

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**18F-NaF PET/BT'NİN METASTATİK KEMİK HASTALIKLARININ
GÖSTERİLMESİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Mine ARAZ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr.Gülseren ARAS

ANKARA

2012

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan “**18F-NaF PET/BT'nin Metastatik Kemik Hastalıklarının Gösterilmesindeki Rolü**” başlıklı, Dr.Mine ARAZ'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17.10.2012

Prof.Dr.K.METİN KIR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkan V.
Jüri Başkanı

Prof.Dr.GÜLSEREN ARAS
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.N.ÖZKEM KÜÇÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başlangıcından bitimine dek her aşamasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve birikimleriyle bana yol gösterici olan başta tez danışmanı hocam sayın Prof.Dr.Gülseren ARAS olmak üzere, hocalarım sayın Prof.Dr.K.Metin KIR, Prof.Dr.Erkan İBİŞ, Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK'e ve Yrd.Doç.Dr.Elgin ÖZKAN'a,

Destekleriyle çalışmayı güçlendiren başta sayın Prof.Dr.Hakan AKBULUT ve sayın Prof.Dr.Ahmet DEMİRKAZIK olmak üzere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarım ve uzmalarım,

Başta Uz.Dr.Çiğdem SOYDAL ve Dr.Mustafa FİLİK olmak üzere birlikte yetiştiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezin yürütülmesinde fedakarlıklarını benden esirgemeyen tüm Nükleer Tıp ABD çalışanlarına teşekkürlerimle.

Dr.Mine ARAZ

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemiğin Yapısı Ve Fonksiyonu	2
2.2. Kemik Metabolizması	5
2.3. Kemik Metastazlarının Mekanizması	5
2.4. Kemik Metastazlarının Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	8
2.4.1. Direk Grafiler	8
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	8
2.4.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme	9
2.4.4. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi	9
2.4.4.1. Tc-99m İşaretli Difosfonatların Tutulum Mekanizması	10
2.4.4.2. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi Endikasyonları	11
2.4.4.3. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi Çekim Protokolü	12
2.4.4.4. Tc-99m İşaretli Difosfonatların Fizyolojik Tutulum Alanları	13
2.4.4.5. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisinin Metastatik Kemik Hastalığının Gösterilmesindeki Rolü	13

2.4.5. 18F-FDG PET/BT	14
2.4.5.1. 18F-FDG Bileşigi ve Tutulum Mekanizması	14
2.4.5.2. 18F-FDG'nin Fizyolojik Tutulum Alanları	15
2.4.5.3. 18F-FDG PET/BT Endikasyonları	15
2.4.5.4. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü	16
2.4.6. 18F-NaF PET/BT	17
2.4.6.1 18F-NaF Fiziksel Özellikleri	18
2.4.6.2. 18F-NaF'ın Üretimi	19
2.4.6.3. 18F-NaF Kalite Kontrolü	19
2.4.6.4. 18F-NaF Farmakodinamik Özellikleri ve Tutulum Mekanizması	20
2.4.6.5. 18F-NaF Fizyolojik Tutulum alanları	20
2.4.6.6. 18F-NaF PET/BT Endikasyonları	21
2.4.6.7. 18F-NaF PET/BT Radyasyon Dozimetrisi	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hasta Grubu	23
3.2. 18F-NaF PET/BT Çekim Protokolü ve Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
KAYNAKLAR DİZİNİ	50

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

18F-FDG: Flor-18 Fluorodeoksiglukoz

18F-NaF: Flor 18-sodyum florid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DOTATATE: DOTA-Tyr3-octreotate

DTPA: dietilen triamin pentasetat

EANM: European Association of Nuclear Medicine

Er-171: Erbium 171

FDA: Food and Drug Administration

FGF: fibroblast growth factor

FOV: Field of View

Ga-68: Galyum 68

GLUT: Glukoz Transferaz

HEDTA: hidroksietil etilen diamintriasetik asit

HL: Hodgkin Lenfoma

IGF: insulin-like growth factor

IL-1: Interlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

In-111: İndium 111

MBq:MegaBecquerel

mCi: miliküri

M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör

MIP: Maximum Intensity Projection

Mo-99: Molibden-99

MR: Magnetik Rezonans

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OPG: osteoprotegerin

PDGF: platelet derived growth factor

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi

RANK: receptor activator of nuclear protein NF-kappaB

RANKL: receptor activator of nuclear protein NF-kappaB ligand

RCC: Renal hücreli karsinom

Sm-153: Samarium 153

Sr-85: Strontium 85

Sr-87: Strontium 87

Sr-89: Strontium 89

SUV: Standard Tutulum Değeri

Tc-99m MDP: Teknesyum-99m metilen difosfanat

TGF: transforming growth factor

TNF-beta: tumor necrosis factor beta

Şekiller Dizini

Şekil 1.1. Kemiğin morfolojisi.

Şekil 1.2. Kemik dokusunun histolojik yapısı.

Şekil 4.1a ve 4.1b: Non-Hodgkin lenfomalı hastada 18F-NaF PET/BT çalışmasında (şekil 4.1b) Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine (şekil 4.1a) göre çok daha fazla sayıda lezyon.

Şekil 4.2a ve 4.2b: Renal hücreli karsinom hastasında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde (Şekil 4.2a) mesane aktivitesi nedeniyle ayırt edilemeyen lezyonun 18F-NaF PET/BT'de (Şekil 4.2b) gösterilebilmesi.

Şekil 4.3a ve 4.3b: Metastatik kolon ca tanısı ile takip edilen hastada 18F-NaF PET/BT MIP görüntülerde (Şekil 4.3a) nasal bölgede izlenen fokal tutulumun kesitsel görüntülerde (Şekil 4.3b) sfenoid kemik metastazına ait olduğunun gösterilmesi.

Şekil 4.4a ve b: BT'de (Şekil 4.4a) sol 6. kostada sklerotik ekspansil metastaz izlenen alanda yoğun patolojik 18F-NaF tutulumu (Şekil 4.4b).

Şekil 4.5a ve b: BT'de (Şekil 4.5a) kranyumda litik metastaz izlenen bölgede patolojik 18F-NaF tutulumu (Şekil 4.5b).

Şekil 4.6a ve 4.6b: Fizyolojik beyin aktivitesi nedeniyle 18F-FDG PET/BT'de (Şekil 4.6a) ayırt edilemeyen kranial kemik metastazlarının 18F-NaF PET/BT'de (Şekil 4.6b) gösterilmesi.

Şekil 4.7a ve 4.7b: 18F-NaF PET/BT MIP görüntülerinde (Şekil 4.7a) her iki femur distalinde izlenen fokal 18F-NaF tutulumlarının kemik iliğine ait olduğu aksial görüntülerde (Şekil 4.7b) gösterilmiştir.

Tablolar Dizini

Tablo 1.1: 18F-NaF PET, Tc-99m MDP tüm vücut sintigrafisi ve 18F-FDG PET için kritik organ ve tüm vücut efektif radyasyon dozları

Tablo 3.1: Hastaların Özellikleri

1. GİRİŞ

Metastatik karsinomlar kemiğe ait maligniteler içinde en sık gözlenenlerdir (1). Kemiğe en sık metastaz yapan kanserler arasında meme, prostat ve akciğer yer alır(2,3). Kemik metastazları, çeşitli endokrinolojik, hematolojik, nörolojik ve ortopedik komplikasyonlar ile tolere edilmesi güç ağrılara neden olması ve yaşam süresini kısaltması nedeniyle onkoloji hastalarının tedavi yönetimini belirleyen önemli patolojilerdir. Erken tanı, hastalığın komplikasyonlarının gelişmesini önlemek veya geciktirmek ve metastatik ağrının erken dönemde kontrol edilmesini sağlamak açısından gereklidir.

Bu amaca yönelik olarak kemik metastazı taramasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Teknesyum-99m metilen difosfanat (Tc-99m MDP) tüm vücut kemik sintigrafisidir. Ucuz ve kolay uygulanabilir olması, verilen radyoaktif maddenin herhangi bir toksik etkisinin bulunmaması, kabul edilebilir sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri ile tüm vücut kemik sintigrafisi, metastatik kemik hastalığının taramasında osteoblastik lezyonların gösterilmesinde en sık tercih edilen methodur. 1970'li yılların başında tanıtılan Tc-99m işaretli difosfonatlar, halen en sık kullanılan kemik ajanlarıdır.

Flor 18 - Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET/BT) onkolojide pek çok kanser tipinde evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tutulum mekanizması özellikle tümördeki patolojik glikolitik aktivite artışı temeline dayandığından spesifik olarak metastazları gösterdiği, ayrıca yumuşak doku veya kemik iliği komponentininin de başarı ile değerlendirilmesine olanak sağladığı düşünülmektedir (4).

Flor 18-sodyum florid (18F-NaF) ise ilk kez 1960'larda tanıtılmış ve 1972'de Food and Drug Administration (FDA) onayını almış bir radyofarmasötiktir. Difosfonatlara benzer mekanizma ile osteoblastik aktivitenin gösterilmesi amacıyla kullanılmıştır ancak Tc-99m işaretli radofarmasötiklerin

geliştirilmesi ve dönemin teknolojisi ile klasik gamma kameralarda Tc-99m'e kıyasla Flor-18'in görüntü kalitesinin düşük olması, pahalı ve zor elde edilebilir olması nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır. Günümüzde ise PET/BT teknolojisinin yaygınlık kazanması ve sağladığı üstün görüntü kalitesi ile PET radyofarmasötiklerinin üretimi sıklaşmış ve kolaylaşmıştır. 18F-NaF PET/BT, literatürde daha önce kemik metastazlarının değerlendirilmesinde başarılı olduğu bildirilen bir tetkiktir.

Bu çalışmanın amacı, kemik metastazlarının gösterilmesinde 18F-NaF PET/BT'nin yerinin araştırılması ve günümüzde bu amaca yönelik olarak kullanılan Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT ile karşılaştırılmasıdır.

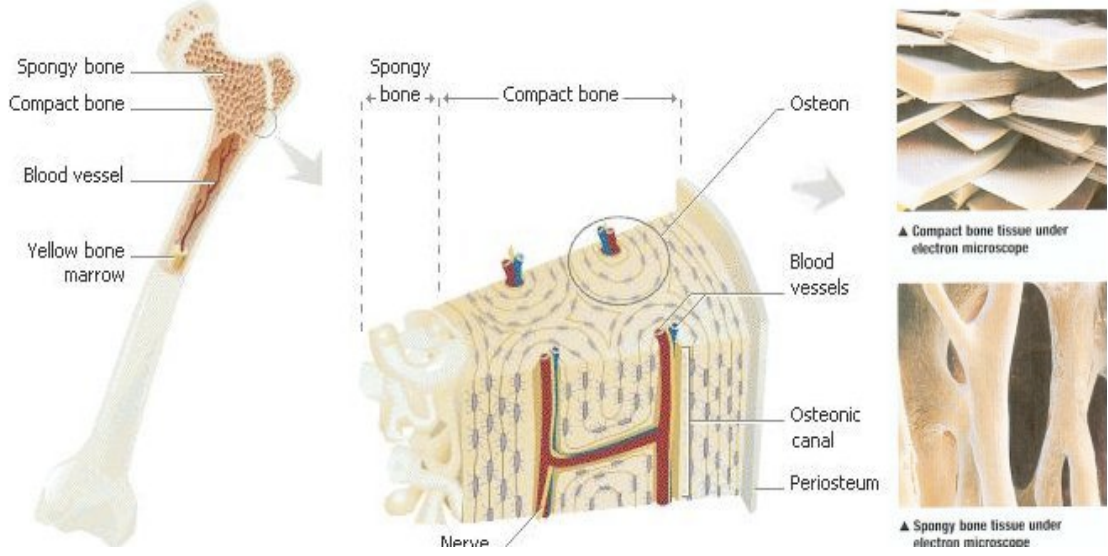
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemiğin Yapısı Ve Fonksiyonu:

İskelet sisteminin başlıca fonksiyonları arasında vücuda destek sağlamak ve iç organları dış etkilere karşı korumak gibi mekanik görevler ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasında depo fonksiyonu ve kemik iliğinde tüm kan hücrelerini üretmek yer almaktadır.

Morfolojik olarak kemikler iki kısımdan oluşur: Substantia compacta (kortikal kemik), kemiklerin dış kısmını oluşturur. Kompakt kemiğin içinde kemik dokusunun kapillerler damarlarının geçtiği Havers kanalları bulunur. Kortikal kemik toplam kemik kitlesinin %80'ini oluşturur. Daha çok uzun kemiklerin shaftında bulunur. %70 oranında mineral içeriği ile asıl olarak mekanik fonksiyonları üstlenir. Substantia spongiosa (trabeküler kemik) kemiğin iç

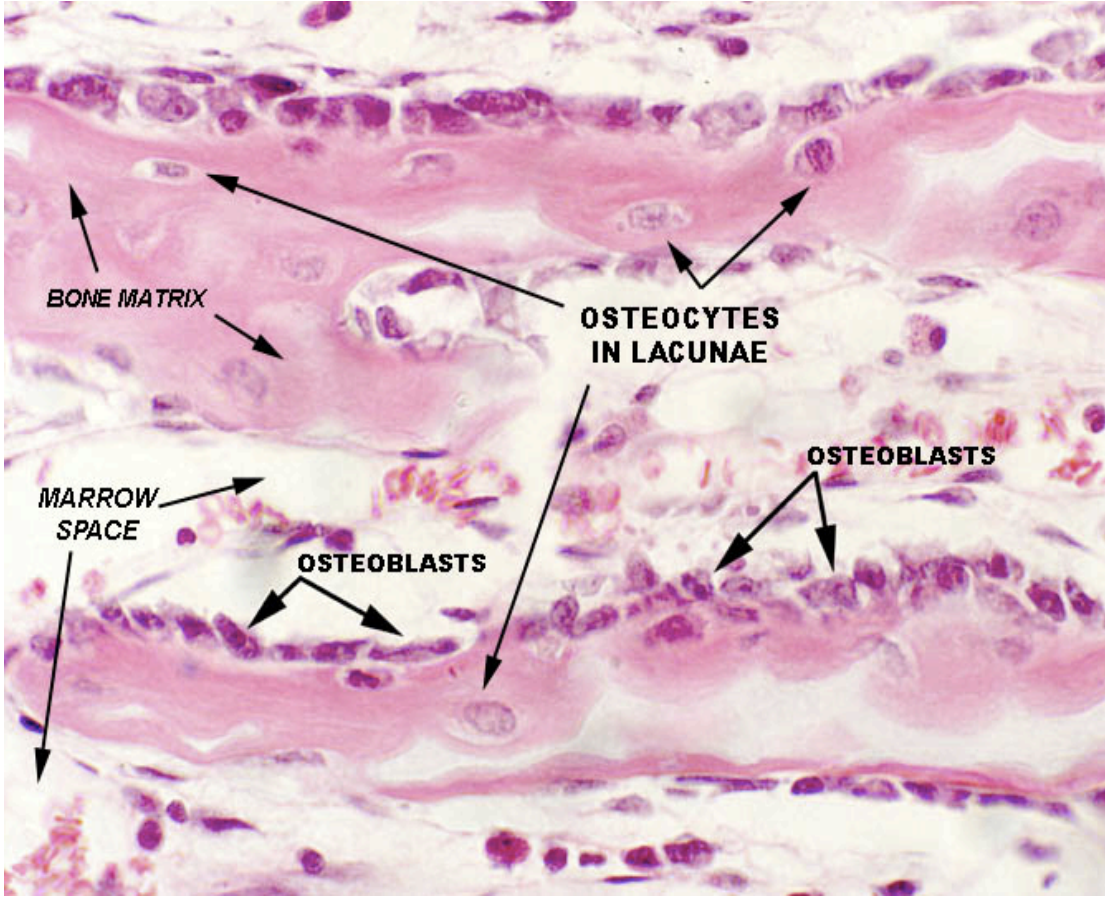
kısmını oluşturur. Burada kemik matriksi trabekulalar halinde izlenir. Trabekulalar arasında kalan boşluğa ise cavitas medullaris denir. Bu boşlukta kemik iliği bulunur. Trabeküler kemik, kemiğin kuvvet ve dayanıklılığına zarar vermeden kemiğin ağırlığını azaltmaya yarar. Kemik remodelling'i (yeniden yapılanma) bu alanda gerçekleşir. (Şekil 1.1).



Şekil 1.1: Kemiğin morfolojisi.

Kemik dokusunun histolojisinde, mineralize organik bir matriks ile bunun içine gömülü halde bulunan canlı kemik hücreleri bulunur. Kemik dokusuna ait iki çeşit hücre vardır: osteoblastlar (kemik yapımından sorumlu hücreler) ve osteoklastlar (kemik yıkımından sorumlu hücreler). Kortikal kemiğin dış yüzünde fibroblastlar ve fibrotik bantlardan oluşan periost tabakası bulunur. Bu tabakanın iç kısmında osteoprogenitör hücreler (öncü kemik hücreleri) bulunur. Kortikal kemiğin iç yüzünü ise endosteum oluşturur. Endosteumda da osteoprogenitör hücreler ile bağ doku elemanları bulunur. Osteoprogenitör hücreler, kemik büyümesi ve onarımı gerektiğinde, osteoblastlara diferansiye olurlar. Kemik

matriksi ise hem organik hem de inorganik maddelerden oluşur. Proteoglikan ve glikoproteinlerden oluşan bir yapı içinde gömülü halde bulunan Tip 1 kollajen lifleri organik kısmını oluştururken, inorganik kısmında kalsiyum fosfat analogu olan hidroksiapatit kristalleri bulunur. Kemiğin sertliğini sağlayan bu hidroksiapatit kristalleri ile kollajen doku elemanlarıdır (Şekil 1.2) (5).



Şekil 1.2: Kemik dokusunun histolojik yapısı.

2.2. Kemik Metabolizması:

Kemik remodelling'i, eski kemiğin osteoklastlar tarafından yıkılması ve yerine osteoblastlar tarafından yeni kemik dokusu yapılması şeklinde süren döngüyü tanımlar. Bu döngü sayesinde kemiklerin sağlam ve dayanıklı kalması sağlanır. Osteoblastlar ile osteoklastlar arasında sağlanan bu denge sayesinde toplam kemik kütlesi sabit kalır. Osteoklastların gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen sinyal ileti sistemi osteoprotegerin (OPG)-receptor activator of nuclear protein NF-kappaB ligand (RANKL)-receptor activator of nuclear protein NF-kappaB (RANK) yolağıdır. Aktivasyon fazı osteoklast prekürsör hücrelerin bir hematopoetik büyüme faktörü olan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından uyarılması ile başlar. Daha sonra RANKL'in RANK'a bağlanması ve interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tumor necrosis factor beta (TNF-beta) gibi çok sayıda sitokin de salınması ile diferansiyasyon başlar ve aktive osteoklastlar çoğalarak kemik rezorpsiyonu gerçekleşir. Daha sonra OPG'nin RANK ve RANKL'yi inhibisyonu ile osteoklastlarda apoptozis başlar ve osteoklastlar yok olurken osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı başlar (6).

2.3. Kemik Metastazlarının Mekanizması:

Kemik metastazları kanserin sık görülen komplikasyonlarından biridir. İleri evre meme ve prostat kanserinde görülme sıklığı %70 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, akciğer, kolon, mide, mesane, endometrium, rektum, tiroid ve böbrek kanserlerinin ise yaklaşık %15-30'unda kemik metastazları görülür. Kemik metastazları en sık hematojen yolla oluşur. Kemik iliğinde kan akımının fazla olması kanser hücrelerinin bu alana gelişlerinin arttırmaktadır. Ayrıca tümör hücreleri adheziv moleküller aracılığıyla kemik iliğinin stromal hücrelerine ve

matriksine kolayca bağlanabilirler. Bu bağlanma, anjiojenik faktörlerin ve kemik rezorpsiyonuna neden olan faktörlerin salınımını daha da artırır. Kemik dokusu, transforming growth factor (TGF), insulin-like growth factor (IGF) I ve II, fibroblast growth factor (FGF), platelet derived growth factor (PDGF) gibi büyüme faktörleri için de zengin bir depo olduğundan kemikte tümöral gelişim daha da kolay ve hızlı olabilmektedir (7).

Hematojen yolla metastaz, tümör hücrelerinin primer tümörden kopması, sistemik dolaşıma katılması, immün sistemden kurtulup uzak organların kapiller yatağında tutulması ve yeni lokalizasyonunda çoğalması aşamalarını içeren kompleks bir süreçtir. Kemik metastazlarından çoğunlukla osteoklastlar üzerinde regülasyonu sağlayan OPG-RANK-RANKL sinyal ileti yolunu etkileyen moleküler mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmüştür. Osteolitik metastazlar tümör hücrelerinin salgıladığı faktörler aracılığıyla OPG geninin susturulması, RANK'ın stimülasyonu ile osteoklastların aktivasyonu sayesinde oluşur. Osteoblastik metastazlar ise tam tersi işleyen mekanizmayı harekete geçirerek osteoblastları uyarıcı faktörler üretirler. Klinik olarak çoğu hastada hem osteoblastik hem de osteolitik metastazlara rastlanır. Hem litik hem blastik komponente sahip miksed yapıda metastazlar da sıklıkla izlenir(8).

Hematojen yolla oluşan metastazların iskelet sisteminde dağılımı bölgesel kan akımı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle kemik iliğinin ve kanlanmanın en çok olduğu aksiyel iskelet, metastazların da en sık görüldüğü yerdir. Ayrıca; meme ve pelvik organların venöz dönüşlerinin sadece vena kava aracılığıyla olmadığı, pelvik prostatik pleksustan epidural-vertebral venlere dek uzanan, böylece inferior ve superior vena kavayı birbirine bağlayan vertebral venöz pleksus aracılığıyla da kemik metastazlarının gerçekleşebildiği bilinmektedir. "Batson pleksusu" adı verilen bu venöz yolak, düşük basınçlıdır ve valv içermemektedir. Bu nedenle intratorasik veya intraabdominal basıncın arttığı durumlarda başta meme ve prostat kanserleri olmak üzere akciğer, tiroid ve böbrek tümörleri gibi

diğer bazı organlara ait kanserler bu yolla kemik metastazı yapabilmektedirler (9).

Lezyona komşu kemik dokusuna bazen lokal yayılım ile de metastazlar oluşabilir. Örneğın meme kanserinde sternum ve kostalar, bronşial karsinom ve özofagus kanserinde vertebralalar ve kostalar, rektum, uterus, mesane ve over gibi pelvik tümörlerde pelvis kemikleri ve sakrum, oral kavite tümörlerinde mandibula, oro-nasofarenks kanserlerinde ise kafatabanı kemikleri tutulabilir (10).

Lenfatik yolla metastaz ise iskelet sisteminde çok nadirdir. Lenfatik sisteme geçen tümör hücreleri genelde lenf nodlarında tutulurlar ve lenfatikler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçen hücreler direkt venöz dolaşıma geçen hücrelerden ayırt edilemez. Metastatik lenf nodlarının lokal invazyonunu ile gelişen kemik metastazları mümkün olabilmekle beraber, yine çok nadiren rastlanan bir durumdur (11).

Kemiğe sık metastaz yapan tümörlerin metastazlarının iskelette bölgesel dağılımını incelendiğinde meme kanserinin daha çok vertebralara (en sık torakal vertebralalar) ve kostalara, daha az sıklıkta kranium, pelvis ve ekstremitelere yayıldığı bildirilmiştir. İzole sternum metastazı meme kanserini düşündürür bir bulgudur, internal mammarian lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir. Prostat kanseri vertebralalar ve pelvis kemikleri haricinde Paget Hastalığı'na benzer şekilde uzun kemikleri de tutabilir. Akciğer kanseri yine en çok vertebralara metastaz yaparken, kostalar ve uzun kemikler de sırasıyla etkilenebilmektedir. Hipertrofik osteoartropati de en çok akciğer kanserinde gelişen bir klinik tablo olup kemik sintigrafisinde tipik olarak önkolun distalinde, femur ve tibia ön yüzlerinde perosteal yeni kemik oluşumuna ait aktivite tutulumları gösterir. Kemiğe metastaz eğilimi gösteren en sık çocukluk çağı tümörü nöroblastomdur. En çok uzun kemiklerin metafizlerine, kafa tabanına, vertebra ve kostalara, pelvis kemiklerine metastaz yapar (9).

2.4. Kemik Metastazlarının Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

- **2.4.1. Direkt Grafiler:**

Direkt radyografi daha çok semptomatik bölgelerin incelenmesi ve diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanan bulguların confirmasyonu amacıyla kullanılır. Sensitivitesi düşük olduğundan tarama metodu olarak kullanılması önerilmez. Ancak kemik mineral içeriğinde %50'den fazla kayıp olduğunda radyografik bulgular ortaya çıkar (12). Radyografi ayrıca patolojik kırık riskinin tahmininde de kullanılır. Korteksin %50'den fazlasının tümör tarafından tutulmuş olması riskin yüksek olduğunu gösterir(13).

- **2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT):**

Kemik metastazlarının gösterilmesinde bilgisayarlı tomografinin rolü sınırlıdır. Her ne kadar destrüktif kemik lezyonlarının gösterilmesinde direkt radyografiye üstün olduğu gösterilmiş olsa da, tüm iskelet sisteminin taranmasında uygun değildir. Direkt radyografiye benzer şekilde, kemik sintigrafisinde şüpheli alanların veya semptomatik bölgelerin confirmasyonu için kullanılabilir(13). Kemikte destrüksiyon gelişmeden kemik iliği tutulumunu gösterebilmesi önemli avantajıdır (14).

- **2.4.3. Magnetik Rezonans (MR) Görüntüleme:**

MR görüntülemenin yumuşak doku kontrastının yüksek olması nedeniyle kemik yıkımı radyografik olarak gösterilebilir evreye gelmeden, kemik sintigrafisinde tanımlanabilir olmadan veya PET'de metabolizma artışı göstermeden önce kemik iliğinde meydana gelen değişiklikleri saptayabilir. Kemik iliği metastazlarını göstermede sensitivitesi %82-100, spesifisitesi %73-100 olarak bildirilmiştir (15). Ayrıca spinal kanal veya kemik çevresindeki yumuşak dokuya infiltrasyonu göstermede başarılıdır. Kemik sintigrafisinde özellikle columna verterbaliste metastaz açısından şüpheli bulunan lezyonların radyolojik korelasyonu için bölgesel MR incelemeleri kullanılmaktadır. Tüm vücut MR ile metastaz taraması önerilmişse de günümüzde çekim süresinin uzunluğu, bölgesel olarak kostalarda ve kraniumdaki metastazların gösterilmesindeki sensitivitesinin kolumna vertebralis lezyonlarına göre düşük oluşu nedeniyle klinik pratikte pek kullanılmamaktadır (16).

2.4.4. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi:

İskelet sisteminin radyonüklid yöntemlerle görüntülenmesi Chiewitz ve Hevesy'nin 1935 yılında Fosfor-32 (P-32) ile farelerde kemik tutulumunu göstermelerine uzanır. 1942 yılında Treadwell Strontium-89'un (Sr-89) aktif osteojenik sarkomda tutulduğunu göstermiştir. Daha sonraki yıllarda Strontium-85 (Sr-85) ve Strontium-87 (Sr-87) de çeşitli araştırmacılar tarafından kemik hastalıklarının görüntülenmesinde kullanılmıştır. 1961 yılında ise Blau ve ark. tarafından ¹⁸F-NaF tanıtılmıştır. Geri plan aktivitesinin azlığı ve kemikte hızla tutuluyor olması önceki radyofarmasötiklere üstün bulunmuşsa da, siklotronda üretilmesi, elde edilebilirliğinin zorluğu, yarı ömrünün kısa (110dk) oluşu ve gamma

kameralara göre yüksek foton enerjisi nedeniyle yeni radyofarmasötiklerin arayışına devam edilmiştir. Samarium-153 (Sm-153) ve Erbium-171 (Er-171) ile dietilen triamin pentasetat (DTPA) ve hidroksietil etilen diamintriasetik asit (HEDTA) kompleksleri bu amaçla denenmiştir. Ancak daha sonra sadece tedavi amacıyla kullanımları devam edebilmiştir. Tc-99m bağlı fosfanatlar ile tüm vücut kemik sintigrafisi ilk kez 1971 yılında Subramanian ve McAfee tarafından geliştirilmiştir. Bu arada nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinde önemli instrumental gelişmeler kaydedilmiştir. Geiger Muller tüp kayıt sistemlerinden rektilineer tarayıcılara ve nihayet modern gamma kamera sistemlerine erişilmiştir. Gamma kameralarda kısa zamanda yüksek rezolüsyon kalitesine ulaşılmış, geniş görüntüleme alanı olan kolimatörlerle dakikalar içerisinde tüm vücut tarama, rotasyon özelliği olan başlıklar sayesinde SPECT görüntüleme yapılabilir hale gelmiştir. Böylelikle, modern gamma kameralarda Tc-99m işaretli radyofarmasötiklerin kullanılarak yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi, halen iskelet sistemi metastazlarının tanısında standart olarak ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur (11).

2.4.4.1. Tc-99m İşaretli Difosfonatların Tutulum Mekanizması

Difosfonatların metastatik kemikte tutulum mekanizmaları temel olarak artmış osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Ancak kan akımı da bu tutulumu etkileyen faktörlerden biridir. Sağlıklı matür kemik dokusu ile karşılaştırıldığında, aktif kemik yapımının olduğu alanlarda tutulum daha fazladır. Tc-99m MDP, osseöz mineral matriksindeki hidroksiapatit minerallere kemoadsorbsiyon ile tutunur. Amorf kalsiyum fosfata bağlanıyor olması distrofik kalsifikasyon gibi durumlarda Tc-99m MDP'nin iskelet dışında yumuşak dokuda tutulumunu açıklar (11).

2.4.4.2.Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisinin Endikasyonları (17,18):

- Non-neoplastik hastalıklar
 - Enfeksiyon/İnflamasyon
 - Osteomyelit
 - Kemik infarktı ve osteonekroz
 - Legg-Calve Perthes Hastalığı
 - Steroid kullanımı ile ilişkili avasküler nekroz
 - Orak hücreli anemi
 - Travmatik kemik hastalığı
 - Stres fraktürleri
 - Rabdomyoliz
 - Heterotopik kemik yapımı
 - Sudeck Atrofisi
 - Refleks sempatik distrofi
 - Metabolik kemik hastalıkları
 - Hiperparatiroidi
 - Renal osteodistrofi
 - Osteomalazi
 - Hipervitaminosis D
 - Paget's Hastalığı
 - Protezler
 - Protezde gevşeme
 - Proteze bağlı enfeksiyonlar
- Neoplastik Hastalıklar
 - Primer kemik tümörleri
 - Benign neoplaziler

- Malign neoplaziler
 - Metastatik kemik tümörleri
- Pediatrik hasta grubuna ait diğer klinik durumlar:
 - Çocuk istismarı
 - Sırt ağrısı
 - Sebebi bilinmeyen ateş

2.4.4.3. Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi Çekim Protokolü:

Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde özel bir hasta hazırlığı gerekmemektedir. 8-20mCi (300-740MBq) Tc-99m işaretli difosfanat bileşiği intravenöz yolla verilir. Çocuklarda uygulanacak minimum doz 1.08 mCi (40MBq) olmalıdır. Enjeksiyonu takiben erişkinde en az 1 litre olmak üzere oral hidrasyon önerilir. Çekim bittikten sonra da enjeksiyon sonrası 24 saat süreyle sıvı alımı artırılmalıdır. Çekim öncesi mutlaka mesane boşaltılmalıdır. Enjeksiyon sonrası 2-5. saatlerde görüntüleme yapılır. Böbrek yetmezliği, üriner retansiyon veya periferik vasküler hastalık edeniyle geri plan aktivitesinin temizlenmesinin geciktiği hastalarda 6-24 saat sonra da geç görüntüleme yapılabilir. Tek veya çift başlıklı kamerada düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak 140keV fotopikte %10 enerji penceresinde anterior ve posterior pozisyonlarda tüm vücut görüntüleme yapılır. İlgilenilen alanlardan ayrıca 500.000-1000000 sayım toplayacak şekilde spot görüntüler alınabilir (17,18). Planar görüntüleme yerine kesitsel görüntülemeye imkan tanıyan SPECT teknolojisi ile Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin hem sensitivite hem de spesifitesinde artış olduğu bildirilmiştir(19). Kalça eklemi, el ve ayak gibi küçük kemiklerin daha yüksek rezolüsyonla incelenmesi istendiğinde magnifikasyon

sağlayan pinhol kolimatörler kullanılabilir. Pinhol görüntülemeye 75.000-100.000 civarında sayım toplanması önerilir. (17,18)

2.4.4.4. Tc-99m İşaretli Difosfanatların Fizyolojik Tutulum Alanları:

Sağlıklı erişkinlerde tüm iskelet sisteminde simetrik dağılım izlenir. Üriner sistemden ekskresyon nedeniyle mesane aktivitesi, böbrek aktivitesi ve minimal yumuşak doku aktivitesi görülmesi normaldir. Çocuklarda ise uzun kemiklerin epifizinde yoğun simetrik artmış aktivite tutulumu büyüme plaklarına ait olup fizyolojik olarak değerlendirilir. Yaşla birlikte kemiklerde aktivite tutulumu giderek azalır. Hiperostosis frontalis interna kalvariumda simetrik artmış aktivite tutulumu gözlenebilir. Boyunda kalsifiye tiroid kartilaja bağlı aktivite tutulumu izlenebilir (20).

2.4.4.5. Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisinin Metastatik Kemik Hastalığının Gösterilmesindeki Rolü:

Enfeksiyon, travma, artropati gibi benign patolojilerde de metastaz ile benzer görünüm olabileceğinden nonspesifiktir. Bilinen kanser öyküsü olan hastalarda çok sayıda lezyonun izlenmesi kuvvetle metastazı düşündürür. Ancak yine kanser öyküsü olan hastalarda soliter fokal lezyonların metastaz olma olasılığı %10-50 arasında değişmektedir. Dolayısıyla taramada patolojik tutulum izlenen bölgelerin radyolojik konfirmasyonu önerilir. Kemik sintigrafisi radyografiden daha sensitif bir tetkik olduğundan pozitif saptanan bir direkt grafi metastazı konfirme

edebilir ancak normal sınırlarda direkt grafi metastazı ekarte ettirmez (13).

2.4.5. 18F-FDG PET/BT

Gordon Brownell ve Charles Burnham'ın 1950'lerdeki çalışmaları sonucunda ilk kez annihilasyon fotonlarının medikal görüntülemeye kullanılabileceğini göstermişlerdir. Buluşları, günümüz PET teknolojisindeki gelişmelere öncülük etmiştir (21). 1961'de Robertson ve ark. ilk tek planlı PET tarayıcısını geliştirmişlerdir (22). Positron görüntülemenin kabul görmesinde en önemli faktörlerden biri geliştirilen radyofarmasötükler olmuştur. 18F-FDG, Brookhaven grubu tarafından geliştirilmiş olup ilk kez Alavi tarafından 1971'de 2 sağlıklı gönüllüye enjekte edilmiştir. Gamma kamerada beyin görüntülemesi yapılmıştır (23). 1980'li yıllarda PET görüntülemesinde rezolüsyonu arttıracak önemli atılımlar gerçekleşmiştir. Robertson ve Cho günümüzde kullanılan PET sistemlerinin temelini oluşturacak ilk ring detektör sistemlerini geliştirmişlerdir (24,25) 1990'larda PET artık tüm dünyada daha da yaygınlaşmaya başlamış, sadece araştıma amaçlı değil, klinikte de teşhis amacıyla kullanılabilir hale gelmiştir. Hibrid PET/BT sistemi ise 2000 yılında Townsend tarafından tanıtılmıştır (26).

2.4.5.1. 18F-FDG Bileşiği ve Tutulum Mekanizması:

18F-FDG, radyoaktif Flor-18 işaretli bir glukoz analogudur. 18F-FDG intravenöz enjeksiyon sonrası glukoz benzer şekilde hücre membranındaki glukoz taşıyıcıları (GLUT) aracılığıyla aktif transport ile hücre içine alınır. Pek çok malignitede glukoz kullanımını arttığı için 18F-

FDG tutulumunun da sağlıklı dokulara oranla artmış olması beklenir. 18F-FDG, hücre içine girer girmez heksokinaz enziminin aktivitesi ile fosforilasyona uğrar ancak deoksiglukoz bileşigi glikolitik yolda daha fazla ilerleyemez ve metabolize edilemeden hücre içinde kalır. Bu da 18F-FDG PET/BT'nin çeşitli dokularda rölatif glukoz kullanım hızlarını görüntülemek amacıyla kullanımına olanak sağlar (27,28).

2.4.5.2. 18F-FDG'nin Fizyolojik Tutulum Alanları:

Glukoz, bazı dokularda daha yoğun olmak üzere tüm vücutta metabolize edildiğinden 18F-FDG, başta beyin, karaciğer, dalak, kalp olmak üzere meme, gastrointestinal sistem, üriner sistem, kas doku, lenfoid doku, tükrük bezleri, timus, uterus, overler, testisler ve kahverengi yağ dokusunda değişik yoğunluklarda tutulum gösterebilir (27).

2.4.5.3. 18F-FDG PET/BT Endikasyonları (28):

- Malign lezyonların benign lezyonlardan ayrımı
- Paraneoplastik sendrom varlığında veya primeri bilinmeyen metastatik hastalık durumunda primer tümörün lokalizasyonu
- Çeşitli malignitelerde evreleme amacıyla
- Çeşitli malignitelerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde
- Tedavi sonrası fizik muayene veya diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanan rezidüel dokuların rezidüel hastalığa mı yoksa tedaviye bağlı nekroz veya fibrotik dokuya mı ait olduğunun araştırılması
- Özellikle tümör belirteçlerinde yükselme olması gibi nüks düşünölen durumlarda yeniden evreleme amacıyla
- Biopsi yerinin belirlenebilmesi amacıyla

- Radyoterapi planlanmasında
- Non-onkolojik Endikasyonlar
 - Enfeksiyon ve İnflamasyonun gösterilmesi
 - Kardiak PET
 - Beyin PET

2.4.5.4. 18F-FDG PET/BT Çekim Protokolü:

Hasta hazırlığında 6 saat açlık gerekir. Hastanın rutinde kullanmakta olduğu ilaçlarının kesilmesine gerek yoktur ancak kemoterapi alan hastalarda kemoterapi bitim tarihinden itibaren 15 gün, radyoterapi alan hastalarda ise radyoterapi bitim tarihinden itibaren en erken 3 ay sonra görüntüleme yapılmalıdır. Çekim öncesinde idrarda FDG konsantrasyonunun ve dolayısıyla sebep olabileceği artefaktların azaltılması için yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Örneğin enjeksiyondan 2 saat öncesinde 1lt su içilmesi önerilebilir. İntravenöz hidrasyon yapılacaksa glukoz içeren sıvılar kullanılmamalıdır. Parenteral nutrisyon solüsyonları ve glukoz içeren iv solüsyonlar PET/BT incelemesinden en az 4 saat önce kesilmelidir. Tüm hastalarda radyofarmasötik enjeksiyonu öncesi kan şekeri kontrolü yapılmalıdır. Kan şekeri 120mg/dL üzerinde olursa mümkünse tetkik ertelenmelidir. Eğer ertelenemiyorsa ve insülin enjeksiyonu ile kan şekeri regüle edilmesi planlanıyorsa insülin enjeksiyonu sonrası en az 4 saat geçmeden radyofarmasötik verilmemelidir. Aksi takdirde kas aktivitesi artacaktır. Gerekli görülürse oral veya intravenöz kontrast ajanları incelemede kullanılabilir.

Hastaya üçlü valv aracılığıyla intravenöz yolla 18F-FDG enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyon sonrası en az 10mL iv serum fizyolojik ile kateter yıkanmalıdır. Verilecek doz erişkinde 2D görüntülemeler için 5MBq/kg, 3D görüntülemeler için ise 2.5MBq/kg olmalıdır. Çocuklarda ise Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin Doz Şeması'na (EANM Dosage Card)

uygun hareket edilmelidir. Hasta enjeksiyon sırasında ve çekime alınana kadar geçecek 60dk süre boyunca sessiz, ılık ve loş bir odada rahat bir ortamda, mümkün olduğunca konuşmadan, yatarak veya oturarak beklemelidir. Bekleme esnasında yine yarım litre su ile oral hidrasyon önerilebilir. Çekim öncesinde mutlaka mesane boşaltılmalıdır.

Genellikle onkolojik amaçlı PET/BT görüntülemelerinde kafa tabanından uyluk oratsına kadar görüntüleme yapılır. Kraniuma veya alt ekstermiteye metastaz olasılığı yüksek olan tümörlerde çekim alanı uzatılabilir. Hasta kolları başın üzerinde olacak şekilde supin pozisyonda tutulur. Atenüasyon düzeltilmesi ve lokalizasyon amacıyla düşük doz BT kullanılır. PET çekim süresi hastanın kilosu, verilen doz ve PET cihazının sensitivitesine bağlı olarak her bir field of view (FOV) için 2-5dk arasında olabilir. Tipik olarak bir PET/BT görüntülemesi yaklaşık 15-45 dk sürmesi beklenir.

Belirli bir ilgi alanı içinde glukoz metabolizmasının semikantitatif tahmini, enjeksiyon sonrası en az 45 dk sonra alınan ve atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerde ölçülen, enjekte edilen doz ile vücut ağırlığı, kuru vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilmiş Standard tutulum değeri (Standardized Uptake Value - SUV) ile yapılır. SUVmax veya SUVmean kullanılabilir. (28,29)

2.4.6. 18F-NaF PET/BT

18F-NaF, ilk olarak 1962 yılında Blau ve ark. tarafından bir kemik görüntüleme ajanı olarak tanıtılmıştır (30). 18F-NaF'in kinetik özellikleri görüntüleme için oldukça elverişlidir. 18F-NaF, FDA tarafından 1972 yılında osteojenik aktivitenin gösterilmesi amacıyla kullanımı için ruhsatlanmıştır. Ancak 1970'lerde Tc-99m'in Molibden -99 (Mo-99) / Tc-99m jeneratörler sayesinde kolayca ve daha ucuz yoldan sağlanabilmesi,

gamma kameraların F-18'in 511keV fotonları yerine Tc-99m'in 140 keV'lik fotonlarını daha optimal koşullarda görüntüleyebilmesi nedeniyle popülaritesini kaybetmiş ve kemik görüntülemesinde yerini Tc-99m MDP'ye bırakmıştır. Böylece FDA onayını alan firma, 18F-NaF'a olan ticari ilgisini kaybederek ruhsatını iptal ettirmiştir. FDA, 2000 yılında bu ruhsat iptalinin güvenlik ve etkinlik nedenleriyle yapılmadığını belirten bir bildiri yayınlamıştır (31). 1990'larda ise PET cihazlarının yaygınlık kazanması ile yeniden ilgi görmeye başlamıştır. PET ile elde edilen yüksek rezolüsyon ve sensitivite ile konvansiyonel gamma kameralarla sağlanan planar ve SPECT incelemelere göre çok daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Son yıllarda Mo-99' un üretildiği nükleer reaktörlerdeki sorunlar nedeniyle dünyada Mo-99/Tc-99m jeneratörü sağlanmasında ciddi aksamlar olmuş ve bu sorunun devam edeceği yönündeki bilgiler kemik görüntülemesinde Tc-99m MDP yerine 18F-NaF kullanımını tekrar gündeme getirmiştir. Bu nedenlerle, 18F-NaF PET, artık tüm dünyada primer ve metastatik kemik malignitelerinin yanı sıra benign kemik lezyonlarının gösterilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. ABD'de artık bazı hasta gruplarında 18F-NaF kemik PET Medicare geri ödeme kapsamına alınmış olup kısa sürede kapsamın kısıtlamasız olarak genişletilmesi beklenmektedir. Şubat 2011'de 18F-NaF FDA tarafından tekrar onaylanmıştır (32). Ülkemizde ise 2011'de ruhsatlanmıştır.

2.4.6.1. 18F-NaF Fiziksel Özellikleri:

Flor-18 , yarı ömrü 109,8 dakika olan, maksimum 634 keV enerjili pozitron ışınımı ve devamında 511 keV enerjili fotonik annihilasyon

ışması yaparak kararlı Oksijen-18 (O-18) izotopuna bozunan bir radyonükliddir (33).

2.4.6.2. ¹⁸F-NaF'in Üretimi:

Siklotronda zenginleştirilmiş suyun proton bombardmanı ile ¹⁸F elde edilir. Daha sonra siklotrondan gelen ¹⁸F, sentez modüllerinin bulunduğu kurşun hücreye transfer edilir ve ¹⁸F, sentez modülü üzerindeki anyon değiştirici kolona transfer edilir. Kolon su ve %0.9 NaCl ile yıkanarak ¹⁸F, sodyum florür formunda dağıtıma hazır hale gelir. (34)

2.4.6.3. ¹⁸F-NaF Kalite Kontrolü:

Görünüşü berrak, renksiz olmalıdır. Radyoaktivite değeri, taahhüt edilen tarih ve saatte belirtilen radyoaktivitenin % 90'ından az, % 110'undan fazla olmamalıdır. pH 5.0 – 8.5 aralığında olmalıdır. Radyonüklidik saflık için iki metod kullanılır. Yarı ömür tayini ile 105-115 dk olduğu teyid edilir. Gama spektrometre ile ise 511 (ve 1022 keV) dışında pik olmamalıdır. Radyokimyasal Saflık HPLC ile yapılır. Elde edilen radyoaktivitenin minimum % 98.5'i ¹⁸F-NaF olmalıdır. Kimyasal Saflık da HPLC ile yapılır. UV detektöründe Florür miktarı < 4.5 mg/ V (mL) olmalıdır. Sterilite ve apirojenite testleri sonucunda bakteriyel endotoksin miktarı < 175 IU/ V(ml) olmalıdır (35)

2.4.6.4. 18F-NaF Farmakodinamik Özellikleri ve Tutulum Mekanizması

İntravenöz enjeksiyon sonrası kan dolaşımından hızla temizlenerek kemik dokusunun ekstraselüler matriksine diffüzyonla geçer. Kandan hızlı temizlenmesinin sebebi, 18F-NaF'ın moleküler yapısının küçük olması ve proteinlere bağlanmasının ihmal edilebilir düzeyde olmasıdır. 18F-florid iyonları kısa süre içinde kemik dokusunda ekstraselüler sıvıdan kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinin yapısına hidroksil gruplarının değişimi sayesinde kemoabsorpsiyon ile yerleşerek fluoroapatit kristallerini oluşturur. Kısa zamanda yüksek kemik aktivitesi / geri plan aktivitesi oranı sağlanır. İskelet sisteminde kan akımının ve osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde 18F-NaF tutulumu da artar (36).

2.4.6.5. 18F-NaF Fizyolojik Tutulum Alanları

18F-florid iyonları iskelet sisteminde dengeli dağılım gösterirler. Yine de aksiyel iskelette (vertebralar ve pelvis) ve eklem bölgelerinde, appendiküler iskelet ve uzun kemiklerin shaft kısımlarına kıyasla kısmen daha yüksek oranda tutulur (37). Osteojenik aktivitenin arttığı alanlarda da sağlıklı kemik dokusuna göre artmış tutulum gösterir (38). Çocuk ve adolesanlarda büyüme plaklarında artmış tutulum izlenmesi fizyolojiktir. Radyofarmasötüğün temel ekskresyon yolu üriner sistem olduğundan böbrekler, ureterler ve mesane görünür hale gelir. Üriner sistemde aktivite tutulum miktarı hastanın renal fonksiyonuna, hidrasyon miktarına ve enjeksiyonla çekim arasında geçen süreye göre değişiklik gösterir. Renal

yetmezlik olan hastalarda yetmezliğin derecesi ile orantılı olarak üriner aktivite miktarı azalır.

2.4.6.6. 18F-NaF PET/BT Endikasyonları

Kesin olarak herhangi bir endikasyon belirtilmemekle birlikte şu durumlarda kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiştir (39):

- Kemik metastazlarının tanısı, lokalizasyonu ve yaygınlığının belirlenmesi
- Sırt ağrısı ve açıklanamayan kemik ağrısı
- Çocuk istismarı
- Radyolojik veya laboratuvar bulgular ile kemik metastazı şüphesi olması
- Osteomyelit
- Travma
- İnflamatuvar ve dejeneratif artrit
- Avasküler nekroz
- Mandibula osteonekrozu
- Kondiler hiperplazi
- Metabolik kemik hastalıkları
- Paget's Hastalığı
- Kemik graft viabilitesinin değerlendirilmesi
- Protez komplikasyonlarının değerlendirilmesi
- Reflex Sempatik Distrofi

2.4.6.7. 18F-NaF PET/BT Radyasyon Dozimetrisi

18F-NaF PET için efektif doz 0.024 mSv/MBq (0.089 mrem/mCi) olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla,10 mCi verilerek yapılan bir 18F-NaF PET çalışması için efektif tüm vücut dozu 8.9 mSv (0.89 rem)'dir. Kemik sintigrafisinde en yaygın olarak kullanılan Tc-99m MDP için ise 0.0057 mSv/MBq (0.021 rem/mCi), yani 25mCi verilerek gerçekleştirilen bir Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi için tüm vücut efektif dozu 5.3 mSv (0.53 rem)'dir. Dolayısıyla,Tc-99m MDP tüm vücut kemik incelemesi için hastaya verilen doz 18F-Naf ile Tc-99m MDP'e göre yaklaşık %70 fazla olacaktır (42)

18F-NaF PET, Tc-99m MDP tüm vücut sintigrafisi ve 18F-FDG PET için kritik organ ve tüm vücut efektif radyasyon dozları Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1: 18F-NaF PET, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET için kritik organ ve tüm vücut efektif radyasyon dozları (40,41,42)

	Verilen aktivite miktarı	Kritik organ dozu, rad/mCi (mGy/MBq)	Efektif doz, rem/mCi (mSv/MBq)
18F-NaF			
Erişkin	5-10mCi (185-370MBq)	Mesane - 0.81 (0.22)	0.089 (0.024)
Çocuk	0.06mCi/kg (2.22MBq/kg)	Mesane - 2.3 (0.61)	0.32 (0.086)
Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi			
Erişkin	20-30 mCi (740-1100MBq)	Kemik yüzeyleri 0.23 (0.063)	0.0057 (0.021)
Çocuk	0.2 – 0.3 mCi / kg (7- 11MBq/kg)	Kemik yüzeyleri 0.81 (0.22)	0.025 (0.092)
18F-FDG PET/BT			
Erişkin	10-20mCi (370-740MBq)	Mesane - 0.59 (0.16)	0.07(0.019)
Çocuk	0.14-02mCi/kg (5.18- 7.4MBq/kg)	Mesane - 1.2 (0.32)	0.18 (0.05)

18F-NaF PET/BT ve 18F-FDG PET/BT görüntülemeye radyasyon dozimetrisi için BT'ye bağılı radyasyon dozundan da söz etmek gerekir. Tanısal olmayan, atenüasyon düzeltmesi ve lokalizasyon amaçlı BT'ye bağılı doz, 120 keV voltaj, 30mA, 0.5 sn rotasyon ve 1 "pitch" parametreleri kullanıldığında 3.2mSv (0.32 rem) olarak belirlenmiştir (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu:

Çalışmaya histopatolojik olarak kanser tanısı konmuş, kemik metastazı olduğu bilinen ve metastatik kemik hastalığına yönelik olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda hem Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi hem de 18F-NaF-PET/BT yapılan, 18 yaş üzerinde, 22 erkek, 15 kadın olmak üzere toplam 37 hasta dahil edildi. Grubun yaş ortalaması 58.91 olarak hesaplandı. Hastalara evreleme, yeniden evreleme veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan 18F-FDG PET/BT, Indium-111 (In-111) octreotid tüm vücut sintigrafisi gibi nükleer tıp tetkikleri ve diğer radyolojik tetkik sonuçları da çalışmada değerlendirmeye alındı. 12 hastada (%32) ayrıca 18F-FDG PET/BT, 2 hastada (%0.5) da In-111 octreotid tüm vücut sintigrafisi sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların primer tanıları 9 hastada meme, 8 hastada akciğer, 6 hastada prostat, 2 mide, 1 nasopharenks, 1 serviks, 1 mesane, 1 kolon, 1 renal hücreli kanser (RCC), 1 RCC ve nöroendokrin tümör, 1 kolon ve prostat, 1 akciğer ve prostat, 1 pankreas NET, 1 Hodgkin lenfoma (HL), 1 non-hodgkin lenfoma (NHL) 1 uterin leiomyosarkom idi. 15 hasta henüz kemoterapi veya radyoterapi almamışken, 6 hastaya sadece kemoterapi, 10 hastaya sadece radyoterapi, 5 hastaya her ikisi birlikte ve 1 hastaya hormonoterapi verilmişti

(Tablo 3.1). Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-NaF PET/BT sonuçları hasta bazında ve lezyon bazında analizlerle karşılaştırıldı. Sonuçların bazılarının confirmasyonu hastaya yapılmış olan diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ve klinik takiplerle yapıldı.

Tablo 3.1: Hasta Özellikleri

HASTA NO	YAŞ	CİNSİYET	PRİMER KANSER TANISI	TEDAVİ ÖYKÜSÜ	18F-NaF PET/BT	Tc-99m MDP TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ	18F-FDG PET/BT
1	64	K	HL	KT	VAR	VAR	VAR
2	81	K	MEME	KT	VAR	VAR	YOK
3	49	K	MİDE	KT	VAR	VAR	YOK
4	80	E	PROSTAT CA	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
5	46	K	MEME CA	KT,RT	VAR	VAR	VAR
6	60	E	AKCİĞER CA	RT	VAR	VAR	YOK
7	52	E	AKCİĞER CA	RT	VAR	VAR	YOK
8	50	E	PROSTAT CA	KT,RT	VAR	VAR	YOK
9	32	E	NAZOFARENKS	KT	VAR	VAR	VAR
10	36	E	RCC	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
11	48	K	MEME	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
12	77	K	AKCİĞER	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR
13	72	K	SERVIKS	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR

14	53	E	RCC + NET	RT	VAR	VAR	VAR
15	68	K	UTERİN LEİOMYOSARKOM	RT	VAR	VAR	YOK
16	66	E	AKCİĞER	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
17	80	E	MESANE	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
18	39	K	MEME	KT,RT	VAR	VAR	YOK
19	55	E	AKCİĞER	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR
20	87	K	MEME	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
21	34	K	MEME	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
22	68	K	KOLON	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
23	68	K	NHL	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR
24	46	E	KOLON + PROSTAT	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR
25	57	E	MİDE	RT	VAR	VAR	YOK
26	60	K	MEME	RT	VAR	VAR	YOK
27	45	K	MEME	RT	VAR	VAR	YOK
28	31	K	MEME	RT	VAR	VAR	VAR
29	64	E	PROSTAT	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	YOK
30	37	E	AKCİĞER	HİÇBİR TEDAVİ ALMAMIŞ	VAR	VAR	VAR

31	66	E	PANKREAS NET	RT	VAR	VAR	YOK
32	59	E	AKCİĞER	RT+KT	VAR	VAR	YOK
33	78	E	PROSTAT	RT+KT	VAR	VAR	YOK
34	79	E	PROSTAT	HORMONOTE RAPİ	VAR	VAR	YOK
35	66	E	PROSTAT + AKCİĞER	KT	VAR	VAR	YOK
36	72	E	PROSTAT	RT	VAR	VAR	YOK
37	55	E	AKCİĞER	KT	VAR	VAR	VAR

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

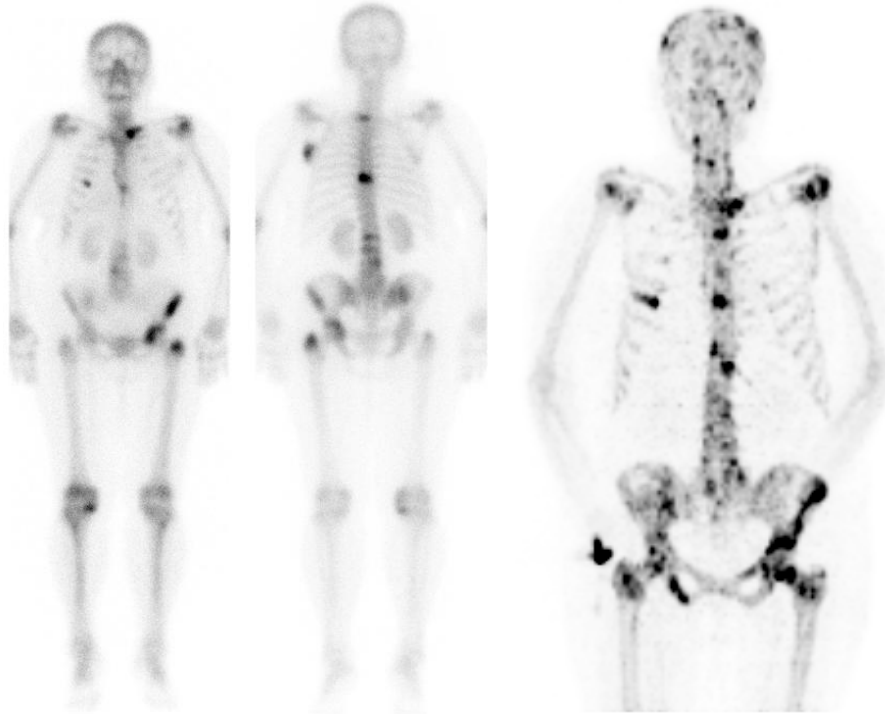
Hastalara herhangi bir ön hazırlık yapılmadı. Tedavi altında olan hastaların kemoterapi, radyoterapi, difosfonat, antihormonal tedavi, koloni stimüle edici faktör gibi değerlendirmeyi etkileyebilecek tüm medikasyon öyküleri not edildi. Toplam vücut radyasyon dozunun azaltılması ve görüntü kalitesinin artırılması amacıyla radyofarmasötiğin hızla temizlenmesi için oral hidrasyon sağlandı. Daha sonra 5-10mCi NaF intravenöz yolla enjekte edildi. Obez hastalarda doz kısmen artırıldı. Çekim öncesi mutlaka mesane boşaltıldı. Enjeksiyon sonrası 30.dk'da çekim başlatıldı. Kollar yanda ve supin pozisyonda görüntüleme yapıldı. Ekstremiteler ise yaklaşık 45.dk'da görüntülendi. Atenüasyon düzeltilmesi, lokalizasyon ve PET'de saptanan patolojilerin radyografik ayrımı amacıyla 140kV, 35mAs BT çekiminin ardından verteksten ayak ucuna kadar tüm vücut PET görüntüleri elde edildi. (çalışmada PET/BT, G.E. Discovery ST kullanılmıştır.). Değerlendirmede öncelikle Maximum

intensity projection (MIP), daha sonra kesitsel görüntüler incelendi. Komşu kemik dokulardan yüksek veya düşük oranda ¹⁸F-NaF tutulumu olan veya simetriğinden farklı tüm alanlar BT özellikleri de dikkate alınarak yorumlandı. Nükleer Tıp dalında deneyimli iki uzman tarafından patolojik kabul edilen alanlar not edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların özelliği nedeniyle kemik sintigrafisi ve ¹⁸F-NaF PET/BT incelemeleri tüm hastalarda metastaz açısından pozitif. Ancak gösterilebilen lezyon sayıları açısından karşılaştırıldığında sadece 4/37 vakada (%10) her iki yöntemle eşit sayıda lezyon gösterildi. Diğer vakaların hepsinde ¹⁸F-NaF PET/BT ile daha fazla sayıda metastatik olduğu düşünülen lezyon bulundu.

¹⁸F-NaF PET/BT'de izlenebilen ancak Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde gösterilemeyen lezyonlar incelendiğinde, bunun sebebinin ¹⁸F-NaF PET/BT ile Tc-99m MDP'den farklı olarak hem litik hem de blastik lezyonların tutulum gösterdiği ve PET/BT görüntüleme sisteminin yüksek rezolüsyonu ile çok küçük lezyonların bile yakalanabildiği farkedildi (Şekil 4.1a ve b).



4.1a

4.1b

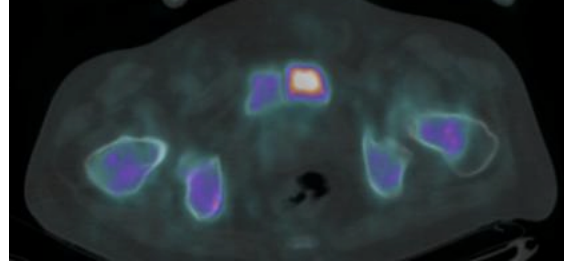
Şekil 4.1a ve 4.1b: Non-Hodgkin lenfomalı hastada $^{18}\text{F-NaF}$ PET/BT çalışmasında (şekil 4.1b) Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine (şekil 4.1a) göre çok daha fazla sayıda lezyon.

$^{18}\text{F-NaF}$ PET/BT'de hedef organ aktivitesi/geri plan aktivitesi oranının kemik sintigrafisine göre çok daha yüksek olduğu görüldü. Patolojik odaklar böylelikle çok daha kolaylıkla ayırt edilebildi.

$^{18}\text{F-NaF}$ PET/BT ile sağlanan kesitsel görüntüleme avantajı planar Tc-99m MDP ile farkedilemeyen veya doğru lokalize edilemeyen odakların doğru raporlanabilmesini sağladı (Şekil 4.2a,4.2b,4.3a ve 4.3b).



4.2a

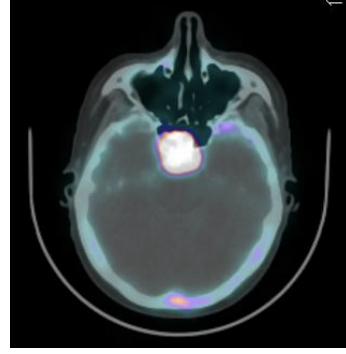


4.2b

Şekil 4.2a ve 4.2b: Renal hücreli karsinom hastasında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde (Şekil 4.2a) mesane aktivitesi nedeniyle ayırt edilemeyen lezyonun 18F-NaF PET/BT'de (Şekil 4.2b) gösterilebilmesi.



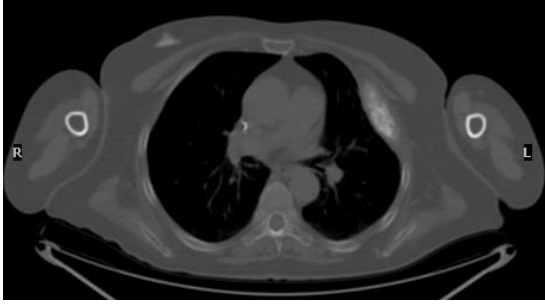
4.3a



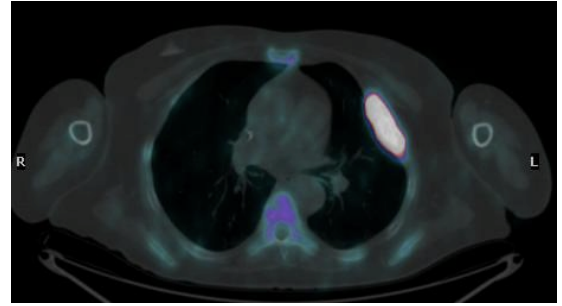
4.3b

Şekil 4.3a ve 4.3b: Metastatik kolon ca tanısı ile takip edilen hastada 18F-NaF PET/BT MIP görüntülerde (Şekil 4.3a) nasal bölgede izlenen fokal tutulumun kesitsel görüntülerde (Şekil 4.3b) sfenoid kemik metastazına ait olduğunun gösterilmesi.

18F-NaF PET/BT ile 18F-FDG PET/BT'nin karşılaştırılmasında ise yine 18F-NaF PET/BT 10/12 hastada (%83) daha çok sayıda lezyon gösterdi. Diğer vakalarda ise lezyon sayıları eşitti. 18F-NaF, 18F-FDG'den farklı olarak hem blastik hem de litik lezyonları gösterebildi (Şekil 4.4a,4.4b,4.5a ve 4.5b) . 18F-NaF PET/BT'nin özellikle blastik lezyonları göstermede 18F-FDG PET/BT'ye göre daha çok başarılı olduğu görüldü.

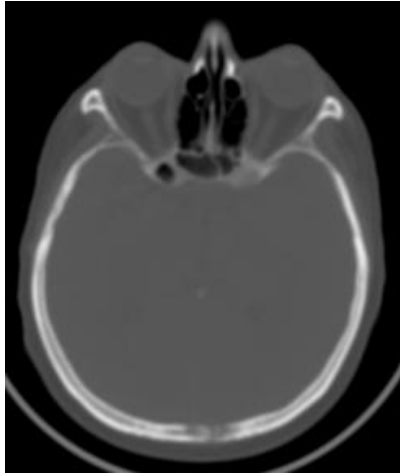


4.4a

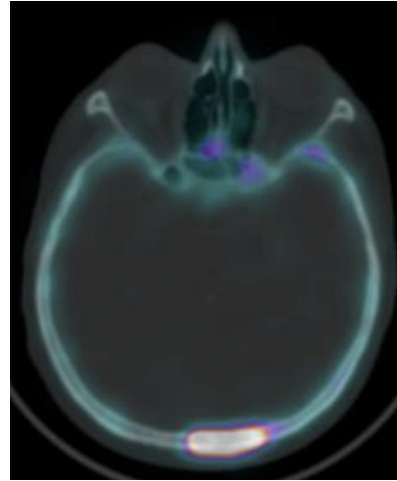


4.4b

Şekil 4.4a ve b: BT'de (Şekil 4.4a) sol 6. kostada sklerotik ekspansil metastaz izlenen alanda yoğun patolojik 18F-NaF tutulumu (Şekil 4.4b).



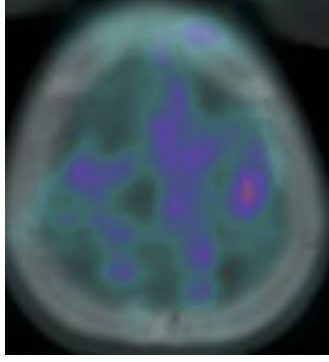
4.5a



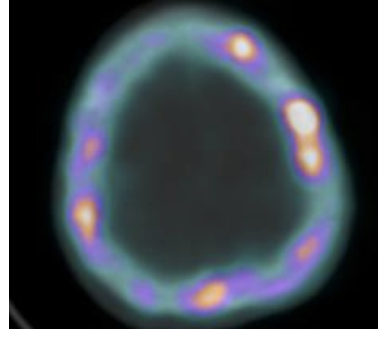
4.5b

Şekil 4.5a ve b: BT'de (Şekil 4.5a) kranyumda litik metastaz izlenen bölgede patolojik 18F-NaF tutulumu (Şekil 4.5b).

Ek olarak, 18F-FDG PET/BT'de fizyolojik beyin aktivitesi nedeniyle gözden kaçabilen kranial metastazlar 18F-NaF PET/BT ile çok daha kolay ayırt edilebildi (Şekil 4.6a,b).



4.6a



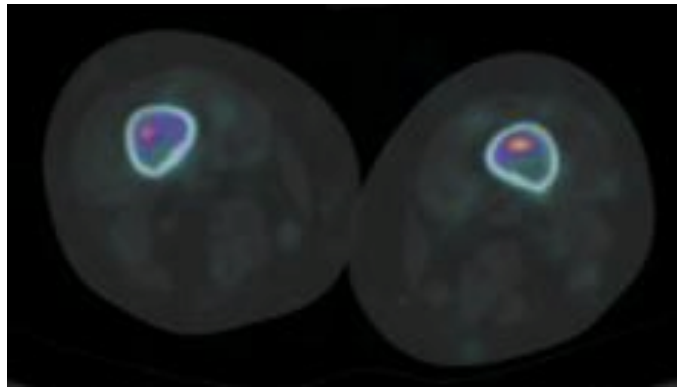
4.6b

Şekil 4.6a ve 4.6b: Fیزیyolojik beyin aktivitesi nedeniyle 18F-FDG PET/BT'de (Şekil 4.6a) ayırt edilemeyen kranial kemik metastazlarının 18F-NaF PET/BT'de (Şekil 4.6b) gösterilmesi.

Kemik iliği tutulumu hiçbir kemik sintigrafisinde gösterilemezken, 5 hastada (%13) 18F-NaF PET/BT ile kemik iliği tutulumu saptandı (Şekil 4.7a ve 4.7b).



4.7a



4.7b

Şekil 4.7a ve 4.7b: 18F-NaF PET/BT MIP görüntülerinde (Şekil 4.7a) her iki femur distalinde izlenen fokal 18F-NaF tutulumlarının kemik iliğine ait olduğu aksial görüntülerde (Şekil 4.7b) gösterilmiştir.

Renal hücreli karsinom tanısı olan bir hastada 18F-FDG PET/BT'de sadece 2 adet kemik lezyonu bulunurken Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde 15, 18F-NaF PET/BT'de ise sayılamayacak kadar yaygın kemik metastazı izlenmiştir.

HL hastamızda 18F-FDG PET/BT ile hiç kemik tutulumu izlenmezken, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde vertebralarda aktivite tutulumunun nonhomojen olduğu dikkati çekmiştir. 18F-NaF PET/BT'de ise lumbal vertebralarda BT'de izlenen litik lezyonlar çevresinde 18F-NaF tutulumu olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde serviks kanseri tanısı ile 18F-FDG PET/BT tetkikinde hiç kemik metastazını düşündürür bulgu saptanmazken hastanın Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde ve 18F-NaF PET/BT çekiminde multipl kemik metastazları saptanmıştır. Hastanın lumbal vertebralarda tanımlanan tutulumları Lomber MR'ında da benzer şekilde raporlanmıştır. NHL ve nazofarenks ca hastalarında ise her üç tetkik benzer şekilde multipl metastaz ile uyumluydu.

Pankreas nöroendokrin tümör (NET) tanısı ile takip edilen vakamızda In-111 octreotid sintigrafisi ile 6, Ga-68 DOTA-Tyr3-octreotate (DOTATATE) PET/BT ile 15, 18F-NaF PET/BT ile ise toplam 19 lezyon göstermiştir.

Tc-99m MDP tüm vücut kemik singtigrafisi sonuçları ile 18F-FDG PET/BT sonuçları karşılaştırmalı değerlendirilecek olursa, 6/12 hastada (%50) her iki tetkikle de aynı sayıda lezyon izlendi. 1 HL, 1 akciğer, 1 serviks, 1 RCC ve 1 kolon kanseri hastasında tüm vücut kemik sintigrafisi ile 18F-FDG PET/BT'ye göre Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile daha çok sayıda lezyon

gösterilmiş, sadece 1 akciğer ca hastasında 18F-FDG PET/BT daha başarılı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Metastatik kemik hastalığının tanısı konduktan sonra uygulanan tedaviler küratif olmaktan çok komplikasyonların ve semptomların azaltılmasına yönelik palyatif tedavilerdir. Kemik metastazlarının erken tanısı hastalığın seyrini yavaşlatabilmek, lokal veya sistemik tedaviler ile ağrıyı ve sebep olabileceği çeşitli komplikasyonların önüne geçebilmek için önem taşımaktadır. Kemik metastazlarının tanısında günümüzde laboratuvar bulguları ile çeşitli radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme tetkikleri kullanılmaktadır. Lokalize semptomları olan hastalarda bölgesel radyolojik tetkikler kullanılabilirse de, metastaz taramasında tüm vücut görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Tüm vücut kemik sintigrafisi bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmakla birlikte spesifitesinin düşük olması nedeniyle tanısal doğruluğunun sınırlı olduğu bilinmektedir. Günümüzde onkolojik görüntülemelerde yaygın olarak kullanılan 18F-FDG PET/BT, kemik ve yumuşak doku metastazlarının gösterilmesinde oldukça başarılıdır. 18F-FDG'nin kemik tutulumunun kemik sintigrafisinin aksine osteoblastik aktiviteye değil de metabolizma artışı gösteren malign tümör hücrelerine spesifik oluşu nedeniyle daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (27). Ancak sıklıkla osteoblastik metastaz yapan kanserlerin iskelet sistemi metastazlarının değerlendirilmesinde yeterli görünmemektedir. 18F-NaF PET/BT ise 1960'larda ilk kez kullanılmış olmasına rağmen PET görüntüleme sistemlerinin yaygın olmaması, pahalı ve zor ulaşılabilir bir radyofarmasötik olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır. Ancak PET/BT sistemlerinin tüm dünyada yaygınlaşması ile yeniden gündeme gelmiştir. Özellikle son yıllarda Mo-99 reaktörlerindeki bakım çalışmalarının uzaması nedeniyle tüm dünyada

başgösteren Tc-99m eksikliği, Tc-99m dışı alternatif radyofarmasötiklere yönelinmesini gündeme getirmiştir (43). 18F-NaF artık daha kolay üretilebilir ve ulaşılabilir olmuştur. Kemik metastazı taraması için böylece bu eski ajanın rutin kullanılabilirliği araştırılır hale gelmiştir. Bizim çalışmamızdaki amacımız, 18F-NaF PET/BT'nin metastatik kemik hastalığının gösterilmesindeki rolünü Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT ile karşılaştırarak değerlendirmek ve 18F-NaF PET/BT ile ülkemizdeki ilk deneyimlerimizi sunmaktır.

PET/BT cihazlarının yaygınlık kazanmaya başladığı 1990'lardan günümüze değin 18F-NaF PET ile yapılan çalışmalarda, metastatik kemik lezyonlarının gösterilmesinde farklı radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme tetkiklerinden elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, prostat, meme, akciğer, tiroid ve hepatoselüler kanser gibi belirli hasta gruplarında yürütülmüştür. Bizim hasta grubumuzda primer hastalık tanılarının farklı olması homojeniteyi bozmakla beraber, hastaların çoğunluğunu (%62) literatürde en çok üzerinde durulan hastalar (meme, akciğer ve prostat kanseri) oluşturmaktadır.

Literatürde tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-NaF PET veya PET/BT'nin kemik metastazlarını göstermedeki başarılarını karşılaştıran çalışmalardan çıkarılabilecek genel sonuç, 18F-NaF PET'in daha sensitif ve spesifik bir tetkik olduğudur.

18F-NaF PET/BT ile Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha çok sayıda lezyon gösterilebilmektedir. Bunun nedenleri, 18F-NaF'ın Tc-99m MDP'ye göre iskelet sisteminde iki kat daha çok tutuluyor olması, kandan daha hızlı temizlenmesi ve böylece daha kısa sürede daha iyi hedef-geri plan oranının sağlanabilmesi, 18F-NaF'ın hem litik, hem de blastik metastazlarda tutulum göstermesi, PET görüntüleme teknolojisi sayesinde kesitsel görüntüleme yapılabilmesi, daha yüksek rezolüsyon ile daha küçük lezyonların gösterilebilmesi ve kemik iliği tutulumunun daha doğru gösterilebilmesidir

(36,44-47).

18F-NaF PET/BT'de radyofarmasötiğin kısa zamanda yüksek hedef-geri plan aktivitesi sağlayabilmesi nedeniyle enjeksiyon sonrası 30-45.dk'da görüntüleme yapılabilir. Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde ise erişkin hastalarda enjeksiyon ile görüntüleme arasında en az 2 saat geçmesi gerekmektedir. Obezite, böbrek yetmezliği gibi durumlarda ve hidrasyonun zor olduğu vakalarda yumuşak doku aktivitesinin silinebilmesi için 2 saatten daha uzun süreler beklemek gerekebilir. Yeterli görüntü kalitesine ancak bu şekilde ulaşılabilir (17,42). 18F-NaF PET/BT, bu bekleme süresi göz önüne alındığında kemik sintigrafisine göre çok daha kısa sürede tamamlanmaktadır. Çalışmamızda, tüm olgularda 30-45. dk'da alınan PET görüntülerinde 18F-NaF radyofarmasötiğinin kemikteki tutulumunun değerlendirme için yeterli olduğu, yumuşak doku aktivitesinin ise kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında belirgin az olduğu dikkati çekmiştir.

18F-NaF PET'in konvansiyonel kemik sintigrafisinden farklı olarak hem osteoblastik hem de osteolitik metastazları göstermede başarılı olduğu bildirilmiştir. 18F-NaF tutulumunun çoğu kemik metastazlarının, litik dahi olsalar, küçük reaktif osteoblastik odaklar içermekte olmasına bağlı olduğunu belirtilmişlerdir. (48,49). Petren-Mallmin ve ark. 5 meme kanseri hastasına hem BT hem de bir başka seansta dinamik 18F-NaF PET çekimi gerçekleştirmiş ve BT'deki litik ve blastik odaklarda 18F-NaF tutulumunu incelemişlerdir. Araştırmacılar, sonuç olarak daha çok mixed tipte kemik metastazı yapma eğiliminde olan meme kanserinde hem litik hem de blastik metastazlarda 18F-NaF tutulumu görüldüğünü göstermişlerdir (49). Çoğunlukla litik metastaz yapan malignitelerde öncelikle tercih edilen yöntem 18F-FDG PET/BT olsa da, akciğer kanseri ve hepatoselüler kanserde litik metastazların gösterilmesinde 18F-NaF PET/BT'nin tanısal doğruluğunun kemik sintigrafisine üstün olduğu, hatta bazı vakalarda 18F-FDG PET/BT ile gösterilemeyen lezyonların dahi gösterilebildiği bildirilmiştir (50,51). Even- Sapir ve ark. da bizim hasta grubumuza benzer

şekilde heterojen bir grupta, 10'u meme, 6'sı prostat ve 4'ü akciğer kanseri olmak üzere toplam 44 hastada 18F-NaF PET/BT ile deneyimlerini yayınlamışlardır. Çeşitli kanser gruplarında 18F-NaF'in hem litik hem de blastik metastazlarda tutulduğunu bildirmişlerdir (52). Schirrmeyer ve ark. kemik metastazı olduğu bilinen veya şüphe edilen 44 kanser hastasında planar kemik sintigrafisi ile 18F-NaF PET'i karşılaştırmışlardır. 18F-NaF PET hem litik hem de blastik özellikli metastazları %100 tanısal doğrulukla gösterebilirken Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin blastik lezyonların %49.3'ünü, litik lezyonların ise %44.8'ini gösterebilmiştir (53). Bizim çalışmamızda da hem litik hem de blastik lezyonlarda literatür ile uyumlu olarak 18F-NaF tutulumu gözlemlendi.

18F-NaF PET/BT'de planar tüm vücut kemik sintigrafisine göre önemli bir diğer avantaj da kesitsel görüntüleme yapılabilmesidir. Hetzel ve ark. akciğer kanserinde 18F-NaF PET/BT'nin yerini araştırdıkları çalışmalarında 30 küçük hücreli, 73 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında 18F-NaF PET/BT ile planar tüm vücut kemik sintigrafisi ve SPECT'i karşılaştırmışlardır. SPECT görüntülemenin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin tanısal doğruluğunu arttırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada da 103 hastanın 33'ünde herhangi bir yöntemle kemik metastazı olduğu saptanmış, bu 33 hastanın 31'inde 18F-NaF PET/BT'nin metastazı gösterebildiği, planar kemik sintigrafisinin 20 hastada metastatik hastalık tanısı koyabildiği, SPECT ile ise planar sintigrafiye ek olarak 9 hastada metastazın gösterilebildiği belirtilmiştir (54). Schirrmeyer ve ark. yeni tanı akciğer kanserinde yine her üç modaliteyi karşılaştırdıkları çalışmalarında 53 hastanın 12'sinde kemik metastazı bulmuşlardır. 6 hastada kemik sintigrafisi yanlış negatif sonuç verirken bu sayı SPECT için 1 olarak bulunmuş, 18F-NaF PET'in ise hiç yanlış negatiflik göstermediği bildirilmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında 18F-NaF PET ile SPECT'in tanısal doğruluğu arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen 18F-NaF PET'in yine de kemik metastazlarının taramasında en doğru görüntüleme metodu olduğu, vertebral kolonun tümünün SPECT incelemesinin

hasta için uzun süreli ve zahmetli olacağı da göz önünde bulundurularak 18F-NaF PET'in kemik metastazlarının gösterilmesinde daha yaygın olarak kullanılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (48). Bizim çalışmamızda planar kemik sintigrafisine ek olarak SPECT yapılmadığından karşılaştırma mümkün olamamıştır. Ancak kemik sintigrafisinde mesane aktivitesi nedeniyle atlanan symphysis pubisteki lezyon ve anterior görüntüde nazal bölgede izlenen ve ancak aksiyel görüntülerde sfenoid kemiğe ait olduğu anlaşılabilen tutulum, tomografik görüntülemenin önemini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda eğer SPECT görüntüleme yapılabilmiş olsaydı bu lezyonlar kemik sintigrafisi ile de belki ayırt edilebilecekti.

Çalışmamızda, 18F-NaF PET/BT'de PET/BT teknolojisinin sağladığı rezolüsyon gücü sayesinde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde görünür hale gelmeyen bazı küçük lezyonlar tanınabilmiştir. Benzer sonuçlar literatürde de mevcuttur. Petren-Malmin ve ark. BT'de 2-3mm boyutunda ölçülen bazı litik lezyonlar haricinde BT'de ayırt edilebilen tüm litik, blastik ve miksed tip metastazda 18F-NaF tutulumu olduğunu bildirmişlerdir (49).

Çalışmamızda hiçbir hastada Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile kemik iliği tutulumu gösterilemezken 18F-NaF PET/BT ile gösterilebilmiştir. Schirrmester ve ark'nın meme kanseri hasta grubunda 18F-NaF PET'in küçük kemik iliği metastazlarını saptadığı bildirilmiştir (47). Even Sapir ve ark. da yayınladıkları bir derlemede sadece osteoblastik aktivitenin yoğunlaştığı lezyonlarda değil, kemik iliğine lokalize lezyonlarla seyreden multipl myelom gibi vakalarda da 18F-NaF tutulumu olduğunu belirtmişlerdir (38). Bu durum, özellikle uzun kemiklerin eklem bölgesine yakın alanlarında kemik iliğinde bulunan, küçük lezyonların kemik sintigrafisinde dejeneratif değişikliklerden ayırt edilemeyebilecek ancak 18F-NaF PET ile tanınabilecek olması açısından önem taşımaktadır.

18F-NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre bazı dezavantajları vardır. Bunlardan ilki, hem verilen radyofarmasötiğe hem de düşük dozda da olsa tüm vücut BT taramasına bağlı yüksek radyasyon dozudur (42). BT'ye bağlı radyasyon dozunun azaltılması için tüm vücut yerine PET görüntülerinde malign-benign ayrımı yapılamayan lezyonlar için bölgesel BT çekiminin uygun olabileceği görüşü de bildirilmiştir (38). Ancak bu durumda PET için gerekli olan atenüasyon düzeltmesinin nasıl yapılacağı sorun oluşturmaktadır. Bu durum, eş zamanlı BT çekimine gerek duyulmadan sadece 18F-NaF PET ile değerlendirmenin yeterli olup olmayacağını araştırıldığı çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Nagarajah J ve arkadaşlarının Mart 2012'de yayınladıkları çalışmalarında atenüasyon düzeltmesi için BT'nin gerekli olup olmadığını araştırmışlardır. 59 kanser hastasında yürütülen çalışmada hastaların hem BT ile atenüasyon düzeltmesi yapılmış, hem de yapılmamış görüntüleri incelenmiştir. Lezyon bazında analizde atenüasyon düzeltmesi yapılmış görüntülerde metastaz-benign ayrımı yapılamayan 10 lezyonun atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntülerde metastatik olduğuna karar verilmiştir. Radyolojik görüntüleme teknikleri ve klinik takiplerle bu lezyonlardan 8'inin metastatik olduğu konfirme edilmiştir. Araştırmacılar, sonuç olarak 18F-NaF PET/BT tetkikinde BT ile atenüasyon düzeltmesinin şart olmadığını savunmuşlardır (55). 18F-NaF PET'in kemik metastazlarını göstermedeki yüksek sensitivitesi bilinmekle beraber yanlış pozitifliğe sebep olabilecek benign kemik lezyonları spesifisiteyi olumsuz etkilemektedir. BT, bu nedenle radyolojik korelasyon açısından da önemli rol üstlenmektedir. Örneğin, Even-Sapir ve ark. prostat ca hastalarında bildirdikleri bir çalışmada planar kemik sintigrafisi, SPECT, 18F-NaF PET ve 18F-NaF PET/BT karşılaştırılmış ve 18F-NaF PET'in spesifisitesi %62 iken PET/BT'nin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur (56). Even-Sapir ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, 18F-NaF PET'in yüksek hedef-geri plan oranı nedeni ile spesifisitesinin düşük olabileceği ve düşük doz BT ile kombinasyonunun sensitiviteyi ve spesifisiteyi arttırdığı, malign-benign ayrımının çok daha

başarıyla yapılabildiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada spesifisitenin lezyonun lokalizasyonu ile de değişiklik gösterdiği ve PET'in spesifisitenin PET/BT ile vertebralarda %86'dan %100'e, toraksta %40'tan %87'ye, pelviste %67'den %89'a, kranium kemiklerinde %30'dan %100'e ve uzun kemiklerde %25'ten %100'e çıkardığı bildirilmiştir (52). Çalışmada, 18F-NaF PET/BT için sensitivite açısından ise böyle bir sınıflama yapılmamıştır. Schirrmeyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin sensitivitesinin lezyonun yeri ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir. Toraks, kranium ve ekstremitelerde tanısal doğruluğu %80-90 iken vertebra ve pelvis kemiklerinde %40-42 olarak bulunmuştur. 18F-NaF PET ise lezyonun lokalizasyonundan bağımsız olarak tüm metastazları gösterebilmiştir (53). Çalışmamızda, özellikle uzun kemiklerin eklem bölgelerine yakın yerleşimli lezyonların da metastatik-dejeneratif ayrımının yapılmasında BT'den yararlanılmıştır. Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde eklem bölgesine yakın olduğu için dejeneratif değişikliklerle ilişkilendirilen bazı lezyonların 18F-NaF PET/BT'de yüksek olasılıkla metastatik olduğu düşünülmüştür.

18F-NaF PET/BT'nin diğer bir dezavantajı da 18F-NaF'ın Tc-99m MDP'ye göre daha pahalı bir radyofarmasötik olmasıdır. Ancak yaygınlaştıkça üretim maliyetinin düşeceği ve böylece "cost-effective" sayılabileceği ve birkaç yıl içinde konvansiyonel kemik sintigrafisinin yerini alacağı düşünülmektedir(44,48) Hetzel ve ark. akciğer kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada 18F-NaF PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre çok daha efektif olmakla beraber kesinlikle daha pahalı olduğunu ancak bazı hastalarda 18F-NaF PET ile sağlanan erken teşhisin uzun dönemde maliyete olan katkılarının göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmişlerdir (54). Ayrıca bir başka görüşe göre de daha geniş hasta gruplarında yapılması gereken maliyet çalışmalarının 18F-NaF PET/BT ile sadece Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin değil, kemik sintigrafisi ile birlikte radyolojik korelasyon amacıyla yapılan tanısal BT veya MR tetkiklerinin

de hesaba katılarak gerçekleştirilmesi gerektiğini savunmaktadır (38). Ülkemizde de üretimi arttıkça maliyetinin düşeceği tahmin edilmektedir.

Schirrmeister ve ark.'nın 1999'da bildirdikleri çalışmada 34 meme kanseri hastasında 18F-NaF PET ve Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin etkinliğini göstermedeki rolü karşılaştırılmış, her iki tetkikte patolojik rapor edilen lezyonlar radyolojik tetkikler ile konfirme edilmiştir. Hasta bazında ve lezyon bazında yapılan analizde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde tanımlanan lezyonların tümünün 18F-NaF PET'te de görünür olduğu, 18F-NaF PET ile lezyon bazında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha çok sayıda lezyon gösterildiği, 3 hastada 18F-NaF ile hastalığın evresinin değiştiği, 4 hastada ise hastaya planlanan tedavi şeklinin değiştiği bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde izlenen lezyonların tümünün 18F-NaF PET/BT ile de gösterilebildiği ve hastaların %90'ında 18F-NaF PET/BT'de T-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre lezyon sayısının daha olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların tümünde hem kemik sintigrafisi hem de 18F-NaF PET/BT'de metastatik hastalık bulguları olduğundan hiçbir hastada 18F-NaF PET/BT ile hastalık evresinin değiştiği gösterilememiştir.

18F-FDG PET/BT'nin metastatik kemik hastalığında tutulumu, patolojik dokuda artmış glikolitik aktivite ile ilişkilidir. 18F-FDG ile ilgili olarak bazı sınırlılıklar bildirilmiştir. 18F-FDG sadece tümöre spesifik değildir. 18F-NaF ile aynı mekanizma ile olmasa da, kemiğe ait bazı inflamatuvar-infektif olaylar da 18F-FDG tutulumu gösterebilir. Ayrıca, tutulumu her kanser türü için farklılık göstermektedir. Glikolitik aktivitesi düşük olan, düşük grade'li ve yavaş büyüyen tümörlerde de sensitivitesi sınırlıdır (57,58).

18F-FDG PET/BT çekimi için en az 6 saat açlık gerekmektedir. Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesi yapılan kan şekeri kontrolünde kan glukoz seviyesinin 120mg/dL altında olması istenir. Aksi takdirde insülin enjeksiyonu ile kan şekeri seviyesi regüle edilmeye çalışılır. Kas aktivitesinin artmaması için

insülin enjeksiyonundan en az 4 saat sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılabilir. Bazen oral veya intravenöz kontrast ajanların kullanılması da gerekebilir (28,29). 18F-NaF PET/BT için ise böyle bir hazırlığa gerek yoktur. Dolayısıyla çekimi hem hasta hem de tıbbi personel açısından 18F-FDG PET/BT'den daha az zahmetlidir.

18F-FDG PET/BT ile 18F-NaF PET/BT'nin metastatik kemik hastalığını göstermedeki rolünü aynı hasta grubunda karşılaştıran makale sayısı çok azdır. Krüger ve ark. çalışmasında 126 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında planar kemik sintigrafisi, 18F-FDG PET/BT ve 18F-NaF PET/BT'yi karşılaştırmışlar, 18F-NaF PET/BT ile 18F-FDG PET/BT'ye göre daha çok sayıda hastada kemik metastazının varlığını gösterebildiğini bulmuşlardır. 18F-FDG PET/BT ile tüm vücut kemik sintigrafisinin karşılaştırılmasında ise 18F-FDG PET/BT'nin sintigrafiden daha doğru sonuçlar verdiği için akciğer ca hastalarının evrelemesinde kemik sintigrafisini tamamlayıcı tetkik olarak kullanmaya gerek olmadığını, sadece 18F-FDG PET/BT çekilmesinin daha düşük maliyetli ve evreleme açısından yeterli olacağını savunmuşlardır. 4 hastada kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT ile kemik metastazı saptanmazken 18F-NaF PET/BT ile metastaz teşhisi konan çalışmada 18F-NaF PET/BT'nin hangi durumda endike olacağı konusunda ise yorumda bulunamamışlardır.(59). Damle ve ark.'nin meme kanseri hastalarında yürüttüğü çalışmada 72 hastada SPECT, 18F-NaF PET/BT ve 18F-FDG PET/BT'nin etkinliğini karşılaştırmışlar, sonuç olarak yüksek sensitivitesi ve negatif prediktif değeri ile 18F-NaF PET/BT'nin yüksek spesifisite ve pozitif prediktif değeri olan 18F-FDG PET/BT ile birlikte kullanılmasının ileride meme kanserinde kemik metastazları açısından potansiyel değeri olabileceğini bildirmişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda 12 hastada 18F-NaF PET/BT ile 18F-FDG PET/BT tetkiklerinin karşılaştırılması yapılabildi. 18F-NaF PET/BT 10/12 hastada (%83) daha çok sayıda lezyon gösterdi. Diğer vakalarda ise lezyon sayıları eşit bulundu. 18F-FDG PET/BT'de 18F-NaF PET/BT'den daha az sayıda lezyon

göstermesinin bir nedeni blastik, litik ve miksed tip metazların glikolitik aktivitesinin de değişken olmasıdır. Sklerotik metastazlarda metastazın boyutu ile kıyaslandığında daha düşük volümde tümör dokusu olduğundan 18F-FDG PET/BT'nin rezolüsyon sınırları içinde tanınmaları mümkün olmayabilir. Bu nedenle 18F-FDG PET/BT kemik sintigrafisinin tersine litik metastazları göstermede daha başarılıdır ve sintigrafiye tamamlayıcı tetkik olarak kullanılmaktadır (4). 18F-NaF PET/BT ise hem litik hem de blastik metastazları göstermede yüksek sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranına sahiptir. Bizim çalışmamızda da 18F-NaF PET/BT'nin özellikle blastik lezyonları göstermede 18F-FDG PET/BT'ye göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda 18F-NaF PET/BT ile 18F-FDG PET/BT'den daha çok sayıda lezyon saptanmasının bir başka nedeni, 18F-NaF PET/BT ile kranial kemik metastazlarının doğrulukla gösterilebilmesidir. 18F-FDG'nin fizyolojik beyin aktivitesi nedeniyle kranial kemik metastazları maskelenirken, 18F-NaF PET/BT ile net seçilebilmektedir. Literatürde mevcut yayınlarda bu konuya ilişkin herhangi bir yoruma rastlanmamıştır.

18F-FDG PET/BT tetkiki de yapmış olan hastalarımızın primer tanıları oldukça heterojendi (2 meme, 4 akciğer, 1 HL, 1 NHL, 1 nazofarenks, 1 serviks, 1 RCC ve 1 kolon ve prostat kanseri, 1 uterin leiomyosarkom). Literatürde RCC'da 18F-NaF PET/BT'nin etkinliğinin bildirildiği bir vaka takdimi bulunmaktadır (61) Bizim serimizde de RCC tanısı olan bir hastada 18F-FDG PET/BT'de sadece 2 adet kemik lezyonu bulunurken 18F-NaF PET/BT ile yaygın kemik metastazı gösterilebilmiştir. Sıklıkla litik metastaz yapan renal hücreli karsinom için osteoblastik aktiviteye spesifik bir ajanla çok sayıda lezyon gösterilmesi beklenmedik bir sonuç gibi görünse de aslında bu durum, 18F-NaF PET/BT'nin litik metastazlarda da etkin olduğunu gösteren bir başka örnektir.

Lenfomalar, nazofarenks, serviks kanseri ve uterin leiomyosarkomda 18F-NaF PET/BT uygulaması ile ilgili herhangi bir yayına ulaşamamıştır. Bizim serimizdeki HL ve serviks kanseri hastalarımızda 18F-FDG PET/BT ile hiç kemik

tutulumu izlenmezken, 18F-NaF PET/BT'de multipl kemik metastazları saptandı. Pankreas NET hastasında ise 18F-NaF PET/BT ile In-111 octreotid sintigrafisi ve Ga-68 DOTATATE PET/BT'den daha çok sayıda lezyon gösterilebilmiştir. Literatürde NET'de 18F-NaF PET/BT ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu vaka örneklerinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Metastatik kemik hastalığında 18F-NaF PET/BT, Tc-99m MDP'den daha yararlıdır.

- 18F-NaF'ın hem litik hem de blastik lezyonlarda tutulum gösteriyor olması,
- PET görüntüleme teknolojisi ile kesitsel görüntüleme avantajı ve yüksek rezolüsyonu sayesinde daha küçük lezyonların kolaylıkla saptanabiliyor olması,
- Sistemdeki BT ile uzun kemiklerde eklem bölgelerine yakın metastatik odakların daha iyi lokalizasyonu ile dejeneratif değişikliklerden ayırt edilebiliyor olması,
- Daha kısa sürede daha iyi hedef aktivitesi / geri plan aktivitesinin sağlanabilmesi nedenleri ile 18F-NaF PET/BT'de, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinden daha çok sayıda lezyon gösterilebilmektedir.

Metastatik kemik hastalığında 18F-NaF PET/BT 18F-FDG PET/BT'den daha yararlıdır.

- 18F-FDG'nin tutulumunun glikolitik aktivite ile ilişkili olması, blastik lezyonlardaki tutulum oranının değişken olması, fizyolojik beyin aktivitesi nedeniyle kranial kemik tutulumlarının maskeleniyor olması nedenleri ile

18F-NaF PET/BT'de 18F-FDG PET/BT'den daha çok sayıda lezyon gösterilebilmektedir.

Ayrıca; 18F-NaF PET/BT, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT'ye göre daha az zaman alır. Özel bir ön hazırlık gerektirmez.

Sonuç olarak, 18F-NaF PET/BT, kemik metastazlarının gösterilmesinde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında daha efektif bir tetkik olup kemik metastazlarının değerlendirilmesinde ilk tetkik olarak kullanılabilir.

ÖZET

AMAÇ: Metastatik kemik hastalığının gösterilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin rolünün araştırılması ve Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile F-18-Fluorodeoksiglukoz (FDG) PET/BT ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Histopatolojik olarak kanser teşhisi konmuş ve kemik metastazı olduğu bilinen 37 hasta (ortalama yaş: 59.18) çalışmaya dahil edildi. Her hastaya Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-NaF PET/BT, 12 hastaya (%32) 18F-FDG PET/BT, 2 hastaya (%0.5) da In-111 octreotid tüm vücut sintigrafisi yapılmıştır.

BULGULAR: Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-NaF PET/BT tüm hastalarda metastaz açısından pozitif. Ancak sadece 4/37 vakada (%10) her iki yöntemle eşit sayıda lezyon gösterildi. Diğer vakaların hepsinde 18F-NaF PET/BT ile daha fazla sayıda patolojik lezyon bulundu. Çünkü, 18F-NaF PET/BT, PET/BT görüntüleme sisteminin kesitsel görüntüleme avantajı, yüksek rezolüsyonu ve yüksek hedef / geri plan aktivitesi ile hem litik hem de blastik lezyonlar ile çok küçük lezyonları da gösterebildi. 18F-NaF PET/BT ile 18F-FDG PET/BT'nin karşılaştırılmasında ise yine 18F-NaF PET/BT 10/12 hastada (%83) daha çok sayıda lezyon gösterdi. Diğer vakalarda ise lezyon sayıları eşitti. 18F-NaF hem blastik hem de litik lezyonları gösterebildi. 18F-FDG'nin özellikle blastik lezyonlarda tutulumunun değişken olduğu görüldü. Ek olarak, 18F-FDG PET/BT'de fizyolojik beyin aktivitesi nedeniyle gözden kaçabilen kranial metastazlar 18F-NaF PET/BT ile kolaylıkla ayırt edilebildi. Kemik iliği tutulumu hiçbir kemik sintigrafisinde gösterilemezken, 5 hastada (%13) 18F-NaF PET/BT kemik iliği tutulumunu açığa çıkardı. 18F-NaF PET/BT'nin BT komponenti özellikle uzun kemiklerde eklem bölgelerine yakın metastatik odakların daha iyi

lokalizasyonu ile dejeneratif lezyonların metastazlardan ayrımında yardımcı oldu.

SONUÇ: 18F-NaF PET/BT, kemik metastazlarının gösterilmesinde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/BT'yle karşılaştırıldığında daha efektif bir tetkik olup kemik metastazlarının değerlendirilmesinde ilk tetkik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcüler: 18F-NaF PET/BT, kemik metastazı, tanı, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi, 18F-FDG PET/BT

SUMMARY

OBJECTIVE: To investigate the role of 18F-NaF PET/CT in detecting metastatic bone disease and to compare with Tc-99m MDP whole body bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT.

MATERIAL AND METHOD: Histopathologically proven 37 cancer patients (mean age 58.19) with known bone metastasis were included in the study. All patients had bone scintigraphy and 18F-NaF PET/CT. The results of 18F-FDG PET/CT in 12 (%32) patients and In-111 octreotide scintigraphy in 2 (%0.5) patients were included in evaluation.

RESULTS: Bone scan and 18F-NaF PET/CT were positive for metastasi in all patients. However, the number of lesions demonstrated was equal in 4/37 (%10) of the cases. 18F-NaF PET/CT showed a greater number of pathological foci in the others. Because 18F-NaF PET/CT could show both lytic, blastic and small lesions, due to the advantage of sectional imaging and much better resolution and high target/background ratio. The comparison results of 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT revealed that 18F-NaF PET/CT demonstrated a greater number of metastases in 10/12 (83%) of the patients. They showed the same lesions in the rest of the cases. 18F-NaF PET/CT could show both blastic and sclerotic lesions. The uptake of 18F-FDG was variable in blastic lesions. Additionally, the cranial bone involvement that 18F-FDG PET/CT missed because physiological brain metabolism masked could be easily differentiated by 18F-NaF PET/CT. While bone marrow involvement could not be demonstrated in the bone scans, 18F-NaF revealed in 5 (13%) patients. The CT component of 18F-NaF PET/CT was primarily helpful in differentiating

degenerative lesions from metastasis by better localisation of metastatic foci on the extremities close to the joints.

CONCLUSION: 18F-NaF PET/CT is a more effective modality in bone metastasis when compared with bone scan and 18F-FDG PET/CT and can be performed as the first scanning method for evaluation of bone metastasis.

Key Words: 18F-NaF PET/CT, bone metastases, diagnosis, Tc-99m MDP whole body bone scintigraphy, 18F-FDG PET/CT

KAYNAK DİZİNİ

1. Hage WD, Aboulaflia AJ, Aboulaflia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am.* 2000; 31 :515-28
2. Coleman RE, Skeletal Complications of Malignancy, *Cancer* 1997; 80: 1588-94
3. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76
4. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005; 35: 135-142
5. Taner D. Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi ,Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2000
6. Khosla S. Minireview; the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142: 5050-55
7. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *New Engl. J. Med.* 2004; 350: 1655-64
8. Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biol Ther.* 2006; 5: 1078-81
9. Wilson MA, Textbook of Nuclear Medicine, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
10. Kanis JA, Bone and cancer: Pathophysiology and treatment of metastases. 1995; 17: 101- 5
11. Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. Skeletal Nuclear Medicine. Mosby-Year Book, 1996.
12. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, Vande Berg BC. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol.* 1999; 106: 35-9.
13. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997; 80: 1595-607
14. Helms CA, Cann CE, Brunelle FO, Gilula LA, Chafetz N, Genant HK. Detection of bone-marrow metastases using quantitative computed tomography. *Radiology.* 1981; 140: 745-50.
15. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging.* 2007; 18: 193-202.

16. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol.* 2007; 36: 1109-19
17. Bombardieri E, Aktolun C, Baum R, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SV. Bone Scintigraphy Procedures Guidelines For Tumor Imaging. EANM Guidelines, 2003.
18. Strauss J, Hahn K, Mann M, DE Palma D. Guidelines for paediatric bone scanning with Tc-99m labelled radiopharmaceuticals and 18F-Fluoride, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1621-28
19. Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: where are we now? *Semin Nucl Med.* 1995; 25: 76-91
20. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics.* 2003; 23: 341-58.
21. Sweet, W.H.; G.L. Brownell. Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics* 1953; 11: 40-45.
22. Wagner HN Jr. A brief history of positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* 1998;28:213-20.
23. Ido, T, Wan C-N, Casella V, Fowler J.S, Wolf A.P., Reivich M, Kuhl DE, Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 1978; 14: 175-182
24. Robertson JS, Marr RB, Rosenblum M, Radeka V, Yamamoto YL., *32-Crystal positron transverse section detector, in Tomographic Imaging in Nuclear Medicine*, Freedman GS, Editor. The Society of Nuclear Medicine: New York. 1983: 142-153.
25. Cho, Z. H., Eriksson L., and Chan J.K., *A circular ring transverse axial positron camera in Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine*, Ed. Ter-Pogossian MM., University Park Press: Baltimore, 1975.
26. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008;49:938-55.
27. Lync TB. *Klinik Uygulamalarda PET/BT*. Güneş Tıp Kitabevleri. 2010.
28. Delbeke D., Coleman RE, Guibeleau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cranin V, Holbrook S. Procedure Guideline For Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT. 1.0, Society of Nuclear Medicine, 2006.
29. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mattaghy FM, Lansdale MN, Stroobants SG, Oyen WJG, Kotzerke J, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EFI, Lammertsma AF, PAvans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Scharfer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT:

- EANM Procedure Guidelines for Tumor PET Imaging: Version 1.0, Eur J Nucl Med and Mol Imaging.
30. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962; 3: 332-334
 31. March 10, 2000. Federal Register.65:12999-13009
 32. Eberlein U, Bröer JH, Vandevoorde C, Santos P, Bardiès M, Bacher K, Nosske D, Lassmann M. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 2269-81.
 33. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, Satyamurthy N, Barrio JR, Phelps ME. Evaluation of The Skeletal Kinetics of Fluorine-18-Fluoride Ion With PET. *J Nucl Med* 1992; 33: 633-642
 34. Satyamurthy N, Amarasekera B, Alvord C, Barrio J, Phelps M, Tantalum (18O) Target for the production of (18F) Fluoride with high reactivity for the preparation of 2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol*. 2002; 4:65-70
 35. Rockville, Sodium Fluoride Injection: US pharmacopia; 2009. USP 32-NF 27
 36. Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of F18-Fluoride and Tc99m-methylene diphosphanate. *Semin Nucl Med*. 2001; 1: 28-49
 37. Blau M, Nagler W, Bender MA, Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med*. 1962; 3: 332-34
 38. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 462-9
 39. Stauss J, Hahn K, Mann M, De Palma D. Guidelines for pediatric Bone Scanning with 99mTc labeled radiopharmaceuticals and 18F-Fluoride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1621–1628
 40. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 80, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: Addendum 2 to ICRP Publication 53, Ann. ICRP 28(3), 1998.
 41. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 106: Radiation Dose To Patients From Radiopharmaceuticals, A Third Addendum to ICRP Publication 53, Elsevier, 2009.
 42. Segall g, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, Smith GT, *SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans*. 2010.
 43. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, Murano T, Terauchi T, Inoue T, Kim EE. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*. 2010; 24: 523-31

44. Jadvar H, Desai B, Ji L, Conti PS, Dorff TB, Groshen SG, Gross ME, Pinski JK, Quinn DI. Prospective evaluation of ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2012; 37: 637-43.
45. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med*. 2001; 31: 50-61
46. Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, Dequeker J, Bouillon R, Mortelmans L, Verbruggen A, De Roo M. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine -18-fluoride PET. *J Nucl Med*. 1997;38:1970-1976
47. Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kühn T, Kreienberg R, Messer P, Nüssle K, Elsner K, Glatting G, Träger H, Neumaier B, Diederichs C, Reske SN. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2381-9.
48. Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, Nüssle K, Arslanemir C, Buck AK, Dziuk K, Gabelmann A, Reske SN, Hetzel M. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (¹⁸F)-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1800-4.
49. Petré-Mallmin M, Andréasson I, Ljunggren O, Ahlström H, Bergh J, Antoni G, Långström B, Bergström M. Skeletal metastases from breast cancer: uptake of ¹⁸F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol*. 1998; 27: 72-6
50. Yen RF, Chen CY, Cheng MF, Wu YW, Shiau YC, Wu K, Hong RL, Yu CJ, Wang KL, Yang RS. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. *Nucl Med Commun*. 2010;31: 637-45.
51. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, Wibmer T, Merk T, Hombach V, Reske SN. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: ^{99m}Tc-MDP planar bone scintigraphy, ¹⁸F-fluoride PET or ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov;36(11):1807-12
52. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, Lievshitz G, Ron I, Mishani E. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ¹⁸F-fluoride PET/CT and comparison between ¹⁸F-fluoride PET and ¹⁸F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2004; 45: 272-8.
53. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, Neumaier B, Träger H, Nüssle K, Reske SN. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ¹⁸F PET. *J Nucl Med*. 1999;40(10):1623-9

54. Hetzel M, Arslanemir C, König HH, Buck AK, Nüssle K, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V, Schirrmeister H F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 2206-14.
55. Nagarajah J, Dannat J, Hartung V, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. 18F-fluoride PET/CT for bone scanning. Role of attenuation correction. *Nuklearmedizin* 2012;51(3):84-7
56. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006; 47: 287-97.
57. Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, Turkbey B, Choyke PL, Kurdziel KA. Review of functional/anatomical imaging in oncology. *Nucl Med Commun.* 2012; 33: 349-61.
58. Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJ. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2009; 39: 416-30.
59. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, Wibmer T, Merk T, Hombach V, Reske SN. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36(11):1807-12
60. Damle N, Bal C, Bandopadhyaya G et al. Role of 18F-fluoride PET/CT in the detection of bone metastases in breast cancer patients (abstract) *J Nucl Med* 48:142P,2007 (suppl 2)
61. Bhargava P, Hanif M, Nash C. Whole-body F-18 sodium fluoride PET-CT in a patient with renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2008; 33: 894-5