

TORAKSTA PET-BT UYGULAMALARI - GİRİŞ VE TEMEL PRENSİPLER

PET-CT APPLICATIONS IN THORAX - INTRODUCTION AND BASIC PRINCIPLES

Kerim Sönmezoğlu

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

e-mail: drkerim@istanbul.edu.tr

DOI:10.5152/tcb.2015.053

Özet

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) sintigrafik bir görüntüleme modalitesi olup, pozitron yayıcı radyonüklidlerle işaretlenmiş olan radyofarmasötiklerin ve BT entegre edilmiş PET tarayıcıların kullanılması ile farkındalık yaratmaktadır. Tıp literatüründe çok sayıda PET radyofarmasötiği tanımlanmış olsa da F-18 ile işaretli florodeoksiglukoz molekülü rutin klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği olup, çoğu solid malign tümörü görüntüleme yetisine sahiptir. Bununla beraber, son zamanlarda özellikle nöroendokrin tümörler ve prostat kanserlerinin görüntülenmesinde Ga-68 işaretli peptidler de önemli popülarite kazanmıştır. Bu özel sayı, FDG-PET/BT görüntülenmenin toraks hastalıklarındaki klinik uygulamalarına yönelik hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: PET, FDG, PET/CT

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is a scintigraphic imaging modality where radiopharmaceuticals labeled with positron emitting radionuclides and CT integrated PET (PET/CT) scanners are used. Although there are numerous PET radiopharmaceutical available in medical literature, F-18 labeled fluorodeoxyglucose (FDG) is the most frequently used PET radiopharmaceutical in routine clinical applications, which is capable of imaging majority of malignant solid tumors. However, Ga-68 labeled peptides have also been very popular recently, in particular for imaging of neuroendocrine tumors and prostate cancers. This special issue is dedicated for clinical applications of FDG-PET/CT imaging in the disease of thorax.

Keywords: PET, FDG, PET/CT

GİRİŞ

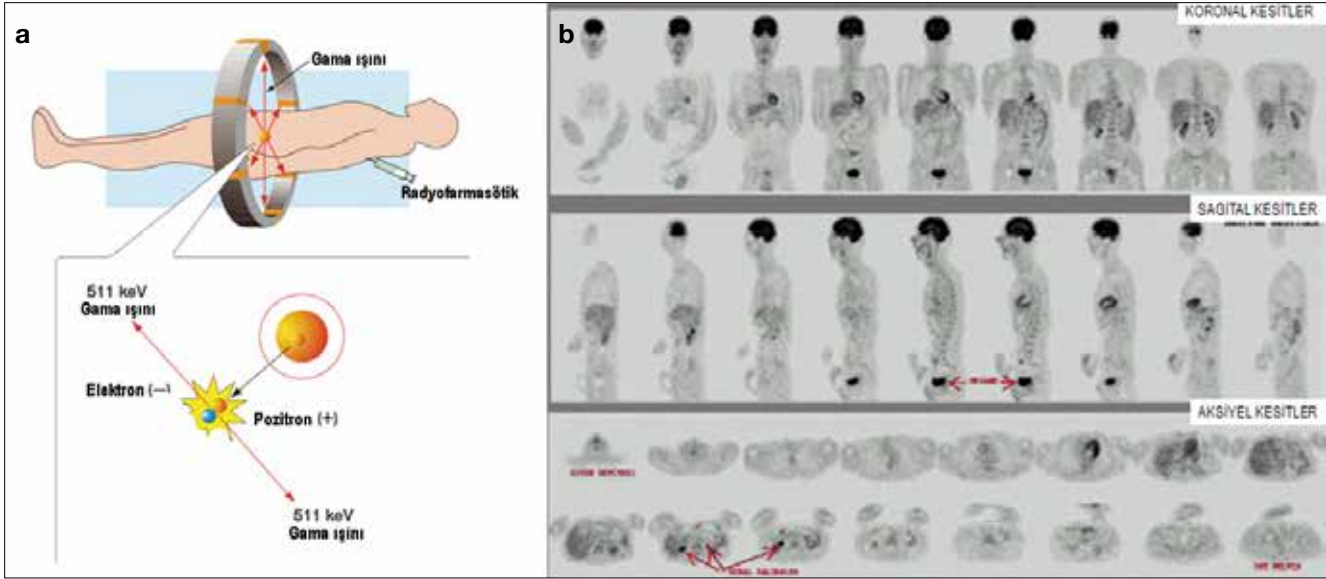
Pozitron Emisyon Tomografi (PET), sintigrafik bir görüntüleme yöntemidir. Tüm sintigrafik görüntüleme-lerde olduğu gibi burada da insan vücuduna önceden verilen radyonüklid elementlerle işaretlenmiş radyofarmasötiklerin yaydığı gama ışınlarının eksternal deteksiyon cihazları ile toplanarak görüntüye dönüştürülmesi söz konusudur. PET görüntüleme iki açıdan konvansiyonel sintigrafiden farklılaşır: 1. Kullanılan radyonüklidler, 2. Deteksiyon sistemleri.

PET görüntülemede pozitron yayıcıları adını verdiğimiz düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü radyonüklid elementler kullanılırlar. Bunların ortak özellikleri her bir radyoaktif bozunma esnasında, birbirine 180 derece zıt hareket eden yüksek enerjili (511 keV) bir çift gama ışını (anihilasyon fotonları) yaymalarıdır. Dairesel biçimde dizayn edilmiş PET deteksiyon sistemlerinde tamamen elektronik kontrollü karşılıklı eş

zamanlı (koinsidens) deteksiyon prensibi ile annihilasyon fotonları yüksek verimde toplanabilmekte ve konvansiyonel sintigrafiye kıyasla daha fazla sinyal içeren yüksek rezolusyonlu görüntüler elde edilebilmektedir (Şekil 1a, 1b). Yeni nesil PET kameralarda elde edilebilen uzaysal rezolusyon yaklaşık 5 mm dolaylarındadır ki bu değer en modern konvansiyonel SPECT kameralarda 10 mm'nin altına düşmemektedir. PET deteksiyon sistemleri direk üç boyutlu (tomografik) görüntüleme yapacak şekilde dizayn edilmiştir.

POZİTRON YAYAN RADYONÜKLİDLER VE PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

Pozitron yayan radyonüklidler, siklotron adı verilen dairesel partikül hızlandırıcı aygıtlarda radyofrekans ve manyetik alanlar yardımı ile elde edilirler. Siklotron pahalı ve işletimi zor bir sistemdir. Teknolojik ilerlemelere paralel olarak sadece medikal kullanıma uygun,



Şekil 1. a, b. (a) pozitron partikülünün salınımı ve bir elektronla birleşerek oluşan anihilasyon fotonlarının koinstens deteksiyon sistemi ile kaydedilmesi. (b) anihilasyon fotonlarının toplanması sonucu koronal, sagittal ve aksiyel düzlemde elde edilen kesit PET görüntüleri

küçük boyutlu, hastane-tipi siklotron (bebek siklotron) sistemleri geliştirilmiştir. Pozitron yayıcı radyonüklidler çoğunlukla nakledilemeyecek kadar kısa yarı ömürlü oldukları için, idealde PET görüntüleme merkezlerinin aynı zamanda siklotron bulundurma zorunlulukları doğmaktadır. Bu durum, tarihi 1970'li yıllara dayanan PET görüntülemenin uzun yıllardır yaygınlaşmamasının önemli nedenlerinden birisi olmuştur. 1990'lı yıllardan itibaren onkolojik görüntülemede PET'e olan talebin artışına karşılık, tüm dünyada ve ülkemizde ticari amaçlı bölgesel siklotron birimleri kurulmuş ve çevre hastanelerdeki PET görüntüleme merkezlerinin radyofarmasötik ihtiyacı karşılanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu sistemde sadece yarı ömrü nispeten uzun (110 dk) olan F-18 ile işaretli radyofarmasötikler dağıtılabilmekte; C-11 ve N-13 gibi radyofarmasötik geliştirme potansiyeli yüksek kısa yarı ömürlü diğer PET radyonüklidlerinin kullanılması mümkün olmamaktadır. Dahası ülkemizde tamamı özel sektöre ait olan siklotron merkezleri, sadece üretimi tamamen otomatize edilmiş olan F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ve son dönemde az miktarda F-18 sodyum florid (NAF) dağıtımı yapabilmekte olup, karlılığı düşük olan ve daha iyi yetişmiş insan kaynağı gerektiren fluorokolin, fluorotimidin, MISO, DOPA gibi diğer F-18 işaretli radyofarmasötiklerin üretimine şu ana kadar girmemişlerdir. Öte yandan, ülkenin ihtiyacına cevap vermek için Türkiye Atom Enerji Kurumu (TAEK) bünyesinde Ankara Sarayköy'de 2010 yılında kurulan, oldukça büyük kapasiteli (30 meV) siklotron sistemi halen rutin üretime geçirilememiştir. Aslında bu iş yapması gereken üniversitemiz ise konuya oldukça



Şekil 2. Ga-68 jeneratörü

ilgisiz kalmışlar; sadece Hacettepe Üniversitesi 2000'li yılların başında almış olduğu düşük kapasiteli siklotron ünitesinin kurulumunu ancak tamamlayabilmiş (ancak henüz işletmeye geçirememiş) ve son dönemde Ankara Üniversitesi hastane-tipi siklotron sistemi kurmaya yönelik ciddi ve kararlı yatırımlar gerçekleştirmiştir.

Öte yandan, diğer bir pozitron yayıcı element olan ve son senelerde klinik kullanıma giren Ga-68 radyonüklidi, jeneratör formunda (Germanyum (Ge)-68/Galyum (Ga)-68 jeneratörü) üretilebildiği için siklotron sistemi bağımlılığı olmadan kullanılabilir (Şekil 2) (1). Bir radyometal grubu olan Ga-68, bazı bağlaç moleküller vasıtasıyla octreotide türevlerine ve diğer bazı peptidlere istenen etkinlikte bağlanabilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın majistral ilaç üretimi kapsamında verdiği izinlerle nöroendokrin tümör görüntülemede yüksek duyarlılığa sahip Ga-68 Octreotide türevleri (DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC) ve daha yeni olarak prostat kanseri görüntü-

lemede başarılı olan Ga-68 PSMA (prostat spesifik membran antijen) radyofarmasötikleri birçok hastanemizde ulaşılabilir hale gelmiştir. Bu alandaki diğer önemli bir gelişme de, bu radyofarmasötiklerin aynı zamanda beta ışını yayan ve radyonüklid tedavide yaygın olarak kullanılan diğer bir radyometal grubu Lutesyum-177 elementi ile de aynı etkinlikte işaretlenebilmesi ve tümör uptake'i açısından uygunluk gösteren hastalarda tedavi amacıyla da uygulanabilmeleridir.

Jeneratör formunda elde edilebilen diğer bir PET radyonüklidi de Rb-82'dir. Bir potasyum analogu olan Rb-82, myokard perfüzyon çalışmalarında kullanılır. Çok kısa yarı ömürlü (1,3 dk) olduğu için çok titiz ve hızla çalışma gerektirir. Ülkemizde henüz kullanılmamıştır.

Literatürde değişik hedeflere yönelik olarak geliştirilen 500'ü aşkın PET radyofarmasötiği tanımlanmış olsa da günümüzde halen glukoz metabolizmasını izlemeye yönelik olarak geliştirilmiş olan ve çoğu solid tümörleri görüntülemeye başarılı bir ajan olan FDG radyofarmasötiği rutin klinik PET çalışmalarının büyük kısmını oluşturmaktadır (1). FDG üretiminin modern siklotronlarda tamamen otomatize edilmiş olması, yüksek verimle bol miktarda üretilebilmesi, yaklaşık 2 saatlik yarı ömrü ve stabil bir bileşik olması nedeniyle 3-4 saatlik mesafelerdeki çevre PET görüntüleme merkezlerine dağıtılabilmesi bu molekülün yaygın kullanımına önemli bir lojistik neden oluşturmaktadır.

Bir glukoz analogu olan FDG, invivo ortamda hücre içine girmek için glukoz ile yarışır. Glukoz membran taşıyıcı proteinler (GLUT 1-5) aracılığıyla hücre içine alındıktan sonra heksokinaz II enzimi ile fosforilize edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. Bu kademeden sonra katabolize edilmez ve hücre içinde retansiyon göstererek PET görüntüleme yapılmasına olanak verir (2).

Tipik bir FDG-PET tüm vücut görüntüsünde beyin, kalp ve üriner kanal en bariz aktivite tutan yerler olarak göze çarpar (Şekil 1b). Mediasten kan havuzu aktivitesinden ötürü her zaman gözükür. Akciğerlerde FDG tutulumu çok düşüktür. Karaciğer, dalak ve böbrek aktiviteleri kan havuzundan daha fazladır ve kolayca ayırt edilirler. Pankreas normalde ayırt edilemez. Sindirim kanalında (özellikle sağ hemikolonda) değişik seviyelerde fizyolojik FDG tutulumu görülebilir. Kemik iliği tutulumu kan havuzundan düşük, ancak genellikle ayırt edilebilir durumdadır. Bu nedenle aktif kemik iliği içeren kemikler (omurga, sternum, pelvis, vb) görüntülerde ayırt edilir. Boyundaki lenfoid doku ve palatin tonsiller daima gözükür. Tiroid dokusu ve bazen larengeal kaslar görülebilir. Özellikle genç bayanlarda memedeki glandüler doku düşük yoğunluklu ve diffüz FDG birikimi gösterebilir.

Orijini itibarıyla beyin fonksiyonlarını incelemeye yönelik olarak geliştirilen PET, sonradan tümör görüntülemesindeki başarısı nedeniyle primer onkolojik bir görün-

tüleme yöntemi olmuştur. Yapısal (anatomik) detaydan daha çok fonksiyonel ve metabolik aktivite göstermeye yönelik olması, bu yöntemin en önemli özelliği ve radyolojik tomografi yöntemlerinden temel farkıdır. Kullanılan radyofarmasötiğin özelliğine göre değişik metabolik ve fonksiyonel parametreler PET yöntemi ile invivo olarak görüntülenir. Böylece birçok patofizyolojik durumda henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı dönemde oluşabilen fonksiyonel veya metabolik değişiklikler PET ile saptanabilir. Ayrıca PET, bilinen yapısal patolojilerin metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak hastalığın etyopatogenezi belirlemeye ve ayırıcı tanı yapmaya önemli ölçüde katkı sağlar. Fiziksel özelliklerinden kaynaklanan nedenlerden dolayı PET'in uzaysal görüntü çözünürlüğü radyolojik tomografi yöntemlerinden belirgin olarak düşüktür. Dolayısıyla, onkolojik tanıda (özellikle primer tümör evrelemede) sıklıkla gerekli olan anatomik detayı gösterme ve yapısal değişiklikleri ortaya koymada PET, kendi başına yeterli klinik etkinliğe ulaşamaz. Bu durum, PET görüntülerinin çoğunlukla yakın zamanda yapılmış olan bir Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) eşliğinde yorumlanmasını gerektirmektedir.

PET TARAYICI

PET tarayıcılar dizayn ve içerik açısından (BT) cihazına benzemektedir. PET tarayıcının deteksiyon ünitesi, içinden yatar pozisyonda hastanın geçirildiği, yaklaşık 50-70 cm çaplı halka tarzında bir boşluk ve etrafındaki elektronik birimlerden oluşur. Modern PET tarayıcıların deteksiyon ünitesi kraniyo-kaudal aksta 15-18 cm'lik bir alanı görüntüleyebilmektedir. Bu görüş alanında beyin ve kalp gibi organlar bir kerede görüntülenebilirken, daha uzun mesafedeki vücut bölümleri çoklu yatak pozisyonunda görüntülenir. Onkolojik amaçlı çalışmalarda genellikle kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümünü taramak hedeflenir ve bu hastanın boyuna bağlı olarak 5-8 yatak pozisyonunda gerçekleştirilir. PET kamera detektörlerinde kolimatör kullanmadan pozitron ışınım özelliklerine uygun olarak "elektronik koincidens deteksiyon" teknolojisi geliştirilmiştir. Burada karşılıklı her detektör çifti ancak aynı anda (veya çok kısa bir zaman aralığında) birer foton saptarsa, bunun pozitron ışımasından doğan bir çift oluşumu olayı olduğunu anlar ve sisteme kaydeder. Böylece nükleer tıp görüntülemesindeki en büyük problemlerden biri olan saçılan ışınlar büyük oranda engellenir. Sistem karşılıklı detektör çiftine ulaşma süresi arasındaki farkı değerlendirilerek ışınımın bu hat üzerindeki lokalizasyonunu belirler. Kolimatörsüz olarak sağlanan bu elektronik deteksiyon sayesinde PET kameralarda, gama kameralara göre sayım toplama

etkinliği büyük oranda artar ve yaklaşık 3 kat daha iyi bir uzaysal rezolüsyon ile 4-5 mm'lik yapıları görüntülemek mümkün olur.

PET tarayıcılarındaki diğer önemli bir teknolojik özellik hasta vücudundan gelen sinyallerin oluşturduğu emisyon görüntüleme yanında transmisyon görüntüleme de yapılabilmesidir. Transmisyon görüntülemenin amacı, hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın (atenüasyon) hesaplanmasıdır. Yeni nesil entegre PET/BT tarayıcılarda transmisyon görüntüleme X-ışın hüzmesi ile çok hızlı bir biçimde yapılmaktadır. Böylece etkin bir atenüasyon düzeltmenin yanı sıra PET görüntülemeye eş zamanlı ve eş pozisyonda BT görüntüleri de elde edilmekte ve eşdeğer PET ve BT kesitlerinin zıt kontrast veren renk kodlarında üst üste çakıştırılması ile "PET-BT füzyon" görüntüleri elde edilerek olası lezyonların daha etkin lokalizasyonu sağlanmaktadır.

PET görüntülemede elde edilen anatomik enformasyon son derece yetersiz olduğu için, PET görüntüleri varolduğundan itibaren özellikle onkolojik amaçlı çalışmalarda yakın zamanda yapılmış BT ve/veya MR gibi anatomik görüntüler eşliğinde değerlendirilir. Buradaki amaç PET'de gözlenen metabolik bir anormalliğin morfolojik karşılığının aranması ve daha etkin olarak lokalize edilmesidir. Bu gereksinim karşısında görüntülemede dijital tekniklerin ilerlemesi ile birlikte önceleri farklı sistemlerde elde edilen PET ve BT (veya MR) görüntüleri aynı bilgisayar platformuna taşınarak eşdeğer kesitler yan yana ya da farklı renk kodlarında üst üste çakıştırılarak füzyon görüntüler şeklinde birlikte değerlendirilmeye çalışılmıştır. Beyin görüntülemede çok başarılı olan bu yazılımsal füzyon yöntemi, farklı tarayıcılarda farklı pozisyonlarda elde edilen vücut görüntülerinde aynı klinik etkinliğe ulaşamamıştır. Bunun üzerine X-ışın hüzmesi ile PET görüntüleme için gerekli olan atenüasyon düzeltmenin de yapılabilir hale gelmesi sonucunda PET ve BT gantrileri arka arkaya aynı sistem içerisine yerleştirilerek ortak hasta yatağını ve bilgisayar platformunu kullanan kombine PET/BT tarayıcı sistemleri geliştirilmiştir. BT entegrasyonunun PET'in kalitesine doğrudan bir olumlu etkisi olmasa da, BT ile elde edilen anatomik haritalama üzerinde etkin PET füzyonunun sağlanması ile PET'in fizyolojik varyasyonları doğru olarak tanınmakta ve dolayısıyla yalancı pozitif sonuçlar azalarak özgüllük artmaktadır. Nitekim çeşitli kanserlerin evreleme ve yeniden evrelemesinde entegre PET/BT tarayıcılar ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (3, 4).

PET teknolojisinde birim doku başına gerçekleşen radyofarmasötik tutulumu mutlak ölçülebilir. Ancak bunun için rutin uygulaması zaman alıcı olan dinamik görüntülemenin yapılması ve ileri matematiksel modellerin uygulanması gereklidir. Bunun yerine

rutin klinik uygulamalarda "Standart Uptake Değeri" (SUD) kullanılır. SUD birim dokudaki radyofarmasötik yoğunluğunun vücut ortalamasına oranını belirleyen semikantitatif bir indekstir.

KANSERLERDE FDG-PET GÖRÜNTÜLEME

Kanserler, enerji gereksinimlerinin daha fazla olması nedeniyle normal dokuya göre daha çok glukoz kullanırlar ve daha yüksek konsantrasyonda FDG tutarak PET görüntülemede daha yüksek sayım veren odaklar olarak kolayca tespit edilirler. Kanser hücrelerinde glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1) ve heksokinaz II enziminin artması, FDG tutulumunu ve hücre içindeki retansiyonunu kolaylaştıran etkenlerdir. Tümördeki glikolitik aktivite gösteren hücrelerin yoğunluğu arttıkça FDG-PET ile tespit edilmesi kolaylaşır. Ancak glukoz kullanımının artması kansere özgül bir değişim değildir. Malign olmayan birçok tümörler, aktif granüloamatöz hastalıklar, pek çok inflamatuvar ve enfeksiyöz reaksiyonlar da maligniteyi taklit edebilecek ölçüde yoğun FDG tutulumu gösterebilmektedir.

FDG-PET çoğu habis tümörlerin tespitinde ve takibinde başarılı bulunmuştur (5). Genel bir kural olarak FDG tutulumu arttıkça tümör agresifleşmekte ve prognoz kötüleşmektedir. Glikolitik aktivitedeki artış dışında tümörün perfüzyonu, pH ve oksijenasyon durumu tümörün FDG tutulumunda etkili olabilen diğer faktörlerdir. FDG afinitesinin düşük olduğu glukoz metabolizması düşük olan bazı tümörlerde ise diğer PET radyofarmasötikleri devreye girmiştir. Bunlara en tipik örnekler olarak prostat kanserlerinde Ga-68 PSMA, nöroendokrin tümörlerde Ga-68 DOTA-TATE ve F-18 FDOPA ve hepatosellüler kanserlerde F-18 florokolin verilebilir.

SONUÇ

Başta FDG olmak üzere neoplastik dokunun farklı biyolojik özelliklerini ortaya koyabilen çeşitli radyofarmasötikleri kullanan PET/BT görüntüleme, toraks tümörlerinde başta evreleme ve yeniden evreleme olmak üzere primer tümör tanısı ve karakterizasyonunda, nüks belirlemede, tedaviye yanıtın öngörülmesinde, tedaviye yanıtın belirlenmesinde ve radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Ayrıca malign olmayan bazı endikasyonlarda da kullanım alanı bulmuştur. Bu özel sayının diğer bölümlerinde PET/BT'nin torakstaki klinik uygulamaları ile ilgili geniş bilgiler verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Meyer GJ, Waters SL, Coenen H, Luxen A, Maziere B, Langstorm B. PET radiopharmaceuticals in Europa:current use and data relevant for the formulation of summaries of product characteristics (SPCs). Eur J Nucl Med 1995;22:1420-32. [\[CrossRef\]](#)

2. Rigo R, Paulus P, Kaschten BJ, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med 1996;23:1641-74. [\[CrossRef\]](#)
3. Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. Br J Radiol 2006;79:32-6. [\[CrossRef\]](#)
4. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. Radiology 2006;238:405-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Conti, PS, Lilien DL, Hawley K, et al. PET and FDG in oncology: A clinical update. Nucl Med Biol 1996;23:717-35. [\[CrossRef\]](#)