

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ SONRASI GELİŞEN MİYOKARD
HASARININ TESPİTİNDE, ¹⁸F-FDG PET/BT’NİN VE
MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KEMAL ÜNAL**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA ÜNLÜ**

ANKARA - 2008

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında bana destek olan Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Ünlü'ye, araştırmanın Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda olan kısmında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Müge Akmansu'ya, istatistik ve yöntem konularındaki faydalı tavsiyelerinden ötürü Uzm. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e teşekkür ederim.

Ayrıca Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca emeği olan diğer hocalarıma, görevli tüm personele ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu tez çalışması boyunca olan manevi desteğinden dolayı nişanlım Dr. Füsun Çakmak'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Malign Hastalıklar ve Klinik Önemi	3
2. 2. Nükleer Görüntüleme	4
2. 3. PET Radyofarmasötikleri	5
2. 4. Miyokard Dokusunda ¹⁸ F-FDG Tutulumu	9
2. 5. Radyoterapi Sonrası ¹⁸ F-FDG PET/BT	10
2. 6. SUV Ölçümlerinin Hesaplanması	10
2. 7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3. 1. Hasta Grubunun Seçimi	14
3. 2. SUV Ölçümleri	15
3. 3. ¹⁸ F-FDG PET/BT Hasta Hazırlığı	16
3. 4. PET/BT Görüntüleme Parametreleri	17
3. 5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	18
3. 5. Radyoterapi Uygulaması	19
4. BULGULAR.....	20
4. 1. Demografik Bilgiler	20
4. 2. Mediastinal Radyoterapi Sonrası ¹⁸ F-FDG PET/BT Görüntüleme	22
4. 3. Miyokardda İzlenen ¹⁸ F-FDG Tutulum Paternlerinin Dağılımı	22
4. 4. Miyokard SUV Ölçümlerinin Karşılaştırılması	23

4. 5. Uygulanan Radyoterapi Dozları	26
4. 6. Uygulanan Radyoterapi Dozları ile SUV Ölçümleri Arasındaki İlişki	26
4. 7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Sonuçları	30
5. TARTIŞMA.....	31
5. 1. Akciğer Kanseri ve Radyoterapi	31
5. 2. Radyoterapinin Kardiyotoksik Etkileri	32
5. 3. Mediastinal Radyoterapi Alan Hastalardaki ¹⁸ F-FDG PET/BT Bulguları	34
5. 4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Katkısı	35
5. 5. Nükleer Tıp Yöntemleri ve Miyokard Hasarı	36
5. 6. Örnek Hasta Görüntüleri	38
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZET	52
9. SUMMARY	54

1. GİRİŞ

^{18}F -florodeoksiglukoz(^{18}F -FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), özellikle akciğer kanseri, meme kanseri, Hodgkin Hastalığı, non-Hodgkin lenfoma ve özefagus kanseri hastalarının evrelendirilmesinde, rekürrenslerin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli rol oynayan noninvazif bir tetkiktir.

^{18}F -FDG bir glukoz analogudur ve vücuttaki glukoz metabolizmasını gösterir. Glukoz taşıyıcı proteinler ile hücre içerisine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile fosforilasyona uğrar. Fosforilasyon sonucu oluşan ^{18}F -FDG-6-fosfat metabolize edilemediğinden hücre içerisinde birikir.

Mediastinal radyoterapi uygulamaları yukarıda adı geçen malign hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Torakal ve mediastinal tümörlere yönelik radyoterapi uygulamalarında, miyokard dokusunun bir kısmı veya tamamı ışınlama alanına girmekte ve yüksek doz radyasyona maruz kalabilmektedir. Önceki yıllarda miyokardın radyasyona dirençli bir doku olduğu kabul edilmekte idi. Ancak radyoterapinin geç dönemde görülen etkileri yapılan araştırmalar sonucunda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır [12, 14, 24, 28]. Radyoterapi sonrası iskemik değişiklikler ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma gibi ciddi etkiler rapor edilmiştir [29].

Radyasyona bağlı miyokard hasarının oluşmasında, radyasyon dozu, uygulama şekli (tek veya bölünmüş doz) ve radyasyon tipi en önemli risk faktörleridir.

Radyasyonun kalp üzerine etkileri arasında perikardit, endokardiyal fibrozis, miyokardiyal fibrozis, vasküler hasar, ileti hasarı, ventrikül yetersizliği, kapaklarda işlev bozukluğu ve ritm bozuklukları sayılabilir. Kalpte radyasyona bağlı miyokardiyal fibrozis, ya miyositlerin doğrudan hasarı veya radyasyona sekonder koroner arter hastalığı sonucu gelişmektedir [22].

Normal miyokard enerjisinin büyük bir kısmını yağ asitlerinden sağlamaktadır. Hasarlı miyokard dokusunda ise glukoz kullanımı artmaktadır. Dolayısıyla, ^{18}F -FDG PET/BT ile radyoterapinin geç dönem etkilerinden biri olan miyokard hasarının tespit edilebileceği öngörülmektedir [21]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (teknesyum) ile işaretli sestamibi veya ^{201}Tl (talyum) ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafileri de bu alanda katkı sağlayabilecek niteliktedir [6].

Bu tez çalışmasında amaç, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde mediastinal radyoterapi almış olan hastalarda gelişebilecek olan miyokard hasarının gösterilmesinde ^{18}F -FDG PET/BT'nin ve miyokard perfüzyon sintigrafisinin tanısal rolünün araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Malign Hastalıklar ve Klinik Önemi

Kanser, vücudun herhangi yerindeki bir hücrenin kontrolsüz büyümesi ve çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Çevre organlara invazyon ve uzak metastaz, malign hastalıkların bulgularındandır. Uzak metastaz, kanser nedeniyle olan ölümlerin ana sebebidir. Büyümüş lenf nodları, hemoraji, ağrı, kırık, kilo kaybı, yorgunluk ve gece terlemesi gibi bir çok semptom verebilir. Kanser, fiziksel etkenler (ultraviyole ışınları, iyonizan radyasyon), kimyasal etkenler (asbest, tütün dumanının komponentleri, aflatoksinler, arsenik) ve biyolojik etkenler (virüsler, bakteriler, parazitler) vasıtası ile hücrelerin genetik yapısının bozulması sonucu meydana gelir.

İnsan vücudundaki hücrelerin çoğunluğu diferansiye olmuştur, G0 fazındadırlar ve bölünmezler. Ancak başta hematopoietik sistem hücreleri ve mukoza hücreleri olmak üzere vücudun canlılığını devam ettirebilmesi için gerekli hücreler proliferasyonlarını devam ettirmek zorundadır. Yetişkinde her 24 saatte ortalama 2 trilyon hücre bölünmesi gerçekleşir. Bu kontrol inhibitör ve mitojenik büyüme faktörleri gibi eksojen sinyaller ve komşu hücreler ve ekstraselüler matriks ile olan bağlantı aracılığıyla sağlanır. Bu bağlantılarda oluşabilecek hasar ile hücre popülasyonunda artma veya azalma görülebilir. Tümör hücrelerinde, DNA hasarı sonucu proliferasyonu baskılayan ve/veya aktive edilen yollarda mutasyonlar görülür. Tümör hücrelerinin bölünme sonucunda, bu mutasyonları oluşturan diğer hücrelerde de devam ettirmesi temel özelliğidir [1].

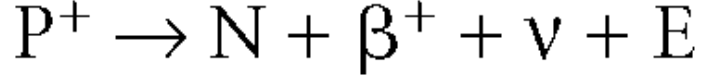
Kanser nedeniyle olan ölüm sayısı 2007 yılında tüm dünyada 7.9 milyon kişi olup, tüm ölümlerin %13'ünü oluşturmaktadır. Bu sayının 2030 yılında 12 milyon kişiye yükseleceği öngörülmektedir. Erkeklerde en sık akciğer, mide, karaciğer, kolorektal, özefagus ve prostat kanserleri, kadınlarda ise meme, akciğer, mide, kolorektal ve serviks kanserleri ölüme neden olmaktadır. Akciğer kanserleri, yılda 1.4 milyon kişi ile en sık kanserden ölüm nedenidir [38].

2. 2. Nükleer Görüntüleme

Radyasyonun ölçümü ve hesaplanması, madde ile ilişkisi temeline dayanır. İyonizan radyasyon, gaz molekülleri vasıtası ile negatif ve pozitif yüklü iyonlar üreterek bir voltaj kaynağı ile ölçülebilir akım veya sayım değerleri meydana getirir. İyonizasyon miktarı, radyasyon tarafından bırakılan enerji ile doğru orantılıdır.

Pozitron emisyon tomografisinde ise radyasyonla olan ilişki, solid sintilasyon detektörleri vasıtası ile sağlanır. Bunun için pozitron saçılımı yapan radyoizotoplar gereklidir. Pozitron, pozitif yüklü bir elektron olup, proton/nötron oranı artmış olan genellikle düşük atom numaralı elementlerin çekirdeklerinden salınır. Pozitron saçan radyoizotopların üretimi genellikle kararlı elementlerin siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları vasıtasıyla yüklü partiküller ile bombardıman edilmesi sonucunda gerçekleştirilir.

Pozitron bozunumu řu şekilde gerçekleşir:



P^+ Proton

N: Nötron

β^+ : Pozitron

ν : nötrino

E: Enerji

Burada aıĝa çıkan pozitron, bir elektron ile arpıřtıĝında kütleler yok olur ve birbirine zıt yönde 511 kilo elektron volt (keV) enerjide iki adet gama ışını ortaya çıkar. Bu olay anhilasyon olarak tanımlanır ve PET görüntülemenin temelini oluşturur [31].

2. 3. PET Radyofarmasötikleri

PET görüntüleme için yaygın olarak kullanılan birkaç adet pozitron salıcısı vardır. Bunların bir kısmı vücutta anahtar role sahip elementlerdir. Bunlar saf pozitron salıcıları olup, ek olarak tek foton saçılımı yapmazlar. Yaklaşık yarım asırdır kullanılan bu radyoizotopların keşfi, Nükleer Tıp'ın gelişimine önemli katkılar sağlamıştır. Ancak bu radyoizotopların küçük bir kısmı yaygın klinik kullanıma kavuşmuştur. Bunda en önemli etkenlerden biri, radyasyon dozu göz

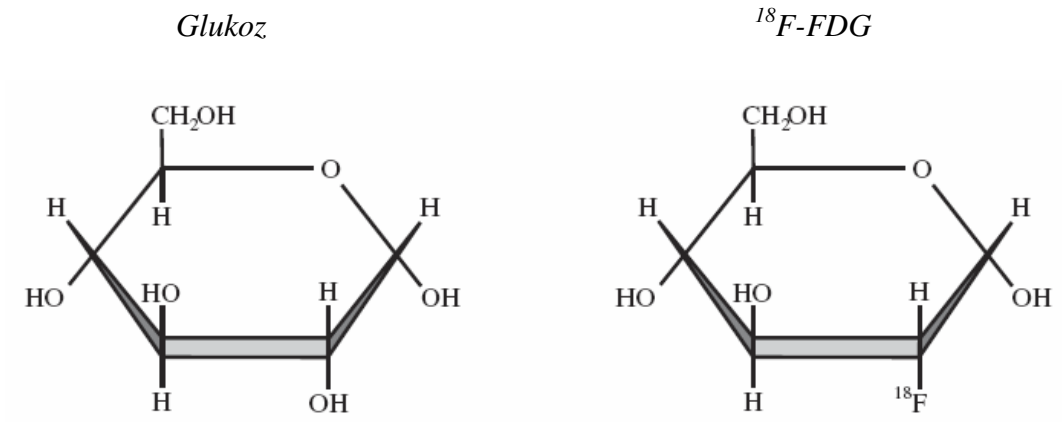
önüne alınarak uzun yarı ömrü nedeniyle bir takım radyoizotopların kullanılamamasıdır. Çok kısa ömürlü olanların kullanılabilmesi için ise, aynı merkezde siklotrona ihtiyaç vardır. ^{18}F şu anda dünyada PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyoizotoptur. PET görüntülemesinde kullanılan radyoizotopların kısa bir özeti Tablo 1’de görülmektedir [19].

PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötik ise ^{18}F ile işaretli florodeoksiglukoz’dur (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG’nin glukoza çok benzer bir yapısı ve biyokimyasal davranışı vardır (Şekil 1). Glukoz, hücrelerdeki bir takım kimyasal reaksiyonlar sonucunda su, karbondioksit ve enerjiye dönüşür. Glukoliz, vücuttaki enerji ihtiyacını sağlayan temel yoldur. Kanseri hücrelerinde glukoliz, normal dokulara oranla yüksek düzeydedir. ^{18}F -FDG ise bir glukoz analogu olarak, glukoz taşıyıcıları vasıtası ile hücre içerisine alınır. Hekzokinaz enzimi ile fosforile edildikten sonra glukolizin diğer basamaklarına geçemez ve hücre içerisinde hapsolür. ^{18}F -FDG PET görüntülemenin temelinde, artmış metabolik aktivite gösteren hücrelerin normal dokulara oranla yüksek düzeyde ^{18}F -FDG tutulumu göstermesi bulunur.

PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötiklerden bazıları Tablo 2’de özetlenmiştir [37].

Tablo I. PET Görüntülemede Kullanılan Radyoizotoplar

Radyoizotop	Yarı Ömür	β^+ Enerjisi (MeV)
^{11}C	20.4 dk.	0.385
^{13}N	9.97 dk.	0.492
^{15}O	122 sn.	0.735
^{18}F	110 dk.	0.250
^{38}K	7.64 dk.	1.216
^{62}Cu	9.74 dk.	1.315
^{64}Cu	12.7 sa.	0.278
^{68}Ga	68.1 sa	0.836 , 0.352
^{82}Rb	75 sn.	1.523 , 1.157
^{124}I	4.18 gün	0.686 , 0.974



Şekil 1. Glukoz ve ¹⁸F-FDG Moleküllerinin Yapısı

Tablo 2. PET Görüntülemeye Kullanılan Bazı Radyofarmasötikler

Radyofarmasötik	Yapısal Analöğü	Ölçülen Parametre
¹⁸ F-FDG	Glukoz	Glukoz Metabolizması
¹⁸ F-DOPA	Dopamin	Aminoasit Metabolizması
¹⁸ F-FCH	Kolin	Hücre Membran Sentezi
¹⁸ F-FLT	Timidin	DNA Sentezi
¹⁸ F-FES	Estradiol	Estrojen Reseptör Durumu
¹⁸ F-NaF	-	Kemik Yapımı
¹³ N-Amonyak	-	Doku Perfüzyonu
¹¹ C-Metionin	Metionin	Aminoasit Metabolizması

2.4. Miyokard Dokusunda ^{18}F -FDG Tutulumu

Miyokardın ana enerji kaynağı serbest yağ asitleridir. Ayrıca glukoz, piruvat, laktat ve keton cisimler de miyositlerde metabolize edilir. Yağ asitleri ve glukoz kullanımı arasındaki denge ortamdaki substrat miktarına, hormonal faktörlere, miyokardın iş yüküne ve kan akımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu yüzden miyokard dokusunda ^{18}F -FDG tutulumu değişkendir. Glukozun hücre içerisine alınması taşıyıcı sarkolemmal proteinler vasıtası ile olur. Bunlar insülin bağımsız GLUT-1 ve insülin bağımlı GLUT-2 proteinleridir [18].

Miyokardiyal glukoz metabolizması ve PET konulu yayınların çoğunluğunda kullanılan radyofarmasötik ^{18}F işaretli FDG'dir. ^{18}F -FDG bir glukoz analogu olduğundan hücre içine alındıktan sonra hekzokinaz enzimi ile geri dönüşümsüz olarak fosforilasyona uğrar.

Miyokard dokusundaki ^{18}F -FDG tutulumu, hücrelerdeki anaerobik ve aerobik yolların çalışmasını yansıtır. Miyokard dokusu iskemik hasara uğradığında metabolizması yağ asitlerinden glukozu kayar. Anaerobik koşullarda bu artış daha da fazlalaşır. Skar dokusunda ise ^{18}F -FDG tutulumu olmayacağından, PET ile yapılan miyokard canlılığı çalışmalarında bu mekanizmalardan faydalanılarak canlı miyokard dokusu ve skar dokusu arasındaki ayrım yapılabilir [9].

Uzamış açlıkta miyokard dokusu yağ asitlerini kullanacağından, kalpte ^{18}F -FDG tutulumu olması beklenmez. Ancak PET çalışmaları esnasında normal miyokardda değişik düzeylerde ^{18}F -FDG tutulumları görülebilmektedir. K. Fukuchi ve arkadaşları onkolojik çalışmalar esnasında miyokardda izlenebilen tutulum varyasyonlarını 3'e ayırdı [10].

1. Miyokardda belirgin ^{18}F -FDG tutulumu olmayabilir.
2. Miyokardda fokal ^{18}F -FDG tutulumu görülebilir.
3. Miyokardda diffüz ^{18}F -FDG tutulumu görülebilir.

2. 5. Radyoterapi Sonrası ^{18}F -FDG PET/BT

Onkoloji hastalarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ^{18}F -FDG PET/BT önemli bir yere sahiptir. Ancak radyoterapi alanında enflamatuvar bir cevap gelişebileceğinden, ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemeye yanıltıcı sonuçlar oluşabilir. Bu sebepten dolayı, radyoterapiye bağlı lokal etkilerden sakınabilmek amacıyla, ^{18}F -FDG PET/BT incelemesi öncesinde en az 3 ay beklenmesi önerilmektedir [26].

2. 6. SUV Ölçümlerinin Hesaplanması

PET verisi atenüasyon, saçılma gibi etkenlere maruz kalmaktadır. Bu etkiler düzeltilip, vücuttaki gerçek ^{18}F -FDG dağılımı elde edildikten sonra, bunun

ölçülebilir bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Bu amaçla, PET görüntüsündeki bir ilgi alanındaki aktivite yoğunluğunu ölçebilmek için, SUV (standardize tutulum değeri) diye adlandırılan semikantitatif bir parametre geliştirilmiştir. SUV, ilgi alanındaki radyofarmasötik akümülyasyonunu, toplam enjekte edilen doz ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize eder. Eğer bir alandaki SUV 10 ise, bu değer vücuttaki ortalama metabolik aktiviteye göre o alanda 10 kat fazla aktivite olduğunu gösterir [23].

SUV şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanındaki radyoaktivite miktarı (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Enjekte edilen radyofarmasötik dozu (mCi)}}$$

SUV hesaplanırken vücut ağırlığı yerine, vücut yüzey alanının kullanılmasının özellikle vücut yağ oranı yüksek olan hastalarda daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmiştir [23]. Yukarıda tanımlanmış olan formül neticesinde SUV birimi olarak kg/ml elde edilmektedir. Ancak günlük pratikte bu birim bir anlam ifade etmediğinden, rutin olarak kullanılmamaktadır. Klinik kullanım olarak bakıldığında ise SUV ölçümleri, bir hastanın özellikle aynı merkezde farklı zamanlarda yapılan PET/BT incelemelerinin karşılaştırılmasında önemli bir yere sahiptir.

SUV ölçümünü etkileyen bir takım parametreler vardır. Bunlardan başlıcaları:

1. Kan şekeri düzeyi,
2. Enjeksiyondan PET görüntülemesine kadar geçen süre,
3. Vücut kitle indeksi,
4. Çizilen ilgi alanının büyüklüğü,
5. PET kamerasının çözünürlüğü,
6. Kullanılan rekonstrüksiyon ve atenuasyon düzeltme parametreleridir.

2. 7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (miyokard perfüzyon SPECT) koroner arter hastalıklarının teşhisinde, kardiyomiyopatilerin ayırıcı tanısında, özellikle koroner arter bypass operasyonları öncesi miyokard dokusunun canlılığının araştırılmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda miyokard perfüzyon sintigrafisi için rutin olarak ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ işaretli sestamibi kullanılmaktadır.

^{201}Tl , 73.1 saat yarı-ömrü olan, potasyum analogu olması nedeniyle hücre içerisine sodyum/potasyum ATPaz pompası ile giren ve ilk geçişte %85 ekstraksiyona uğrayan bir radyonükliddir.

^{99m}Tc -sestamibi ise 6 saat yarı-ömrü olan, elektriksel potansiyeller yolu ile hücre içerisinde giren ve ilk geçişte %65 ekstraksiyona uğrayan bir monovalan katyondur.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi miyokardiyal kan akımının gösterilmesinde kullanılmaktadır. Radyoterapiye sekonder gelişen miyokard hasarının gösterilmesinde fayda sağladığını belirten pek çok çalışma bulunmaktadır [11, 17, 27, 28].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hasta Grubunun Seçimi

2004–2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp bölümünde ^{18}F -FDG PET/BT incelemesi yapılmış olan hasta listesi ile, Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde mediastinal radyoterapi almış olan hasta listesi karşılaştırıldı. Tarama sonucunda 132 hastaya çeşitli tarihlerde hem ^{18}F -FDG PET/BT, hem de mediastinal radyoterapi uygulaması gerçekleştirildiği görüldü. Sadece radyoterapi uygulaması öncesinde veya radyoterapi sonrası ilk 3 ay içerisinde ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 94 hasta çalışma dışında bırakıldı. Böylece radyoterapi uygulamasından en az 3 ay sonra ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 38 hasta çalışmaya dahil edilmiş oldu.

Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp bölümü arşivi rapor sisteminden, hastaların yaşlarına, ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemelerinin tarihlerine, hastaların onkolojik tanılarına ve ^{18}F -FDG PET/BT sonuçlarına ulaşıldı. Ayrıca bu 38 hastaya bölümümüzde yapılmış olan diğer nükleer görüntüleme yöntemleri de araştırıldı ve 8 hastaya radyoterapi işlemi sonrası ayrıca miyokard perfüzyon sintigrafisi de yapılmış olduğu görüldü.

Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümünden ise mediastinal radyoterapi uygulanan hastalara, hastaların radyoterapi aldığı tarihlere ve uygulanan radyasyon dozlarına ulaşıldı.

Tüm hastaların ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleri “General Electric” Xeleris iş istasyonuna yüklendi. Volumetrix yazılımı kullanılarak, 2 nükleer tıp uzmanı tarafından 38 hastanın miyokardiyal ^{18}F -FDG tutulumları hem görsel, hem de SUV ölçümleri açısından sayısal olarak değerlendirildi. Ayrıca yapılmış olan miyokard perfüzyon sintigrafileri de sisteme yüklenerek ECToolbox yazılımı ile değerlendirildi.

3. 2. SUV Ölçümleri

PET incelemelerinde, çizilen ilgi alanlarındaki maksimum SUV ve/veya ortalama SUV ölçümleri hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada çizilen ilgi alanı içerisindeki, vücut ağırlığına göre hesaplanan, maksimum SUV ölçümleri kullanılmıştır. Çünkü maksimum SUV ölçümleri, ortalama SUV ölçümlerine oranla daha az değişkenlik göstermekte olup, daha az subjektiftir ve daha çok tekrar edilebilir niteliktedir [25].

SUV ölçümleri bu çalışmada aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{SUV} = \frac{\text{ilgi alanındaki radyoaktivite miktarı (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Enjekte edilen radyofarmasötik dozu (mCi)}}$$

3. 3. ¹⁸F-FDG PET/BT Hasta Hazırlığı

PET/BT görüntüleme öncesi yapılan hasta hazırlığındaki temel amaç normal organlardaki fizyolojik tutulumu azaltıp, tümör hücreleri gibi hedef dokulardaki tutulumu korumaktır. Serum insülin seviyesini bazal değerlere yakın tutabilmek amacı ile, hastalar görüntülemeden 4-6 saat öncesinde hiçbir şey yememeleri ve su dışında hiçbir şey içmemeleri konusunda randevu alma aşamasından itibaren uyarılırlar. Görüntü kalitesine pozitif katkısı olacağından dolayı, hastalara bol su alımı önerilir.

Hastaların yaşı, kadın hastaların son adet tarihi ve emzirme durumu, primer onkolojik tanısı, malignensinin histopatolojik tipi, mevcut semptomları, aldıkları kemoterapi ilaçları ve tarihleri, radyoterapi aldıkları bölgeler ve tarihleri, geçirdikleri ameliyatlar ve biyopsiler, diyabet, koroner arter hastalıkları ve tüberküloz başta olmak üzere geçirdikleri kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, travmalar, daha önce yapılan tetkikler, hastaların kapalı alan korkuları olup olmadığı ve görüntüleme esnasında hareketsiz olarak yatıp yatamayacakları sorgulanır.

Hastaların boyu ve kilosu ölçülür. Fizyolojik kas tutulumunu azaltmak amacıyla, hastaların enjeksiyon öncesinde rahat bir pozisyonda uzanmaları sağlanır. Hiperglisemik durumlarda hedef dokulardaki ¹⁸F-FDG tutulumu azalacağından, enjeksiyon öncesinde kan glukoz düzeyi kontrol edilir. Eğer kan glukoz düzeyi 200 mg/dl değerinin altında ise daha önceden açılmış bir damar

yolu vasıtası ile intravenöz yolla 140 $\mu\text{Ci/kg}$ ^{18}F -FDG enjeksiyonu yapılır. Eğer hastada abdominopelvik bir patoloji aranıyor ise, BT görüntülerinde daha iyi lokalizasyon sağlaması amacıyla oral yolla kontrast madde içirilir. PET/BT görüntüleme öncesinde ^{18}F -FDG tutulum fazı boyunca hastaların ılık, sessiz ve az ışıklı bir odada konuşmadan ve hareket etmeden 45-60 dakika süre ile dinlenmeleri sağlanır ve bu süre sonunda tuvalete giderek hastanın mesanesini boşaltması istenir [8].

3. 4. PET/BT Görüntüleme Parametreleri

Görüntüleme BGO (Bismuth Germanate Orthosilicate) kristali kullanan Discovery ST (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) hibrid PET/BT sistemi ile yapılmaktadır. Yatak pozisyonu başına 3-4 dakikalık görüntüleme ile kafa tabanından dizlere kadar uzanan alanda PET datası elde edilmektedir. Baş/boyun patolojilerinde kollar yanda tarama, diğer alanlarda ise kollar yukarıda tarama, hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken yapılmaktadır. Gerektiği durumlarda diüretik uygulaması ve ^{18}F -FDG enjeksiyonu sonrası 3. saatte geç görüntüler alınmaktadır [3].

Kullanılan paralel kurşun septalar varlığında 2D görüntüleme ile elde edilen tüm vücut PET emisyon datası, detektör etkinliği, sistem ölü zamanı, saçılımlar ve atenüasyon düzeltilmesi amacı ile normalize edilmektedir. Iterative rekonstrüksiyon parametreleri kullanılmaktadır.

140 kV ve 80 mA değerleri kullanılarak alınan BT görüntüleri atenüasyon düzeltmesinde kullanılmaktadır.

Elde edilen 128x128 matris PET, 512x512 matris BT ve PET/BT füzyon görüntüleri transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde değerlendirilmektedir. Ayrıca MIP (maximum intensity projection) görüntülerine hareketli modda bakılmaktadır [3].

3. 5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi için bölümümüzde rutin olarak ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ işaretli sestamibi kullanılmaktadır. Treadmill egzersizinde veya farmakolojik stres ajanları ile hedef kalp hızının en az %85'ine ulaştıktan sonra yapılan 3 mCi ^{201}Tl enjeksiyonu sonrası ilk 10 dakika içerisinde ve 3 saat sonra gama kamera ile 64x64 matriste SPECT görüntüleme yapılmaktadır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ile ise istirahat sonrası 10 mCi, egzersiz sonrası ise 20-25 mCi doz ile yapılan enjeksiyon sonrası 45-60. dakikalarda gama kamera ile 128x128 matriste tek gün protokolü ile SPECT görüntüleme yapılmaktadır. Görüntüler kesitsel olarak ve polar haritalar bazında değerlendirilmektedir [33].

3. 6. Radyoterapi Uygulaması

Hastalara Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda lineer hızlandırıcı ile 6 MV veya 10 MV foton enerjisi kullanılarak eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Günlük kullanılan fraksiyonel doz 2.0 Gy olup, haftada 5 gün olmak üzere karşılıklı paralel alanlardan uygulanmıştır. Hedef hacim planlaması tüm hastalarda BT verileri vasıtası ile yapılmıştır. Doz hesaplamasında "ECLIPSE Varian Medical Systems" "Modified Batho power law correction" algoritması kullanılmıştır.

4. BULGULAR

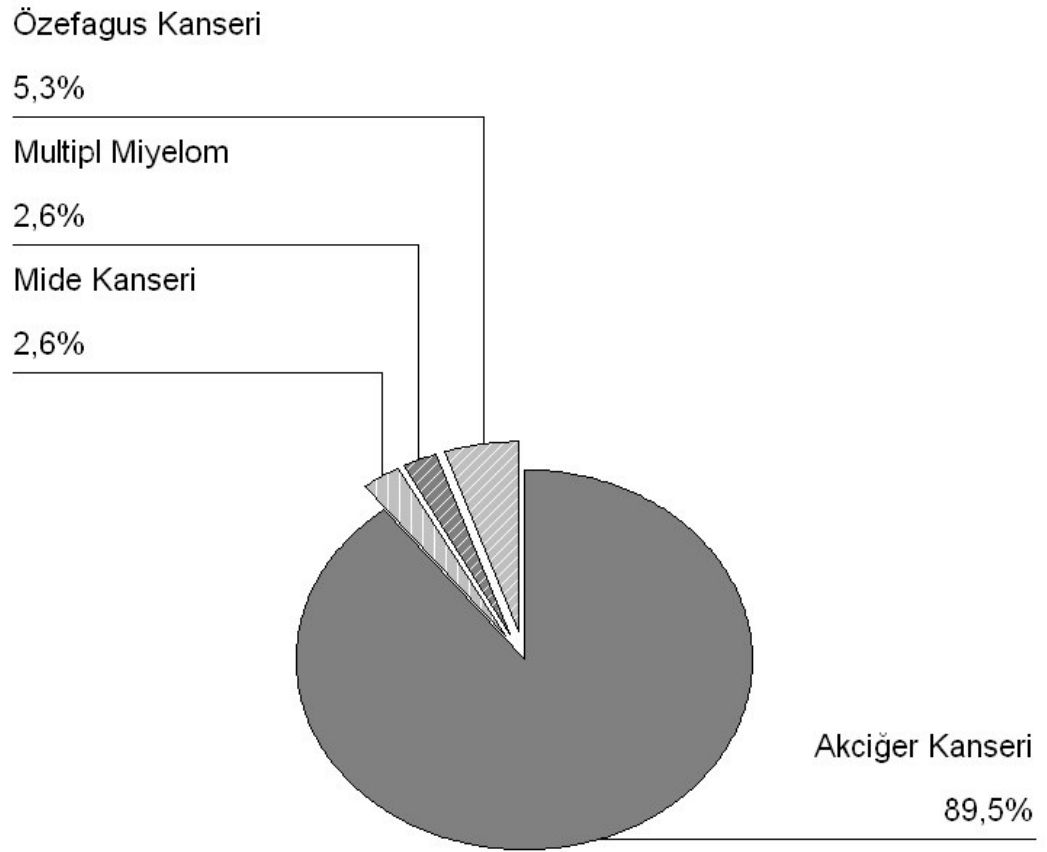
4. 1. Demografik Bilgiler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan retrospektif analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen 38 hastanın cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Cinsiyet	
Erkek	33 (%86.8)
Kadın	5 (%13.2)
Yaş	
Median	60
Dağılım	40-81

Çalışmaya dahilindeki 38 hastadan 34'ünde akciğer kanseri, 2'sinde özefagus kanseri, 1'inde mide kanseri ve 1'inde multipl miyelom tanısı mevcut idi. Hastaların primer onkolojik tanılarının yüzde olarak dağılımı Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Hastaların Onkolojik Tanılarının Dağılımı

4. 2. Mediastinal Radyoterapi Sonrası ^{18}F -FDG PET/BT Görüntüleme

Tüm hastalarda, radyoterapi sonrası ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi için geçen süre en az 4 aydır. Radyoterapi uygulaması ve ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi arasında geçen süre median olarak 7.5 aydır. Bu süre tüm hasta grubunda 4 ay – 39 ay arası değişmektedir.

4. 3. Miyokardda İzlenen ^{18}F -FDG Tutulum Paternlerinin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın ^{18}F -FDG PET/BT görüntülerindeki miyokardiyal tutulum paternleri 3 grupta incelendi.

1. Diffüz ^{18}F -FDG tutulumu gösteren hastalar
2. Belirgin ^{18}F -FDG tutulumu göstermeyen hastalar
3. Bölgesel ^{18}F -FDG tutulumu gösteren hastalar

Tablo 4’de miyokardiyal ^{18}F -FDG tutulumlarının dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 4. Miyokardiyal ^{18}F -FDG Tutulumlarının Dağılımı

Miyokardiyal ^{18}F -FDG tutulum düzeyi	Hasta Sayısı
Diffüz ^{18}F -FDG tutulumu	5 (%13)
^{18}F -FDG tutulumu yok	5 (%13)
Bölgesel ^{18}F -FDG tutulumu	28 (%74)

4. 4. Miyokard SUV Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Onkolojik ^{18}F -FDG PET/BT çalışmaları esnasında, miyokardda fizyolojik olarak diffüz ^{18}F -FDG tutulumu olabileceği veya hiç ^{18}F -FDG tutulumu olmayabileceği göz önüne alındığından dolayı, miyokard dokularında homojen metabolizma izlenen bu hasta gruplarına ayrıca SUV ölçümleri yapılmadı [32].

Özellikle miyokard bazalinde halkasal tarzda izlenen ve koroner arter alanları ile örtüşmeyen hipermetabolik alanların radyoterapiye sekonder geliştiği bildirilmiştir [21].

Miyokard dokularında bölgesel olarak artmış ^{18}F -FDG tutulumu gösteren bu hasta grubunda, radyoterapi alanına giren ve metabolizması artmış olarak izlenen sol ventrikül bölgelerine ilgi alanları çizilerek SUV ölçümlerine bakıldı. Ayrıca bu hastaların radyoterapi alanı dışında kalan diğer sol ventrikül bölgelerindeki SUV ölçümlerine de bakıldı.

Radyoterapi alanına giren ve metabolizması artmış olarak izlenen sol ventrikül bölgelerinde izlenen SUV ölçümlerinin ortalama değeri 8.8 ± 4.2 olarak hesaplandı. Bu bölgelerdeki minimum SUV 3.3 , maksimum SUV ise 21.5 olarak bulundu.

Aynı hasta grubunun radyoterapi alanı dışında kalan diğer sol ventrikül bölgelerindeki SUV ölçümlerinin ortalama değeri ise 3.0 +/- 1.1 olarak hesaplandı. Bu bölgelerdeki minimum SUV 1.3 , maksimum SUV ise 6.0 olarak bulundu. Bu alanlardaki değerler, literatürde tanımlanmış olan normal miyokard dokusunda beklenen SUV varyasyonları ile de örtüşmektedir [34, 36].

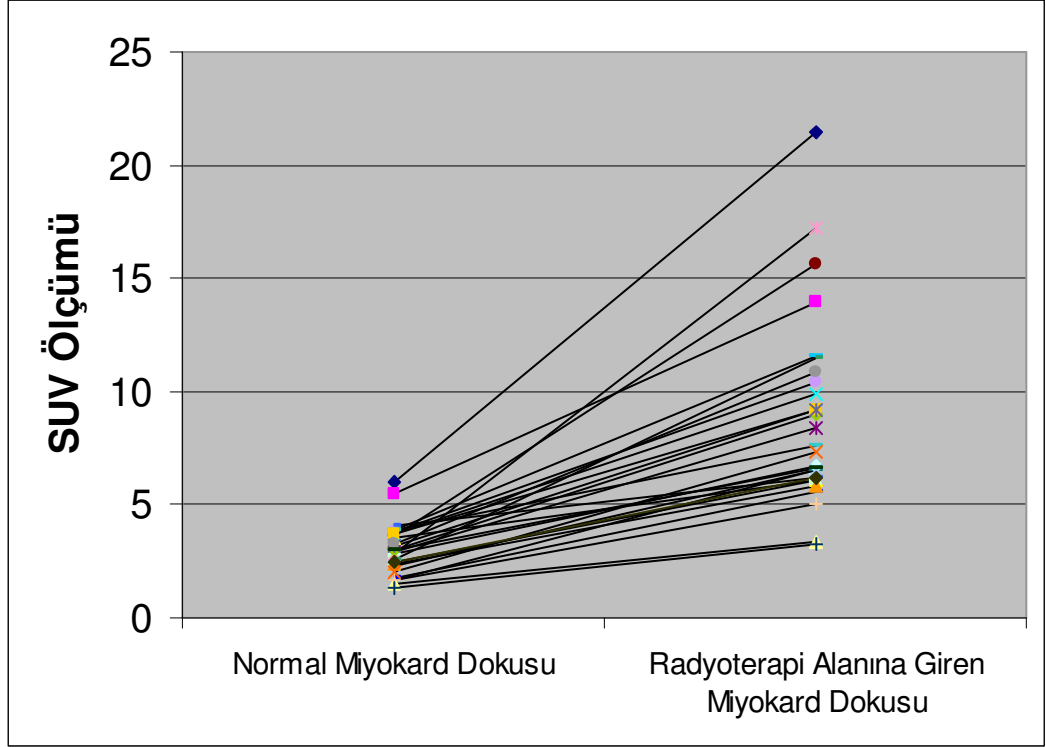
Yukarıda tanımlanmış olan SUV ölçümleri Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Miyokard Alanlarındaki SUV Ölçümleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Radyoterapi Alanı	8.8	4.2	3.3	21.5
Radyoterapi Alanı Dışı	3.0	1.1	1.3	6.0

Radyoterapi alanında hesaplanan SUV ölçümlerinin ortalamasının, radyoterapi alanı dışında kalan miyokard alanlarındaki SUV ölçümlerinin ortalamasından anlamlı olarak küçük olduğu olduğu gözlemlendi (Student’s *t*-test; $p<0.001$).

SUV ölçümlerinin hasta bazında dağılımı ise Şekil 3’de görülmektedir. Her bir çizgi, bir hastanın radyoterapi alanına giren ve girmeyen miyokard bölgelerinin SUV ölçümlerini göstermektedir.



Şekil 3. Hastalardaki Radyoterapi Alanına Giren ve Girmeyen Miyokard Bölgelerinin SUV Ölçümlerinin Karşılaştırılması (Her Bir Çizgi, Bir Hastanın Radyoterapi Alanına Giren ve Girmeyen Miyokard Bölgelerinin SUV Ölçümlerini Göstermektedir)

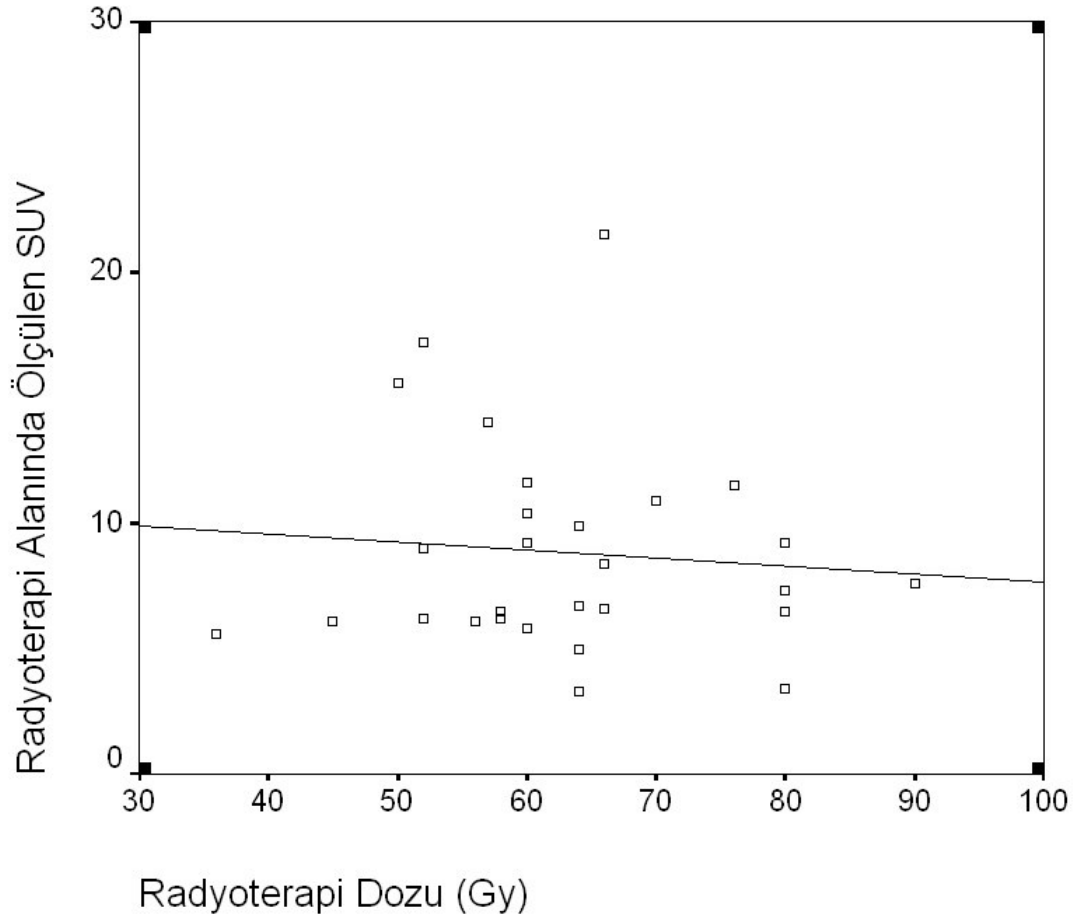
4. 5. Uygulanan Radyoterapi Dozları

Hastalara uygulanmış olan radyoterapi dozları median olarak 64 Gy idi. Tüm hasta grubunda ise bu değerlerin 30 Gy – 120 Gy arasında değişmekte olduğu görüldü.

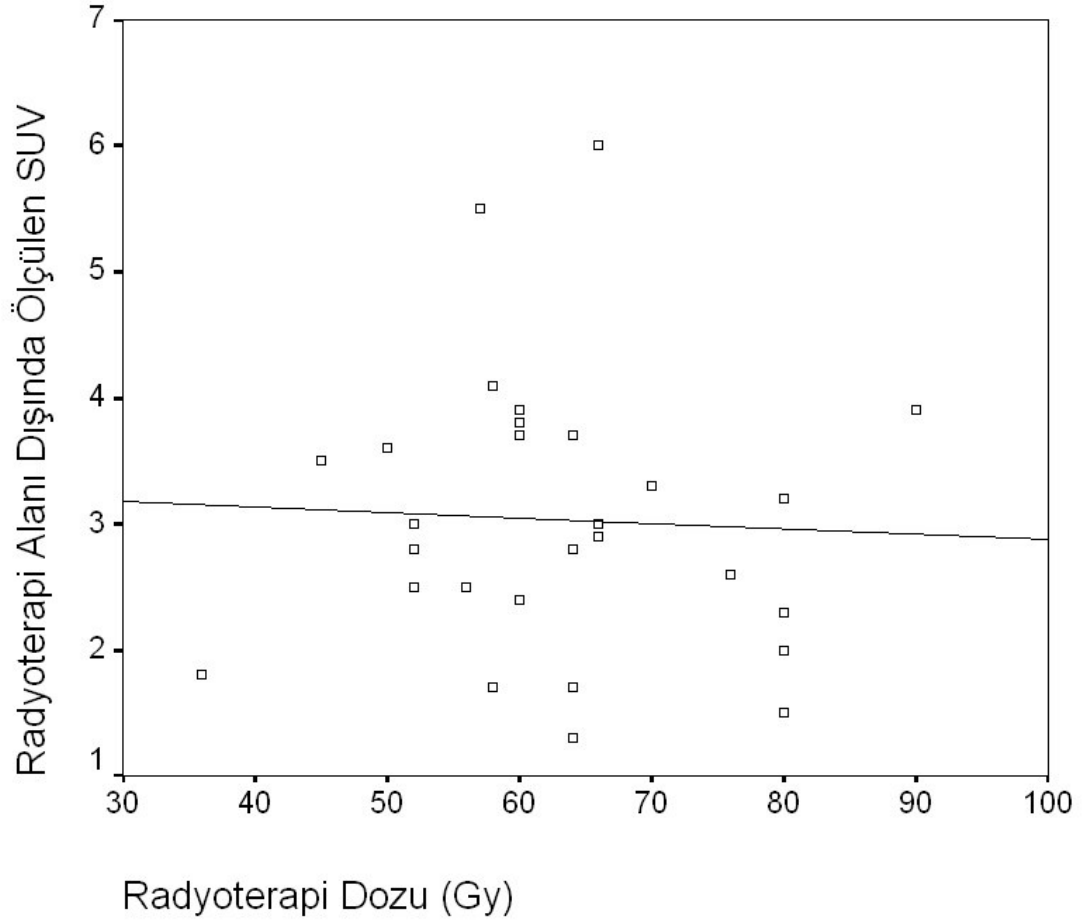
4. 6. Uygulanan Radyoterapi Dozları ile SUV Ölçümleri Arasındaki İlişki

Hastalara uygulanan radyoterapi dozları ile, ışınlama bölgesine giren miyokard alanlarındaki SUV ölçümleri ve ışınlama bölgesi dışında kalan miyokard alanlarındaki SUV ölçümleri karşılaştırıldı. SUV, birçok dışsal parametreden ve kişisel fizyolojik koşullardan etkilenebilen bir ölçüm olduğundan dolayı ayrıca aynı hastadaki ışınlanmış ve ışınlanmamış miyokard alanlarındaki SUV ölçümlerinin birbirlerine oranları da, uygulanan radyasyon dozu ile karşılaştırıldı. Her 3 durum için lineer regresyon analizleri yapıldı ve R^2 değerleri hesaplandı. Bu karşılaştırmalar sonucunda uygulanan radyoterapi dozu ile SUV ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

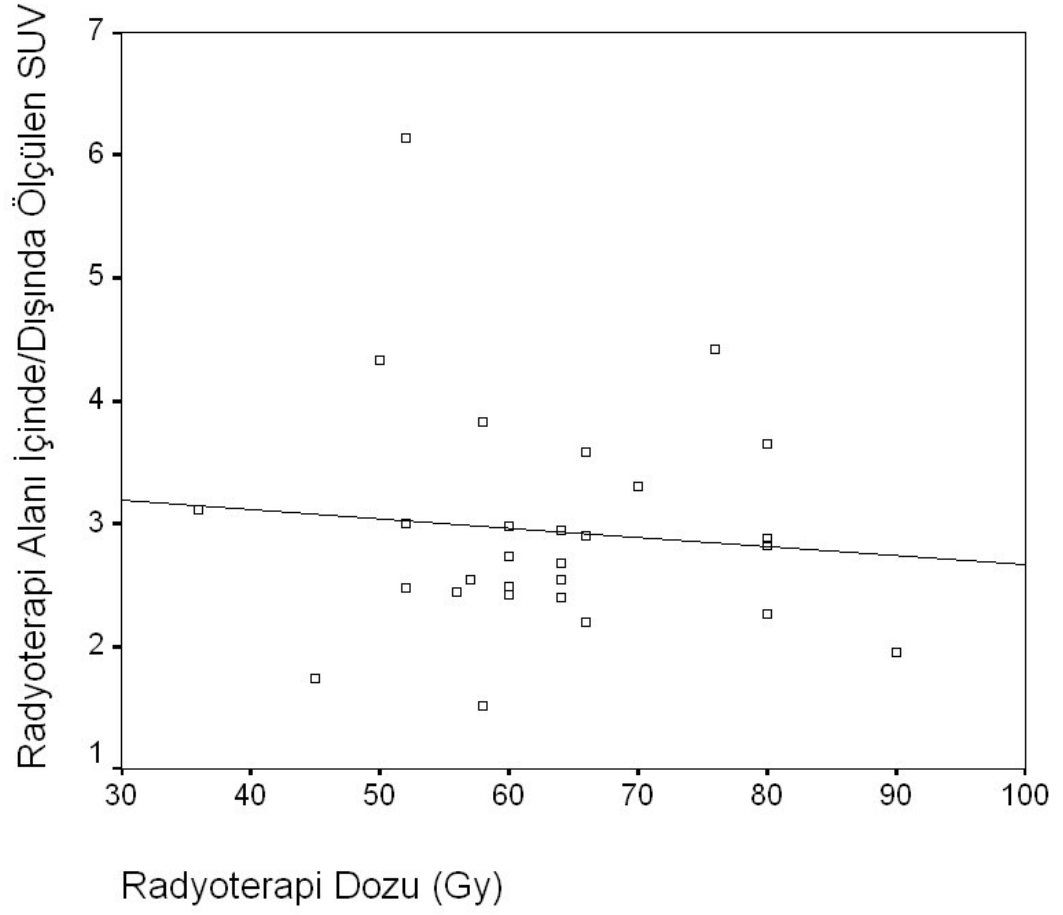
Yukarıda tanımlanmış olan karşılaştırmalara ait lineer regresyon analizleri ve R^2 değerleri, Şekil 4, Şekil 5 ve Şekil 6'da görülmektedir.



Şekil 4. Hastalardaki Radyoterapi Alanına Giren Miyokard Bölgelerindeki SUV Ölçümlerinin, Uygulanan Radyoterapi Dozları ile Karşılaştırılması ($R^2=0.0085$)



Şekil 5. Hastalardaki Radyoterapi Alanına Girmeyen Miyokard Bölgelerindeki SUV Ölçümlerinin, Uygulanan Radyoterapi Dozları ile Karşılaştırılması ($R^2=0.0021$)



Şekil 6. Hastalardaki Radyoterapi Alanına Giren ve Girmeyen Miyokard Bölgelerindeki SUV Ölçümlerinin Birbirlerine Oranının, Uygulanan Radyoterapi Dozları ile Karşılaştırılması ($R^2=0.0092$)

4. 7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Sonuçları

Miyokard dokusunda ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleme ile bölgesel olarak hipermetabolizma izlenen 28 hastadan 8'ine ayrıca miyokard perfüzyon sintigrafisi de yapılmış olduğu görülmüştür.

Bu 8 hastadan 6'sında ^{18}F -FDG PET/BT ile hipermetabolizma izlenen alanlarda, SPECT görüntülemeye sabit hipoperfüzyon mevcut idi. İki hastada ise normal miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

5. 1. Akciğer Kanseri ve Radyoterapi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, kanserin teşhis ve tedavisindeki multidisipliner yaklaşım içerisinde önemli bir yere sahiptir. Kanser hastalarının yaklaşık %50'si hastalıklarının seyri esnasında radyoterapi uygulamasından faydalanmaktadırlar. Yapılan klinik çalışmalar kanserin tedavisinde radyoterapinin tek başına veya cerrahi, kemoterapi ve diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte kullanılabileceğini göstermektedir. Akciğer kanseri yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle tedavi yaklaşımları açısından önemli bir yere sahiptir. ABD'de akciğer kanserlerinin %37'sinde tanı anında lokorejional yayılım saptanmıştır. Lokal ileri evre akciğer kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %16'dır [20]. Eş zamanlı kemoradyoterapi yaklaşımları ile hastalığın lokal kontrolünde artan bir başarı söz konusudur [2].

Bu tez çalışmasında, araştırmaya dahil edilen hasta popülasyonunun %89.5'ini akciğer kanseri hastaları oluşturmuştur. Bunun sebebi olarak bölümümüzde en sık ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hasta grubunun akciğer kanserli hastalar olması ve diğer hasta gruplarına oranla radyoterapi sonrası kontrol için daha sık olarak tetkikin istenmesi gösterilebilir. Torakal ve mediastinal tümörlere yönelik radyoterapi uygulamalarında, miyokard dokusunun bir kısmı veya tamamı ışınlama alanına girmekte ve yüksek doz radyasyona maruz kalabilmektedir.

5. 2. Radyoterapinin Kardiyotoksik Etkileri

Önceki yıllarda miyokardın radyasyona dirençli bir doku olduğu kabul edilmekte idi. Ancak radyoterapi uygulamalarının geç dönemde görülen etkileri yapılan araştırmalar sonucunda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır [12, 14, 24, 28]. Radyoterapi sonrası iskemik değişiklikler ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma gibi ciddi etkiler rapor edilmiştir [29].

Radyasyonun kalp üzerine etkileri arasında perikardit, endokardiyal fibrozis, miyokardiyal fibrozis, vasküler hasar, ileti hasarı, ventrikül yetersizliği, kapaklarda işlev bozukluğu ve ritm bozuklukları sayılabilir. Kalpte radyasyona bağlı miyokardiyal fibrozis, ya miyositlerin doğrudan hasarı veya radyasyona sekonder koroner arter hastalığı sonucu gelişmektedir [22]. Kardiyotoksik etkisi olan kemoterapi ilaçları ile birlikte kullanıldığında, radyoterapinin kardiyak yan etkilerinin daha yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Akciğer kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda kardiyak yan etkiler sıklıkla bildirilmemektedir. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi, radyoterapi uygulanan ileri evre akciğer kanserlerinde yaşam beklentisi çok kısadır ve kardiyak yan etkilerin görülebilmesi için yeterli süre olmamaktadır. İkinci olarak, bu hasta grubunda zaten mevcut olan kardiyopulmoner patolojiler nedeniyle, gittikçe artan fonksiyonel kötüleşme kardiyotoksisiteden ziyade özellikle yaşlı hastalarda radyoterapiye bağlı akciğer hasarına ve/veya tümör progresyonuna atfedilmektedir. Akciğer kanseri tedavisindeki başarı oranı arttıkça ve eşlik eden

pulmoner patolojiler kontrol altına alınmaya başladıkça, kardiyotoksik yan etkileri azaltmak bu hasta grubunda zamanla daha önemli bir yer almaya başlayacaktır.

Lenfoma ve meme kanseri hastalarındaki uzun yaşam beklentisi nedeniyle, bu konu ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmış ve radyoterapi dozları bu hastalıklar için yeniden düzenlenmiştir. Bu iki hasta grubu açısından bir diğer önemli nokta ise, radyoterapinin antrasiklin içeren kardiyotoksik kemoterapi rejimleri ile birlikte kombine kullanımıdır [13].

Miyokardın ışınlama alanına girdiği Hodgkin hastalarının uzun dönem takibi sonucunda, akut miyokard enfarktüsü sonucu ölüm riskinde artış görülmüştür. Hodgkin hastalığında tipik olarak kullanılan 20-40 Gy mediastinal radyoterapi dozlarında, kalbin özellikle medial kesimleri ve koroner arterlerin ostiumlarını ışınlama alanına girmektedir. Eski radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı, kalbin ışınlama alanına daha çok girdiği yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle sol meme kanseri nedeniyle postoperatif radyoterapi alan hastalarda kardiyak nedenlerle olan ölümlerde artış kaydedilmiştir. Kalbin ışınlama alanına girdiği hasta gruplarında %50'lere varan oranlarda subklinik kardiyak hasar bildirilmiştir [4].

Akciğer kanserlerinde postoperatif radyoterapi etkisinin araştırıldığı bir meta-analizde, nedeni anlaşılamayan ölüm sıklığında %6 artış saptanmıştır [30]. Radyoterapinin postoperatif kullanımının katkısının araştırıldığı bir başka

çalışmada ise, radyoterapi uygulanan grupta radyoterapi uygulanmayan gruba göre kardiyak nedenli mortalite oranlarında 3 kat artış bildirilmiştir [7].

5. 3. Mediastinal Radyoterapi Alan Hastalardaki ¹⁸F-FDG PET/BT Bulguları

Normal miyokard enerjisinin büyük bir kısmını yağ asitlerinden sağlamaktadır. Hasarlı miyokard dokusunda ise glukoz kullanımı artmaktadır. Dolayısıyla, ¹⁸F-FDG PET/BT ile radyoterapinin geç dönem etkilerinden biri olan miyokard hasarının tespit edilebileceği öngörülmektedir [21].

2006 yılında Japonya’da yapılan bir araştırmada, özefagus kanseri nedeni ile radyoterapi alan hastalarda, ¹⁸F-FDG PET/BT ile bazal miyokardda bölgesel olarak artmış metabolizma gösterilmiştir. Bu hastalara yapılan miyokard perfüzyon sintigrafilerinde de bu alanlar hipoperfüze olarak izlenmiş olup, hastalarda radyoterapiye bağlı kardiyak hasar geliştiği gösterilmiş ve bu hasta grubunda ileriki dönemlerde kardiyak olay geçirme riski nedeniyle semptomların yakından takip edilmesi önerilmiştir [21].

2007 yılında Almanya’da yapılan bir olgu sunumunda ise özefagus kanseri nedeniyle mediastinal radyoterapi almış olan bir hastanın miyokard dokusunun bazalinde izlenen yoğun ¹⁸F-FDG tutulumu yayınlanmıştır. Bu tutulumun radyoterapi sonucu gelişen mikrovasküler hasara veya miyokardda yarattığı kronik inflamasyona sekonder olabileceği bildirilmiştir [39].

Bu tez çalışmasına dahil edilen 38 hastadan 28'inde (%74) miyokard dokusunda görsel olarak bölgesel metabolizma artışı gösteren alanlar saptandı. Yapılan kantitatif analizde ise bu alanlardaki SUV ölçümlerinde anlamlı bir yükseklik tespit edildi ($p<0.001$).

Bu alanların çoğunlukla miyokard bazalinde ve halkasal tarzda olduğu, koroner vasküler bölgeler ile örtüşmediği izlendi. Bu sebeplerden dolayı daha önce literatürde de belirtildiği üzere bu bulgunun radyoterapiye sekonder miyokard hasarını gösterebileceği düşünüldü.

Bölgesel olarak hipermetabolizma gösteren miyokard alanlarındaki SUV ölçümleri ile, yaş cinsiyet, radyoterapi sonrası geçen süre ve uygulanan radyasyon dozları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

5. 4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Katkısı

Radyoterapiye bağlı olarak gelişen miyokard hasarında, miyokard perfüzyon sintigrafisinde bu alanlarda hipoperfüzyon izlenebileceği bilinmektedir [11, 17, 27, 28].

Bu amaçla, miyokard dokusunda ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi ile bölgesel olarak hipermetabolizma izlenen 28 hastanın 8'inin daha önce yapılmış

olan miyokard perfüzyon SPECT datalarına ulaşıldı. Bu 8 hastadan 6'sında ^{18}F -FDG PET/BT ile hipermetabolizma izlenen alanlar ile uyumlu olarak, SPECT görüntülemeye sabit hipoperfüzyon gözlemlendi. 2 hastada ise normal miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları mevcut idi.

Yukarıda tanımlanan bulguların radyoterapiye sekonder mikrovasküler hasar ve miyokardiyal perfüzyon bozukluğu sonucunda, miyositlerin metabolizmasının yağ asitlerinin kullanımından, iskemik şartlara daha uygun olan glukoz metabolizmasına geçiş gösterdiği ve/veya miyokardiyal fibrozis geliştiği düşünülmektedir. Kardiyak alana 35 Gy ve üzerinde radyoterapi uygulanmış olan hastalara yapılan bir otopsi çalışmasında, %50 oranında miyokardiyal fibrozis, %75 oranında mural endokardda fibröz kalınlaşma ve %90 oranında perikardda kalınlaşma saptanmıştır [5].

5. 5. Nükleer Tıp Yöntemleri ve Miyokard Hasarı

Uzamış açılıklarda dahi miyokardda diffüz artmış ^{18}F -FDG tutulumu görülebileceğinden, radyoterapiye sekonder hipermetabolizma gösteren alanların ayırt edilmesi güçleşecektir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi açısından bakıldığında ise, özellikle kilolu hastalarda izlenebilen atenüasyonlardan dolayı, miyokard bazalindeki küçük hipoperfüze alanların radyoterapi etkisi lehine okunması kolay olmayacaktır.

Ancak onkolojik tarama amacı ile ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda izlenen ve koroner vasküler alanlarla uyumluluk göstermeyen, özellikle miyokard bazalinde görülen halkasal tarzda hipermetabolik alanların, hastaların mediastinal bölgelerine radyoterapi öyküleri olduğu taktirde kardiyolojik açıdan takibinin önerilmesi major kardiyak komplikasyonların erken dönemde teşhisine olanak sağlayacaktır.

Benzer şekilde, bilinen miyokard enfarktüsü ve diyabet öyküsü olmayan hastaların, miyokard perfüzyon görüntülerinde izlenen sabit hipoperfüze alanların radyoterapiye sekonder mikrovasküler hasar veya miyokardiyal fibrozis ile uyumlu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Fizyopatolojik olarak bakıldığında vasküler hasar sonrası önce miyokard perfüzyonu bozulmakta, daha sonra sırası ile metabolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon, EKG bozuklukları ve göğüs ağrısı görülmektedir. Bu nedenle radyoterapiye bağlı miyokard hasarının erken teşhisinde insidental olarak rastlanan ^{18}F -FDG PET/BT ve miyokard perfüzyon SPECT bulgularının yakın takibi kardiyak olay riskini azaltacaktır. Özellikle ^{18}F -FDG PET/BT sistemi bulunmayan merkezlerde, miyokard perfüzyon sintigrafisinin bu konuda kabul görür bir yöntem olduğu, elektrokardiyografik değişiklikler olmadan veya ekokardiyografik olarak fonksiyonel bozulma gerçekleşmeden önce prognostik olarak bilgi verebileceği bildirilmiştir [15, 16, 35].

Bu tetkiklerin bu amaçla rutin olarak kullanılabilmesi için, hasta gruplarının kardiyak patolojilerin gelişimi yönünden takibi ve doku örnekleme ile tanının doğrulanması gerekecektir. Ayrıca mediastinal radyoterapi uygulamasının yapıldığı, özellikle genç popülasyonda görülen diğer malign hastalık gruplarında (Hodgkin ve nonHodgkin lenfomalar) yapılacak olan uzun dönemli takipler ile kardiyak olayların öngörülmesi açısından daha somut veriler alınabilecektir.

5. 6. Örnek Hasta Görüntüleri

Hasta 1.

50 yaşında kadın hasta, özefagus kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanmış ve sonrasında opere edilmiş. Kontrol ^{18}F -FDG PET/BT incelemesinde paramediastinal kesimlerde daha belirgin olmak üzere sol ventrikül bazalinde halkasal tarzda hipermetabolik alanlar izlenmiştir. Şekil 7’de hastanın ^{18}F -FDG PET/BT görüntüsü mevcuttur.

Hasta 2.

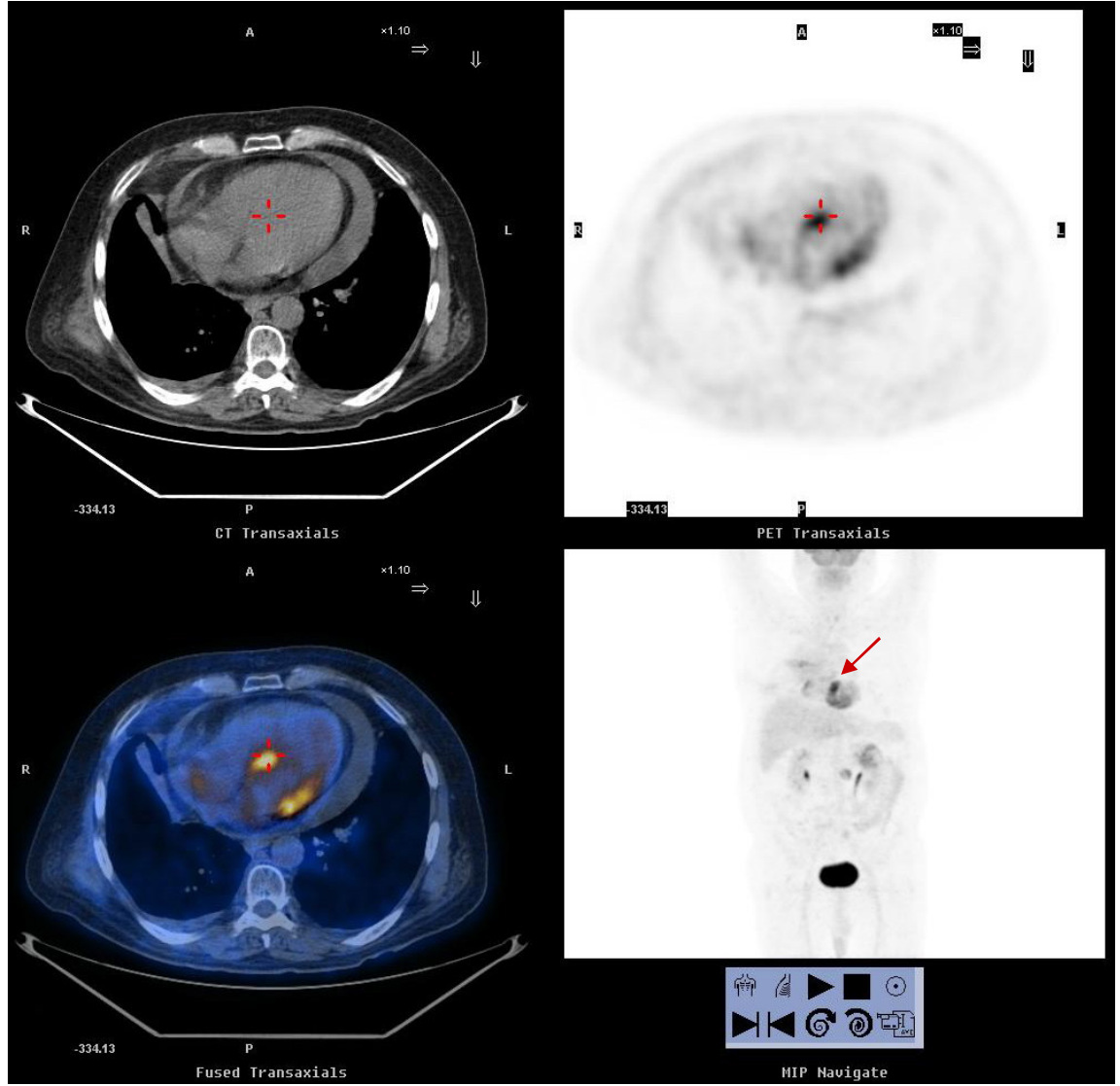
55 yaşında erkek hasta, akciğer kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanmış. Hastaya yapılmış olan ^{18}F -FDG PET/BT incelemesinde, sol ventrikül bazalinde halkasal tarzda yoğun hipermetabolizma izlenmiştir. Ayrıca perikardiyal efüzyon dikkati çekmektedir. Şekil 8’de hastanın ^{18}F -FDG PET/BT görüntüsü mevcuttur.

Hasta 3.

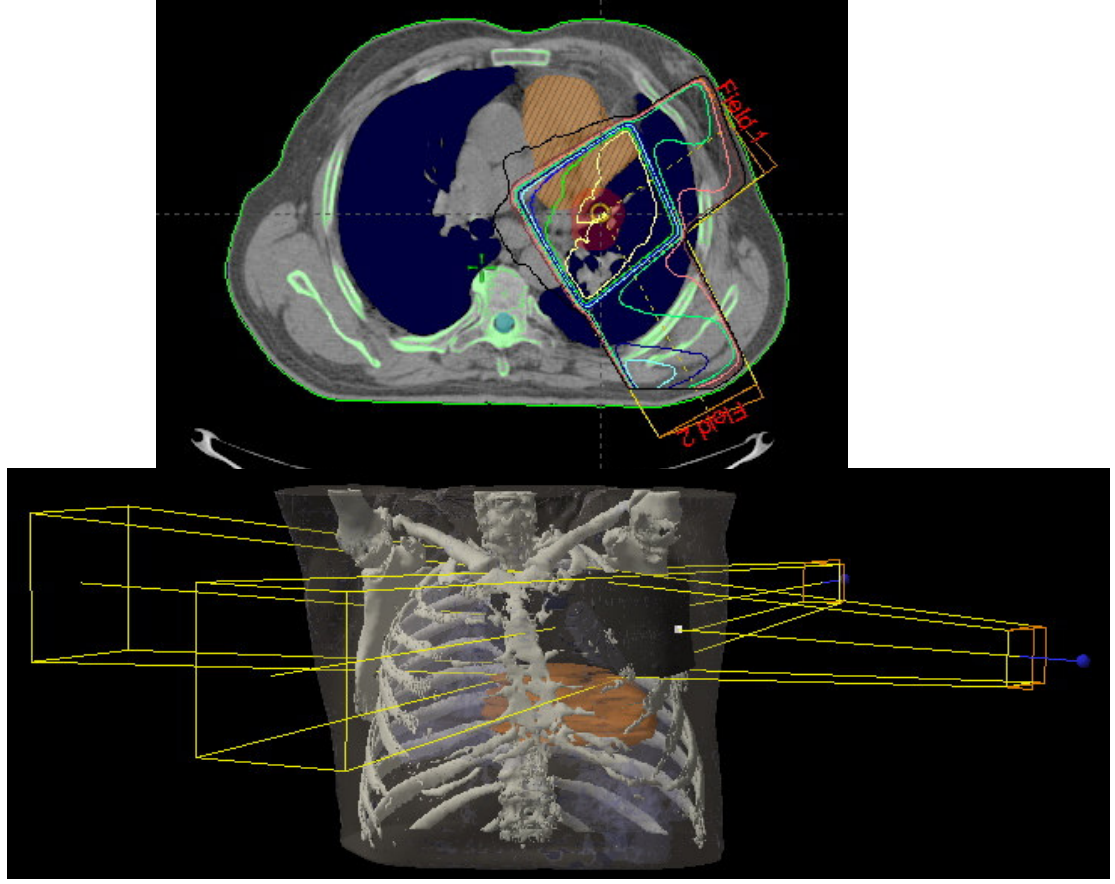
76 yaşında erkek hasta. Hastanın sol akciğer üst lobunda kalbin süperior komşuluğundaki kitleye yönelik radyoterapi uygulanmış. Hastaya yapılmış olan kontrol ^{18}F -FDG PET/BT incelemesinde, radyoterapi alanına komşu anterior duvar orta ve bazal kesimlerinde hipermetabolizma izlenmiştir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisinde ise aynı alanlarda hipoperfüzyon dikkati çekmektedir. Şekil 9, Şekil 10 ve Şekil 11’de hastanın görüntüleri mevcuttur.

Hasta 4.

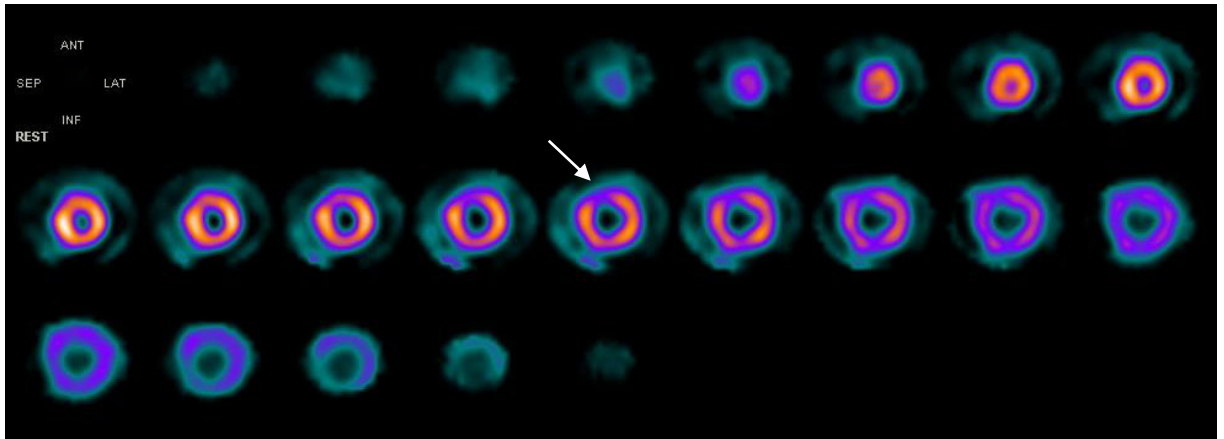
59 yaşında erkek hasta. Hastanın sağ akciğer alt lobundaki paravertebral yerleşimli kitleye yönelik radyoterapi uygulanmış. Hastaya yapılmış olan ^{18}F -FDG PET/BT incelemesinde, ışınlama alanına giren septum bazalinde yoğun hipermetabolizma izlenmiştir. Şekil 12 ve Şekil 13’de hastanın görüntüleri mevcuttur.



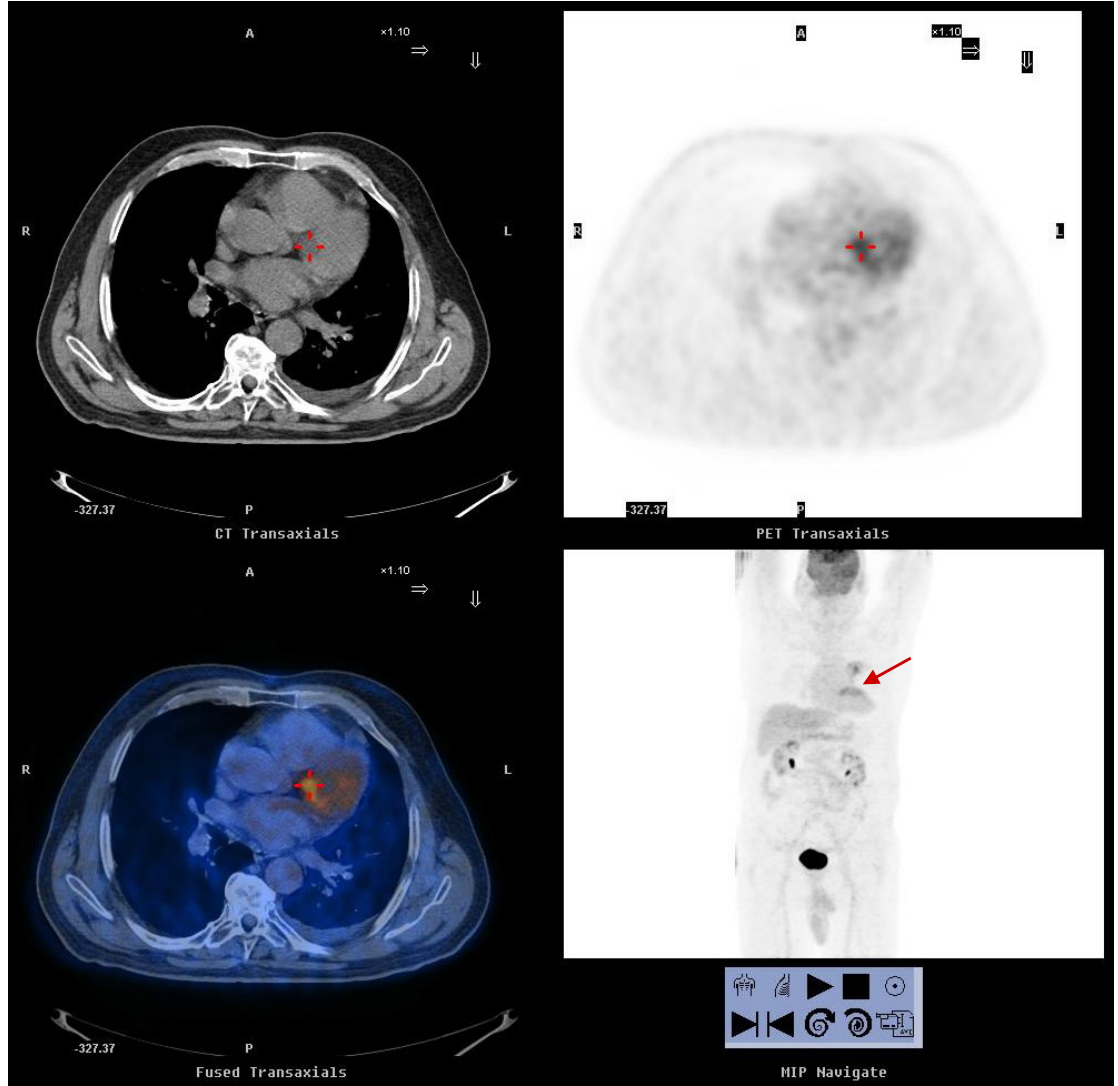
Şekil 8. ^{18}F -FDG PET/BT Görüntülerinde, Sol Ventrikül Bazalinde Halkasal Tarzda Yoğun Hipermetabolizma ve Perikardiyal Efüzyon (Hasta 2)



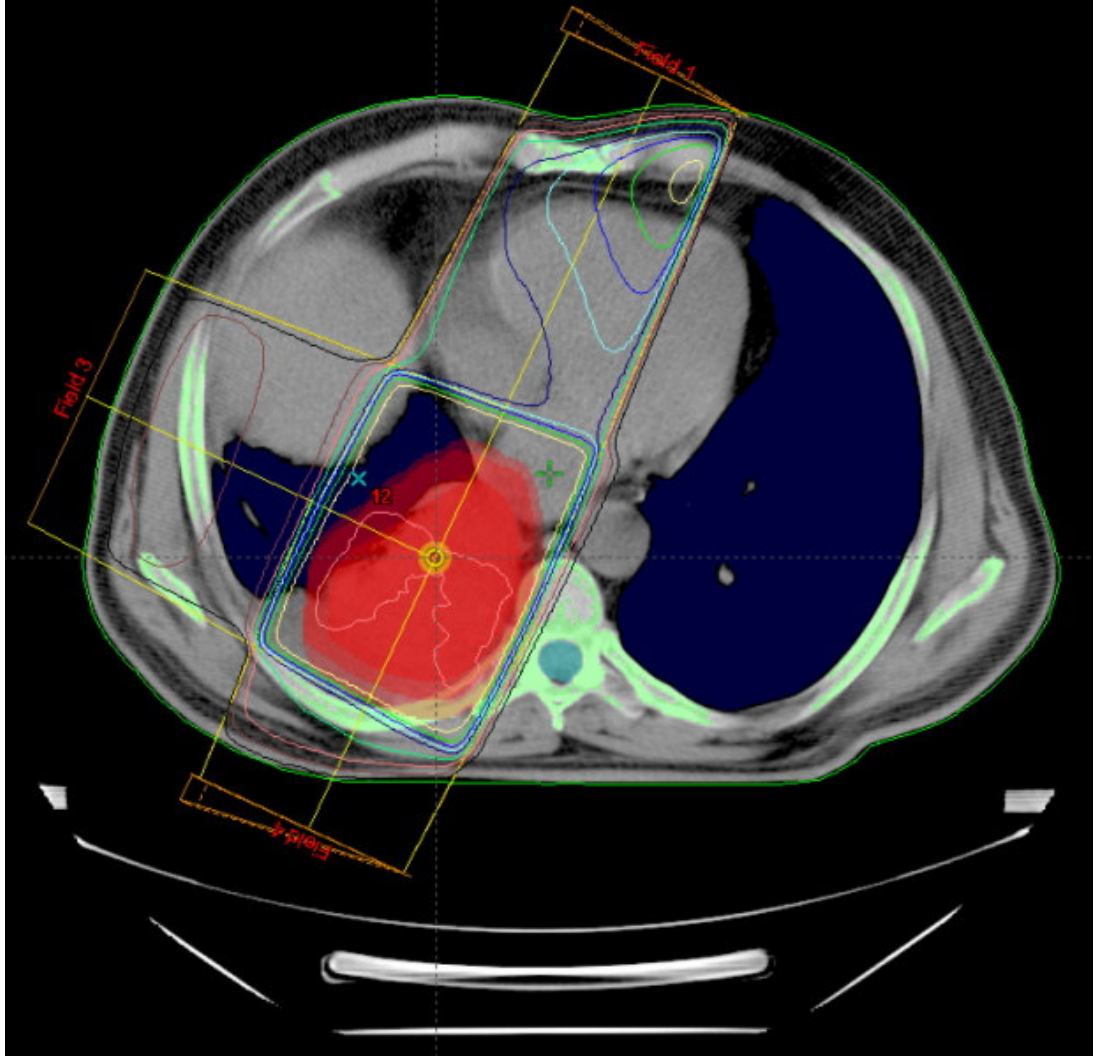
Şekil 9. BT Görüntüleri Kullanılarak Yapılan Radyoterapi Planlaması (Hasta 3)



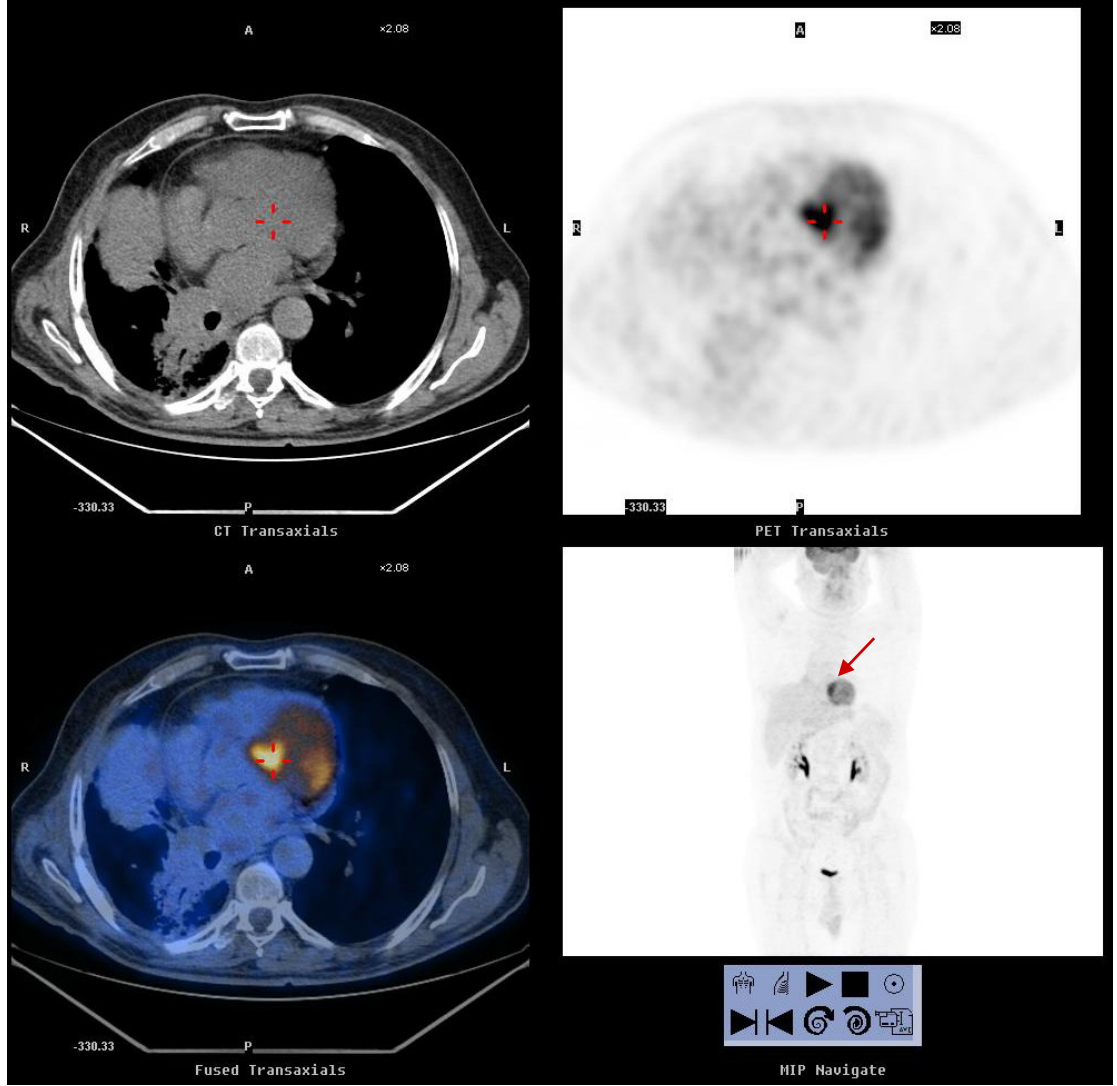
Şekil 10. ^{99m}Tc -sestamibi Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntülerinde, Radyoterapi Alanına Komşu Anterior Duvar Orta ve Bazal Kesimlerinde Hipoperfüzyon (Hasta 3)



Şekil 11. ^{18}F -FDG PET/BT Görüntülerinde, Radyoterapi Alanına Komşu Anterior Duvar Orta ve Bazal Kesimlerinde Hipermetabolizma (Hasta 3)



*Şekil 12. BT Görüntüleri Kullanılarak Yapılan Radyoterapi Planlaması
(Hasta 4)*



Şekil 13. ^{18}F -FDG PET/BT Görüntülerinde, Radyoterapi Alanına Giren Septum Bazalinde Yoğun Hipermetabolizma (Hasta 4)

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında amaç Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde mediastinal radyoterapi almış olan hastalarda gelişebilecek olan miyokard hasarının gösterilmesinde ^{18}F -FDG PET/BT'nin ve miyokard perfüzyon sintigrafisinin tanısal rolünün araştırılması idi. Çoğunluğu akciğer kanseri nedeniyle radyoterapi uygulamış olan hastalara en az 4 ay sonra yapılan ^{18}F -FDG PET/BT incelemesinde, görsel değerlendirmede özellikle miyokard bazalinde halkasal tarzda hipermetabolik alanlar görülmüştür. Yapılan kantitatif analiz ile de SUV ölçümleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer miyokard alanlarından farklı olarak bu bölgelerde ^{18}F -FDG tutulumu olması, bu alanlarda miyokard metabolizmasının yağ asitlerinden glukoza kaydığını göstermektedir. İskemik durumlarda ve enflamatuvar/fibrotik değişikliklerde miyokard metabolizmasının farklılaşacağı bilinmektedir. Miyokard perfüzyon sintigrafisinde ise bu alanlarda sabit hipoperfüzyon izlenmiştir. Hastaların bilinen akut miyokard enfarktüsü ve diyabet öyküleri olmaması, bu bölgelerin tipik olarak koroner vasküler bölgelerle örtüşmemesi nedeniyle literatür ile de uyumlu olarak bu alanlarda radyoterapiye bağlı miyokard hasarı olduğu düşünülmüştür. Radyoterapi uygulamasında kullanılan radyasyon dozlarının miktarı ile, SUV ölçümleri arasında ise herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Mediastinal radyoterapi öyküsü olan hastalarda ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesinde özellikle miyokard bazalinde izlenen hipermetabolik alanların, hastalarda ileride gelişebilecek kardiyak olayların erken teşhisi ve tedavisi açısından yakın takip edilmesi faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Abeloff MD. Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed, Churchill Livingstone,Elsevier, 2008.
2. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25: 4146–4152.
3. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Dec;30(12):BP115-24.
4. Brady LW, Heilmann HP, Molls M. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. Springer Berlin Heidelberg New York, 2004.
5. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. Am J Med. 1981 Mar;70(3):519-30.
6. Cowen D, Gonzague-Casabianca L, Brenot-Rossi I, et al, Thallium-201 perfusion scintigraphy in the evaluation of late myocardial damage in left-side breast cancer treated with adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jul 1;41(4):809-15.
7. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Cancer. 1999 Jul 15;86(2):265-73.
8. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. J Nucl Med. 2006

May;47(5):885-95.

9. Di Carli MF, Lipton MJ. Cardiac PET and PET/CT Imaging. Springer Science+Business Media, LLC, 2007.
10. Fukuchi K, Ohta H, Matsumura K, Ishida Y. Benign variations and incidental abnormalities of myocardial FDG uptake in the fasting state as encountered during routine oncology positron emission tomography studies. *The British Journal of Radiology*, 80 (2007), 3–11
11. Gallucci G, Capobianco AM, Coccaro M, et al. Myocardial perfusion defects after radiation therapy and anthracycline chemotherapy for left breast cancer: a possible marker of microvascular damage. Three cases and review of the literature. *Tumori*. 2008 Jan-Feb;94(1):129-33.
12. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998;46:51– 62.
13. Goethals I, Dierckx R, De Meerleer G, et al. The role of nuclear medicine in the prediction and detection of radiation-associated normal pulmonary and cardiac damage. *J Nucl Med*. 2003 Sep;44(9):1531-9.
14. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T, et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 1990; 1:355–366.
15. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. 1997 Mar;24(3):286-92.
16. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Myocardial damage in breast

cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Nov 1;36(4):899-905.

17. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar 15;49(4):1023-8.
18. Iaizzo PA. Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices, Humana Press Inc. 2005.
19. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT, Springer-Verlag London Limited, 2005.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
21. Jingu K, Kaneta T, Nemoto K, et al. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early diagnosis of radiation-induced myocardial damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 1;66(3):845-51.
22. Kırac FS. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, Cilt:1, Sayı:4, Aralık 2001.
23. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med.* 1994 Jan;35(1):164-7
24. Kuske RR. Adjuvant chest wall and nodal irradiation: Maximize cure, minimize late cardiac toxicity. *J Clin Oncol* 1998; 16:2579 –2582.
25. Lee JR, Madsen MT, Bushnell D, et al. A threshold method to improve

- standardized uptake value reproducibility. Nucl Med Commun. 2000;21:685-690.
26. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice, Springer-Verlag London Limited, 2007.
 27. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Sep 1;63(1):214-23.
 28. Maunoury C, Pierga JY, Valette H, et al. Myocardial perfusion damage after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease: A thallium-201 single photon emission tomography study. Eur J Nucl Med 1992;19:871–873.
 29. Mukherjee S, Aston D, Minett M, et al. The significance of cardiac doses received during chemoradiation of oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. Clin Oncol 2003; 15:115–120.
 30. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.
 31. Saha GB. Basics of PET Imaging, Physics, Chemistry, and Regulations, Springer Science+Business Media, Inc. 2005.
 32. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. Radiographics. 1999 Jan-Feb;19(1):61-77; quiz 150-1.
 33. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for

myocardial perfusion imaging. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 May;39(5):918-23.

34. Tan LT, Ong KL. Semi-quantitative measurements of normal organs with variable metabolic activity on FDG PET imaging. Ann Acad Med Singapore. 2004 Mar;33(2):183-5.
35. Tzonevska A, Tzvetkov K, Parvanova V, Dimitrova M. 99mTc-MIBI myocardial perfusion scintigraphy for assessment of myocardial damage after radiotherapy in patients with breast cancer. J BUON. 2006 Oct-Dec;11(4):505-9.
36. Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, Gambhir SS. Standardized uptake value atlas: characterization of physiological 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues. Mol Imaging Biol. 2007 Mar-Apr;9(2):83-90.
37. Workman RB, Coleman RE. PET/CT Essentials for Clinical Practice, Springer Science+Business Media, LLC, 2006.
38. World Health Organization fact sheets, 10.11.2008, URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
39. Zöphel K, Hölzel C, Dawel M, et al. PET/CT demonstrates increased myocardial FDG uptake following irradiation therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Aug;34(8):1322-3. Epub 2007 Jun 2.

8. ÖZET

Radyoterapi Sonrası Gelişen Miyokard Hasarının Tespitinde, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin ve Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Yeri

Bu tez çalışmasında Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Bölümü'nde ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hasta listesi ile, Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde mediastinal radyoterapi uygulanan hasta listesi karşılaştırıldı. Radyoterapiden en az 4 ay sonra ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış olan çoğunluğu akciğer kanseri olan (%89.5) 38 hastaya ulaşıldı. Bu hastaların 8 tanesine radyoterapi işlemi sonrasında ayrıca miyokard perfüzyon sintigrafisi de yapılmış olduğu görüldü. Yapılan görsel değerlendirmede, 5 hastada diffüz ¹⁸F-FDG tutulumu görüldü (%13), 5 hastada belirgin ¹⁸F-FDG tutulumu izlenmedi (%13), 28 hastada ise bölgesel ¹⁸F-FDG tutulumu görüldü (%74). Bölgesel ¹⁸F-FDG tutulumu izlenen hastalarda, yapılan kantitatif değerlendirme ile bu alanlardaki SUV ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan 8 hastanın 6 tanesinde, ¹⁸F-FDG PET/BT ile artmış metabolizma izlenen alanlarda, sabit hipoperfüzyon görüldü. Radyoterapi uygulamasında kullanılan radyasyon dozlarının miktarı ile, miyokarddaki SUV ölçümleri arasında ise herhangi bir korelasyon bulunamadı. Hastalarda bilinen akut miyokard enfarktüsü veya diyabet öyküleri olmaması ve bu alanların tipik olarak koroner arter bölgeleri ile örtüşmemesi nedeniyle, literatür ile de uyumlu olarak bu alanlarda

radoterapiye bağlı miyokard hasarı olduğu düşünöldü. Mediastinal radoterapi öyküsü olan hastalarda ^{18}F -FDG PET/BT görüntölemesinde, özellikle miyokard bazalinde izlenen hipermetabolik alanların, ileride gelişebilecek kardiyak olayların erken teşhisi ve tedavisi açısından yakın takip edilmesi faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: ^{18}F -FDG PET/BT, miyokard perfüzyon SPECT, radoterapiye bağlı miyokard hasarı.

9. SUMMARY

The Role of ^{18}F -FDG PET/CT and Myocardial Perfusion Scintigraphy in the Evaluation of Cardiac Damage After Radiotherapy

In this thesis, the list of the patients who undergone ^{18}F -FDG PET/CT examination at the Gazi University Nuclear Medicine Department, and the list of the patients who undergone mediastinal radiotherapy at the Gazi University Radiation Oncology Department were matched. ^{18}F -FDG PET/CT examination was performed in 38 patients at least 4 months after the radiotherapy. Most of the patients had lung cancer (89.5%). In the database check, it was found that 8 of the patients had also undergone myocardial perfusion scintigraphy. In the visual analysis, 5 patients had diffuse myocardial ^{18}F -FDG uptake (13%), 5 patients had no significant ^{18}F -FDG uptake (13%) and 28 patients had regional ^{18}F -FDG uptake (74%). The SUV calculations of these 28 patients were significantly higher in the irradiated regions in comparison to other myocardial regions ($p < 0.001$). 6 of the 8 patients that were undergone myocardial perfusion scintigraphy showed fixed hypoperfusion in the irradiated myocardial regions in consistent with the regions that increased ^{18}F -FDG PET/CT uptake was seen. There was no correlation between the radiotherapy doses and the SUV measurements in the myocardial regions. Since the patients had no myocardial infarction or diabetes and these myocardial regions were not consistent with the vascular territory of coronary arteries, the findings might were thought to indicate radiation induced

myocardial damage. The patients with mediastinal radiotherapy history that showed increased ^{18}F -FDG uptake, especially in the basal myocardium, should be followed cautiously for the early diagnosis and treatment of cardiac events.

Keywords: ^{18}F -FDG PET/CT, myocardial perfusion SPECT, radiation induced myocardial damage.