

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON(TAKE) VE
RADYOEMBOLİZASYON(TARE) YAPILAN HASTALARDA
TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE F18-FLOROTİMİDİN
PET/BT'NİN YERİ**

Dr. Demet NAK

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK

ANKARA

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNTRAARTERİYEL KEMOEMBOLİZASYON(TAKE) VE
RADYOEMBOLİZASYON(TARE) YAPILAN HASTALARDA
TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE F18-FLOROTİMİDİN
PET/BT’NİN YERİ**

Dr. Demet NAK

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK

ANKARA

2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : DR.DEMET NAK

Anabilim/Bilim Dalı : NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı : PROF.DR.N.ÖZLEM KÜÇÜK

Sınav tarihi:

05 / 03 / 2020

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: İntraarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve Radyoembolizasyon (TARE) yapılan hastalarda tedavi yanıtını öngörmede F18-Florotimidin PET/BT'nin yeri

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne☐ Reddine☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK

Jüri Başkanı

A.Ü.T.F.Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Çiğdem SOYDAL

Jüri Üyesi

A.Ü.T.F.Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Elif ÖZDEMİR

Jüri Üyesi

Y.B.Ü.T.F.Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın başından sonuna kadar olan tüm aşamalarda bilgi, birikim ve deneyimleri ile yol gösterici ve öğretici olan başta tez danışmanı hocam sayın Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK olmak üzere, sayın Prof.Dr.K.Metin KIR, Doç.Dr.Elgin ÖZKAN, Doç.Dr.Çiğdem SOYDAL ve Öğr.Gör.Dr.Mine ARAZ'a,

Destekleri ile çalışmayı güçlendiren başta sayın Prof.Dr.M.Sadık BİLGİÇ ve Prof.Dr.G.Ayşe ERDEN, Prof.Dr.M.İlhan ERDEN, Öğr.Gör.Dr.Didem KURU ÖZ ve Öğr.Gör.Dr.Emre Can ÇELEBİOĞLU olmak üzere Radyoloji Anabilim Dalı hekimlerine,

Asistan arkadaşlarım Dr.Pınar AKKUŞ, Dr.H.Muhammet BALTACIOĞLU ve Dr.Burak DEMİR'e,

Tezimin yürütülmesinde destek ve fedakarlıklarını esirgemeyen tüm Nükleer Tıp çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr.Demet NAK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Tümörlerinin Tedavisinde Uygulanan Lokal Ablatif Tedaviler.....	3
2.1.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA).....	3
2.1.2. Kriyoablasyon	4
2.1.3. Mikrodalga Ablasyon(MWA).....	4
2.1.4. Irreversible Elektroporasyon(IRE).....	5
2.1.5. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE).....	7
2.1.6. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)	8
2.1.6.1. TARE Tedavisinde Kullanılan Radyoizotoplar.....	9
2.1.6.1.1. İyot131-işaretli iyodinize yağ (¹³¹ I-Lipiodol).....	9
2.1.6.1.2. Rhenium188(¹⁸⁸ Re)- 4-hexadecyl-1, 2, 9, 9-tetramethyl-4, 7-diaza-1, 10-decanethiol (HDD) İşaretli İyodinize Yağlar	9
2.1.6.1.3. Milican/Holmium166-Mikroküreler (HoMS)	10
2.1.6.1.4. Yttrium-90	10
2.2. Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme.....	14
2.2.1. Pet Görüntülemeye Kullanılan Radyonüklid Ajanlar	16
2.2.1.1. F18-Florodeoksiglukoz(¹⁸ F-FDG).....	16
2.2.1.2. C11-asetat	17
2.2.1.3. C11- ve F18-choline	18
2.2.1.4. 9-(4- ¹⁸ F-Fluoro-3-hydroxymethylbutyl) guanine (¹⁸ F-FHBG).....	18
2.2.1.5. Ga68-Prostat Spesifik Membran antijeni (⁶⁸ Ga-PSMA)	19
2.2.1.6. 2-[¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-galactose(FDGal).....	19

2.2.1.7. Ga68- DOTA- İşaretli Peptid Reseptör Görüntüleme	19
2.2.1.8. 3'-deoksi-[18F]-3'-florotimidin (¹⁸ F-FLT).....	19
2.2.1.8.1. ¹⁸ F-FLT Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	21
2.2.1.8.2. ¹⁸ F-FLT Kalite Kontrolü.....	21
2.2.1.8.3. ¹⁸ F-FLT Fizyolojik Tutulum Alanları.....	22
2.2.1.8.4. FLT Radyasyon Dozimetrisi	22
3. YÖNTEM VE GEREÇ	24
3.1. Hasta Grubu	24
3.2. ¹⁸ F-FLT PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	25
3.3. ¹⁸ F-FDG PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	26
3.4. PET/MR, Dinamik karaciğer MR ve BT Çekim Teknikleri	26
3.5. İstatistik Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	47
ÖZET.....	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DEB-TAKE	İlaç salınımı yapan embolizan partiküller ile TAKE işlemi
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer criteria
¹⁸F-FDG	F18-florodeoksiglukoz
¹⁸F-FHBG	9–(4– ¹⁸ F-Fluoro-3-hydroxymethylbutyl) guanine
¹⁸F-FLT	F18-florotimidin
⁶⁸Ga-SSR	⁶⁸ Ga-işaretili somatostatin reseptör
HDD	4-hexadecyl-1, 2, 9, 9-tetramethyl-4, 7-diaza-1, 10-decanethiol
¹⁶⁶Ho	Holmium-166
HPLC	High-performance liquid chromatography
HSK	Hepatoselüler Karsinom
IRE	İrreversible Elektroporasyon
KT	Kemoterapi
LRT	Lokal ablatif tedavi
mRECIST 1.1	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1
MR	Manyetik Rezonans görüntüleme
MWA	Mikrodalga ablasyon
NET	Nöroendokrin tümör
ort.	ortalama
PFS	Progresyonsuz sağkalım

PRS	Post-radioembolizasyon sendromu
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı/Tomografi
PET/MR	Pozitron Emisyon Tomografi/Manyetik Rezonans
PVT	Portal ven trombozu
QMA	Quaternary ammonium anion exchange
¹⁸⁸Re	Rhenium188
RFA	Radyofrekans Ablasyon
RILD	Radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığı
RT	Radyoterapi
TAKE	Transarteriyel kemoembolizasyon
TARE	Transarteriyel radyoembolizasyon
^{99m}Tc-MAA	Technetium-99m işaretli makroagregat albumin
US	Ultrason görüntüleme
WHO	World Health Organization
⁹⁰Y	Yittrium90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ^{18}F -FLT bileşiğinin kimyasal formülü.....	21
---	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. QuiremSpheres®, TheraSphere® ve SIR-Spheres® mikrokürelerin özellikleri.....	13
Tablo 2.2. Anatomik yanıt kriterleri.....	14
Tablo 2.3. Tümör canlılığı ve dansitesine dayanan yanıt kriterleri.....	15
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hasta özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Görüntüleme ve sağkalım özellikleri	32
Tablo 4.3. TARE sonrası yapılan görüntüleme ve tedavi yanıtı değerlendirmeleri.....	32
Tablo 4.4. Δ SUV değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları.....	34
Tablo 4.5. İzometabolik tümörlerin Δ SUV _{peak} değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişkinin saçılım grafikleri	36
Tablo 4.6. Farklı hastalık seyrine sahip hastaların ^{18}F -FLT PET/BT Δ SUV ve cTLG değerleri	37

1. GİRİŞ

Karaciğer hem metastazların hem de hepatoselüler karsinom(HSK) ile kolanjiyoselüler kanser gibi primer malignitelerin sık görüldüğü bir organdır. Metastazlar en sık karaciğer malignitesi iken; karaciğere en sık metastaz yapan tümörler kolorektal kanser, meme kanseri ve nöroendokrin tümörlerdir. En sık primer karaciğer tümörü olan HSK, dünyada kanserlerin altıncı, kanser-ilişkili ölümlerin üçüncü sık nedenidir (1,2). Karaciğer tutulumu sağkalım üzerinde etkili olduğundan tümör rezeksiyonu ve transplantasyon gibi küratif cerrahi uygulamalar, adjuvan kemoterapi ile birlikte veya tek başına, maksimum sağkalım avantajı sağladığından ilk seçenek tedavidir. Ancak hastaların çoğuna tanı anında veya tümör nüksünde klinik durumlarının uygun olmaması, vasküler invazyon, yaygın hastalık gibi ileri evre hastalık ile başvurdıklarından cerrahi uygulanamaz (2,3). Bu hastalarda lokal ablatif (LRT) uygulamalar, minimal invaziv yöntemle etkin ve güvenli tedavi sağlayabilir. Uygulanan LRT'lerin yanıtlarının değerlendirilmesinde morfolojik yöntemlerden Manyetik Rezonans(MR) ve Bilgisayarlı Tomografi(BT) gibi görüntülemelere başvurulurken metabolik yöntemlerden Pozitron Emisyon Tomografi(PET)/BT veya PET/MR gibi yöntemlere başvurulur.

2. GENEL BİLGİLER

Cerrahi tedaviye uygun olmayan karaciğer tümörlerinin tedavisinde küratif, adjuvan veya palyatif amaçlı başvurulmuş görüntü rehberli lokal ablatif yöntemler olan perkutan ablatif yöntemler: radyofrekans ablasyon(RFA), mikrodalga ablasyon(MWA), kriyoablasyon ve irreversible elektroporasyon (IRE); endovasküler transarteriyel kemoembolizasyon(TAKE), transarteriyel embolizasyon(TAE) ve transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)'dir (4-12). Cerrahiye uygun olmayan HSK'lı hastaların sistemik ajanlarla tedavileri, sorafenib vb., sınırlı etkiye sahip olup ileri evre veya metastatik hastalık durumunda kullanılmaktadır (6). Unrezekeable ve metastatik olmayan HSK'lı hastalarda TARE ve TAKE'nin benzer başarıya ve düşük toksisiteye sahip olduğu bildirilmiştir (7-10). Milan kriterleri dışında kalan HSK'lı hastalarda TARE ve TAKE tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalığın transplant kriterlerine uygun hale gelecek şekilde küçülmesinde TARE'nin TAKE'ye üstün olduğu bildirilmiştir(11). Malign vasküler invazyonu olan ileri evre HSK'da transplantasyon için dışlama kriteridir. Zaten zarar görmüş karaciğer parankiminin kan akımını ileri bozulmaya yol açabileceğinden invazyon varlığı embolik tedaviler için de rölatif kontrendikasyondur. Bununla birlikte TARE makroembolik bir tedavi olmadığından uygulanan hastalarda sağkalım avantajı bildirilmiştir (12). İkinci sıklıkta izlenen primer karaciğer tümör olan kolanjiokarsinomda kemoterapi rejimleri sınırlı sağkalım avantajı sağlar. Bu hastaların tedavisinde, özellikle performans durumu iyi, tümör yükü az, periferik tümör tipi olanlarda, TARE'nin uzun dönem sağ kalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (13-16).

Karaciğerde metastazların primer tümörlerden daha sık görülmesi, hem portal ven hem de hepatik arterden kanlanıyor olması ile birlikte penetrasyonun fenestralı kapillerler ve karaciğer sinüzoidlerinden kolayca yapılıyor olması ile açıklanır(16). Metastatik(Sekonder) karaciğer tümörlerinin tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve/veya sistemik kemoterapi yer alır. Sistemik tedavilere uygun olmayan veya kemorefrakter hale gelen hastaların kurtarma tedavisinde lokal ablatif yöntemlere başvurulur.

Karaciğere en sık metastaz yapan kolorektal kanserlerin kemoterarefrakter vakalarının TARE ile 'kurtarma' tedavisinde, TARE ve TAKE'nin etkin ve güvenli

olduğu, tek başına KT grubuyla karşılaştırıldığında uzamış sağkalım yönünde trend izlenmiştir(17). Kolon tümörü olan hastaların %50'sinde tanı anı veya hastalığı süresinde karaciğer metastazı gelişir(18). TARE'nin KT ile kombinasyonunun değerlendirildiği karaciğere sınırlı metastazı olan bir çalışmada, kombinasyon grubunun tümör yanıt oranının daha iyi olduğu, progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğu sağkalım oranlarının benzer olduğu ve güvenli olduğu bildirilmiştir(17-19).

Tümör yerleşimi ve gradeine bağlı olmakla birlikte nöroendokrin tümörlü (NET) hastaların %95'inde karaciğer metastazı gelişir. NET karaciğer metastazları klasik olarak hipervasküler olarak tanımlanır(21). Bu nedenle intraarteriyel tedavilere yanıtlarının iyi olacağı belirtilir. Düşük grade NET'lerin fonksiyonel görüntülenmesinde ⁶⁸Ga-işaretili somatostatin reseptör (⁶⁸Ga-SSR) ile PET görüntüleme kullanılır. ¹⁸F-FDG'nin bu tümörlerde kullanımı nöroendokrin karsinom ve kötü diferansiye NET'lerle sınırlıdır (22). Unrezektable metastatik NET'lerin TARE ile toksisitenin az olup tedavi yanıt oranlarının çok iyi ve uzun erimli olduğu, sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (23).

2.1. Karaciğer Tümörlerinin Tedavisinde Uygulanan Lokal Ablatif Tedaviler

2.1.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

RFA, Cerrahi veya nakil yapılamayan HSK ve karaciğer metastazı olan hastaların tedavisinde uygulanan bir tedavidir. Diğer cerrahi dışı tedavilerin(TARE, TAKE) aksine RFA'nın amacı ablasyondur. RFA, hedef dokuda alternatif elektrik alanı meydana getiren kapalı bir dolaşım döngüsü oluşturur. Çıkan iyonik ajitasyon koagülasyon nekrozu ile hücre ölümüne yol açan ısı meydana getirir. Tümör yıkımından emin olmak için kitle 50°C-100°C sıcaklıkta 4-5 dakika uygulama gerekir(24,25). Büyük boyutlu tümörlerde birden fazla ablasyon uygulanması gerekir ancak bu durumda da elektrotların yerleştirilmesinde yapılan hatadan kaynaklanan yetersiz tümör yıkımı ve lokal nüks olasılığı mevcuttur. Yetersiz tümör ablasyonunun diğer nedenleri; heterojen doku yapısı (fibrozis, kalsifikasyon vb.), tümör komşuluğunda dokuyu soğutarak hedeflenen sıcaklığı azaltan 'soğutucu' olarak da

bilinen kan akımı varlığıdır. RFA, bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında, ultrason, BT veya MR rehberliğinde uygulanabilir. RFA'nın major komplikasyon riski azdır. Literatürde bildirilen komplikasyon oranları %2.2 ile %9.5 arasında değişmektedir. Ekstrahepatik komplikasyon oranı da çok nadirdir (24-27).

2.1.2. Kriyoablasyon

Kriyoablasyon, HSK ve karaciğer metastazlarında kullanılabilen bir tekniktir. Kriyoablasyonda, probdan yüksek basınçlı argon gazı geçirilerek metalin hızlı bir şekilde soğutulması sağlanır, prob soğudukça çevre dokular da soğur. Sonrasında probdan helyum gazı geçirilerek prob ısıtılır komşu dokuların erimesi sağlanır. Başlangıçtaki soğuma hücre içi buz kristalleri oluşumuna bu da hücre membranı hasarı ve ölüme yol açar. Daha büyük buz kristalleri yavaş erime sırasında da oluşur bu da kesme etkisi ve ek hücre ölümü oluşturur. Tümörü besleyen küçük kan damarlarında buz kristalleri oluşarak iskemiye yol açar (28). Diğer ablasyon yöntemlerinde olduğu gibi kriyoablasyon, BT, MR veya US rehberinde perkutan veya laparoskopik olarak uygulanabilir. Kriyoablasyon böbrek ve kemik lezyonlarında sık kullanılsa da karaciğer lezyonlarında kullanımı ve yararı kısıtlıdır. Kriyoablasyonun dezavantajları; birden fazla kriyoprob ihtiyacı ile sonuçlanan değişken ablasyon boyutu, hepatik damarlarının 'soğutucu' etkisi nedeniyle probun soğutma etkisinin azalması ve major komplikasyon riskidir. Kriyo ablasyonun diğer ablasyon tekniklerine avantajı ise BT ve US rehberliğinde yapılan işlem sırasında buz topunun görülebilmesi sayesinde işlem sırasında düzenlemeye izin vermesidir. Kriyoablasyona özgü komplikasyon olan "kriyoşok", sitokin salınımına bağlı olarak ateş, taşikardi, ve takipne ile karakterize sistemik bir sendromdur. Kriyoablasyon ile karaciğerde komplikasyon gelişme riski RFA'dan yüksektir (28,29).

2.1.3. Mikrodalga Ablasyon(MWA)

MWA, özellikle cerrahiye aday olmayan karaciğer tümürlü hastalar için geliştirilmiş bir yöntemdir. RFA'dan daha büyük tümörlerde kullanılmaktadır. MWA' da, lezyondaki polar moleküllerin (tipik olarak su molekülleri) hızlı sıralamasını tetiklemek üzere yüksek frekanslı titreşen elektromagnetik alan

oluşturulur. Bu sayede artmış kinetik enerji ve sonrasında dokuda ısınma sağlanır. Tümör gibi su konsantrasyonu yüksek olan dokular, mikrodalga ısıtmaya çok duyarlıdır. MWA bir ya da birden fazla anten proba uygulanabilir. Çoklu uygulamada yakın yerleşimli problemler elektrik ve termal sinerji sağlar, problemlere RFA'dan farklı olarak eşzamanlı güç verilebilir. MWA, RFA'dan daha yüksek sıcaklıkları (150 °C'den büyük) daha hızlı oluşturabilir. MWA, kömürleşmiş ve kurumuş dokularda ısıyı arttırmada daha etkindir bu da daha geniş ablasyon sınırı sağlar. MWA 'soğutucu' fenomene RFA kadar duyarlı olmadığından vasküler yapılardan zengin karaciğerin tedavisinde avantaj sağlar. Ablasyon süresi 2-5 dakika gibi kısa süreli olduğundan genel etkinlik artarken anestezi süresi kısadır. Bu özellikleri nedeniyle umut vaat etse de, ısıya duyarlılığı arttıran kalın kabloları nedeniyle güvenli mikrodalga gücünün RFA'ya göre daha zor oluşturulması, oluşturulan ablasyon alanlarının ölçü ve şeklinin belirsiz olması gibi dezavantajları da vardır. RFA gibi MWA da BT ve US rehberliğinde yapılabilir(30,31)

2.1.4. Irreversible Elektroporasyon(IRE)

IRE, termal olmayan bir ablasyon tekniği olup karaciğer, pankreas, böbrek ve akciğer ablasyonunda kullanılmaktadır. IRE'de çoklu elektrodlarla ile mikro- ile mili-saniyeler süren yüksek voltajlı doğru akım pulsları uygulanır. Tekrarlanan elektrik akımları ile başlangıçta geri dönüşümlü olan ancak bir süre sonra hücreyi apoptoza götüren geri dönüşümsüz hasar oluşur. Simulasyon uygulaması sonrasında yapılacak tedavi ile düzgün kenarlı ve yakın dokulara görece az zarar veren sınırları net ablasyon uygulanır. IRE'de ablasyon için termal yöntemler kullanılmadığından komşu doku mimarisi korunur. Kısa ablasyon süresi ve yakın dokulara minimal hasar özelliği ile IRE kan damarlarına ve safra yollarına yakın yerleşimli olup hassas uygulama gerektiren tümörlerin ablasyonunda, 'soğutucu' etkiye de maruz kalmadığından, uygun bir seçenektir. Bununla birlikte çok sayıda paralel prob, işlemin maliyetini ve karmaşıklığında belirgin artışa yol açar. IRE 'nin diğer dezavantajları ablasyon alanında tedaviye ikincil değişikliklerinin ultrasonda birkaç dakika sonra görünür hale gelmesi, işlem sırasında verilen akımla kas spazmı ve aritmiye yol açacağından paralizik ajanlarla genel anestezi gerektirmesidir. Bu risklerin azaltılması için IRE jeneratörü EKG ile tetiklenen cihaza bağlanıp akımlar

hedef alana kardiyak refrakter dönemde gönderilir. IRE'nin güvenilirlik ve etkinliğini araştıran sistematik bir derlemede, komplikasyon oranı %16 olarak bildirilmiştir. Karaciğer tedavilerinde mortalite izlenmezken pankreas tümörlerinde IRE sonrası ölüm olduğu, raporlanmıştır(32,33)

Tedavi başarısında kullanılacak ablasyon tipinin doğru seçimi önemli yer tutar. Küçük hepatik tümörlerde RFA güvenilir ve etkin iken daha büyük tümörlerde ve vasküler yapılara komşu tümörlerde etkinliği azdır. Buna karşın, büyük tümörlerde MWA'nın daha etkin olduğu ve 'soğutucu' etkisinden daha az etkilendiği bildirilmiştir. Kriyoablasyon komplikasyonları nedeniyle hepatik tümörlerde kullanımından sakınılmış olsa da daha küçük problemlerin geliştirilmesi sayesinde günümüzde güvenle uygulanmaktadır. IRE'nin kan damarı ve safra kanalı gibi hassas yapılara komşu HSK ve metastatik lezyonlarda güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Görüntü rehberli diğer LRT teknikleri perkutan intraarteriyel tedaviler olan TAKE ve TARE'dir. TAKE ve TARE gibi intrarteriyel tedaviler karaciğerin çift kanlanma yapısından-hepatik arter ve portal venden- faydalanılarak uygulanır. Kanser hücreleri esas olarak hepatik arterden kanlanır. Karaciğerin sahip olduğu özel vasküler yapı sayesinde sitotoksik tedaviler hepatik arter yoluyla tümör hücrelerinin kapiller damarlarına taşınırken normal hepatositlerin maruziyeti sınırlanır. Bu sayede çevre karaciğer dokusuna çok düşük doz uygulanırken hepatik tümörlere çok yüksek dozda radyasyon selektif olarak verilebilir. Radyoembolizasyon ve kemoembolizasyon hepatik arter yoluyla uygulanır. Gastrointestinal sistem başta olmak üzere hedef karaciğer dokusu dışındaki organ ve yapılara sitotoksik uygulama ve olası komplikasyonların önüne geçmek için tedavi öncesinde uygulama yapılacak vasküler yapı dışındaki damarlara koilizasyon uygulanır (33-36).

Tedavi öncesinde tüm hastalara hastalık yaygınlığının değerlendirmek üzere öykü, laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarını içeren bir değerlendirme yapılır. Tedavi planlama ve TARE sonrası yanıt değerlendirme yapılabilmesi için tedavi öncesi kesitsel görüntüleme yapılması gereklidir. Tekrarlanan tedavilerde tüm işlemler tekrarlanmaz.

Tüm hastalar kemo- ve radyo-embolizasyona uygunluk açısından girişimsel radyoloji, hepatoloji, tıbbi, cerrahi ve radyasyon onkolojisi, transplant cerrahisi ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.

2.1.5. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

Kemoembolizasyon, tümörü besleyen ve oksijen sağlayan arteriyel desteğin yavaşlatılması veya durdurulması amacıyla transarteriyel yol ile tümör arterlerine kemoterapötik enjeksiyonuna dayanan bir lokal bir tedavi tekniğidir Primer karaciğer tümörlerinde özellikle transplantasyona köprü veya evre küçültücü amaçla, metastatik karaciğer tümörlerinde ise tedavi, rezeksiyon için evre küçültme veya palyatif amaçla kullanılabilir (38-40). Kreatinin, INR, total bilirubin, ensefalopati ve asit varlığı gibi karaciğer fonksiyonu kriterlerine dayanan Child-Pugh, MELD, MELDNa skorları tedaviye uygun olan hastalarda uygulanabilir. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ve European Association for the Study of the Liver (EASL) rehberlerine göre Intermediate Evre (Evre B) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru sıfır olan, Rezeksiyon veya transplantasyona uygun olmayan, Child Pugh Skoru B olan hastalar TAKE'ye uygun kabul edilir. Beklenen yaşam süresi kısa olan, kemoterapötikler için kontrendikasyon oluşturan kalp veya böbrek yetmezliği ve lökopenisi olan, ekstrahepatik metastazı, malign asiti, son dönem sirozu, ensefalopatisi, sarılığı, MR veya BT'de hipovasküler tümörü, biliyer tıkanıklığı veya total bilirubin değeri 3 mg/dL'nin üzerinde, tedavi sonrası karaciğer yetmezliği riski yükselten ana portal ven trombozu (PVT) ve aktif alkol kullanımı olan hastalar TAKE'ye uygun kabul edilmez (41-43). Genel olarak her uygulamada karaciğer hacminin %50'sinden fazla olmamak üzere kemoembolizasyon uygulanır. HSK'lar kan akımlarını hepatik arterden aldıklarından, TAKE tümörden etkilenmemiş karaciğer parankiminde anlamlı hasara neden olmaz. Embolize edilecek karaciğer parankimini besleyen kollateral dolaşımı yeterli olan hastalarda PVT palyatif TAKE için kontrendikasyon kabul edilmez. TAKE sonrası %5-10 hastada en sık karaciğer yetmezliği olmak üzere, ölüm, apse, tümör rüptürü, kolesistit, biloma, kalıcı safrayolu tıkanıklığı, arteriyel diseksiyon, pulmoner emboli, gastrointestinal sistem vb. hedef dışı organ hasarı ve kanama gibi major

komplikasyonlar gelişir (40-44). İlaç salımı yapan embolizan partiküller(DEB-TAKE) ile veya aktif KT maddesi ve embolizan partiküllerin ayrı ajanlar olarak uygulandığı (klasik TAKE) kemoembolizasyon yöntemleri mevcuttur. Klasik TAKE’de lipoidollü kontrastlı ajan, bir kemoterapötik ve bir embolizan ajan mevcut iken DEB-TAKE’ de yavaş KT salınım yapan rezin tanecikler mevcuttur. Hipervasküler tümörlerin tedavisinde Doksorubisin kullanılır (43-46). TAKE bilinçli sedasyon altında ve intravenöz sıvı hidrasyonu ile uygulanır. Tedavi sonrası TAKE alanında nekroz gelişip apse oluşumuna yol açabileceğinden antibiyotik profilaksisi yapılması önerilir(48).

2.1.6. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)

TARE, multifokal veya karaciğere sınırlı yaygın hastalığı olan, primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılan lokal ablatif bir tedavidir. Perfüzyon ihtiyacının %75’ten fazlasını portal venden alan normal hepatositlerin aksine HSK’lar kan ihtiyaçlarının çoğunu hepatik arterlerden alır. 3 mm’ den büyük karaciğer metastazları bile kan akımlarının %80-100’ünü portal venöz dolaşım yerine hepatik arterlerden alır. Ayrıca metastatik lezyonların çevresinde yerleşimli kan damarlarının yoğunluğu normal karaciğer dokusunun üç katı kadar olduğundan verilen kürelerin çok büyük kısmı normal karaciğere değil tümöre ulaşır (34,49) Hepatositlerin radyasyon toleransı çok düşük olduğundan ve tümörü öldürmek için yüksek doz radyasyon uygulanması gerektiğinden, özellikle multiple diffüz lezyonu olan hastalarda, external-beam RT ve yoğunluk modülasyonlu RT gibi ileri radyoterapi yaklaşımları kullanılamaz. TARE, karaciğer ve tümörlerin sahip olduğu kanlanma yapısı sayesinde sağlıklı karaciğere zarar vermeden tümöre yüksek dozda radyasyon ulaştırdığından güvenli ve etkin bir tedavidir. TARE, primer karaciğer tümörlerinin rezeksiyonu ve nakil öncesinde progresyonu geciktirici, köprü(bridging) veya evre küçültücü(downstaging) olmak üzere hastalığı cerrahiye uygun hale getirmek üzere neoadjuvan olarak veya metastatik karaciğer tümörlerinin palyatif tedavisinde verilebilir. TARE, hastalık kontrolünü sağlarken cerrahi öncesinde operasyon sonrası kalacak olan ‘remnant’karaciğer dokusunun hipertrofiye uğramasını, makrovasküler invazyonu olan hastaların tedavisini ve tek segmentte yerleşimli tümörlerin primer/definitif

tedavisini de sağlar (50). TARE, transarteriyel tekniklerle yüksek fokal radyasyon dozu vermek uygulanmak üzere radyoizotop yüklü mikron-boyutlu embolik parçacıkların enjeksiyonu olarak tanımlananır. TAKE ve TARE'nin progresyona kadar geçen süre, toksisite ve sağkalım açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda TARE' nin TAKE' ye benzer ya da üstün olduğu bildirilmiştir (39,40,51,52)

2.1.6.1. TARE Tedavisinde Kullanılan Radyoizotoplar

2.1.6.1.1. İyot¹³¹-işaretli iyodinize yağ (¹³¹I-Lipiodol)

¹³¹I, beta ve gamma saçılımı yapan bir radyonüklid olup yarıömrü 8 gündür. ¹³¹I-Lipiodol, Lipiodolün iyot kısmının ¹³¹I radyonüklidi ile yer değiştirmesi ile elde edilir. Özellikle HSK tedavisinde kullanılır. Tiroid bezi ¹³¹I toksisitesine maruz kalabileceğinden toksisiteyi en aza indirmek için tedavi öncesi ve sonrasında tiroid bezi bloke edilir. ¹³¹I, idrarla atıldığından hastanın radyoaktivite güvenliği önlemi olarak tedavi sonrasında yaklaşık altı gün yatırılması gerekir. ¹³¹I-Lipiodol kullanımının TAKE ile karşılaştırıldığı randomize prospektif bir çalışmada, 6 ay, 1, 2. 3 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları ¹³¹I-Lipiodol TARE kolunda, sırasıyla, %69, %38, %22, %14 ve %10, TAKE kolunda, sırasıyla, %66, %42, %22, %3 ve %0 olarak saptanmıştır. ¹³¹I -Lipiodol kolunda ve kemoembolizasyon kolunda, sırasıyla, tam yanıt 1 ve 0 hastada, kısmi yanıt 15 ve 16 hastada görülmüştür. ¹³¹I-Lipiodol kolunda yan etki insidansı TAKE kolundan düşük olarak saptanmıştır(53).

2.1.6.1.2. Rhenium¹⁸⁸(¹⁸⁸Re)- 4-hexadecyl-1, 2, 9, 9-tetramethyl-4, 7-diaza-1, 10-decanethiol (HDD) İşaretli İyodinize Yağlar

Tungsten-188 (¹⁸⁸W-¹⁸⁸Re) jeneratöründen elde edilen ¹⁸⁸Re'un yarıömrü görece kısa (16.9 saat) olup yüksek beta enerjisi (maximum: 2.1 MeV) ve düşük gamma enerji (155 keV) saçılımı yapar. Uygulanan ¹⁸⁸Re-HDD iyodinize yağ(lipiodol) dozu, test dozunda radyokonjugatın transarteriyel olarak verilmesi ile hesaplanan kritik organlarda absorbe edilen radyasyon dozuna göre hesaplanır. Ciddi yan etki insidansı düşüktür. Yarıömrü görece kısa (16.9 saat) olduğundan uzun süreli

izolasyon gerekmez. ^{188}Re -HDD ile işaretli Iodinize yağ ile inoperable HSK'lı hastalarda TARE tedavisi ile 18 ay rekürrensiz sağkalım bildirilmiştir (54).

2.1.6.1.3. Milican/Holmium166-Mikroküreler (HoMS)

Holmium166(^{166}Ho), kitinden elde edilen Chitosan ile kompleks halinde kullanılır. Chitosan asidik ortamda sıvılaşır bazik ortamda jel haline gelme özelliği olup, jel formun embolik etkisi vardır. Hem tedavide kullanılan beta saçılımı hem de görüntülemeye kullanılan gamma saçılımı yapar. HoMS ile TARE tedavisinde ^{166}Ho 'un bazik ortamda jel formuna gelebilme-embolik etki- özelliğinden faydalanılır. Holmium/chitosan kompleksi TARE tedavi etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda HSK'ların tedavisinde etkin olduğu; yanıt ve sağkalım oranlarının iyi olduğu bildirilmiştir (55). ^{166}Ho mikrokürelerin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir

^{131}I -Lipiodol, $^{166}\text{HoMS}$ ve ^{188}Re -HDD ile TARE tedavileri araştırma aşamasında olup sınırlı sayıda merkezde ve ülkede kullanılmaktadır. TARE tedavisinde en sık kullanılan radyoizotop ^{90}Y işaretli mikrokürelerdir. Ülkemizde kullanım ruhsatı bulunan ^{90}Y işaretli TARE ajanları cam ve rezin mikrokürelerdir.

2.1.6.1.4. Yttrium-90

^{90}Y , radyoembolizasyonda en sık kullanılan radyoizotoptur. Saf beta saçılımı yapar, yarıömrü 64.2 saattir, stabil element Zirconium-90'a bozunur, doku penetrasyonu 2.5 ila 11mm aralığındadır. Cam(TheraSphere) ve rezin(SIRSpheres) mikroküre olmak üzere iki formu bulunan ^{90}Y işaretli mikroküreler ile primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisi verilebilmektedir.

TheraSphere® (MDS Nordion, Ottawa, Canada): biyobozunuma uğramayan cam mikrosferlerden oluşur. 1999'da FDA tarafından transplantasyona köprü amaçlı olarak kullanımı ruhsatlanmış olup sonrasında PVT'li HSK hastalarında kullanımı da onaylanmıştır

SIR-Spheres® (Sirtex, Lane Cove, Australia) biyobozunuma uğrayan rezin mikrokürelerden oluşur. Kürelerin boyutu TheraSphere®’den biraz daha büyük ve yoğunlukları daha az olduğundan embolik etkileri daha fazladır (34,56-59)

TheraSphere® ve SIR-Spheres® mikrokürelerin özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Arteriyel varyasyon olasılığı ve hepatik tümörlerin arteriovenöz şant yapabilme özelliği olduğundan tüm hastalara TARE tedavisi öncesi mezenterik anjiyografi yapılmalıdır. Mezenterik anjiyografi, hastaya özgü anatomiye uygun tedavi planının şekillendirilmesinde ve hedef dışı organlara olası kaçığın değerlendirilmesini sağlar. Aynı seansta karaciğer dışı organların aberan damarları embolize edilerek şant oranı azaltılabilir. Gastrointestinal sisteme mikroküre birikimi ile ciddi ve tedavisi güç ülser oluşumuna sebep olan hepatoenterik akım riskini en aza indirmenin güvenli ve etkin bir yolu olduğundan gastroduodenal ve sağ gastrik arterin profilaktik embolizasyonunun yapılması önerilir. Tanısal anjiyografide tümör veya tümörlere kan akımının tanımlanması tam yapılmalıdır, tümörün kan akımının yetersiz değerlendirilmesi yetersiz hedefleme ve tedaviye neden olur(58,59). Metastatik tümörlerin aksine HSK’nın anjiyografik özelliklerinden biri karaciğerdeki kapiller yatağı bypasslayan ⁹⁰Y mikrokürelerin akciğerlere kaçarak radyasyon pnömonisi oluşturmaya neden olabilecek direk arteriovenöz şantların varlığıdır. Technetium-99m işaretli makroagregat albumin (^{99m}Tc-MAA) partikül boyutu ⁹⁰Y’ı taklit ettiğinden ikisinin dağılımlarının aynı olacağı düşünülür, splanknik ve pulmoner kaçak değerlendirilmede bu kavramdan yola çıkılarak hastalara tedavi öncesi ^{99m}Tc-MAA ile hepatik arter perfüzyon sintigrafisi çekilir. Bu sintigrafi ile akciğere ve en sık gastrointestinal sistem olmak üzere karaciğere komşu organ ve yapılara kaçak varlığı araştırılır. Gastrointestinal sistemin bazı kesimlerinin karaciğere yakın olması nükleer tıp görüntü bulgularını karıştırabileceğinden anjiyografi sonuçlarının ^{99m}Tc-MAA görüntüsü ile korelasyonunu yapmak önemlidir. Akciğer kaçığı oranı, akciğere verilecek dozun hesaplanmasında ve gerekli değişiklikler yapılarak radyasyon pnömonisi riskini azaltmada kullanılır. Kaçak oranı yüksekse verilen dozda uygun azaltmalar yapılır. (58,59)

TheraSphere® için uygulama yapılacak karaciğer hacmi ve sonrasında gram cinsinden karaciğer kitlesi hesaplanır. Hedef hacme mikrosferlerin uniform dağıldığı düşünülerek doz hesaplanırken; SIR-Spheres® için dozimetre modeli tüm karaciğer infüzyonuna dayanır ve partitasyon, basit ampirik ve vücut yüzey alanı(BSA) yöntemi olmak üzere üç farklı yöntem ile hesaplanıp uygulanabilir (60). TARE tedavisine uygun olan hastalar:

- cerrahi olarak unrezektable HSK, intrahepatik kolanjiokarsinom veya metastaz tanısı almış,
- 18 yaşından büyük
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ≤ 2
- yeterli akciğer fonksiyonu olan,
- yeterli hematolojik değerleri olan,
- böbrek ve karaciğer fonksiyonları olan,
- anjiyografi ve visseral kateterizasyon uygulanabilecek hastalardır.

Tedaviye uygun olan hastalar sıklıkla Child-Pugh skor ≤ 7 olsa da Child-Pugh skorunun > 7 olması kesin kontrendikasyon değildir.

- planlanmış başka bir tedavi varlığı,
- gastrointestinal sisteme önlenemeyen akım varlığı,
- hesaplanan akciğer radyasyon dozunun tek uygulamada 30 Gy'in, tekrarlayan uygulamalarda toplam 50 Gy'in üzerinde olması,
- yaşamı tehdit eden belirgin ekstrahepatik hastalığı varlığı durumunda hastalara TARE uygulanmaz.

Tedaviye uygun bulunan hastalara girişimsel radyoloji ünitesinde floroskopik rehberle tümörün vasküler yapısına ulaşıp aktivite vialı enjekte edilir. Hastalar, tedavi sonrası 4-6.saatte taburcu edilebilir. Gastrointestinal ülser gelişme olasılığı nedeniyle profilaktik proton pompa inhibitörü kullanımı önerilir. Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, ateş, karın ağrısı ve kaşeksi gibi semptomlarla kliniğe yansıyan post-radioembolizasyon sendromu (PRS) küçük partikül boyutu ve mikroembolik

etki nedeniyle radyoembolizasyon sonrası nadir gelişir(58-61). Radyasyonla tetiklenen karaciğer hastalığı (RILD) genellikle TARE sonrası dört ile sekiz hafta arasında gelişir, insidansı %0- %4 arasındadır. Asit ve sarılık artmış ileri karaciğer yetmezliği ile ilişkilidir. Başlangıçta anormal karaciğer fonksiyonu, ileri yaş gibi faktörlerin varlığı ve uygulanan aktivite hastaların RILD riskini etkileyebilir. Tek uygulamada maksimum 150 Gy karaciğer radyasyon dozunun artmış toksisite ile ilişkilendirilmiştir(62). Yüksek akciğer kaçagında oluşabilecek radyasyon pnömonisi restriktif akciğer disfonksiyonu oluşturur, bu durumun önüne geçmek üzere hesaplanan akciğer dozunun tek uygulamada 30 Gy, çoklu uygulamalarda 50 Gy'in altında olması gerekir(63). Damar yaralanması nadirdir ve sıklıkla KT uygulanmış hastalarda damar duvarının fragilitesindeki artışa bağlı olarak gelişir (64).

Tablo 2.1. QuiremSpheres®, TheraSphere® ve SIR-Spheres® mikrokürelerin özellikleri

	QuiremSpheres®	SIR-Spheres®	TheraSphere®
Matrix	PLLA	Resin	Cam
Boyut	30 (15-60) µm	32.5 (20-60) µm	25 (20-30) µm
Yoğunluk	1.4 g/cm ³	1.6 g/cm ³	3.2 g/cm ³
Küre sayısı	33 milyon	33 milyon	4 milyon
Doz başına miktar	600 mg	914 (1370) mg	110 mg
İzotop	Holmium-166	Yttrium-90	Yttrium-90
Üretim	¹⁶⁵ Ho (n, γ)	⁹⁰ Sr / ⁹⁰ Y jeneratörü	⁸⁹ Y (n, γ) ⁹⁰ Y
Yarıömür	26.8 saat	64.0 saat	64.0 saat
Decay ürünü	Erbium-166	Zirconium-90	Zirconium-90
β-max	1.77 MeV 48.7% 1.85 MeV 50.0%	2.28 MeV 99.9%	2.28 MeV 99.9%
γ-ışını	80.57 keV 6.7%		
Doz başına aktivite	2-12 GBq	2 (3) GBq	5 GBq
Görüntüleme	MR/SPECT	PET/Bremsstrahlung	
Test doz	^{99m} Tc-MAA, Ho166	^{99m} Tc-MAA	

2.2. Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme

Tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve oluşabilecek herhangi bir toksisitenin saptanması için klinik, laboratuvar ve radyolojik takip gereklidir. Laboratuvar takipte karaciğer paneli ve tümör belirteçleri kullanılır. Tedavi yanıtının radyolojik takibinde ise metabolik yanıt için Pozitron Emisyon Tomografi(PET)/BT veya PET/MR; anatomik yanıt için kontrastlı BT veya MR kullanılır. BT ve MR’da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla tümördeki anatomik değişiklikler World Health Organization (WHO) ve modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (mRECIST 1.1) rehberlerine göre; kontrastlanan doku ise European Association for the Study of the Liver (EASL) ve Choi rehberlerine göre değerlendirilir(65-69). Bu rehberlerin tedavi yanıtı sınıflamaları Tablo 1 ve Tablo 2’ de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Anatomik yanıt kriterleri

Yanıt kategorisi	WHO	RECIST 1.1
TY	Tüm lezyonların kaybolması	Tüm lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması
PY	Toplam alanın $\geq$ %50 azalması (en uzun çapların en uzun dikey çaplarla çarpımı)	Hedef lezyonların en uzun çapları toplamında $\geq$ %30 azalma
SH	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan
PH	Toplam alanda $>$ %25 artış	Hedef lezyonların en uzun çapları toplamında $>$ %20 ve $\geq$ 5 mm net artış

WHO: World Health Organization, RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors, TY: (Tam yanıt), PY: (Parsiyel yanıt), SH: (Stabil hastalık), PH(Progressif hastalık)

Tablo 2.3. Tümör canlılığı ve dansitesine dayanan yanıt kriterleri

EASL	mRECIST	Choi kriterleri
TY		
Tümör içi tüm arteriyel kanlanmanın kaybolması	Tüm lezyon ve patolojik lenf nodlarının kaybolması	Tüm lezyonların kaybolması
PY		
Arteriyel kontrastlanma olan alanları toplamında $\geq\%50$ azalma (en uzun çapların en uzun dikey çaplarla çarpımı)	Kontrastlanan hedef lezyon çapları toplamında $\geq\%30$ azalma	Hedef lezyonun en uzun çapında $\geq\%10$ azalma veya atenuasyonda(HU) $\geq\%15$ azalma
SH		
PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan
PH		
Arteriyel kontrastlanma olan alanlarında artış veya yeni lezyon gelişmesi	Canlı hedef lezyonları çapları toplamında $\geq\%20$ artış veya yeni lezyon gelişmesi	PY kriterleini karşılanmadan hedef lezyonun en uzun çapında $\geq\%10$ artış olması veya yeni lezyon gelişmesi

EASL: European Association for the Study of Liver, mRECIST: Modified response evaluation criteria in solid tumors, TY: (Tam yanıt), PY: (Parsiyel yanıt), SH: (Stabil hastalık), PH(Progressif hastalık)

Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda yaşamı tehdit edebilecek gereksiz toksisitelerin ve maliyetin önüne geçilmesine ve hastada etkin olabilecek diğer tedavi seçeneklerinin daha erken kullanılmasına olanak sağlar. BT ve MR'de yanıt değerlendirmesi hedef lezyonlarda yukarıda tanımlanan kriterlere göre yapıldığından sadece anatomik, perfüzyon ve dansiteye göre değerlendirme yapılabilir bu da erken tedavi yanıtını değerlendirmede uygun olmayabilir. Ayrıca verilen tedaviler tümör küçülmesinden ziyade tümör stabilizasyonu sağlayabilir. Klasik yöntemlerde, tedavi yanıtının radyolojik olarak görülebilmesi için nisbeten uzun süre gerekmesi -3 aya kadar- bu yöntemlerin diğer dezavantajlarıdır. Ayrıca tedaviye yanıt alınsa da tümör merkezlerinde meydana gelen nekroz ve ödem nedeni ile lezyon hacimlerinde geçici bir artış olabilmekte ve klasik radyolojik yöntemlerle bu durum progresyon olarak değerlendirilebilmektedir. Dolayısıyla yararlı bir tedavin erken kesilmesine ya da gereksiz ek tedavilerin

verilmesine neden olabilmektedir. Bu kısıtlamalar, klinisyenlerin, spesifik tümör metabolik ajanlarıyla -fonksiyonel ve moleküler görüntüleme tekniği olan- PET görüntülemeye yoğunlaşmalarına neden olmuştur. anatomik bilgiyle birlikte tümör patofizyolojisi ve metabolik süreçlerine dayanan, böylece metabolik bilgi de sağlayan PET/BT veya PET/MR gibi hibrid görüntüleme yöntemleri, kanser hastalarının görüntülenmesi ve yönetiminin temel bileşeni haline gelmiştir. PET/BT ve PET/MR görüntüleme; hasta evrelemesi, hastalık progresyonu şüphesinde yeniden evrelenmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesi gibi amaçlarla kullanılabilir(69-72).

2.2.1. Pet Görüntülemeye Kullanılan Radyonüklid Ajanlar

2.2.1.1. F18-Florodeoksiglukoz(¹⁸F-FDG)

Malign hücrelerde artan glukoz metabolizmasını görüntüleyen ¹⁸F-FDG ile PET-BT görüntüleme birçok kanserin tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kendini kanıtlamış ve kullanımı en yaygın metabolik görüntüleme modalitesidir. Bu durum birçok kanser tipinde glukoz metabolizmasının glikolitik yollarının artmış olmasından kaynaklanır. Glukoz tutulumu birçok organ ve sistem tarafından düzenlenir ancak açlık durumunda beyin dışı organ ve dokuların glukoz tutulumu çok düşüktür. Bununla birlikte onkogenik dönüşümle birlikte glikoliz upregulasyonu olduğundan hücrelerde glukoz ve glukoz analogu olan FDG uptakei artar. . 2' pozisyonunda yer alan hidroksil grubu FDG'nin hekzokinaz tarafından kullanımına engel olur. Böylece hücre içine alınan FDG, daha ileri basamaklarda metabolize olmayıp tümör hücre içinde biriken FDG-9-Fosfat'a dönüştürülür. FDG'nin tümör hücresine özgü bu birikimi sayesinde tümör saptanması ve progresyonun durumunun kantitatif değerlendirilmesi sağlanır. Tedavi sonrası dönemde metabolik değişiklikler anatomik değişikliklerden daha önce izlendiği için ¹⁸F-FDG PET-BT ile tedaviden 2 hafta sonra dahi yanıt değerlendirmesi yapılabilmektedir. ¹⁸F-FDG PET-BT, LRT sonrası ödem, hemoraji veya fibrozis gibi benign tedavi ilişkili değişikliklerin canlı tümör dokusu rezidü/nüks tümörden ayrımında değerli bilgiler sunar. Hipovasküler metastazı olan hastalarda yapılan bir çalışmada PET'in TARE yanıtını BT ve MR'dan önce saptayabildiği bildirilmiştir (70-75). Yüksek grade HSK, NET, NEK gibi yüksek

gradeli tümörlerde transplant öncesi değerlendirme, uzak metastazların saptanmasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks saptanmasında ^{18}F -FDG PET-BT kullanılabilir. Karaciğer metastazları da genellikle FDG tuttuğundan ^{18}F -FDG PET-BT ile görüntülenebilir (72,73). Ancak glukoz metabolizması ve selülaritesi düşük, küçük boyutlu ve iyi diferansiye tümörlerde(HSK, NET gibi) FDG tutulumu heterojenite gösterir ve düşük düzeydedir. En sık primer karaciğer tümörü olan HSK'da (iyi diferansiye) ve normal karaciğer dokusunda yüksek miktardaki Glukoz-6-fosfataz enzimi FDG-6-Fosfat'ı defosforile ederek hücre dışına atılımına ve düşük uptake'e neden olur. Ayrıca HSK'da glukoz metabolizmasının ilk basamağını suprese edici glukokinaz ve düşük afiniteli heksokinaz yerine yüksek afiniteli heksokinaz 2 izomer enzimi kontrol ettiğinden FDG tutulumu düşüktür. ^{18}F -FDG PET/BT' nin HSK tanısında, kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında, duyarlılığının düşük olduğu bildirilmiştir(%55'e karşın %90)(76). İyi diferansiye tümörlerde ve HSK' larda FDG aviditesi düşük olup kötü diferansiye HSK ve tümörlerde yüksek olduğundan bu hastaların metabolik görüntülemelerinin biri FDG diğeri tümöre özgü moleküler biyoloji ve davranışa sahip diğeri bir ajanla olmak üzere iki ajanlı yapılması önerilmiştir.(77,78). İyi diferansiye tümörlerin PET/BT ile görüntülenmesinde: hücrelerin proliferasyonunu yansıtan timidin analogu ^{18}F -Florotimidin, hipoksiyi yansıtan ^{18}F -MISO, aerobik metabolizmayı(yağ asidi sentezi) yansıtan ^{11}C -asetat, hücre membran sentesini yansıtan ^{11}C -choline veya ^{18}F -choline vb. radyonüklid ajanlar kullanılabilir(79)

2.2.1.2. C11-asetat

Asetat, yağ asidi sentaz ile asetil-koenzim A'ya dönüştürülerek yağ asidi sentezine katılan, fosfatidilkolin membran bileşenlerine katılarak fosfolipid membran sentezini ve devamlılığını sağlayan yolaklara giren bir prekürsördür. Asetat tutulumu -iyi diferansiye HSK'da seviyesi yükselen- yağ asidi sentetaz ekspresyonu ile ilişkilidir. ^{11}C -asetat, tümör hücrelerinin büyüme ve invazivliğini yansıtan, yağ asidi sentezini yansıtır. (80,81). Ho ve ark. HSK saptanmasında ^{11}C -asetatın duyarlılığının %87 iken ^{18}F -FDG PET-BT'nin duyarlılığının %47 olduğu; ^{11}C -asetat ve ^{18}F -FDG PET-BT ile yapılan dual-görüntüleme duyarlılığının %100 olduğu; kolon, meme, akciğer, kolanjiyelüler kanser ve karsinoid tümörler gibi diğer karaciğer

tümörlerinde ^{11}C -asetat tutulumunun olmadığını bildirmiştir (77,82). Diğer bir çalışmada PET-BT'nin HSK'yı saptamada duyarlılığının %75 gibi yüksek bir değerde olduğu ancak 2 cm'de küçük HSK'larda %32'ye düştüğü bildirilmiştir(78).

2.2.1.3. C11- ve F18-choline

Hem ^{11}C - hem de ^{18}F - ile işaretlenerek kullanılabilen choline, hücre membranının ana fosfolipidlerinden olan fosfatidilkolin sentezinde kullanılan bir substrattır. Malign dönüşümde choline metabolizmasında yer alan anahtar enzimlerin (choline kinase- α [CHK α] vb.) overekspresyonu görülür bu da fosfokolin ve kolin içeren bileşenlerde artışa yol açar. Prostat, over ve meme kanserinde ^{11}C -choline PET/BT'nin yerini araştıran çok sayıda yayın olsa da, karaciğer tümörlerinin görüntülenmesinde kısıtlı sayıda ve az sayıda hasta ile yapılan çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda orta diferansiye HSK'larda ^{11}C -choline ve ^{18}F -choline uptake'inin arttığı kötü diferansiye lezyonlarda ise tutulumun daha düşük uptake gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir metaanalizde saptama oranı %84 olarak bildirilmiştir, ki bu değer ^{18}F -FDG PET-BT'den çok daha yüksektir (83-87).

2.2.1.4. 9-(4- ^{18}F -Fluoro-3-hydroxymethylbutyl) guanine (^{18}F -FHBG)

Gen tedavisinde genetik materyal hücreye tanıtılması ile faydalı bir biyolojik etkinin oluşması beklenir. Rekombinan vektörler ile hücre içine taşınan genetik materyal (reporter gen) çeşitli aşamalardan geçerek DNA yapısına katılır, tedavi amacıyla oluşturacak etki ve değişikliklerin oluşması sağlanır. Sık kullanılan reporter problardan 9-(4- ^{18}F -fluoro-3-[hydroxymethyl]butyl)guanine (FHBG), Herpes simplex virus tip-1 timidin kinaz (HSV1-tk) reporter gen ekspresyonunu görüntülemeye kullanılan, güvenli ve stabil bir pensiklovir analogudur. HSV1-tk reporter gen olarak görev yapmasının yanında tümör hücrelerini gansiklovir gibi nontoksik önilaçları fosforile ederek komşu hücrelere de geçen ve böylece belirgin bystander etkisi oluşturan sitotoksik bileşenlere dönüştürerek de zarar verebilir. ^{18}F -FHBG ile çok sayıda prelinik çalışma olsa da sadece 1 insan çalışması vardır (88,89).

2.2.1.5. Ga68-Prostat Spesifik Membran antijeni (⁶⁸Ga-PSMA)

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) tip II transmembran glikoproteindir olup prostat dışında birçok normal ve patolojik dokuda eksprese edilir(90). PSMA'nın, HSK da dâhil olmak üzere prostat dışı birçok malignitede neovasküler yapıların endotelinde eksprese edildiği saptanmıştır(90-92). PSMA PET/BT'nin HSK'lı hastalarda kullanımı az sayıda vaka raporu ile çok az sayıda hastada yapılan bir prospektif çalışmaya dayanmaktadır(92-96).

2.2.1.6. 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-galactose(FDGal)

FDGal, galaktoz metabolizmasını yansıtan bir ajan olup, hepatosit spesifik ajan olarak kabul edilmektedir. ¹⁸F-FDGal, minor değişiklikler yapılarak FDG üretimi için kullanılan kitler ile sentezlenebilir. Hayvan çalışmalarında karaciğer ve HSK tutulumu yaygın olarak araştırılan ¹⁸F-FDGal'ın insanda HSK saptanmasında sadece bir çalışma mevcuttur(97-99).

2.2.1.7. Ga68- DOTA- İşaretli Peptid Reseptör Görüntüleme

Somatostatin reseptörleri(SSTR), G-protein bağlı membran glikoproteini olup farklı ekspresyon ve işlevi olan beş SSTR alttipi tanımlanmıştır (SSTR1-SSTR-5). Farklı SSTR alttiplerine değişken bağlanma afinitesi gösteren PET radyofarmasötiklerinden en sık kullanılanları temel şelatör DOTA'yı kullanan ve ⁶⁸Ga ile işaretlenmiş invivo stabil bileşikler oluşturan ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC'tur(100). Bu ajanlar, en sık nöroendokrin tümörler olmak üzere, yüksek SSTR ekspresyonu gösteren diğer tümörlerin görüntülenmesinde de kullanılır(101-102).

2.2.1.8. 3'-deoksi-[¹⁸F]-3'-florotimidin (¹⁸F-FLT)

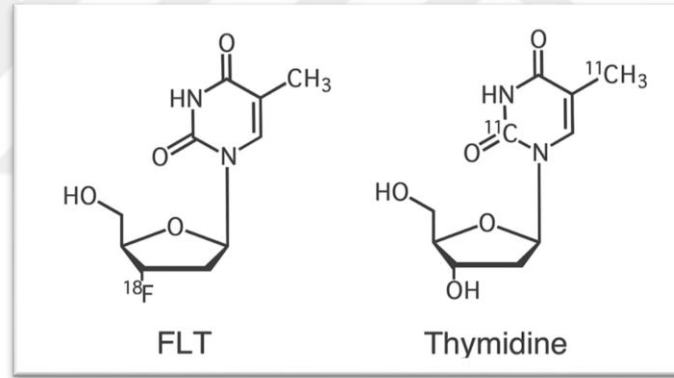
Timidin, DNA molükülünün esansiyel komponenti olup, proliferen olan hücrelerde DNA replikasyonunda kullanılan doğal bir nükleoziddir. Antiviral nucleozid 3'-deoksi-[¹⁸F]-3'-florotimidin (¹⁸F-FLT) ise timidinin analogudur.

Radyoaktif olmayan FLT human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu tedavisi için geliştirilmiş olup, günde ~0.5 mmol FLT uygulanması ile 10 hastanın 6'sında kabul edilemez toksisite olduğu, FLT'nin mutajenik etkisinin görece güçlü olduğu bildirilmiştir(103,104). Ancak bir kez uygulanan 400MBq ve ~0.01 mmol ¹⁸F-FLT'nin kimyasal toksisite veya mutajenik etkiye yol açmayacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda FLT'nin in vivo olarak yaygın şekilde metabolize olmadığını, çoğunun değişmeden idrarla atıldığı bildirilmiştir (104,105). ¹⁸F-FLT, hem sodyum bağımlı nükleozid taşıyıcıları yoluyla aktif transportla hem de pasif difüzyonla hücre içine girerek, DNA sentezinin salvage yolağına girer. ¹⁸F-FLT, timidine benzer şekilde, thymidine kinase-1 (TK1) ile fosforilasyona uğrayarak ¹⁸F-FLT-monofosfata dönüşür. Fosforile olan ¹⁸F-FLT DNA'ya katılmaz sitozolde tuzaklanır. ¹⁸F-FLT, TK1'e özgü bir substrattır. TK1, sessiz hücrelerde bulunmazken proliferen hücrelerde, S fazında, artar. TK1 aktivitesi proliferen hücrelerde dinlenme halindeki hücrelere göre birkaç kat artar, malign hücreler de normal proliferen hücreler göre birkaç kat TK1 overekspresyonu gösterir. FLT uptakei, TK1 overekspresyonu ve hücre proliferasyonu arasında ilişki mevcuttur. Bu ilişkinin, beyin, akciğer ve meme kanserinde daha güçlü ilişki olmak üzere, kanser tipinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. ¹⁸F-FLT birikimi için hız kısıtlayıcı basamak, aynı zamanda DNA sentezi salvage yolağının da hız kısıtlayıcı basamağı olan, TK1 ile fosforilasyonun ilk basamağı olduğundan hem timidin hem de FLT gibi analogları hücre proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. ¹⁸F-FLT ile hücre proliferasyonu kantitasyonunun noninvaziv olarak yapılabilmesi, üç boyutlu tümör görüntüleme ile birden fazla tümör alanının eşzamanlı ve tekrarlanabilir şekilde tümör proliferasyon heterojenitesini değerlendirme gibi avantajları vardır, bu da klinik pratikte uygulanmasını kolaylaştırır. ¹⁸F-FLT PET/BT'in proliferasyonu göstermede doğruluğunun araştırıldığı çalışmalarda proliferasyon göstergesi olan Ki-67 indeksi ile korele olduğu saptanmıştır. (106-108). Tedavi sonrası persistan ¹⁸F-FLT uptake'inin olması tedavinin hedefine ulaşmadığı veya etkisiz olduğu anlamına geldiği söylenebilir. ¹⁸F-FLT PET/BT ile tümörün proliferasyonunda olacak değişikliğin 1.hafta kadar erken dönemde tespit edilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (109-114). Bölümümüzde Radyofarmasötik Üretim, Araştırma ve Geliştirme Tesisinde hasta tetkiklerinde ve tedavilerinde kullanılmak üzere Flor-18

ve Karbon-11 bileşikleri ile Oksijen-15 ve Azot-13 gibi radyofarmasötiklerin majistral kapsamında kullanımı 07.04.2016 tarih ve 97869 sayılı yazı ile izin onayı alınmıştır. Siklotron ürünü bir PET ajanı olan ^{18}F -FLT, bölümümüzde bu tesiste üretilerek hastalık aktivasyonunun belirlenmesi, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve hastalığın yeniden evrenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

2.2.1.8.1. ^{18}F -FLT Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

^{18}F , yarıömrü 109,8 dakika olan, maksimum 634 keV enerjili pozitron ışınımı ve devamında 511 keV enerjili fotonik anihilasyon ışıması yaparak kararlı oksijen-18 izotopuna bozulan bir radyonükliddir. ^{18}F -FLT, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4$ formülü ile ifade edilir. Timidin ve ^{18}F -FLT bileşiğinin kimyasal formülü Şekil 1’de gösterilmiştir (109-112).



Şekil 2.1. ^{18}F -FLT bileşiğinin kimyasal formülü

2.2.1.8.2. ^{18}F -FLT Kalite Kontrolü

Avrupa farmakopisi, EP, standartlarına uygun olabilmesi için ^{18}F -FLT’nin görünüşü renksiz veya hafif sarı renkli berrak çözelti olmalı, radyoaktivite değeri taahhüt edilen tarih ve saatte belirtilen radyoaktivitenin %90-%110’u (belirtilen radyoaktivite $\pm$ %10,00) aralığında ve pH’ı 4.5-8.5 aralığında, yarıömrü 105-115 dk aralığında olmalıdır. ^{18}F ’in radyonüklidik saflığı gama ışını spektrometrisi ile yapılır; 0,511 MeV ve 1,022 MeV dışında pik olmamalı, test çözeltisinden elde edilen spektrum background spektrumuna benzer olmalıdır. Radyokimyasal saflık ölçümü

için yapılan sıvı kromatografisinde ^{18}F -FLT saflığı $\geq \% 95,00$; ince tabaka kromatografisinde $^{18}\text{F} \leq \%5,00$ olmalıdır. Sterilite testi için direk ekim yöntemi kullanılır, elde edilen ürün steril olmalıdır. Bakteriyel endotoksin araştırması Gel-Clot ile yapılır, düzeyi $<175/\text{V IU/mL}$ olmalıdır(115-117).

2.2.1.8.3. ^{18}F -FLT Fizyolojik Tutulum Alanları

Enjeksiyondan kısa süre sonra (~ 5 .dk) ^{18}F -FLT, fizyolojik tutulum bölgeleri olan kemik iliği, böbrekler ve karaciğerde izlenir. Bu dokulardan eliminasyon hızı bilinmemektedir. Vesselle ve ark. tarafından yapılan çalışmada böbreklerde maksimum uptakein ilk 1.5 dakika içerisinde olduğu, sonrasında ise $\%80$ 'inin 0.05 saat biyolojik yarıömürle elimine edildiği; enjekte edilen ^{18}F -FLT'nin $\%20$ 'sinin 1.5 saat içerisinde mesanede biriktiği bildirilmiştir. ^{18}F -FLT enjeksiyonundan hemen sonra verilen aktivitenin karaciğer, kemik iliği, böbrekler ve dalakta izlenen uptake oranlarının sırasıyla $\% 14, 10, 8$ ve 0.6 olduğu düşünülmektedir. Tüm dokular için biyolojik yarıömürün 24 saat olduğu, verilen total aktivitenin idrarla atıldığı düşünülmektedir. Enjeksiyondan kısa süre sonra ^{18}F -FLT, özellikle kemik iliği ve tümörlerde olmak üzere proliferen hücreler tarafından alınır. Enfektif ve inflamatuvar olaylara sekonder olarak lenf nodlarında meydana gelen lenfosit proliferasyonu nedeniyle, reaktif değişikliklere ikincil olarak lenf nodlarında da düşük düzeyde tutulum olabilir(114,117).

2.2.1.8.4. FLT Radyasyon Dozimetrisi

ICRP 128'de erişkin bir hastanın tüm vücut ^{18}F -FLT PET/BT görüntülemesinde verilen aktivite başına absorbe edilen doz(mGy/MBq) için efektif doz $1.5 \cdot 10^{-2} \text{ mSv/MBq}$ olarak bildirilmiştir. Mendes ve ark. yaptığı çalışmada ise efektif doz ICRP 128'de bildirilen düzeyden daha yüksek olarak $1.70 \cdot 10^{-2} \text{ mSv/MBq}$ şeklinde bildirilmiştir. ^{18}F -FLT için farklı organ ve dokulardaki absorbe doz değerleri ICRP 128'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (118-120).

Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda yaşamı tehdit edebilecek gereksiz toksisitelerin ve maliyetin önüne geçilmesine ve

hastada etkin olabilecek diğ er tedavi seçeneklerinin daha erken kullanılmasına olanak sağlar. BT ve MR'de yanıt değerlendirmesi hedef lezyonlarda yukarıda tanımlanan kriterlere göre yapıldığından tedavi yanıtının radyolojik olarak görülebilmesi için nisbeten uzun süre gerektiğinden -3 aya kadar- erken tedavi yanıtını değerlendirmede uygun olmayabilir. Bu nedenle başvurulan PET görüntülemede daha erken dönemde,anatomik bilgiyle birlikte t umor patofizyolojisi ve metabolik süreçlerine dayanan, b oyl ece metabolik bilgi de sağlayan PET/BT veya PET/MR gibi hibrid görüntüleme yöntemlerinde en sık kullanılan ajan ^{18}F -FDG'dir. Ancak glukoz metabolizması düşük ve selülaritesi düşük, k u uk boyutlu ve iyi diferansiye tümörlerde FDG tutulumu heterojenite gösterip düşük düzeyde olduğundan alternatif ajanlar araştırılmaktadır (77-80). Bu çalışmanın amacı, cerrahi tedaviye uygun olmayan primer ve metastatik karaciğer t um oru olan hastalarda intraarteriyel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon tedavilerine yanıt değerlendirmesinde yapılan MR ve BT gibianatomik yöntemler ile erken dönemde ^{18}F -FDG PET/BT vb. metabolik görüntülemelere ek olarak yapılan ^{18}F -FLT PET/BT'nin etkinliğini tanımlamaktır.

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Prospektif ve retrospektif bileşenleri olan, tek merkezli bu çalışma için etik kurul onayı alınmış, Helsinki Bidirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun şekilde yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Ağustos 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında verilen embolizasyon tedavisi sonrası 1-6. haftalarda yanıt değerlendirmesi amacıyla 18F-FLT PET/BT'si çekilmiş olan 35 hasta alınması planlanmıştır. Çalışmaya;

- histolojik/sitolojik veya radyolojik olarak primer(HSK, Kolanjioselüler karsinom vb.) veya metastatik karaciğer tümörü tanısı alıp karaciğerde saptanan bu tümörlerine intraarteriyel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış,
- BT, MR ve 18F-FDG PET/BT veya PET/MR gibi görüntülemelerle evrelemesi yapılmış,
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru ≤ 2 olan;
- 18 yaşından büyük; TARE ve TAKE tedavilerine uygun bulunmuş;
- 3 aydan uzun süre takip edilmiş,
- Verilerine ulaşılabilen ve
- Bilgilendirilmiş onam veren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- Gebelik/laktasyon döneminde olan,
- Gebeliği ekarte edilmemiş premenapozal kadın hastalar,
- 18 yaşından küçük gönüllüler, görüntülemeyi engelleyen ciddi ağrı ve klostrofobi vb. olan,
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru >2 (kötü) olan olan hastalar

- 3 ayda yapılan görüntülemelerini yaptırmamış veya 3.aydan önce takipten çıkmış,
- Verilerine ulaşamayan,
- Çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Dahil edilen hastaların tedavi seçimi veya yönetimine herhangi bir müdahale olmamış, tedavi seçimi, tedaviye başlama veya tedaviyi değiştirme kararı hastayı takip eden ilgili uzman tarafından, standart değerlendirmelere göre yapılmıştır.

3.2. ¹⁸F-FLT PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme

Hastalara tedavi öncesi bazal ve tedavi sonrasında yanıt değerlendirme amacıyla olmak üzere iki kez ¹⁸F-FLT PET/BT çekimi yapılmıştır. Değerlendirmeyi etkileyebilecek olan kemoterapi, radyoterapi, monoklonal antikör vb. selektif tedaviler, operasyon, lokal ablatif tedavi, kronik böbrek hastalığı vb. kronik hastalık varlığı irdelenmiştir. ¹⁸F-FLT intravenöz olarak verildikten yaklaşık 60 dakika sonra tüm vücut PET/BT çekimi yapılmıştır. Toplam vücut radyasyon dozunun azaltılması ve görüntü kalitesinin artırılması amacıyla oral ve gereği halinde intravenöz hidrasyon sağlanmış, hastadan çekim öncesinde mesanesini boşaltması istenmiştir. Atenuasyon düzeltmesi, lokalizasyon ve PET’de saptanan patolojilerin ayrımı amacıyla 140 kV, 35 mAs BT çekiminin ardından kollar baş üzerinde, supin pozisyonda, verteksten uyluk ortasına kadar tüm vücut PET görüntüleri elde edilmiştir. PET/BT görüntülerinin incelenmesi sonrasında gereği halinde karaciğer bölgesinden ek görüntü veya kontrastlı/kontrastsız PET/MR görüntüleri alınmıştır. PET/BT incelemeleri; GE Healthcare PET/BT Discovery ST (Waukesha, Wisconsin, USA) ile, PET/MR ise GE Healthcare PET/MR SIGNA(Waukesha, Wisconsin, USA) cihazları ile yapılmıştır. Değerlendirmede öncelikle Maximum intensity projection(MIP), daha sonra kesitsel görüntüler incelenmiş, karaciğer lezyonları için komşu karaciğer parankiminden; ekstrahepatik bölgelerde komşu dokulardan yüksek, düşük oranda veya mikst/heterojen (düşük ve yüksek alanların birlikteliği) ¹⁸F-FLT tutulumu gösteren alanlar anatomik korelasyon amacıyla alınan BT ve MR özellikleri de dikkate alınarak Nükleer Tıp dalında deneyimli uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir. ¹⁸F-FLT PET/BT ve PET/MR görüntülerinin BT ve

MR bileşenlerinde saptanan hedef lezyon ve varsa hedef lobda saptanan diğer lezyonların referans karaciğer parankimine göre yüksek düzeyde(hipermetabolik), benzer düzeyde(izometabolik) ve düşük düzeyde(hipometabolik) ^{18}F -FLT tutulumlarının standardize uptake değerleri(SUV) olan SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} değerleri, metabolik tümör volümleri(MTV, volüm) ile total lezyon glikolizi(TLG) ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hastaların referans parankim SUV değerleri hem hastalar arasında hem de aynı hastanın bazal ve tedavi sonrası görüntüleri arasında belirgin farklılık izlendiğinden referansa göre düzeltme yoluna gidilmiştir. Tedavi sonrası ile tedavi öncesi ^{18}F -FLT PET/BT veya PET/MR görüntülerinden hesaplanan düzeltilmiş SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} değerleri arasındaki fark hesaplanarak $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$ ve $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değerleri elde edilmiştir. Anatomik korelasyon amacıyla yapılan BT inceleme tanısal olmayıp, tanısal BT ve MR'dan farklı hacim değerlerine yol açmış olabileceğinden MR'a göre düzeltilmiş değerler(cHIPER V, cIZO V, cHIPO V, cTLGvb.) elde edilip değerlendirilmiştir.

3.3. ^{18}F -FDG PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme

Hastalara tedavi öncesinde bazal ve tedavi sonrasında yanıt değerlendirme amacıyla olmak üzere iki kez ^{18}F -FDG PET/BT çekimi yapılmıştır. Değerlendirmeyi etkileyebilecek olan kemoterapi, radyoterapi, monoklonal antikor vb. selektif tedaviler, operasyon, lokal ablatif tedavi, kronik böbrek hastalığı vb. kronik hastalıklar not edilmiş, ^{18}F -FDG intravenöz olarak verildikten yaklaşık 60 dakika sonra tüm vücut PET/BT çekimi yapılmıştır. Görüntüleme ^{18}F -FLT aynı cihazlarda ve protokolde yapılmış, benzer şekilde değerlendirilmiştir. Görüntülemeleri dışmerkezde yapılan hastaların görüntüleri de aynı uzmanlar tarafından değerlendirilmiştir.

3.4. PET/MR, Dinamik karaciğer MR ve BT Çekim Teknikleri

Merkezimizde tedavi öncesi bazal görüntüleme olarak tedavi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla yaklaşık 12.haftada görüntüleme yapılmakta olup bu amaçla TARE ve TAKE tedavilerinden yaklaşık 96 gün sonra(min 46- max 148 gün) BT ve MR görüntüleri alınmıştır. Hastaların karaciğer PET/MR görüntülemesi 3.0 Tesla

hibrid cihazında (SIGNA PET/MR, Ge Healthcare, Waukesha, WI) standart karaciğer MR protokolü ile yapılmıştır. Sistem spine-vücut koili ve silikon foton çoğaltıcı (SiPM) teknolojisine dayanan dijital PET dedektörü içermektedir. Standart karaciğer MR protokolünde koronal T2 A SSFSE, aksiyel T2 A PROPELLER, aksiyel T2 A PROPELLER yağ baskılı, aksiyel dual eko (aynı- ve karşıt faz), eko planar görüntüleme ve $b=50, 400$ ve 800 s/mm^2 değerleri ile DAG ve postkontrast 3D GE T1 (Disco) sekansları yer almaktadır. Klinik kontrendikasyonu olmayan hastalarda -çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrendikasyon mevcut değildir- kontrast madde olarak Gd-EOB-DTPA kullanılmış ve postkontrast incelemeler arteriyel, venöz, denge fazları yanı sıra 17. ve 20. dakikada elde edilmiş hepatobiliyer faz olarak gerçekleştirilmiştir. Dinamik karaciğer MR görüntülemeleri aynı cihazda -PET dedektörü ile görüntüleri alınmadan- aynı standart karaciğer protokolünde alınmıştır.

Dinamik karaciğer BT görüntüleme a 64-multidetektör BT (Toshiba Aquillion 64; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) cihazında kontrastlı üç fazlı BT - standart karaciğer protokolü- ile elde edilmiştir. Görüntüleme, kesit kalınlığı 5 mm, rekonstrüksiyon intervalı 1 mm, otomatik tüp akım modülasyonu, 120 kV, 0,5 sn tüp rotasyon süresi ile kraniokaudal olarak yapıldı. Klinik kontrendikasyonu olmayan hastalarda -çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrendikasyon mevcut değildir- kontrast madde olarak 2 mL/kg of non-iyonik olmayan iyodize kontrast kullanılmış ve postkontrast incelemeler standardize multifazik karaciğer BT protokolü arteriyel(35 sn), portal(70 sn), hepatik venöz(150 sn) faz olarak gerçekleştirilmiştir.

Tedavi öncesinde ve sonrası yaklaşık 12.haftada elde edilen MR ve BT görüntüleri abdomen görüntülemeye deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Uygun tümörlerde, RECIST 1.1'e göre hedef lezyonlarda en uzun aks boyutu kantitatif tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılmıştır. Buna ek olarak hipervasküler lezyonlarda arteriyel evre kontrastlanması -MR'da ek olarak difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonlarda difüzyon kısıtlanması subjektif karşılaştırılarak- belirtilmiştir. Tedavi sonrası lezyonlarda kistik-nekrotik özellik gelişimi de ayrıca belirtilmiştir. Bu parametrelere göre tedavi sonrası tüm lezyonların yok olması tam yanıt, hedef lezyonlarda %30 ve üzeri boyut azalması parsiyel yanıt,

diğer tedavi yanıtı bulguları olmadan %20 ve üzeri boyut artışı ve yeni gelişimli lezyon varlığı progresif hastalık, bu kriterlerin dışındaki bulgular da stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir.

3.5. İstatistik Analiz

Takip sürecinde yapılan PET/BT incelemelerde saptanan tümör odaklarının metabolik ve volumetrik parametreleri gibi semikantitatif ölçümleri ile BT ve MR gibi anatomik görüntülemelerde tümör odaklarının RECIST 1.1 kriterlerine göre değerlendirmeleri yapılmıştır. Hastaların, hastane görüntü arşivi incelenerek ulaşılan bazal ve tedavi sonrası BT, MRG, PET-BT gibi referans görüntüleri ile tedavi öncesi ve sonrasında çekilen ¹⁸F-FLT PET/BT görüntüleri karşılaştırılarak; ¹⁸F-FLT PET/BT'nin TAKE ve TARE tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtını erken dönemde değerlendirmedeki yeri araştırılmıştır. Değerlendirmede 6.haftada ¹⁸F-FDG PET-BT'de, 12.hafta olarak belirtilen anatomik görüntülemelerde RECIST 1.1'e göre saptanan yanıtlar referans olarak alınarak karşılaştırma yapılmıştır. İstatistik analiz için SPSS versiyon 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) kullanılmış, 0,05'den küçük p değeri anlamlı kabul edilmiştir. 0,80 güç, 0,05 hata payı ve 0,5 etki büyüklüğünde Wilcoxon testi ile ölçümler arasında fark olup olmadığını test etmek için alınması gereken minimum örneklem büyüklüğü 35 olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 35 hastaya tedavi öncesi ve sonrasında ^{18}F -FLT PET/BT çekilmiş, ancak 6 hastaya tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı referans tetkikler olan BT/MR gibi anatomik görüntüleme yapılamamış, sadece 29 hastanın görüntülemeleri tamamlanmış ve analiz edilebilmiştir.

Dahil edilen 29 hastanın 20'si erkek 9'u kadın olup; 22'sine cam mikroküre, 6'sına rezin mikroküre ile TARE tedavisi; 1'ine Adriyoblastin ile TAKE tedavisi verilmiştir. 29 hastanın 12'si HSK (%41,4), 9'u kolorektal kanser karaciğer metastazı (%31,0), 5'i kolanjioselüler kanser (%17,2), 1'i karaciğer malign epitelyal tümör (HSK/Kolanjioselüler kanser)(%3,4), 1'i pankreas(%3,4), 1'i meme kanserinin (%3,4) karaciğer metastazı nedeniyle tedaviye yönlendirilmiştir. Hastaların 13'ünde (%45) karaciğere sınırlı hastalık mevcut iken; 16'sında farklı bölgelerde metastazı olan karaciğer baskın hastalık saptanmıştır. 9 hastaya(%31) ilk basamak tedavi olarak, 20 hastaya(%69) ≥ 2 .basamak tedavi olarak embolizasyon yapılmıştır. Hastaların tanımlayıcı özellikleri tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hasta özellikleri

Özellikler		Sayı=29	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	9	%31
	Erkek	20	%69
Tümör tipi	HSK	12	%41,4
	Kolorektal kanser	9	%31,0
	Malign epitelyal tümör (HSK/Kolanjioselüler kanser)	1	%3,4
	Pankreas kanseri	1	%3,4
	Meme kanseri	1	%3,4
	Kolanjioselüler kanser	5	%17,2
Histopatoloji	GII HSK	4	%13,8
	İyi diferansiye HSK	3	%10,3
	Adenokarsinom	16	%55,2
	Malign epitelyal tümör	1	%3,4
	İnvaziv duktal+lobüler karsinom	1	%3,4
	Histopatolojik verilerine ulaşılamayan	4	%13,8

Hedef lob/kitle	Sol	3	%10,3
	Sağ	23	%79,3
	Kaudat lob	2	%6,9
	Transplante karaciğer	1	%3,4
TARE/TAKE öncesi tedavi	Almamış	9	%31
	KT	8	%27,6
	TAKE	4	%13,8
	TARE	1	%3,4
	KT+TAKE	2	%6,9
	Nakil	1	%3,4
	Rezeksiyon+KT	1	%3,4
	Rezeksiyon+KT+RFA	2	%6,9
	TARE+KT	1	%3,4
Kronik karaciğer hastalığı	Yok	19	%65,5
	Viral Hepatit	9	%31,0
	Steatohepatit	1	%3,4
Ekstrahepatik hastalık	Yok	13	%45
	Abdominal lenf nodu	9	%31
	Akciğer	3	%10
	Omentum-Periton	3	%10
	Mediastinal lenf nodu	3	%10
	Kolonda primer kitle	2	%7
	İskelet sistemi	2	%7
Hedefte lezyon sayısı	1	8	%27,6
	1-4	9	%31,0
	5-10	6	%20,7
	>10	6	%20,7
Embolik madde	Cam mikroküre	22	%76
	Rezin mikroküre	6	%21
	Adriyoblastin	1	%3
Takipte olay	Hastalık progresyonu ile takipte	5	%17,2
	Karaciğer yetmezliğine bağlı ex	4	%13,8
	Hastalık progresyonuna bağlı ex	4	%13,8
	TARE sonrası remisyon/stabil hastalık ile takipte	14	%48,3
	TARE sonrası nakil yapıldı, remisyon ile takipte	1	%3,4
	Nakil sonrası komplikasyona bağlı ex	1	%3,4

HSK:hepatoselüler karsinom, KT:kemoterapi, RFA: radyofrekans ablasyon, TAKE: transarteriyel radyoembolizasyon, TARE:transarteriyel radyoembolizasyon

29 hastanın tamamına tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET/BT yapılmış; 2 hastanın bazal görüntülemesinde tutulum saptanmadığı için tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı ^{18}F -FDG PET/BT yapılmamıştır. Tedaviden ort.20 gün (min 1-max 19 gün) önce hastalık yaygınlığını değerlendirme amaçlı; ort.49 gün (min 34 max 72 gün) sonra tedavi yanıtını değerlendirme amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme; tedaviden ort.10 gün (min 0 max 63 gün) önce bazal görüntüleme olarak, tedaviden ort.45 gün (min 15 max 71 gün) sonra tedavi yanıtının değerlendirmesi amacıyla ^{18}F -FLT PET/BT görüntüleme yapılmıştır. TARE/TAKE tedavisinden ortalama 18 gün (min 1 max 52 gün) önce bazal; ortalama 95,7 gün sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla kontrastlı karaciğer BT veya MR görüntüleme yapılmıştır. Hastaların anatomik görüntülemelerinde klinisyenin gerek duyduğu diğer bölgelerden BT veya MR görüntüleri alınmıştır. Yanıt değerlendirme, hastaların 24'ünde dinamik karaciğer MR, 4'ünde dinamik karaciğer BT, 1'inde ise hem dinamik karaciğer MR hem de dinamik karaciğer BT ile yapılmıştır (Tablo 5,6).

Tedavi sonrası yapılan FDG PET/BT'de karaciğer için; 10 hastada(%34,5) kısmi yanıt, 2 hastada(%6,9) tam yanıt, 9 hastada (%31) stabil hastalık, 6 hastada(%20,7) progresif hastalık; tüm vücut için ise 5 hastada(17,2) kısmi yanıt, 2 hastada(%6,9) tam yanıt, 7 hastada (%24,1) stabil hastalık, 13 hastada(%44,8) progresif hastalık saptanmıştır(Tablo 6).

Yapılan anatomik görüntülemelerin mRECIST1.1'e göre değerlendirmeleri yapıldığında ise hedef karaciğer lobu/tümörü için 7 hastada (%24,1) kısmi yanıt, 12 hastada(41,4) stabil hastalık, 10 hastada(%34,5) progresif hastalık; tüm vücut için ise 1 hastada (%3,4) kısmi yanıt, 10 hastada(34,5) stabil hastalık, 18 hastada(%62,1) progresif hastalık saptanmıştır(Tablo 6).

Tablo 4.2. Görüntüleme ve sağkalım özellikleri

	N	Min	Max	Mean	Median	STD.Deviasyon
Bazal BT/MR gün	29	1	52	18,0	9	17,7
Tedavi yanıtı BT/MR gün	28	46	148	95,7	97	16,7
Bazal FLT PET/BT gün	29	0	63	10,1	6	13,9
Tedavi yanıtı FLT PET/BT gün	29	15	71	44,9	44	11,4
Bazal FDG PET/BT gün	29	1	56	19,7	15	15,2
Tedavi yanıtı FDG PET/BT gün	27	34	72	48,6	48	8,4
Hedef lob PFS	29	42	383	154,3	121	104,6
Tüm vücut PFS	29	42	386	135,8	103	99,9
OS	29	104	380	182,2	162	75,2

BT:bilgisayarlı tomografi, FDG: florodeoksiglukoz, FLT:florotimidin, MR:manyetik rezonans, PET:pozitron emisyon tomografi, PFS:progresyonsuz sağkalım, OS:genel sağkalım

Tablo 4.3. TARE sonrası yapılan görüntüleme ve tedavi yanıtı değerlendirmeleri

		Sayı=29	Yüzde
Takip anatomik görüntüleme	MR	24	%82,8
	BT	4	%13,8
	MR+BT	1	%3,4
FDG PET/BT'de karaciğer için yanıt	Kısmi yanıt	10	%34,5
	Tam yanıt	2	%6,9
	Stabil hastalık	9	%31,0
	Progresif hastalık	6	%20,7
	Değerlendirilemedi	2	%6,9
FDG PET/BT de tüm vücut için yanıt	Kısmi yanıt	5	17,2
	Tam yanıt	2	6,9
	Stabil hastalık	7	24,1
	Progresif hastalık	13	44,8
	Değerlendirilemedi	2	6,9
BT/MR'da hedef karaciğer için yanıt	Kısmi yanıt	7	24,1
	Stabil hastalık	12	41,4
	Progresif hastalık	10	34,5
BT/MR'da tüm vücut için yanıt	Kısmi yanıt	1	3,4
	Stabil hastalık	10	34,5
	Progresif hastalık	18	62,1

BT:bilgisayarlı tomografi, FDG: florodeoksiglukoz, MR:manyetik rezonans, PET:pozitron emisyon tomografi.

Tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım hedef lob için mean $154,3 \pm 104,6$ gün, median $121 \pm 104,6$ gün (min42-max383); tüm vücut için mean $135,8 \pm 99,9$ gün, median $103 \pm 99,9$ gün (min42- max386); genel sağkalım ise mean $182,2 \pm 75,2$ gün median $162 \pm 75,2$ gün (min104-380max) olarak hesaplanmıştır (Tablo 5)

Bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde ^{18}F -FLT PET/BT'de görüntülerinden elde edilen hipermetabolik, izometabolik ve hipometabolik lezyonların tedavi sonrası ^{18}F -FLT PET/BT görüntüleri ile bazal ^{18}F -FLT PET/BT görüntülerinin düzeltilmiş SUV değerlerinin farkı olarak hesaplanan delta(Δ) değerleri şeklinde ifade edilen $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$ ve $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değerleri ile 12.hafta MR/BT ve ^{18}F -FDG PET/BT'de saptanan yanıtları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastaların hedef lob için progresyonsuz sağkalım, tüm vücut için sağkalım ve genel sağkalımları ile ^{18}F -FLT PET/BT'den elde edilen hipermetabolik, izometabolik ve hipometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ve düzeltilmiş TLG(cTLG) değerlerinin ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda izometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ile hedef lob ve tümvücut için PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanırken; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ile sadece OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Değerlendirilen diğer parametreler ile hedef lob ve tüm vücut için PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8). İzometabolik tümörlerin $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişkinin saçılım grafikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. ΔSUV değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları

		Correlations												
		HEDEF_LOB_ICIN_PFS_GUN	TV_ICIN_PFS_GUN	OS_GUN	HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{max}	HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{max}	İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	HİPOMETABOLİK Lezyon ΔSUV _{max}	HİPOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	HİPOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	ΔTLG
HEDEF LOB İÇİN PFS GÜN	Pearson Correlation	1,00	,84**	,82**	0,10	0,06	0,08	0,27	0,20	-,42*	-,026	-,011	-,013	-,002
	Sig. (2-tailed)		0,00	0,00	0,60	0,74	0,69	0,16	0,29	0,02	0,17	0,58	0,51	0,92
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
TÜM VÜCUT İÇİN PFS GÜN	Pearson Correlation	,84**	1,00	,64**	,04	-,02	,02	,25	,28	-,46*	-,34	-,28	-,22	-,15
	Sig. (2-tailed)	0,00		0,00	0,85	0,92	0,90	0,20	0,14	0,01	0,07	0,14	0,26	0,45
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
OG GÜN	Pearson Correlation	,82**	,64**	1,00	0,15	0,11	0,17	,40*	0,18	-,46*	-,008	-,008	-,006	-,006
	Sig. (2-tailed)	0,00	0,00		0,44	0,57	0,37	0,03	0,35	0,01	0,67	0,69	0,75	0,75
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{max}	Pearson Correlation	0,10	0,04	0,15	1,00	,94**	,65**	0,21	-,007	-,018	0,09	0,06	0,08	0,01
	Sig. (2-tailed)	0,60	0,85	0,44		0,00	0,00	0,27	0,73	0,35	0,66	0,74	0,70	0,97
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	Pearson Correlation	0,06	-,002	0,11	,94**	1,00	,71**	0,01	-,013	-,010	0,15	0,13	0,16	0,11
	Sig. (2-tailed)	0,74	0,92	0,57	0,00		0,00	0,96	0,51	0,62	0,45	0,49	0,42	0,59
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
HİPERMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	Pearson Correlation	0,08	0,02	0,17	,65**	,72**	1,00	-,008	-,009	-,032	-,005	0,16	0,03	0,05
	Sig. (2-tailed)	0,69	0,90	0,37	0,00	0,00		0,68	0,63	0,09	0,82	0,41	0,90	0,80
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{max}	Pearson Correlation	0,27	0,25	,398*	0,21	0,01	-,008	1,00	0,02	-,008	0,18	-,001	0,12	-,37*
	Sig. (2-tailed)	0,16	0,20	0,03	0,27	0,96	0,68		0,91	0,67	0,35	0,97	0,55	0,05
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	Pearson Correlation	0,20	0,28	0,18	-,007	-,013	-,009	0,02	1,00	-,44*	-,003	-,014	-,006	,49**
	Sig. (2-tailed)	0,29	0,14	0,35	0,73	0,51	0,63	0,91		0,02	0,87	0,46	0,75	0,01
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
İZOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	Pearson Correlation	-,42*	-,46*	-,46*	-,018	-,010	-,032	-,008	-,44*	1,00	,38*	0,32	,39*	-,015
	Sig. (2-tailed)	0,02	0,01	0,01	0,35	0,62	0,09	0,67	0,02		0,05	0,09	0,04	0,43
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29

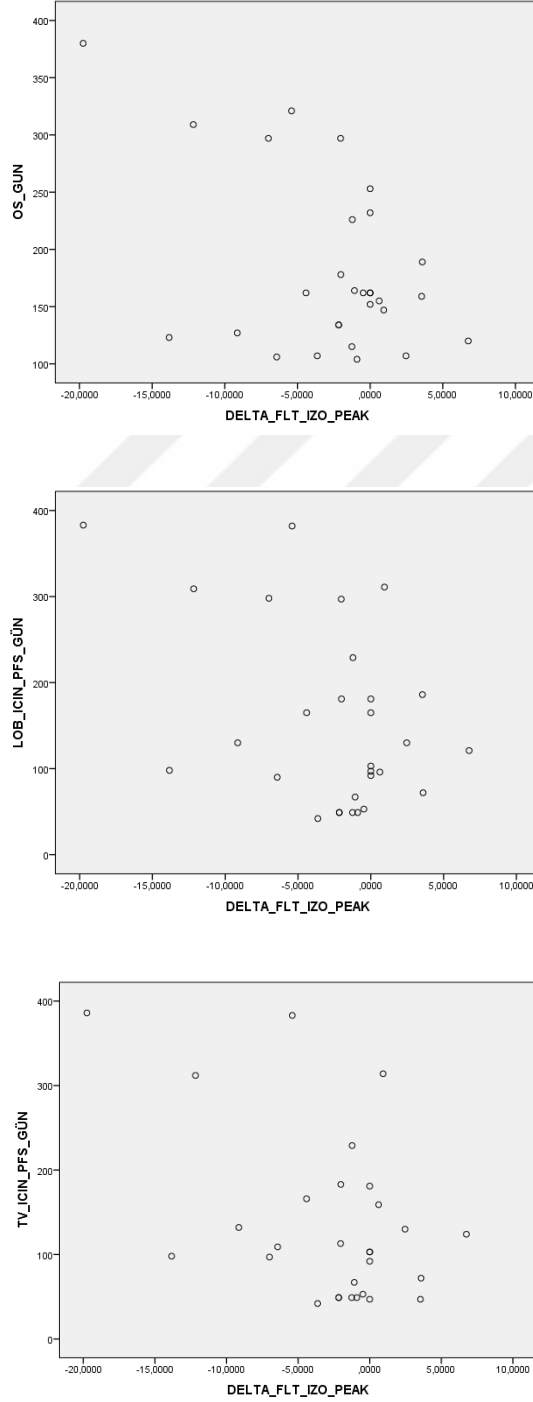
HİPOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{max}	Pearson Correlation	-0,26	-0,34	-0,08	0,09	0,15	-0,05	0,18	-0,03	,376*	1,00	,73**	,68**	-0,02
	Sig. (2-tailed)	0,17	0,07	0,67	0,66	0,45	0,82	0,35	0,87	0,05		0,00	0,00	0,94
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
HİPOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{mean}	Pearson Correlation	-0,11	-0,28	-0,08	0,06	0,13	0,16	-0,01	-0,14	0,32	,73**	1,00	,51**	0,11
	Sig. (2-tailed)	0,58	0,14	0,69	0,74	0,49	0,41	0,97	0,46	0,09	0,00		0,01	0,59
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
HİPOMETABOLİK LEZYON ΔSUV _{peak}	Pearson Correlation	-0,13	-0,22	-0,06	0,08	0,16	0,03	0,12	-0,06	,39*	,68**	,51**	1,00	0,05
	Sig. (2-tailed)	0,51	0,26	0,75	0,70	0,42	0,90	0,55	0,75	0,04	0,00	0,01		0,80
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
ΔcTLG	Pearson Correlation	-0,02	-0,15	-0,06	0,01	0,11	0,05	-,37*	,49**	-0,15	-0,02	0,11	0,05	1,00
	Sig. (2-tailed)	0,92	0,45	0,75	0,97	0,59	0,80	0,05	0,01	0,43	0,94	0,59	0,80	
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29

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

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

cTLG:düzeltilmiş total lezyon glikolizi, FLT:florotimidin, PFS:progresyonsuz sağkalım, OS:genel sağkalım, SUV:standardize uptake değeri, TV:tüm vücut

Tablo 4.5. İzometabolik tümörlerin $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değerleri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişkinin saçılım grafikleri



FLT:florotimidin,IZO:izometabolik, PFS:progresyonsuz sağkalım, OS:genel sağkalım, TV:tüm vücut.

Anatomik görüntülemelerinde RECIST 1.1.kriterlerine göre yapılan yanıt değerlendirmelerinde progresif ve stabil hastalığı olan hastalar tedaviye yanıtı; kısmi yanıt verenler ise tedaviye yanıtı kabul edilerek, ^{18}F -FLT PET/BT'den elde edilen hipermetabolik, izometabolik ve hipometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ve cTLG değerlerinin ilişkisi incelendiğinde tedaviye yanıt ile ^{18}F -FLT PET/BT'den elde edilen değerler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(Tablo 10).

Tablo 4.6. Farklı hastalık seyrine sahip hastaların ^{18}F -FLT PET/BT ΔSUV ve cTLG değerleri

ONİKİNCİ HAFTA HEDEF KARACİĞER LOBU İÇİN MR/BT YANITI		HİPERMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	HİPERMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$	HİPERMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$	İZOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	İZOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$	İZOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$	HİPOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	HİPOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$	HİPOMETABOLİK LEZYON $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$	ΔcTLG
PROGRESİF+STA BİL HASTALIK	Mean	-0,59	-0,48	-1,78	-2,55	-0,47	-1,82	0,16	-0,26	-0,13	-0,24
	N	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
	Std. Deviation	2,12	1,35	6,83	5,51	11,87	4,08	1,05	0,58	0,88	2,26
	Median	0,00	0,00	0,00	-0,94	0,00	-1,15	-0,10	-0,28	-0,35	-0,65
	Minimum	-6,79	-4,67	-32,00	-23,75	-36,00	-13,83	-0,90	-1,19	-1,12	-4,42
	Maximum	3,41	0,89	0,57	4,69	35,50	6,75	3,56	1,31	2,09	7,54
KİSMİ YANIT	Mean	-1,39	-0,99	-1,05	-3,78	1,67	-5,30	0,25	0,06	-0,24	0,73
	N	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Std. Deviation	2,73	1,71	1,95	19,08	11,97	8,64	1,37	0,68	0,63	2,72
	Median	0,00	0,00	0,00	-1,37	0,00	-2,03	-0,29	0,29	-0,37	0,62
	Minimum	-7,18	-3,82	-5,00	-35,00	-14,15	-19,75	-0,78	-0,79	-0,90	-2,42
	Maximum	0,00	0,00	0,00	28,00	23,00	3,54	2,91	1,08	0,70	5,59
Total	Mean	-0,78	-0,61	-1,60	-2,85	0,05	-2,66	0,18	-0,18	-0,16	0,00
	N	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00
	Std. Deviation	2,25	1,43	5,99	10,05	11,72	5,55	1,11	0,61	0,82	2,36
	Median	0,00	0,00	0,00	-0,95	0,00	-1,23	-0,15	-0,21	-0,35	-0,47
	Minimum	-7,18	-4,67	-32,00	-35,00	-36,00	-19,75	-0,90	-1,19	-1,12	-4,42
	Maximum	3,41	0,89	0,57	28,00	35,50	6,75	3,56	1,31	2,09	7,54

BT:bilgisayarlı tomografi, ΔcTLG :düzeltilmiş total lezyon glikolizi MR:manyetik rezonans, SUV:standardize uptake değeri,

5. TARTIŞMA

Karaciğer hem metastazların hem de en sık HSK olmak üzere primer malignitelerin sık görüldüğü bir organdır. Metastazlar en sık karaciğer malignitesidir. Karaciğer tutulumu sağkalım üzerinde etkili olduğundan küratif cerrahi uygulamalar, maksimum sağkalım avantajı sağladığından ilk seçenek tedavi olsa da hastaların çoğuna klinik durumlarının uygun olmaması ve yaygın hastalık nedeniyle cerrahi uygulanamaz (2,3). Etkin olmayan tedavi alan ve farklı tedavi seçenekleri olan hastalarda, tedavi yanıtının erken dönemde tespit edilmesinin, başarısız tedavinin değiştirilerek toksisite, tedavi maliyeti ve muhtemelen daha az etkili olan geç dönem kurtarma rejimlerinde azalma ve sağkalımda artış gibi avantajları olduğundan bu hastalarda TARE ve TAKE gibi minimal invaziv lokal ablatif yöntemlere başvurulur (4,5). TARE ve TAKE sonrası standart bir yanıt değerlendirme protokolü olmayıp merkezin uygulama ve hasta yönetimine göre farklı zamanlarda BT, PET/BT ve/veya MR ile değerlendirme yapılmaktadır. TARE sonrası yanıt değerlendirme amaçlı görüntüleme genellikle 2.ayda başlamakta ve 2 ile 3 ay aralıklarla kontrol görüntülemeler yapılmaktadır. Kontrastlı BT ve MR gibi görüntülemelerle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tümör boyutunda değişiklik, nekroz, vaskülarite metabolik aktivite ve selülarite kullanılmaktadır. Anatomik görüntülemelerde tanımlanan yeni kriterlerde arteriyel kanlanmada azalma da bu yönde değerlendirilse de tedavi başarısı kanıtı genellikle boyutta değişiklik olarak kabul edilmektedir. Ancak radyoaktif mikrosferlerin bulundukları mikroçevreyi yeniden yapılandırılmaları sonucu oluşan nekroz ve peritümöral ödem gibi sebeplerle tümör boyutunda belirgin artış olabileceği için tümör boyutunun erken dönemde artabilmekte bu da tümör progresyonu olarak yorumlanabilmektedir. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilebilmesi için nisbeten uzun süre -3 aya kadar- gerekmektedir. Konvansiyonel görüntülemelerde karşılaşılan bu kısıtlılıkların önüne geçilmesi amacıyla tümöre özgü metabolizmayı yansıtan ajanlarla -fonksiyonel ve moleküler görüntüleme tekniği olan- tedavi sonrası erken dönemde yanıt değerlendirmesi amacıyla PET görüntülemeye başvurulmaktadır. Anatomik bilgiyle birlikte metabolik bilgi de sağlayan PET/BT ve PET/MR, kanser hastalarının görüntülenmesi ve yönetiminin temel bileşeni haline gelmiştir(67-79,122,123) PET/BT ile tedavi

yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda yaşamı tehdit edebilecek gereksiz toksisitelerin ve maliyetin önüne geçilmesine ve hastada etkin olabilecek diğer tedavi seçeneklerinin daha erken kullanılmasına olanak sağlar.

Malign hücrelerde artan glukoz metabolizmasını görüntüleyen ^{18}F -FDG ile PET/BT, birçok kanserin tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kendini kanıtlamış ve kullanımı en yaygın metabolik görüntüleme yöntemidir. Bu durum birçok kanser tipinde glukoz metabolizmasının glikolitik yollarının artmış olmasından kaynaklanır. Az diferansiye HSK, NET, NEK gibi yüksek gradeli tümörlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ^{18}F -FDG PET-BT kullanılabilir. Karaciğer metastazları da genellikle FDG tuttuğundan ^{18}F -FDG PET-BT ile görüntülenebilir (71-73). Ancak glukoz metabolizması ve selülaritesi düşük, küçük boyutlu ve iyi diferansiye tümörlerde (HSK, NET gibi) FDG tutulumu heterojenite gösterip düşük düzeyde olduğundan, ayrıca FDG, hem tümör hem de inflamasyonda tutulduğundan tümöre özgü yeni ajanlarla görüntülemeye ihtiyaç duyulmuştur (77-84). Bu amaçla başvurulmuş ^{18}F -FLT'nin tümörün inflamasyondan ayrımında ^{18}F -FDG'den üstün olduğu bildirilmiştir(123). Bu tümörlerin görüntülenmesinde kullanılabilecek radyonüklid ajanlardan biri olan ve hücrelerin proliferasyonunu yansıtan ^{18}F -FLT ile PET/BT görüntülemeye, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımında faydalı bir non-invaziv yöntem olarak başvurulur (79).

^{18}F -FLT ile yapılan çalışmalarda hasta hazırlığı, görüntüleme zamanı (30-90.dk) ve protokolü, enjekte edilen aktivite miktarı, görüntüleme sonrası uygulanan rekonstrüksiyon yöntemi, tedavi öncesi ve sonrasında görüntüleme zamanı ve hasta sayıları arasında büyük farklılıklar mevcuttur. Farklı hastalık gruplarında ideal karşılaştırma yapılabilmesi için gerekli tüm tedavi ve görüntülemeleri tamamlayan hasta sayısı sınırlı sayıda olduğundan çalışmaların gücü de zayıftır. Yapılan çalışmalarda, hastalık sonucunu öngörmeye SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} ve uptake izlenen lezyon volümü vb. veriler ile semikantitatif veya görsel değerlendirme gibi farklı analiz tekniklerinin kullanıldığı dikkati çekmektedir (105-112) Tedavi yanıtını öngörmeye sıralanan tüm faktörlerin etkili olduğu ve henüz standart bir protokolün de olmadığı da göz önünde bulundurulduğunda yapılan çalışmaların karşılaştırılması

da güçleşmektedir. ^{18}F -FDG'nin hücre ölümü ile sonuçlanan sitotoksik etkilerin; ^{18}F -FLT'nin ise daha çok sitostatik etkilerin takibinde daha başarılı olacağı düşünülmektedir. Benzer şekilde tümörün hipoksi, anjiogenez ve apoptoz gibi farklı yönleriyle ^{18}F -FLT PET görüntüleri arasındaki ilişki de araştırılmaktadır(57,58). Ancak, kişiselleştirilmiş onkolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilecek bu ilişkilerin klinik önemi henüz bilinmemektedir. Ayrıca ^{18}F -FLT PET/BT görüntüleri yorumlanırken FLT uptakeinin sadece TK1 tarafından kontrol edilmediği; endojen timidin, fosforile edilmiş metabolitlerin yıkım metabolizması, DNA onarım oranı ve human equilibrative nucleoside transporters (hENT) aracılığıyla farklı mekanizmalarla transport gibi kompleks ve birbiriyle yarışan faktörlerin etkilerinin de olduğu göz önünde bulundurulmalıdır(103-105,111,124)

FLT'nin dağılım, metabolizma ve dokulardan ekskresyon mekanizması PET görüntülerini etkileyebilir, bu mekanizmaların her biri tedavi ile değişebilir. Enjeksiyondan 1 saat sonra ^{18}F -FLT'nin üçte biri glukronide dönüştürüldüğünden kinetik veri analizi için plazma konjuge/unkonjuge FLT düzeyi ölçümü ile hücresel uptake ve kan input fonksiyonunun düzeltilmesi gerekmektedir. Ancak, sık aralıklı ve tekrarlayan kan ve idrar örnekleme, hasta uyumu ve genel durumunun çok iyi olması gerekmekte, alınan örneklerin değerlendirmelerinin doğru olması için örneklerin alınmasından taşınmasına, örnek alınma saati ile değerlendirme arasındaki sürenin standardizasyona kadar birçok koşulun ideal olması gerekmektedir (125). Bu koşulların ideal olmasını sağlamak mümkün olmadığından bu çalışmada hastalardan kan ve idrar örnekleri alınarak konjuge/unkonjuge FLT düzeyi ölçümü üzerinden düzeltme yapılamamıştır.

Bilindiği kadarı ile bu çalışma, primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde TARE ve TAKE tedavi yanıtlarının erken dönemde değerlendirilmesinde ^{18}F -FLT PET/BT'nin yerini araştıran ilk çalışmadır. Protokol ve hasta grubu olarak bu çalışmaya en yakın özellikleri olan Mogensen ve ark. karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda erken tedavi yanıtı değerlendirmede ^{18}F -FLT PET'in yerini araştırdığı çalışmadır. Mogensen ve ark. yaptıkları bu prospektif çalışmaya en az bir ölçülebilir (>1 cm) karaciğer metastazı olup ilk basamak kemoterapisini alan hastalar dahil edilmiştir. Tedavi öncesi bazal ve birinci basamak sonrası yanıt

değerlendirme amaçlı çekilen ^{18}F -FLT PET/BT'de ölçülen SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri, üç kür kemoterapi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla çekilen BT'nin RECIST 1.1 kriterlerine göre yapılan değerlendirme sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeye alınan 27 hastanın; 19'unda (%70) kısmi yanıt, 7'sinde (%26) stabil hastalık, 1'inde ise (%4) progresif hastalık saptanmıştır. Toplam 23 hastada (%85) ilk tedavi sonrası FLT uptakeinde azalma olduğu, en yüksek FLT SUV_{max} artışının progresif hastalık saptanan hastada olduğu, ^{18}F -FLT uptake'inde SUV_{max} olarak ölçülen erken değişiklik ile RECIST 1.1 kriterlerine göre yapılan yanıt arasında ilişki olmadığı ($p=0.24$) bildirilmiştir(126).

Ho ve ark. ^{90}Y tedavisi planlama ve yanıt öngörüsünde ^{11}C -asetat ve ^{18}F -FDG PET/BT'nin yerini araştırdıkları çalışmada tedavi öncesi yapılan dual-ajan (^{18}F -FDG ve ^{11}C -asetat) PET/BT görüntülemenin, ^{90}Y TARE tedavisine alınacak yanıtı öngörebileceği, ^{11}C -asetat tutulumu gösteren HSK'larda daha iyi yanıt ve sağkalım elde edileceği bildirilmiştir. Hücre diferansiyasyonu TARE yanıtını belirlediğinden, tedaviye iyi yanıt almak için, ^{11}C -asetat—tutulumu gösteren ve mikst tümörlerde(iyi ve orta diferansiye) hedef tümör dozunun sırasıyla >152 Gy ve >174 Gy; ^{18}F -FDG tutulumu gösteren kötü diferansiye tümörler ise >262 Gy olması gerektiği bildirilmiştir (127). Bu çalışmada ise ^{90}Y TARE ve TAKE tedavisi verilen tüm hastalara hem ^{18}F -FDG PET/BT hem de ^{18}F -FLT PET/BT ile bazal değerlendirme yapılmış ancak alınan bu görüntülerin tedaviye yanıtı ve prognozu öngöründeki yeri araştırılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir kısmında karaciğerde yerleşimli kitle/kitlelerde ^{18}F -FLT PET/BT'de hipometabolik olup, bazal görüntülemelerde hipermetabolik lezyon izlenen hastaların büyük kısmı çalışma dışında bırakıldığından, dahil edilen hastalardan sadece 9'unda hipermetabolik lezyon saptanmış ve istatistik analiz yapılamamıştır. Bazal görüntülemesi yapılmış ve herhangi bir nedenle çalışma dışında bırakılan hastaların tedavi öncesinde yapılan ^{18}F -FDG PET/BT ve ^{18}F -FLT PET/BT görüntülerinin tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkisinin, daha uzun takip süresi sonrasında ileride yapılacak diğer bir çalışma ile bildirilmesi planlanmıştır.

Contractor K. ve ark. meme ve kolorektal kanserinin karaciğer metastazlarında tedavi yanıtını değerlendirmede ^{18}F -FLT-PET ile yönteminin yerini araştırdığı

çalışmada, tedavi öncesi ve KT'nin 1.küründen 2 hafta sonra yapılan görüntülemelerde, kinetik uzaysal filtreleme (FLT-PET_{KSF}) sonrasında 33 metastazın 26'sı görüntülenebilirken, enjeksiyon sonrası 60.dakikada alınan FLT-PET SUV_{ave} veya SUV_{max} ile FLT-PET_{KSF} gibi değişkenlerde, tedaviye yanıt alınan hastalarda, tedavi sonrasında belirgin olarak azalma olduğu; FLT'deki değişikliğin %83 duyarlılık %78 özgüllükle tedaviye yanıt verenleri vermeyenlerden ayırt edebildiği saptanmıştır(111). Bu çalışmada ise hastaların KT gibi sistemik tedavi değil TAKE/TARE gibi LRT verilen hastaların tedavi yanıtı için çekilen ¹⁸F-FDG ve ¹⁸F-FLT PET/BT'leri değerlendirilmiş; TAKE/TARE sonrası yanıt alınan ve alınmayan hastalar arasında hiper- izo- ve hipo-metabolik lezyonların SUV_{max}, SUV_{mean}, SUV_{peak} değerleri ile tedavi sonrası ¹⁸F-FLT PET/BT görüntüleri ile bazal ¹⁸F-FLT PET/BT görüntülerinin düzeltilmiş SUV değerlerinin farkı olarak hesaplanan Δ SUV_{max}, Δ SUV_{mean}, Δ SUV_{peak} değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamadığından(Tablo 10) duyarlılık ve özgüllük hesaplanamamıştır.

Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesinde anahtar nokta gerçek cevap-alınmayan hastaların ayrımının yapılması; gereksiz tedavinin kesilmesi, böylece toksisite ve maliyetten kaçınılmasıdır. Bu durum özellikle olası rezektable hastalığı olup, rezektabiliteyi sağlamak için daha agresif tedavi gerektiren hastalarda önem taşır. RECIST kriterlerinin kısıtlılıklarından biri olan ödem, tümör nekrozu vb. tedaviye ikincil değişiklik gelişen hastalarda boyutta artış olabilir. Bu nedenle tümör boyutu her zaman tümörde meydana gelen değişiklikleri birebir yansıtmayabilir. %30'a kadar küçülme gösteren ve RECIST 1.1'e göre stabil hastalık olarak kabul edilen hastalar tedaviye yanıtsız olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte klinik pratikte, özellikle metastatik kolorektal kanserli hastalarda, stabil hastalık saptanan hastalarda daha uzun sağkalım saptandığından, sistemik tedavilerine devam edilmektedir(128). Bu nedenle tedavi yönetimine yön vermesi açısından gerçek progresif hastalığın tanımlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada stabil hastalığı olan hastaların tümör boyutları azalmıştır, bu da hastanın tedavinin faydalı etkisi olduğunu yansıtır. Ancak boyuttaki bu azalma RECIST 1.1 kriterlerinin altında kaldığından kısmi yanıt değil stabil hastalık olarak kabul edilip, progresif hastalık ile birlikte tedaviye yanıtsız; kısmi yanıt alınan

hastalar ise yanıt veren gruba dahil edilmiştir. Kolon kanseri başta olmak üzere stabil hastalığı olanlarda tedaviye devam kararının olduğu, ayrıca embolizasyon tedavisi için yönlendirilen hastaların çoğunun sistemik tedaviye yanıt alınamayan-dediferansiye olduğu kabul edilen-, unrezektable ve büyük boyutlu tümörleri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Takip süresinde progres olmayıp stabil hastalığı olan hastaların, tedaviye yanıt vermeyen gruba dahil edilen diğer-progresif- hastalar ile uzun dönem takip sonuçlarında istatistik olarak anlamlı fark saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu öngörü ile değerlendirildiğinde stabil hastalığın da tedavi başarısı olarak görülebileceği düşünülmektedir. Hastaların herhangi birinde tedavi sonrası ¹⁸F-FLT tutulumunda artış olmadığından bu durumun progresif hastalıkla ilişkili olup olmadığı değerlendirilememiş, hastaların büyük kısmında tümörler hipometabolik olduğundan, ¹⁸F-FLT tutulumunda olan değişiklikler ile tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların ayrımı yapılamamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 9'unda hastalık progresyonu dışındaki sebeplerle ölüm gerçekleştiğinden, 1'inde de TARE tedavisi sonrası nakil yapıldığından hesaplanan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım değerlerini tam olarak yansıtmayabileceği düşünülmüştür. Hastaların herhangi birine embolizasyon sonrası karaciğer rezeksiyonu yapılmayıp sadece 2'sine nakil yapıldığından- yalnızca bu 2 hastada histopatolojik spesmen olduğundan- tedavi sonrası histolojik tümör değişikliği değerlendirilememiştir.

Timidin sentezinin de novo ve salvage yolağı üzerine etkili 5-FU ve bevacizumab gibi tedavi uygulanan hastaların tedaviye erken yanıt değerlendirmesi de diğer bir tartışmalı konudur. 5-FU timidilat sentazı inhibe ederek de novo yolağı inhibe ettiğinden; 5-FU uygulanan hastalarda tedaviden kısa süre sonra 'FLT flare'i olarak tanımlanan FLT tutulumunda artış gözlenmektedir. Antianjiogenik ilaçlardan olan bevacizumab ise öncelikle vasküleritede değişiklik oluşturup tümör boyutunda anlamlı değişikliğe neden olmamaktadır (109,124). Bu çalışmada, kolon kanseri karaciğere metastazı nedeniyle TARE uygulanan hastalarda yakın tarihte 5-FU ve bevacizumab tedavisi alan bulunmamaktadır. Hasta kayıtlarına yansımayan şekilde TARE öncesinde 5-FU veya Bevacizumab içeren KT protokolü uygulanmış olsa bile TARE tedavisinde radyoterapi ile tedavi uygulandığından yanıt değerlendirmesi için,

literatürde flare etkisinin ve bevacizumabın sadece vaskülaritede değişiklik tanımlanan zaman aralığından daha uzun bir süre sonrasında görüntüleme yapılmış, incelemeler üzerinde etkili olduğu düşünülmemiştir.

Wallace ve ark., LRT planlanan erken ve orta evre HSK'da prognoz ve tedavi yanıtını öngörmede ^{18}F -FCH PET/BT'nin yerini araştırdıkları çalışmada, ^{18}F -FCH PET/BT'nin hasta- ve lezyon-bazlı duyarlılığının sırasıyla %72.4 ve %59.0 olduğu, bazal SUV_{max} 'ı 13.0'dan küçük olanlarda median PFS'nin, 13.0'dan büyük olanlardan daha uzun ($p = 0.006$) olduğu; tedavi sonrası SUV_{max} 'ta % 45'ten fazla azalma olan hastalarda median PFS'nin yanıt alınmayan hastalardan daha uzun ($p = 0.034$) olduğu bildirilmiştir (130). Bu çalışmada az sayıda hasta tedaviye yanıtı kabul edildiğinden duyarlılık, özgüllük hesaplanamamış, bazal görüntülemelerde lezyonların çoğu hipometabolik olduğundan bu lezyonların SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} değerlerinde olan değişikliğin anlamlı olacağı öngörülmemiş; az sayıda hastanın lezyonu hipermetabolik görünümde olduğundan bu hastaların SUV değerlerinde olan değişiklik hesaplanamamıştır. Lezyonların sağkalım ile olan ilişkisi araştırıldığında ise izometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değeri ile hedef lob ve tüm vücut için PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanırken; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ile sadece OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün görece az olması ve az sayıda hastada tedaviye yanıt -kısmi yanıt- alınmış olmasıdır. Bu nedenle istatistik analizde birçok parametrede anlamlı dereceye ulaşan sonuçlar elde edilememiştir. TARE adayı hastaların; karaciğer lezyonu sayı ve boyutu, hastalık evresi, TARE öncesinde tek veya çok basamaklı sistemik tedavi, karaciğer rezeksiyonu, nakil, radyoembolizasyon, kemoembolizasyon öyküsü olması gibi çok değişik klinik senaryolar ile başvurdıklarından, tedavi verilen hastalar arasında; hastalık etyolojileri, mevcut klinik ve radyolojik durum açısından da belirgin fark mevcut olup, hasta grubunu standardize etmek mümkün olmamıştır.

Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı -ideal koşullar sağlanamadığından- hastalardan kan ve idrar örnekleri alınarak konjuge/unkonjuge FLT düzeyi ölçümü üzerinden düzeltme ve standart değerlendirme yapılamamış olmasıdır. Standart değerlendirme

yapılamadığından ve ^{18}F -FLT PET/BT' de referans karaciğer SUV değerleri arasında belirgin fark olduğundan hedef lezyonların SUV_{max} , SUV_{mean} ve SUV_{peak} değerleri referans SUV_{max} , SUV_{mean} ve SUV_{peak} değerlerine göre düzeltme yapılarak istatistik analiz yapılmıştır.

TARE ve TAKE gibi LRT'ye yönlendirilen hastaların büyük kısmı cerrahi ve nakile uygun olmadığından tedavi sonrası cerrahi spesmenlerden elde edilip, tedaviye ikincil meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenemediğinden bu çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 27'sinde histopatolojik verifikasyon yapılamamıştır.

Çalışmaların çoğunda tedavi yanıtının öngörülebilmesi için bazal, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında çekilen ^{18}F -FLT PET/BT görüntülerinin kombinasyonu ile elde edilen, anlamlı tümör uptake'i ve metabolik hacim parametreleri gerekmiştir. FDG ve FLT'yi karşılaştıran çalışmaların çoğunda birinin diğerinden üstün olmayıp tamamlayıcı olduğu vurgulanmıştır(106-117,131,132). Ancak, karaciğer hem primer hem metastatik hastalıkların sık rastlandığı bir organ olduğundan ve karaciğer tutulumunun sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğundan bu hastaların da tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ^{18}F -FLT PET/BT'nin yerinin araştırılmasının doğru olacağı düşünülmüştür. Karaciğerde yerleşimli büyük boyutlu tümörlerin orta kesimleri FLT tutulumu göstermezken çevresinde hafif artmış aktivite tutulumu ve periferik değişken kalınlıkta halka görünümü izlenmekte,- özellikle hızlı büyüyenlerde olmak üzere- bazı tümörlerin santral hipoksi ve nekroza gidebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada hipometabolik olarak tanımlanan lezyonların bir kısmının santrali nekrotik iken diğerlerinde nekroz izlenmemiş, bu alanlarda FDG tutulumu izlenirken FLT tutulumu izlenmemiştir.

Bu çalışmada TARE ve TAKE gibi LRT verilen hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede ^{18}F -FLT PET/BT'nin yeri, tedavi sonrası 6. haftada yapılan metabolik görüntüleme yöntemi olarak ^{18}F -FDG PET/BT, 3.ayda yapılan anatomik görüntüleme yöntemi olarak dinamik karaciğer BT veya MR görüntüleri referans alınarak araştırılmıştır. Ancak ^{18}F -FDG PET/BT ile metabolik; dinamik karaciğer BT ve MRG ile anatomik yanıt değerlendirmelerinin belirtilen kısıtlılıklar nedeniyle referans olarak alınması ile ideal bir karşılaştırma sağlanamamış olabilir. Özellikle

uygulanan TARE ve TAKE tedavileri sonrası inflamasyon, ödem, nekroz vb. anatomik yöntemlerde yalancı progresyon olarak yorumlanabilecek değişiklikler meydana geldiğinden hastalarının tedavi yanıtı değerlendirmelerinin ve takiplerinin bu yöntemlerle yapılmasının doğru olmayabileceği düşünülmektedir. Hastaların tedaviye erken dönemde metabolik, geç dönemde metabolik ve anatomik yanıtlarını değerlendirebilecek ideal görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. ^{18}F -FDG PET/BT, BT ve MRG'de saptanan tedavi yanıtı ve dolaylı olarak elde edilen tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların ^{18}F -FLT PET/BT'den elde edilen hiper- izo- ve hipo-metabolik lezyonlar için tedavi sonrası ile tedavi öncesi ^{18}F -FLT PET/BT veya PET/MR görüntülerinden hesaplanan düzeltilmiş SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} değerleri arasındaki fark hesaplanarak elde edilen $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ve cTLG gibi semikantitatif değerleri arasında ilişki saptanamamıştır. ^{18}F -FLT PET/BT'de izlenen izometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ile hedef lob ve tüm vücut için PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanırken; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ile sadece OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

6. SONUÇ

Cerrahiye uygun olmayan primer ve metastatik karaciğer tümörü olan hastalarda embolizasyon tedavisi sonrası erken dönem tedavi yanıtı değerlendirmede ^{18}F -FLT PET/BT görüntülemenin öncelikli başvurulması gereken metodolojilerden olduğu ve BT/MR gibi anatomik yöntemlerle yanıt değerlendirmede uyumu gösterilememiştir. ^{18}F -FLT PET-BT'nin TARE sonrası tedavi yanıtının değerlendirmede rutin kullanıma girmesi için tekrarlanabilir ve yeniden uygulanabilirliğini destekleyen, daha geniş ve standardize hasta popülasyonundan elde edilen klinik verilere ihtiyaç vardır. ^{18}F -FLT PET/BT'nin klinik kullanımı kısıtlı olsa da primer veya sekonder karaciğer tümörüne yönelik TARE ve TAKE uygulanan hastalarda tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesinde anatomik ve ^{18}F -FDG PET/BT'ye alternatif/tamamlayıcı olarak kullanılabileceği söylenebilir.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, unrezektable primer ve metastatik karaciğer tümörü olan hastalarda intraarteriyel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon tedavilerine yanıt değerlendirmesinde ^{18}F -FLT PET/BT'nin yerini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Prospektif ve retrospektif bileşenleri olan, tek merkezli bu çalışmaya Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında, TAKE ve TARE tedavisi verilen, tedavi sonrası erken dönemde yanıt değerlendirmesi amacıyla ^{18}F -FLT PET/BT'si, geç dönemde anatomik görüntülemeleri yapılmış olan 29 hasta dahil edilmiş; ^{18}F -FLT PET/BT görüntülerinden elde edilen hiper- izo- ve hipometabolik lezyonlar için elde edilen semikantitatif değerler, erken dönemde yapılan ^{18}F -FDG PET/BT ve geç dönemde yapılan BT ve MR gibi anatomik görüntülemelerde saptanan tedavi yanıtları ile uyumu araştırılmıştır.

BULGULAR: ^{18}F -FLT PET/BT'de görüntülerinden elde edilen hipermetabolik, izometabolik ve hipometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$ ve $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değerleri ile MR/BT ve ^{18}F -FDG PET/BT'de saptanan yanıtları arasında; RECIST 1.1.kriterlerine göre tedaviye yanıt alınan hastalarda hiper, izo- ve hipometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ ve cTLG arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ^{18}F -FLT PET/BT'de izlenen izometabolik lezyonların $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ değeri ile hedef lob ve tüm vücut için PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptanırken; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ile sadece OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

SONUÇ: Cerrahiye uygun olmayan primer ve metastatik karaciğer tümörü olan hastalarda embolizasyon tedavisi sonrası erken dönem tedavi yanıtı değerlendirmede ^{18}F -FLT PET/BT görüntülemenin öncelikli başvurulması gereken metodolojilerden olduğu ve BT/MR gibi anatomik yöntemlerle yanıt değerlendirmede uyumu gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer tümörü, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon, tedavi yanıtı, ^{18}F -FLT PET/BT

SUMMARY

AIM: The aim of this study is to identify the role of ^{18}F -FLT PET / CT in the assessment of response to intraarterial chemoembolization and radioembolization treatments in patients with unresectable primary and metastatic liver tumors.

MATERIAL AND METHODS: This single-centre study with prospective and retrospective components included 29 patients who underwent ^{18}F -FLT PET / CT and anatomic imagings as CT or MR for the purpose of response evaluation after TAKE and TARE treatments. The compatibility of semi-quantitative values for the hyper-, iso- and hypo-metabolic lesions obtained from the ^{18}F -FLT PET / CT images with the treatment responses detected at the early ^{18}F -FDG PET / CT, and the late CT and MR images.

FINDINGS: According to RECIST 1.1 criteria, no significant correlation was found between $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ and cTLG of hyper-, iso- and hypo-metabolic lesions in patients who responded to treatment. The significant correlation between $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ value of isometabolic lesions observed in ^{18}F -FLT PET / CT with OS and PFS for the target lobe and the whole body. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ had significant relationship only with OS.

CONCLUSION: It has not been demonstrated that ^{18}F -FLT PET / CT imaging is one of the methodologies that should be applied primarily and that it is compatible with the evaluation of responses with anatomical methods such as CT / MR in patients with unresectable primary and metastatic liver tumors.

Keywords: Liver tumors, chemoembolization, radioembolization, response assessment, ^{18}F -FLT PET / CT

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr; 2005 55(2):74–108.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary Liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127(S5-S16)
3. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl.* Jul; 2003 9(7):684–692.
4. Ryan M J, Willat J, Majdalany B S., et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatol* 2016 January 28; 8(3): 191-199. DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.19
5. Memeon K, Lewendovski R J, Kulik L, et al. Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011 October; 21(4): 294–302. doi:10.1016/j.semradonc.2011.05.004
6. Harding JJ, Abou-Alfa GK. Treating advanced hepatocellular carcinoma: how to get out of first gear. *Cancer* 2014;120:3122–3130
7. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:497–507
8. Lance , McLennanG, Obuchowski N, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1697–1705

9. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. Feb; 21(2):224–230.
10. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a Two-Cohort Study. *Cancer*. Jan 11; 116(5):1305–1314.
11. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. Aug; 2009 9(8):1920–1928
12. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of (90)Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. Nov 20; 2007 47(1):71–81
13. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273–1281
14. Mouli S, Memon K, Baker T, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1227–1234.
15. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105–116.
16. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K: Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2006, 23:47-63. 10.1055/s-2006-939841

17. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723–1731.
18. Taylor A, Langeberg W, Mowat F, Alexander D, Choti M, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and metaanalysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283.
19. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. Dec; 2001 12(12):1711–1720.
20. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. Jul 27; 2010 103(3):324–331. [PubMed: 20628388]
21. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15:e8–e21.)
22. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014;10:2259–2277
23. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases—a systematic review. *Surg Oncol* 2012;21:299–308.
24. Venkatesan AM, Gervais DA, Mueller PR. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic hepatic tumors: current concepts

- and review of the literature. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 73-84 [PMID: 21326722 DOI: 10.1055/s-2006-939843]
25. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 323-331 [PMID: 10658699 DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740323]).
 26. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001; 21 Spec No: S17-35; discussion S36-39 DOI: 10.1148/radiographics.21.suppl_1.g01oc11s17.
 27. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16346 treated nodules in 13283 patients. *Hepatol Res* 2012; 42: 1058-1064 [PMID: 22583706 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01025.x]
 28. Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation Technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 129-137 [PMID: 25071303 DOI: 10.1055/s-0034-1373788]
 29. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, Granchi J, Curley SA. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178: 592-599 [PMID: 10670879]
 30. Lubner MG, Brace CL, Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lee FT. Microwave ablation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30: 56-66 [PMID: 24436518 DOI: 10.1055/s-0033-1333654]
 31. Brace CL. Microwave ablation technology: what every user should know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38: 61-67 [PMID: 19179193 DOI: 10.1067/j.cpradiol.2007.08.011]

32. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, van Tilborg AA, Vieveen JM, Bouwman AR, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 997-1011; quiz 1011 [PMID: 24656178 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.01.028]
33. 27 Knavel EM, Brace CL, Lee EW, Thai S, Kee ST. Tumor ablation: common Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 2010; 4 Suppl 1: S99-S104 [PMID: 21103304 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.S1.S99]
34. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* Sep-Oct; 1954 30(5): 969–977. [PubMed: 13197542]
35. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol.* Jul; 2005 16(7):911–935. [PubMed: 16002500]
36. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, et al. Radioembolization with (90)y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Jul-Aug; 2007 30(4):571– 592. [PubMed: 17516113].)
37. Reuter SR. The current status of angiography in the evaluation of cancer patients. *Cancer.* 1976 Jan;37(1 suppl):532-41.
38. Friedman MA, Volberding PA, Cassidy MJ, Resser KJ, Wasserman TH, Phillips TL. Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole-liver irradiation: a Northern California Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep.* 1979 Nov-Dec;63(11-12):1885-8.

39. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.
40. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1155-1163.e2.
41. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918-28.
42. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis*. 1999;19(3):329-38. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2019 Apr 11;380(15):1450-1462.
43. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics*. 1999 Mar-Apr;19(2):399-414
44. Brown DB, Nikolic B, Covey AM, Nutting CW, Saad WE, Salem R, Sofocleous CT, Sze DY., Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;23(3):287-94.
45. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106-16.)

46. Brown KT, Nevins AB, Getrajdman GI, Brody LA, Kurtz RC, Fong Y, Blumgart LH. Particle embolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 1998 Sep-Oct;9(5):822-8.
47. Carter S, Martin Li RC. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB (Oxford)*. 2009 Nov;11(7):541-50.
48. Venkatesan AM, Kundu S, Sacks D, Wallace MJ, Wojak JC, et al. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Practice guidelines for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe and Canadian Interventional Radiology Association [corrected]. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Nov;21(11):1611-30; quiz 1631.
49. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*. Jul; 2005 16(7):911–935. [PubMed: 16002500]
50. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol*. Sep; 2002 13(9 Pt 2):S223–229.[PubMed: 12354840]
51. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:224–230.
52. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:497–507.

53. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. Nov; 1997 26(5):1156–1161. [PubMed: 9362356]
54. Kumar A, Srivastava DN, Chau TT, et al. Inoperable hepatocellular carcinoma: transarterial ¹⁸⁸Re HDD-labeled iodized oil for treatment--prospective multicenter clinical trial. *Radiology*. May;2007 243(2):509–519. [PubMed: 17456873]
55. Kim JK, Han KH, Lee JT, et al. Long-term clinical outcome of phase IIb clinical trial of percutaneous injection with holmium-166/chitosan complex (Milican) for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. Jan 15; 2006 12(2):543–548. [PubMed: 16428498]
56. Padia SA, Kwan SW, Roudsari B, Monsky WL, Coveler A, Harris WP. Super selective yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma yields high response rates with minimal toxicity. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1067–1073.
57. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol*. Sep; 2002 13(9 Pt 2):S223–229. [PubMed: 12354840]
58. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol*. Jul; 2005 16(7):911–935. [PubMed: 16002500]
59. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with ⁹⁰Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 1: Technical and Methodologic Considerations. *J Vasc Interv Radiol*. Aug; 2006 17(8):1251–1278. [PubMed: 16923973]

60. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med.* Aug; 1996 23(8):947–952. [PubMed: 8753684]
61. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol.* Dec; 2005 16(12):1627–1639. [PubMed: 16371529]
62. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer.* Apr 1; 2008 112(7):1538–1546. [PubMed: 18260156]
63. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Nov 1; 1995 33(4):919–924. [PubMed: 7591903]
64. Murthy R, Brown DB, Salem R, et al. Gastrointestinal complications associated with hepatic arterial Yttrium-90 microsphere therapy. *J Vasc Interv Radiol.* Apr; 2007 18(4):553–561. quiz 562. [PubMed: 17446547]
65. D Curran, A U Muellner and L H Schwartz et al. Imaging response assessment in oncology. *Cancer Imaging* 2006 June, S126–S130
66. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
67. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National

Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* Feb 2; 2000 92(3):205–216. [PubMed: 10655437] 27-29.

68. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* Sep; 2001 35(3):421–430. [PubMed: 11592607]
69. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable. *Cancer.* Feb 1; 2009 115(3):616–623. [PubMed: 19117042]
70. Fetcher JW, Djulbegovic B, Soares H, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J NuclMed* (2008) 49:480–508.
71. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* (2004) 22:4357–68.
72. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of liver metastases, Part 1. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W256_259. PMID:21785050.
73. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, et al. Response of liver metastasis after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis and PET. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 776_783. PMID:17312068.
74. Farnebo, J.; Grybäck, P.; Harmenberg, U.; Laurell, A.; Wersäll, P.; Blomqvist, L.K.; et al. Volumetric FDG-PET predicts overall and progression-free survival

after 14 days of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. BMC Cancer 2014, 14, 408)

75. Wong CY, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response on unresectable colorectal liver metastases by [18F] FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:815_820.)
76. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792_797. PMID:10845666.).
77. Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J. Nucl.Med.* 48(6), 902–909 (2007).
78. Park JW, Kim JH, Kim SK *et al.* A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J. Nucl. Med.* 49(12), 1912–1921 (2008).
79. Dubash S R, Idowu O A, Sharma R. The emerging role of positron emission tomography in hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncology* 2015. 10.2217/HEP15.6
80. Grassi I, Nanni C, Allegri V *et al.* The clinical use of PET with (11)C-acetate. *Am.J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2(1), 33–47 (2012).
81. Kuhajda FP. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition* 16(3), 202–208 (2000).
82. Ho CL, Yu SC, Yeung DW. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J. Nucl. Med.* 44(2), 213–221 (2003).

83. Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, Biasiotto G, Sadeghi R, Giubbini R, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2014;8:493–500.
84. Talbot J-N, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med* 2010;51:1699–1706..)
85. Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat. Rev. Cancer* 11(12), 835–848 (2011). [42,43].
86. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R *et al.* Detection of hepatocellular carcinoma using 11C-choline PET: comparison with 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 49(8), 1245–1248 (2008).
87. Talbot JN, Gutman F, Fartoux L *et al.* PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [(18)F]fluorocholine: preliminary comparison with [(18)F]FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 33(11), 1285–1289 (2006).
88. Yaghoubi S, Barrio JR, Dahlbom M *et al.* Human pharmacokinetic and dosimetry studies of [18F] FHBG: a reporter probe for imaging herpes simplex virus type-1thymidine kinase reporter gene expression. *J. Nucl. Med.* 42(8), 1225–1234 (2001).
89. Peñuelas I, Mazzolini G, Boán JF *et al.* Positron emission tomography imaging of adenoviral-mediated transgene expression in liver cancer patients. *Gastroenterology* 128(7), 1787–1795 (2005).

90. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res.*1996;2:1445–1451.
91. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res.* 1999;59:3192–3198.
92. Liu H, Moy P, Kim S, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res.* 1997;57:3629–3634.
93. Huang HL, Zhen Loh TJ, Hoe Chow PK. A Case of Well-differentiated Hepatocellular Carcinoma Identified on Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World J Nucl Med.* 2018; 17: 102–105.
94. Taneja S, Taneja R, Kashyap V, Jha A, Jena A. 68Ga-PSMA Uptake in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2017; 42: e69–70. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001355>.
95. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, Thomas B, Vikraman KR. 68Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 795–796. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3297-x>.
96. Yuri Tolkach, Diane Goltz, Anika Kremer et al. Prostate-specific membrane antigen expression in hepatocellular carcinoma: potential use for prognosis and diagnostic imaging. *Oncotarget*, 2019, Vol. 10, (No. 41), pp: 4149-4160
97. Sørensen M. Determination of hepatic galactose elimination capacity using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-galactose PET/CT. Reproducibility of the method and

metabolic heterogeneity in a normal pig liver model. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46:98–103. [PubMed: 20695723]

98. Frisch K, Bender D, Hansen SB, Keiding S, Sørensen M. Nucleophilic radiosynthesis of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-galactose from Talose triflate and biodistribution in a porcine model. *Nucl Med Biol.* 2011 in press.
99. Michael Sørensen, Kim Frisch, Dirk Bender et al. The potential use of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-galactose as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 September ; 38(9): 1723–1731. doi:10.1007/s00259-011-1831-z.
100. Dutour A, Kumar U, Panetta R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer.* 1998;76(5):620–627.
101. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):433–438.
102. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol.* 2014;10(14):2259–2277.
103. Shinazi, R.F., Boudinot, F.D., Doshi, K.J., McClure, H.J., 1990. Pharmacokinetics of 3' - fluoro-3' -deoxythymidine and 30 -deoxy-20 ,30 - didehydrothymidine in Rhesus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34, 1214–1219.
104. Flexner, C., van der Horst, C., Jacobson, M.A., et al., 1994. Relationship between plasma concentrations of 3' - fluoro-3' -deoxythymidine (Alovudine) and antiretroviral activity in two concentration-controlled trials. *J. Infect. Dis.* 170, 1394–1403.

105. Muzi, M., Vesselle, H., Grierson, J.R., et al., 2005. Kinetic analysis of 3' -fluoro-3' -deoxythymidine PET studies: validation studies in patients with lung cancer. *J. Nucl. Med.* 46, 274–282.
106. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* 4(11), 1334–1336 (1998).
107. Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, Cornelius VR, O'Doherty MJ, Marsden PK. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-Fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:3499-513
108. Krohn KA, Mankoff DA, Eary JF. Imaging cellular proliferation as a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol* 2001:96S-103S.
109. Contractor K., Challapalli A., Tomasi G. et al. Imaging of cellular proliferation in liver metastasis by [18F]fluorothymidine positron emission tomography: Effect of therapy. *Physics in Medicine&Biology*.2012.57.3419-33.10.1088/0031-9155/57/11/3419.
110. Peck M, Pollack HA, Friesen A, Muzi M, Shoner SC, Shankland EG, *et al.* Applications of PET imaging with the proliferation marker [18F]-FLT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015 March;59(1):95-104.
111. Sanghera B, Wong WL, Sonoda LI, et al. FLT PET-CT in evaluation of treatment response. *Indian J Nucl Med.* 2014;29(2):65–73. doi:10.4103/0972-3919.130274
112. Eckel F., Herrmann K., Schmidt S. et al. Imaging of Proliferation in Hepatocellular Carcinoma with the In Vivo Marker 18F-Fluorothymidine. *J Nucl Med* 2009; 50:1441–1447 DOI: 10.2967/jnumed.109.065896

113. Lopci E, Fanti S. Molecular imaging in oncology. *Recent Results Cancer Res* 2013;187:371-400.
114. Krohn KA, Mankoff DA, Eary JF. Imaging cellular proliferation as a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol* 2001:96S-103S.
115. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J*. 2006;2(4):e57. doi:10.2349/biiij.2.4.e57
116. Suzannah J.H., Tommy R., Martin G. et al. Synthesis of 3'-Deoxy-3'-fluorothymidine (FLT) 5'-O-Glucuronide: A Reference Standard for Imaging Studies with [18F]FLT. DOI: 10.1039/b000000x
117. Shields, A., Grierson, J., Dohmen, B. et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* **4**, 1334–1336 (1998) doi:10.1038/3337
118. Vesselle H, Grierson J, Peterson LM et al. 18F-Fluorothymidine radiation dosimetry in human PET imaging studies. *J Nucl Med*. 2003 Sep;44(9):1482-8.
119. B. M. Mendes, A. V. Ferreira, L. T. C. Nascimento, S. M. Z. M. D. Ferreira, M. B. Silveira, and J. B. Silva (2018) New Radiation Dosimetry Estimates for [¹⁸F]FLT based on Voxelized Phantoms. *Radiation Research*: July 2018, Vol. 190, No. 1, pp. 37-44. <https://doi.org/10.1667/RR14950.1>
120. S. Mattsson, L. Johansson, S. Leide Svegborn, et al. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. Vol 44, Issue 2_suppl, 2015. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>
121. Kamel IR, Reyes DK, Liapi E, Bluemke DA, Geschwind J-FH: Functional MR imaging assessment of tumor response after 90Y microsphere treatment in

- patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2007, 18:49-56.10.1016/j.jvir.2006.10.005
122. Singh P, Anil G: Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us? *Cancer Imaging*. 2013, 13:645-657. 10.1102/1470-7330.2013.0057
 123. Perumal M, Pillai RG, Barthel H, et al. Redistribution of nucleoside transporters to the cell membrane provides a novel approach for imaging thymidylate synthase inhibition by positron emission tomography. *Cancer Res*. 2006;66:8558–64.
 124. Lee TS, Ahn SH, Moon BS, et al. Comparison of 18 F-FDG, 18 F-FET and 18 F-FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats. *Nucl Med Biol*. 2009;36:681–6.
 125. Plotnik DA, Emerick LE, Krohn KA, Unadkat JD, Schwartz JL. Different modes of transport for 3H-thymidine, 3H-FLT, and 3H-FMAU in proliferating and nonproliferating human tumor cells. *J Nucl Med* 2010;51:1464-71.
 126. M. Peck, H.A. Pollack, A. Friesen et al. Applications of PET imaging with the proliferation marker [18F]-FLT. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 March ; 59(1): 95–104.
 127. Mogensen MB, Loft A, Aznar M, et al. FLT-PET for early response evaluation of colorectal cancer patients with liver metastases: a prospective study. Mogensen et al. *EJNMMI Research* (2017) 7:56. DOI 10.1186/s13550-017-0302-3
 128. Chi Lai Ho, Sirong Chen, Shing Kee Cheung et al. Significant Value of 11C-Acetate and 18F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on 90Y Microsphere Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *PET Clin* 14 (2019) 459–467. doi:0.1016/j.cpet.2019.06.005

129. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24:394–400.
130. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5727–33.
131. Wallace, M.C., Sek, K., Francis, R.J. et al. Baseline and Post-treatment 18F-Fluorocholine PET/CT Predicts Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Following Locoregional Therapy. *Dig Dis Sci* 65, 647–657 (2020).
132. Salskov A, Tammisetti VS, Grierson J, Vesselle H. FLT: Measuring tumor cell proliferation *in vivo* with positron emission tomography and 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine. *Semin Nucl Med* 2007;37:429-39.
133. Barwick T, Bencherif B, Mountz JM, Avril N. Molecular PET and PET/CT imaging of tumour cell proliferation using F-18 fluoro-L-thymidine: A comprehensive evaluation. *Nucl Med Commun* 2009;30:908-17.