



# Cerrahide pozitron emisyon tomografisinin rolü

The role of positron emission tomography in surgery

Seza Güleç

*Pozitron emisyon tomografisi (PET) günümüzün en gelişmiş işlevsel görüntüleme tekniğidir. Özgün nükleer sinyal yakalama mekanizması ve görüntü analizi fiziği sayesinde PET görüntülemesinin duyarlılığı ve çözünürlüğü geleneksel nükleer tıp görüntülemesinden bir hayli üstündür.*

**Anahtar Kelimeler:** *Pozitron emisyon tomografisi, cerrahi*

Pozitron emisyon tomografisi (PET) günümüzün en gelişmiş işlevsel görüntüleme tekniğidir. Özgün nükleer sinyal yakalama mekanizması ve görüntü analizi fiziği sayesinde PET görüntülemesinin duyarlılığı ve çözünürlüğü geleneksel nükleer tıp görüntülemesinden bir hayli üstündür.

## POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN NÜKLEER TEMELİ VE PET/BT İLE GELEN YENİ PARADİGMA

Pozitronlar elektronların karşı-madde eşdeğeri- dir. Radyoaktif bozulma sürecinde bir pozitron atom çekirdeğinden fırlatıldığında nanosaniyeler içinde bir elektron ile çarpışır ve bu çarpışma her iki atomik parçacığın da yok olmasıyla (anihilasyon) sonuçlanır. Pozitron ve elektronun bu anihilasyonunda, madde-enerji korunumu yasası gereği, trasesi birbirinin tam karşıtı istikametlerde (180 derece) olan iki yüksek enerjili (511 keV)  $\gamma$  (gama) fotonun salınmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, pozitron emisyon tomografisine aynı zamanda "ikili (dual) foton emisyon tomografisi" de denilir. PET görüntüleme cihazında dedektör sistemi bir halka tarzında organize edilmiş gama fotonlara hassas kristallerden oluşur. Birbirine zıt kutuplarda yerleşik kristaller 180 derece açı ile gelen 511 keV fotonları yakalayıp kayda geçirmeye programlanmıştır. Eş zamanlı saptama (coincidence detection) adı verilen bu program sayesinde PET radyoizotopunun vücuttaki dağılımı üç boyutlu olarak haritalanır. Radyoizotop dağılımı bir biyolojik profil içerisinde olacağından, ortaya çıkan 3-boyutlu görüntü de bu biyolojik dağılımın bir yansıması şeklindedir.

PET görüntüleri geleneksel nükleer tıp görüntülerine kıyasla çok belirgin bir netliğe sahipse de anatomik detayların seçilmesi kolay olmadığından aktif tutulumun kesin lokalizasyonunu tanımlamak sorun olmaktadır. İlk jenerasyon PET cihazlarındaki bu sıkıntı sisteme bilgisayarlı tomografi ünitelerinin eklenmesiyle giderilmiştir. İkinci jenerasyon olarak addettiğimiz bu entegre sistemlerde PET ve BT komponentleri iç içe yer almakta ve her iki görüntüleme bir seansta tamamlanmaktadır. Her iki görüntü verileri daha sonra birbirleri üzerine superimpoze edilmekte, adeta BT görüntüleri biyolojik bir kontrastla renklendirilmektedir. Bugünün ileri entegre sistemleri 120 kesitli BT ile birlikte yüksek çözünürlükte PET ünitelerini kombine edebilmektedir. Görüntülerin okunma aşamasında, gelişkin bilgisayar teknikleriyle PET ve BT verileri değişik yüzdelere bir araya getirilebilmekte böylece tanımlama ve tanı kabiliyeti maksimize edilebilmektedir.

Entegre PET-BT modalitesi tıbbi görüntülemedeki yerleşik "kontrast" kavramına bir yenilik getirmiştir. BT'de standart olarak kullanılan iyotlu kontrastın esasen kan akımı ve dokuların kanlanma derecelerini göstermek dışında biyolojik bir özgülüğü bulunmamaktadır. Tümör ve tümör olmayan dokuların ayrımı kontrastla belirginleşen vaskülarite artışını gösterme prensibine dayalıdır. PET görüntülemesinde ise kullanılan radyofarmasotik/moleküler işaretleyicinin (molecular probe) niteliğine bağlı olarak biyolojik bir kontrast söz konusudur. Metabolik olarak aktif dokular, tümörler veya neoplastik olmayan inflamatuvar lezyonlar artmış F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) ile seçil-

\*Florida International University  
Herbert Wertheim College of  
Medicine, Cerrahi Onkoloji Şefi,  
Cerrahi ve Nükleer Tıp Araştırmaları  
Direktörü, Miami, ABD

Dr. Seza Güleç  
E-posta: sgulec@fiu.edu

Makale Geliş Tarihi: 18.04.2012  
Makale Kabul Tarihi: 19.04.2012

mekte, aynı şekilde proliferasyon fazında hücre fraksiyonu yüksek tümör ve dokular DNA bünyesine timidin girişini ifade eden F-18 Fluoro L-timidin ile görüntülenebilmektedir. PET/BT teknolojisi tümör metabolizması, değişikliğe uğramış metabolik yollar, kan akımı, proliferatif aktivite ve reseptör ekspresyonu gibi onkobiyojik fenomenleri görüntüleme/haritalama teknolojisidir. Salt görüntülemenin ötesinde ve daha önemli olarak bu hücresel/dokusal fonksiyonların kantitatif analizleri yapılabilmektedir. Klinik pratikte kullanıma girmiş kantitatif ölçüte standart tutulum değeri (standard uptake value, SUV) denilir. Bu birim kullanılan radyofarmasotigin indeks lezyondaki tutulumunun vücuttaki genel dağılıma oranını ifade eder. SUV birimi ifade ettiği fonksiyonun derecesini ölçer. Klinikte tedavi sürecinde tekrarlanan görüntülemelerde SUV tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde son derece objektif bir ölçüttür. Karşılaştırmalı PET/BT çalışmalarında SUV ölçümünün hassasiyetini koruması açısından görüntülemenin yapıldığı koşulların ve bilgisayar analizi yöntemlerinin standart tutulması çok önemlidir.

### **F-18 FLUORO DEOKSİGLUKOZ (FDG) GÖRÜNTÜLEMESİ**

Fluorodeoksiglukoz, adından da anlaşılacağı üzere, glukozun florine edilmiş (PET kullanımında radyoaktif fluorine) analogudur. Hücre içine transportu glukoz ile aynı mekanizmayla gerçekleşir. Bu mekanizma glukoz taşıyıcılarını (Glut1-6) kullanan bir kolaylatılmış difüzyon mekanizmasıdır. Sitoplasmaya geçiş takiben heksokinaz enzimi marifetiyle, yine glukoz ile aynı biçimde fosforile edilir. Ancak bundan sonraki basamakta, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz enzimi için iyi bir substrat olmaması nedeniyle glikolizin daha ileri aşamalarına girmeden hücre içinde birikir. Bu birikim derecesi hücrenin glikolitik aktivitesi ile orantılıdır. Öncülüğünü Warburg'un 1920'lerde yaptığı çalışmalarla temellerini attığı bir onkobiyojik görüntü (1), tümörlerin glukozu ATP'ye çevirme metabolik yollarının glikolize dayalı olmasıdır. Tümörler bu anaerobik yolağı oksijenasyonun yeterli olmasına rağmen tercih etmektedirler. Glukozun anaerobik yolda laktik aside dönüşümü aerobik yolda elde edilen enerji tasarrufuna göre bir hayli düşük verimli olduğundan tümörlerin glikolitik aktiviteleri bir hayli artmış durumdadır. İşte metabolik profildeki bu değişiklik FDG-PET ile tümör görüntülemesinin esasını teşkil etmekte-

dir. FDG-PET çok çeşitli kanserlerde uygulamaya girmiş bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle ki kanserlerin büyük bir bölümünde yukarıda tarif edilen mekanizmayla glukoz metabolizmasının artmış olduğu artık bilinmektedir.

FDG-PET görüntülemesinin evreleme, yeniden evreleme, sistemik ve yöresel tedavilere yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi tedavi planlamasında yararlarını teyit eden çok sayıda çalışma ve klinik tecrübe mevcuttur (2). FDG-PET BT'nin zayıf kaldığı alanlarda özellikle öne çıkmaktadır. Meme kanserinde lenf nodu rekürrensleri, özellikle mamarya interna sahası, melanomda intramüsküler/yumuşak doku metastatik nodülleri, kolorektal kanserde peritoneal/mesenterik metastazlar, tiroid kanserinde radyoaktif iyot tutmayan metastatik odaklar FDG-PET ile daha iyi değerlendirilme olanağı bulurlar. Akciğer kanserinde aksilla metastazları, hepatosellüler kanserde mediastinal nodal metastazlar gibi daha önceleri pek fazla tanımlanmamış metastaz paternleri PET'in rutin ve liberal kullanımıyla sıklıkla gözlemlenmeye başlamıştır.

PET/BT görüntülemesinde FDG metabolik kontrast görevi görmektedir. Kontrastlı BT görüntülemesine FDG'nin entegre edilmesi teknik olarak çok kolaydır. Standart bir BT çalışmasının diagnostik değeri görüntüleme işlemini en fazla 20 dakika uzatacak bir FDG-PET ilavesiyle iki kat artırılabilir (3). İleride yeni moleküler problemlerin geliştirilmesiyle daha değişik biyolojik kontrast tanımları yaşama geçecektir.

### **FDG-PET UYGULAMASININ KLİNİK YARARLARINA ÖRNEKLER**

#### **Meme Kanseri**

Meme kanserinde FDG-PET'in teşhis değeri lokal olarak ilerlemiş ve rekürren/metastatik olgularda en yüksek derecededir. Aksiller, mamarya interna ve mediastinal rekürrenslere PET görüntülemesinde yüksek bir sensitivite ve spesifisite ile tespit edilebilir (4,5). Erken evre meme kanseri teşhisinde, T1 tümörlerin aksilla metastazlarının gösterilmesinde PET'in değeri çok sınırlıdır. T1 tümörler ve bunların yaptığı aksiller mikrometastazlar hâlen kullanılmakta olan PET teknolojisinin duyarlılık/çözünürlük eşliğinin altında kalmaktadır (6). Öte yandan T2 ve daha büyük tümörler, özellikle neoadjuvan tedavi planlanan olgularda PET ile kantitatif ola-

rak değerlendirilebilirler. SUV ölçümü ile tedaviye yanıt en erken ikinci tedavi siklusunu sonrası değerlendirilebilir.

#### **Melanoma**

FDG-PET'in evre IV melanomlarda hastalığın yaygınlık derecesini değerlendirmede katkısı çok büyüktür. Melanomun karın içi/intestinal metastazları, küçük yumuşak doku nodülleri FDG-PET ile diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinden çok daha yüksek bir duyarlılık ve doğrulukla saptanabilir (7-9). Yüksek riskli evre III melanom hastalarında metastatik tarama için FDG-PET/BT seçilmelidir. Bu hastalarda FDG-PET/BT duyarlılığı BT ile mukayese edildiğinde belirgin derecede üstündür. İlk teşhis aşamasında Breslow kalınlığı 4 mm'den fazla olan melanomlarda eş zamanlı metastaz riski yüksek olduğundan bu hastalarda definitif tedavi kararı vermeden önce, hatta sentinel lenf düğümünü incelemesinden evvel FDG-PET/BT yapılması çok uygundur.

#### **Kolorektal Kanseri**

FDG-PET/BT kolorektal kanserlerde hastalığın yaygınlık derecesini tanımlamada çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET/BT en ziyade BT'nin tek başına çok zayıf düştüğü peritoneal yayılımı göstermekte yararlıdır. FDG-PET/BT'nin yaygın bir şekilde uygulanmaya başlamasından sonra, aşina olunmayan uzak nodal metastaz paternleri gözlemlenmiştir. Karaciğer metastazları taramasının standardı üç-fazlı karaciğer BT'si olarak kabul edilmiştir (arterial faz, portal faz ve doku dengesi fazları), FDG-PET burada dördüncü bir faz olarak devreye girmekte ve lezyon metabolik aktivitesini saptayarak sensitivite ve spesifisiteyi belirgin derecede artırmaktadır. Ekstrahepatik metastazların tanısındaki yüksek duyarlılığı nedeniyle FDG-PET/BT karaciğer rezeksiyonu planlanan hastalarda mutlaka uygulanması gereken bir görüntüleme olmalıdır (10-12). FDG-PET/BT karaciğere yönelik direkt tedavilerde (radyofrekans ablasyonu veya radyomikroküre tedavisi) tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çok faydalı bir görüntüleme (13,14). FDG-PET/BT için çok açık bir endikasyon küratif cerrahi tedavi sonrası yükselen CEA ile başvuran hastalardır. Primer teşhis aşamasında neoadjuvan tedavi düşünülen rektal kanserli hastalarda FDG-PET/BT tedaviye yanıtın izlenmesinde çok yararlı olabilir. Bu hastalarda FDG-PET/BT ayrıca endo-

rektal ultrason ve/veya MRI ile elde edilen evreleme bilgilerini pekiştirme kapasitesine sahiptir.

### Tiroid Kanseri

Tiroid kanserinde FDG-PET/BT'nin en açık endikasyonu radyoaktif iyot görüntülemesinin negatif olduğu saptanmış, bilinen veya tiroglobulin yüksekliği ile ciddi bir şekilde rekürrens/metastaz şüphesi bulunan hastaların incelemesidir. İlginç olan bir saptama diferansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot tutulumunda progresif bir azalmayla karakterize olan dediferansiyasyon sürecinin FDG tutulumundaki artışla birlikte oluşudur. Metabolik artışın ölçütü FDG tutulumu dediferansiyasyon derecesi ve klinik olarak tümör agresivitesiyle örtüşmektedir (15). Özetle FDG-PET/BT, radyoaktif iyot görüntülemesinin yeterli veri sağlamadığı rekürren/metastatik hastalığın tanınması için çok faydalı olmaktadır (16).

### PET TEKNOLOJİSİNİN LİMİTASYONLARI

Positron emisyon tomografisinin primer, tekniğin doğasından kaynaklanan limitasyonu pozitron ejeksiyonu ve dual fotonların eşzamanlı tespit mekanizmalarının fizik kuralları ile alakalıdır. Bir elektron ile çarpışarak kaybolmadan önce pozitron belirli bir mesafe kateder. Anihi-lyasyon ve bununla birlikte 511 keV dual

foton jenerasyonu radyoaktif odaktan takriben 1-2 mm uzakta gerçekleşir. Bu fenomen PET için teorik bir uzaysal çözünürlük limiti getirir. Bunun ötesinde PET/BT cihazında kullanılan dedeksiyon ünitelerinin ve elektronik işlem sistemlerinin hassasiyeti ile ilgili rezolüsyon sınırlamaları mevcuttur. Genel anlamda bugünün tüm gövde PET/BT cihazlarında uzaysal çözünürlük 2-3 mm civarındadır. Teknolojinin uygun kullanımı ve beklentilerin gerçekçi olması tekniğin bu limitasyonlarının bilinmesini icap ettirir. Literatürde (özellikle cerrahi) çok sayıda makalede PET'in mikroskopik metastatik odakları göstermede sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Genel bir kaide olarak 1 cm'den küçük lezyonlarda bu sensitivite %10 düzeyindedir.

PET'de ikinci ana limitasyon rutin kullanıma imzasını atmış FDG ile ilgilidir. Kanseri dokusunu işaretlemekte üstünlüğü ispatlanmış olan bu ajan aynı zamanda metabolik aktivitesi yüksek olan diğer dokularca da tutulur. Bu dokulara aktif ve kronik aktif inflamasyon gösteren dokular dahildir. Öte yandan metabolik aktivitesi çok yüksek olmayan kanserlerin FDG tutulumu yeterli olmayabilir. Bu bilgi PET yorumlamasında çok önemlidir. Pozitif veya negatif bulgular yalancı-pozitif, yalancı-negatif olarak nitelendirilmemelidir, aksine incelenen dokunun metabolik aktivitesi hakkında bilgilendirici

olduğu düşünülmelidir. Düşük ve yüksek beyaz küre sayımlarının infeksiyon dışında başka patofizyolojik mekanizmalarla açıklanması, meme kanserinde östrojen reseptör pozitifliği veya negatifliğinin değişik biyolojik anlamlar taşıması gibi örnekler iyi bir analogi sayılabilir.

### SON SÖZ

Her yeni teknolojinin optimal klinik adaptasyonu ve kullanımı onun potansiyellerinin ve limitasyonlarının tam olarak kavranmasıyla mümkündür. PET literatürü maalesef yanlış ve haksız karşılaştırmalı çalışmalarla karışmış vaziyettedir. Sensitivite ve diagnostik doğruluk karşılaştırmalarında FDG-PET ve BT karşılaştırmaları yapılmaktadır. Bu karşılaştırmalar PET/BT teknolojisinin potansiyelini göstermekten uzaktır. Klinik değeri olan karşılaştırmalar BT ve PET/BT ile PET ve PET/BT arasında yapılmalıdır, maalesef bu kabil çalışmalar azınlıktadır. PET/BT kavramı, umarım ki, bilimsel doğrulama adına daha fazla askıda tutulmaksızın klinikteki hak ettiği yerine konulur. Bugüne kadar olan gecikmenin sebebi kanımca yanlış piyasa ekonomisi ve politikalar ile önyargılı hekimlerdir. Aslına bakacak olursak klinik görüntüleme gerektiren onkolojik cerrahi olgularında PET-BT en uygun modalitedir.

### SUMMARY

#### The role of positron emission tomography in surgery

Positron emission tomography is the most sophisticated functional imaging technique to-date. Due to its unique detection mechanism

and image analysis physics, the sensitivity and resolution of PET images are superior to that of conventional nuclear medicine images.

**Key Words:** positron emission tomography, surgery

## KAYNAKLAR

1. Warburg O. The metabolism of tumors. London: Constable Press, 1930.
2. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496-507. doi:10.1056/NEJMra050276
3. Gulec SA. Positron emission tomography: A surgeon's perspective. *J Surg Oncol* 2007; 95: 443-446. doi:10.1002/jso.20667
4. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 479-486.
5. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 105. doi:10.1007/s10549-004-3291-7
6. van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236:619-624. doi:10.1097/00000658-200211000-00012
7. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: Impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003; 28:961-965. doi:10.1097/01.rlu.0000099805.36471.aa
8. Holder WD, White RL Jr., Zuger JH, et al. Effectiveness of PET for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998; 227: 764-771. doi:10.1097/00000658-199805000-00017
9. Fuster D, Chiang S, Johnson G, et al. Is 18F-FDG-PET More accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004; 45:1323-1327.
10. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178: 282-287. doi:10.1016/S0002-9610(99)00187-7
11. Arulampalam TH, Francis DL, Visvikis D, et al. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:286-291. doi:10.1016/j.ejso.2003.10.023
12. Bipat S, vanLeeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis-Meta Analysis. *Radiology* 2005; 237:123-131. doi:10.1148/radiol.2371042060
13. Bienert M, McCook B, Carr BI, et al. 90Y Microsphere treatment of unresectable liver metastases: Changes in 18F-FDG uptake and tumor size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:778-787. doi:10.1007/s00259-004-1752-1
14. Veit P, Antoch G, Stergar H, et al. Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol* 2006; 16:80-87. doi:10.1007/s00330-005-2767-0
15. Schonberger J, Ruschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002; 12:747-754.
16. Wang W, Larson SM, Fazzari M et al. Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107-1113. doi:10.1210/jc.85.3.1107