

PET-MR/PET-CT'nin Tanısal Onkolojik Görüntüleme Yeri



16.
ULUSAL MEDİKAL
FİZİK KONGRESİ
28 - 29 - 30 EKİM 2017

DR. TEVFİK FİKRET ÇERMİK
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
TIP FAKÜLTESİ, NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI,
İSTANBUL SUAM, NÜKLEER TIP KLİNİĞİ



- Diagnostik onkoloji modern anlamda 90 yılların ikinci yarısından itibaren CT'nin yaygın olarak kullanılması ile başlamıştır.
- 3 boyutlu veya kesitsel morfolojik görüntüleme yöntemlerindeki değerlendirme günümüz tıbbında rağbet gören ve değer verilen bir değerlendirme metodudur.

Diagnostik Onkolojide PET



- PET moleküler görüntüleme yöntemidir.
- Sağlıklı veya kanserli dokuda meydana gelen metabolik ve fonksiyonel değişiklikleri tespit eder.
- Dokulardaki moleküler düzeydeki değişikliklerin önemi son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır.
- PET görüntülemede yaygın olarak metabolik görüntüleme ajanı bir glikoz analogu olan FDG'dir.
- Malign hücrelerin artmış glikoz metabolizmasını FDG'nin hücresel tutulum ve birikimi ile ölçmek mümkün olabilmektedir.

Moleküler Görüntülemenin tarihi ve gelişimi



- PET teknolojisinin başlangıcı 70 yılların başlarına kadar gitmektedir.
- 2000 yılların ortalarına kadar CT'nin yakaladığı popüleriteyi ve yaygınlık kazanamamıştır.
- PET'in CT'ye göre daha yüksek bir yatırım ve işletim gideri olması, uzun çekim süreleri yaygınlık kazanmada önemli bir kısıt idi.
- CT görüntülerinde elde edilen morfolojik/yapısal bilgi kolay ölçülebilir ve değerlendirilebilir.
- PET ile elde edilen bilginin değeri sonraki süreçte anlam kazanmıştır.

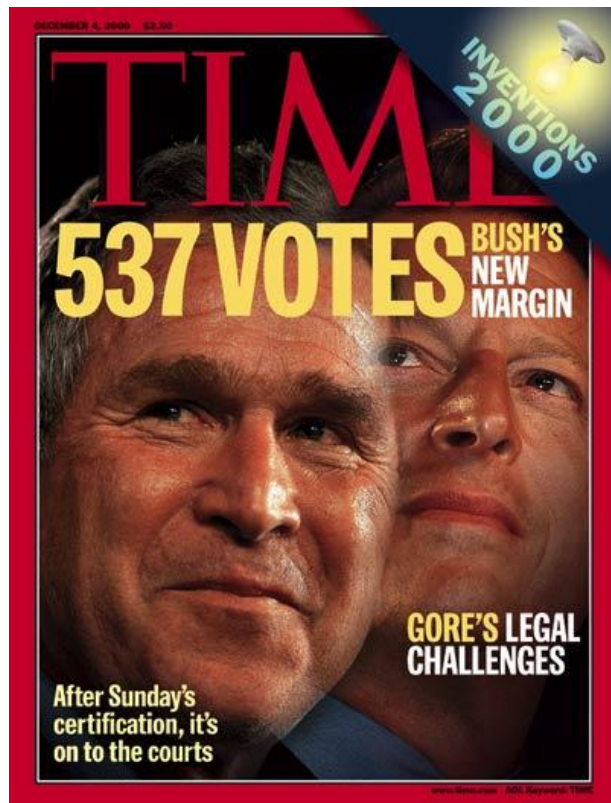


- Moleküler görüntüleme kanserli dokuda tanı aşamasında veya tedavi takibinde eşsiz prognostik bilgilere ulaşmayı sağlayan bir yöntemdir.
- Ancak moleküler görüntülemenin kolay anlaşılabilir olması için morfolojik/yapısal değerlendirme ile birlikte yapılması gereklidir
- Bu ihtiyaç ilk yıllarda yazılımlar aracılığı yapılmıştır.
- Bunun zorluğu ve yetersiz kalması ise donanımsal olarak iki görüntülemeyi aynı anda aynı gantri üzerinden yapabilecek cihaz üretilmesi ihtiyacını doğurmuştur.



- İlk PET/CT prototipini Townsend ve arkadaşları 1998 yılında geliştirdiler.
- İki cihazın aynı gantri üzerinde entegre edilmesi mümkün olmuştur (hibrid görüntüleme)
- Bağımsız iki cihaz üzerinden gelen görüntülerin düzeltilmesi ile temporal ve uzaysal farklılıkları en az indirmiştir.
- CT bazlı doku yoğunluk hesabının PET görüntülemesinde atenuasyon düzeltmesinde kullanılması mümkün olmuştur.
- Çekim süreleri bu sayede yarı yarıya azalmış ve 15 dakikanın altına inmiştir.

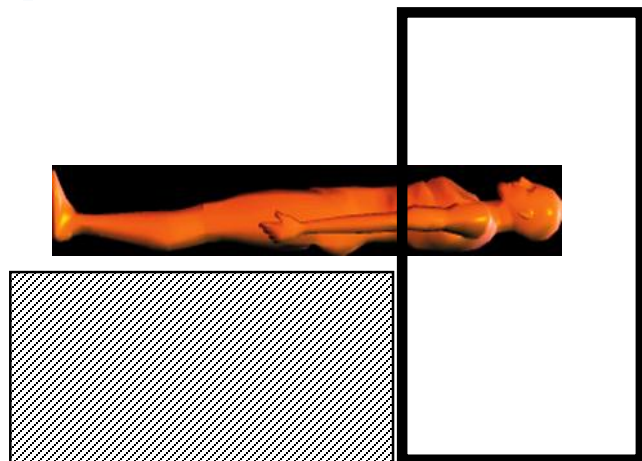
- PET/CT yılın medikal buluşu olarak TIME dergisi tarafından
- 2000 yılında kapak konusu yapılmıştır.



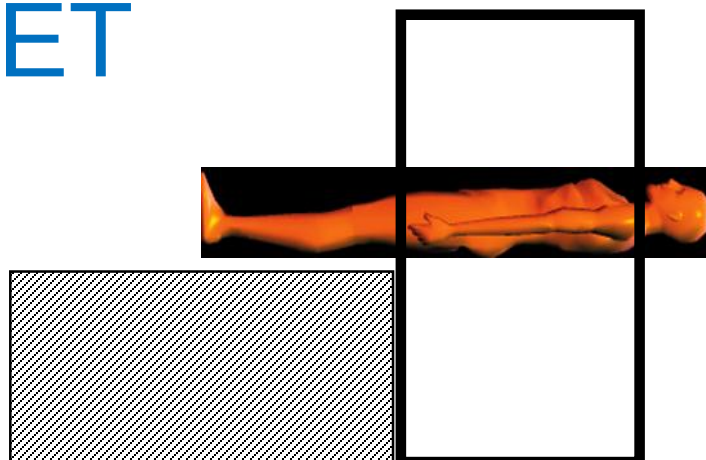


- Ticari bir ürün olarak PET/CT, 2001 yılında ilk kez hizmete sokulmuştur.
- Günümüzde tüm dünyada 4500'ün, ülkemizde ise 140'ın üzerinde PET/CT hizmet vermektedir.
- Hibrid cihazlar ile 15 senelik tecrübe, her bir cihazın ayrı ayrı kullanılmasından çok daha fazla hastalık bilginin elde edilebildiği göstermiştir.

BT



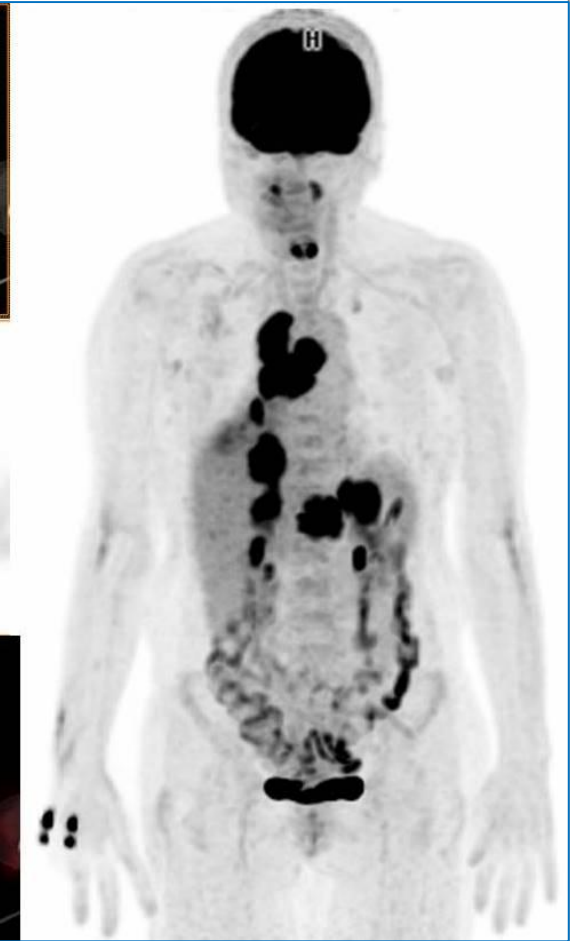
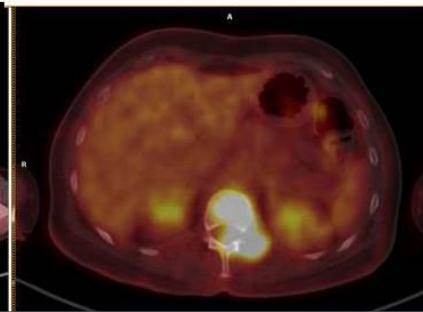
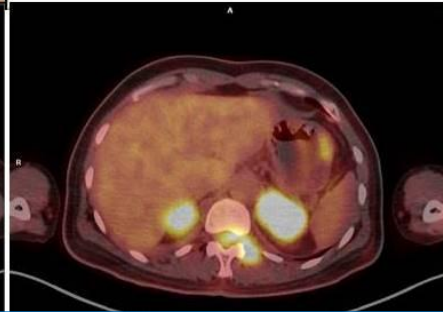
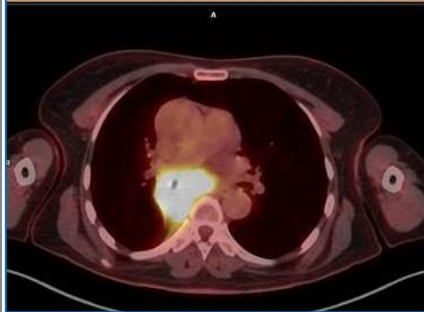
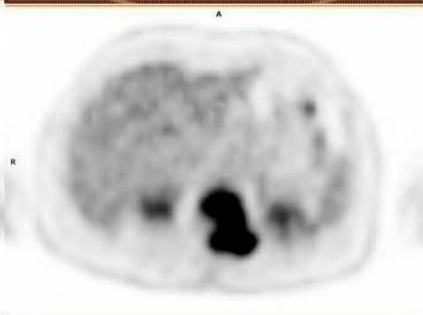
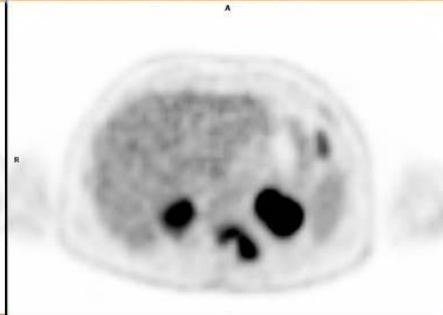
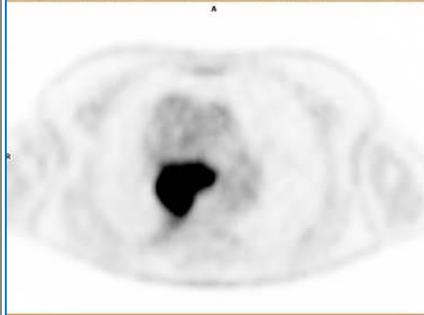
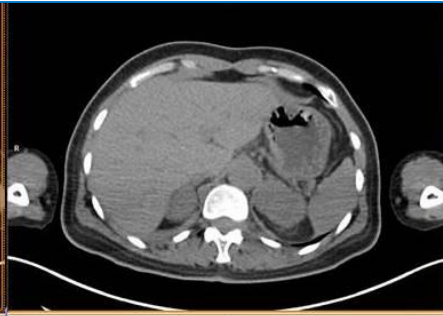
PET

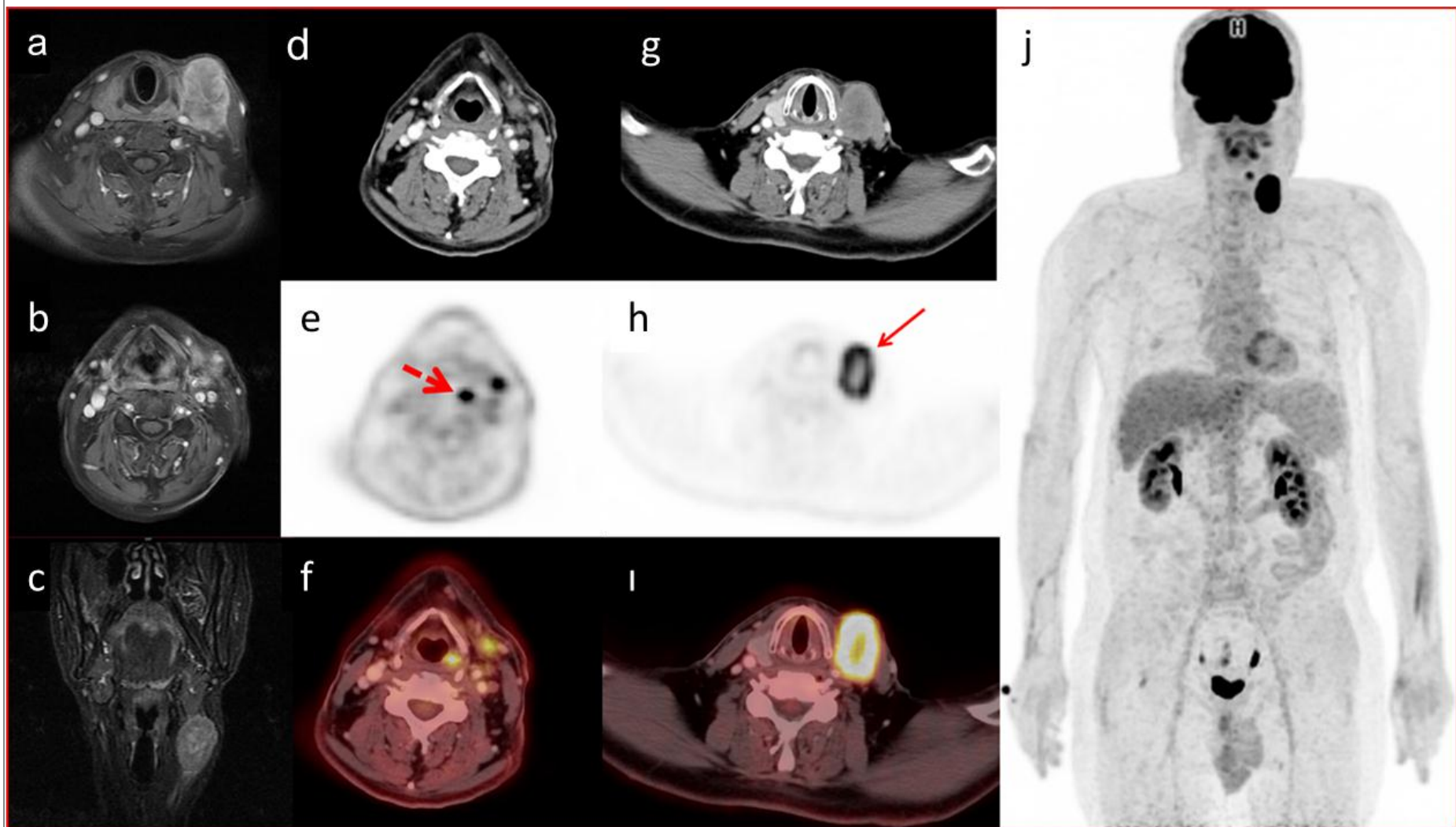


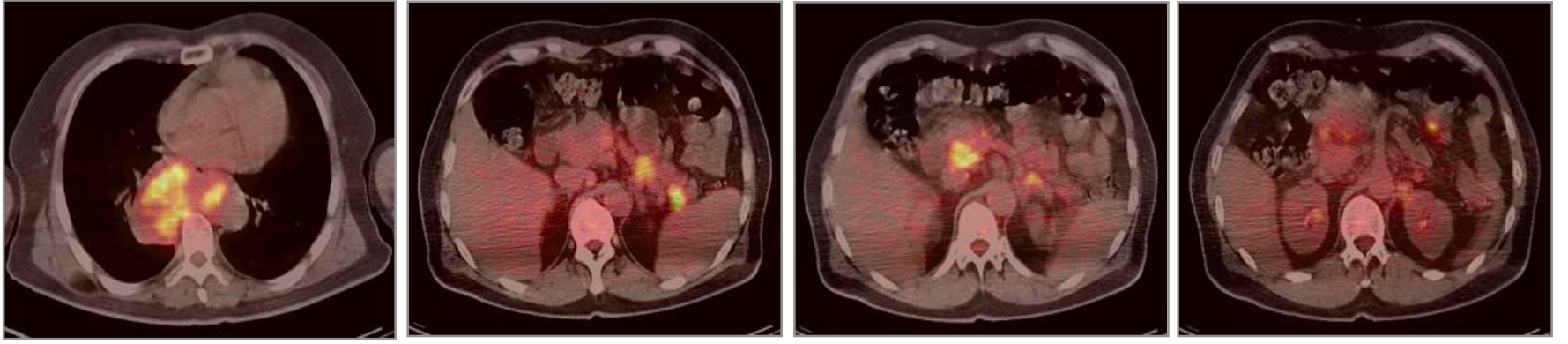
Onkolojide Metabolik Görüntüleme



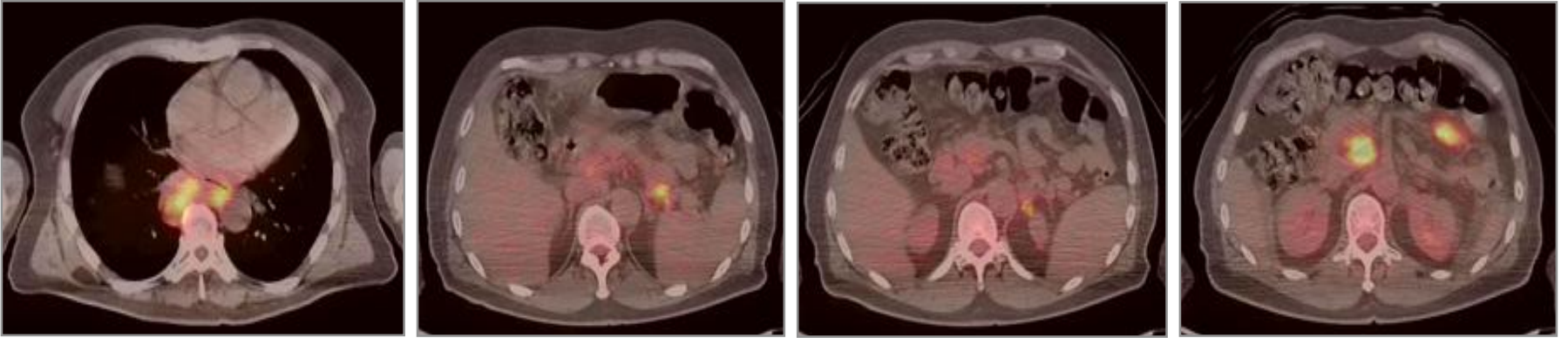
- Evreleme ve yeniden evreleme,
- Tanı amaçlı,
- Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi (Kemoterapi ve/veya radyoterapi arası/sonrası)
- Nüks hastalığın tespiti,
- Radyoterapi planlama,
- Biyopsi alanı yer seçimi,
- Pirimeri bilinmeyen olguda kaynak tümör alanının tespiti







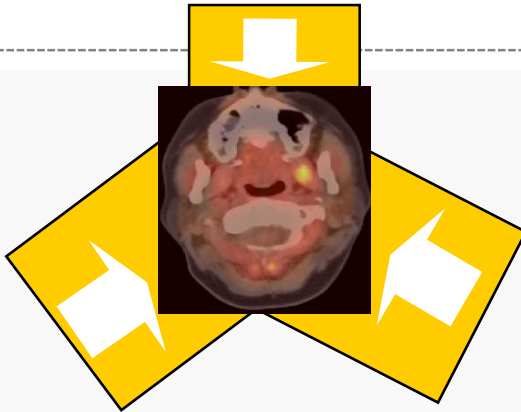
Tedavi Öncesi



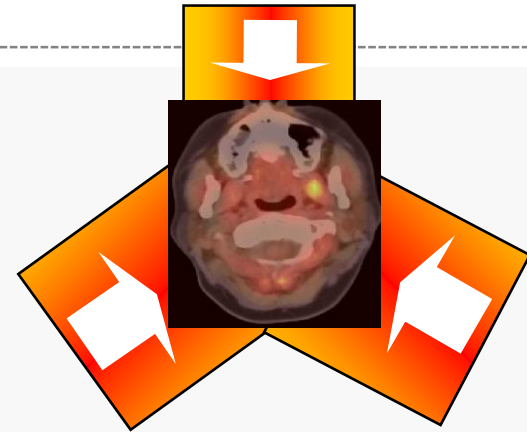
Tedavi Sonrası

Radyasyon Tedavisi Planlamada PET-BT

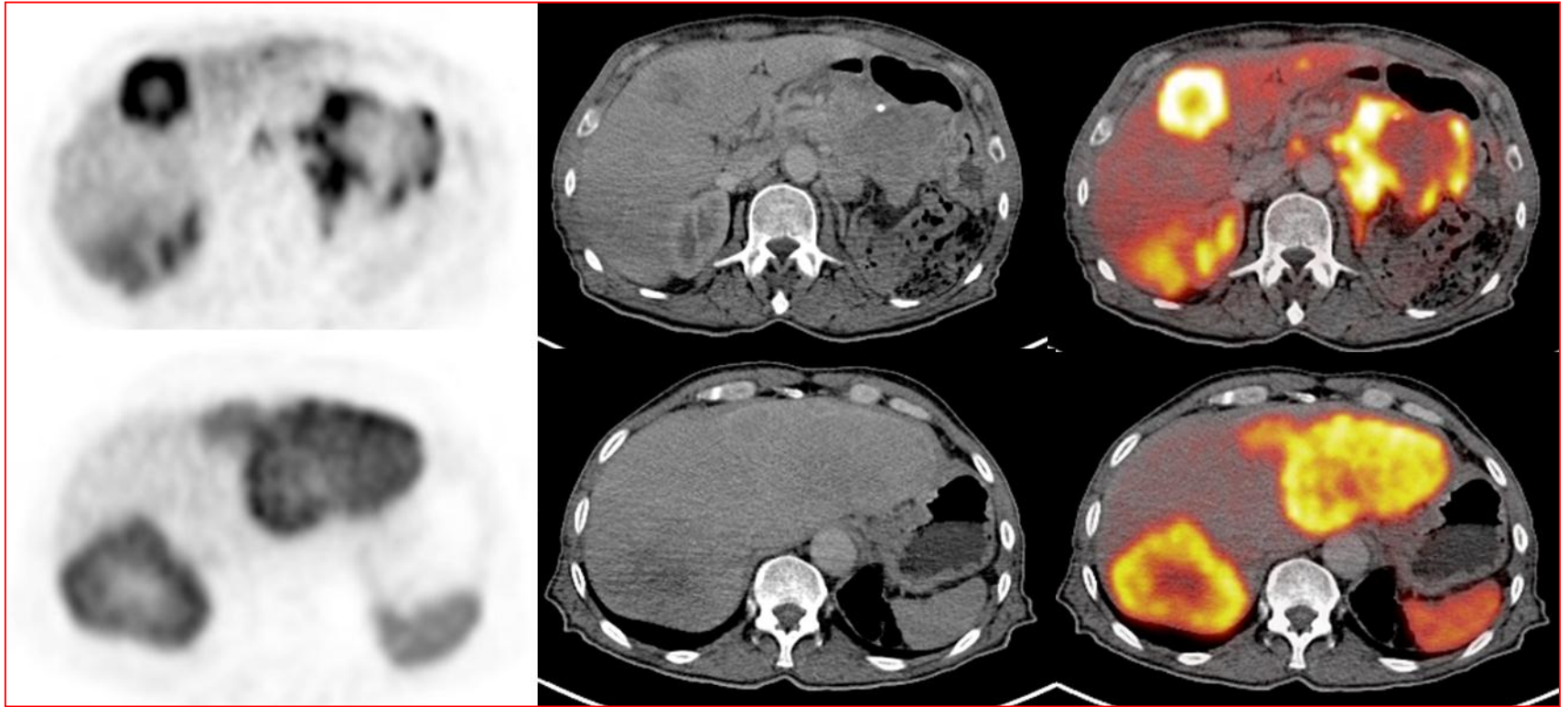
Conventional



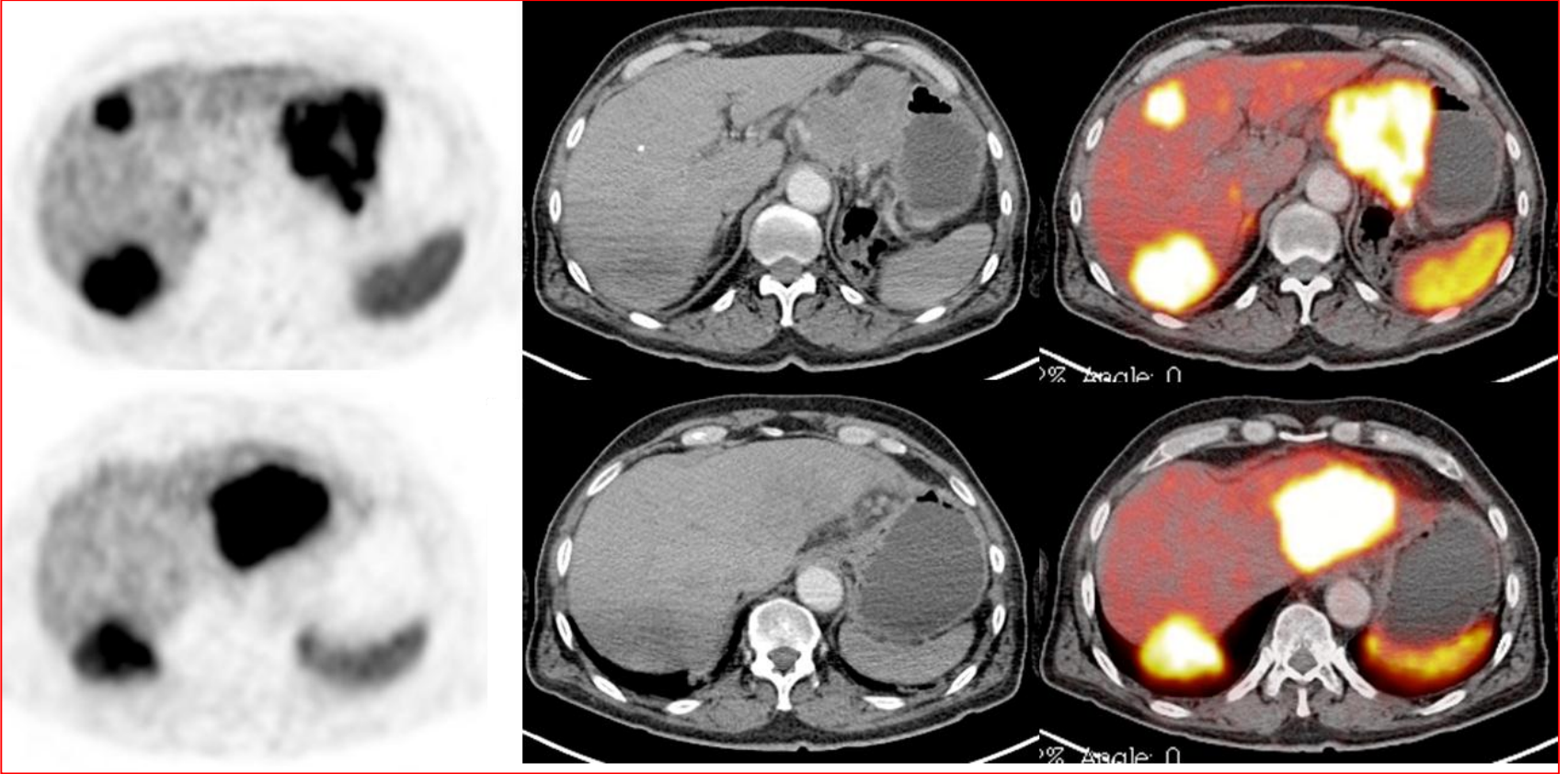
Intensity modulated



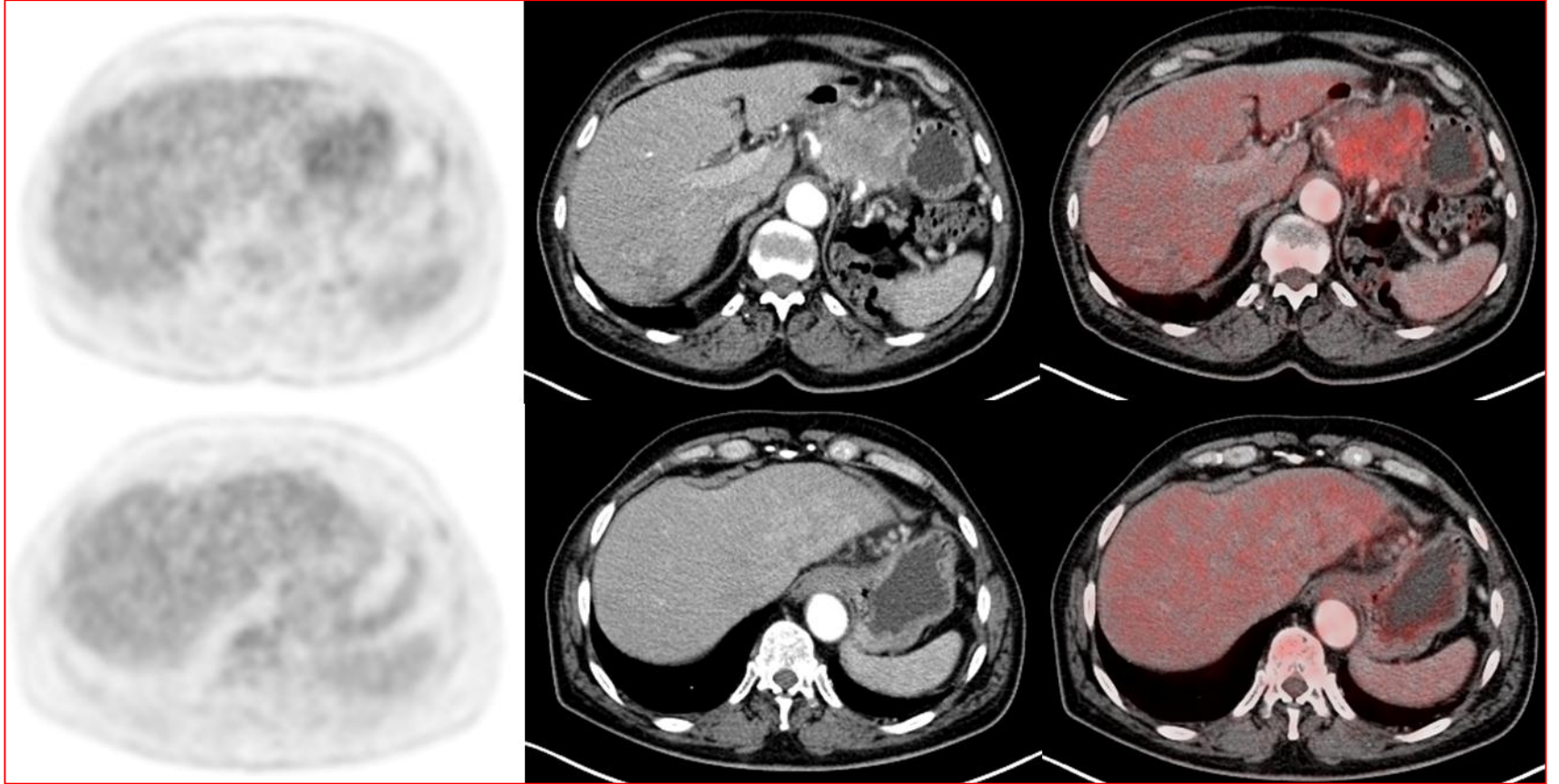
- PET-BT ile canlı tümör dokusu alanları ve hacmi hesaplanarak sadece metabolik olarak aktif alanların ışınlanması sağlanır
- Daha dar alanlara daha yüksek doz ışın vererek etkinlik artırılır



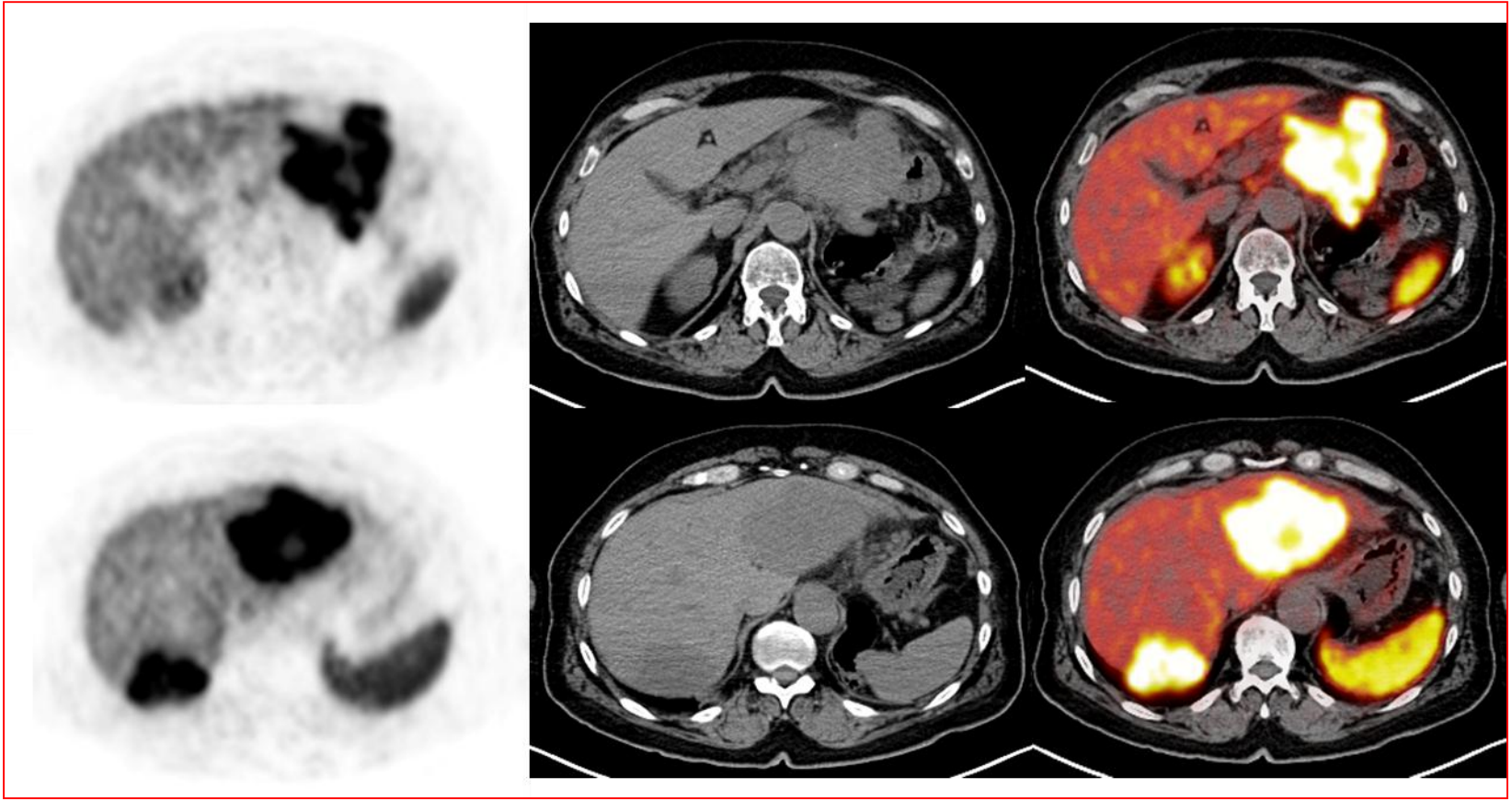
- 65 Y, E,
- Pankreas kaynaklı Grade 3 Nöroendokrin karsinom, tanı aşamasında Ki-67:%35,
- Ga-68 DOTANOC; Pankreasta primer tümör, Karaciğerde multiple metastaz, Abdomende metastatik lenf nodları



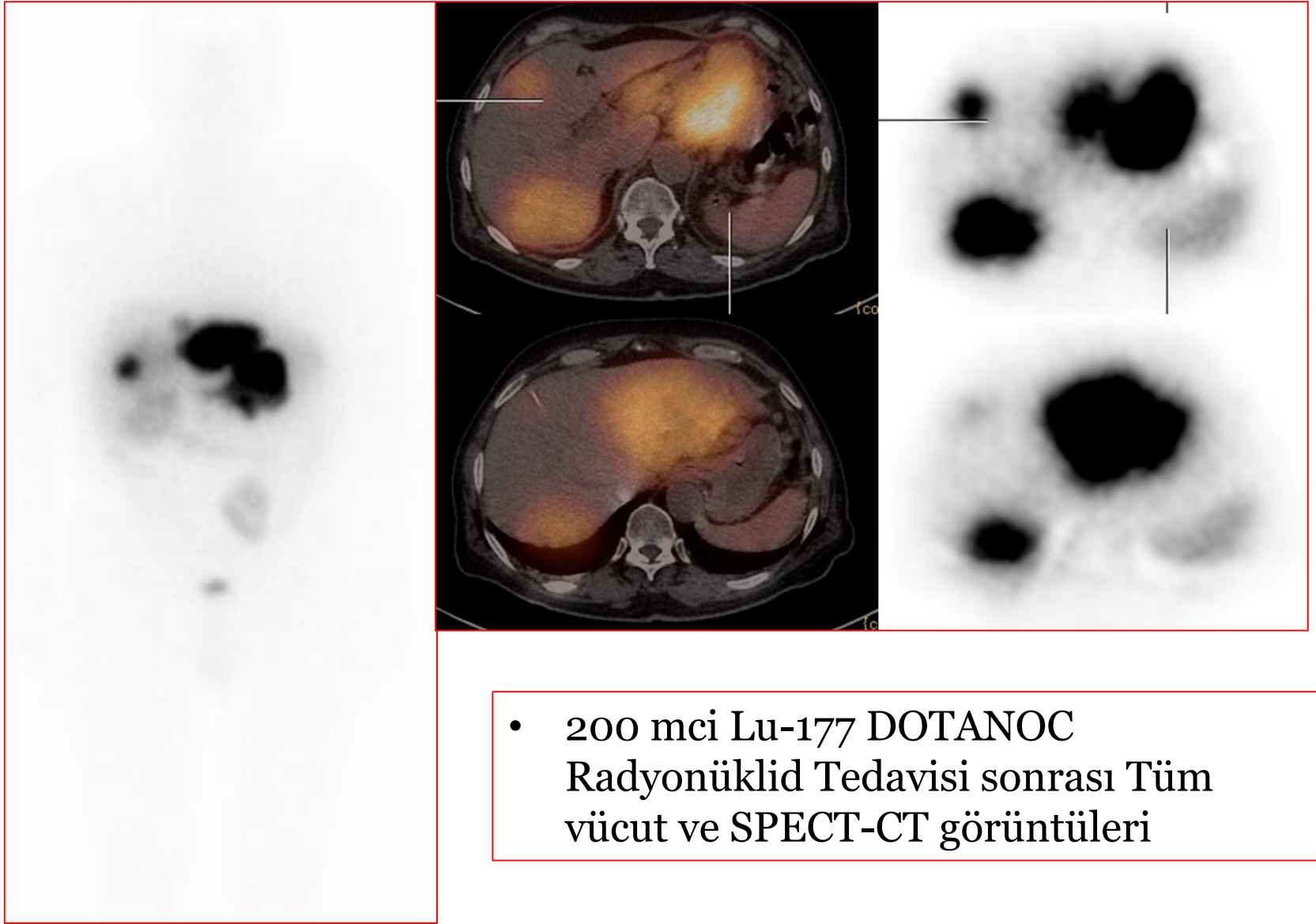
- 3 kür Cisplatin-Etoposid sonrasında kontrol PET/BT'de lezyonların boyutlarının küçüldüğü, buna karşılık Ga-68 DOTANOC tutulumunun arttığı izlendi.
- Karaciğerden alınan yeni biyopside tedavi öncesi %35 olan Ki-67 indeksinin %1'e düştüğü tespit edildi.

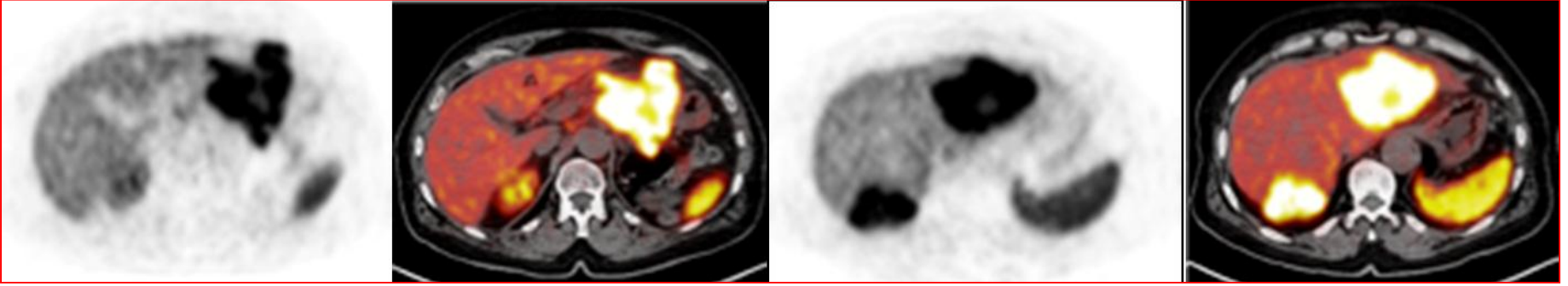


- 6 kür KT sonrası FDG PET/BT,
- Pankreastaki lezyonda çok düşük FDG tutulumu, Karaciğer lezyonlarında FDG tutulum izlenmedi.

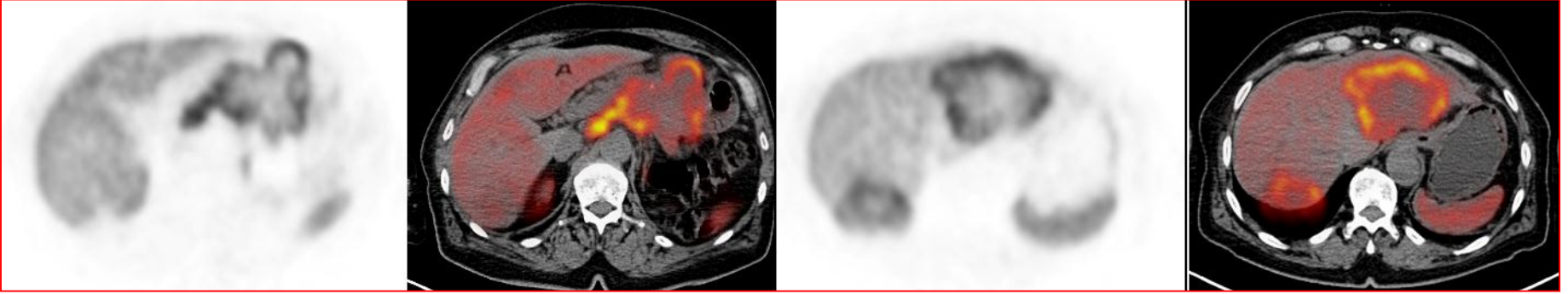


- Kemoterapi bitiminden 5 ay sonra Ga-68 DOTANOC,
- Hem primer hem metastatik lezyonlar progrese.
- Hasta Lu-177 DOTANOC tedavisi kararı verildi.





Tedavi Öncesi

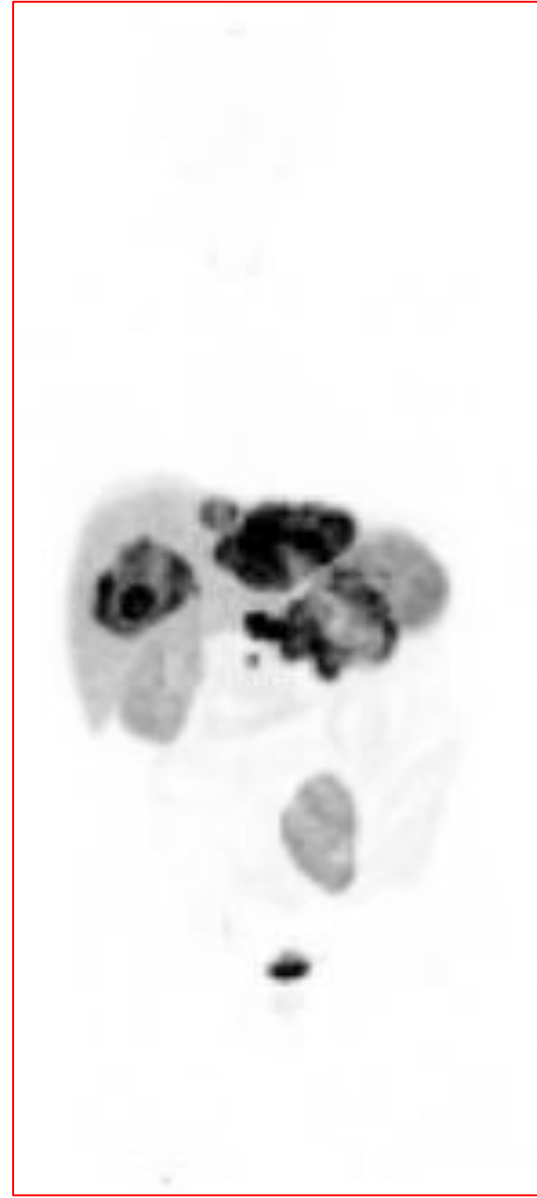


Tedavi Sonrası

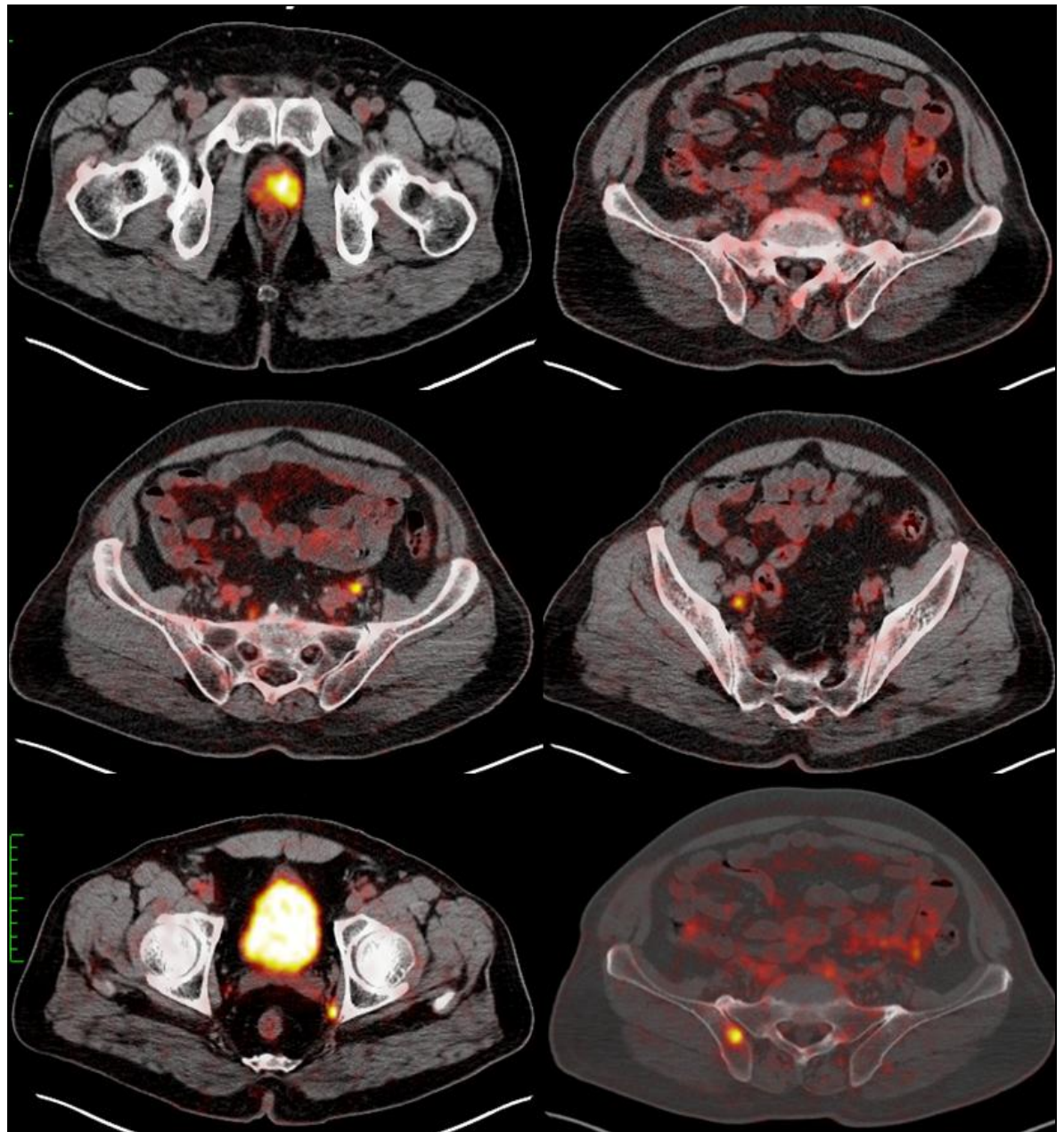
- 2 kür Lu-177 DOTATOC Radyonüklid Tedavi öncesi ve sonrası Ga-68 DOTATOC görüntüleri



Tedavi Öncesi
Ga-68 DOTANOC



Tedavi Sonrası
Ga-68 DOTANOC





- PET/CT'nin diagnostik onkolojiye getirdiği klinik değer ve ekonomik başarı, CT'ye göre çok daha yüksek yumuşak doku kontrastı olan MR'ın PET ile hibrid kullanımı için gerekli olan çalışmaların başlaması için cesaret verici olmuştur.
- MR görüntüleme ile özellikle beyin, spinal kanal, meme, pelvis, karaciğer ve kas gibi bölgelerde daha doyurucu morfolojik bilgilere ulaşılması mümkündür.



- Ancak PET ile MR birlikteliği tahmin edilenden çok daha zor olmuştur.
- MR'ın yüksek magnetik alanı PET cihazında yer alan konvansiyonel fotomultipliyer tüplerin istenen verimde çalışması önünde engel oluşturmıştır.
- Bu sorunu aşabilmek için önceleri “sequential-ardışık” PET+MR sistemlerini üretmişlerdir.
- Bu sistemlerin PET (veya PET/CT) ile MR cihazının aynı mekanda ancak ayrı gantriler üzerinde olması nedeni ile gerçek anlamda hibrid yapıda değildir.
- Birçok alanda CT kullanıma olan ihtiyacı da gidermemiştir.





- Yüksek magnetizma ortamında çalışabilecek PET ekipmanlarının geliştirilmesini takiben ise gerçek anlamda ilk hibrid PET/MR sistemleri ancak 2010 yılında kullanıma girmiştir.
- Bu sistemler ile “simultaneous-eş zamanlı” PET ve MR görüntüleri alınabilmektedir.
- Bugün halihazırda Siemens ve GE firmalarının eş zamanlı çekime olanak sağlayan PET/MR sistemleri mevcuttur.







PET

+



MRI

=



PET / MRI



- PET/MR sistemlerinin genel kabulü ve yaygınlık kazanma süreci PET/CT sistemine göre çok daha yavaş ilerlemektedir.
- Bunun nedenlerinin başında PET/MR sistemlerinin cihaz ve işletim maliyetlerinin PET/CT'ye göre 3 kattan fazla olmasıdır.
- Tüm vücut PET/CT görüntüleme ortalama 15 dakikada sürerken aynı işlem PET/MR cihazında, PET/MR görüntülemede kullanılan sekanslar dışında ek MR sekansları alınması nedeniyle en az 45 dakika sürmekte olup bu süre 90 dakikaya kadar uzayabilmektedir.
- Bu çalışma sistematığı ile cihazın hasta alım kapasitesi ciddi olarak sınırlamaktadır.

PET/MR



- Hasta başına radyofarmötik üretim ve hizmet maliyetlerinin uzun çekim ve bekleme süreleri nedeniyle göre PET/CT'ye yüksektir.
- Uzun çekim süreleri ve gantrinin büyük ve kapalı fiziksel yapısı onkolojik hastalarının çekimi tolere edememesine yol açabilmektedir.
- Bugün dünya genelinde kurulu ve kurulma aşasında olan PET/MR sistemi 100'ün altında olup, ülkemizde de kurulu 3 ve kurulum için izin alınan 1 cihaz alım aşamasındadır.

PET/CT'mi PET/MR'mı? Kime hangisini yapalım?



- Diagnostik Tıpta hangi hastalıkta hangi görüntüleme metodolojisinin nasıl kullanılacağı çok sayıda klinik çalışma ve kanıta dayalı bilginin metaanalizler ile işlenmesi ile yapılır.
- Yöntemin (örneğin PET/MR) sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluğu bulunur ve konvansiyonel yöntemlerle kıyaslanarak üstünlüğü veya katkısı ortaya çıkarılır.



- Görüntüleme yöntemin hasta yönetimi ve sağlık ekonomisine katkısı da önemli bir genel kabul nedenidir.
- Görüntüleme yönteminin halihazırda kullanılan yönetimlerinin yerine veya ek olarak yapılması için hastalık yönetim kılavuzlarına (guidelines) veya akım şemalarına (flow charts) girmesi genel kabul için nerdeyse olmazsa olmazdır.



- PET/CT'nin onkolojik hastalıklarda bilimsel içeriği yüksek çalışma sonuçları ancak son on yılda yayınlanmıştır.
- Lenfomalar ve Akciğer Kanseri gibi bazı hastalıklarda tanı ve takipte hasta yönetimine katkısı kanıtlanmış ve kılavuzlarda yerini almıştır.
- Ancak PET görüntüleme yöntemlerinin, MR veya CT'ye göre daha pahalı bir yöntem olması nedeniyle kılavuzlara yön veren başta ABD gibi ülkelerde sağlık geri ödeme sistemlerine girmesi gecikerek olmaktadır.
- Üstelik gelişmiş ülkelerde bu kılavuzların hazırlanmasında radyologların ağırlığının yüksek olması yanında, klinisyenlerin morfolojik yöntemlerle hasta değerlendirme alışkanlıklarının kolay kırılmaması PET/BT'nin kılavuzlardaki hak ettiği yeri almasını geciktirmektedir.



- FDG ile yapılan çalışmalarda hemen tüm onkolojik hastalıklarda PET'in hastalık yönetimini klasik yöntemlerine göre yaklaşık %20-25 değiştirdiği gösterilmiştir.
- Üstelik Ga-68 DOTA Peptidler, Ga-68 PSMA gibi tümöre spesifik radyofarmasötiklerin kullanıma girmesi ile PET'in tanısal kapasitesi bazı tümör tiplerinde çok daha yüksek değerlere ulaşmıştır.



- Ülkemizde geri ödeme kurumu SGK'nın PET kullanım endikasyonları Nükleer Tıpçılarla birlikte geliştirmesi ve güncellemeleri yine bizlerin görüşlerine göre yapılmaktadır.
- Bu nedenle ülkemizde PET görüntülemenin hak ettiği ölçüde kullanılması önünde bir engel bulunmamaktadır.
- Ancak kılavuzlara bağlı kalarak çalışma alışkanlıkları nedeniyle halen bir çok hastalıkta yetersiz istek nedeniyle PET kullanımını sınırlıdır.



- PET/CT görüntülemede temel amaç PET görüntülemedir.
- CT kaynaklı datanın haritalandırma ve atenüasyon düzeltilmesi amacıyla kullanımı ile “PET only” cihazlara göre PET görüntülemenin doğruluğunu ve çekim zamanında ve kalitesinde önemli iyileştirmeler olmuştur.
- PET/CT’deki CT’nin temel amacı anatomik bilgi vermek değildir.
- Ancak PET/CT cihazlarındaki CT’nin diagnostik yeterlilikte olması PET’ten elde edilen metabolik bilginin yanında ihtiyaç duyulduğunda CT’den alınan morfolojik bilginin kullanılmasına olanak sağlar.
- PET negatif benign lezyonların tanısında veya PET pozitif benign lezyonların ayırıcı tanısında katkı sağlamak gibi tekniğin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak CT ile mümkündür.

Günümüz Pratiđi



- PET/MR sistemlerinin onkolojide kullanımı konusunda hali hazırda yeterli bilgi toplanamamıştır.
- Hangi hastalıkta veya hasta grubunda başlangıçta PET/MR seçimi ile ardışık PET/CT ve MR görüntüleme ihtiyacının ortadan kaldıracağı kesinleşmemiştir.
- PET/MR sistemlerinin kurulu bulunduğu merkezler genelde araştırma amaçlı kurulan üniversite hastaneleridir.
- Bu kurumlarda genellikle PET/CT çekimi için gelen hastalara bu çekim sonrası PET/MR görüntüleme yapılmaktadır.



- Geri ödeme sistemlerinde, PET/MR görüntülemeye özel bir geri ödeme söz konusu değildir.
- Yapılan görüntüleme karşılığındaki geri ödeme hibrid cihazın PET/CT veya PET/MR olmasından bağımsız sadece PET görüntüleme için yapılmaktadır.
- Ülkemizde de benzer durum söz konusu olup SGK geri ödeme sisteminde yapılan görüntülemenin hangi cihazda yapıldığına bakmaksızın PET için geri ödeme yapmaktadır.
- PET/MR'da yapılan MR görüntüleme için halihazırda bir geri ödeme söz konusu değildir.

Hangi Durumlarda PET/MR Görüntüleme PET/CT + MR Görüntülemenin Yerini Alabilir?

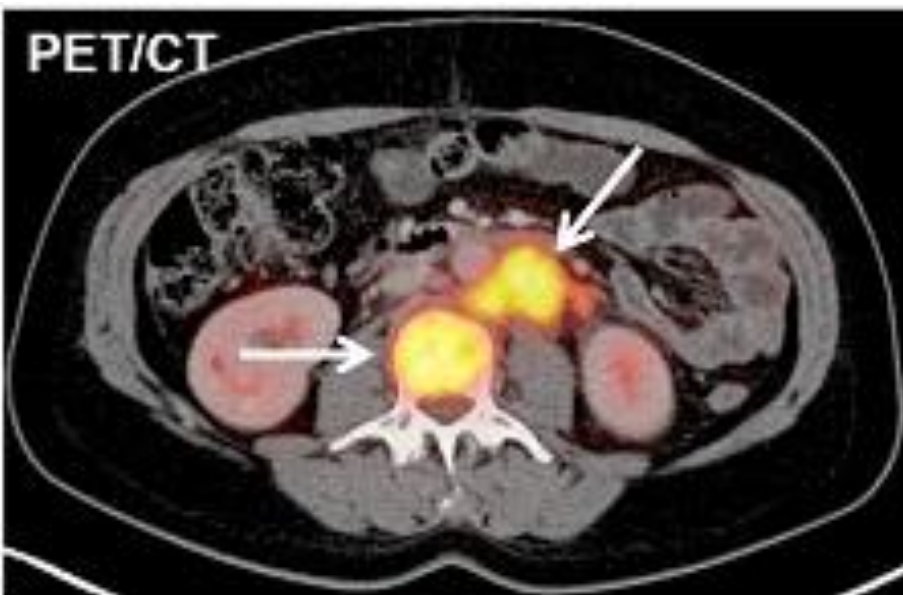


- PET/MR sisteminin PET/CT'nin yerini alabilecek iki temel potansiyel alanı vardır.
- 1. PET çekimine eşlik eden CT kaynaklı radyasyon maruziyetinin önemli olduğu veya tekrarlayan çekimler nedeniyle sakınılması gereken hastalar (Çocukluk ve yetişkin çağı tümörleri -Lenfoma, Sarkom-vb).
- PET/CT görüntüleme yerine PET/MR görüntüleme yapıldığında maruz kalınan radyasyon dozu 20-25 mSv'ten 5-7 mSv'ye kadar düşebilmektedir.

CT



PET/CT

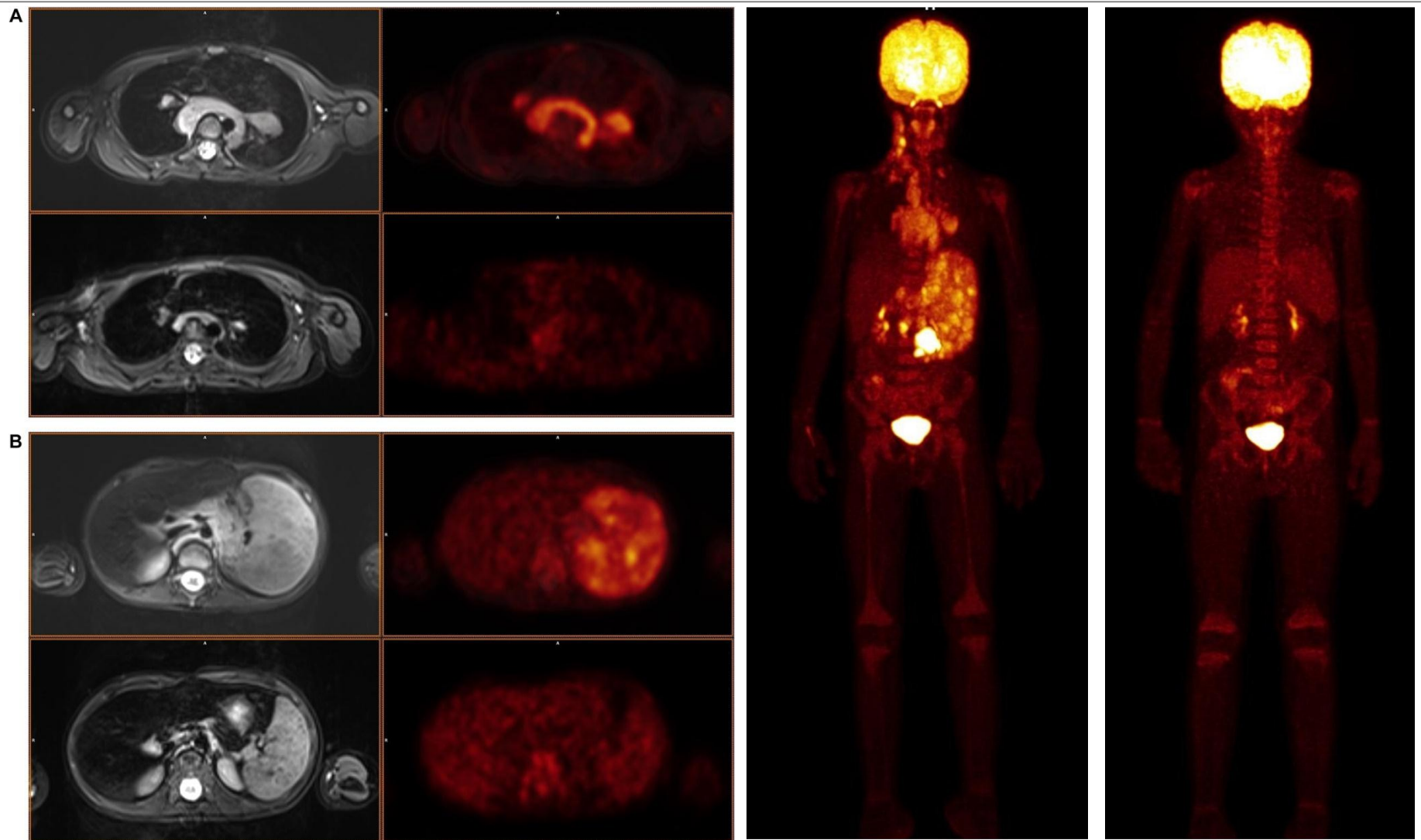


MRI



PET/MRI

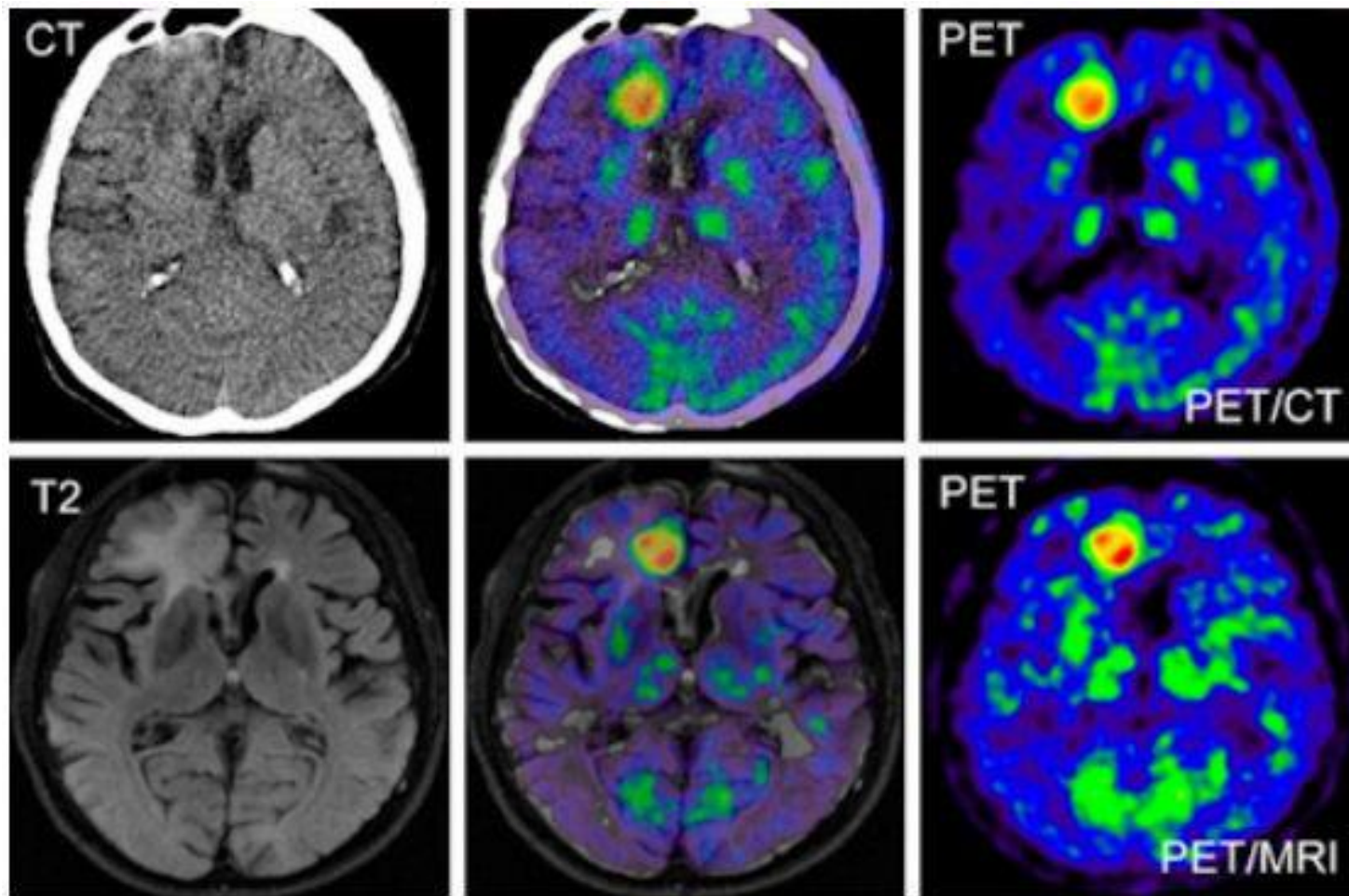




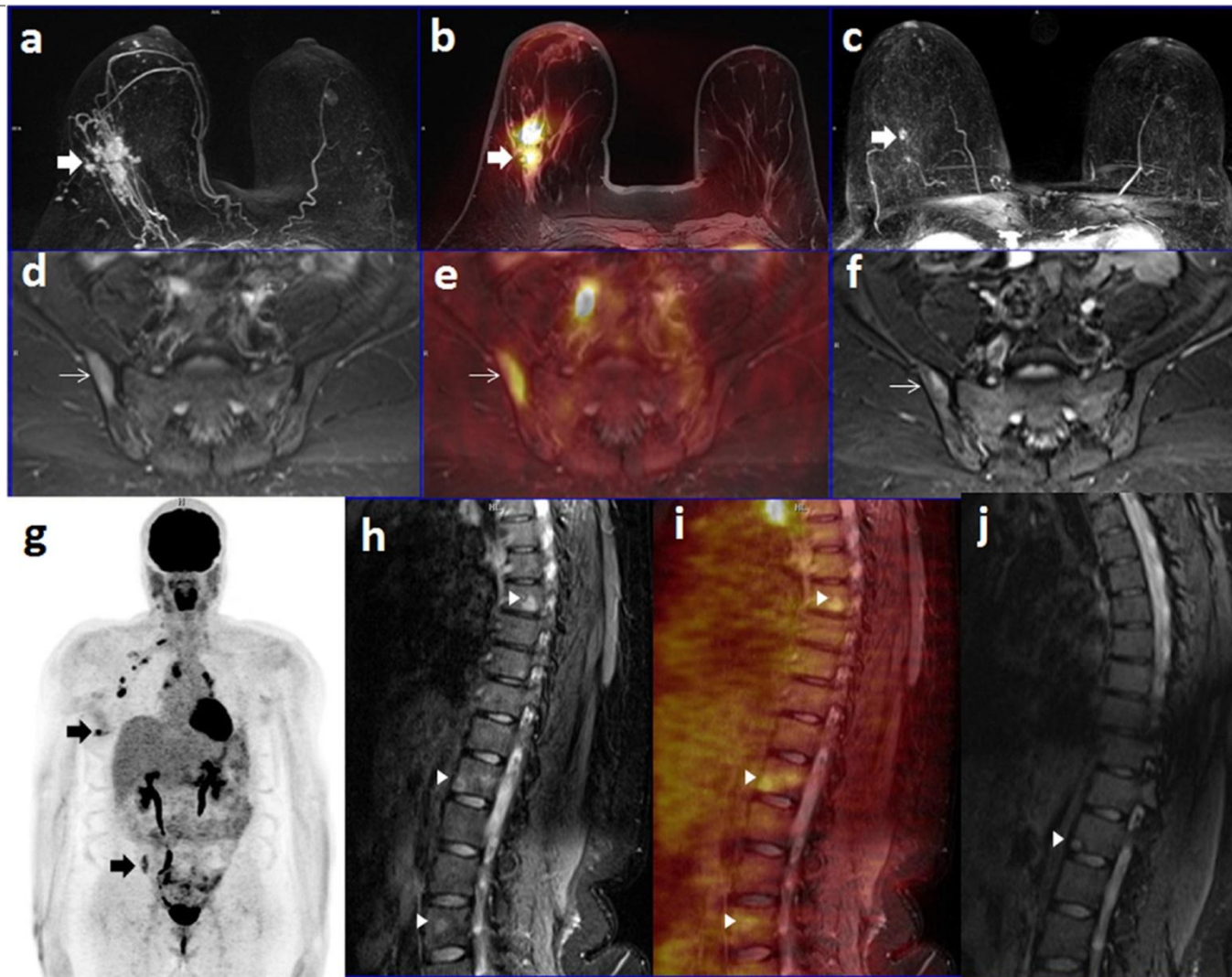
Classical Hodgkin's lymphoma, type nodular sclerosis, seven years old boy, clinical stage IVB with infiltration of lymph nodes, lung parenchyma and spleen on staging examination, the complete response on interim examination (Deauville score 1). Comparison of the involved mediastinum and lung (A) and the spleen on the staging (upper rows) and interim examinations (lower rows) using T2 STIR (left columns) and PET images (right columns). Comparison of the whole body images of PET on staging (left) and interim (right) examinations.



- 2. MR'ın sahip olduğu yüksek yumuşak doku kontrastının önemli olduğu hastalıklar.
- Bunun özellikle öne çıktığı alan intrakranial tümörlerdir.
- PET görüntülemede kullanılan FDG intrakranial tümörlerin görüntülenmesinde yetersizdir. Bu radyofarmasötik yerine başta aminoasit metabolizmasını gösteren radyofarmasötiklerin kullanılması mümkündür.
- Ancak PET/MR bu hastalıkların yönetiminde özellikle cerrahi düşünölen olgularda etkin olabilmektedir.
- Yüksek yumuşak doku kontrastının önemli olduğu diğer alanlar prostat ca, meme ca, jinekolojik tümörler, karaciğer tümörleri, spinal kanal ve kemik iliğinin primer veya metastatik hastalıklarıdır.

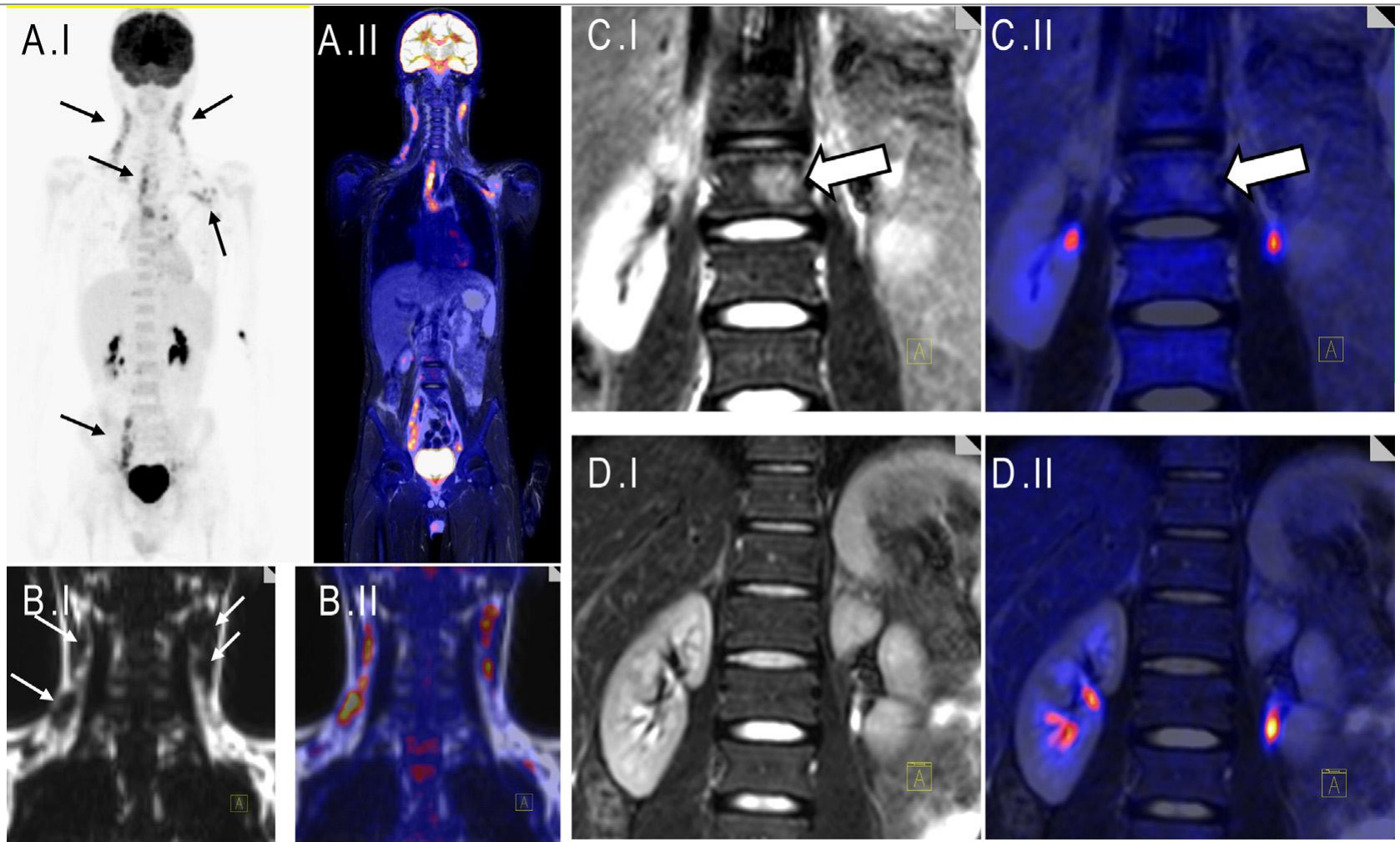


As an example of similar results with PET/CT and MRI, the images are of a 56-year-old patient with glioblastoma multiforme on the right side in the frontal area close to interhemispheric fissure. Top: PET/CT data show low-dose, noncontrast-enhanced CT scan (left), corresponding fusion image (centre), and C-11 methionine PET image (right). Bottom: PET/MRI data show T2-weighted FLAIR image (left), fusion image (centre), and PET image (right). Images courtesy of the (*Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 51:8, pp. 1198-1205)

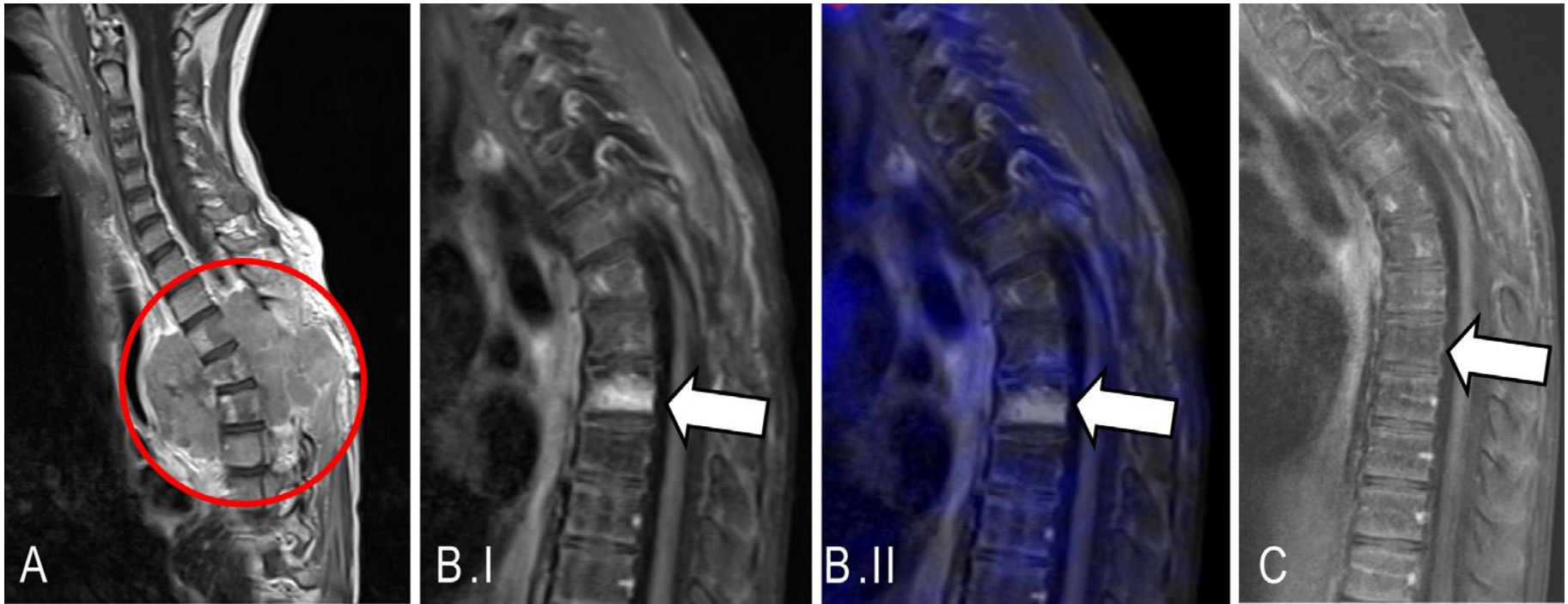


1 min sub MIP image (a) PET-MRI fused axial (b) showing metabolically active mass with satellite lesions in right breast (thick arrows). STIR axial (d) and PET-MRI fused axial (e) showing FDG avid marrow lesion in the right iliac bone (thin arrows in (d) and (e)). FDG-PET MIP image (g) shows multiple focal hypermetabolic areas (thick arrows). STIR sagittal (h) and PET-MRI fused sagittal (i) show multiple mildly FDG avid marrow lesions in vertebrae (arrow heads). 1 min sub MIP image (c) STIR axial (f) and STIR sagittal (j) show marked regression of primary breast as well as osseous lesions after chemotherapy.

(European Journal of Radiology 83 (2014) 2231–2239)



15-year-old boy with Hodgkin Lymphoma. This patient presented with B-symptoms and enlarged cervical lymph nodes in an outpatient setting. Biopsy of an enlarged cervical lymph node established the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. Whole body 18F-FDG PET/MR was performed for initial staging. 18F FDG-PET (A.I) and coronal short tau inversion recovery MRI (A.II) show cervical, thoracic and pelvic lymph node involvement. MR Dixon imaging (Fat image B.I) shows that cervical FDG-uptake (B.II) is not located within the fatty tissue and this is not activated brown adipose tissue. MRI revealed additional osseous lesions (C.1, arrow) that were FDG-PET negative (C.II, arrow) but still interpreted as suspicious resulting in a stage IV classification. These bone lesions were diminished after therapy (C.I, C.II) confirming this interpretation.



8-year-old boy with Ewing-sarcoma of the thoracic spine. This patient was diagnosed with Ewing sarcoma of the thoracic spine (A: pre-therapeutic MRI). After chemotherapy, surgical resection and radiotherapy, a morphologically suspicious focal osseous lesion was detected in MRI (B.I: coronal contrast enhanced T1 w TSE; arrow) without focal ^{18}F -FDG-uptake in PET (B.II). In a subsequent follow-up examination, this lesion had declined confirming the diagnosis of posttherapeutic changes rather than local tumour recurrence.

([European Journal of Radiology 94 \(2017\) A64–A70](#))



- PET/MR endikasyonları belirlemede konvansiyonel yöntemlere göre üstün olduğunu gösteren hasta serilerini içeren yayınlar az sayıdadır ve genellikle aynı hastaya PET/CT sonrası PET/MR görüntüleme çalışma kurgusu üzerine PET/CT ile PET/MR görüntüleme sonuçlarının karşılaştırmasına dayanmaktadır.
- Bu tarz çalışma sonuçları genellikle PET/MR görüntülemenin PET/CT'nin yerine kullanılabileceği ve benzer sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmektedir ki bu zaten beklenen bir sonuçtur.
- Eğer olaya bu perspektiften bakılacaksa PET/MR ile görüntüleme yerine PET/CT yapılan hastaya ihtiyaç duyulan bölgeye ek MR görüntüleme yapılması daha ucuz ve kullanışlı bir yaklaşımdır.



Bu karşılık;

- Yüksek yumuşak doku kontrastının değerinin öne çıktığı bölgeler için iyi bir planlama ile, farklı zaman dilimine yayılan ve bazen değerlendirme hatalarına yol açan ayrı ayrı PET/CT ve MR görüntüleme yerine tek bir PET/MR görüntüleme yapmak uygun olacaktır.
- Metabolik ve morfolojik bilginin istenen kalite ve zamanda, bir çekim seansında aynı kesitler üzerinde elde edilmesi mümkün olacak ve klinik katkı ortaya çıkacaktır.

Sonuç olarak;



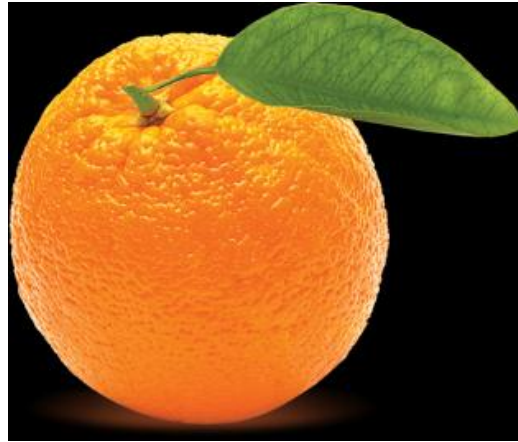
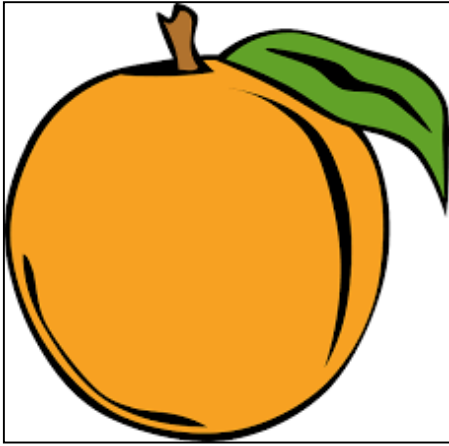
- PET görüntülemelerde spesifik radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve PET teknolojisindeki ilerlemelerle önümüzdeki dönemde metabolik görüntülemenin tanısal duyarlılığını ve özgüllüğünü daha ileriye taşıyacaktır.
- Hibrid görüntüleme sistemlerinde değerli katkılar sağlayan PET/CT, kurulum ve işletim maliyetinin düşüklüğü ve hızlı görüntüleme teknoloji yanında hem PET hem de CT kaynaklı radyasyon maruziyetinin azaltılması ile kısa ve orta vadede ana hibrid görüntüleme modalitesi olmaya devam edecektir.



- Ancak hızlı MR sekanslarının geliştirilmesi ve PET/MR cihazlarının maliyetinin önümüzdeki süreçte düşecek olması durumunda ise yüksek doku kontrastı ve bazı fonksiyonel bilgileri sunabilmesi nedeniyle, CT'nin yetersiz kaldığı birçok organ ve alanlarda orta vadede PET/CT'ye yardımcı bir sistem olacaktır.



- Uzun vadede ise bahsedilen MR cihazı kaynaklı dezavantajların ortadan kaldırılması,
- Hastaya sadece düşük doz PET (radyofarmasötik) kaynaklı radyasyon verilmesi,
- Görüntüleme sürelerin toplamda 10-15 dakikalara düşecek olması nedenleriyle büyük olasılıkla tanısal onkolojinin hemen tüm alanlarında PET/CT'ye eş düzeyde hibrid görüntüleme metodu olma potansiyeli mevcuttur.



"Cumhuriyet, yüksek ahlâki değer
ve niteliklere dayanan bir idaredir.
Cumhuriyet bir fazilettir."

K. Atatürk

**CUMHURİYET BAYRAMIMIZ
KUTLU OLSUN!**





TEŞEKKÜR EDERİM...

tevfik.cermik@sbu.edu.tr