



Onkolojik Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET: Teknik Standartlar ve Tuzaklar

PET in the the Evaluation of Treatment Response in Oncologic Patients: Technical Standards and Pitfalls

© Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), klinik onkolojik pratikte tanı, evreleme ve prognoz tayinin yanı sıra tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede de yaygın olarak kullanılmaktadır. PET/BT görüntülerinin doğru yorumlanabilmesi için normal varyasyonlar, artefaktlar ve patolojik hadiseleri taklit edebilecek süreçler nedeniyle oluşabilecek olası tuzaklar hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Özellikle tedaviye tümör yanıtının izlenmesinde PET/BT kullanımında iyi görüntü kalitesi ve doğru kantifikasyon sağlamak için, tarayıcı kalibrasyonu, görüntüleme parametreleri, uygulanan aktivite miktarı, plazma glikoz seviyeleri gibi teknik ve biyolojik faktörlerin standardizasyonu gereklidir. Standardize tutulum değeri (SUV), tümör alımının belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yarı niceliksel parametredir. SUV'yi etkileyen birçok faktör nedeniyle, çok merkezli çalışmalarda standart olmayan protokollerle yapılan PET/BT taramaları, SUV'lerin tekrarlanabilirlikleri ve SUV tabanlı yanıt ölçümlerinde birtakım hatalara neden olacaktır. Kantitatif PET/BT çalışmalarının görüntü kalitesini ve kantitatif doğruluğunu iyileştirmek amacıyla çeşitli kriterler ve kılavuzlar geliştirilmiştir. Son zamanlarda yapay zeka algoritmalarının geliştirilmesiyle çoklu modalite ve veri madenciliği gibi araçlar yardımıyla daha bütünsel bir görüntü tabanlı karar verme mekanizmaları ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, kılavuzlarda önerilen tavsiyelerin altında yatan nedenleri ve çözüm yollarına dikkat çekilerek genel bir bakış sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pozitron emisyon tomografi, tedavi yanıtı, standardizasyon

Abstract

In clinical oncologic practice, positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) is used commonly to evaluate tumour response to therapy as well as for diagnosis, staging and prognosis. The correct interpretation of PET/CT images requires a knowledge of the possible pitfalls that may occur due to normal variation, artefacts and processes which may mimic pathology. Especially in the use of PET/CT in tumour response monitoring to treatment, standardization of technical and biological factors such as scanner calibration, imaging parameters, applied activity dose, plasma glucose levels are required for good image quality and accurate quantification. The standardized uptake value (SUV) is the most widely used semi-quantitative parameter for determining tumor uptake. Due to many factors that affect SUV, PET/CT scans by nonstandardized protocols in multicenter studies will result in unknown biases for reproducibilities of SUVs and SUV-based response measures. Several recommendations and guidelines have been proposed with the aims of improving the image quality and the quantitative accuracy of for quantitative F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET studies. Recently, with the development of artificial intelligence algorithms, a more holistic image-based decision making mechanism has emerged with the help of tools such as multimodal imaging and data mining. This review provides an overview of the recommendations suggested in the guidelines, drawing attention to the underlying causes and remedies.

Keywords: Positron emission tomography, response to therapy, standardization

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 505 267 8209 E-posta: seyhan.karacavus@sbu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/ 0000-0002-0651-6441

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Onkolojik klinik görüntüleme hem tanı hem de tedavi yanıtını değerlendirmede pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uygulamaları ve araştırmaları giderek artmaktadır. PET/BT'nin kanserli hastaların sürecini takip etmede en yaygın kullanılan modalite olması nedeniyle normal varyantların, yanlış pozitif ve negatif durumlar ile artefaktların iyi tanımlanması önemlidir. Özellikle tedavi yanıtı değerlendirilmesinde iyi bir görüntü kalitesi sağlanması ve doğru kantitasyon için tarayıcı kalibrasyonu, görüntüleme parametreleri, uygulanan aktivite miktarı, plazma glikoz düzeyleri gibi teknik ve biyolojik faktörlerin standardizasyonu gereklidir. Herhangi bir sistematik hata, sapma veya teknik faktörlerdeki değişkenlikler hem kantitatif değerleri hem de yorumlama kalitesini etkileyecektir. Örneğin yeni bir lezyonun tespiti tedaviye yanıt yorumlamasını değiştireceği için görüntü kalitesinin iyi olması önemlidir. PET/BT çalışmalarının istenilen nitelik ve nicelikte yapılması ve yorumlanması amacıyla çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir (1,2).

PET/BT ile tedavi yanıtı yorumlamaları, görsel olarak ve standart tutulum değeri (*standart uptake value* - SUV) değerlerindeki yüzde değişimleri kullanılarak kantitatif olarak yapılabilmektedir. Yeni lezyon tespiti veya tedavi sonrası radyofarmasötik tutulumundaki değişikliğin değerlendirilmesinde görsel değerlendirmeler de son derece önemlidir. Tedavi yanıtının değerlendirmesi amacıyla kılavuzlar yayınlanmış ve klinik araştırmalar yardımıyla prognostik değerleri de gösterilmiştir. Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) Kılavuzu, Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) ve Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST 1.1) en çok kullanılan kılavuzlardır (3,4,5). Son zamanlarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde hedef lezyon tanımlanması önerilmektedir. RECIST kriterlerindeki sınırlılıklar ve PET/BT hibrid görüntülemenin yaygınlaşması ile EORTC ve PERCIST kriterleri daha çok kullanılmaya başlanmıştır (6,7). Bu kılavuzlarda bahsedilen kriterlere göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, aynı hastada farklı lezyonlarda tedaviye farklı yanıtların gözlenmesi, tedaviye direnç gelişmesine neden olabilen tümör heterojenitesini akla getirmelidir. Sadece bir odakta yanıt alınmadığı durumlarda başka ek patolojilerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine kemoradyoterapi sonrası uygun süreler beklenmeden

değerlendirme yapılmasının da yanlış yorumlamalara sebebiyet verebileceği unutulmamalıdır.

PET/BT ile moleküler görüntüleme, tümörün tedaviye yanıt sürecini izlemede kullanılan oldukça güçlü ve gelecek vadeden bir modalitedir. Her ne kadar günümüzde kantitatif PET görüntüleme SUV tabanlı parametreler kullanılsa da, tedaviye dirençli hastalarda alta yatan sebeplerin araştırılması tümör heterojenliği kavramının ortaya çıkmasını, medikal görüntülerden ve diğer klinik verilerden elde edilen değişik parametreler yardımıyla radiomiks, genomiks, proteomiks gibi analiz yöntemlerinin geliştirilmesini ve yeni kantitatif parametreler bulma arayışına yönelmesini teşvik etmiştir (8). Bu alanda gelişme kaydedildikçe yakın gelecekte tümör yanıtını değerlendirmede görüntü tabanlı karar verme mekanizmaları aracılığıyla değişik kriterlerden de bahsedileceği aşikardır.

Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede F-18 FDG PET/BT

Tedaviye yanıtı değerlendirmede aslında olması gereken, takip görüntülemelerinin aynı merkezde, aynı çekim parametreleri ile yapılmasıdır. Farklı merkezler arasında yapılan PET/BT çalışmalarına bakıldığında, en çok değişkenliğin, aşağıdaki faktörlerde olduğu görülmüştür (9,10):

- Uygulanan radyofarmasötik [F-18 florodeoksiglukoz (FDG)] miktarı
- 45 ila 90 dakika (dk) arasında değişen, aktivite uygulama ve çekim zamanı arasında geçen süre
- Plazma glikoz düzeyleri ve diyabetli hastalar için uygulanan prosedürler
- Yatak başına görüntüleme süresi
- Görüntünün yeniden oluşturulması (rekonstrüksiyon), işleme ve veri analizi yöntemleri arasındaki farklılıklar

Klinik PET çalışmalarının çoğunda bir glikoz analogu olan F-18 FDG kullanılır. Bilindiği üzere bu radyofarmasötik, sadece malign dokuya özgü değildir (11). Dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu, enjekte edilen aktivite miktarının vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilen bir değer olan "standart uptake value, standart tutulum değeri, SUV" olarak ifade edilir ve aşağıdaki formül yardımıyla SUV değeri hesaplanır (12).

$SUV = \frac{\text{İlgi alanı (Region of Interest - ROI) içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (MBq/mL)} \times \text{Vücut ağırlığı (gr)}}{\text{enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (MBq)}}$

1 gr vücut ağırlığı=1 mL olarak kabul edildiğinde; ölçülen SUV, SUV_{bw} olarak tanımlanır [bw: body weight

(vücut ağırlığı)]. SUV değeri, enjekte edilen radyoaktif madde vücutta homojen bir şekilde dağılmışsa, radyoaktif madde miktarı ve vücut ağırlığından bağımsız olacak şekilde 1 olmalıdır. Bununla birlikte PET uygulamalarında en sık kullanılan radyofarmasötik olan FDG vücutta eşit olarak dağılmaz. Örneğin; özellikle açlıkta çok az FDG yağ dokusuna gider ve bu dokularda düşük SUV değeri (<1) saptanır. Her ne kadar SUV formülü vücut ağırlığına göre ayarlama yapsa da, SUV vücut kitlesi ve boyutundan bağımsız değildir. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV değeri artmaktadır (13). Vücut ağırlığı yerine, vücut yüzeyine göre SUV_{bsa} (body surface area) ve yağsız vücut kitlesine göre SUV_{lbn} (lean body mass-SUL) değerleri de hesaplanabilmektedir (2,14). PERCIST kriterlerinde bir lezyonun değerlendirilebilir olması için karaciğer SUL değeri $1,5 \pm SD$ olması gerekir (5). Gürültüden ve vücut ağırlığı değişikliklerinden en az etkilenen parametre olmasından dolayı SUL, özellikle obez hastalarda ve kilo kaybı fazla görülen hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde tercih edilmektedir (15).

Tümöral dokularda glikoz metabolizması artmış olduğundan, buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artış gösterir. ROI içindeki maksimum piksel aktivite değeri SUV_{maks} , klinik pratikte en çok kullanılan parametredir (1). Ayrıca tümör çevresinden çizilen ROI içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtan ortalama SUV değeri (SUV_{ort}), tümörün en yüksek aktiviteye sahip bölgesinde 1 cm^3 hacimde ölçülen ortalama piksel aktivitesini yansıtan SUV_{pik} , maksimum piksel değerinin %41 veya %50'sine dayalı üç boyutlu izokontur çizilerek belirlenen metabolik tümör volümü (MTV) ve MTV ile SUV_{ort} değerlerinden elde edilen total lezyon glikolizisi yansıtan total lezyon glikolizi gibi kantitatif parametreler de hesaplanabilmektedir (16).

Uygulanacak F-18 FDG miktarı kullanılan PET/BT cihazı, hasta ağırlığı ve çekim prosedürlerine göre ayarlanmalıdır. Atenüasyondan kaynaklanan düşük sinyal/gürültü oranına engel olabilecek ve yeterli kalitede görüntü elde edilebilecek minimum aktivite miktarını belirleyebilmek amacıyla çeşitli öneriler sunulmuştur (14,16). Vücut ağırlığına göre artırılan aktivite miktarı uygulaması (maksimum 530 MBq önerilir) veya yatak başına çekim süresinin uzatılması gibi yöntemlerle ideal aktivite miktarı bulunmalıdır. Fakat vücut ağırlığı >90 kg olması durumunda aktivite miktarı artırımı yerine yatak başına çekim süresinin uzatılması ve kantitatif parametre olarak SUV yerine SUL değeri kullanılması önerilmiştir (17). Farklı merkezlerde yapılan PET/BT görüntülerini

karşılaştırırken gürültü ve filtreleme işlemlerinden daha az etkilenen SUV_{pik} değerinin kullanılması da tercih edilebilir (18). Düşük FDG tutulumu olan lezyonların takibinin SUV değeri üzerinden yapılması doğru olmayabilir. Bu gibi durumlarda FDG metabolizma hızının ölçülmesi yararlı olabilir (19).

Kantitatif PET/BT çalışmalarında en çok kullanılan parametre olan SUV değeri teknik, fiziksel ve biyolojik faktörlerden etkilenir (20).

Teknik Faktörler:

- **Kalite Kontrol Testleri:** Doz kalibratörü, PET tarayıcıları ve kuyu sayacının kalibrasyonları kılavuzlarda belirtildiği şekilde düzenli olarak yapılmalıdır. PET/BT sistemi ve doz kalibratörünün saatleri senkronize olmalıdır (21,22).

- **Bozunum (Decay) Düzeltme:** Kullanılan radyofarmasötüğün kalibrasyon zamanı ve enjeksiyon zamanı ile çekim zamanı arasında bozunum (decay) düzeltmesi yapılmalıdır. Enjeksiyon saati ve kalibrasyon zamanı arasında yanlış zaman aralığı kullanıldığı takdirde bozunma düzeltmesi yapılırken hata meydana gelebilir (20).

- **Aktivite Miktarı:** Enjeksiyon şırıngası veya uygulama setinde kalan aktivite miktarı ve paravenöz uygulamalar nedeniyle, uygulanan aktivitenin miktarında azalma ortaya çıkabilir. Hastaya ne kadar miktarda aktivite uygulandığı net olarak bilinmeli, enjektörde veya uygulama setinde kalan aktivite miktarı kontrol edilmelidir (20).

Biyolojik (veya Fizyolojik) Faktörler:

- **Plazma Glikoz Düzeyleri ve Diyabetli Hastalar:** Yükselen plazma glikoz seviyeleri, F-18 FDG'nin tutulumunun azalmasına ve dolayısıyla da düşük SUV ölçümüne neden olur (23,24). Tüm PET/BT taramalarında F-18 FDG enjeksiyonundan önce 4-6 saat açlık ve 4-7 mmol/L (72-126 mg/dL) kan glikoz düzeyi sağlanmaya çalışılmalıdır (25). Ancak bu plazma glikoz seviyelerinin diyabetli hastalarda elde edilmesi zor olabilir. İnsülin tümör dışındaki hücrelerde glikoz tutulumuna sebep olacağı için radyofarmasötik enjeksiyonu sırasında hem glikoz hem de insülin düzeylerinin düşük olması istenilmektedir. Diyabetik hastalarda görülen kronik hiperglisemi tümöral radyoaktivite tutulumunu minimal etkilerken, insülinin neden olduğu hipoglisemide artan kas aktivitesi ve tümöral tutulumun azlığı nedeniyle lezyon tanımlanması güçleşebilir ve SUV değerleri etkilenir (26). Yani kan şekerini düşürmek amacıyla insülin verilmemelidir. Diyabetik hastalarda tercihen

bir gece öncesinde orta etkili insülin formları ya da görüntüleme günü sabahı hızlı ya da kısa etkili insülin formları kullanılmalı ve F-18 FDG enjeksiyonu 4-6 saat sonra yapılmalıdır (1,2). Hastanın hidrasyon eşliğinde yürütülmesi de, çok yüksek olmayan glikoz düzeylerinin düşürülmesi için önerilmektedir (2). F-18 FDG PET/BT görüntüleme çalışmaları arasındaki değişken plazma glikoz seviyeleri, suni SUV değişikliklerine neden olup takip değerlendirmelerini etkileyecektir.

- **Tutulum (Uptake) Süresi:** Görüntüde iyi bir lezyon/ zemin aktivite oranı sağlamak amacıyla, radyoaktivitenin uygulama zamanı ile çekim zamanı arasında en az 60 dk olmalıdır. Görüntülemenin 90-120 dk'ye kadar yapılabileceği belirtilmekle birlikte standardizasyon için 75 dk'yi geçmemesi gerektiği söylenmektedir (27). Cheebsumon ve ark. (28) yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası aynı tutulum süresi beklenerek ölçülen SUV değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası aralarında 10 dakikalık tutulum süresi bekleme farkı olan çekimlerdeki yani farklı bekleme süresi olan çekimlerdeki SUV değerlerini karşılaştırmışlar ve iki çekim arası farklı bekleme süresi olan çalışmada SUV değerlerindeki değişim yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bu nedenle aktivite uygulama ve çekim zamanı arasında farklılık olan çalışmalarda SUV değerlerinin tedavi yanıtını değerlendirmede güvenilirliği tartışmalıdır.

- **Hasta Hareketi ve Solunum Artefaktı:** Hasta hareketine ve solunum hareketine bağlı olarak PET emisyon tarama görüntüleri ile BT görüntülerinin çakışmaması durumunda görüntü artefaktları, lezyonun konumunun yanlış belirlenmesi ve atenüasyon düzeltme hataları oluşur (29). Bunların sonucu olarak SUV değerleri daha düşük ya da yüksek olarak ölçülebilir. Örneğin karaciğerin üst lobu ve diyafragmaya yakın lezyonlarda, yaklaşık 10 mm veya daha fazla hareket özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV değerinde %20 değişikliğe neden olabilir. Böyle durumlarda atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntüleri de incelemek gerekir (30). Solunum tetikleme (gating) kayıt yapabilen dört boyutlu PET/BT protokolleri, hareketli organlar ve lezyonlar için uzaysal uyumu artırabilirler fakat uzun çekim ve işleme süreleri veya farklı protokoller gerekmektedir (31,32).

- **Çekim Öncesi Hasta Şartları:** Stres, soğuk gibi kötü bekleme koşulları, kas veya kahverengi yağ dokusu tutulumuna neden olarak tümör dışı dokularda F-18 FDG tutulumunu artıracığı için SUV ölçümlerini etkileyebilir (26). PET görüntülerinde kahverengi yağ dokusu supraklavikular, servikal, paravertebral, aksilla,

mediasten, interkostal alanlar ve üst batında anatomik karşılığı olmayan aktivite tutulumları şeklinde görülebilir ve bu bölgelerde gözlenen SUV malign lezyonlardaki gibi geçen zamanla birlikte artış gösterebilir. Bu nedenle bu gibi durumlarda benign/malign lezyon ayırımında geç görüntüleme değil BT ve füzyon PET/BT görüntüleri ile karşılaştırma önerilmektedir (33).

- **Enflamatuvar/Enfeksiyöz Prosesler:** Tümör çevresindeki ROI alanına giren enfeksiyöz/enflamatuvar prosesler daha yüksek SUV ölçümlerine neden olabilir (34). Ayrıca vücudun diğer yerlerindeki fizyolojik F-18 FDG tutulum yerleri (barsak, kemik iliği, tiroid, kalp kası vb.) ile yüksek aktivite tutulumu gösterebilecek benign lezyonlar (kırık hatları, eklem hastalıkları, benign tümörler vb.) açısından dikkatli olunmalı ve yorumlama hatalarından kaçınılmalıdır (26).

Fiziksel Faktörler:

- **PET Tarayıcı Parametreleri:** Günümüzde kullanılan PET tarayıcılarının çoğunda foton algılama amacıyla sintilasyon dedektörleri kullanılmaktadır. En yüksek duyarlılık ve doğruluğa ulaşmak için, fotonun dedektörden geçerken yaydığı enerjinin tamamının algılanıp ölçülmesi gerekse de pratikte bu mümkün olmamaktadır. PET veya PET/BT tarayıcılarının performans testleri, Ulusal Elektrik Üreticileri Derneği NU 2 standartlarına göre yapılmaktadır (35). Fakat yine de merkezler arasında hasta hazırlama prosedürleri, yatak pozisyonu başına süre, yatak pozisyonları arasındaki örtüşme yüzdesi, çekim modu (2D veya 3D), işleme, görüntü yeniden yapılandırma algoritmaları, lezyon boyutuna bağlı olarak parsiyel volüm etkisi ve veri analiz yöntemlerini içeren bir takım teknik faktörlerden dolayı SUV ölçümlerinde farklılıklar görülebilmektedir (17,36). Düşük sinyal/gürültü oranı SUV değerinin daha yüksek ölçülmesine yol açabilmektedir.

Yatak başına çekim süresi ve yatak pozisyonları arasındaki örtüşme yüzdesi de görüntü kalitesini ve kantitasyonunu etkilemektedir. Özellikle kilolu hastalarda uygulanan radyofarmasötik miktarının artırılması yerine, yatak başına çekim süresinin uzatılması önerilmektedir. Eğer her yatak pozisyonu için işlem süresi ayrı ayrı ayarlanabilir ise toraks ve abdomen dışında kalan alanlarda atenüasyon az olacağı için bu alanlarda hareket hızının artırılacağı de akılda tutulmalıdır.

- **Görüntü Yeniden Yapılandırma Parametreleri:** Görüntülerin yeniden yapılandırma (rekonstrüksiyon) parametrelerindeki değişiklikler, OSEM'de iterasyon ve alt küme sayılarındaki farklılıklar, matriks boyutu, zoom

faktörü ve filtre seçimi SUV sonuçlarını değiştirebilir. Aynı lezyonun farklı OSEM algoritması kullanılarak değerlendirilmesinde, 2 iterasyon 8 alt küme, 128x128 matriks boyutu ile yaklaşık 11 mm çözünürlük sağlayarak lezyon volümü 4,5 mL ve SUV değeri 3,3 olarak hesaplanırken; 4 iterasyon 16 alt küme, 256x256 matriks boyutu ile yaklaşık 7 mm çözünürlük sağlanarak lezyon volümü 1,5 mL ve SUV değeri 5,5 olarak hesaplanmıştır (20).

Bütün sistem parametreleri optimize ve standardize edilse bile SUV halen en fazla, parsiyel volüm etkisinden (PVE) dolayı lezyon boyutundan etkilenmektedir (37,38). PVE, en belirgin olarak küçük, ince ve düzensiz sınırlı lezyonlarda görülür. Lezyon boyutunun uzaysal çözünürlüğün iki katından daha az olduğu durumlarda parsiyel volüm etkisi daha belirgin olarak görülür. Ayrıca düşük rezolüsyon da, parsiyel volüm etkisini artırır ve SUV değerini düşürür. PVE sistem rezolüsyonu ve kesit kalınlığından en çok etkilenen durumdur (39). Her ne kadar kantitasyonda, düzeltme faktörleri (kurtarma katsayıları/recovery coefficients), yani bir lezyondaki ölçülen aktivite değerinin gerçek aktivite değerine oranı, kullanılsa da komşu bölgelerden gelen radyoaktivite sayımları, görüntü kontrastını azaltarak küçük lezyonların anatomik lokalizasyonlarının belirlenmesi ve SUV değerlerinin hesaplanmasını karmaşık hale getirir. Miller ve ark. (40) kurtarma katsayısının lezyonun kesitsel pozisyonu ile da değiştiğini bulmuşlar ve tam bir düzeltme yapıldığından emin olunamayacağını söylemişlerdir. Örneğin 1 cm kesit kalınlığı olan bir görüntüleme sırasında tümörün tepe noktasındaki kesitte sadece 5 mm'lik bir kısmı kesite girmişse buradaki PVE farklı olacaktır.

Görüntü rekonstrüksiyonu sırasında gerçekleştirilen işlemlerden dolayı ve sonlu uzaysal çözünürlüğün bir sonucu olarak, küçük bir kaynaktan gelen radyoaktivite, boyut olarak daha büyük fakat daha sönük bir kaynak olarak görülür ve SUV değeri olduğundan düşük hesaplanır. Yani gerçek kaynağın bir miktar dışında da radyoaktivite görülür. Ayrıca özellikle düzensiz sınırları olan lezyonlarda voksellerin konturlarının gerçek lezyonun konturları ile eşleşmemesi ve bu nedenle voksellerin farklı dokular içermesi, yani "Doku Fraksiyonu Etkisi" ile de PVE ve SUV değeri değişkenlikleri görülebilmektedir. PVE oluşumunda hem tümörün içindeki aktivitenin çevreye yayılması (dışa dökülme-spill out) hem de çevre dokulardaki aktivitenin tümör dokusuna yayılması (içer dökülme-spill in) söz konusudur. Çoğu zaman bu yayılımın derecesi tahmin edilemez. Örneğin nekrotik merkezi olan tümörlerde daha az

nekrotik kısım görülebilirken, tümörün canlı kısımlarının radyoaktivite konsantrasyonu yani SUV değeri de daha düşük görülebilmektedir. Benzer şekilde akciğer tümörlerinde spill in etkisi daha az görülürken, karaciğer tümörlerinde daha fazla görülecek ve aynı boyut, şekil ve tutulum düzeyi gösterecek bile akciğerdeki lezyonda daha düşük SUV değeri görülecektir. Tedavi takibinde tümörün küçülen boyutu ve kemoradyoterapiye bağlı arka/çevre plan dokularındaki aktivite tutulum değerlerindeki değişiklikler de SUV değerlerinin doğru bir şekilde ölçülmesini güçleştirebilir. Arka plan aktivitesi yokluğunda tümör dokusu etrafına çizilecek ilgi alanı ile PVE etkisi minimuma indirilebilir. Günümüzde soğuk zeminlerde çeşitli boyutlarda sıcak odaklar içeren fantomlar ve sayım kurtarma modelleri yardımıyla daha doğru düzeltme faktörleri yani kurtarma katsayılarının (recovery coefficients) belirlenmesi ve PVE etkisinin minimuma indirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir (41,42).

- **ROI:** ROI boyutu, şekli ve yerleştirildiği alan önemlidir. Görsel olarak belirlenen boyutta ROI, sabit boyut olarak 15 mm çaplı dairesel çizimle oluşturulan ROI, maksimum piksel aktivitesinin belirli bir yüzdesi alınarak oluşturulan izokontur volümetrik ROI gibi ilgi alanı belirleme için iki veya üç boyutlu değişik çizim önerileri ortaya atılmıştır (36,43). Bu belirlemelere göre de değişik SUV değerleri elde edilebilmektedir. Hedef lezyonun çevresindeki dokuların ilgi alanına dahil edilmesi ortalama sayımı yani SUV_{ort} değerini etkileyecektir. Tavsiye edilen ve en çok kullanılan SUV değeri, maksimum aktivitenin görüldüğü pikseldeki sayım yani SUV_{maks} değeridir. Fakat yukarıda tartışıldığı üzere diğer SUV parametrelerinin de tercih edildiği durumlar mevcuttur.

- **SUV için Normalizasyon Faktörü:** SUV değeri hesaplamada kullanılan formülde vücut ağırlığı, vücut yüzeyi veya yağsız vücut kitlesi parametrelerinden hangisinin kullanıldığı bilinmelidir. Genellikle vücut ağırlığına göre hesaplanan SUV değeri kullanılsa da, farklı sonuçlar doğuracağı için hangi parametreye göre hesaplama yapıldığı önemlidir (5,7).

- **Kan Glikoz Seviyesi Düzeltme Faktörü:** Glikoz düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerleri hesaplanabilse de klinik pratikte kullanımı yaygın değildir ve üstünlüğü de ispatlanamamıştır. Yine de düzeltilmiş SUV değeri hesaplanmasına olanak sağlanabilmesi amacıyla plazma glikoz düzeyleri kaydedilmelidir. Kan şekeri ölçümlerinin kalibre edilmiş ve geçerliliği kanıtlanmış cihazlar yardımıyla ölçülmesi önerilmektedir (44).

- **Atenüasyon Faktörü:** PET/BT çekimlerinde baş-boyun taramaları dışında kolların başın üzerinde olması tavsiye edilmektedir. Ayrıca PET ve BT'nin görüş alanı farklılıklarından doğan kesilme (truncation) artefaktları da görülebilmektedir. Obez hastalarda da vücudun bir kısmı BT'de görüş alanı dışında kalabilmektedir. Bu kısımlardan atenüasyon düzeltmesi elde edilemez ve düşük SUV değeri hesaplanabilir. Bu durumun çözümü için de kesilen kısımları tahmin edebilen rekonstrüksiyon algoritmaları ile düzeltme sağlanmaya çalışılmaktadır (45). BT atenüasyon düzeltmesi sırasında, yüksek atom numaralı baryum/iyot solüsyonları gibi kontrast ajanlar, emisyon görüntülerinde ancak yumuşak dokular kadar etkili olmakla birlikte BT'de atenüasyonun fazla ölçülmesine neden olarak daha yüksek SUV değerlerine sebebiyet verebilirler. Yaklaşık 100 Hounsfield ünitesi (HU) değerindeki kontrast tutulumu SUV değerinde %10 oranında artış ile sonuçlanacaktır (46). Bu nedenle gerekli ise düşük dansiteli oral kontrast ajanlar kullanmaya çalışılmalıdır. İntravenöz kontrast kullanımı durumlarında kontrastlanan organ ve lezyonlarda SUV değerinde artış gözlenebileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu tarzdaki çalışmaların kontrast maddenin üriner ekskresyonu öncesinde başlatılarak kaudo-kraniyal yönde yapılması tavsiye edilmektedir. PET/kontrastsız BT görüntülerinin varsa eğer bağımsız bir kontrastlı BT görüntüleri ile karşılaştırılmasının, artefakt olasılığı olmadan değerlendirme imkanı sunabileceği de dikkate alınmalıdır. Atenüasyon düzeltmesi yapılmış görüntülerde gözlenen şüpheli bir odağın düzeltme yapılmamış görüntülerde gözlenmemesi özellikle periferik yerleşimli lezyonlarda gürültü veya yoğun içerikli kontrast madde olasılığını düşündürür. Ek olarak aktivite artışına neden olabilen metal implantlar ve kalsifiye lezyonların görülmesi durumunda da atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntüleri de incelemek gereklidir. Karaciğer parankiminden hafif yüksek aktivite tutulumu gözlenen fakat anatomik karşılığı olmayan odaklar gözlenmesi durumunda da atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntülerde bu odaklara rastlanmaması gürültüye bağlı artefakt olasılığının yüksek olduğunu düşündürmelidir (47).

Kaynaklar

1. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-354.
2. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:339-357.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
4. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
5. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122-150.
6. Kim JH, Park SH, Yoon SN. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):100-102.
7. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):55-66.
8. Duclos V, Iep A, Gomez L, Goldfarb L, Besson FL. PET Molecular Imaging: A Holistic Review of Current Practice and Emerging Perspectives for Diagnosis, Therapeutic Evaluation and Prognosis in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci* 2021;22:4159.
9. Graham MM, Badawi RD, Wahl RL. Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med* 2011;52:311-317.
10. Lammertsma AA, Hoekstra CJ, Giaccone G, Hoekstra OS. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33 Suppl 1:16-21.
11. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508.
12. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol* 2000;27:643-646.
13. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004;45:1431-1434.
14. Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):17-31.
15. Lasnon C, Desmots C, Quak E, et al. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:985-996.
16. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Quantitative FDG-PET Technical Committee. UPICT oncology FDG-PET CT protocol. Last Accessed Date: 23. 11.2014. Available from: http://qibawiki.rsna.org/index.php?title=FDG-PET_tech_ctte

17. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;45:1519-1527.
18. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med* 2012;53:1041-1047.
19. Doot RK, Dunnwald LK, Schubert EK, et al. Dynamic and static approaches to quantifying 18F-FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF. *J Nucl Med* 2007;48:920-925.
20. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:11-20.
21. Geworski L, Knoop BO, de Wit M, Ivancević V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *J Nucl Med* 2002;43:635-639.
22. Hacıosmanoğlu T, Demir M, Toklu T, et al. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Sistemlerinin Kalite Kontrolü ve Kabul Testleri. *Nucl Med Semin* 2020;6:51-70.
23. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med* 1993;34:1-6.
24. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 1998;39:1030-1033.
25. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006;47:885-895.
26. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1363-1378.
27. Boellaard R. Need for standardization of 18F-FDG PET/CT for treatment response assessments. *J Nucl Med* 2011;52 Suppl 2:93-100.
28. Cheebsumon P, Velasquez LM, Hoekstra CJ, et al. Measuring response to therapy using FDG PET: semi-quantitative and full kinetic analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:832-842.
29. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004;45:1287-1292.
30. Hamill JJ, Bosmans G, Dekker A. Respiratory-gated CT as a tool for the simulation of breathing artifacts in PET and PET/CT. *Med Phys* 2008;35:576-585.
31. Crivellaro C, Guerra L. Respiratory Gating and the Performance of PET/CT in Pulmonary Lesions. *Curr Radiopharm* 2020;13:218-227.
32. Klén R, Teuho J, Nojonen T, et al. Estimation of optimal number of gates in dual gated 18F-FDG cardiac PET. *Sci Rep* 2020;10:19362.
33. Alkhalwaleh K, Alavi A. Quantitative assessment of FDG uptake in brown fat using standardized uptake value and dual-time-point scanning. *Clin Nucl Med* 2008;33:663-667.
34. Gorospe L, Raman S, Echeveste J, Avril N, Herrero Y, Herna Ndez S. Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005;26:671-687.
35. Rosslyn, VA. National Electrical Manufacturers Association (NEMA), Standards Publication NU 2-2012, Performance Measurements of Positron Emission Tomographs 2012.
36. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:392-404.
37. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-1839.
38. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48:932-945.
39. Cysouw MCF, Kramer GM, Schoonmade LJ, Boellaard R, de Vet HCW, Hoekstra OS. Impact of partial-volume correction in oncological PET studies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2105-2116.
40. Miller TR, Wallis JW, Grothe RA Jr. Design and use of PET tomographs: the effect of slice spacing. *J Nucl Med* 1990;31:1732-1739.
41. Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, Thomas BA, Hutton BF. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol* 2012;57:119-159.
42. Cysouw MCF, Golla SVS, Frings V, et al. Partial-volume correction in dynamic PET-CT: effect on tumor kinetic parameter estimation and validation of simplified metrics. *EJNMMI Res* 2019;9:12.
43. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;45:1519-1527.
44. Lammertsma AA, Hoekstra CJ, Giaccione G, Hoekstra OS. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33 Suppl 1:16-21.
45. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25:2046-2053.
46. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;33:166-179.
47. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510-515.