



# F-18 NaF PET Görüntüleme: Kanıtlar Eşliğinde Kime, Ne Zaman?

## F-18 NaF PET Imaging: With Evidence to Whom, When?

© Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Kemik hastalıkları, nükleer tıpta standart olarak Teknesyum-99 Metilen di Fosfonat (Tc-99m MDP) ile görüntülenmektedir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) cihazlarının tüm dünyada yaygınlık kazanması ile, F-18 NaF'nin bu amaçla kullanımı gündeme gelmiştir. Tc-99m MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisi; kabul edilebilir duyarlılık ve doğruluk oranları, F-18 NaF PET/BT'ye göre daha düşük tüm vücut radyasyon dozu, daha kolay elde edilebilir ve ucuz olması nedeniyle halen pek çok benign ve malign kemik hastalığında yerleşik bir metot olarak kullanılmaktadır. Buna karşın yüksek duyarlılık ve özgüllüğüyle F-18 NaF PET/BT; erken tanının sağkalım veya tedavi planlamasında kritik öneme sahip olduğu, tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi gereken veya Tc-99m MDP ile net benign-malign ayrımının yapılamadığı bazı durumlar için saklanmalıdır.

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

### Abstract

Bone diseases are monitored with Technetium-99 Methylene di Phosphonate (Tc-99m MDP) as a standard in nuclear medicine. With the prevalence of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) devices all over the world, the use of F-18 NaF for this purpose has come to the fore. Whole body bone scintigraphy with Tc-99m MDP is still used as an established method in many benign and malignant bone diseases because of its acceptable sensitivity and accuracy rates, lower whole body radiation dose than F-18 NaF PET/CT, easier to obtain and cheaper. On the other hand, with its high sensitivity and specificity, F-18 NaF PET/CT should be reserved for some situations where early diagnosis is critical in survival or treatment planning, treatment response needs to be evaluated in the early period, or where a clear distinction between benign and malignant cannot be made with the Tc-99m MDP method.

**Keywords:** F-18 NaF PET/CT, bone, diagnosis, Tc-99m MDP whole body bone scintigraphy, F-18 FDG PET/CT

### Giriş

Flor-18 ile işaretli sodyum florür (F-18 NaF), ilk olarak 1962 yılında Blau ve ark. (1) tarafından bir kemik görüntüleme ajanı olarak tanıtılmış, Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration - FDA*) tarafından 1972 yılında ruhsatlandırılmıştır. Ancak 1970'lerde Molibden-99'un yıkılım ürünü olan Teknesyum-99m (Tc-99m)'in Mo-99/Tc-99m jeneratörler sayesinde kolayca ve daha ucuz yoldan sağlanabilmesi ve ayrıca Flor-18'in bir pozitron yayıcı olarak oluşturduğu 511 keV'lik gama ışınlarının gama kameralarla kaliteli bir

şekilde görüntülenememesi nedeniyle popülaritesini kaybetmiş, yerini daha optimal görüntülemeye imkan veren Tc-99m ile işaretli Metilen di Fosfonata (Tc-99m MDP) bırakmıştır. Böylece ruhsat sahibi firma F-18 NaF'a olan ticari ilgisini kaybederek ruhsatını iptal ettirmiştir. FDA, 2000 yılında bu ruhsat iptalinin güvenlik ve etkinlik nedenleriyle yapılmadığını duyurmuştur (2). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile elde edilen yüksek rezolüsyon ve duyarlılık ile konvansiyonel gamma kameralarla sağlanan planar ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) incelemelere göre çok

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 532 666 73 13 E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi, 1990'larda PET cihazlarının yaygınlık kazanması ve ayrıca Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin temininde aksamalar olması gibi nedenlerle F-18 NaF, yeniden ilgi görmeye başlamış, tüm dünyada kullanımı yaygınlaşmıştır. Şubat 2011'de bu radyofarmasötik FDA tarafından tekrar onaylanmış ve ABD'de bazı hasta gruplarında F-18 NaF kemik PET, geri ödeme kapsamına alınmıştır (3). İlerleyen yıllarda ise çeşitli klinik araştırmaların F-18 NaF PET'in sağkalım, palyatif veya küratif bakım kalitesine etkisi olduğunu gösterememesi üzerine geri ödemedi çıkarılmıştır (4). Ülkemizde 2011'de ruhsatlanmış olup, kemik sintigrafisi ile gösterilemeyen yüksek şüpheli hastalarda durum bildirir heyet raporu ile geri ödeme kapsamındadır. Bu derlemede F-18 NaF PET/BT'nin hangi hastalarda hangi endikasyonlarda kullanımının uygun olacağı kanıtlar eşliğinde tartışılmıştır.

### **F-18 NaF'nin Farmakokinetik Özellikleri, Tutulum Mekanizması ve Fizyolojik Tutulum Alanları**

Moleküler yapısının küçük, proteinlere bağlanmasının ihmal edilebilir düzeyde olması nedeniyle intravenöz enjeksiyon sonrası kan dolaşımından hızla temizlenerek kemik dokusunun ekstraselüler matriksine diffüzyonla geçer. F-18 flor iyonları ekstraselüler sıvıdan kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinin yapısına hidroksil gruplarının değişimi sayesinde kemoabsorbsiyon ile yerleşerek floroapatit kristallerini oluşturur. İskelet sisteminde kan akımının ve osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde F-18 NaF tutulumu da artar (5).

F-18 flor iyonları iskelet sisteminde dengeli dağılım göstermekle birlikte, aksiyel iskelette ve eklem bölgelerinde, appendiküler iskelet ve uzun kemiklerin shaft kısımlarına kıyasla kısmen daha yüksek oranda tutulur. Çocuk ve adölesanlarda büyüme plaklarında fizyolojik olarak tutulumu artmıştır. Bu radyofarmasötiğin temel ekskresyon yolu üriner sistem olduğundan böbrekler, ureterler ve mesane de görünür hale gelir (6).

### **F-18 NaF PET/BT'nin Metastatik Kemik Hastalıklarının Görüntülemesindeki Yeri**

#### **Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi ile Karşılaştırma**

Literatürde mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu meme, prostat ve akciğer kanseri gibi toplumda nispeten sık görülen ve kemik metastazı sıklığının hastalık seyrinde yüksek oranda görüldüğü tanılarını içermektedir.

Çok sayıda çalışmanın sonuçlarının dahil edildiği bir meta-analizde hasta bazında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %98, lezyon bazında ise sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur. Tanısal üstünlüğüne rağmen aynı çalışmada, efektif radyasyon dozu ve maliyet açısından kıyaslandığında F-18 NaF PET'in daha dezavantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (7). Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında F-18 NaF'nin hem litik hem de blastik lezyonlarda tutulum gösteriyor olması, PET görüntüleme teknolojisinin yüksek rezolüsyonu ve kesitsel görüntüleme avantajı sayesinde daha küçük lezyonların kolaylıkla saptanabilmesi, daha kısa sürede daha iyi hedef aktivitesi/geri plan aktivitesinin sağlanabilmesi ve kemik iliği tutulumunun daha doğru değerlendirilebilmesi gibi nedenlerle F-18 NaF PET'in standart kemik sintigrafisine göre daha duyarlı bir tanı yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır (8,9,10,11,12). Örneğin, akciğer kanseri hastalarında küçük vertebra metastazlarının gösterilmesinde planar kemik sintigrafisi 6 hastada, SPECT 1 hastada yanlış negatif sonuç verirken, F-18 NaF PET vertebra metastazı bulunan 12 hastanın tümünde pozitif bulunmuştur (13). Ayrıca hem litik hem de blastik metastazlarda F-18 NaF tutulumu olduğu da gösterilmiştir (14).

Planar tüm vücut kemik sintigrafisine ek olarak SPECT çalışması yapıldığında duyarlılığın yanında özgüllüğün de belirgin olarak yükseldiği bilinmektedir. Hatta, BT ile hibrit görüntüleme yapılmadığı takdirde, F-18 NaF PET'in özgüllüğü Tc-99m MDP SPECT'e göre daha düşük bulunmuştur. Yüksek duyarlılığı ile gösterdiği çok sayıda benign lezyon F-18 NaF PET'in özgüllüğünü düşürmekte, eşlik eden BT ile bu lezyonların natürü ayırt edilebildiğinde ise bu sorun giderilebilmekte ve pozitif prediktif değer ile özgüllüğü %100'e kadar yükselmektedir (15,16). Böylece planar görüntülemeye SPECT ve hatta SPECT/BT eklendiği durumlarda bile F-18 NaF PET'in tanısal değeri yine de kemik sintigrafisine üstün bulunmuştur. Özellikle negatif prediktif değerinin belirgin yüksek oluşu ile normal sınırlarda F-18 NaF PET/BT, kemik metastazlarını güvenli bir şekilde ekarte etmektedir (17,18,19,20).

Meme kanseri tanılı 34 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hasta bazında ve lezyon bazında yapılan analizde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde tanımlanan lezyonların tümünün F-18 NaF PET'te de görünür olduğu, F-18 NaF PET ile lezyon bazında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha çok sayıda lezyon gösterildiği, 3 hastada F-18 NaF ile hastalığın evresinin değiştiği, 4 hastada ise hastaya planlanan tedavi şeklinin değiştiği bildirilmiştir (21). F-18 NaF PET/BT'nin prognostik önemi üzerine yapılan bir çalışmada

28 meme kanseri hastasında bazal maksimum standart tutulum değerleri (*maximum standardized uptake value* -  $SUV_{maks}$ ) ile iskelet sistemine ait komplikasyonların sıklığı, progresyona kadar geçen süre veya genel sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak sistemik tedavi öncesi ve sonrası kemik lezyonlarının  $SUV_{maks}$  değerleri arasındaki fark ( $\Delta SUV_{maks}$ ) genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (22). Her ne kadar kemik metastazı bulunan ve sistemik tedavi alan meme kanseri hastalarının tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin hastaların %39'unda tedavi yöntemini değiştirdiği gösterilmiş olsa da, rutin klinik pratikte bu endikasyonda kullanıma girebilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (23).

Kemik metastazı sıklığı en yüksek tümörlerden biri olan prostat kanserinde de kemik metastazlarının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine üstün olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizde, F-18 NaF PET/BT'nin hasta bazında ve lezyon bazında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 [%95 güven aralığı (GA): 95-99] ve %90 (%95 GA %86-93), %97 (%95 GA 95-98) ve %84 (%95 GA 81-87) olarak hesaplanmıştır (24). Prostat kanseri tanısı ile takip edilen 60 hastanın prospektif değerlendirilmeye alındığı bir başka çalışmada ise yine F-18 NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olduğu ve daha erken dönemde tanı koyabildiği saptanmıştır. Ayrıca, 6 aylık takiplerde lezyonlarda SUV değişikliklerinin serum prostat spesifik antijen (PSA) değişiklikleri ve genel sağkalım ile, bazal taramada F-18 NaF PET/BT'deki lezyon sayısının da sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Yine F-18 NaF PET/BT'de kantitatif değerlendirmenin önemini vurgulayan bir başka çalışma da Ra-223 tedavisi verilen prostat kanseri hastalarında yapılmıştır. Tedavi öncesi F-18 NaF PET/BT çalışması ile tedavi sonrası çalışmaların kıyaslamalı değerlendirmesinde  $SUV_{maks}$  değerlerindeki değişikliklerin PSA yanıtı ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (26). F-18 NaF PET/BT ile birlikte F-18 florokolin PET/BT kombinasyonunun Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile kıyaslandığı birkaç çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmış olup prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarının tanı ve takibinde bu kombine görüntüleme yönteminin klinik uygulama kılavuzlarına, standart kemik sintigrafisi yerine, dahil edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (27,28,29). Ancak radikal prostatektomi yapılan yeni tanı orta-yüksek riskli prostat kanserinde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi negatif olan hastalarda F-18 NaF PET/BT'nin herhangi bir tanısız katkı sağlamadığı da gösterilmiştir

(30). Dolayısıyla prostat kanseri uygulama kılavuzlarında F-18 NaF PET'in yer alabilmesi için daha kuvvetli kanıtlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Daha nadir görülen veya kemik metastazı sıklığı daha az olan diğer tümör gruplarında ise veriler kısıtlıdır. Özellikle litik metastaz yapan tümörlerde öncelikle tercih edilen yöntem F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET/BT olsa da, mikst tipte veya litik metastazla giden bazı tümörlerde de F-18 NaF PET/BT'in Tc-99m MDP'ye ve hatta F-18 FDG PET/BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir (31,32,33). Farklı kanser tipleri ile tanı almış 44 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada F-18 NaF PET hem litik hem de blastik özellikli metastazları %100 tanısız doğrulukla gösterebilirken Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi blastik lezyonların %49,3'ünü, litik lezyonların ise %44,8'ini gösterebilmiştir (34).

Tiroid kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada F-18 NaF PET/BT'nin planar kemik sintigrafisine göre duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiş ancak bir başka çalışmada tiroid kanserlerinin kemik metastazlarının üçte ikisinde F-18 NaF PET/BT'de osteosklerotik kemik reaksiyonu görülmemiştir (35,36). Benzer şekilde çoğunlukla osteolitik metastazlar ile seyreden hepatoselüler kanser hastalarında da F-18 NaF PET/BT'nin doğruluk oranı %95,7 iken, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin ise %75,4 bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Ayrıca bu hasta grubunda F-18 NaF pozitifliğinin sağkalım ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (31). Mesane kanseri tanısı bulunan 48 hastanın dahil edildiği, F-18 NaF PET/BT ile planar Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve SPECT/BT'nin tanısız rolünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, F-18 NaF PET/BT, hastaların %35'inde klinik yaklaşımı değiştirmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk oranları planar Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine belirgin üstün bulunurken, SPECT/BT ile kıyaslandığında bu fark küçülmüştür (sırasıyla F-18 NaF PET/BT için %100,0; %87,09; %80,95; %100,0 ve %91,66'ya karşın SPECT/BT için %88,23%; %74,19; %65,21; %92,0 ve %79,16). 18F-NaF PET/BT'nin maliyeti ve SPECT/BT'nin planar görüntülemeye önemli ölçüde katkı sağladığı gözönünde bulundurularak, yüksek riskli hastalarda SPECT/BT'nin tarama amaçlı kullanımda yeterli olacağı savunulmuştur (37). Literatürde ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin kullanımının yaygınlaşması ile Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin rutin kullanımının önerilmediği, kemik iliğini tutan multipl miyelom gibi hastalıklarda da F-18 NaF PET/BT'nin faydalı olduğu gösterilmiştir (38).

### **Diğer PET Radyofarmasötikleri ile Kıyaslama**

İleri evre meme kanserinde en sık metastaz yeri iskelet sistemidir. F-18 NaF'den farklı olarak canlı tümör hücrelerindeki glukoz metabolizması yolağı üzerinden tutulum gösteren F-18 FDG daha çok litik metastazlarda tutulum gösterir. F-18 FDG PET/BT'nin kemik metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı %62-100, özgüllüğü ise %96-100 arasında değişmektedir (39). Meme kanserinde osteolitik ve osteoplastik metastazlar birlikte bulunabileceğinden her iki radyofarmasötüğün de birbirine tamamlayıcı rolü vardır. Lobuler karsinomlarda daha çok sklerotik metastazlar saptanırken, duktal karsinomlar daha çok litik metastazlar ile seyretme eğilimindedir (40). Litik ve blastik metastazları farklı tutulum mekanizmaları ile gösteren bu iki radyofarmasötüğün aynı seansta birlikte enjekte edildiği PET çalışmalarında F-18 NaF/F-18 FDG PET/BT'nin sensitivitesi Tc-99m MDP kemik sintigrafisine ve tüm vücut manyetik rezonans (MR) görüntülemeye kıyasla belirgin yüksek (%93,6'ya karşın %53,2 ve %85,1) bulunmuş olup, bu durumda meme kanserinde kemik metastazlarının gösterilmesinde en başarılı yöntemin F-18 NaF/F-18 FDG PET/MR olacağı savunulmuştur (41,42).

Akciğer kanserinde F-18 NaF ile F-18 FDG'nin aynı hasta grubunda birebir karşılaştırıldığı bir çalışmada meme kanseri ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup, F-18 FDG osteolitik metastazlarda, F-18 NaF ise daha çok osteoplastik metastazlarda tutulum göstermiştir. Lezyon bazında analizde F-18 FDG, F-18 NaF'ye göre daha çok sayıda lezyon gösterirken hasta bazında analizde F-18 FDG ile gösterilemeyen 4 hastaya ait kemik metastazları F-18 NaF ile gösterilebilmiştir. Her iki PET radyofarmasötüğü de Tc-99m MDP kemik sintigrafisine üstün bulunmuştur (32).

Prostat kanserinde ise F-18 NaF ve F-18 FDG dışında başta Ga-68 ve F-18 ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) türevleri ve F-18 florokolin gibi farklı PET radyofarmasötikleri de görüntüleme kullanılmaktadır. Bu radyofarmasötiklerin farklı yollar üzerinden tutulum gösteriyor olması, prostat kanseri metastazlarındaki heterojenite ve farklı fenotipik özellikler nedeniyle, birbirlerine komplementer olarak kullanılabilir. Yakın zamanda yayınlanan bir prospektif çalışmada bir PSMA türevi olan F-18 DCFPyL ve F-18 NaF arasındaki uyumluluk %50, F-18 DCFPyL ve F-18 FDG arasındaki uyumluluk ise ancak %22 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada F-18 NaF, F-18 DCFPyL'ye göre daha fazla sayıda lezyon göstermiştir (43).

Son yıllarda prostat kanseri görüntülemesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle tanı ve takiplerde kullanımı yaygınlaşan Ga-68 PSMA, F-18 florokolin ve F-18 NaF'nin kıyaslandığı bir meta-analizde, Ga-68 PSMA'nın prostat kanserinin kemik metastazlarının değerlendirilmesinde hasta bazında duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek radyofarmasötik olduğu saptanmıştır. Ancak F-18 NaF'nin duyarlılığı, F-18 florokoline, belirgin olarak üstün bulunmuştur. Lezyon bazında analizde ise F-18 NaF'nin duyarlılığı en yüksek radyofarmasötik olduğu saptanmıştır (44).

F-18 NaF ile F-18 FDG'nin kıyaslandığı diğer çalışmalar ise büyük oranda baş-boyun kanserleri üzerinedir. Yüksek riskli 80 hastanın dahil edildiği bir çalışmada lezyon bazında analizde F-18 NaF'nin duyarlılığının F-18 FDG'den fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (%69,4'e karşın %57,1; p=0,126). Hasta bazında analizde ise F-18 NaF'nin yanlış negatif olduğu 1 hasta haricinde bulguların aynı olduğu saptanmıştır (45). Nazofarenks kanserinde kemik metastazının ve kafa tabanı invazyonunun değerlendirilmesinde her iki modalitenin kıyaslandığı bir retrospektif çalışmada F-18 NaF'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranı ile pozitif ve negatif prediktif değeri, F-18 FDG'den yüksek bulunmuştur (kafa tabanı invazyonu için %100,0; %94,7; %97,8; %96,3 ve %100,0'e karşın %65,4; %100,0 %80,0; %100,0 ve %67,9). Genel olarak kemik metastazlarının gösterilmesinde ise duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %98,3 ve %65,7'e karşın %42,9 ve %97,1 olarak hesaplanmıştır (46).

### **F-18 NaF PET/BT'nin Primer Kemik Malignitelerinin Görüntülemesindeki Yeri**

F-18 NaF PET/BT'nin primer osteosarkomda ve osteoplastik metastazlarında pozitif olduğunun gösterildiği çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak yürütülen çalışmalar sınırlı sayıda olup, Tc-99m MDP, F-18 NaF PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, F-18 NaF'nin diğer iki radyofarmasötikle negatif olan bazı lezyonlarda pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (47,48,49). Hastalık yaygınlığının belirlenmesinin yanında, hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de F-18 NaF PET/BT'nin kantitatif olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür (50,51,52).

### **F-18 NaF PET/BT'nin Benign Kemik Hastalıklarının Görüntülemesindeki Yeri**

F-18 NaF'nin, osteoplast aktivitesi ve buna bağlı olarak osteoplast aktivitesini etkileyen benign kemik

hastalıklarına bağlı patolojik değişikliklerin erken tanı ve takibinde ümit vadeden bir radyofarmasötik olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu hastalıklar, metabolik, otoimmün-enflamatuvar ve artropatiler gibi çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Teorik olarak Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin olarak kullanıldığı tüm endikasyonlarda F-18 NaF PET'in de yeri vardır (53). Ancak burada çalışmaların büyük çoğunluğunu oluşturan metabolik kemik hastalıkları, özellikle osteoporoz ve enflamatuvar artritler üzerine olan veriler, incelenecektir. Bahsedilen tüm çalışmalar deneysel nitelikte olup, benign endikasyonlarda da, iskelet sisteminin malign hastalıkları gibi, rutin pratikte F-18 NaF'nin Tc-99m MDP'nin yerine geçebilmesi için, çok daha büyük serilerde tanısal üstünlüğünün ve faydasının, risklerinden ve dezavantajlarından (radyasyon maruziyeti, maliyet gibi) fazla olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.

## Metabolik Kemik Hastalıkları

### Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğu (KMD) ölçümünde altın standart X-ray absorpsiyometri (DXA) olmakla birlikte, bu yöntemin kemiğin mikroyapılanmasını görüntüleyemeyecek kadar düşük rezolüsyonu olması, üç boyutlu değerlendirme yapılamaması ve kortikal-trabeküler kemik ayrımının mümkün olmaması gibi dezavantajları vardır (54,55). F-18 NaF PET/BT, moleküler düzeyde değişiklikleri yakalayabilecek duyarlılığa ve yüksek rezolüsyona sahip bir görüntüleme modalitesi olduğundan, osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarının erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Postmenapozal osteoporoz değerlendirilmesi amacıyla 72 kadın hastada yürütülen bir çalışmada KMD'de ölçülen T skorlarına göre sınıflandırılan hastalarda, osteoporotik değerlere sahip olanlarda osteopenik ve normal grupta olan hastalara göre F-18 NaF'nin kandan lumbal vertebralara klirensinin azaldığı gösterilmiştir. F-18 NaF tutulumunun, osteoporotik hastalarda azalmış ostoblastik fonksiyon ve kemik kanlanması göstergesi olabileceği savunulmuştur (56). Ayrıca F-18 NaF PET'te elde edilen SUV değerlerinin femur boynunda yaşa bağlı gelişen metabolik değişiklikler ile korele olduğu da gösterilmiştir (57). KMD gibi, F-18 NaF'nin osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ve bifosfonat türevi ilaçlara yanıt değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Tedavi sonrası takiplerde bölgesel F-18 NaF tutulumundaki değişikliklerin

serum ALP ve KMD değerlerindeki iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kemik yapım ve yıkımında azalma sağladığından, osteoporoz tedavisi ile F-18 NaF tutulumunda da azalma gözlenmiştir (58). Tersine, teriparatid gibi kemik anabolizan ajanların kullanımında ise F-18 NaF tutulumunda artış saptanmıştır (59). Bu endikasyonla rutin klinik pratikte kullanımı için daha çok sayıda ve geniş hasta serilerinde çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

### Paget's Hastalığı

F-18 NaF'nin iskelet sisteminde tutulumu osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan, F-18 NaF Paget's hastalığının tanı ve takiplerinde kullanılabilmektedir. Kemik sintigrafisinden farklı olarak F-18 NaF PET'te elde edilen kantitatif verilerin hastalık aktivasyonu ve kullanılan tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Özellikle monostatik Paget's hastalığında, kemik yapım ve yıkımını gösteren tüm biyomarkerlar normal düzeylerdeyken F-18 NaF tutulumunun yüksek seviyelerde devam ettiği hastaların bulunmasına dayanarak, F-18 NaF'nin kantitatif değerlerinin tedavi yanıtının takibinde daha duyarlı bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (60).

### Hiperparatiroidi

Literatürde hiperparatiroidiye bağlı metabolik kemik hastalığının, özellikle Brown tümörlerin F-18 NaF PET ile gösterildiğine dair olgu sunumları bulunmaktaysa da rutin klinik pratikte bu amaçla kullanımı yoktur.

### Enflamatuvar Artropatiler

Ankilozan spodilit (AS) ve romatoid artrit (RA) gibi enflamatuvar artritlerde F-18 NaF PET'in ileride sindesmotif veya kemik erozyonu oluşabilecek potansiyel alanları gösterebileceği saptanmıştır. Eşlik eden BT veya MR bulguları içinse böyle bir sonuca ulaşılamamıştır (61,62). AS ve RA hastalarında F-18 NaF PET'teki tutulum alanı sayısı ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu, belirli bir eşik değer üzerinde SUV değerlerine göre sakroileit tanısının konabileceği gösterilmiştir (63,64,65,66). Yine, anti-tümör nekroz faktörü- $\alpha$  veya anti-enflamatuvar tedavi alan hastalarda F-18 NaF PET'te elde edilen SUV gibi semi-kantitatif parametrelerin klinik skorlama sistemlerine göre tedavi yanıtı ile korele olduğu da gösterilmiştir (67,68).

### Sonuç

Tc-99m MDP ile karşılaştırıldığında yüksek rezolüsyon ve daha yüksek duyarlılık ile görüntüleme yapılabilmesi, daha kısa sürede daha iyi hedef aktivitesi/geri plan

aktivitesinin sağlanabilmesi ve ayrıca F-18 FDG ile kıyaslandığında blastik lezyonlarda tutulumunun daha yüksek olması gibi nedenlerle özellikle metastatik kemik hastalığının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET üstün bir ajandır. Osteoporoz ve enflamatuvar artropatiler gibi benign hastalıklarda da kemik mikroapısındaki değişiklikleri erken dönemde tanıyabilmesi, osteoblast aktivitesi ve kan akımını kantitatif olarak değerlendirebilmesi, hastalık yaygınlığının ve tedavi yanıtının başarılı bir şekilde değerlendirilebilmesi gibi nedenlerle, özellikle BT veya MR ile kombine kullanıldığında, iskelet sisteminin görüntülemesinde son derece avantajlı bir tetkiktir. Ancak, yüksek maliyet, siklotron ürünü oluşu nedeniyle nispeten zor ulaşılabılır olması, daha yüksek tüm vücut radyasyon dozu ve genel olarak hasta tanı ve takibinde sağladığı erken tanı ve diğer bilgilerin sağ kalım ve palyatif bakım açısından herhangi bir katkı sağladığının doğrulanamaması gibi nedenlerle Tc-99m MDP yerine rutin kullanımı şu an için önerilmemektedir. Pek çok hastada rutin taramalarda tüm vücut kemik sintigrafisi ve bölgesel SPECT/BT'nin doğruluk oranının kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir. F-18 NaF PET'in yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri nedeniyle, seçilmiş hasta gruplarında kullanılmalıdır. Bunlar, erken tanının sağ kalım veya tedavi planlamasında kritik öneme sahip olduğu, tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesinin gerektiği veya Tc-99m MDP ile net benign-malign ayrımı yapılamayan hastalar gibi özellikli bazı durumlar için saklanmalıdır.

### Kaynaklar

- Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962;3:332-334.
- March 10, 2000. Federal Register 65:12999-13009.
- Eberlein U, Bröer JH, Vandevoorde C, et al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2269-2281.
- Weber DA, Greenberg EJ, Dimich A, et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies. *J Nucl Med* 1969;10:8-17.
- Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, et al. Quantitative studies of bone with the use of F18-Fluoride and Tc99m-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;1:28-49.
- Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, et al. Whole body skeletal imaging with [18F] fluoride ion and PET. *Journal of computer assisted tomography* 1993;17:34-41.
- Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18) F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010;24:523-531.
- Araz M, Aras G, Küçük ÖN. The role of 18F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol* 2015;4:92-97.
- Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans. *The Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:1813-1820.
- Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2012;37:637-643.
- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med* 2001;31:50-61.
- Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine -18-fluoride PET. *J Nucl Med* 1997;38:1970-1976.
- Schirrmeyer H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1800-1804.
- Petrén-Mallmin M, Andréasson I, Ljunggren O, et al. Skeletal metastases from breast cancer: uptake of 18F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol* 1998;27:72-76.
- Piccardo A, Altrinetti V, Bacigalupo L, et al. Detection of metastatic bone lesions in breast cancer patients: fused (18)F-Fluoride-PET/MDCT has higher accuracy than MDCT. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2012;81:2632-2638.
- Kulshrestha RK, Vinjamuri S, England A, et al. The Role of 18F-Sodium Fluoride PET/CT Bone Scans in the Diagnosis of Metastatic Bone Disease from Breast and Prostate Cancer. *J Nucl Med Technol* 2016;44:217-222.
- Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC, et al. <sup>18</sup>F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1730-1736.
- Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of 18F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol* 2013;31:262-269.
- Withofs N, Grayet B, Tancredi T, et al. <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun* 2011;32:168-176.
- Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, et al. Newer PET application with an old tracer: role of 18F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics* 2014;34:1295-1316.
- Schirrmeyer H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:2381-2389.
- Peterson LM, O'Sullivan J, Wu QV, et al. Prospective Study of Serial <sup>18</sup>F-FDG PET and <sup>18</sup>F-Fluoride PET to Predict Time to Skeletal-Related Events, Time to Progression, and Survival

- in Patients with Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:1823-1830.
23. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. 18F-fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2015;56:222-228.
  24. Sheikhbahaei S, Jones KM, Werner RA, et al. <sup>18</sup>F-NaF-PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med* 2019;33:351-361.
  25. Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, et al. Prospective Study Evaluating Na<sup>18</sup>F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:886-892.
  26. Cook G Jr, Parker C, Chua S, et al. 18F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res* 2011;1:4.
  27. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, et al. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34:935-945.
  28. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1501-1506.
  29. Langsteiger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:448-457.
  30. Zacho HD, Jochumsen MR, Langkilde NC, et al. No Added Value of 18F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med* 2019;60:1713-1716.
  31. Yen RF, Chen CY, Cheng MF, et al. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. *Nucl Med Commun* 2010;31:637-645.
  32. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1807-1812.
  33. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:272-278.
  34. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999;40:1623-1629.
  35. Ota N, Kato K, Iwano S, et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. *Br J Radiol* 2014;87:20130444.
  36. Schirrmester H, Buck A, Guhlmann A, et al. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid* 2001;11:677-683.
  37. Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, et al. Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. *Clin Nucl Med* 2013;38:616-621.
  38. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007;37:462-469.
  39. Igaru A, Minamimoto R. Nuclear Medicine Imaging Techniques for Detection of Skeletal Metastases in Breast Cancer. *PET Clin* 2018;13:383-393.
  40. Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, et al. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1666-1673.
  41. Minamimoto R, Loening A, Jamali M, et al. Prospective comparison of 99mTc-MDP scintigraphy, combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT, and whole-body MRI in patients with breast and prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:1862-1868.
  42. Ida SI, Minamimoto R, Taviani V, et al. Imaging patients with breast and prostate cancers using combined 18F NaF/18F FDG and TOF simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 1):755.
  43. Fourquet A, Rosenberg A, Mena E, et al. A comparison of <sup>18</sup>F-DCFPyL, <sup>18</sup>F-NaF and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in a prospective cohort of men with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2021;jnumed.121.262371.
  44. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019;48:1915-1924.
  45. Chan SC, Wang HM, Ng SH, et al. Utility of 18F-fluoride PET/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of bony metastases in heightened-risk head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2012;53:1730-1735.
  46. Zhang Y, Chen Y, Huang Z, et al. Comparison of 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT for detection of skull-base invasion and osseous metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:8271313.
  47. Igaru A, Mittra E, Dick DW, et al. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Mol Imaging Biol* 2012;14:252-259.
  48. Cai L, Chen Y, Huang Z, et al. Incidental Detection of Solitary Hepatic Metastasis by 99mTc-MDP and 18F-NaF PET/CT in

- a Patient With Osteosarcoma of the Tibia. *Clin Nucl Med* 2015;40:759-761.
49. Chou YH, Ko KY, Cheng MF, et al. 18F-NaF PET/CT Images of Cardiac Metastasis From Osteosarcoma. *Clin Nucl Med* 2016;41:708-709.
  50. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, et al. Determination of Skeletal Tumor Burden on 18F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:1507-1512.
  51. Collantes M, Martínez-Vélez N, Zalacain M, et al. Assessment of metabolic patterns and new antitumoral treatment in osteosarcoma xenograft models by [<sup>18</sup>F]FDG and sodium [<sup>18</sup>F] fluoride PET. *BMC Cancer* 2018;18:1193.
  52. Kairemo K, Rohren EM, Anderson PM, et al. Development of sodium fluoride PET response criteria for solid tumours (NAFCIST) in a clinical trial of radium-223 in osteosarcoma: from RECIST to PERCIST to NAFCIST. *ESMO Open* 2019;4:e000439.
  53. Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, et al. (18)F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1767-1777.
  54. Reilly CC, Raynor WY, Hong AL, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis With <sup>18</sup>F-Sodium Fluoride PET: An Unavoidable Path for the Foreseeable Future. *Semin Nucl Med* 2018;48:535-540.
  55. Zhang V, Koa B, Borja AJ, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis with Total-Body <sup>18</sup>F-Sodium Fluoride-PET/CT. *PET Clin* 2020;15:487-496.
  56. Frost ML, Fogelman I, Blake GM, et al. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1797-1804.
  57. Rhodes S, Batzdorf A, Sorci O, et al. Assessment of femoral neck bone metabolism using <sup>18</sup>F-sodium fluoride PET/CT imaging. *Bone* 2020;136:115351.
  58. Frost, ML, Cook, GJ, Blake, GM, et al. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2003;18:2215-2222.
  59. Frost ML, Siddique M, Blake GM, et al. Differential effects of teriparatide on regional bone formation using (18) F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2011;26:1002-1011.
  60. Cook GJ, Blake GM, Marsden PK, et al. Quantification of skeletal kinetic indices in Paget's disease using dynamic 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:854-859.
  61. Park EK, Pak K, Park JH, et al. Baseline increased 18F-fluoride uptake lesions at vertebral corners on positron emission tomography predict new syndesmophyte development in ankylosing spondylitis: a 2-year longitudinal study. *Rheumatol Int* 2017;37:765-773.
  62. Gram SB, Hess S, Ahlquist P, et al. [<sup>18</sup>F]Sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography: a predictor of early rheumatoid arthritis? A case report. *Scand J Rheumatol* 2018;47:425-426.
  63. Strobel K, Fischer DR, Tamborrini G, et al. 18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1760-1765.
  64. Idolazzi L, Salgarello M, Gatti D, et al. 18F-fluoride PET/CT for detection of axial involvement in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Ann Nucl Med* 2016;30:430-434.
  65. Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, et al. (18)F-FDG and (18)F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:180-187.
  66. Jonnakuti VS, Raynor WY, Taratuta E, et al. A novel method to assess subchondral bone formation using [<sup>18</sup>F]NaF-PET in the evaluation of knee degeneration. *Nucl Med Commun* 2018;39:451-456.
  67. Kim K, Son SM, Goh TS, et al. Prediction of Response to Tumor Necrosis Value-alpha Blocker Is Suggested by (18)F-NaF SUVmax But Not by Quantitative Pharmacokinetic Analysis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1352-1358.
  68. Lee SJ, Kim JY, Choi YY, et al. Predictive value of semi-quantitative index from F-18-fluoride PET/CT for treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2020;129:109048.