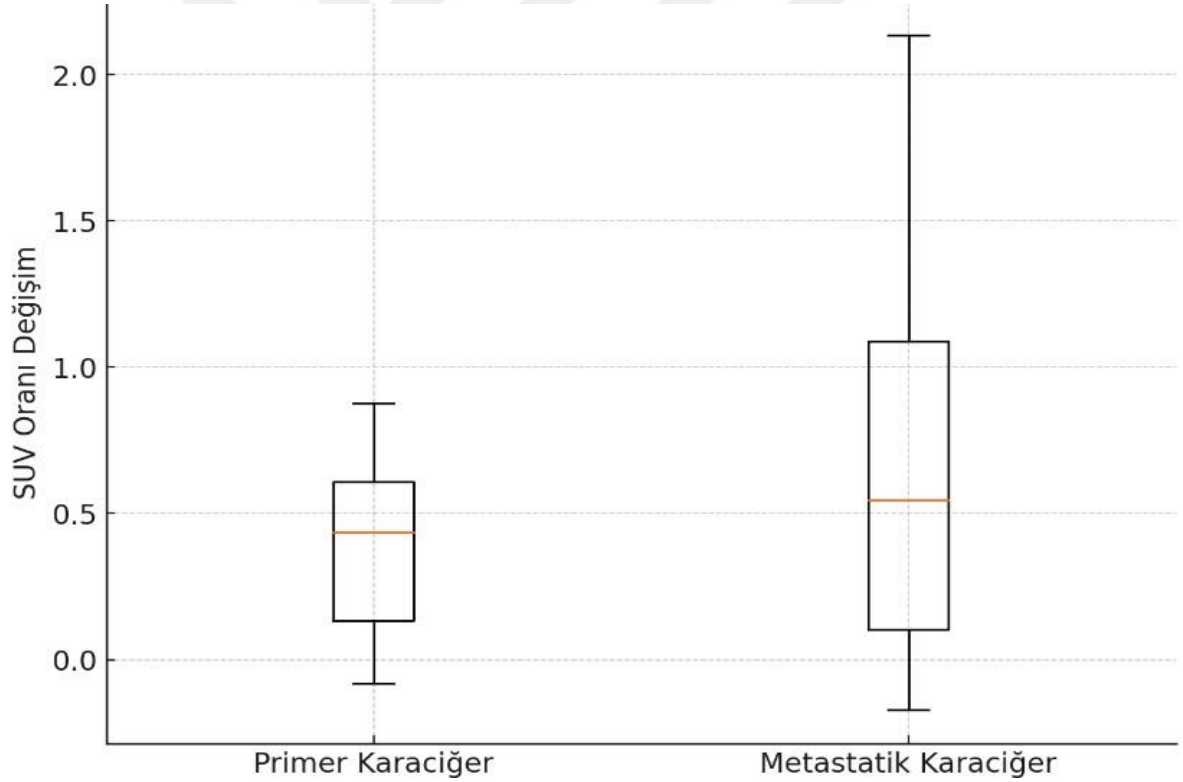
Primer hastalık bölgesi, histopatolojik alt tipler ve metastaz bölgelerine göre yapılan detaylı analizlerde, gruplar arasında metabolik PET/BT parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 16: Geç görüntülemesi bulunan hastaların dağılımı

Primer tanı bölgesi	**Histopatolojik tanı**	**Hasta sayısı**
Karaciğer	HCC	6
Karaciğer	Kolanjiyokarsinom	1
Kolorektal	Adenokarsinom	2
Mide	Adenokarsinom	1
Pankreas	Adenokarsinom	1
Pankreas	Belirlenemeyen	1
Özefagus	Skuamöz karsinom	1

(**HCC:** Hepatosellüler karsinom)

Hasta grubu, metastatik ve primer karaciğer tümörleri olarak ikiye ayrılarak, metabolik parametrelerin değişimi açısından fark olup olmadığı incelenmiştir. SUVmaks ($p > 0.05$) ve MTV ($p = 0.073$) değişimi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken, TLG değişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.004$). Detaylandırılmış analizlerde, metastatik karaciğer lezyonlarının geç görüntülemede SUVmaks değerlerinde daha fazla artış gösterme eğiliminde olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Primer karaciğer tümörlerinde ise MTV ve TLG'nin daha belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiş olup, TLG değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. PLİ açısından iki grup kıyaslandığında, değişim açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Mutlak SUVmaks oranı metastatik lezyonlarda daha yüksek olmakla birlikte, değişim açısından primer ve metastatik gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 19).

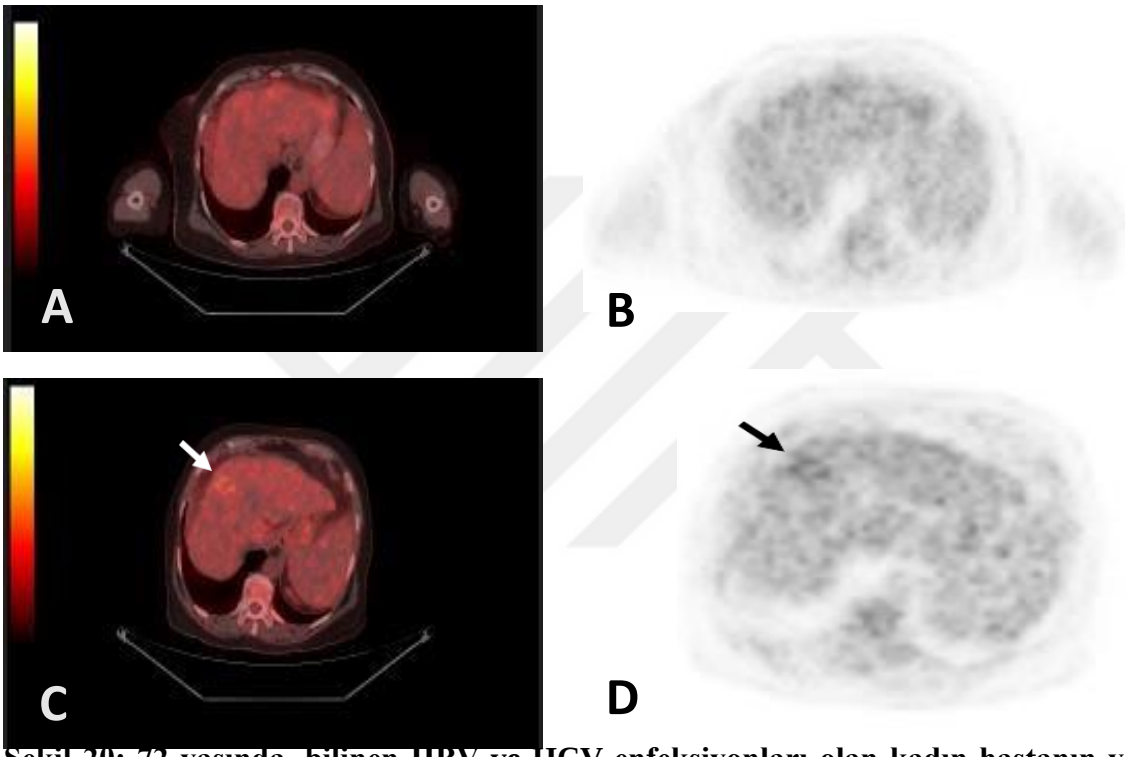


(**SUV**: Standart Uptake Değeri)

Şekil 19: Primer ve Metastatik karaciğer gruplarında PLİ değişimi

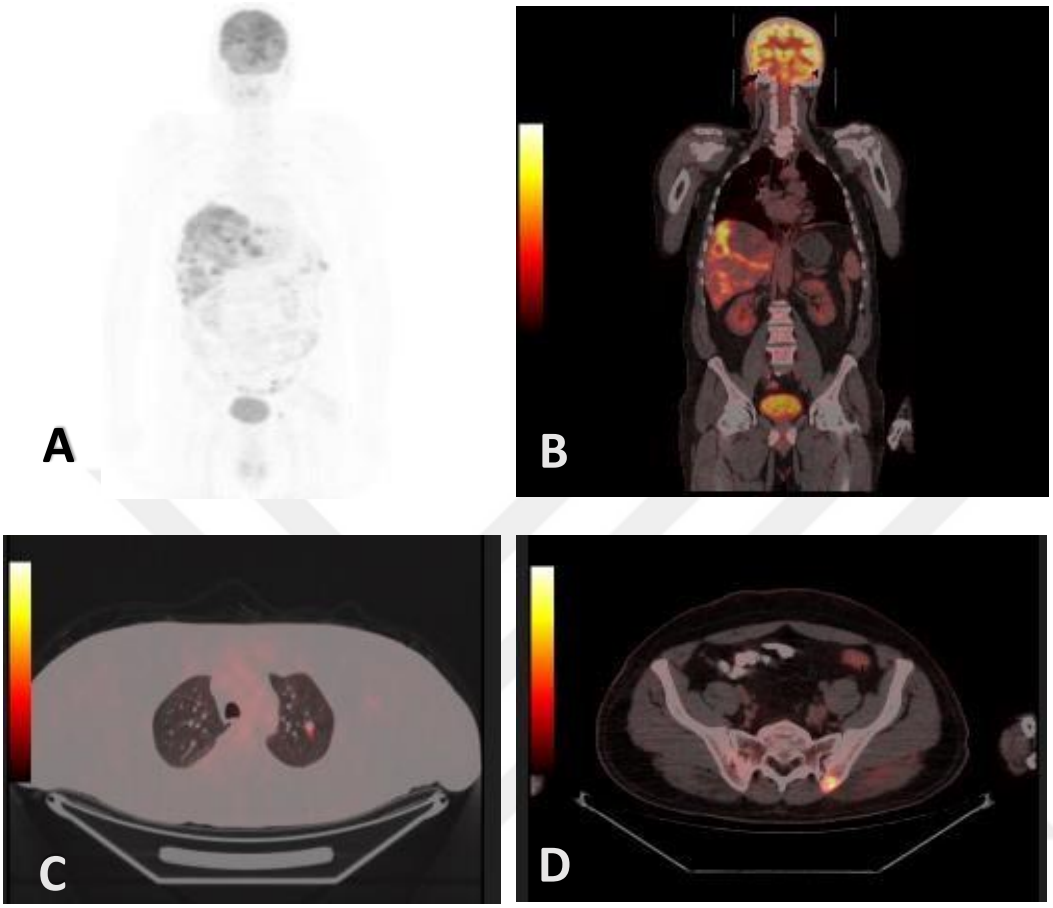
HCC hastalarının erken ve geç görüntülemeler arasındaki PET/BT parametrelerindeki değişimler incelendiğinde, SUVmaks değerlerinin geç görüntülemede artış gösterdiği ancak bu değişimin sınırda anlamlı olduğu belirlenmiştir (p = 0.063). MTV ve TLG değerleri ise geç görüntülemelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (p = 0.031).

FDG tutulumu göstermeyen 3 HCC hastasının 2'sinde karaciğer lezyonunda hem erken hem de geç görüntülemede belirgin FDG tutulumu saptanmazken, diğer hastada lezyon, geç görüntülemede arka plan aktivitesine göre ayırt edilebilir hale gelmiştir (Şekil 20).

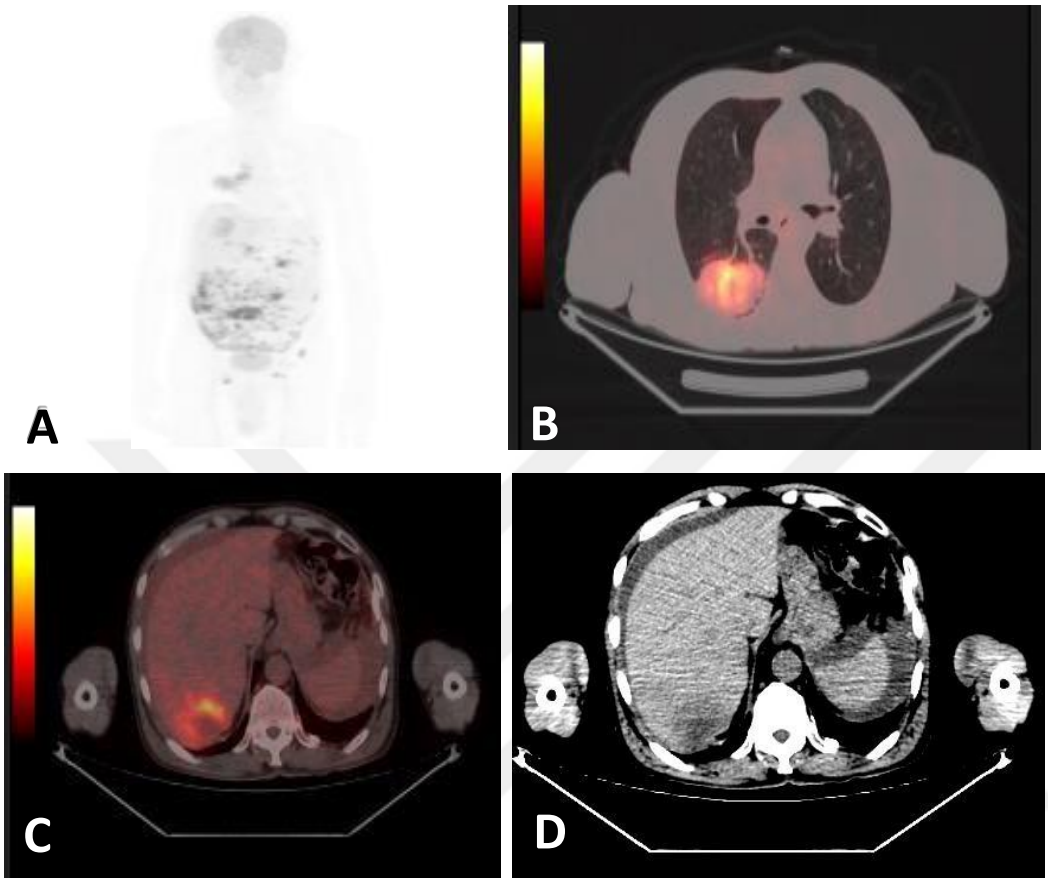


Şekil 20: 72 yaşında, bilinen HBV ve HCV enfeksiyonları olan kadın hastanın yapılan batın ultrasonografisinde, karaciğer sağ lobda 2 cm boyutunda, düzgün sınırlı hiperekojen solid bir lezyon saptanmış, devamında yapılan batın MRG'de bu lezyon hepatoselüler karsinom (HCC) lehine değerlendirilmiştir. Metastaz taraması amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesi, enjeksiyondan 60 dakika sonra gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme sonucunda; (A) aksiyel füzyon PET/BT ve (B) maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntülerinde, tanımlanan lezyonda anlamlı FDG tutulumu izlenmemektedir. Ancak yaklaşık 60 dakika sonra elde edilen geç görüntülerde (C ve D), tanımlanan lezyon alanında, çevre normal karaciğer parankimine göre artmış FDG tutulumu ile uyumlu hipermetabolik aktivite saptanmıştır. Sonrasında yapılan karaciğer biyopsi sonucu iyi diferansiye HCC ile uyumlu gelmiştir.

Vakalarımızdan birkaç örnek aşağıda gösterilmiştir (Şekil 21 ve 22).



Şekil 21: 53 yaşında erkek hasta, iki aydır devam eden karın ağrısı ve karında şişlik şikayetleri ile başvurmuştur. Yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde karaciğerde malign kitle saptanması üzerine hasta F-18 FDG PET/BT görüntülemesine yönlendirilmiştir. Görüntüleme bulgularında; (A) maksimum intensite projeksiyon (MIP) ve (B) koronal füzyon PET/BT kesitlerinde karaciğer parankiminde yaygın F-18 FDG tutulumu izlenmektedir. Ayrıca (C) ve (D) aksiyel füzyon PET/BT görüntülerinde akciğer parankimi ve iskelet sisteminde çok sayıda metastatik lezyon dikkatiçekmektedir. Karaciğerden yapılan biyopsi sonucunda hastaya "safra yolu kaynaklı adenokarsinom" tanısı konulmuştur.



Şekil 22: **65 yaşında erkek hasta kilo kaybı ve tümör belirteçlerinde (CA 19-9 ve CA 15-3) artış nedeniyle değerlendirildiğinde, batın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) karaciğer segment 6-7'de kitle lezyonu saptanmış ve metastaz, hemanjiyom veya kist hidatik ön tanılarıyla F-18 FDG PET/BT görüntülemesine yönlendirilmiştir. (A) Maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsünde akciğer, karaciğer parankimi ve abdominopelvik alanda çok sayıda hipermetabolik lezyon izlenmektedir. (B) Aksiyel füzyon PET/BT görüntüsünde sağ akciğer alt lob süperior segmentte yerleşimli, primer malign hastalık lehine değerlendirilen lezyon dikkati çekmektedir. (C) Aksiyel füzyon PET/BT ve (D) aksiyel BT görüntülerinde, karaciğer segment 7'de santral hipodens alan içeren, hipermetabolik özellikte metastatik lezyon izlenmektedir. Karaciğerden yapılan biyopsi sonucunda hastaya, akciğer kökenli sarkomatoid diferansiyasyon gösteren adenokarsinomun karaciğere metastazı tanısı konulmuştur.**

TARTIŞMA

FDG PET/BT, moleküler görüntüleme teknolojisinin en gelişmiş klinik uygulamalarından birisi olup hem morfolojik hem de fonksiyonel açıdan tüm vücut görüntülemesi sağlayabilmektedir. Patolojik değişikliklerin uygun bir kalitatif teşhisini ve klinik tedavinin etkisinin dinamik bir gözlemini sağlayarak lezyonların tespit oranını büyük ölçüde artırabilir (4). FDG PET/BT ile elde edilen metabolik parametrelerin yorumlanmasında, hasta popülasyonunun klinik ve epidemiyolojik özellikleri önemli rol oynamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen 103 hastanın %67,9'unu erkekler oluşturmaktadır. Malignite tanısı kesinleşen 91 hastanın da 62'si erkek, 29'u kadındır. Bu dağılım, HCC gibi primer karaciğer tümörlerinin erkeklerde daha sık görüldüğü bilgisiyle uyumludur (37). Ayrıca kolorektal, mide ve akciğer kanserleri gibi metastatik potansiyeli yüksek maligniteler de erkeklerde daha sık görüldüğü için PET/BT ile değerlendirilen hasta grubunda erkek baskınlığı beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda HCC tanısı alan erkek hastaların kadınlara oranı, klasik insidans çalışmalarında verilen 3'e 1 oranına göre daha yüksekti (16 erkek, üç kadın). Beklendiği şekilde, kolorektal ve mide adenokarsinomu olgularında da erkek ağırlığı dikkat çekmektedir. Nöroendokrin tümör gibi daha az rastlanan histolojik alt tiplerde ise cinsiyet dağılımı daha dengeli bulunmuştur.

Cinsiyet dağılımına göre metabolik parametrelerde (SUVmaks, MTV, TLG, PLİ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, FDG tutulumunun hasta cinsiyetinden ziyade tümörün biyolojik davranışı, hacmi ve histolojisi ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yaş ortalamaları da primer lokalizasyona göre benzer düzeyde seyretmiştir (genellikle 64–66 yaş). Yaş dağılımları detaylı incelendiğinde, 60 yaş altındaki hastalarda skuamöz hücreli karsinom (SCC), nöroendokrin tümörler (NET) ve invaziv duktal karsinom (İDK) gibi nadir tümör tiplerinin izlendiği dikkat çekmiştir. Bu gözlem, literatürde bu tümörlerin daha erken yaşlarda görülme eğilimiyle uyumlu olup (92, 93), klinik değerlendirme sırasında yaş faktörünün olası histopatolojik tanılar açısından yönlendirici

olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle 60 yaş altı hastalarda karaciğerde izlenen lezyonlarda SCC, NET ve İDK gibi tümörlerin ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması, tanısal yaklaşımı zenginleştirebilir.

Hastaların primer malignite lokalizasyonları incelendiğinde, en sık saptanan bölge karaciğer (%30,7) olup çalışma grubumuzun 'metabolik karakterizasyon amacıyla görüntülenen karaciğer kitleleri' olduğu göz önüne alındığında en sık primerin karaciğerin kendisi olması şaşırtıcı değildir. Bu tanıyı sırasıyla kolorektal (%16,4), akciğer (%13,1), mide (%10,9), pankreas (%7,7), meme (%1,9), özofagus, over, lenfoma ve safra kesesi gibi daha az sayıda izlenen primerler takip etmiştir. Bu dağılım, hem primer karaciğer tümörlerinin sıklığını hem de kolorektal ve mide kanserlerinin yüksek karaciğer metastaz potansiyelini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubunun tamamı, başvuru anında primeri bilinmeyen izole karaciğer kitleleri nedeniyle FDG PET/BT ile incelenmiştir. Klinik takip ve ileri tanısal işlemler sonucunda hastaların büyük çoğunluğunda maligniteye yönelik histopatolojik tanıya ulaşılmıştır. Ancak 10 hastada, tüm klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmelere rağmen primer tümör lokalizasyonu belirlenememiştir. Literatürde FDG PET/BT'nin primeri bilinmeyen kanser olgularında primer odak saptama oranı %40–77 arasında değişmektedir (94). Çalışmamızda primer hastalık odağı belirlenebilen 81 hastanın %90,1'inde PET/BT ile doğru primer lokalizasyonun saptandığı görülmüştür. Primeri belirlenemeyen 10 hastanın sekizinde ise PET/BT görüntülemesiyle şüpheli primer odağına ilişkin bulgular elde edilmiş olmasına rağmen, hastaların erken dönemde yaşamını yitirmesi veya ileri histopatolojik incelemelerin gerçekleştirilememesi gibi nedenlerle kesin tanıya ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bu hasta grubunda PET/BT'nin tanısal doğruluğu teyit edilememiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, seçilmiş hasta grubunda FDG PET/BT ile primer tümör lokalizasyonunun saptanmasında literatürde bildirilen oranların üzerinde bir başarı sağlandığı ve bu yöntemin tanısal katkısının belirgin olduğu düşünülmektedir.

Toplamda 103 vakayı içeren çalışmamızda PET/BT'nin karaciğer kitlelerinde benign/malign ayrımı için duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %91,7, pozitif öngörü değeri %98,9 ve negatif öngörü değeri %78,6 olarak hesaplandı. Bahsedilen bu değerler metabolik PET/BT parametrelerinden bağımsız olarak sadece görsel değerlendirme ve okuyucuların klinik tecrübelerine dayanarak saptanmış olup PET/BT'nin belirttiğimiz bu avantajlarının bir yansıması olarak çalışmamızda da etkisini göstermiştir. Yine de tüm dikkatli değerlendirme ve PET'in sağladığı metabolik kantitasyon olanaklarına rağmen, tüm hastalarda primer tümörün

saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durum, primeri bilinmeyen kanser hastalarında PET/BT bulgularının dikkatle yorumlanması gerektiğini ve gerektiğinde ek görüntüleme yöntemlerine veya ileri invaziv tetkiklere başvurulmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kanser hastalarında sağ kalımı belirleyen en önemli öğelerden olan metastazlar genellikle primer tümör hücrelerinin diferansiyasyonlarını kaybetmesi ve/veya mutasyon geçirerek kendi mikroçevreleri dışına yayılabilecek ve burada bariyer mekanizmalarını aşarak çoğalabilecek özellikler kazanması ile oluşur. Yani çoğu durumda metastatik hücre, orijinal tümör hücresinin daha agresif ve invaziv bir formudur. Değişim bir kez gerçekleştiğinde, birden fazla dokuya yayılım kaçınılmazdır. Bu çoklu organ metastazı hem organizmanın rezervlerini hızla tüketerek hem de artmış tümör heterojenitesi nedeniyle tedavi seçeneklerini kısıtlayarak beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır (12). Çalışmamızda, lenf nodu metastazı olan hastalarda kemik metastazı görülme oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ayrıca lenf nodu ile viseral organ metastazları ve kemik ile viseral metastazlar arasında da anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular, metastatik yayılımın sıklıkla kombine patern gösterdiğini ve sistemik hastalığın biyolojik olarak agresif tümörlerde çoklu organlara yayılma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın metastaz özellikleri ile ilgili sonuçları, metastazların sadece anatomik dağılımına değil, tümör biyolojisine dayalı farklılıklarına da dikkat çekmektedir. Klinik olarak, lenf nodu metastazı bulunan olgularda kemik ve viseral metastaz açısından daha dikkatli sistemik tarama yapılması, tanı ve tedavi sürecinde önem arz etmektedir.

Karaciğer, portal venöz sistem aracılığıyla özellikle gastrointestinal sistem kaynaklı maligniteler için sık görülen bir metastaz bölgesidir (10). Çalışmamızda, histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde, adenokarsinom sınıfı metastazlar en sık saptanan tümör alt tipi olarak karşımıza çıkmıştır. Bu durum, başta kolorektal, mide, pankreas ve meme gibi glandüler epitelyal yapılardan gelişen primer tümörlerin sıklığı ile ilişkilidir. Aishima ve ark. (12) 2019 yılında yayınladıkları derleme çalışmasında, metastatik karaciğer tümörlerinin büyük kısmının adenokarsinom histolojisinde olduğu ve özellikle kolorektal kanserlerin iyi diferansiye tübüler adenokarsinom formunda karaciğere metastaz yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada karaciğerdeki metastatik lezyonların çoğunun, belirgin glandüler yapılar sergileyen adenokarsinom morfolojisi gösterdiği, bununla birlikte nadiren farklı histolojik varyantların da gözlenebileceği belirtilmiştir.

Hasta grubumuzda histopatolojik alt tip olarak saptanan 2. en sık tanı HCC olmuştur. Literatürde HCC lezyonlarının saptanmasında FDG PET/BT'nin duyarlılığı nisbeten düşük verilmektedir. İyi diferansiye HCC'lerin yüksek glukoz-6-fosfataz aktivitesi nedeniyle FDG'yi metabolize etmeksizin hızla dışarı atabildiği ve bu nedenle FDG PET'te hipoaktif kalabildiği bilinmektedir (78). Buna karşılık, metastatik lezyonların büyük bölümü kaynak aldıkları primer tümörlerin metabolik profiline benzer şekilde güçlü FDG tutulumu göstermektedir. Literatürde, HCC'lerin yaklaşık %55'inin normal karaciğerden daha yüksek FDG tutulumu gösterdiği, ancak %45'inde tutulumun karaciğerle eşit veya daha düşük olabildiği belirtilmiştir (95). Bu durum, FDG PET'in primer ve metastatik odakları ayırt etme gücünü kısıtlayabilir; zira bazı HCC'ler FDG metabolizmasından yoksun kalırken, bazı atipik metastazlar da düşük FDG metabolizmasına sahip olabilir. Örneğin, müsinöz tip kolorektal kanser metastazları veya iyi diferansiye nöroendokrin tümör metastazları FDG'ye düşük afinite gösterebilir ve PET taramasında görülmeyebilir. Dolayısıyla, FDG PET sonuçlarının yorumlanmasında klinik bağlam ve tümörün histolojik tipi göz önünde bulundurulmalıdır. Khan ve ark. (96) 20 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada FDG PET/BT'nin HCC'yi tespit etmedeki genel duyarlılığını % 55 olarak saptamışlardır. Kohortumuzdaki 19 HCC hastasının sadece 3 tanesinde FDG pozitif lezyon varlığı saptanmazken geri kalan 16 hastanın tamamında PET/BT ile HCC'ye ait malign odaklar saptanabildi. Bu bulgu, FDG PET'in HCC saptamadaki genel duyarlılığının sanılandan daha yüksek olabileceğini düşündürebileceği gibi, 'başka yöntemlerle tanı konulamamış HCC' olgularında FDG avid formun genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görüldüğüne de işaret ediyor olabilir. Bu iki hipotezin test edilmesi için iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hangi sonuca varılırsa varılsın, çalışmamızda FDG PET/BT'nin HCC'yi saptamadaki duyarlılığı %84.2 olarak saptanmış olup sonuçlarımız FDG PET/BT'nin klasik kabulün aksine, en azından başka yöntemlerle tanı konulamamış hasta grubunda, HCC tanı ve evrelemesinde öncelikle seçilecek görüntüleme modalitelerinden biri olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız, karaciğerin bir diğer primer malignitesi olan intrahepatik kolanjiyokarsinom açısından ise mevcut literatür verisiyle uyumlu olarak yüksek duyarlılık oranını doğrulamış ve çalışma grubumuzdaki intrahepatik kolanjiyokarsinom vakalarının tamamını PET/BT ile saptanabilmiştir.

Histopatolojik tanılar ayrıntılı olarak incelendiğinde, hasta grubumuzdaadenokarsinomlarda uzak metastaz oranının HCC'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun, adenokarsinomların erken dönemde lenfatik ve hematojen yayılım potansiyelinin yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, HCC genellikle daha sınırlı bir klinik seyir izlemekte olup, ekstrahepatik yayılım

çoğunlukla hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Nitekim, Uka ve ark. (97), ekstrahepatik metastaz saptanan 151 HCC hastasını kapsayan çalışmalarında en sık metastaz bölgesinin akciğer olduğunu, kemik ve lenf nodu metastazlarının ise daha nadir görüldüğünü bildirmiştir. Buna karşılık, Katyal ve ark. (98) tarafından 148 hastayı içeren benzer bir çalışmada da en sık ekstrahepatik metastaz bölgesi akciğer olarak saptanmış (n=81); akciğeri sırasıyla lenf nodu (n=78) ve kas-iskelet sistemi metastazları (n=41) izlemiştir.

Çalışmamızda, lezyonların karaciğerdeki dağılımı incelendiğinde, literatürdeki birikmiş verilerle uyumlu olarak, adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom kökenli metastazların çoğunlukla karaciğerin her iki lobunda yer aldığı, HCC olgularında ise lezyonların daha sık sağ lobda sınırlı kaldığı gözlemlenmiştir. Kolorektal kanser gibi adenokarsinomlar genellikle portal ven yoluyla karaciğere yayıldıklarından, öncelikle sağ lobda tutulum eğilimindedirler; ancak zamanla bilober yayılım da sıkça gözlenir (99). Sağ lobun anatomik olarak daha büyük oluşu ve daha fazla portal akım alması bu durumu desteklemektedir (100). Literatürde metastatik karaciğer hastalığının tanı anında çoğunlukla bilober olduğuna dair veriler de vardır. Örneğin geniş serilerde karaciğer metastazlı hastaların yaklaşık üçte ikisinden fazlasında her iki lobda da metastatik odaklar saptandığı, tek lob tutulumu ve özellikle tek bir metastatik lezyonun daha nadir olduğu belirtilmiştir (99). Histopatolojik alt tipe göre karaciğerdeki lezyon sayısını karşılaştırdığımızda, adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom kökenli karaciğer lezyonlarının çoğunlukla multiple olduğu, buna karşın HCC olgularında ise tek lezyon görülme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark, tümörlerin biyolojik davranış farklılıklarını yansıtmaktadır. Literatürde de karaciğer metastazlarının çoğunlukla multifokal olduğu, tek metastatik lezyonun nadir görüldüğü bildirilmektedir. Örneğin, Fong ve ark. (101), 1001 kolorektal kanser hastasını kapsayan çalışmalarında, hastaların yalnızca %17'sinde tek metastaz saptandığını bildirmiştir. Birden fazla metastatik odak varlığı, hem hastalık yükünün göstergesi hem de cerrahi sonrası nüks riskini artıran bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. HCC olgularında ise literatür biraz farklıdır: Primer karaciğer tümörü olan HCC, genellikle siroz zeminde geliştiği için çoğunlukla karaciğer içinde multifokal odaklar halinde ortaya çıkar; hatta çalışmalar HCC olgularının %70–75'inin tanı anında birden fazla nodül ile prezente olduğunu göstermektedir (102). Bu multifokalitenin bir kısmı metastatik yayılım sonucu değil, multisentrik tümör odakları şeklinde de oluşabilir. Bununla birlikte, bazı HCC olguları yalnızca tek bir tümör nodülü ile sınırlı kalabilir. Nitekim çalışmamızda HCC grubunda karaciğer lezyonları çoğunlukla sağ lobda ve multifokal olmakla beraber, tek lezyon görülen olgu oranı adenokarsinom grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu bulgu, HCC'nin bazı alt tiplerinde daha yavaş ilerleme veya farklı biyolojik davranış göstermesiyle ilişkili olabilir. Sonuç

olarak, metastatik adenokarsinomlarda karaciğerde yaygın ve çok sayıda odaklı tutulum baskınken, HCC olgularında multifokaliteye rağmen tek odaklı tümörler de dikkat çekici bir oranda görülmektedir. Bu bulgu, tümörlerin köken aldığı dokuya bağlı olarak gösterdiği yayılım desenlerinin klinik olarak da ayrıştırılabileceğini göstermektedir. FDG PET/BT okuyucuları, karaciğerde kitle ile gelen ve primeri bilinmeyen hastaların raporlaması sırasında bu dağılım paternlerini de göz önünde bulundurmalıdır.

Çalışmamızda primer tümör ile karaciğerdeki metastatik lezyonların PET metabolik parametreleri arasında genel bir korelasyon analizi de yapılmıştır. Tüm hasta grupları bir arada değerlendirildiğinde, primer tümör SUVmaks değeri ile metastatik lezyon SUVmaks değeri arasında orta kuvvette pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Yani primer tümörü daha yüksek FDG tutulumu gösteren olgularda, metastatik odakların da ortalamada daha yüksek SUV değerleri sergilediği görülmüştür. Buna karşılık, primer tümörün MTV veya TLG gibi parametreleri ile metastatik lezyonların aynı parametreleri arasında belirgin bir korelasyon ilişkisi bulunamamıştır. Özellikle primer tümör MTV'si ile metastatik MTV arasında korelasyon olmaması, primer tümör boyutunun ya da kitlesel yükünün metastatik odak hacmiyle doğrudan ilişki göstermediğini düşündürmektedir. Bu bulgular, metastaz biyolojisinin niceliksel boyuttan ziyade tümörün biyolojik niteliğiyle ilişkili olabileceğini işaret etmektedir. Alt analiz olarak metastatik karaciğer tümörlerinin farklı primer tümör türlerine göre davranışları incelendiğinde, çalışmamız bazı ilginç korelasyonlar ortaya koymuştur. Hastalarımızda metastatik karaciğer lezyonları; mide kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri ve akciğer kanseri gibi farklı primerlere ait alt gruplara ayrıldığında, primer tümör ile karaciğerdeki metastatik odaklar arasında metabolik parametreler açısından farklı korelasyon paternleri saptadık. Özellikle mide kanseri olan hastalarda primer tümörün SUVmaks değeri ile karaciğer metastazının SUVmaks değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü pozitif korelasyon gözlendi. Bu bulgu, FDG tutulum düzeyinin mide kanseri davranışında hem primer hem metastazda paralel seyredebileceğini düşündürmektedir. Literatürde, mide kanserlerinde yüksek FDG uptake'inin daha agresif histopatoloji ve yayılım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Nitekim, primer mide tümörü çok yüksek SUV gösteren hastalarda genellikle metastatik odakların da metabolik aktivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim bulgumuz da bunu desteklemekte ve agresif biyolojiye sahip mide kanserlerinin hem primer tümörde hem metastazda benzer oranda yüksek glukoz metabolizması sergilediğini göstermektedir.

Kolorektal kanser vakalarında ise primer ile metastatik lezyonların SUV değerleri arasında pozitif bir korelasyon olmakla birlikte gücü orta derecede kaldı ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Pankreas kanseri hastalarında da benzer şekilde primer-metastaz SUV

ilişkisi orta düzeyde pozitif bulundu ancak hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle anlamlılık elde edilemedi. Bu daha zayıf korelasyonlar, bazı tümör tiplerinde metastatik odakların metabolik aktivitesinin primer tümörden kısmen bağımsız özellikler gösterebileceğine işaret edebilir. Bizim verilerimiz, kolorektal ve pankreatik kanserlerde primer-metastaz metabolik korelasyonunun mide kanserine göre daha zayıf olduğunu ortaya koymaktadır.

İlginç bir bulgu da akciğer kanseri primerli hastalarda gözlenmiştir. Akciğer kanserine bağlı karaciğer metastazı olan az sayıdaki olgumuzda, primer tümörün MTV ile karaciğerdeki metastatik lezyonun MTV değeri arasında belirgin negatif korelasyon saptanmıştır. Yani primer akciğer tümörü volumetrik olarak büyüdükçe metastatik karaciğer lezyonlarının hacmi tersine daha küçük olma eğilimi göstermiştir. Bu sıra dışı durum, akciğer kanserinin heterojen biyolojisiyle ilişkili olabilir. Örneğin küçük hücreli gibi agresif tipte bir akciğer kanseri henüz nispeten küçük boyuttayken hızlıca uzak metastaz yapabilir; dolayısıyla metastazları ortaya çıktığında primer tümör hacmi görece küçük kalmış olabilir. Buna karşın daha yavaş büyüyen bir primer akciğer adenokarsinomu oldukça büyük boyuta ulaşana dek metastaz oluşturmayabilir, bu durumda da karaciğerde az sayıda ve küçük metastazlar görülebilir. Bizim bulgumuz, primer tümör büyüklüğü ile metastatik yük arasındaki ilişkinin lineer olmadığını göstermesi bakımından önemlidir. Metastaz oluşumu, sadece primer tümörün boyutuna değil, tümörün biyolojik özelliklerine, invazyon ve yayılım potansiyeline de bağlıdır. Akciğer kanserinde saptadığımız negatif korelasyon da, metastatik yayılımın primer tümör volümünden ziyade tümörün agresiflik derecesine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Özetle, metastaz türleri arasındaki korelasyon analizimiz, primer ve metastatik lezyon metabolizmasının tümör tipine göre değişen bir ilişki sergilediğini ortaya koymuştur. Mide kanseri gibi bazı tiplerde primer ve metastaz metabolik aktiviteleri el ele artış gösterirken, bazı tiplerde bu paralellik daha zayıf kalabilir veya akciğer kanseri örneğinde görüldüğü gibi ters ilişkiler bile gözlenebilir. Bizim sonuçlarımız da metastaz biyolojisinde "bir kuralın herkese uymadığını" ortaya koymakta; her bir tümör türünün metastaz oluştururken kendine has bir metabolik korelasyon paternine sahip olduğunu göstermektedir.

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin ayırıcı tanısı, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda FDG PET/BT ile primer ve metastatik karaciğer lezyonları arasında metastaz saptanma oranları ve metabolik aktivite farkları saptanmıştır. Metastatik karaciğer tümörlerinin primer karaciğer tümörlerine kıyasla lenf nodları, kemik ve viseral organlarda daha sık metastaz yaptığını ve bu odakların diğer görüntüleme modaliteleriyle saptanamamasına rağmen PET/BT'nin tüm vücut

görüntüleyebilme özelliği sayesinde kolaylıkla saptanıp doğru tanı ve evrelemeye hızlıca ulaşılabildiğini gözlemledik.

FDG PET, sadece lezyonların varlığını değil, tümörlerin metabolik aktivitesini de nicel olarak değerlendirme imkânı sunar. Çalışmamızda incelenen metabolik PET parametreleri arasında SUVmaks, MTV, TLG ve PLİ gibi ölçütler yer almaktadır. Bu parametrelerin klinik önemi, tümör biyolojisini yansıtmalarından kaynaklanır. Literatürde SUVmaks ve benzeri FDG tutulum parametrelerinin tümörün agresifliği ve derecesiyle ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Özellikle primer HCC'lerde FDG tutulumu, tümör diferansiyasyon derecesiyle ters orantılı olma eğilimindedir; iyi diferansiye HCC'ler düşük FDG tutulumu gösterirken, kötü diferansiye HCC'ler güçlü FDG tutulumu ile karakterizedir. Bu durum, iyi diferansiye HCC'lerde normal karaciğere benzer şekilde yüksek FDG-6- fosfataz aktivitesinin FDG'nin hücre içinde tutulmasını engellemesi ve P-glikoprotein üzerinden geri dışa pompalaması ile açıklanmıştır (104). Nitekim çalışmalar, FDG tutulumu düşük olan HCC hastalarının prognozunun, FDG-pozitif olanlara kıyasla daha iyi seyrettiğini göstermiştir (105). HCC'de PET ile saptanan yüksek metabolik aktivitenin, mikrovasküler invazyon varlığı ve daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (106). Örneğin, bir çalışmada tümörün SUVmaks/karaciğer SUV ortalaması oranının (tümör-karaciğer oranı, TLR) 1,2'yi aşması halinde HCC'de mikrovasküler invazyon ihtimalinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (107). Bu bulgular, FDG PET ile elde edilen metabolik parametrelerin prognostik öngörü değeri olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda metastatik karaciğer lezyonlarının ortalama SUVmaks değerleri, primer karaciğer tümörlerine (HCC veya kolanjiyokarsinom) göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız, metastatik odakların FDG PET ile saptanmasında yüksek bir başarı elde edilirken, FDG negatif bir karaciğer kitlesinin primer bir malignite olabileceği ihtimalinin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle PET bulguları, BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme modalitelerinin verileri ve gerekirse biyopsi ile birlikte değerlendirilmelidir.

"PLİ" olarak tanımladığımız parametrenin de metastatik lezyonlarda anlamlı derecede yüksek olması, FDG tutulumunun normal karaciğer arka planına göre oransal olarak metastazlarda daha fazla arttığını göstermektedir. Bu indeks, karaciğerdeki lezyonun SUVmaks değeri ile normal karaciğer parankimindeki SUVmaks değerinin oranlanmasıyla elde edilmekte olup, metastatik lezyonlar yüksek FDG tutulumu ve çevre parankime göre belirgin kontrast ile izlendiğinden PLİ değerleri de yüksek saptanmıştır. HCC'ler ise özellikle iyi diferansiye tiplerde arka plandan zor seçilebilecek düzeyde tutulum yapabildiğinden PLİ düşüktür. Shiomi ve ark. (108) gerçekleştirdiği bir çalışmada, HCC olgularında tümörün SUV değerinin normal karaciğer

parankimine oranının prognostik açıdan anlamlı olduğu, özellikle SUV oranı >1,5 olan hastaların daha agresif tümör özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda metastazlarda ortalama PLİ'nin belirgin yüksek oluşu, bu lezyonların HCC'ye kıyasla hem mutlak hem oransal FDG tutulumunun fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak ROC analizimizde SUVmaks ve PLİ'nin primer vs metastaz ayrımındaki tanısal gücünün zayıf olduğu (AUC ~0,25) görüldü. Literatürde de primer HCC ile metastazlar arasında SUV dağılımlarının örtüşebileceği, özellikle yüksek dereceli HCC'lerin metastazlar kadar SUV yüksekliği gösterebileceği bildirilmiştir (77). Dolayısıyla, bir karaciğer lezyonunun SUV değerine bakarak "primer mi metastaz mı" ayrımını güvenilir yapmak pratikte mümkün değildir. Bu ayrımda lezyonun klinik bağlamı, görüntüleme morfolojisi ve diğer tanısal testlerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

MTV ve TLG gibi parametreler, tümörün boyut ve metabolik aktivitesini bir arada yansıtarak tümör yükünü nicel olarak ifade eder. İlginç olarak, bazı literatür verileri MTV ve TLG gibi parametrelerin prognostik önemine işaret etmektedir. Örneğin, intermediate ve ileri evre HCC'lerde total MTV'nin ve TLG'nin sağkalımı öngörmede bağımsız risk faktörleri olabileceği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (109). Bizim sonuçlarımızda metabolik parametreler açısından primer ve metastatik gruplar arasında toplam MTV ve TLG bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı. Bu durum, metastatik grupta birden fazla odakta yayılım olmasına rağmen, primer tümörlerin (özellikle HCC'lerin) tek bir odakta geniş bir kitle oluşturarak benzer toplam metabolik hacim yaratabilmesiyle açıklanabilir. Sonuç olarak, SUVmaks ve PLİ gibi parametreler iki grup arasında istatistiksel fark gösterse de tek başlarına kesin ayrım sağlamada kısıtlı kalabilirler; ancak hem karaciğer hem de primer tutulum bölgelerinden elde edilen MTV ve TLG gibi parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde tümörlerin metabolik profilini daha kapsamlı ortaya koyarak tanısal ve prognostik bilgi sağlarlar. Klinik pratikte, metabolik parametrelerin değerlendirilmesi sayesinde FDG PET/BT yalnızca lezyon saptamakla kalmaz, aynı zamanda tümörün biyolojik agresifliği hakkında da ipuçları vererek tedavi planlamasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, tek bir metabolik parametreye bakarak bir lezyonun primer mi metastatik mi olduğunu kesinleştirmek her zaman mümkün değildir; ancak birden fazla parametrenin birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu arttırabilir.

Primer intrahepatik kolanjiyokarsinomların çeşitli diferansiyasyondaki adenokarsinomlara karşılık geldiği bilinmektedir (49). Kolanjiyokarsinom gibi adenokarsinom yapılı primer tümörler, FDG'yi yüksek düzeyde tutma eğilimindedir çünkü GLUT-1 ekspresyonları yüksektir. Dolayısıyla kolanjiyokarsinomlar bu yapıları nedeniyle genellikle FDG'de yüksek tutulum gösterir ve metabolik olarak metastatik odaklara benzerlik sergileyebilir. Kluge ve ark.'nın (110) 26 olguluk çalışmasında nodüler intrahepatik

kolanjiyokarsinomların %92 duyarlılıkla FDG PET ile saptanabildiği bildirilmiştir. Bizim serimizde de kolanjiyokarsinom olgularında saptanan ortalama SUVmaks değerleri, HCC olgularına kıyasla anlamlı derecede yüksekti. Benzer şekilde, metastatik adenokarsinomlar da karaciğerde belirgin FDG tutulumu göstermektedir. Bu nedenle, karaciğerde izole bir lezyonda yüksek SUV değeri saptandığında, adenokarsinom kökenli bir malignite (primer kolanjiyokarsinom veya metastaz) olasılığı, HCC'ye kıyasla daha öncelikli düşünülmelidir. Nitekim bir çalışmada, kombine HCC-kolanjiyokarsinom tümörlerinin ortalama SUVmaks değerinin (6,14 ± 2,84), klasik HCC'lere kıyasla (3,90 ± 2,69) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Bu fark, tümörün adenokarsinom komponenti arttıkça FDG metabolizmasının da artmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Çalışmamızda, HCC ile adenokarsinom özellikli tümörler arasındaki metabolik farklılıklar da ortaya konmuştur. Adenokarsinom grubu; kolanjiyokarsinomlar ile karaciğere metastaz yapan adenokarsinomları içerecek şekilde tanımlanmış ve bu grup, HCC ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek SUVmaks ve PLİ değerlerine sahip bulunmuştur.

Ayrıca, metabolik hacim parametrelerinin de histolojik alt tipe göre değişkenlik gösterebileceği gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, adenokarsinom grubunda TLG değerleri, HCC grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. TLG, tümörün hem boyutunu hem de metabolik aktivitesini yansıtan birleşik bir parametre olması nedeniyle, bu bulgu adenokarsinom kökenli lezyonların daha yüksek FDG tutulumu ile birlikte daha büyük tümör kitlelerine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kolanjiyokarsinomların tanı anında genellikle büyük boyutlarda ve agresif seyirli olması, bu tümörlerin HCC'ye kıyasla daha yüksek TLG değerleri göstermesine neden olabilir.

Literatürde, HCC ve kolanjiyokarsinomların prognostik değerlendirmelerinde TLG'nin önemli bir belirteç olabileceği, yüksek TLG değerlerinin artmış tümör yükü ve metabolik aktiviteyi yansıtarak daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızın bulguları, adenokarsinom yapılı tümörlerin (primer veya metastatik) HCC'ye kıyasla daha yüksek toplam metabolik aktiviteye sahip olabileceğini göstererek bu görüşü desteklemektedir. Bu durumun klinik önemi; FDG PET/BT'de yüksek metabolik hacim ve aktivite ile izlenen bir karaciğer lezyonunda, sadece HCC olasılığı değil, kolanjiyokarsinom veya metastatik adenokarsinom ihtimalinin de güçlü bir şekilde göz önünde bulundurulması gerektiğine işaret etmektedir.

Kolanjiyokarsinom vs HCC karşılaştırmasına özel olarak detaylı baktığımızda çalışmamızda kolanjiyokarsinomların HCC'lere göre belirgin şekilde daha yüksek PLİ değerine sahip olduğu saptandı. PLİ'nin burada yüksek çıkması, kolanjiyokarsinomların çevre dokuya

göre FDG birikiminin çok bariz olmasından kaynaklanır. Literatürde de intrahepatik kolanjiyokarsinomların çoğunlukla FDG'de yoğun parlak odaklar şeklinde göründüğü, özellikle kitle-forming (nodüler) tipte SUV değerlerinin HCC'yi aştığı belirtilmiştir. Örneğin, yukarıda bahsedilen çalışmada benzer boyuttaki lezyonlar karşılaştırıldığında dahi kolanjiyokarsinomların SUVmaks ortalaması HCC'den anlamlı derecede yüksekti (110). Bizim ROC analizimizde de PLİ, HCC'yi kolanjiyokarsinom grubundan ayırt etmede güçlü bir parametre olarak bulundu (AUC : 0,76). %77,8 duyarlılık ve %78 özgüllük sağlayan optimal PLİ kesim değeri ~3 olarak hesaplandı. Bu değer, kabaca lezyonun arka plana göre en az 3 kat FDG tutulum göstermesi durumunda HCC olma olasılığının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim kolanjiyokarsinom olgularımızın büyük kısmı PLİ > 3 değerleriyle seyretti. Sonuç olarak, klinik pratikte FDG PET/BT görüntülerinde karaciğerde saptanan bir kitlenin metabolik profilinin, altta yatan histolojiyi düşündürmede yardımcı olabileceği söylenebilir: Yüksek SUV ve yüksek lezyon/karaciğer oranı, adenokarsinom kaynaklı bir tümörü (kolanjiyokarsinom veya metastaz) akla getirirken; düşük-orta düzey SUV ve karaciğer arka planına yakın tutulum ise HCC olasılığını düşündürmelidir. Elbette kesin ayrım ancak histopatoloji ile konulur, fakat PET bulguları bu yönde önemli ipuçları sağlar.

Çalışmamızda FDG PET parametrelerinin tanısal performansını değerlendirmek üzere ROC analizleri yapıldı ve çeşitli kesim (cut-off) değerleri belirlendi. Elde ettiğimiz AUC değerleri ve eşik noktalarını güncel literatürle karşılaştırdığımızda, bazı benzerlikler ve farklılıklar dikkati çekmektedir. Öncelikle, primer vs metastatik lezyonları ayırt etmede SUVmaks ve PLİ'nin AUC değerleri oldukça düşük bulundu (0,25 civarı). Bu, yukarıda tartışıldığı gibi primer ve metastatik lezyonların SUV dağılımlarının önemli ölçüde örtüştüğünü ve bu parametrelerle güvenilir ayrım yapılamayacağını göstermektedir. Literatürde de bu ayrım için güvenilir bir SUV kesim değeri olmadığı vurgulanmıştır; zira bazı agresif HCC'ler metastaz kadar yüksek SUVmaks gösterebilirken, bazı adenokarsinom metastazları da nekroz vb. nedenlerle beklenenden düşük SUV sergileyebilir. Nitekim çalışmamızda metastaz lehine en iyi eşik olarak hesaplanan SUVmaks > 24,1 değeri çok düşük bir duyarlılık (%12) pahasına yüksek özgüllük sağlamaktadır. Benzer şekilde PLİ için >13,3 gibi uç bir değer seçildiğinde özgüllük %94'e çıksa da duyarlılık %8'de kalmıştır. Dolayısıyla, pratikte bu parametreler ancak çok uç değerlerde anlamlı olabilir; örneğin SUVmaks değeri 25'i aşan bir lezyonun HCC olma ihtimali son derece düşüktür diyebiliriz, fakat SUVmaks değeri <10 olan bir lezyon mutlaka HCC'dir diyemeyiz. Literatürde de spesifik olarak "SUVmaks şu değerin üzerindeyse HCC değildir" şeklinde net bir kriter bulunmamaktadır, ancak genel kanı SUV çok yüksekse metastaz olasılığının arttığı yönündedir.

HCC'yi adenokarsinom kökenli lezyonlardan ayırt etmede ise SUVmaks ve PLİ epey yüksek AUC değerleri ortaya koymuştur (her ikisi de >0,80). Bu, FDG PET/BT'nin özellikle primer karaciğer kitlelerinin farklı histolojilere ayrımında yardımcı olabileceğine işaret ediyor. Bizim bulgularımıza göre SUVmaks ~9,5 ve üzeri olması, lezyonun HCC'den ziyade adenokarsinom olma olasılığını düşündürüyor; keza literatürde de HCC'lerin çoğunun SUV 5 civarında seyrettiği, kolanjiyokarsinom ve metastazların ise genellikle daha yüksek SUV değerlerine ulaştığı bildirilmiştir (111). Buna paralel olarak, ROC analizimizde PLİ için ~3,7 civarında bir kesim değeri iyi bir ayrım sağlamıştır. Shiomi ve ark.'nın çalışmasında HCC'lerde tümörün karaciğere SUV oranı >1,5 olmasının prognostik kötü belirteç olduğu belirtilmişti (108) ; biz burada daha yüksek bir oran eşik olarak bulduk, çünkü prognostik eşik yerine ayırt edici (diagnostik) eşiği değerlendiriyoruz.

ROC analizleri bağlamında malign-benign ayrımı konusuna da değinmek gerekir. Bizim çalışmamız esasen malign vakalara odaklandığı için benign lezyonlara ait PET/BT verimiz yoktu, ancak literatürde FDG PET'in karaciğerde benign ve malign lezyonların ayrımında oldukça başarılı olduğuna dair veriler vardır. Büyük hasta serilerinde genellikle tüm benign lezyonların SUV oranlarının <1,3 olduğu, yani normal karaciğerden belirgin fazla tutulum göstermediği; malign lezyonların ise çoğunlukla bu oranın üzerinde çıktığı rapor edilmiştir. Xia ve ark. (95) 272 hastalık çalışmasında tüm olgular için en iyi SUV oranı eşik değerinin 1,25 olduğu ve bununla %85,6 doğruluk elde edildiği bildirilmiştir. İlginç olarak aynı çalışmada yaş gruplarına göre farklı eşikler önerilmiş, genç ve ileri yaştakilerde PET'in benign-malign ayırım gücünün daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamız istatistik hesaplamalarında her ne kadar benign olgu bulunmasa da, HCC gibi bazı primer tümörlerin FDG tutulumu açısından benign lezyonları taklit edebileceğini göz önüne alırsak, literatürde önerilen ~1,2–1,3 oran eşiğinin HCC'yi benign lezyonlardan ayırt etmede yetersiz kalabileceği de akla gelmektedir. Nitekim iyi diferansiye HCC'ler de hemen hemen normal karaciğer kadar FDG tutabilir ve SUV oranı ~1 civarında olabilir (112). Bu durumda PET yanlış negatif olacağından, özellikle bilinen kronik karaciğer hastalığı zemininde çıkan bir lezyonun FDG'de düşük aktivite göstermesi masum olarak değerlendirilmemelidir. Sonuç olarak ROC analizlerinden çıkan eşik değerlerin klinik kullanımda bağlama göre değerlendirilmesi gerekir. Bizim bulgularımız, metastatik vs primer ayrımında düşük duyarlılıkta eşikler sunarken, HCC vs adenokarsinom ayrımında daha güvenilir eşikler ortaya koymuştur; benign-malign ayrımı için literatürden yararlanarak ~1,2–1,3 SUV oranı eşiğinin duyarlı olduğunu ancak HCC gibi özel durumlarda yanılma payı olabileceğini not etmek gerekir.

FDG PET/BT incelemelerinde görüntü alım zamanlaması, saptanan lezyonların görünürlüğünü etkileyebilmektedir. Standart uygulamada görüntüler FDG enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra alınırken, geç görüntüleme (90–120. dakikalar civarında) ile tümör ve normal doku tutulumu dinamikleri incelenebilmektedir. Geç görüntüleme yaklaşımı, özellikle karaciğer gibi fizyolojik FDG tutulumunun yüksek olduğu organlarda, malign odakların saptanma şansını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda 13 olguda erken (1. saat) ve geç (2. saat civarı) taramaları karşılaştırdık; geç görüntülerde lezyon SUVmaks değerlerinde belirgin artış, MTV değerlerinde ise azalma saptadık. Bu bulgu, geç görüntülemede lezyonların daha küçük bir alanda daha yoğun FDG tutmaya başladığını, arka plan aktivitenin kısmen temizlenmesiyle odakların daha belirgin hale geldiğini göstermektedir. Literatürde de dual-zamanlı PET'in karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı arttırdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Lee ve ark. (113) kolorektal kanserli 39 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, 91 karaciğer metastazının ilk taramada %77'sinin, 80. dakikada elde edilen gecikmiş taramada ise %87'sinin görsel olarak saptanabildiği bildirilmiştir. Metastaz odaklarının SUVmaks ve tümör-karaciğer oranlarının geç görüntülerde belirgin şekilde arttığı, buna karşılık normal karaciğer arka plan aktivitesinin azaldığı saptanarak geç faz PET'in metastaz tespitini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır. Dirisamer ve ark. (114) dual-zaman PET çalışmasında ise ilk taramada metastazların yalnızca %59'unun saptanabilirken, gecikmiş taramada %90'ının doğru tanındığı, yani toplam metastazların %30'unun sadece geç fazda yakalanabildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda geç görüntülemenin özellikle küçük çaplı veya düşük kontrastlı metastazların görünürlüğünü artırdığı, tümörün FDG tutulumunun zamanla artmaya devam etmesi ve normal karaciğer dokusunda FDG'nin kısmen yıkanması sayesinde lezyon-kontrast oranının yükseldiği belirtilmektedir. Kolorektal karaciğer metastazları üzerine yapılan başka bir çalışmada, gecikmeli (120. dk) PET/BT ile hasta bazında duyarlılığın %87,7'den %100'e yükseldiği rapor edilmiş; 124 erken evrede tespit edilen lezyona ek olarak 177 lezyonun geç evrede görülebildiği belirtilmiştir (115) . Bu seride küçük metastazların geç taramalarda belirgin şekilde SUV kazandığı ve tümör/karaciğer oranının anlamlı ölçüde arttığı vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Luk ve ark. (112) değerlendirmesinde 120 dakikada yapılan taramalar sayesinde hastaların %17'sinde ek metastatik odakların ortaya konabildiği bildirilmektedir. Mekanizma olarak, zamanla normal karaciğer ve kan havuzunda FDG aktivitesi azalırken malign hücrelerin FDG'yi tutup fosforile ettikten sonra dışarı atamaması nedeniyle odaklarda SUV artışı veya en azından kalıcı yüksek aktivite gözlenir. Bu da geç çekimde tümörlerin kontrastını yükselterek daha önce fark edilmeyen lezyonların saptanmasını sağlar. Bu veriler göz önüne alındığında, eğer başlangıç PET/BT taramasında yüksek klinik şüpheye rağmen net bir bulgu elde edilememişse, geç faz

görüntülemenin eklenmesi tanısal değeri artırabilir.

Geç görüntüleme, sadece metastazlar için değil HCC gibi primer tümörler için de tanısal katkı sunabilir. Oksuzoglu ve ark. (116) 52 olguluk çalışmasında, dual-zamanlı PET ile HCC lezyonlarının SUVmaks değerinin 1 saatten 2 saate yükselen zaman aralığında anlamlı derecede arttığı, buna karşın normal karaciğer ve diğer arka plan dokuların SUV ortalamalarının azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak geç görüntülerde tümörün arka plana kontrastı, erken görüntülere kıyasla belirgin ölçüde iyileşmiş ve tanısal performansa potansiyel katkı sağlamıştır. Bu çift yönlü etki sonucunda geç taramada tümör ve arka plan arasındaki kontrastın arttığı ve tanısal performansa katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HCC'lerin çoğunda geç çekimde SUV değerlerinde artış gözlendi ve lezyonların belirginliği arttı. MTV ve TLG değerlerinde ise geç görüntülemelerde azalma izlendi. Bu durumun erken görüntülerdeki yüksek arka plan aktivitesi nedeniyle MTV ve TLG gibi parametrelerin yanlış hesaplanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla tüm bu bulgular birlikte ele alındığında HCC'ler için duyarlılığı düşük kabul edilen FDG PET'de dual-zaman yaklaşımının tanısal açıdan yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda standart görüntülemede sınırda veya anlamsız fdg tutan çoğu lezyonda, geç görüntüleme lezyon karakterizasyonuna katkı sağladı (Şekil 20). Dolayısıyla özellikle PET'te negatif çıkan ancak klinik şüphesi yüksek HCC olgularında geç görüntülemenin düşük maliyetli bir ek adım olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Öte yandan, çalışmamızda metastatik grupta geç çekimde SUV artışının HCC'lere kıyasla daha belirgin olma eğiliminde olduğu izlendi; bu, metastatik odakların belki de farklı biyolojik özelliklerinden (yüksek GLUT ekspresyonu ile sürekli FDG alımı gibi) kaynaklanabilir ancak küçük örneklem nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanamadı.

Geç görüntüleme protokolü, her ne kadar hasta konforunu etkileyip toplam tarama süresini uzatması ve cihaz kullanım süresini artırması nedeniyle rutin olarak her hastada uygulanmasa da, özellikle karaciğerde sınırda metabolik aktivite gösteren ya da konvansiyonel görüntüleme ile şüpheli odak saptanan olgularda düşünülebilir. Klinik pratikte, tek zamanlı PET/BT'de şüpheli bir bulgu varlığında ya da yüksek klinik şüphenin devam ettiği durumlarda, 90–120. dakikada ek bölgesel karaciğer görüntülemesi yapılması tanısal doğruluğu artırabilir ve "yanlış negatif" sonuçların önüne geçilmesine katkı sağlayabilir. Literatürde, FDG PET'in karaciğerde hem primer hem de metastatik lezyonları saptamadaki duyarlılığını artırmak amacıyla; geç görüntüleme dışında görüntüleme süresini uzatma, alternatif radyofarmasötiklerin kullanımı (örneğin 11C-Asetat, 18F-Kolin) ve PET görüntülerinin MR difüzyon sekanslarıyla birleştirilmesi gibi çeşitli stratejiler önerilmektedir. Özellikle 11C-Asetat PET'in, iyi diferansiye

hepatosellüler karsinomların saptanmasında FDG'ye tamamlayıcı olduğu bildirilmiştir (112). Her ne kadar bu ajanların yüksek maliyet ve sınırlı erişilebilirlik gibi dezavantajları bulunsa da, gelecekte PET görüntülemenin yalnızca FDG ile sınırlı kalmayarak çok ajanlı ve çok modaliteli yaklaşımlar ile karaciğer tümörlerinin tanısında daha kapsamlı bir yöntem haline gelmesi beklenmektedir.

SONUÇLAR

Diğer görüntüleme yöntemleriyle tanısı konulamamış izole karaciğer kitlelerinde FDG PET/BT'nin tanısal gücünü ortaya koymak, histopatolojik alt tip dağılımlarının karaciğerdeki hastalık odağı ve hastalık yaygınlığı ile ilişkisini incelemek, ayrıca erken ve geç görüntülerde PET/BT'den elde edilen kantitatif metabolik parametrelerin primer hastalık yerleşimi ve histopatolojik alt tipe göre değişimini saptamayı amaçladığımız çalışmamızın sonuçları aşağıda sıralanmıştır.

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 103 hastanın 70'i erkek, 33'ü kadın olup, genel yaş ortalaması 64,95 olarak hesaplandı. 91 hastaya malignite tanısı konulurken, 12 hastaya benign tanı kondu. 91 hastanın 88'inde PET/BT görüntülemesinde karaciğerde FDG tutulumu gösteren malign lezyon saptandı. Okuyucuların değerlendirmeleri sonucu primeri saptanabilen 81 hastanın 73'ünde PET/BT ile doğru primer odak saptandı (%90,1).

2. PET/BT'nin karaciğer kitlelerinde benign/malign ayrımı için duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %91,7, pozitif öngörü değeri %98,9 ve negatif öngörü değeri %78,6 olarak bulundu.

3. Klinik değerlendirmeler sonucunda primer malignite lokalizasyonu olarak en sık karaciğer, histopatolojik tanı olarak ise adenokarsinom saptandı.

4. İstatistiki hesaplamaya dahil edilen 81 hastanın 53'ünde karaciğer lezyonu metastatik, 28'inde ise primer hastalık bölgesiydi. Tüm metastaz bölgelerinin, metastatik karaciğer grubunda primer karaciğer grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

5. Metastatik karaciğer grubunda karaciğer lezyonlarında her iki lob tutulumu daha sık görülürken (%81.13), primer karaciğer tümörlerinde lezyonların tek lobda sınırlı kalma oranı daha yüksek bulunmuştur (%56) (p = 0.0025).Metastatik karaciğer grubunda karaciğerdeki multiple lezyon oranının primer karaciğer grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p = 0.000013).
6. Metastatik karaciğer lezyonları, primer karaciğer tümörlerine kıyasla daha yüksek SUVmaks ve PLİ değerlerine sahiptir (p = 0.00033 ve p = 0.000186).
7. Mide kanserinde primer lezyon ve karaciğer metastazları arasında SUVmaks açısından güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır (r = 0.77, p = 0.009). Kolorektal (r = 0.48, p = 0.069) ve pankreas (r = 0.56, p = 0.192) kanserlerinde ise orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir. Akciğer kanserinde ise MTV değerleri arasında güçlü negatif korelasyon gözlenmiştir (r = -0.72, p = 0.008).
8. Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom hastalarında karaciğer lezyonları genellikle her iki lobda yerleşirken HCC hastalarında ise sağ lob yerleşimi daha sık görülüyor. Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom hastalarında en sık multiple karaciğer lezyonu görülürken HCC hastalarında ise multiple lezyonlar görülmekle birlikte tek lezyon da belirgin olarak fazlaydı.
9. Adenokarsinom ve HCC arasında karaciğer SUVmax (p = 0.000085), total karaciğer TLG (p = 0.032) ve PLİ (p = 0.000023) açısından anlamlı farklar saptandı. Adenokarsinom grubunda bu parametreler daha yüksekti.
10. Karaciğer lezyon SUVmax ve PLİ, HCC'yi adenokarsinom+kolanjiyokarsinom grubundan ayırt etmede güçlü parametreler olarak belirlendi (AUC > 0.80). Total karaciğer TLG ise HCC'yi diğer gruptan ayırt edebilse de diğer iki parametre kadar güçlü değildi (AUC = 0.71).
11. Primer karaciğer tümörlerde SUVmaks değerlerinin HCC grubunda genel olarak daha düşük olduğu, kolanjiyokarsinom grubunda ise daha geniş bir dağılım gösterdiği izlenmiştir (p = 0.089). MTV açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0.295). TLG değerleri istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur (p = 0.039). PLİ kolanjiyokarsinom grubunda HCC grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (p = 0.039). SUVmax > 17.7, TLG > 1.88 milyon ve PLİ > 2,94 eşik değerlerinin kolanjiyokarsinom lehine yüksek özgüllükte bir ayırt edici olduğu saptanmıştır.

12. Geç görüntülemelerde karaciğer lezyonlarının SUVmaks değerlerinde artış gözlenirken, MTV değerlerinde ise azalma tespit edilmiştir.
13. Geç görüntülemelerde metastatik karaciğer ve primer karaciğer grupları arasında SUVmaks ($p > 0.05$) ve MTV ($p = 0.073$) değişimi açısından anlamlı bir fark bulunmazken, TLG değişimi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.004$).
14. HCC hastalarında SUVmaks değerlerinin geç görüntülemede artış gösterdiği ancak bu değişimin sınırda anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p = 0.063$). MTV ve TLG değerleri ise geç görüntülemelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p = 0.031$).

ÖZET

Bu çalışmada, diğer görüntüleme yöntemleriyle tanısı konulamamış izole karaciğer kitlelerinde Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin tanısal gücünü ortaya koymak, histopatolojik alt tip dağılımlarının karaciğerdeki hastalık odağı yaygınlığı ile ilişkisini incelemek, ayrıca erken ve geç görüntülerde elde edilen kantitatif metabolik parametrelerin primer hastalık yerleşimi ve histopatolojik alt tipe göre değişimini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olup, etik kurul onayı alınmıştır. Dahil edilme kriterlerine uyan, kılavuzlara uygun şekilde hazırlanan ve değerlendirilebilir kalitede görüntülere ulaşılabilen hastalar seçilmiştir.

Klinikopatolojik olarak çalışmaya dahil edilen 103 hastanın 91'i malign, 12'si ise benign tanı almıştır. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin benign-malign ayrımındaki duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %91,7 olarak bulunmuştur. Malignite tanısı alan hastaların %90,1'inde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi ile primer hastalık odakları doğru şekilde tespit edilmiştir. Primer karaciğer tümörleri ve metastatik lezyonlar karşılaştırıldığında, metastatik grubun daha sık her iki lobu tuttuğu ($p=0,0025$) ve multiple lezyon sayısının daha yüksek olduğu ($p=0,000013$) görülmüştür. SUVmaks ve primer lezyon indeksi değerleri metastatik grupta primer tümörlere göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Adenokarsinom ve kolanjiyokarsinom lezyonlarında SUVmaks ve primer lezyon indeksi değerleri, hepatoselüler karsinomdan ayırt edici bulunmuş ve ROC analizlerinde yüksek ayırt edici güce ulaşılmıştır (AUC > 0,80). Geç görüntüleme uygulanan 13 hastada, SUVmaks artışı ($p=0,01$) ve metabolik tümör volümü azalması ($p<0,001$) saptanmış, özellikle total lezyon glikolizi değişimi metastatik ve primer gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir ($p=0,004$). Bulgular, Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin izole karaciğer kitlelerinde primer ve metastatik ayrımını güçlü bir şekilde

desteklediğini ve geç görüntülemenin metabolik karakterizasyonu güçlendirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonucunda Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin tüm vücut görüntülemeyi metabolik değişiklikleri yansıtarak tek bir seansta değerlendirebilme imkanı vermesiyle karaciğer kitlelerinde primer ve metastatik ayrımına yönelik yeni, noninvaziv bir yol gösterici olarak tanısal süreci kısalttığı ve doğru hasta yönetimine önemli düzeyde katkı sağladığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi, izole karaciğer kitlesi, metabolik parametreler, geç görüntüleme

DIAGNOSTIC VALUE OF F-18 FDG PET/BT IN ISOLATED LIVER MASSES AND THE CONTRIBUTION OF LATE IMAGING TO DIAGNOSTIC ACCURACY

SUMMARY

This study aimed to demonstrate the diagnostic power of Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in isolated liver masses that could not be diagnosed with other imaging methods, to examine the relationship between histopathological subtype distributions and the prevalence of the disease focus in the liver, and to determine the changes in quantitative metabolic parameters obtained in early and late images according to the primary disease location and histopathological subtype. Our study was conducted retrospectively and ethics committee approval was obtained. Patients who met the inclusion criteria, were prepared in accordance with the guidelines, and had access to images of evaluable quality were selected.

Of the 103 patients included in the study based on clinicopathological evaluation, 91 were diagnosed with malignancy and 12 with benign disease. The sensitivity of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in distinguishing benign from malignant was found to be 96.7% and specificity was found to be 91.7%. In 90.1% of patients diagnosed with malignancy, primary disease foci were correctly detected by Positron Emission Tomography/Computed Tomography. When primary liver tumors and metastatic lesions were compared, it was seen that the metastatic group more frequently involved both lobes ($p=0.0025$) and had a higher number of multiple lesions ($p=0.000013$). SUVmax and primary lesion index values were significantly higher in the metastatic group compared to primar tumors ($p<0.001$). SUVmax and primary lesion index values were found to be distinguishable from hepatocellular carcinoma in adenocarcinoma and cholangiocarcinoma lesions and high

discrimination power was achieved in ROC analyses (AUC>0.80). In 13 patients who underwent late imaging, an increase in SUVmax (p=0.01) and a decrease in metabolic tumor volume (p<0.001) were detected, and especially the change in total lesion glycolysis showed a significant difference between the metastatic and primary groups (p=0.004). The findings show that Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography strongly supports the distinction between primary and metastatic in isolated liver masses and that late imaging enhances metabolic characterization.

As a result of our study, it is thought that Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography shortens the diagnostic process and contributes significantly to correct patient management as it provides the opportunity to evaluate whole-body imaging reflecting metabolic changes in a single session.

Keywords: Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography, isolated liver mass, metabolic parameters, late imaging

KAYNAKLAR

1. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1598-1606. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.021. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36208844; PMCID: PMC9670241.
2. Tong AK, Tham WY, Too CW, Tai DW, Chow PK, Ng DC. Molecular Imaging and Therapy of Liver Tumors. Semin Nucl Med. 2020 Sep;50(5):419-433. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.04.004. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32768006.
3. Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. BMJ. 2020 Dec 7;371:m4050. doi: 10.1136/bmj.m4050. PMID: 33288500.
4. Li Y, Li F, Li X, Qu L, Han J. Value of 18F-FDG PET/CT in patients with hepatic metastatic carcinoma of unknown primary. Medicine (Baltimore). 2020 Dec 11;99(50):e23210. doi: 10.1097/MD.0000000000023210. PMID: 33327238; PMCID: PMC7738021.
5. Thomas London W, Petrick JL, McGlynn KA. Liver cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. Oxford University Press; 2018:635-660.
6. Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. PLoS One. 2017 Oct 19;12(10):e0186643. doi: 10.1371/journal.pone.0186643. PMID: 29049401; PMCID: PMC5648218.
7. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2016;4:e609-e616.

8. World Health Organization (WHO). Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage. Accessed October 28, 2020. who.int/gho/immunization/hepat itis/en/

9. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370:211-221.

10. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc 2007; 7:2–9.

11. Ravina M, Mishra A, Kote R, Kumar A, Kashyap Y, Dasgupta S, et al. Role of textural analysis parameters derived from FDG PET/CT in differentiating hepatocellular carcinoma and hepatic metastases. Nucl Med Commun. 2023 May 1;44(5):381-389. doi: 10.1097/MNM.0000000000001676. Epub 2023 Feb 27. Erratum in: Nucl Med Commun. 2024 Apr 01;45(4):353. doi: 10.1097/MNM.0000000000001824. PMID: 36826419.

12. Aishima S. [Pathology of metastatic liver tumors]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2019;116(9):697-701. Japanese. doi: 10.11405/nisshoshi.116.697. PMID: 31511455.

13. Gerber MA, Thung SN. Histology of the liver. Am J Surg Pathol. 1987 Sep;11(9):709-22. doi: 10.1097/00000478-198709000-00007. PMID: 3631384.

14. Desmet VJ. Intrahepatic bile ducts under the lens. J Hepatol. 1985;1(5):545-59. doi: 10.1016/s0168-8278(85)80752-2. PMID: 4056355.

15. Rappaport AM. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). Anat Rec 1958;130:673-89.

16. Elias H. A re-examination of the structure of the mammalian liver. I. Parenchymal architecture. Am Anat l949;84: 311- 33.

17. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Curr Biol. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019. PMID: 29112863; PMCID: PMC5897118.

18. Ranek L, Keiding N, Jensen ST. A morphometric study of normal human liver cell nuclei. Acta Pathol Mic robiol fm- munol Scand 1975;83:467-76.

19. Franke WW, Denk H, Kalt R, Schmid E. Biochemical and immunological identification of cytokeratin proteins present in hepatocytes of mammalian liver tissue. Exp Cell Res 1981;131:299-3l8.

20. Wyllie AH, Kerr JFR, Curie AR. Cell death: the significance of apoptosis. hit Rev C ytol 1980;68:251-306.

21. Henriksen JH, Horn T, Christoffersen P. The blood-lymph barrier in the liver. A review based on morphological and functional concepts of normal and cirrhotic liver. Liver 1984;4: 221-32.

22. Wisse E, Knook DL. Kupffer cells and other liver sinusoidal cells. Amsterdam: Elsevier, 1977.

23. Bianchi FB, Biagini G, Ballardini G, Cenacchi G, Faccani A, Pisi E, et al. Basement membrane production by hepatocytes in chronic liver disease. Hepatology. 1984 Nov-Dec;4(6):1167-72. doi: 10.1002/hep.1840040612. PMID: 6500509.

24. Van Waes L, Lieber CS. Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury. Gastroenterology l977;73:646-50.

25. Nasrallah SM, Nassar VH, Galambos JT. Importance of terminal hepatic venule thickening. Arc/i Pathol Lab Med 1980;104:84-6.

26. Nakanuma Y, Ohta G. Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology l979;76:1326—32.

27. Yamamoto K, Sherman I, Phillips MJ, Fisher MM. Threedimensional observations of the hepatic arterial termina- tions in rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts. Hepatology 1985 ;5: 452-6.

28. Elias H. Anatomy of the liver. In: Rouler C, ed. 'The liver:' morpholog y, biochemistry, physiology; vol 1. New York & London: Academic Press, 1963:4l -52.

29. Popper H, Martin GR. Fibrosis of the liver: the role of the ectoskeleton. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in fiver diseases; vol 7. New York: Grune & Stratton, 1982: 133 -56.

30. Hahn E, Wick G, Pencev D, Timple R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin and fibronectin. Gut 1980;91:63 - 71.

31. Gerber MA, Thung SN. Histology of the liver. Am J Surg Pathol. 1987 Sep;11(9):709-22. doi: 10.1097/00000478-198709000-00007. PMID: 3631384.

32. Thung SN, Gerber MA. The formation of elastic fibres in livers with massive hepatic necrosis. Arch Pathol Lab Med 1982;106:468-9.

33. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:293-313.

34. Ziogas IA, Evangeliou AP, Giannis D, Hayat MH, Mylonas KS, Tohme S, et al. The Role of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of 2,402 Patients. Oncologist 2021;26:e1036-49.

35. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. J Viral Hepat 2004; 11: 383-393 [PMID: 15357643]

36. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology 2000; 32: 200-204 [PMID: 10915724 DOI: 10.1053/jhep.2000.9033]

37. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2014 Nov 21;20(43):15955-64. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15955. PMID: 25473149; PMCID: PMC4239483.

38. Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. Liver. 1987 Feb;7(1):18-26. doi: 10.1111/j.1600-0676.1987.tb00310.x. PMID: 3033422.

39. Sugitani S, Sakamoto M, Ichida T, Genda T, Asakura H,Hirohashi S. Hyperplastic foci reflect the risk of multicentric development of human hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1998; 28: 1045-1053 [PMID: 9672182]

40. Kojiro M. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. Hoboken: Wiley, 2009: 1-184

41. The International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. Publisher: World Health Organization, 2010: 1-418

42. Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced. Hepatogastroenterology 1998; 45 Suppl 3: 1203-1205 [PMID: 9730375]

43. Oikawa T, Ojima H, Yamasaki S, Takayama T, Hirohashi S, Sakamoto M. Multistep and multicentric development of hepatocellular carcinoma: histological analysis of 980 resected nodules. J Hepatol 2005; 42: 225-229 [PMID: 15664248 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.024]

44. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma

with indistinct margins. Hepatology 1995; 22: 101-105 [PMID: 7601399]

45. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 1954; 7: 462-503 [PMID: 13160935]
46. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
47. Khan, S.A.; Tavolari, S.; Brandi, G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. Liver Int. 2019, 39 (Suppl. 1), 19–31.
48. Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathology Study of Primary Liver Cancer, 4th ed.; Kanehara: Tokyo, Japan, 2000.
49. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver 2017, 11, 13–26.
50. Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, Björkström NK, Cramer T, Lleo A, et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma. Liver Int. 2019 May;39 Suppl 1(Suppl 1):63-78. doi: 10.1111/liv.14098. PMID: 30907492; PMCID: PMC10878127.
51. Nakanuma, Y.; Sato, Y.; Harada, K.; Sasaki, M.; Xu, J.; Ikeda, H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. World J. Hepatol. 2010, 2, 419–427.
52. Guedj N. Pathology of Cholangiocarcinomas. Curr Oncol. 2022 Dec 26;30(1):370-380. doi:10.3390/curroncol30010030. PMID: 36661679; PMCID: PMC9857472.
53. Razumilava, N.; Gores, G.J. Cholangiocarcinoma. Lancet 2014, 383, 2168–2179.
54. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. Exp Biol Med (Maywood). 2016 Sep;241(15):1639-52. doi: 10.1177/1535370216658144. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27390264; PMCID: PMC4999624.
55. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. Science 2011;331:1559–64
56. Wells A, Yates C, Shepard CR. E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas. Clin Exp Metastasis 2008;25:621–8

57. Wells A, Grahovac J, Wheeler S, Ma B, Lauffenburger D. Targeting tumor cell motility as a strategy against invasion and metastasis. Trends Pharmacol Sci 2013;34:283–9

58. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. Clin Anat. 2014 Jul;27(5):764-9. doi: 10.1002/ca.22350. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24453062.

59. Sönmezoğlu K. Nükleer Tıpta Temel Kavram ve Prensipler. Sönmezoğlu K, Uslu Beşli L, Asa S. ed. Nükleer Tıp: Temel İlkeler ve Güncel Uygulamalar içinde. İstanbul: İÜC Üniversite Yayınevi; 2024: 13-30

60. Lewellen TK. Recent developments in PET detector technology. Phys Med Biol. 2008 Sep 7;53(17):R287-317. doi: 10.1088/0031-9155/53/17/R01. Epub 2008 Aug 11. PMID: 18695301; PMCID: PMC2891023.

61. Zaidi H, Montandon ML, Alavi A. Advances in Attenuation Correction Techniques in PET. PET Clin. 2007 Apr;2(2):191-217. doi: 10.1016/j.cpet.2007.12.002. Epub 2008 Feb 15. PMID: 27157873.

62. Cherry SR. In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics. Phys Med Biol. 2004 Feb 7;49(3):R13-48. doi: 10.1088/0031-9155/49/3/r01. PMID: 15012005.

63. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. Nucl Med Semin. 2020 Nov;6(3):339-357. doi:10.4274/nts.galenos.2020.0028.

64. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. Nucl Med Biol. 2000 Oct;27(7):683-7. doi: 10.1016/s0969-8051(00)00141-4. PMID: 11091112.

65. Ozaki K, Harada K, Terayama N, Kosaka N, Kimura H, Gabata T. FDG-PET/CT imaging findings of hepatic tumors and tumor-like lesions based on molecular background. Jpn J Radiol. 2020 Aug;38(8):697-718. doi: 10.1007/s11604-020-00961-1. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246350.

66. Raddatz D, Ramadori G. Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease. Z Gastroenterol. 2007;45(1):51–62.

67. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med. 2013;34(2–3):121–38.

68. Wilson JE. Hexokinases. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1995;126:65–198.

69. Van Schaftingen E, Gerin I. The glucose-6-phosphatase system. Biochem J. 2002;362(Pt3) :513–32.

70. Burchell A. Molecular pathology of glucose-6-phosphatase. FASEB J. 1990;4(12):2978–88.

71. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B. FDG accumulation and tumor biology. Nucl Med Biol. 1998;25(4):317–22.

72. Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS. 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers: molecular biology correlates and disease characterization. J Nucl Med. 2009;50(11):1820–7.

73. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. J Nucl Med. 2004;45(5):784–8.

74. Keramida G, Dizdarevic S, Bush J, Peters AM. Quantification of tumour (18) F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? Eur Radiol. 2015;25(9):2701–8.

75. Bu¨sing KA, Scho¨nberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18 F-FDG PET/ CT. Nucl Med Biol. 2013;40(2):206–13.

76. Liu Y. Fluorodeoxyglucose uptake in absence of CT abnormality on PET-CT: What is it? World J Radiol. 2013;5(12):460–7.

77. Kim MJ, Kim YS, Cho YH, Jang HY, Song JY, Lee SH, et al. Use of (18)F-FDG PET to predict tumor progression and survival in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. Korean J Intern Med. 2015 May;30(3):308-15. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.308. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25995661; PMCID: PMC4438285.

78. Lee JD, Yang WI, Park YN, Kim KS, Choi JS, Yun M, et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased (18) F-FDG uptake. J Nucl Med. 2005;46(10):1753–9.

79. Lee SD, Kim SH, Kim YK, Kim C, Kim SK, Han SS, et al. (18) F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int. 2013;26(1):50–60.

80. Huang WY, Kao CH, Huang WS, Chen CM, Chang LP, Lee MS, et al. 18F-FDG PET

and combined 18F-FDG-contrast CT parameters as predictors of tumor control for hepatocellular carcinoma after stereotactic ablative radiotherapy. J Nucl Med. 2013;54(10):1710–6.

81. Song MJ, Bae SH, Lee SW, Song DS, Kim HY, Yoo IeR, et al. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts tumour progression after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(6):865–73.

82. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Uka K, Azakami T, Saneto H, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography for the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2009;39(2):134–42.

83. Sun DW, An L, Wei F, Mu L, Shi XJ, Wang CL, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Abdom Radiol (NY). 2016;41(1):33–41.

84. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2004;8(1):90–7.

85. Kim YJ, Yun M, Lee WJ, Kim KS, Lee JD. Usefulness of 18FFDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(11):1467–72.

86. Suzuki H, Komuta M, Bolog A, Yokobori T, Wada S, Araki K, et al. Relationship between 18-F-fluoro-deoxy-D-glucose uptake and expression of glucose transporter 1 and pyruv-ate kinase M2 in intrahepatic cholangiocarcinoma. Dig Liver Dis. 2015;47(7):590–6.

87. Ozaki K, Harada K, Terayama N, Kosaka N, Kimura H, Gabata T. FDG-PET/CT imaging findings of hepatic tumors and tumor-like lesions based on molecular background. Jpn J Radiol. 2020 Aug;38(8):697-718. doi: 10.1007/s11604-020-00961-1. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246350.

88. Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(2):223–8.

89. D'souza MM, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, et al. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/ CT in detection of hepatic metastases. Nucl Med Commun. 2009;30(2):117–25.

90. Sivesgaard K, Larsen LP, Sørensen M, Kramer S, Schlander S, Amanavicius N, et al. Diagnostic accuracy of CE-CT, MRI and FDG PET/CT for detecting colorectal cancer liver metastases in patients considered eligible for hepatic resection and/or local ablation. Eur Radiol. 2018;28(11):4735–47.

91. Zimmerman RL, Fogt F, Burke M, Murakata LA. Assessment of Glut-1 expression in cholangiocarcinoma, benign biliary lesions and hepatocellular carcinoma. Oncol Rep Oncol Rep. 2002;9(4):689–92.

92. Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J, Luo F. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2124750. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24750. PMID: 34554237; PMCID: PMC8461504.

93. Hendrick RE, Monticciolo DL, Biggs KW, Malak SF. Age distributions of breast cancer diagnosis and mortality by race and ethnicity in US women. Cancer. 2021 Dec 1;127(23):4384-4392. doi: 10.1002/cncr.33846. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34427920.

94. Rimer H, Jensen MS, Dahlsgaard-Wallenius SE, Eckhoff L, Thye-Rønn P, Kristiansen C, et al. 2-[18F]FDG-PET/CT in Cancer of Unknown Primary Tumor-A Retrospective Register-Based Cohort Study. J Imaging. 2023 Aug 31;9(9):178. doi: 10.3390/jimaging9090178. PMID: 37754942; PMCID: PMC10532746.

95. Xia Q, Feng Y, Wu C, Huang G, Liu J, Chen T, et al. Differentiation between Malignant and Benign Solitary Lesions in the Liver with (18)FDG PET/CT: Accuracy of Age-related Diagnostic Standard. J Cancer. 2015 Jan 1;6(1):40-7. doi: 10.7150/jca.10422. PMID: 25553087; PMCID: PMC4278913.

96. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2000 May;32(5):792-7. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80248-2. PMID: 10845666.

97. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2007 Jan 21;13(3):414-20. doi: 10.3748/wjg.v13.i3.414. PMID: 17230611; PMCID: PMC4065897.

98. Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. Radiology. 2000 Sep;216(3):698-703. doi:

10.1148/radiology.216.3.r00se24698. PMID: 10966697.

99. Holbrook RF, Rodriguez-Bigas MA, Ramakrishnan K, Blumenson L, Petrelli NJ. Patterns of colorectal liver metastases according to Couinaud's segments. Dis Colon Rectum. 1995 Mar;38(3):245-8. doi: 10.1007/BF02055595. PMID: 7882785.

100. Wigmore SJ, Madhavan K, Redhead DN, Currie EJ, Garden OJ. Distribution of colorectal liver metastases in patients referred for hepatic resection. Cancer. 2000 Jul 15;89(2):285-7. doi: 10.1002/1097-0142(20000715)89:2<285::aid-cncr12>3.0.co;2-#. PMID: 10918157.

101. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 318-21. doi: 10.1097/00000658-199909000-00004. PMID: 10493478; PMCID: PMC1420876.

102. Baffy G. Decoding multifocal hepatocellular carcinoma: an opportune pursuit. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015 Jun;4(3):206-10. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.12.05. PMID: 26151061; PMCID: PMC4465603.

103. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer. 2005 Jun 1;103(11):2383-90. doi: 10.1002/cncr.21074. PMID: 15856477.

104. Li YC, Yang CS, Zhou WL, Li HS, Han YJ, Wang QS, et al. Low glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with GPC3 expression. World J Gastroenterol. 2018 Jan 28;24(4):494-503. doi: 10.3748/wjg.v24.i4.494. PMID: 29398870; PMCID: PMC5787784.

105. Yao Y, Civelek AC, Li XF. The application of 18F-FDG PET/CT imaging for human hepatocellular carcinoma: a narrative review. Quant Imaging Med Surg. 2023 Sep 1;13(9):6268-6279. doi: 10.21037/qims-22-1420. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37711813; PMCID: PMC10498267.

106. Lu RC, She B, Gao WT, Ji YH, Xu DD, Wang QS, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. World J Gastroenterol. 2019 Aug 28;25(32):4682-4695. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4682. PMID: 31528094; PMCID: PMC6718031.

107. Ahn SY, Lee JM, Joo I, Lee ES, Lee SJ, Cheon GJ, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MR and (18)F-FDG PET/CT. Abdom Imaging. 2015 Apr;40(4):843-51. doi: 10.1007/s00261-014-

0256-0. PMID: 25253426.

108. Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A, et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2001 Jun;96(6):1877-80. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03888.x. PMID: 11419843.

109. Lee JW, Yun M, Cho A, Han KH, Kim DY, Lee SM, et al. The predictive value of metabolic tumor volume on FDG PET/CT for transarterial chemoembolization and transarterial chemotherapy infusion in hepatocellular carcinoma patients without extrahepatic metastasis. Ann Nucl Med. 2015 Jun;29(5):400-8. doi: 10.1007/s12149-015-0956-8. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25652647.

110. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. Hepatology. 2001 May;33(5):1029-35. doi: 10.1053/jhep.2001.23912. PMID: 11343227.

111. Park JC, Park JG, Jung GS, Kang H, Jun S. Usefulness of 18F-FDG PET/CT and Multiphase CT in the Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma. Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. 2020 Nov;81(6):1424-1435. doi: 10.3348/jksr.2019.0154. Epub 2020 Nov 30. PMID: 36237710; PMCID: PMC9431843.

112. Luk WH, Au-Yeung AW, Loke TK. Imaging patterns of liver uptakes on PET scan: pearls and pitfalls. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2013;16(2):75-81. doi: 10.5603/NMR.2013.0039. PMID: 24068637.

113. Lee JW, Kim SK, Lee SM, Moon SH, Kim TS. Detection of hepatic metastases using dual-time-point FDG PET/CT scans in patients with colorectal cancer. Mol Imaging Biol. 2011 Jun;13(3):565-572. doi: 10.1007/s11307-010-0394-x. PMID: 20683670.

114. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M, et al. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. Mol Imaging Biol. 2008 Nov-Dec;10(6):335-40. doi: 10.1007/s11307-008-0159-y. Epub 2008 Aug 16. PMID: 18709509.

115. Boanova LG, Altmayer S, Watte G, Raupp AA, Francisco MZ, De Oliveira GS, et al. Detection of Liver Lesions in Colorectal Cancer Patients Using 18F-FDG PET/CT Dual-Time-Point Scan Imaging. Cancers (Basel). 2023 Nov 14;15(22):5403. doi: 10.3390/cancers15225403. PMID: 38001662; PMCID: PMC10670707.

116. Oksuzoglu K, Ones T, Ozguven S, Inanir S, Turoglu HT, Bozkurtlar E, et al. Change in standardized uptake values in delayed 18F-FDG positron emission tomography images in hepatocellular carcinoma. Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(42):e12817. doi: 10.1097/MD.0000000000012817. PMID: 30334977; PMCID: PMC6211921.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/300	
	PROTOKOL ADI	İzole Karaciğer Kitlelerinde F-18 FDG PET/BT'nin Tanısal Değeri ve Geç Görüntülemenin Tanısal Doğruluğa Katkısı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Oku KORKMAZ KARA	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:20/37**		**Tarih:02.12.2024**
	Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Oku KORKMAZ KARA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Aygün ASLAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakıncа bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvanı/Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Semiz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekanik	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile İlişki
**Toplantıda Bulunma