



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Kasım 2020 Cilt: 6 Sayı: 3 www.nukleertipseminerleri.org



Bölüm Editörü: Prof. Dr. Gülin Uçmak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp
Kliniği, Ankara, Türkiye

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayıt Bilgi

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

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

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir

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

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar
Fuat Hocalar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mevlûde Özlem Akgüney
Mert Can Köse

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing
Specialist
Seher Altundemir

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Project Coordinators
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşah Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Özlem Çelik Küçüçük
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Saliha Tuğçe Evrin

Yayınevi İletişim/Publisher Contact
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Kasım 2020/November 2020

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub** ve **Türk Medline** tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub** and **Türk Medline**.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basmaları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dilbilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsuz, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuz yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar" a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunmayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenilebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekiller metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılacak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Instructions to Authors

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (!). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Books for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editor. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Onkoloji, Radyofarmasi ve Teranostik Çalışma Gruplarının hazırladığı uygulama kılavuzlarının yer aldığını göreceksiniz. Cihaz teknolojisindeki güncel gelişmeler, tanı ve tedavide kullanıma giren yeni radyofarmasötikler Nükleer Tıp'ta yeni uygulama alanları açmıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda mevcut kılavuzların güncellenmeleri, eksik olanların ise literatürümüze kazandırılması amaçlanmıştır.

Kılavuzlar bir konuda bilgi veren, bir şeyin nasıl yapılması gerektiği konusunda tavsiyede bulunan, rehberlik eden, konusunda uzman kişiler tarafından hazırlanan ve literatür ile desteklenmiş el kitaplarıdır. Hazırlanan kılavuzların günlük pratiğimizde meslektaşlarımız için hızlı ve kolay ulaşılabilir bilgi kaynakları olacağı düşüncesindeyiz. Radyofarmasi çalışma grubumuzun hazırladığı "Radyofarmasötik Hazırlanmasında Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamaları", "Majistral Üretilen Radyofarmasötiklerde İyi Radyofarmasi Uygulamaları", "Majistral Üretilen Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü", "İyi Radyofarmasi Uygulamaları için Sıcak Laboratuvar Tasarımı ve Standartları", "İyi Radyofarmasi Uygulamaları: Personel ve Eğitimleri", "Radyofarmasötikler İçin Güncel İyi Üretim Uygulamaları" kılavuzları radyasyondan korunma prensipleri ışığında radyofarmasötiklerin uygun kalite standartlarına göre üretilmesi, kontrol edilmesi ve bunun için gerekli şartların sağlanması konularında detaylı bilgi sunan bir eğitim materyali niteliğindedir. Onkoloji çalışma grubumuzun hazırladığı "Lenfosintigrafi ve Sentinel Lenf Nodu: Malign Melanoma Uygulama Kılavuzu" ile "Meme Kanseri Lenfosintigrafi ve Sentinel Lenf Nodu Uygulama Kılavuzları" sentinel lenf nodu saptama yöntemlerini açıklayarak optimum şartlarda uygulama yapabilmeyi kolaylaştıracaktır. "F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama ve Tedavi Yanıtının Belirlenmesi" kılavuzlarında ise görüntülemenin tanılabilir kalitesinin artırılması ve elde edilen kantitatif bilgilerin standardizasyonunun sağlanmasına odaklanılmıştır. Teranostik çalışma grubumuzun hazırladığı "Prostat Kanseri Ga-68 PSMA PET/BT Uygulama ve Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama" kılavuzları prostat kanserlerinde Ga-68 PSMA görüntülemenin, doğruluğu ve güvenilirliğini artırmaya katkı sağlayacak, ayrıca bu hasta grubunda genel sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip radyonüklit tedavi seçeneğinin kullanılmasında Nükleer Tıp uzmanlarına yardımcı olacaktır. "Nöroendokrin Tümörlerinde Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT Uygulama ve Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi" kılavuzları nöroendokrin tümörlerin tanı ve tedavisinde standardizasyonunu sağlamak amacı ile endikasyonlar ve uygulama tekniği açısından öneriler içermektedir. Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde etkin ve güvenli bir radyonüklit tedavi seçeneği olan "Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Radyomikroküre Tedavisi" ve Kemik metastazlı hastalarda "Ağrı Palyasyonunda Radyonüklit Tedavi Uygulamaları" ile ilgili kılavuzlarda uygun hasta gruplarının belirlenmesi, radyonüklit tedavilerin nasıl yapıldığı, tedavi yanıtları ve yan etkileri konularında bilgi edinmek isteyen meslektaşlarımıza rehberlik edecektir.

Kılavuzların hazırlanması ve yazılması konusunda özveri ile çalışan konuk editörümüz Prof. Dr. Gülin Uçmak ile çalışma grubu başkanları ve grup üyelerine bu projeye zaman ayırdıkları ve uzmanlıklarını yansıtan bir rehber üretmemize yardımcı oldukları için çok teşekkür ederim. Saygılarımla.

Dr. Özlem Özmen
Yardımcı Editör

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Türkiye Nükleer Tıp Derneği Uygulama Kılavuzları

Nükleer Tıp bilim alanımız zaman içinde yeni gelişen teknolojiler, moleküler belirteçler, yeni radyofarmasötikler nedeniyle giderek büyümektedir. SPECT, SPECT/BT ve PET/BT, PET/MR sistemleri ile tanısal doğruluğu artırmak, doğru tedavi ve takip planı oluşturmanın yanı sıra, radyonüklit tedavilerimiz ile kişiye özel, hedefe yönelik, etkinliği yüksek ve olası zararı minimal düzeye indirmek, hasta sağlığına fayda sağlamak ve yakınmaları azaltmak amaçlarımızdandır. Nükleer Tıp, tıbbi yaklaşımlar ile birlikte kullandığımız son teknoloji cihazlar ve radyofarmasötikleri de içerdiğinden, cihazlardan ve radyofarmasötiklerden en yüksek verimin alınabilmesi için standartlara uygun kalite kontrollerin ve üretimlerin yapılması gerekmektedir. Hastaya en etkin ve en az zarar verme ilkesi ile radyoaktivite dozlarının optimum uygulanması, uygulanma şekli ve zamanı da işlemde alacağımız verim için çok önemlidir. Tüm bu işlemlerin uygulayıcıları olan Nükleer Tıp kliniği çalışanlarının, hastaların ve çevrenin radyasyon güvenliği ise temel konularımızdandır.

Tanı ve radyonüklit tedavi uygulamalarımızın en yüksek seviyede başarıya ulaşması için rehberlere ve deneyimlere ihtiyaç vardır. Uluslararası kılavuzların yanı sıra, hekimlere rehber olacak, güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlar bu ihtiyacı karşılamaktadır. Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar bu ihtiyaca cevap vermeyi hedeflemektedir. Alanımıza son yıllarda, hep birlikte deneyimlemeye başladığımız çok sayıda uygulamanın girmesi ve Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma gruplarının daha önce hazırlamış olduğu mevcut kılavuzların güncellenmesi gerekliliği nedeniyle Derneği'mizin Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin bir önceki sayısında ilk güncellemeler yapılmıştır. Rutin çalışmalarımız içinde alanımızın tüm alt başlıklarındaki güncel bilgileri ve kılavuzları takip etmek zaman zaman zor olabilmektedir. Kılavuzların hazırlanma sürecinde amacımız; uluslararası kılavuzlar esas alınarak, güncel literatürlerin ve metaanalizlerin taranması, tüm yöntemlerin gözden geçirilmesi, kanıta dayalı son verilerin elde edilmesi, ülkemizin sağlık uygulamaları, düzenlemeleri ve koşulları da dikkate alınarak, kılavuzun deneyimli uzman grup üyelerinin yorumlarına açılması, önerilerin değerlendirilmesi ve son halinin verilerek Türkiye'ye uygun kılavuzların oluşturulması olmuştur.

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grup üyelerinin özverili çalışmaları sonucu yenilenen ve yeni eklenen kılavuzlardaki bilgiler güncel literatür verileri ve deneyimler ile zenginleştirilmiş ve daha pratik hale getirilmiştir.

Nükleer Tıp Seminerlerinin bu sayısında, *radyofarmasi*, *onkoloji* ve *teranostik* çalışma gruplarının deneyimli üyelerinin yenilediği ve ilk kez hazırladığı kılavuzlar yer almaktadır.

Dünya'da maruz kalınan çok zorlu Covid-19 pandemi sürecinde, yaklaşık bir yıldır sorumluluğunu aldığım bu görevde her an koordinasyon içinde olduğumuz, en önemli eğitim dökümanları içinde yer alan kılavuzların hazırlanmasında gece gündüz çalışarak yoğun emek harcayan çalışma grubu başkanları ve üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunar, kılavuzların klinik pratiğimizde yol gösterici birer bilgi kaynağı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Gülin UÇMAK

TNTD Yönetim Kurulu Üyesi ve Çalışma Grupları Koordinatörü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Radyofarmasötik Hazırlanmasında Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamaları Kılavuzu (PET, TEDAVİ, SPECT)

A Guide to Current Good Radiopharmacy Practices in Radiopharmaceutical Preparation (PET, THERAPY, SPECT)

• Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyofarmasötik ürünler yarı ömürü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler ile işaretlenmiş inorganik bileşikler, organik bileşikler, peptitler, proteinler, monoklonal antikolar ve fragmanlar ve oligonükleotidlerdir. Çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılan bu radyoaktif izotoplar iyonlaştırıcı radyasyon emisyonu altında kendiliğinden bozulur. Radyofarmasötikler teşhis [tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT); ve pozitron emisyon tomografisi (PET)], radyasyon tedavisi (onkoloji ve palyatif ağrı yönetimi) yanı sıra erken klinik araştırma ve radyoşaretli molekül geliştirme (örneğin; farmakokinetik, metabolizma, reseptör bağlama çalışmaları) gibi geniş bir prosedür yelpazesini kapsar. Klasik tıbbi ürünlerin aksine, RP genellikle küçük miktarlarda aktif madde kullanıldığından farmakodinamik etkileri tetiklemez. Radyofarmasötikler tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelere tabidir. Farmasötik mevzuata ek olarak çalışanların, genel halkın ve çevrenin radyasyondan korunmasını amaçlayan, radyoaktif tıbbi ürünler üretme, tedarik etme veya kullanmaya ilişkin kanunların da takip edilmesi gerekir. İyi radyofarmasi uygulamalarında temel amaç radyasyondan korunma kuralları ile birlikte tıbbi ürünler için ürün güvenliği ve ürün uygulanan hastanın güvenliğidir. Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Kılavuz, sektördeki uygulama, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik, kalite, iyi radyofarmasi uygulamaları

Abstract

Radiopharmaceutical products are inorganic compounds, organic compounds, peptides, proteins, monoclonal antibodies and fragments, and oligonucleotides labeled with radionuclides whose half-life ranges from a few minutes to several days. These radioactive isotopes used for various medical purposes decay spontaneously under ionizing radiation emission. Radiopharmaceuticals cover a wide range of procedures including diagnostics [single photon emission computed tomography (SPECT); and positron emission tomography (PET)], radiation therapy (oncology and palliative pain management), as well as early clinical research and radiolabeled molecule development (e.g. pharmacokinetics, metabolism, receptor binding studies) covers a range of procedures. Unlike conventional medicinal products, RP does not induce pharmacodynamic effects, as small amounts of active ingredients are usually used. Radiopharmaceuticals are classified as medicinal products and therefore they form the basis of the same regulations as non-radioactive medicinal products. In addition to pharmaceutical legislation, laws relating to the manufacture, supply or use of radioactive medicinal products that aim to protect employees, the general public and the environment from radiation need to be followed. The main purpose in good radiopharmacy applications is the safety of the product for medical products and the safety of the patient to whom the product is applied, together with the radiation protection rules. This guide aims to provide an overview of the minimum Good Radiopharmacy Practices (GRP) requirements for radiopharmaceuticals. The manual can also be used as training material for practice, quality control and quality assurance personnel in the field.

Keywords: Radiopharmaceutical, quality, good radiopharmacy applications

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 259 59 59 - 42 80 E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

1. Kılavuz Kapsamı

Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum iyi radyofarmasi uygulamaları (GRP, Good Radiopharmacy Practice) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. GRP'nin ana ilkeleri, radyofarmasötik ürünler için ilgili başlıklar altında açıklanmaktadır. Radyofarmasötik ürünlerin kullanımı ve kontrolü için gerekli prosedürler büyük ölçüde bu ürünlerin özelliklerine hazırlama yöntemlerine ve kullanım amaçlarına göre belirlenir. Bu kılavuzdaki tavsiyeler İyi Üretim Uygulamalarına (GMP, Good Manufacturing Practice) göre üretilmiş SPECT, PET ve Tedavi radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında aşağıdaki durumlar için geçerlidir:

- Radyofarmasötik dağıtımı (yani, bir radyofarmasötik şişesinden hastaya özel birim dozunun alınması).
- Onaylı radyofarmasötik hazırlama ve dağıtım (örneğin; kitlerin, jeneratörlerin ve kullanıma hazır dozların alınması, depolanması ve kullanılması; bir radyofarmasötik şişesinden hastaya özel birim dozunun alınması). Bu durumlarda, ruhsat sahibi takip edilmelidir.
- Uygulamaya hazır radyofarmasötik ürünlerin taşınması (örneğin; teslim alma, saklama, muayene, vb.).
- Soğuk kitler dahil radyoaktif olmayan bileşiklerin kurum içinde hazırlanması veya karıştırılması.
- Araştırma amaçlı radyofarmasötiklerin kurum içinde hazırlanması.

2. Sözlük

Terimlerin Tanımı

Hazırlık: Hazırlık, bir tıbbi ürünün üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması, depolanması ve ilgili kontroller ile malzeme ve ürünlerin satın alınmasıyla ilgili tüm işlemleri içerir.

Üretim: Bu kılavuz kapsamında, bu terimler, başlangıç malzemelerinin satın alınması, üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması (kullanıma sunulması) ve radyofarmasötiklerin depolanması dahil olmak üzere bitmiş radyofarmasötik ürün haline getiren tüm işlemler anlamına gelir.

Dağıtım: Onaylı radyofarmasötiğin tek veya çok dozlu flakondan hastaya özgü birim dozun fiziksel olarak enjektöre çekilmesi ve dozun gerektiği gibi uygun seyreltici ile seyreltilmesi işlemidir.

Hazırlama: Üretici talimatları uyarınca onaylı bir kite onaylı bir radyonüklit solüsyonu ve kit bileşenlerini ekleme eylemidir.

Kurum içi radyofarmasötik hazırlık: Bu tanımlar, pazarlama izni olmaksızın, ancak belirli bir hasta veya hastalar için bir doktor talimatına uygun olarak radyofarmasötiklerin yapımını ifade eder.

Kalite kontrol: Başlangıç malzemelerinin, ara ürünler ve radyofarmasötik nihai ürünlerin kalitesinin önceden belirlenmiş kalite kabul spesifikasyonlarına uygunluğunu göstermek için tasarlanmış bir dizi analitik test.

Kalite yönetim sistemi: Radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalite için belirtilen gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan uygun bir sistem.

Radyofarmasötik iyi üretim uygulamaları (GMP): Radyofarmasötik ürünlerin amaçlanan kullanıma uygun kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan ve radyofarmasötik ürünün spesifikasyonlarına uygun, izlenebilir bir süreç kullanan bir dizi uygulamayı içeren kalite güvencesinin bir parçasıdır.

İyi radyofarmasi uygulamaları (GRP): Radyofarmasötik ürünlerin tutarlı bir şekilde, amaçlanan kullanımına uygun kalite standartlarına göre tasarlanmasını hazırlanmasını ve kontrol edilmesini sağlayan izlenebilir bir süreç, kullanan bir dizi uygulama. İyi Üretim Uygulamaları, genel Kalite Yönetim Sistemi çatısı altında yer alır.

Radyofarmasötik Ürün: Herhangi bir radyofarmasötik ürün, tıbbi amaçlar için kullanıma hazır olduğunda bir veya daha fazla radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren üründür.

Yetkili kişi: Ulusal düzenleyici makam tarafından, tamamlanan her bir ürün serisinin o ülkede yürürlükte olan yasa ve yönetmeliklere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini ve piyasaya sürülmek üzere onaylandığını sağlama sorumluluğuna sahip olduğu kabul edilen kişi.

Parti veya lot: Homojen olması beklenen, belirli bir miktar başlangıç malzemesi, ambalaj malzemesi veya tek bir süreçte veya bir dizi işlemde işlenen ürün. Bazen bir partiyi birkaç alt partiye bölmek gerekebilir, bunlar daha sonra nihai bir homojen parti oluşturmak için bir araya getirilir. Sürekli imalatta, parti, üretimin amaçlanan homojenliği ile karakterize edilen tanımlanmış bir fraksiyonuna karşılık gelmelidir. Parti boyutu, sabit bir miktar olarak veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktar olarak tanımlanabilir.

Kalibrasyon: Belirtilen koşullar altında, ölçme (özellikle tartım), kayıt ve kontrol için bir alet veya sistem tarafından gösterilen değerler veya bir malzeme ölçüsü ile temsil edilen değerler ile bir referans standardının karşılık gelen bilinen değerleri arasındaki ilişki. Ölçüm sonuçlarının kabulü için sınırlar belirlenmelidir.

Bulaşma: Üretim, numune alma, paketlenme, yeniden ambalajlama, depolama ya da nakliye sırasında bir başlangıç malzemesine, ara ürüne veya son ürüne kimyasal veya mikrobiyolojik yapıda yabancı maddelerin istenmeyen girişleri.

Çapraz bulaşma: Üretim sırasında bir başlangıç materyalinin, ara ürünün veya bitmiş ürünün başka bir başlangıç materyali veya ürünle kontaminasyonu.

Tamamlanmış ürün: Nihai kabında paketlenme ve etiketleme dahil olmak üzere üretimin tüm aşamalarından geçen tamamlanmış bir dozaj formu.

Süreç içi kontrol: Ürünün özelliklerine uygunluğunu sağlamak için süreci izlemek ve gerekirse ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Ortamın veya ekipmanın kontrolü de proses içi kontrolün bir parçası olarak kabul edilebilir.

3. Giriş

Enjeksiyon için radyofarmasötiklerin hazırlanmasında GRP hakkındaki bu kılavuz aseptik koşullar altında uygun çalışma kurallarının yanı sıra radyasyondan korunma yönetmeliklerine bağlılığı da içerir. Radyofarmasötiklerin kullanımında risk seviyesi, özellikle yayılan radyasyon türlerine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. Çapraz bulaşmanın önlenmesine ve atıkların yok edilmesine özel dikkat gösterilmelidir. Radyofarmasi departmanlarında uygulanan prosedürlerin beklenen kaliteyi sağladığını kanıtlamak için kalite güvence sisteminin etkinliğinin sürekli olarak değerlendirilmesi esastır. Bu ajanların özgün doğası, üretim sürecine, radyofarmasötiğin doğasına, ilişkili risk düzeyine ve klinik endikasyona göre uyarlanmış özel risk yönetimi gerektirir. Her zaman olduğu gibi, bu ajanların radyoaktif doğası, ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkelerine uyulmasını gerektirir (1,2). Kalite güvencesi yönergeleri, kalite yönergelerini, kalite düzenlemelerini, teknik düzenleme yönergelerini içerir ve iyi uygulamalar olarak bilinir. Kalite Güvencesi yönergeleri, üye devletler tarafından benimsenen uzman komitelerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kuralları ve prosedürlerine uygun olarak, geliştirilir ve güncel tutulur. Kalite Güvencesi kılavuzları, tıbbi ürünlerin geliştirilmesinden üretime, pazarlama ruhsatından dağıtımına ve pazarlama sonrası

aşamaya kadar tüm süreci destekleyen WHO teknik standartlarıdır (3).

Radyofarmasötiklerle yapılan klinik çalışmalar, GRP ile ilgili düzenlemelere ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olmalıdır. Farklı kimyasal prosedürlerle kurum içinde hazırlanan kitler dahil olmak üzere, klasik radyofarmasötiklerin hazırlanması ve PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasındaki farklılıklara göre kılavuz iki başlık altında düzenlenmiştir (4).

4. Nükleer Tıpta Kit Tabanlı Radyofarmasötikler için Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamalar

4.1. Personel ve Kaynaklar

Görevlerini yerine getirebilmeleri için gereken eğitim geçmişine ve deneyime sahip personel, ekipman ve tesisler dahil olmak üzere yeterli kaynaklar olmalıdır.

Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolüne yalnızca eğitilmiş kişiler katılmalı ve sorumlu olmalıdır. Tüm işlemler sorumlu bir kişinin kontrolü altında yapılmalıdır. Hazırlanan radyofarmasötiklerin kullanıma sunulmasından sorumlu olan personel, kalite sistemleri, GRP ve bu tür ürünlere özgü yasal gereklilikler konusunda uygun şekilde eğitilmelidir.

Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personel (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) bu ürün sınıfına özel ek eğitim almalıdır. Özellikle, radyasyondan korunma konusunda ayrıntılı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir.

Radyofarmasi departmanlarında çalışan tüm personele, dahil oldukları Kalite Güvencesi konularında eğitim verilmelidir. Eğitim; hazırlama, salım, kalite kontrol ve analitik teknikler, temizleme, taşıma, radyoaktivite ölçümü için ekipmanın kalibrasyonu, radyofarmaside çalışma uygulamaları, bireysel dozların hazırlanması, dokümantasyon, hijyen ve farmasötik mikrobiyoloji, mikrobiyolojik izleme konularını içermelidir. Eğitimin açıklaması ve kaydı tutulmalıdır. Sorumluluklar, iş tanımlarında belirtilmelidir.

Aseptik teknikler: Personel, kitlerin radyonüklit ile işaretleme de etiketlenmesi de dahil olmak üzere enjeksiyon için radyofarmasötiklerin kullanımında uygun şekilde aseptik teknikleri uygulamalıdır. Bu, özel giysilerin, steril eldivenlerin, steril şişelerin, steril şırıngaların, steril iğnelerin ve steril seyrelticilerin kullanılması ve işin iyi planlanmış ve amaca uygun bir şekilde yapılması anlamına gelir.

Radyasyon koruması: Personelin radyasyon maruziyeti kontrolü, düzenli olarak kontrol edilen ve

okumaları kaydedilen onaylı kişisel dozimetreler ile gerçekleştirilir. Bu kontrol, elektronik dozimetreler, el dozimetreleri vb. ile desteklenebilir. Çalışmadan sonra, hem personel hem de iş yerleri uygun monitörlerle radyoaktif kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir. Herhangi bir kontaminasyon derhal giderilmeli veya kontrol altına alınmalı ve kontamine alana erişim, radyoaktivite uygun bir doz seviyesine düşene kadar reddedilmelidir (5,6).

4.2. Kalite Güvencesi

Yeterli kalitede bir radyofarmasötik hazırlanmasını sağlamak için hazırlık işlemlerini denetleyebilecek bir kalite güvence birimi bulunmalıdır.

4.3. Ekipman ve Tesisler

Radyoaktif ürünler, özel ve bağımsız tesislerde depolanmalı, işlenmeli, paketlenmeli ve kontrol edilmelidir. Kullanılan ekipman yalnızca radyofarmasötikler için ayrılmalıdır. Radyofarmasi, çapraz kontaminasyon ve karışıklık riskini en aza indirecek şekilde organize edilmelidir. Orada sadece gerekli ekipman bulunmalıdır. Kontrollü alanlara erişim sadece yetkili personelle sınırlandırılmalıdır. Konuklar ve teknik personel, özel bir talimatta açıklanan uygun erişim kurallarına uymalıdır. Onarımlardan sonra tesisler uygun şekilde temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir.

Teknesyum-99m jeneratör ve teknesyum-99m işaretli radyofarmasötiklerin hazırlanması için çalışma alanı kontrollü bir alana yerleştirilmelidir. Oda, açık radyoaktif kaynaklarla çalışmak için onaylanmalıdır. Tc-99m eluat solüsyonları ve hazır müstahzarlar iyi korunmuş koşullarda saklanmalıdır.

Radyoaktivitenin kontrollü alanlardan yayılmasını önlemek ve kontrollü alanları bakteriyel kontaminasyondan korumak için uygun önlemler alınmalıdır. Her türlü biyolojik materyalin aynı yerde depolanması ve taşınmasından kaçınılmalıdır. İşaretli kan bileşenlerinin hazırlanması gibi, radyofarmasötiklerin hasta kaynaklı hazırlanması durumunda bir istisna yapılabilir. Bununla birlikte, mümkün olduğunda, hastanın otolog hücrelerinin işaretlenmesi için ayrı bir oda veya A sınıfı iş istasyonu kullanılmalıdır (4).

Teknesyum-99m jeneratör ve doz kalibratörü konumu: Personele yönelik radyasyon riskini en aza indirmek için, jeneratör yeterince korumalı olmalıdır. Etrafı kurşun yüzeylerle örtülmelidir. Jeneratörün iğneleri, jeneratör ile birlikte verilen özel şişeler veya kapaklar kullanılarak elüsyonlar arasında kapatılmalıdır. Bu önlem, tedarikçinin talimatlarına göre uygulanmalıdır.

Jeneratör, A Sınıfı bir ortama yerleştirilmelidir. Doz kalibratörü zemin aktiviteden etkilenmeyecek şekilde zırhlanmalıdır.

Hazırlık alanı: Steril radyofarmasötikler için, ürünlerin hazırlandığı çalışma alanı çevresel gerekliliklere uygun olmalıdır. Bu, laminer bir HEPA filtrelili Grade A hava akışına sahip bir iş istasyonunun veya tam bir muhafazanın sağlanmasıyla sağlanabilir.

İş istasyonu

İş istasyonları en az D sınıfına uygun bir ortamda olmalıdır (4). Bu, laminer akış iş istasyonunu filtrelenmiş A Sınıfı hava perdesiyle çevreleyerek de doğrulanabilir.

İzleme: İş istasyonları ve çevreleri mikrobiyolojik kalite açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Bakım ve Temizlik: Tüm yüzeyler (duvarlar, zemin, masalar ve mobilyalar dahil) radyoaktif dökülme durumunda temizlenmesi, dezenfekte edilmesi ve dekontamine edilmesi kolay malzemelerden yapılmalıdır. Kullanılan lavabolar hazırlık alanının dışında olmalıdır.

Tesisler ve ekipman: Ekipman kaliteli olmalıdır. Radyonüklit doz kalibratörlerinin günlük kontrolleri yapılmalıdır. Doz kalibratörü her kullanıldığında arka plan aktivitesi kontrol edilmelidir. Arka plan okumalarındaki herhangi bir artış araştırılmalıdır. Her gün her ayar için kullanımdan önce geçerli bir kalibrasyon sertifikasına sahip uzun ömürlü bir radyoaktif kaynak kullanılarak sabitlik kontrolü yapılmalıdır. Kalibratörün düzenli kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası standartlara göre izlenebilir radyonüklitler ile yapılmalıdır. Ölçülen aktivitelerle doz kalibratör doğrusalılık yanıtının kontrolü en az yılda bir yapılmalıdır.

Doz kalibratörü, gama sayacı, gama kamera, ince tabaka kromatografi tarayıcısı, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, radyoaktivite detektörü ve otoradyografi aparatı gibi radyokimyasal saflık tayini için kullanılan cihazlar her kullanıldıklarında ölçüm doğruluğundan emin olmak için arka plan aktivitesinin belirlenmesi gerekir.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan su banyoları, termometreler, ısıtma cihazları gibi diğer ekipmanların ayarlarının doğruluğu açısından kontrol edilmesi gerekir.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan tüm tesislerin ve ekipmanın düzenli olarak bakımının yapılmasını ve uygun yerlerde kalibre edilmesini sağlamak için planlı bir bakım ve kalibrasyon sistemi çalıştırılmalıdır. Bakım ve kalibrasyonun kurum içinde veya harici yükleniciler tarafından gerçekleştirilmesine bakılmaksızın tüm ekipman için kayıtlar ve günlükler tutulmalıdır.

4.4. Belgeler

Departmanda, hazırlamadan bireysel hasta dozlarının uygulanmasına kadar her bir preparatın izlenebilirliğine izin veren bir dokümantasyon sistemi çalıştırılmalıdır.

Talimatlar ve Standart Çalışma Prosedürleri (SÇP), departmanın operasyonları ile ilişkili her prosedür veya faaliyet için yazılmalı ve bağımsız olarak onaylanmalıdır. SÇP'ler en az iki yılda bir gözden geçirilmeli ve yeniden düzenlenmelidir. Kullanılan her bileşen ve bitmiş radyofarmasötik için bir spesifikasyon mevcut olmalıdır. Kayıtlar, yasal olarak gerekli olan süre boyunca (5 yıl) muhafaza edilmelidir:

- Tüm malzemeler ve yardımcı malzemelerin satın alınması ve varışta kontrol edilmesi
- Radyoaktif ürünlerin satın alınması ve varışta kontrol edilmesi
- Jeneratör elüsyonu: aktivite (tarih, saat), molibden-99 geçişi ve alüminyum iyon varlığı
- Ürün hazırlama: parti numaraları, aktivite ve eklenen hacim, kalite kontrol ve sonuçları
- Laboratuvar temizliği ve bakımı
- Ekipman kalibrasyonu ve bakımı
- Personelin eğitimi
- Radyoaktif malzemelerin taşınması
- Radyoaktif kirlilik izleme ve radyoaktif atık bertarafı
- Ürün kusurları ve SÇP'lere uyumsuzluk olayları
- Hasta dozlarının reçetesi
- Mikrobiyolojik izleme

4.5. Hazırlık ve Süreç Kontrolleri

Teslim alınan tüm malzemeler, teslimatın doğruluğu için siparişe göre kontrol edilmelidir. Parti numaralarının ve alınan miktarların kayıtları tutulmalıdır. Ayrıca kabul öncesinde görsel bir inceleme yapılmalıdır. Pazarlama yetkisine sahip ürünler veya kitler kullanılmalıdır. Malzemeler yalnızca beyan edilen raf ömrü içinde kullanılmalıdır. Radyofarmasötiklerin hazırlanması, ürünün çapraz kontaminasyonunu önleyecek şekilde organize edilmelidir.

Proses doğrulama, proses kontrolleri, proses parametrelerinin ve ortamın izlenmesi, tüm testler tamamlanmadan önce bir parti veya bir ürünü serbest bırakma veya reddetme kararının alınmasının gerekli olduğu durumlarda özellikle önemlidir.

Jeneratör elüsyonu için talimatlar, elüsyon veriminin kontrolü ve diğer jeneratör kalitesi testleri dahil olmak üzere, teknesyum-99m jeneratörünün kullanımı hakkında spesifik bilgiler jeneratörle birlikte verilen

prospektüste verilmektedir. Benzer şekilde, işaretleme kitlerinin prospektüsü, kit işaretleme prosedürü hakkında ayrıntılı bilgi verir.

Üretici talimatları, belirli bir jeneratör veya kit ile edinilen deneyime dayanmaktadır. Prospektüs, ulusal makamlar tarafından onaylanmıştır. Bir teknesyum-99m jeneratörünün doğru şekilde kullanılması ve kitlerin işaretlenmesi için prospektüsün dikkatlice okunması ve takip edilmesi bir ön koşuldur. Prospektüsteki prosedürlere herhangi bir sapma doğrulanmalı ve onaylanmalıdır.

Elüat şişelerinin üzerindeki de dahil olmak üzere tüm kauçuk tıplar delinmeden hemen önce bir dezenfektan ile silinmelidir. Dezenfektan solüsyonunun, delinmeden önce tamamen buharlaşmasına izin verilmelidir, çünkü bu maddenin kit içine karışması kitin verimini etkileyebilir.

Elüsyon, flakon ve şırıngalar için koruma kurşunu kontaminasyon açısından kontrol edilmeli ve kullanımdan önce içten ve dıştan tercihen %70 etanol veya izopropil alkolle temizlenmelidir.

Aseptik süreç valide edilmelidir. Yeni personel, kalifiye olmalı ve tüm personel düzenli aralıklarla kalifikasyonu yenilenmelidir.

Elüatların ve müstahzarların departman içinde taşınması, örneğin elüsyon koruması, şırınga koruması ile olmalıdır.

Personelin radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için, uygun korumanın yanı sıra radyoaktif ürünlerin kullanımının uygun şekilde planlanması gerekir. Teknesyum-99m jeneratör ile teslim edilen elüsyon kurşun zırhı her zaman kullanılmalı ve teknesyum-99m çözeltileri uygun korumada saklanmalıdır. Radyoaktif maddeyi tutmak gerektiğinde, örneğin doz kalibratöründe aktivite ölçülürken, her zaman maşa veya cımbız kullanılmalıdır.

Radyofarmasötik preparatlar için tüm kaplar (şırıngalar dahil) preparatın adı, hazırlanma tarihi ve saati, radyoaktivite miktarı, hacim, son kullanma zamanı, uluslararası radyoaktivite sembolü ve radyoaktivite miktarı ve hacmi, kurşun zırh üzerindeki etikete yazılarak tanımlanmalıdır (4).

4.6. Kalite Kontrol

Hali hazırda kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu için spesifikasyonlar ve kalite kontrol test prosedürleri, Avrupa ve diğer farmakopelerde [British Pharmacopea (BP), American Pharmacopea (USP) vb.] verilmektedir. Radyofarmasi Departmanında ürünlerin farmakope

yöntemlerine göre tam olarak test edilmesinin piyasaya sürülmeden önce çoğu zaman mümkün olmadığı kabul edilmektedir.

Salınmadan önce tüm hazırlık ve kalite kontrol verilerini detaylandıran dikkate alınması gereken yazılı bir prosedür olmalıdır. Bir prosedür, tatmin edici olmayan test sonuçlarının elde edilmesi durumunda sorumlu kişi tarafından alınacak önlemleri de açıklamalıdır.

Salınmadan önce her üründe değerlendirilecek parametreler:

- Etiketinin doğruluğu ve eksiksiz olduğu kontrol edilmelidir
- Radyoaktivite içeriği hastaya verilen radyasyon dozunu belirlediğinden, uygulama öncesinde her hasta dozunun toplam radyoaktivitesi dikkatlice ölçülmeli, kontrol edilmeli ve belgelenmelidir.
- Görünüş ve büyük partikül kontaminasyonu

Teknesyum-99m jeneratörlerinin elüatlarının kalite kontrol parametreleri:

- Her teknesyum-99m jeneratöründen ilk elüatta Molibden-99 varlığı
- Elüasyon aktivitesi her bir elüatta ölçülmelidir.
- Ürünlerin alüminyum iyonlarının varlığından olumsuz etkilenmemesi için ürünleri hazırlamak için kullanılan elüatın içeriğinde alüminyum iyonu varlığı kontrol edilmelidir.

İşaretleme kitleri bir üretici tesisinde hazırlanır ve öngörülen tüm kalite kontrol testleri tamamlandıktan sonra satışa sunulur. Bu nedenle, bileşim, kimyasal saflık, aprotjenite, sterilite ve partikül boyutu (uygulanabildiği yerde) üretici tarafından garanti edilmektedir.

Kitle birlikte verilen kullanım talimatları, işaretleme prosedürü kesinlikle izlenmelidir. Bu talimatlardan herhangi bir sapma varsa nedeni araştırılmalıdır.

Uygulanan işaretleme prosedürünün etkinliğinin doğrulanması, nihai aktivite (belirli bir zamanda), müstahzarın işaretleme verimi ve/veya radyokimyasal saflığı ve ayrıca partikül kontaminasyonu kontrol edilerek yapılır. Partikül boyutu (varsa), sterilite, pH ve izotoniklik gibi parametreler de düzenli zaman aralıklarında kontrol edilmelidir.

Teknesyum-99m ile işaretleme kitlerinin kalite kontrol parametreleri ve bunun sonucunda radyoaktif işaretli preparatlar:

- Tam ürün olması
- Lisanslı etiketleme kitlerinden hazırlanan ürünlerin radyokimyasal saflık testi her bir preparatta yapılmalıdır.

- Bitmiş ürün olarak satın alınmış, lisanssız kitler halinde hazırlanmış veya kurum içi formüllere göre hazırlanmış lisanssız radyofarmasötikler her durumda tam olarak test edilmelidir.
- Sterilite, radyoaktivitenin bozulmasının ardından rastgele bir örnekleme ile kontrol edilmelidir.
- Akciğer perfüzyon görüntülemesi veya koloidal radyofarmasötiklerin partikül boyutlandırması için kullanılan partiküllü radyofarmasötiklerin partikül boyutu, ürünün farmakokinetiğinin sağlanmasında önemli olabilir. Işık mikroskopik yöntemleri veya membran filtrasyonu yöntemleri kullanılır.
- Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolleri mümkünse ayrı odalarda yapılmalıdır.
- Dar aralıklı pH kağıdı kullanılarak pH ölçümü, teknesyum-99m jeneratör elüatlarında ve fizyolojik olmayan pH'a sahip olduğu bilinen ürünlerde veya işaretleme prosedürü sırasında pH'ın ayarlanması gereken ürünlerde gerçekleştirilebilir.

Sterilite ve bakteriyel endotoksin testi: Sterilite testinin amacı, radyofarmaside kullanılan prosedürlerin steril ürünlerle sonuçlanmasını sağlamaktır. Testlerin sıklığı, bölümün deneyimine bağlıdır. Aseptik hazırlama ve dağıtım prosedürleri özellikle yeni personel söz konusuysa düzenli olarak kontrol edilmelidir. Genellikle, sterilite testi için numuneler radyoaktivite bozunması için yeterli süre saklanır ve daha sonra harici, doğrulanmış bir laboratuvar tarafından sterilite testi için gönderilir. Dahili sterilite testi yalnızca Avrupa Farmakopelerine göre, mevcut özel odalar ve ekipman koşullarında yapılır.

Radyofarmasötiklerin pirojen veya bakteriyel endotoksin testleri rutin olarak yapılmamaktadır.

Limulus Amoebosit Lizat (LAL) testi, yeni sistemlerin veya çalışma uygulamasındaki değişikliklerin doğrulanmasının bir parçası olarak faydalı bir şekilde kullanılabilir. Bir radyofarmasötik hazırlanmasında bir veya daha fazla saflaştırma söz konusu olduğunda, son üründe bakteriyel endotoksin testi yapılmalıdır. Prosedür, rutin kullanıma sokulmadan önce doğrulanmalıdır, ürün bakteriyel endotoksin testi tamamlanmadan önce kullanım için serbest bırakılabilir. Aseptik koşulları korumak için çevresel izleme çok önemlidir. Aseptik iş istasyonunun mikrobiyolojik testi periyodik olarak yapılmalıdır. Yöntemler, yüzeyler için pamuk çubuklar veya temas plakaları ve hava kalitesi için çökeltme plakaları veya dinamik hava örnekleycileri kullanmayı içerebilir.

Otolog hasta materyalinden hazırlıklar: Hastanın otolog materyalinin aseptik kullanımı ile ilgili gerekliliklere

uyulmalıdır. Tüm başlangıç materyalleri tanımlanmalıdır. Özellikle insan kullanımına yönelik herhangi bir reaktif, malzeme veya çözeltinin, spesifikasyonlarının gerekli standartları karşıladığı test edilmeli ve belgelenmelidir. Yalnızca insan kullanımı için onaylanmış malzemeler ve reaktifler kullanılmalıdır.

İşaretli hücrelerin hazırlanması birbiri ardına veya farklı yerlerde farklı kişiler tarafından yapılmalıdır.

Aşağıdaki kontroller yapılmalıdır:

- Her preparatın işaretleme veriminin hesaplanması
- Uygulamadan önce her preparatın radyokimyasal saflığının kontrolü (mümkün olduğunca)
- Uygulama öncesinde hasta kimliğinin kontrolü
- Hücre tipine bağlı olarak, hücre canlılığı, morfolojisi veya fonksiyonunun kontrolü.

Kurum içinde hazırlanan kitler:

Kitler kurum içinde hazırlanırken daha ayrıntılı İyi Radyofarmasi Uygulaması gerekliliklerine uyulmalıdır (7).

4.7. Tamamlanmış Radyofarmasötik Kontroller ve Kabul Kriterleri

Sorumlu kişi, bir ürün kullanıma sunulmadan önce resmi, kayıtlı bir onay kararı almalıdır. Sorumlu kişi, alternatifi olmasa da normalde ürünü hazırlayan kişi olmamalıdır. Sorumlu kişi uygun şekilde eğitilmeli ve yeterlilik kanıtına sahip olmalıdır. Gerekli standardı karşılamayan ürünlerle ilgilenmek için yazılı bir prosedür olmalıdır. Bu tür olaylar araştırılmalı, ileride meydana gelebilecek olayları önlemek için önlemler alınmalı ve bu süreç belgelenmelidir.

Yazılı bir serbest bırakma prosedürü olmalıdır. Serbest bırakma ancak şu durumlarda gerçekleştirilebilir:

- Ürün teknik özelliklere uygundur
- Ürün İyi Radyofarmasi Uygulamasına göre hazırlanmıştır

Kusurlu ürünlerin geri çağırılması için yazılı bir prosedür olmalı ve bir hata veya eksiklik kaydı tutulmalıdır.

4.8. Dağıtım

(a) Hasta dozlarının dağıtımı, radyofarmasötik reçete dikkate alınarak bireysel ve kesin olmalıdır.

(b) Tüm şırıngalar tanımlanmalıdır (en azından hastanın adı, preparatın adı, belirli bir zamandaki radyoaktivite miktarı, uluslararası radyoaktivite sembolü). Dağıtım radyofarmasötiklerin nükleer tıp departmanı dışına dağıtımını kapsayacak şekilde tasarlanmamıştır (7).

4.9. Şikayetlerin Ele Alınması

(a) Bir radyofarmasötik ile ilgili şikayetlerin alınması ve incelenmesi için yazılı prosedürler izlenmelidir.

(b) Bu tür prosedürler, şikayetlerin kalite güvence birimi tarafından gözden geçirilmesi ve başarısızlığın nedenini belirlemek için yürütülen soruşturmanın hükümlerini içermelidir.

(c) Her şikayetin yazılı bir kaydı radyofarmasötik şikayetler için belirlenmiş bir dosyada tutulmalıdır. Kayıt, radyofarmasötik maddenin adını ve konsantrasyonunu, parti numarasını, şikayetçinin adını, şikayetin tarihini şikayetin niteliği ve şikayete verilen yanıtı içermelidir. Ayrıca, herhangi bir soruşturma ve takibin bulgularını veya soruşturma yapılmamasının nedenini ve bunu tespit eden kişinin adını da içermelidir.

(d) Bir şikayet nedeniyle iade edilen bir radyofarmasötik yeniden işlenemez ve imha edilmelidir.

(e) Radyofarmasötiklerle ilgili sorunlar üreticiye ve düzenleyici kuruma bildirilmelidir.

4.10. İç Kontrol

Radyofarmasi departmanında kurulan Kalite Güvence Sistemi dahili denetimlerle doğrulanmalıdır. Tesislerin iç denetimleri yılda en az bir kez yapılmalıdır. Yeni personel, eğitimlerinden ve ilk bağımsız çalışma döneminden sonra değerlendirilmelidir. Daha sonra değerlendirme rastgele yapılacaktır.

4.11. Kayıtlar

(a) Tüm kayıtlar, radyofarmasötik laboratuvarında denetçiler için erişilebilen ayrı bir yerde tutulmalıdır.

Denetlenen kuruluştaki depolanmayanlar da dahil olmak üzere bu tür kayıtlar okunaklı olmalı, bozulma veya kaybı önlemek için saklanmalı ve denetçiler tarafından incelenmek ve kopyalanmak üzere kolayca erişilebilir olmalıdır.

(b) Bu kılavuzda atıfta bulunulan tüm kayıtlar ve dokümantasyon, radyofarmasötik piyasaya sürüldüğü tarihten itibaren yasal olarak gerekli süre boyunca saklanmalıdır.

5. Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamaları Kılavuzu, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Diğer Yerel Olarak Hazır Radyofarmasötikler için

5.1. Personel ve Kaynaklar

Kurumda görevlerini yerine getirebilmeleri için gerekli eğitim geçmişine, pratik ve deneyime sahip yeterli personel, ekipman ve tesisler dahil olmak üzere kaynaklar olmalıdır. Radyofarmasötiklerin hazırlanması

ve kalite kontrolünden yalnızca eğitimli kişiler sorumlu olmalı ve işleme katılmalıdır. Tüm işlemler sorumlu bir kişinin kontrolü altında yapılmalıdır. Hazırlanan radyofarmasötiklerin piyasaya sürülmesine dahil olan personel, kalite sistemleri, GRP ve bu tür ürünlere özgü yasal gereklilikler konusunda uygun şekilde eğitilmelidir. Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personel (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) bu sınıfa ait ürünler için özel ek eğitim almalıdır.

Özellikle, radyasyondan korunma konusunda ayrıntılı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir. Radyofarmasi departmanlarında çalışan tüm personele, dahil oldukları Kalite Güvencesi konularında eğitim verilmelidir. Bu şunları içerir: hazırlama, salım, kalite kontrol ve analitik teknikler, temizleme, taşıma, ekipmanın kalibrasyonu (özellikle radyoaktivite ölçümü için), radyofarmaside çalışma uygulamaları, bireysel dozların hazırlanması, dokümantasyon, hijyen ve farmasötik mikrobiyoloji, mikrobiyolojik izleme. Eğitimin bir açıklaması ve tamamlanma kayıtları tutulmalıdır. Sorumluluklar, iş tanımlarında belirtilmelidir.

Aseptik teknikler: Personel, kitlerin radyoşaretlenmesi dahil olmak üzere enjeksiyon için radyofarmasötiklerin kullanımı boyunca uygun şekilde aseptik teknikleri uygulamalıdır. Bu, özel giysilerin (maskeler, steril eldivenler), steril şişelerin, steril şırıngaların, steril iğnelerin ve steril seyrelticilerin kullanılması, işin iyi planlanmış ve amaca uygun bir şekilde yapılması anlamına gelir.

Radyasyon koruması: Personel radyasyon maruziyetinin kontrolü, düzenli olarak kontrol edilen ve okumaları kaydedilen onaylı personel dozimetreleri ile yapılır. Bu kontrol, elektronik dozimetreler, parmak dozimetreleri vb. ile desteklenebilir. Çalışmadan sonra, hem personel hem de iş yerleri uygun monitörlerle radyoaktif kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir. Herhangi bir kontaminasyon derhal giderilmeli veya kontrol altına alınmalı ve kontamine alana erişim, radyoaktivite uygun bir doz seviyesine düşene kadar reddedilmelidir (5).

5.2. Kalite Güvencesi

(a) Yeterli kalitede bir PET radyofarmasötik hazırlandığından emin olmak için hazırlık işlemlerini denetleyebilecek bir kalite güvence birimi olmalıdır.

(b) Kalite güvence birimi, ürünü etkileyen prosedürler ve şartnamelere uygunluğu sağlamak için bileşenleri, kapları, kapakları, işlem içi malzemeleri, ambalaj malzemelerini, etiketlemeyi ve bitmiş ürünü inceleme ve onaylama veya reddetme yetkisine sahip olmalıdır.

(c) Kalite güvence birimi bir PET radyofarmasötüğünün kimliğini, konsantrasyonunu, kalitesini veya saflığını etkileyen spesifikasyon, yöntem, süreç veya prosedürdeki değişiklikleri onaylayabilmeli veya reddedebilmelidir. Ayrıca, bir değişiklik yapıldıktan sonra temdit ihtiyacını da değerlendirmelidir.

(d) Kalite güvence birimi ayrıca hataların meydana gelip gelmediğini belirlemek için hazırlık kayıtlarını gözden geçirme yetkisine sahip olmalıdır. Hatalar meydana gelirse veya bir üretim partisi veya bileşenleri, spesifikasyonlarından herhangi birini karşılamazsa, kalite güvence birimi, hataların veya arızaların tam olarak araştırıldığından ve düzeltici eylemin yapıldığından emin olmalıdır.

(e) Kalite güvence biriminin sorumluluklarının PET radyofarmasötik hazırlanmasına dahil olan herkes tarafından bilinmesini sağlamak için, birimin sorumlulukları ve izleyecekleri prosedürler yazılı olmalıdır (5,6,7).

5.3. Ekipman ve Tesisler

(a) Ürün kalitesi üzerinde olumsuz etki yapabilecek kontaminasyonunun önlenmesi, tesislerin, malzemelerin ve ekipmanın düzenli bir şekilde kullanılmasını sağlamak için malzeme, personel ve çevre koşulları yeterli olmalıdır.

Küçük PET merkezlerinde aynı alan veya oda birden fazla amaç için kullanılabilir. Örneğin, kaplar ve kapaklar dahil olmak üzere, hazırlık (örneğin, Radyokimyasal sentez), laboratuvar işlemi (örneğin, Salım testi) ve onaylanmış bileşenlerin depolanması aynı odaya yerleştirilebilir.

(b) Aseptik çalışma alanı, steril bir PET radyofarmasötik hazırlanmasına uygun olmalıdır. Aseptik işleme alanındaki hava kalitesi, mikroorganizmaların ve partikül maddelerin varlığını sınırlandırmak için yeterince kontrol edilmelidir. PET radyofarmasötik veya kap/kapak sisteminin steril yüzeyini çevreye maruz bırakan bir PET radyofarmasötüğünün hazırlanması ve test edilmesindeki kritik faaliyetler, Grade A derecesine sahip bir aseptik iş istasyonu içinde yapılmalıdır (örneğin, bir laminar air flow (LAFW) veya izolatör). A sınıfı dereceli iş istasyonu, sıkı bir çalışma düzeni sürdürüldüğü takdirde, daha fazla kilit ve giysi değişikliği olmaksızın D sınıfı bir ortamda bulunabilen bir C sınıf ortamına yerleştirilebilir (8).

Bu tür faaliyetlerin örnekleri arasında (1) PET radyofarmasötiklerin steril filtrasyonu için steril bileşenlerin (şırınga, iğne, filtre ve flakon) aseptik düzeneği, (2) steril örneklerin alınması ve (3) bitmiş PET radyofarmasötüğün sterilite testi bulunur.

Çalışma düzeni:

- Aseptik iş istasyonu uygun aralıklarla sterilize edilmelidir.
- Mikrobiyolojik izleme, aseptik faaliyetlerden hemen sonra sırasıyla iş istasyonunda ve personelde yapılmalıdır.
- Steril bileşen tertibatlarının zamanlaması, bu süre zarfında odaya ilave personel girmeyecek şekilde düzenlenmelidir.
- Laminer hava akışı aseptik iş istasyonundaki öğeler minimumda tutulmalı ve hava akışını büyük ölçüde kesintiye uğratmamalıdır.
- Operatörler, aseptik iş istasyonu içinde bir aseptik manipülasyon gerçekleştirirken, belirlenmiş laboratuvar önlüğü ve steril kol koruması ve steril eldivenler giymelidir. İzolatörlerin dışında aseptik kullanım yapılırken burun ve ağız koruması takılmalıdır.
- Steril olmayan öğelerin yüzeyi (örneğin, test tüpü rafı ve steril şırıngalar ve filtrelerin üzeri) aseptik iş istasyonuna yerleştirilmeden hemen önce steril edilmelidir.

(c) Bir PET radyofarmasötığının kalitesini ve saflığını etkileyen tüm ekipmanlar amaçlarına uygun şekilde kurulmuş, bakımı yapılmış ve tekrarlayan geçerli sonuçlar üretebilecek nitelikte olmalıdır. Bu faaliyetler belgelenmelidir.

(d) Ekipman, radyofarmasötığının kalitesini değiştirecek şekilde bileşenlerle, süreç içi malzemelerle veya radyofarmasötiklerle temas eden yüzeyler reaktif, katkı maddesi veya emici olmayacak şekilde yapılmalıdır.

(e) Yeni ekipman kaliteli olmalıdır.

(f) Hazırlama ekipmanının temizlenmesi ve kalibrasyonu için prosedürlerin valide edilmesi gerekir.

(g) Temizleme, kalibrasyon ve bakım yeterli aralıklarla yapılmalı ve uygun şekilde belgelendirilmelidir.

5.4. Belgeler

(a) Bir örneğin alınması, saklanması, tanımlanması, depolanması, kullanılması, test edilmesi, bileşenlerin ve radyofarmasötik kapların ve kapakların onaylanması ve reddedilmesini açıklayan yazılı prosedürler oluşturulmalı, sürdürülmeli ve takip edilmelidir.

(b) Bileşenlerin ve radyofarmasötik maddelerin kimliği, konsantrasyonu, kapların ve kapakların kalitesi ve saflığı için uygun yazılı şartnameler oluşturulmalıdır.

(c) Teslim alındığında, her bir bileşen, kap ve kapak lotu tanımlanmalı ve spesifikasyonlara uygun olup olmadığını belirlemek için incelenmelidir. Herhangi bir son

kullanma tarihi de dahil olmak üzere spesifikasyonlarını karşılamayan veya henüz piyasaya sürülmemiş lotlar varsa PET radyofarmasötik hazırlamada kullanılmamalıdır.

Her bileşenin her bir partisinin ve her kap ve kapağın temsili bir numunesi, yazılı spesifikasyonlarına uygunluk açısından test edilmelidir. Bu tür testlerin yerine, tedarikçinin test sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanması koşuluyla tedarikçiden bir analiz sertifikası kabul edilebilir.

PET merkezi, aktif bileşenlerin her bir lotu üzerinde bir kimlik testi gerçekleştirmeli ve her bir konteyner ve kapak lotunun en azından görsel bir tanımını yapmalıdır.

(d) Bileşenler, kaplar ve kapaklar, kontaminasyonu, karışımları veya bozulmaları önleyecek ve bunların kullanım amacına uygun olmasını sağlayacak şekilde taşınmalı ve depolanmalıdır.

(e) Her bir bileşen, konteyner ve kapak lotunun her sevkiyatı için, her gönderinin kimliği ve miktarı, tedarikçinin adı ve lot numarası, teslim tarihi, yapılan herhangi bir testin sonuçları, reddedilen materyal ve son kullanma tarihini içeren bir kayıt tutulmalıdır.

5.5. Üretim ve Süreç Kontrolleri

(a) Üretim ve süreç kontrolleri, kalite standartlarını karşılayan bir PET radyofarmasötığının tutarlı bir şekilde hazırlanmasını sağlamalıdır.

(b) Üretim ve süreç kontrolleri, yazılı üretim ve proses kontrol prosedürlerini, ana-seri üretim ve kontrol kayıtlarını, üretim süreç ve kontrollerinin doğrulanmasını içermelidir.

(c) Yazılı üretim ve süreç kontrol prosedürleri, üretim sürecindeki tüm adımları belgeleyen bir ana üretim ve kontrol kaydını içermelidir. Prosedürler ayrıca, temel proses parametrelerinin kontrol edildiğini ve prosedürlerden sapmaların belgelendiğini ve gerekçelendirildiğini temin etmeli ve belgelemelidir. Ana üretim ve kontrol kayıtları şunları içermelidir:

(1) PET radyofarmasötığının adı, toplam radyoaktivitesi ve hacmi

(2) Her bir aktif bileşenin adı ve ağırlığı veya ölçüsü ve herhangi bir dozaj biriminin toplam ağırlığı veya ölçüsünün beyanı

(3) Yeterince özel isimler veya kodlarla belirlenmiş bileşenlerin tam listesi

(4) Her bir bileşen için aynı ağırlık sistemini kullanan, her bir bileşenin ağırlığı veya ölçüsü. Ana üretim ve kontrol kaydında gerekçelendirilirse, gerekli bileşen miktarında makul değişikliklere izin verilebilir.

(5) Maksimum ve minimum pratik verim yüzdelerini içeren pratik verim beyanı

(6) Tam hazırlık ve kontrol talimatları, numune alma ve test prosedürleri, şartnameler, özel notlar ve izlenecek önlemler

(7) Her etiketin bir örneği veya kopyası dahil olmak üzere radyofarmasötik kapların, kapakların ve ambalaj malzemelerinin açıklaması.

(d) Bir PET radyofarmasötik partisi her hazırlandığında, özgün bir seri üretim ve kontrol kaydı hazırlanmalıdır. Seri üretim kaydı, hazırlanan belirli partiyi numara veya diğer özgün tanımlayıcılarla tanımlamalı ve kullanılan ekipmanı, her hazırlık adımını (onaylanmış uygun ana üretim veya kontrol kaydından elde edilen), kullanılan bileşenlerin gerçek miktarlarını, tarihleri, testleri içermelidir. Operasyondaki her önemli adımı gerçekleştiren veya kontrol eden kişilerin yürütülen tüm incelemelerin sonuçlarında etiketleri ve isimleri (baş harfleri veya imzaları) yer almalıdır.

(e) Hazırlama ve dağıtım alanı ve tüm ekipman, kullanımdan hemen önce temizlik ve uygunluk sağlamak için incelenmelidir. Faaliyetler belgelenmelidir.

(f) Proses kontrolleri, gerekli testler veya diğer doğrulama faaliyetleri tamamlanana veya gerekli onaylar alınıp belgelendirilene kadar materyallerin kontrol edilmesini sağlamak için proses içi materyallerin kontrolünü içermelidir.

(g) Aseptik İşleme ve Sterilize Edici Filtrasyonda Mikrobiyolojik Kontrolü; çoğu PET radyofarmasötiği, parenteral uygulama için tasarlanmıştır ve aseptik işlem ile hazırlanır. Aseptik işlemin amacı, mikroorganizmalardan ve toksik mikrobiyal yan ürünlerden, en önemlisi bakteriyel endotoksinlerden arınmış bir ürün yapmaktır. Aseptik tekniğin kullanılması ve bileşenlerdeki mikrobiyolojik safsızlıkların kontrolü ile PET radyofarmasötiklerinden mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu ortadan kaldırılabilir. PET radyofarmasötiklerinin aseptik işlenmesi, ilgili bileşenlerin mikrobiyolojik kontrolünü içermelidir. Güvenilir ve yüksek kaliteli malzeme seçimi, mikrobiyolojik kontaminasyon riskini sınırlandırmanın etkili yollarıdır. Saklama sırasında mikrobiyal çoğalmayı destekleyen bileşenler, kontrollü koşullar altında tutulmalı ve mikrobiyal gelişme/kontaminasyon açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Yalnızca aseptik teknikler konusunda eğitimli personel aseptik işlemi gerçekleştirmelidir. Her operatör periyodik olarak yeniden kalifiye edilmelidir. Sentez sırasında mikrobiyolojik kontaminasyonu en aza indirmek için

özen gösterilse bile, bir ürün sterilize edici bir filtreden geçene kadar steril olmadığı kabul edilir. Genel olarak PET merkezleri, satıcının güvenilir olduğunun gösterilmesi, filtrenin ürünle uyumlu olduğunun onaylanması ve kabul edilebilir spesifikasyonları karşılaması koşuluyla, bu solüsyonları sterilize etmek için ticari olarak mevcut, önceden sterilize edilmiş filtreler kullanılabilir. Membran filtrenin bütünlük testi, filtrenin spesifikasyonlara göre gerçekleştirildiğinden emin olmak için filtrasyondan sonra yapılmalıdır. Bu, kullanım sırasında veya öncesinde filtrenin bütünlüğünden ödün verilmediğini göstermek için bir basınç tutma testi veya kabarcık noktası testi uygulanarak gerçekleştirilebilir. Aseptik koşulları sürdürmek için çevresel izleme çok önemlidir. Aseptik iş istasyonunun mikrobiyolojik testi periyodik olarak yapılmalıdır. Yöntemler, yüzeyler için pamuklu çubuklar veya temas plakaları ve hava için çökeltme plakaları veya hava kalitesi için dinamik hava örnekleyicileri kullanılabilir.

(h) Her PET radyofarmasötik üretim süreci, belirlenmiş prosedürlere göre valide edilmelidir ve kalite güvence birimi, hem doğrulama sürecini hem de her doğrulama faaliyetinin sonuçlarını onaylamalıdır. Doğrulama faaliyetleri ve sonuçları belgelenmelidir. Dokümantasyon, doğrulamayı onaylayan kişilerin tarih ve imzasını, izleme ve kontrol yöntemlerini ve verilerini ve valide edilen ana ekipmanı içermelidir.

(i) Bir PET radyofarmasötik serisinin hazırlandığı tarihten sonraki bir yıl boyunca, tekrar kalite kontrolüne izin vermek için seriden bir yedek numune saklanmalıdır (9).

5.6. Laboratuvar Kontrolleri

I - Laboratuvar gereksinimleri

(a) Bileşenlerin, işlem içi malzemelerin ve bitmiş PET radyofarmasötiklerin testini yapmak için kullanılan her laboratuvar, her testin yürütülmesi ve sonuçların dokümantasyonu için yazılı prosedürlere sahip olmalı ve bunları takip etmelidir.

(b) Her laboratuvar, bileşenlerin, radyofarmasötik kapların ve kapakların, işlem içi malzemelerin ve PET radyofarmasötiklerinin, kimlik, konsantrasyon, kalite ve saflık standartları dahil olmak üzere standartlara uygun olmasını sağlamak için tasarlanmış bilimsel olarak sağlam örnekleme ve test prosedürlerine sahip olmalıdır.

(c) Laboratuvar analitik yöntemleri amaçlanan kullanımları için uygun, yeterince hassas, spesifik, doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır. PET merkezinin en azından düzenleyici yöntemle eşdeğer olduğunu göstermesi

koşuluyla, alternatif test yöntemleri kullanılabilir. Analitik test yöntemleri, farmakope yöntemlerinden farklı iseler valide edilmelidir.

(d) Test prosedürlerinde kullanılan reaktiflerin, solüsyonların ve malzemelerin kimliği, saflığı ve kalitesi yeterince kontrol edilmelidir. Hazırlanan tüm çözeltiler, kimliklerini ve bileşimlerini gösterecek şekilde uygun şekilde etiketlenmelidir.

(e) Testi gerçekleştirmek için kullanılan tüm ekipman, amaçlanan hedeflere uygun ve geçerli sonuçlar üretebilmelidir.

(f) Her laboratuvar, ekipmanın rutin olarak kalibre edilmesini, incelenmesini, kontrol edilmesini ve bakımının yapılmasını ve bu faaliyetlerin belgelendirilmesini sağlamak için yazılı prosedürlere sahip olmalı ve bunları takip etmelidir.

(g) Bir PET radyofarmasötığının hazırlanmasına ilişkin testleri gerçekleştiren her laboratuvar, tetkikler ve tahliller dahil olmak üzere, belirlenmiş şartnamelere ve standartlara uygunluğu sağlamak için gerekli tüm testlerin eksiksiz kayıtlarını aşağıdaki şekilde tutmalıdır:

(1) Kaynağı, parti veya lot numarası, test için numunenin alınma tarihi, saati ve miktarı dahil olmak üzere test numunesinin açıklaması.

(2) Numunenin test edilmesinde kullanılan her yöntemin bir açıklaması, her testle bağlantılı olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı ve her test için kullanılan numunenin ağırlığı veya ölçüsü.

(3) Grafikler, çizelgeler ve laboratuvar enstrümantasyonundan spektrumlar dahil olmak üzere her test sırasında elde edilen ve test edilen her lot için spesifik bileşeni, işlem içi materyali veya radyofarmasötüğü göstermek için uygun şekilde tanımlanmış ilgili verilerin kaydı.

(4) Testlerin sonuçlarının ve sonuçların belirlenmiş kabul kriterleriyle nasıl karşılaştırıldığının bir açıklaması.

(5) Yazılı prosedürlerden sapma belgelenmeli ve gerekçelendirilmelidir. Elde edilen spesifikasyon dışı sonuçlar araştırılmalı ve belgelenmelidir.

(6) Testi yapan kişinin adının baş harfleri veya imzası ve testin yapıldığı tarih.

II- Son kullanma tarihi boyunca PET radyofarmasötığının stabilitesinin değerlendirilmesi

(a) PET radyofarmasötiklerin stabilite özellikleri, yazılı bir test programına göre değerlendirilmelidir. Bu stabilite programı, uygun saklama koşullarının yanı sıra güvenilir, anlamlı ve spesifik test yöntemlerinin kullanımını içermelidir.

(b) Bu tür stabilite testlerinin sonuçları belgelendirilmeli ve uygun saklama koşullarının yanı sıra son kullanma tarihleri ve sürelerinin belirlenmesinde kullanılmalıdır.

PET radyofarmasötığının etiketli raf ömrüne eşit bir süre boyunca ürünün en az üç kez hazırlama çalışması yapılmalıdır.

5.7. Tamamlanmış Radyofarmasötik Kontroller ve Kabul Kriterleri

I - Bitmiş PET radyofarmasötikler için kontroller ve kabul kriterleri

(a) Radyofarmasötik için kimlik, konsantrasyon, kalite, saflık ve uygunsuz sterilite kriterlerini içeren kabul kriterleri oluşturulmalıdır. Her PET radyofarmasötik grubu, piyasaya sürülmeden önce sterilite dışında belirlenmiş kabul kriterlerini karşılamalıdır.

(b) Sterilite testinin piyasaya sürülmeden önce tamamlanması gerekmez, ancak hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Ürün sterilite testini geçemezse, sonuçlar derhal tüm alıcı tesislere uygun öneriler ve takiplerle iletilmelidir. Bu durum ile ilgili doktor bilgilendirilmelidir. Bu tür bildirimler belgelenmelidir.

(c) Her PET radyofarmasötüğü, radyofarmasötik salınmadan önce kabul kriterlerini karşıladığını göstermek için test edilmelidir. Doğruluk, hassasiyet, özgüllük ve test yöntemlerinin tekrarlanabilirliği belgelenmelidir.

(d) PET radyofarmasötik aşağıdakiler tamamlanana kadar serbest bırakılamaz:

(1) Uygun laboratuvar testleri tamamlanmıştır;

(2) İlgili laboratuvar verileri ve dokümantasyonu incelenir;

(3) İbra yetkisi, belirlenmiş, nitelikli bir kişinin tarihli imzası ile verilir.

(4) Çoğu durumda, ürün piyasaya sürülmesine yönelik bu standart prosedürde değişiklik yapılması uygun olabilir. Örneğin, nakliye son tarihleri, test ve incelemenin tüm unsurları sonuçlandırılmadan önce dağıtım için bir ön salıverme gösterilebilir. Sterilite ve apirojenite testi dışında, tüm son ürün testleri nakliye veya dağıtım sırasında tamamlanmalı veya devam etmelidir. Bu testler, insan uygulaması için son sürümden önce tamamlanmalıdır.

Tüm kabul kriterlerinin karşılandığı belirlendiğinde, PET merkezi, dozun hastaya verilebilmesi için alıcı tesise nihai salım bildirimini vermelidir. Spesifikasyon dışı bir sonucun kanıtı varsa, alıcı tesise derhal bildirilmesi ve

böyle bir radyofarmasötiğin akıbetinin belgelenmesi için etkili prosedürler olmalıdır.

(e) Kabul kriterlerini karşılamayan ürünler reddedilmelidir. Materyal yeniden işlenirse, önceden belirlenmiş üretim ve proses kontrol prosedürleri izlenmelidir ve bitmiş ürün piyasaya sürülmeden önce kabul kriterlerini karşılamalıdır.

II - Bir seri PET radyofarmasötik kabul kriterlerini karşılamadığında yapılacak işlemler

(a) Bir PET radyofarmasötik partisi kabul kriterlerini karşılamıyorsa, ürün, karışıklıkları önlemek için açıkça etiketlenmeli ve ayrılmalıdır ve kalite güvence birimi bilgilendirilmelidir.

Uygun olmayan ürünün nedenlerini araştırmak için prosedürler mevcut olmalı ve takip edilmelidir. Böyle bir soruşturmada, uygun olmayan ürünle ilgili işlemler, kayıtlar, şikayetler ve diğer ilgili bilgi kaynakları da araştırılmalıdır.

(b) Kabul kriterlerini karşılamayan bir PET radyofarmasötik için herhangi bir araştırma, reddedilen PET radyofarmasötiğine ne olduğunu içerecek şekilde belgelendirilmelidir.

(c) Uygun olmayan ürünün veya diğer kalite sorununun tekrarlanmasını önlemek için belirlenen sorunları düzeltmek için önlem alınmalıdır.

5.8. Etiketleme ve Paketleme

(a) Paketleme ve nakliye konteynırları, belirlenmiş depolama, taşıma, dağıtım ve kullanım koşulları sırasında değişiklik veya hasara karşı koruma sağlayacak şekilde tasarlanmış ve üretilmiştir.

(b) Her PET radyofarmasötik ürünün adı, konsantrasyonu, parti numarası veya diğer özgün parti tanımlayıcısı, hazırlandığı tarih ve saat ve uygun stabilize testiyle belirlenen son kullanma tarihi ve saatiyle etiketlenmelidir.

(c) Etiketler okunaklı olmalı ve mevcut işleme, saklama, muamele, dağıtım ve kullanım koşulları sırasında okunaklı ve yapılandırılmış halde kalacak şekilde uygulanmalıdır.

(d) Etiketleme ve ürün karışırtmalarını önlemek için etiketleme ve paketleme işlemleri kontrol edilmelidir.

(e) Her bir etiketteki ilgili bilgiler, her seri üretim kaydında yer almalıdır.

5.9. Dağıtım

(a) PET radyofarmasötiklerin dağıtımını için, yalnızca serbest bırakılması onaylanan ürünler kullanılmalı, reçetelerin (varsa) uygun şekilde doldurulduğundan

emin olmak için gözden geçirilmeli ve sevkiyat işleminin yapılmasını sağlamak için prosedürler izlenmelidir.

(b) PET radyofarmasötiklerinin dağıtım kayıtları aşağıdakileri içeren veya bunlara atıfta bulunan kayıtları tutulmalıdır:

(1) Bir seri PET radyofarmasötik alan alıcı tesisin adı ve adresi;

(2) Gönderilen PET radyofarmasötikinin adı ve miktarı;

(3) Varsa, hastanın reçetesi veya kullanılan herhangi bir kontrol numarası;

(4) Ürünün gönderildiği tarih ve saat.

5.10. Şikayetlerin Ele Alınması

(a) PET radyofarmasötik ile ilgili tüm şikayetlerin alınması ve incelenmesi için yazılı prosedürler izlenmelidir.

(b) Bu tür prosedürler, bir radyofarmasötiğin spesifikasyonlarından herhangi birini karşılamama olasılığıyla ilgili herhangi bir şikayetin kalite güvence birimi tarafından gözden geçirilmesi için hükümleri ve başarısızlığın nedenini belirlemek için yapılan her araştırmayı içermelidir.

(c) Her şikayetin yazılı bir kaydı radyofarmasötik şikayetler için belirlenmiş bir dosyada tutulmalıdır. Kayıt, radyofarmasötik maddenin adını ve konsantrasyonunu, parti numarasını, şikayetçinin adını, şikayetin tarihini şikayetin niteliği ve şikayete verilen yanıtı içermelidir. Ayrıca, herhangi bir soruşturma ve takibin bulgularını veya soruşturma yapılmamasının nedenini ve bunu tespit eden kişinin adını da içermelidir.

(d) Bir şikayet nedeniyle iade edilen bir PET radyofarmasötik yeniden işlenemez ve imha edilmelidir (9).

5.11. İç Denetim

Radyofarmasi departmanında kurulan Kalite Güvence Sistemi, iç denetimlerle doğrulanmalıdır. Tesisin iç denetimleri yılda en az iki kez yapılmalıdır. İç personel denetimleri, yeni personel eğitildikten ve bir süre kendi sorumluluğunda çalıştırdıktan sonra yapılmalıdır. Diğer personel muayeneleri rastgele yapılmalıdır.

5.12. Kayıtlar

(a) Tüm kayıtlar, PET merkezinde veya PET merkezinin sorumlu memurlarının ve teftişleri yapmakla görevlendirilmiş hükümet çalışanlarının erişebileceği başka bir yerde tutulmalıdır. Denetlenen kuruluşa depolanmayanlar da dahil olmak üzere bu tür kayıtlar okunaklı olmalı, bozulma veya kaybı önlemek için saklanmalı ve denetçiler tarafından incelenmek ve kopyalanmak üzere kolayca erişilebilir olmalıdır.

(b) Tüm kayıtlar ve dokümantasyon, bir PET radyofarmasötığının piyasaya sürüldüğü tarihten itibaren yasal olarak gerekli süre boyunca saklanmalıdır (8,5).

Sonuç

Radyofarmasötik hazırlanmasında iyi uygulamalar, uygun konumlandırılmış laboratuvar, gerekli kontrolleri yapılmış alet-donanım ve konusunda iyi eğitim almış personel ile mümkündür. Periyodik olarak kontroller yapılır, personel için eğitim çalışmaları sürdürülür. Personel radyasyondan korunma yanında aseptik koşullarda çalışma konusunda eğitilmiş olmalıdır. Radyofarmasötikler kullanıma hazır radyoaktif ürünler, radyonüklit jeneratörleri, radyoaktif bileşenli bileşiklerin hazırlanması için radyoaktif olmayan bileşenler (kitler), uygulamadan önce diğer maddelerin radyoaktiflenmesi için kullanılan öncüler iyi üretim uygulamalarına göre üretilmiş olmalıdır. Bu kılavuz iyi üretimi uygulama kurallarına göre üretilmiş, kitler, jeneratörler PET radyofarmasötikleri, tedavi radyofarmasötiklerinin laboratuvarında hazırlanması hasta için dağıtılması konusunda iyi uygulamalar konusunda bilgi vermektedir.

Kaynaklar

1. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vienna. Jointly Sponsored by EC, FAO, IAEA, ILO, OECD/NEA, PAHO, UNEP and WHO. 2014 (Safety Series Requirements, No. GSR Part 3). Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf.
2. Radiation Protection and Safety in Medicinal Uses of Ionizing Radiation. Vienna. Jointly Sponsored by IAEA, ILO, PAHO, and WHO. 2018 (Specific Safety Guide No.SSG-46). Available from: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>
3. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report , (WHO Technical Report Series, No. 1019). Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312316/9789241210287-eng.pdf>.
4. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals The Radiopharmacy Committee of the EANM Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1049-1062.
5. International Atomic Energy Agency (IAEA)/Who Guidelines On Good Manufacturing Practices For Radiopharmaceutical Products Working document QAS/18.782/Rev.1,2019. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1
6. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 2014, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf
7. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532>
8. Guidelines for Good Manufacturing Practice of Radiopharmaceuticals, SFDA, 2010 Available from: <https://old.sfda.gov.sa/en/drug/resources/Guides/Radiopharmaceuticals.pdf>
9. Guidance PET Drugs - Current Good Manufacturing Practice (CGMP) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2009. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/PET-Drugs--Current-Good-Manufacturing-Practice-%28CGMP%29--Small-Entity-Compliance-Guide.pdf>



Majistral (veya Inhouse veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötiklerde İyi Radyofarmasi Uygulamaları

Good Radiopharmacy Practices In Magistral (or Inhouse or Smallscale) Produced Radiopharmaceuticals

© Serap Teksöz¹, © Türkan Ertaş²

¹Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyofarmasötikler, radyoaktivite içerdikleri ve kısa bir yarılanma ömrüne sahip oldukları için normal ilaçlardan farklıdır. Bu ürünlerin hızlı bozunmaları nedeniyle, klinik kullanımlarından kısa bir süre önce hazırlanmaları gerekir. Zaman sınırlamasından dolayı nihai ürünün kalite kontrolü ve sterilite testi kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilemez. Bu nedenle, radyofarmasötiklerin güvenli ve etkili bir şekilde hazırlanması ve kullanılması, uygulayıcının ve son kullanıcı olan hastanın korunması için hayati öneme sahiptir. Bu kılavuzun amacı ticari veya dağıtım amaçlı olmayan PET, terapötik veya diğer radyofarmasötiklerin küçük ölçekli hazırlanmasında yer alan kişilere daha ayrıntılı ve uygulamaya yönelik bir rehberlik sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötikler, kalite güvencesi, PET, cGRPP

Abstract

Radiopharmaceuticals differ from normal medicines in that they have a short half-life. Due to the rapid decay, they must be prepared shortly before their clinical use and comprehensive quality control of the final product is not possible: sterility testing, for instance, cannot be performed due to time limits. Therefore, the safe and effective preparation and use of radiopharmaceuticals are vital for the protection of the operator and final user patient. The purpose of this review is to provide more detailed and practical guidance to those involved in the small-scale preparation of PET, therapeutic or other radiopharmaceuticals for commercial or distribution purposes.

Keywords: Radiopharmaceuticals, quality assurance, PET, cGRPP

Kısaltmalar

cGRPP - Güncel iyi radyofarmasi uygulaması
EANM- Avrupa Nükleer Tıp Derneği
IAEA- Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı
RPR-Küçük ölçekli radyofarmasötiklerin hazırlanmasından sorumlu kişi
SOP- Standart Çalışma Yöntemleri
SSRP- Küçük ölçekli "in-house" radyofarmasötik
KK-Kalite Kontrol
KG- Kalite güvencesi

Tanımlar

Radyofarmasötik: Bir radyofarmasötik medikal amaç için kullanıma hazırlanan bir veya daha fazla radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren tıbbi üründür.

Küçük ölçekli radyofarmasötik: Küçük ölçekte hazırlanan lisanslı kitlerin ve jeneratörlerin radyoışaretlenmesine dayanan (preparatlar ve kitlerin hazırlanması hariç), (PET, SPECT veya terapötik uygulamalar için) herhangi bir in-house radyofarmasötiktir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serap Teksöz, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 533 426 59 44 **E-posta:** steksoz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6780-5159

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İyi radyofarmasi uygulaması: İyi radyofarmasi uygulaması "İyi Radyofarmasi Uygulaması (GRPP)", EANM Radyofarmasi Komitesi tarafından kullanılır (bkz. www.eanm.org).

Giriş

Radyofarmasötikler (RP) genellikle hastanelerde küçük ölçeklerde hazırlanması gereken özel bir ilaç grubudur. Konvansiyonel ilaçlar için olan yasal çerçeve içinde ele alınmakta ve büyük ilaç firmaları tarafından üretilmektedir. Radyofarmasötikler hastaya uygulamadan önce hazırlanan bir ilaç grubudur. Radyofarmasötikler iyonlaştırıcı radyasyon yayan bir radyonüklit içeren dışarıdan hastalığın teşhisi veya tedavisi amacıyla tasarlanmış yapılardır. Radyofarmasötiklerin üretimi lisanslı bir ticari kuruluş tarafından veya alternatif olarak inhouse iyi üretim uygulamaları (GMP) ile uyumlu olarak gerçekleştirilmelidir. Teşhis amaçlı radyofarmasötikler için klinikte kullanılan ilk moleküler görüntüleme yöntemi tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisidir (SPECT). Bu teknolojilerin klinik uygulamalarının geliştirildiği ve kullanıldığı birçok ülkede, gerekli kuralların uygulanması sağlanmış durumdadır. Bu kurallar, (a) GMP standardına göre radyofarmasötik üretimi, (b) açık bir düzenleyici çerçeve, (c) görüntüleme merkezlerinin varlığı ve (d) uygun nitelikli personeli içermektedir (1,2).

Son zamanlarda, görüntüleme yöntemleri arasında duyarlılığı yüksek pozitron emisyon tomografisi (PET) giderek önem kazanmaya başlamıştır. Böylelikle son yıllarda görüntülemede kullanılmak üzere bir dizi PET radyofarmasötiği geliştirilmektedir. Bununla birlikte özellikle çok kısa yarı ömürlü radyonüklitlerin kullanıldığı PET'in devreye girmesiyle Avrupa ülkelerinde spesifik yönetmeliklerin hazırlanmasına neden olmuştur. Bu konudaki temel zorluklar, hazırlama standartları (iyi üretim uygulamaları), kalite gereklilikleri, ruhsat yönetmelikleri ve personelin eğitimi olarak dikkat çekmektedir (2).

PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında ve geliştirilmesinde çoğunlukla siklotronlardan elde edilen radyonüklitler kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda jeneratör ürünü radyonüklitler de kullanılmaya başlamıştır. PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında F-18, C-11, N-13, O-15 gibi kısa yarı ömürlü radyonüklitler ile Ga-68, Cu-64, Sc-44 ve Zr-89 gibi metalik radyonüklitler kullanılmaktadır. PET teknolojisindeki gelişmeler (örneğin PET/CT kullanarak görüntü füzyonu), özellikle klinik tanı olarak küçük ölçekli radyofarmasötikler hazırlanması SPECT'ten PET uygulamalarına yönelmeyi

sağlamıştır. En yaygın PET radyonüklitlerinden F-18 ve C-11 sırasıyla 110 dk ve 20 dk yarı ömre sahiptir. Her ikisi de kısa ömürlü olmasına rağmen bu radyonüklitlerden sadece F-18 radyofarmasötikleri birkaç klinik merkezde merkezi olarak hazırlanabilir ve sonra diğer merkezlere dağıtılır. PET uygulamalarında radyonüklitlerin yarı ömürlerinin kısa olması rutin uygulamalarda kullanılmak üzere ticari amaçlı radyofarmasötik geliştirilmesindeki zorluklardan birisidir.

Son zamanlarda büyük ilgi gören başka bir PET radyonükliti olan Ga-68 (anaradyonüklit Ge-68 yarılanma ömrü 271 gün) jeneratörden Tc-99m'e benzer şekilde elde edilebilir. PET radyofarmasötiklerinin hazırlanması radyokimyacılar ve radyofarmasistler için yüksek düzeyde uzmanlık ve bilgi gerektirir (2,3).

Majistral ve Ofisinal Hazırlama

Tüm ülkelerin klinik çalışmalarda lisanssız bir radyofarmasötik kullanımını kolaylaştırmak için düzenleyici bir sisteme sahip olmayabileceği kabul edilmektedir. Bu durumda, yararlı teşhis radyofarmasötiklerinin klinik uygulamalarını kolaylaştırmak için "majistral/ofisinal formül" için hükümler düşünülmektedir.

Tarihsel olarak, majistral ve ofisinal preparatlar, belirtilen bir hasta için bir doktorun reçetesine bağlı olarak lisanslı bir eczacı tarafından hastalığının şiddeti ve fiziksel özellikleri gibi faktörler göz önüne alınarak kişiselleştirilmiş dozlarda hazırlanır. Böylece, majistral ve ofisinal preparatlar kavramı doktor-eczacı-hasta arasında doğrudan bir bağlantı yaratır. Doktor reçete edilen ilaçların sorumluluğunu üstlenir ve eczacı hazırlanan ilacın kalitesinden sorumludur (1).

Klasik ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerin de majistral ve ofisinal preparatlar olarak hazırlanması için GMP koşullarının sağlanması gerekmektedir. Bununla birlikte, uygulayıcıların yeni radyofarmasötikleri klinik uygulamaya güvenli bir şekilde tanıtılmaları için de pratik bir yaklaşım sunmaktadır.

Majistral ve ofisinal preparat düzenlemeleri sadece in-house kullanım için geçerlidir, yani bir radyofarmasist tarafından hazırlanan radyofarmasötikler, tıbbi bir reçete uyarınca bu radyofarmasistin hizmet verdiği hastalara doğrudan iyi laboratuvar uygulamaları (GLP) standardında üretilmeli ve tedarik edilmelidir. Bu düzenlemelerin etkili olabilmesi için belirli koşulların yerine getirilmesi gerekmektedir (1).

1. Nükleer tıp doktoru tarafından hastaya özel tıbbi reçete için açık hükümler konulmalıdır;

2. Radyofarmasötik, onaylanmış prosedürlere uygun olarak lisanslı bir radyofarmasistin gözetiminde üretilmelidir (majistral hazırlık);
3. Ürün bir farmakope monografının reçetesini takip ettiğinde buna ofisinal preparat denir;
4. Majistral/ofisinal formül düzenlemeleri kullanarak radyofarmasötik üretmeyi amaçlayan tesis, radyofarmasötik üretmek için gerekli tüm yerel düzenlemeleri karşılamalıdır. GMP için gerekli olan beklenen kalite standardı karşılanmalıdır;
5. Bir nükleer tıp doktoru tarafından reçete edilen radyofarmasötik, radyofarmasi servisinde hastalara verilmelidir. Bu durumda düzenleyici lisans, in-house kullanım için yerel düzenleyici makam tarafından verilmelidir;
6. Onaylı prosedürlere uygun olarak hazırlanan ürünün hastaya verilmesi için, ilgili bölümde lisanslı bir radyofarmasiste gerek vardır. (ürün verilme kriterleri için örnek form Ek 1'de verilmiştir);
7. Laboratuvarda onaylanarak yapılan üretimin tamamını ve hasta kayıtlarını 5 yıl boyunca saklamalıdır (1).

GMP Koşulları

Küresel ilaç endüstrisi ile son 50 yılda GMP kuralları gelişmiştir ve bu süre zarfında GMP uyumluluğu ilaçların (ve radyofarmasötiklerin) üretimi için zorunlu hale gelmiştir. GMP bir ürünün üretimi ile ilgili kalite güvence sisteminin bir parçasıdır ve ürünlerin sürekli olarak kullanım amaçlarına uygun kalitede üretilmesini sağlamaya çalışır. Nihai ürünün kalitesi, gerekli kalite standartlarını zamanın %100'ünde karşılamalıdır ve ürün kalitesini destekleyen temel bileşenler şunlardır:

- Güvenlik;
- Yararlılık;
- Safılık;
- Değişmezlik.

Bu yaklaşımın temel mantığı;

- Bir hastanın, ürün kalitesinin gerekli standardı karşılayıp karşılamadığını bilmesi olası değildir (yani, kusur açıkça görülemeyebilir);
- Ürün numuneleri test edilir ve serinin çoğunluğu test edilmez;
- Bir gruptaki çok az sayıda bileşen kusurlu olsa bile, bir ürün kusuru hastalar için potansiyel olarak çok tehlikeli olabilir.

GMP düzenlemeleri çok ayrıntılıdır ve yerel gereksinimlerin tam olarak anlaşılması önemlidir.

Özünde, ilaç ürünlerinin gerekli bir spesifikasyonu karşılamak için tutarlı bir şekilde üretilmesini sağlayan bir dizi aktivite ve kontrolü tanımlarlar. Bu düzenlemeler aşağıdaki genel başlıklar altında özetlenebilir:

- Personel;
- Ekipman;
- Evrak işleri (dokümantasyon);
- Üretim süreçlerinin kontrolü;
- Ürünler (örnekleme ve test).

Her iki ürün (lisanslı, lisansız) kategorisi için de aynı GMP gerekliliklerine dikkat etmek önemlidir. Başka bir deyişle, hastaya uygulanan ürün her zaman güvenlik, saflık ve etkinlik gereksinimlerini karşılamalıdır. Ayrıca, radyofarmasötiklerin pazarlama ruhsatı ile lisanslı ürün olarak mevcut olmaması durumunda, majistral hazırlığa izin verilmektedir (1).

Radyofarmasötikler Avrupa ülkelerinde özel bir ilaç grubu olarak kabul edilmekte ve bu nedenle, Avrupa Birliğine üye devletler tarafından genel olarak radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kullanımı yönetmelikleri ve direktifleri kapsamında belirlenmiştir. Benimsenen kurallar ve direktifler Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) tarafından (bakınız, www.eanm.org) yayınlanan kılavuzlarda belirtilmiştir (3). Radyofarmasötiklerin son üretimi ve hazırlanmasında iyi uygulama ana hatlarının, (İyi Radyofarmasi Uygulaması) GRP olarak adlandırılması önerilmiştir (1). Küçük ölçekli endüstriyel olmayan alanlardaki (hastane eczaneleri, nükleer tıp bölümleri, PET merkezleri) hazırlıklar "İyi Radyofarmasötik Uygulama Kılavuzu (GRPP)" olarak EANM Radyofarmasi Komitesi tarafından hazırlanmıştır. Kullanılmadan hemen önce hazırlanması gereken ve ticari olmayan küçük ölçekte radyofarmasötikler için özel kılavuzlar yayınlanmıştır. Hem kısa yarı ömürleri hem de genellikle sınırlı klinik endikasyonları nedeniyle radyofarmasötiklerin rutin kullanımlarına ilave olarak, klinik çalışmalar için, hastanın ihtiyaçlarını karşılamak üzere özel muafiyetlere ihtiyaç vardır. Radyofarmasötikler için bir bütün haline getirilmiş özellikle kullanılmadan hemen önce hazırlanan radyofarmasötikler başta olmak üzere radyofarmasötiklerin güvenirliliği ve kalitesinde yüksek standartların sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır (3).

Bu kılavuz küçük ölçekli radyofarmasötiklerin hazırlanmasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Kılavuz, küçük ölçekli radyofarmasötiklerin önerilen cGRPP gerekliliklerine uymak için kullanılabileceği yöntemlere veya prosedürlere ilişkin pratik örnekler sunmaktadır. Mevcut kuralların çoğu genel olarak tıbbi ürünler için

tasarlanmıştır. Bu nedenle bu kılavuz radyofarmasötiklere özel olması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, mevcut düzenlemelerin bazıları, radyonüklitin kısa yarılanma ömrü nedeniyle kısa raf ömürleri, preparatın küçük ölçeği ve nihai ürünün düşük veya hiç toksisitesinin olmaması gibi, radyofarmasötiklerin kendine özel özelliklerini dikkate almaz. Hastanelerde radyofarmasötiklerin hazırlanması ve ele alınmasıyla ilgili olarak GRP farmasötiklerin geleneksel GMP prensipleri ile radyasyondan korunma kavramlarını birleştirir. Amacı radyofarmasötiklerin kalitesini hastaya uygulama aşamasına kadar korumaktır (3).

Ülkemizde ilaçla ilgili konular ve düzenlemeler T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Klavuzu'na göre yürütülmektedir. Bu klavuzun 01/08/2018 tarihinde yürürlüğe giren versiyonunda radyofarmasötiklerle ilgili EANM'in İyi Radyofarmasötik Uygulama Kılavuzu'na uygun düzenlemeler bulunmaktadır (4,5).

Personel

İyi Radyofarmasötik Uygulamaları konusunda önemli bileşenlerden biri personeldir. Personel sayısının uygun olması tavsiye edilir. Küçük ölçekli radyofarmasöti hazırlanması ve uygun hale getirilmesinden sorumlu personel (RPR) ve görevleri yazılı olarak açıklanmalıdır.

Tüm personele (temizlikle ve bakım ile ilgili olanlar dahil) ürünlerin radyoaktivite içermeleri nedeniyle radyoaktivite ve radyokorunum hakkında detaylı bilgi ve uygun eğitim verilmesi sağlanmalıdır. Personelin radyasyona maruz kalması personel dozimetreleri ile izlenerek düzenli olarak kontrol edilmeli ve okunan değerler kaydedilmelidir. Bu izleme uygun monitörler ile elektronik dozimetreler, yüzük dozimetreleri vb. cihazlarla desteklenebilir. Radyofarmasötik preparatın hazırlanmasından sonra, hem personelin hem de çalışılan bölümün uygun monitörlerle radyoaktif bulaş olup olmadığı kontrol edilmelidir. Herhangi bir kontaminasyon gözlenmesi durumunda derhal giderilerek kontrol altına alınmalı ve radyoaktivite uygun bir doz seviyesine düşene kadar kontamine bölgeye giriş engellenmelidir.

Küçük ölçekli radyofarmasötikler yeni prosedür ve kullanımlarında bazı eksikliklerin ortaya çıkması durumunda personele eğitim verilerek yeterli personelin yetiştirilmesi tavsiye edilir.

Küçük ölçekli radyofarmasötikler için personel dosyaları güncel tutulmalıdır (örneğin, özgeçmiş, diploma kopyaları, eğitim sertifikaları dahil olmak üzere). Personel sayısı biri tüm aşamalarda sorumlu olan diğeri

İyi Radyofarmasötik Uygulama konusunda prosedürleri bilen eğitilmiş en az iki kişi olmalıdır.

Küçük ölçekli bir radyofarmasötiklerin hazırlık sürecinde yalnızca bir personel olduğunda tüm prosedürler (hazırlama, kalite kontrol ve ürünün verilmesi) aynı kişi (RPR) tarafından yapılmalıdır. Bu nedenle SOP'un (Standart Çalışma Yöntemleri) çok dikkatli yapılması gerekir. Küçük ölçekli radyofarmasötiğin bir kişi tarafından hazırlanması gerekiyorsa, sonuçları iki kez kontrol etmek ve uyumluluklarını doğrulamak için dört göz ilkesi gereği sisteme bağımsız bir uzman dahil edilmelidir. Bu bireyin sonuçların anlamlarını ve doğruluğunu teyit edebilecek eğitilmiş biri olması uygun olacaktır.

Ürün kalitesinin spesifikasyonlara uygun olduğunu açıkça gösteren raporları hazırlayabilmek için tüm ekipman uzaktan kontrol edilmeli veya otomatik hale getirilmelidir.

Birden fazla SSRP üreten bir tesiste, personel sayısının tüm görevleri, yani üretim, kalite kontrol ve kalite güvencesi işlevlerini yerine getirmek, karışıklık ve çapraz kontaminasyonu önlemek için yeterli olması tavsiye edilir.

RPR aşağıdaki sorumluluklara sahip olmalıdır:

- Gelen malzemelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi için prosedürler oluşturmak ve gelen her bir malzemenin kullanımdan önce spesifikasyonlara göre incelenmesini ve değerlendirilmesini sağlamak,
- Bir seri veya çok sayıda SSRP'nin verilmesine veya reddine izin vermeden önce belirlenmiş spesifikasyonlara ürünün hazırlanması aşaması kayıtlarını ve laboratuvar kontrol kayıtlarını doğruluk, bütünlük ve uyumluluk olması açısından gözden geçirmek,
- Prosedürleri, spesifikasyonları, süreci ve ilgili SOP'leri içeren yöntemleri onaylamak,
- Nitelikli ve eğitilmiş personel sağlamak,
- Hataları araştırmak ve tekrarlanmasını önlemek için düzeltici uygun önlem alınmasını sağlamak,
- SSRP'nin kalite ve saflık derecelerinin iyi tanımlamak.

Kalite Güvencesinden sorumlu kişi aşağıdaki sorumluluklara sahip olmalıdır.

- Kalite Güvence sistemini yönetmek,
- Belgelerin doğru yazılması ve uygulanmasını sağlamak,

- Diğer sorumlu kişi ile iş birliği içinde küçük ölçekli radyofarmasötiklerde gerçekleştirilen faaliyetlerin genel yönetimini izlemek (örneğin; özellikleri, personel eğitimi, radyoaktif atık yönetim vb.).

Üretimden sorumlu kişi, aşağıdaki sorumluluklara sahip olmalıdır:

- Radyofarmasötik üretim yöntemleri ile ilgili SOP'ları yazmak ve yukarıdaki talimatların uygulanmasını sağlamak,
- Üretim işlemlerini onaylamak,
- Üretim kayıtlarını değerlendirmek, imzalamak ve saklamak,
- Ürünlerin gerekli kaliteyi elde ederek uygun belgelere göre üretilmesini ve depolanmasını sağlamak,
- Tesislerin ve üretim ekipmanlarının doğru bakım onarım programını yürütmek,
- İşyerindeki diğer sorumlu kişilerle iş birliği yaparak işletme personelinin organizasyonunu ve eğitimi sağlamak,

Kalite kontrolünden sorumlu kişi aşağıdaki sorumluluklara sahip olmalıdır:

- Yukarıdaki talimatın yeterince uygulandığını doğrulamak için KK işlemleriyle ilgili SOP'u yazmak,
- Spesifikasyonları, test yöntemlerini ve diğer KK prosedürlerini tanımlamak,
- Başlangıç malzemelerini ve malzeme ambalajlarını onaylamak veya reddetmek,
- KK raporlarını değerlendirmek, raporları imzalamak ve kayıtları saklamak,
- Seri kayıtlarını değerlendirmek,
- Tesislerin ve KK ekipmanının kurulum programına uygun olarak kurulmasını sağlamak,
- İşletme personelinin organizasyonu ve eğitimi için işyerindeki diğer sorumlu kişilerle işbirliği yapmak.

Küçük ölçekli radyofarmasinin, bir KG sistemini kapsamlı bir şekilde tasarlamak ve doğru bir şekilde uygulamak, cGRPP prensiplerini dahil etmek ve uygun risk değerlendirmesini dikkate almak için bir KG birimi kurması önerilir.

SSRP'nin hazırlanmasında yer alan tüm adımlarda, uygun kontrol ve dokümantasyon düzeyine izin verebilir risk değerlendirmesi önemli bir rol oynamaktadır.

KG sistemi belgelendirilmeli ve etkinliği hazırlık çalışmalarının denetlenmesinde RPR'yi desteklemek ve SSRP'lerin kimlik, faaliyet, kalite ve saflığı yeterli şekilde tanımlamasını sağlamak amacıyla izlenir.

Özellikle KG birimi aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Radyofarmasötikler, en son bilgi düzeyine göre tasarlanmış ve hazırlanmıştır,
- Hazırlık ve kontrol işlemleri açıkça belirtilmiştir ve cGRPP ilkelerine göre uygulanır,
- Radyofarmasötikler sadece doğru şekilde hazırlanmış, kontrolü yapılmış ve tanımlanan prosedürlere uygun olarak saklandıysa yetkili bir kişi (RPR) tarafından hastaya verilir,
- Radyofarmasötiklerin temin edilmesini sağlamak için yeterli önlemler mevcuttur, raf ömrü boyunca ve kullanımdaki son kullanma tarihine uygun olarak gerekli kalitenin sağlanabileceği şekilde saklanır ve kullanılır.

Sonuç

Bu kılavuz, ulusal ve uluslararası kuruluşların (T.C. Sağlık Bakanlığı, TAEK, IAEA, EANM) iyi radyofarmasi uygulamaları kapsamındaki görüşlerini ve önerilerini içermektedir. Bu kapsamda kılavuzun Türkiye Nükleer Tıp Derneği Radyofarmasi Çalışma Grubu tarafından nükleer tıp kliniklerinde "majistral (veya inhouse veya smallscale) üretilen radyofarmasötiklerde iyi radyofarmasi uygulamalar" uygulayıcılarına rehberlik etmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. IAEA-TECDOC-1782. IAEA-TECDOC-1782 - Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use 2016;65.
2. Decristoforo C. Challenges in the Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals-A European Perspective. J Pharm Sci 2007;32:131-138.
3. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1049-1062.
4. Sağlık Bakanlığı. BEŞERİ Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (Gmp) Kılavuzu. 2018;2018:1-232.
5. Ayfer AA, Applied Basic Radiopharmacy, Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Biber Müftüler FZ, editors. Nobel Tıp Kitapevi;2017. pp.179-185.

Ek 1. Ürün Spesifikasyon Dosyası Örneği**(F-18) Sodyum Florür [(F-18)] NaF için Ürün Özellikleri Dosyası**

(Üretici firma)
Klinik Araştırma No:
Sözleşme Sahibi:
Çalışma Türü
Hasta Sayısı
İşe Alım Dönemi:
Araştırmacı (lar)ın adı
Sponsor (lar)ın adı
Etik Komite Onayı
Etik Komite İsmi
Çalışmanın yapılacağı Birim/Bölüm
Klinik araştırma onayı

Tıbbi ürün detaylarının incelenmesi:

Ürün İsmi	(F-18) NaF enjeksiyonu
Kimden:	Enjeksiyonluk sıvı
Spesifik aktivitesi: MBq/mL	Zamanına göre kalibre edilmiş 10 mL'de minimum 300 MBq enjeksiyon
Paket boyutu:	Kurşun kapta 10 mL flakon
Uygulama Yolu:	Damar enjeksiyonu
Kontrol eden (üretici için QP):	Tarih:
Kontrol eden (sözleşme veren):	Tarih:



Majistral (veya in House veya Smallscale) Üretilen Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolü

Quality Control of Magistral (or in House or Smallscale) Produced Radiopharmaceuticals

© Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, © Türkan Ertay

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Bilindiği üzere majistral radyofarmasötikler sadece kurum içi (in house) kullanıma uygun, bir radyofarmasist tarafından hazırlanan ve tıbbi bir reçete ile hasta için doğrudan iyi laboratuvar uygulamaları (Good Laboratory Practice: GLP) standardında üretilen ve tedarik edilen radyofarmasötiklerdir. Kılavuzun bu bölümünde, majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrolünde görev alan radyofarmasi çalışanlarına yönelik kalite kontrol yöntemleri ve prosedürleri hakkında bilgi verilmiştir. Bu doküman sırasıyla (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lu-177, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] ve Sm-153-EDTMP'ye yönelik kalite kontrol yöntem ve prosedürleri içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötikler, majistral üretim, kalite kontrol

Abstract

As it is known, magistral radiopharmaceuticals are suitable for only in house use and are prepared, produced and supplied with a medical prescription for a certain patient in good laboratory practice (GLP) standard by a radiopharmacist. In this part of the guide; Information was provided on quality control methods and procedures for radiopharmacy employees involved in the quality control of magistrally manufactured radiopharmaceuticals. This document includes quality control methods and procedures for (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Generator product Ga-68, Lu-177 obtained from reactor, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] and Sm-153-EDTMP.

Keywords: Radiopharmaceuticals, magistral production, quality control

Giriş

Radyofarmasötik, hastada hiçbir fizyolojik etki yaratmadan teşhis ve tedavi amacıyla uygulanabilen, bileşiminde radyoaktif çekirdek içeren ilaçlardır. Tüm konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötikler için de kalite kontrol kavramı ve kalite güvencesi çok önemlidir. Hastaya verilmeden

önce bir radyofarmasötiğin güvenilirliği; hazırlama prosedürlerinin tasarımı (jeneratörler, kitler ve otomatik sentez birimleri gibi) ve kalite kontrol işlemlerine bağlı olarak değişim gösterir. Bu nedenle radyofarmasötiklerin bir kalite sistemi içinde hazırlanması ve kalite kontrollerinin yapılması esastır. Dolayısıyla kalite kontrol testleri prosedüre uygun yapılmış bir radyofarmasötik,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fazilet Zümrüt Biber Müftüler Ege, Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 532 589 29 64 E-posta: fazilet.zumrut.biber@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8184-9660

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

hastayı gereksiz radyasyon maruziyetinden korur, kaliteli bir görüntü, tedavide maksimum etki ve doğru tanısı sağlar. Genel olarak rutinde hastaya verilmeden önce uygulanan başlıca kalite kontrol testleri; fizikokimyasal testler (radyoaktivite, radyonüklid kimlik, radyonüklid saflık, kimyasal saflık ve radyokimyasal saflık), biyolojik saflık testleri (sterilite, apirojenite ve toksisite), farmasötik özelliğe bağlı testler (pH, partikül boyutu ve izotoniklik) şeklindedir (1,2).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde hastane radyofarmasi laboratuvarlarında uygulanan kalite kontrol testlerine yönelik prosedürler ve uluslararası standartlar Seviye IA/B, Seviye IIA/B ve Seviye IIIA/B/C olarak sınıflandırılmıştır. Seviye IA; son haliyle hazır şekilde yetkili üreticilerden satın alınan, tek veya çoklu doz şeklinde hazırlanmış radyofarmasötikleri içerir. Kalite kontrol çalışmaları radyofarmasötiğin radyoaktivitesinin ölçülmesinden ibarettir. Operasyon IB seviyesi tedavi ve ağrı destek tedavisi için kullanılan Stronsiyum ve Samaryum'un kullanıma hazır enjeksiyonları, radyoaktif ve diğer kullanıma hazır açık kaynak radyonüklitlerin hazırlanmasını içermekte olup, periyodik olarak radyonüklid ve radyokimyasal saflık kontrol edilmelidir. Operasyonel Seviye IIA; teknesyum jeneratörünün rutin kullanımı, önceden sterilize edilmiş radyofarmasötik soğuk kitlerin yeniden hazırlanmasını kapsar. Kalite kontroller Seviye IA/B'ye ilave olarak jeneratör ve jeneratör sağımı konusundaki kalite kontrollerdir. Operasyonel IIB Seviyesi enfeksiyon veya enflamasyon görüntülemek için hastadan alınan kan hücrelerinin radyoizotrenmesini içerir. Operasyonel Seviye IIIA; teşhis uygulamaları için hazırlanan radyofarmasötikleri kapsar (Mevcut ticari kitlerin modifikasyonu; araştırma ve geliştirmeye yönelik inhouse kitlerin hazırlanması). Kalite kontrol çalışmaları seviye IA/B ve IIA/B'deki testler, sterilite, bakteriyel endotoksin, mikrobiyolojik

ve pirojenite testleri, spesifik aktivite, kimyasal saflık, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), Gaz Kromatografisi (GC), İnce Tabaka Kromatografisi (TLC), radyokimyasal saflık, stabilite ve toksisite çalışmalarını içermektedir. Operasyonel Seviye IIIB ise; araştırma ve geliştirme amaçlı terapötik uygulamalar için radyofarmasötiklerin hazırlanmasını içerir. Operasyonel Seviye IIIC; PET radyofarmasötiklerinin sentezini, araştırma ve geliştirme amaçlı Ga-68 ve Re-188 jeneratörleri gibi uzun ömürlü jeneratörlerden üretilen radyofarmasötikleri içermektedir. Radyokimyasal saflıkların kalite kontrolü hızlı bir şekilde HPLC ile yapılmalıdır. Sterilite, apirojenite ve fizikokimyasal testler rutin olarak yapılmalıdır (3).

Hazırlanan klavuzun bu bölümünde amaç; hastane radyofarmasi çalışanlarına yönelik son yıllarda geliştirilen ve majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrol süreçlerine genel bir bakış açısı sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda IAEA, EANM ve SNMMI klavuzlarından yararlanılarak majistral üretilen radyofarmasötiklerin kalite kontrol yöntemleri ve kalite kontrol protokolleri detaylı olarak verilmiştir. Bu kapsamda (F-18) NaF, Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68, reaktörden elde edilen Lu-177, (F-18) FDG, (Ga-68) DOTATOC, (Ga-68) PSMA, (Lu-177) DOTATATE, (Lu-177) PSMA, XOFIGO® [(Ra-223) RaCl₂] ve Sm-153-EDTMP'ye yönelik kalite kontrol yöntem ve prosedürleri üzerinde durulmuştur.

(F-18) NaF Kalite Kontrolü: Tablo 1'de; (F-18) NaF enjeksiyon spesifikasyonları yer almaktadır.

(F-18) NaF enjeksiyonu lastik tıpalı, sıkıştırma kapaklı, standart 10 mL steril cam flakonlara doldurulmuş Serum Fizyolojik solüsyonu (SF) ve 1-10 GBq (F-18) NaF (Sodyum tuzu şeklinde) içerir. Tablo 2'de 1-10 GBq (F-18) NaF enjeksiyon flakonlarının mevzuattaki (yasal-düzenleyici) spesifikasyonlar yer almaktadır (2,4,5).

Tablo 1. (F-18) NaF enjeksiyon spesifikasyonları

Test	Kabul Kriterleri
Tanımlama	Berrak, renksiz solüsyon
HPLC ile (F-18) NaF enjeksiyonu	Örneğin alıkonma zamanı NaF referans standardı ile uyumlu olmalı.
(F-18) NaF enjeksiyonunun HPLC ile radyokimyasal saflığı (%)	98,5'dan büyük olmalı.
Yarı ömür tayini ile radyonüklid saflık	110±5 dk.
Herhangi bir tanımlanmamış safsızlık (%)	HPLC'de major radyoaktif olmayan pikin %10'undan fazla olmamalı
Toplam safsızlık (%)	HPLC'de major radyoaktif olmayan pikin %10'undan fazla olmamalı
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, LAL: Limulus amebosit lizati	

(F-18) NaF enjeksiyonunun tanımı

- Solüsyon renk ve şeffaflık açısından kontrol edilir.
- Radyoaktivite tayini kalibre edilmiş (F-18) NaF enjeksiyonu içindeki (F-18) NaF içeriği doz kalibratörü ile yapılır;
- (F-18) NaF enjeksiyonu içindeki (F-18) NaF'nin ve HPLC ile radyokimyasal saflığının tanımlaması (HPLC koşulları: Column Dionex Carbpac PA-100,

4x250 mm ve Dionex Carbpac PA-100 Guard Column; enjeksiyon lobu: 20 µl, Eluent: 100 mM NaOH, akış hızı: 0,5 mL/dk ve radyoaktivite ve iletkenlik dedektörleri ile dedeksiyon).

Ge-68/Ga-68 Jeneratör ürünü Ga-68'in kalite kontrolü: Tablo 3'de Ge-68/Ga-68 jeneratöründen seyreltik hidroklorik asit ile elue edilen Ga-68'in kalite kontrol testleri yer almaktadır [Ga-68 $t_{1/2}$ =67,7 dk, $E_{\beta+\max}$ =1,92 MeV (%89)] (4).

Tablo 2. 1–10 GBq (F-18) NaF enjeksiyon flakonlarının mevzuattaki (yasal–düzenleyici) spesifikasyonları

Test	Kabul Kriterleri
Tanım	Kauçuk septum ve alüminyum sıkıştırılmalı kapakla kapatılmış 10 mL'lik bir cam flakonda bulunan berrak şeffaf bir çözelti
(F-18) NaF enjeksiyonunun HPLC ile tanımlanması	Referans standart bileşik ile pik yapan örnek kromatogramın radyoaktivite dedektör izinin ana pikin alınma süresi, aynı kromatogramın iletkenlik dedektör izindeki ana pike karşılık gelir.
Doz kalibratörü ile (F-18) NaF enjeksiyon içeriği	Etikette belirtilenin %90–110'u
HPLC ile radyokimyasal saflık	%98,5'tan büyüktür
pH ölçümü (pH kağıdı ile)	5–8,5
LAL testi ile endotoksin kontaminasyonu	17,5 IU/mL'den azdır
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi	

Tablo 3. Ge-68/Ga-68 jeneratöründen seyreltik hidroklorik asit ile elue edilen Ga-68'in kalite kontrol testleri

Test adı	Metot	Ga-68 ^a Özellikleri
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak renksiz çözelti
pH	pH indikatör şeridi	Maksimum 2
Radyonüklidik Özellikleri	Ga-68'nin bozunma şeklini izleme ^b	Yarı ömrü 62 ile 74 dakika
Radyonüklidik saflık ^c	Bozunan örneğin çok kanallı bir analizöre (MCA) bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi	Total radyoaktivitenin minimum %99'unun Ga-68 olması
Ge-68 kaçağı	Bozunan örneğin MCA'ya bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi ^d	< %0,001
Radyokimyasal saflık	Kağıt Kromatografisi (mobil faz: 10 mM EDTA) ^e	Total radyoaktivitenin minimum %95'i Ga-68 (III) nedeni ile oluşmalı
Kimyasal saflık	ICP-AES/ICP-MSf	Fe: 10 µg/GBq Zn: 10 µg/GBq
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	≤175 EU/total hacim

Radyoışartleme için;

^aGa-68 klorür çözeltisi.

Avrupa Farmakopesi Monografi No. 2464.

^b**Radyonüklidik Özellikleri:** Kuyu tipi NaI (TI) sintilasyon sayacına (Ga-68) GaCl₃ (bir test tüpünde) küçük bir miktar yerleştirilir. Ga-68'nin 511 keV gama radyasyonlarını tespit etmek için uygun enerji penceresini ayarlayarak sayımlar ve sayım süresi not edilerek bozunma eğrisi çizilir [X eksenini zaman ve Y eksenini Sayım (Log. skala)]. Bozunma eğrisinin eğiminden Ga-68 örneğinin yarı ömrü belirlenir.

^c**Radyonüklidik saflık:** Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunan örnekteki gama yayarı safsızlıkların tespiti çok kanallı bir analizöre (MCA) bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak yapılır.

^d**Ge-68 kaçağı:** Ge-68, yalnızca elektron yakalanması ile Ga-68'e bozulduğundan, Ga-68 eluatında Ge-68 safsızlığı doğrudan gama spektroskopisi ile belirlenemez. Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunan Ga-68 örneğinin analizi MCA bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak yapılır.

^e**Radyokimyasal saflık:** Jeneratörden elue edilen Ga-68Cl₃'ün bir kısmı, mobil faz 10 mM EDTA ve Whatman™ 3 mm kromatografi kağıdı (12x1 cm) kullanılarak kağıt kromatografisiyle analiz edilir. Bu sistemde, Ga-68 (III) için R_f değeri 0,9–1,0'dir. Kolloidal ve katyonik olmayan Ga-68 içeren gruplar başlangıç noktasına (orjine) yakın kalır.

^f**Kimyasal saflık:** Ga-68Cl₃ çözeltisindeki eser miktardaki metalik safsızlıkların varlığı İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-ICP-AES) analizi ile ölçülebilir. Eser miktardaki metal iyonları (Fe, Zn gibi) için kalibrasyon eğrileri, bu eser metal iyonlarının bilinen konsantrasyonunu içeren standart çözeltiler kullanılarak elde edilir.

Reaktörden elde edilen Lu-177'nin kalite kontrolü: Terapötik radyonüklit Lu-177 ($t_{1/2}=6,73$ gün) major γ yayımları 113 keV ve 208 keV olan bir β^- yayıcıdır ($E_{\beta\text{-max}}=2,28$ MeV) ve nötron yakalama reaksiyonu Lu-176 (n,γ) Lu-177 ile üretilir. Lu-177 üretimi için indirekt bir yöntem ise, Lu-177'ye bozunan zenginleştirilmiş Yb-176'nın Yb-176 (n,γ) Yb-177 reaksiyonu ile ışınlanmasıdır. Lu-177'den yapılan çeşitli kalite kontrol testleri Tablo 4'de gösterilmektedir (4).

(F-18) FDG Kalite Kontrolü: Üretilen FDG Tablo 5'de yer alan özellikleri taşımalıdır (2,4,5).

(Ga-68) DOTATOC Kalite Kontrolü: (Ga-68) DOTATOC [(Ga-68) DOTATyr3-Octreotide] gibi somatostatin reseptörlerine yönelik Ga-68 işaretli peptitler nöroendokrin tümörlerin PET görüntülemesinde kullanılmaktadır. (Ga-68) DOTATOC hazırlanması için Ge-68/Ga-68 jeneratörleri (otomatik mod olmaksızın) ile birlikte kullanım için bir kit işaretleme prosedürü standardize edilmiştir. DOTATOC kit formülasyonu için prosedür, Ga-68 ile radyo işaretleme (0,1 N HCl ya da 0,05 N HCl içerisinde Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden elue edilmiş ve kalite kontrol metotları aşağıda verilmiştir.

DOTATOC için Kit formülasyonu (parti başına 20 kit flakonu): Liyofilize edilmiş 1 mg toz halindeki DOTATOC (DOTA-Tyr3-Octreotide) HPLC grade su ile 1 mg/

mL solüsyon hazırlanır. Steril HPLC grade 8 mL su ile 0,5 M Sodyum asetat solüsyonu hazırlanır. Final stok solüsyon (9 mL) oluşturmak için 0,5 M Sodyum asetat solüsyonu (8 mL) içine peptit solüsyonu (1 mL) eklenir. Stok solüsyonu 0,22 μm PVDF filtre (33 mm, Millipore) içerisinde filtre edilir ve flakon başına 50 μg peptit konsantrasyonu içerecek şekilde 10 mL steril cam flakona doldurulur. Flakonlar hemen likid nitrojen ile dondurulur ve raf sıcaklığı -50 °C olan liyofilizatör ile dondurarak kurutma işlemine 4 saat süre ile devam edilir. Ardından, flakonlar steril koşullarda vakumla kapatılır ve kullanılabilecek -20 °C'de saklanır. Ayrıca, Ga-68'un Ge-68/Ga-68 jeneratörlerinden elde edilmesi için kitlerle birlikte verilmek üzere Suprapur HCl ve steril HPLC grade su kullanarak, aseptik dolum ile 0,1 N (ya da kullanılan jeneratörün tipine göre 0,05 N HCl) hidroklorik asit hazırlanır.

DOTATOC kitlerinin Ga-68 işaretlenmesi: Bir DOTATOC kit flakonu oda sıcaklığında çözdürülerek jeneratörden elue edilen 0,1 N HCl içinde 1,5 mL Ga-68Cl₃ (370 MBq) ya da 0,05 N HCl içinde 3 mL Ga-68Cl₃ (370 MBq) kit flakonuna eklenir. Reaksiyon 90 °C su banyosunda 10 dakika devam ettirilir. Reaksiyon flakonu 5 dakika soğutulur ve 0,22 μm filtre içerisinde (zırlı

Tablo 4. Her iki yolla hazırlanan Lu-177 için kalite kontrol testleri

Testler	Metotlar	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak renksiz solüsyon
pH	pH indikatör şeridi	1-2
Radyonüklidlik özellik	γ spektrometri, TLC ^b	113 keV ve 208 keV γ fotonları
Spesifik aktivite	ICP-AES ^a	>2,5 GBq/mg (Lu ³⁺ :<0,4 mg/GBq)
Metal safsızlıklar	ICP-AES ^a	Cu: $\leq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Fe: $\leq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Pb: $\leq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$ Zn: $\leq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{GBq}$
Radyonüklidlik saflıklar	γ spektrometri	Lu-177: >99,9 % Lu-177m (safsızlık): $\leq 0,1$ % Yb-175 (safsızlık): $\leq 0,07$ % Diğer safsızlıklar: $\leq 0,01$ %
Radyokimyasal saflık	TLC ^b	Lu-177'nin %99'dan fazlası Lu ³⁺ şeklinde olmalı
Sterilite	Direkt inokülasyon (ekim)	Steril
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL test	<25 IU/mL

^a50 MBq/mL ile bir Lu-177 solüsyonu hazırlayın ve metal ionlarını ICP-AES ile karşılaştırın.

^bLu-177Cl₃, Varian ITLC SG üzerinde, mobil faz olarak hidroklorik asitle pH değeri 2,3'e ayarlanmış salin kullanılarak kağıt kromatografi ile analiz edilir (Rf değerleri: Lu-177Cl₃ =0,4-0,7; Referans: Lu-177-DTPA >0,9)

şırınga kullanılarak) 3 mL steril saline içeren diğer bir steril flakona filtre edilerek aktarılır. Tablo 6'da Ga-68 DOTATOC soğuk kitlerinin İzotop Üretim ve Uygulamalar Bölümü, Babha Atomik Araştırma Merkezi, Trombay Mumbai, Hindistan (Isotope Production & Applications Division, BARC, in Trombay, Mumbai, India) adlı birimde hazırlandığı kalitede olduğunu gösterecek gerekli testler yer almaktadır. Soğuk kitlerin kullanımdan

önce tüm testleri geçmiş olmasının gerekli olduğu unutulmamalıdır. Tablo 7 (Ga-68) DOTATOC bileşiğinin kalite kontrol testlerini içermektedir. Ge-68 kaçağı testi, bakteriyel endotoksin ve sterilite testlerinin sonradan yapılacağı unutulmamalıdır (4).

(Ga-68) PSMA Kalite Kontrolü: (Ga-68) PSMA'nın işaretleme ve kalite kontrolü (Ga-68) DOTATOC ile benzerdir [Hasta dozu/aktivite: 1,8-2,2 MBq (0,049-

Tablo 5. Uluslararası Farmakope (Ph. Int.) göre FDG'nin spesifikasyonları

Kalite Parametreleri	Spesifikasyonlar	Test yöntemleri
Görünüm	Renksiz ya da hafif sarı solüsyon	Görsel inceleme
Radyokimyasal ve radyonüklidlik tanımlama	Radyonüklidlik ve radyokimyasal tanımlamada: Test A ve C ya da B ve C uygulanabilir; A. Gama spektrumu 511 keV'de major pik verir B. Yarı ömür 105-115 dakika arasındadır; C. TLC şeridindeki radyoaktivite dağılımı FDG'ye karşılık gelir.	A. Gama spektrum, gama spektrometre kullanılır B. Doz kalibratörü ya da gama sayıcı C. Radyoaktivite tarayıcı ile TLC
Radyonüklidlik saflık	F-18 nedeni ile oluşan total radyoaktivitenin %99'dan daha az değildir.	Gama spektrometre
Radyokimyasal saflık	Test kromatogramındaki radyoaktivitenin %95'den fazlası FDG'ye karşılık gelmeli.	TLC tarayıcı ile mobil faz: [asetonitril:su (95:5 vol/vol.), silika jel TLC plakası]
Radyoaktivite tayini	Belirlenen aktivitenin \pm % 10'u	Doz kalibratörü
pH	pH değeri: 4,5-8,5	pH kağıdı (pH metre ile valide edilmiş)
Kimyasal saflık: Kriptofiks 2.2.2	0,22 mg/mL'den* fazla değil	TLC
Kimyasal saflık: tetraalkilamonyum iyonları	0,275 mg/mL'den* fazla değil Sadece sentez sırasında oluşursa ölçülür.	HPLC
Kimyasal saflık: 2-Kloro-2-deoksi-D-glukoz	0,05 mg mL'den* fazla değil	HPLC
Kimyasal saflık: 2-Floro-2-deoksi-D-Glukoz	1 mg/mL'den* fazla değil	HPLC
Rezidüel solventler: asetonitril ve etanol	%0,04'den fazla olmayacak şekilde asetonitril ve %0,5'den fazla olmayacak şekilde etanol (USP ve Ph. Eur. spesifikasyonlarına dayanarak); bu kalite parametresinden Ph. Int'te bahsedilmemiştir.	FID dedektörü içeren GC
Bakteriyel endotoksinler	17,5/ mL'den* fazla değil	LAL testi
Sterilite	Steril olmalıdır	Kültürde mikrobiyal üreme

*Not: The International Pharmacopoeia (Ph.Int.), European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) ve the United States Pharmacopoeal Convention (USP), bu limitleri bir hastaya enjekte edilen maksimum hacim V ile ilişkili olarak tanımlar. Bu tabloda açıklığa kavuşturmak için, değerler maksimum 10 mL hacim (V) ve burada maksimum konsantrasyon/mL olarak sunulan spesifikasyonlar varsayılarak hesaplanmıştır.

Table 6. DOTATOC soğuk kit için uygulanacak kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Beyaz toz
Sterilite testi	Direkt inokülasyon (ekim)	Steril
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	<175 EU/toplam hacim

0,060 mCi)/vücut ağırlığı (kg), uygulama: intravenöz] (4,6,7).

(Lu-177) DOTATATE Kalite Kontrolü: (Lu-177) DOTATATE (Lu-DOTA-Octreotate, Lu-DOTA⁰-tyr³-octreotate olarak da adlandırılır). 100 µg DOTATATE ve 50 mg askorbik asit (Polatom) ihtiva eden bir kite 9 GBq taşıyıcı içermeyen (Lu-177) Lutesyum Klorür (EndolusinBeta, ITG) ($t_{1/2}$ =6,71 gün) ilave edilerek hazırlanır. Kit 10 ile 20 dakika boyunca 90 ile 100 °C'de ısıtıldığında şelasyonla kompleks oluşur. Kompleks oluştuktan sonra ürün istenirse salinle seyreltilir. Taşıyıcı ilave edilmiş (Lu-177) Lutesyum klorür de kullanılabilir (örneğin; Lumark, AAA), ancak aktivite limiti daha düşük veya peptit miktarı daha yüksek olabilir. Tablo 8 Londra-İngiltere'deki Guy' ve St Thomas' Hospital merkezindeki araştırmalarda kullanılmak üzere hazırlanan (Lu-177) DOTATATE için, piyasaya sürülmeden önce rutin olarak yapılan testleri göstermektedir.

Tablo 9 Londra-İngiltere'deki Guy' ve St Thomas' Hospital merkezindeki araştırma amaçlı hazırlanan (Lu-177) DOTATATE için, ticari üretici tarafından yapılması gereken testleri içermektedir.

^aBu testler yayınlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

(Lu-177) DOTATATE hazırlanımı: 1 mL gentisik asit/ askorbat solüsyonunda 400 µg DOTA-TYR3-OKTREATAT (Apotheek Erasmus) içeren kit örneğine, 185 GBq (Lu-177) Lutesyum klorür (Lumark, IDB Radyofarmasi, Hollanda) ilave edilerek hazırlanır. Kit, 30 dakika boyunca 83±2 °C'de ısıtılarak, şelasyon yoluyla kompleks oluşur. Soğutulduktan sonra 4 mg/mL SF ile hazırlanan pentetik asit çözeltisinden 0,5-1,0 mL ilave edilir. Ürün istenirse SF ile seyreltilir. Tablo 10'da Brezilya'daki IPEN-CNEN/SP Radiopharmacy Center'da hazırlandığı gibi salınmadan önce (Lu-177) DOTATATE örnekleri için rutin olarak yapılması gereken testleri yer almaktadır (4,8).

Tablo 7. (Ga-68) DOTATOC bileşiğinin kalite kontrol testleri

Test	Metod	Spesifikasyonlar
Solüsyonun görünümü	Görsel inceleme	Berrak, renksiz solüsyon
pH	pH kağıdı	4-8
Ge-68 kaçağı	Bozunan örneğin MCA ^a ya bağlanmış HPGe dedektörü kullanarak analizi	< %0,001 ^c
Radyokimyasal saflık	ITLC/Kağıt Kromatografisi ^b ya da HPLC ^c	(Ga-68) DOTATOC'un %95'e eşit ya da fazla
Radyoaktivite ölçümü	Doz kalibratörü	Enjeksiyon şırıngasının ölçümü
Bakteriyel endotoksin içeriği	LAL testi	<175 EU/total hacim
Sterilite	Direk inokülasyon (ekim)	Steril

^aİnce Tabaka Kromatografisi/Kağıt Kromatografisi Metodu:

Solid faz: ITLC-SG şeridi/Whatman 3 mm kromatografi kağıdı (12x1 cm)

Mobil faz: 1:1 (v/v) oranı 1 M amonyum asetat ve metanol

Metot: ~ 5 µl test örneği kromatografi şeridinin alt kısmına yakın bir noktaya damlatılarak şerit, mobil faz içeren bir tüp içine yerleştirilir. Bir süre bekledikten sonra kromatografi şeriti tüpten çıkarılarak kurutulur.

Analiz: Bir radyokromatografi tarayıcı kullanarak kromatografi kağıt şeritteki radyoaktivite dağılımı analiz edilir ya da kağıt şerit 1 cm aralıklarla kesilerek doz kalibratörü veya gama sayıcı ile aktivite ölçülür.

Rf değerleri: Bu sistemde koloidal olduğu kadar serbest Ga-68 başlangıca (Rf =0,0-0,1) yakın kalırken, (Ga-68) DOTATOC solvent ile birlikte ilerler (Rf =0,8-1,0).

^bHPLC Metodu:

Ekipman: JASCO HPLC sistemi

Kolon: C18 reverse phase

Sıcaklık: 25 °C

Mobil faz: Gradient elue edilmiş Su (A) ve Asetonitril (B), (her ikisi de %0,1 Trifloroasetik asit içerir)

(0-4 dakika %5 B, 4-20 dakika %5-95 B, 20-30 dakika %95-5 B)

Akış Hızı: 1 mL/dk.

Enjeksiyon: 10 to 20 µl

Analiz süresi: 30 dk.

Dedeksiyon: Radyoaktivite dedektörü (Raytest) ve UV dedektör (280 nm) (JASCO, Japonya)

Entegratör: GINASTAR Software (Raytest, Almanya)

Rt değeri (Ga-68) Ga-DOTATOC - 18,3 dk. (± %10); Ga- 68 (III) - 3,3 dk (± %10)

^cGe-68 Kaçağı: Ge-68, sadece elektron yakalanması ile bozunduğundan, Ga-68 eluentinde Ge-68 safsızlığının varlığı doğrudan gama spektroskopisi ile belirlenemez. Jeneratörden ayrılan Ga-68Cl₃'ün 48 saat boyunca bozunmasına izin verilir. Bozunmuş Ga-68 örneği MCA'ya bağlı bir HPGe dedektörü kullanarak analiz edilir. Bozunum sonucu oluşan Ga-68'den örnekte bulunan Ge-68 safsızlığına karşılık gelen 511 keV gama radyasyonu ölçülür.

(Lu-177) PSMA Kalite Kontrolü: (Lu-177) PSMA, radyonüklit tedavisinde kullanım için en umut verici radyofarmasötiklerden biri olup, işaretleme ve kalite kontrolü (Lu-177) DOTATATE ile benzerdir (4,8).

XOFIGO® [(Ra-223)RaCl₂] Kalite Kontrolü: XOFIGO® [(Ra-223)RaCl₂], endüstriyel ölçekte merkezi olarak üretilen kullanıma hazır alfa parçacık yayan bir radyoaktif terapötik ajan olup, dirençli prostat kanseri, semptomatik kemik metastazları ve bilinen viseral metastatik hastalığı olmayan hastaların tedavisi için endikedir. XOFIGO referans tarihinde (hastaya uygulanacak doz hastanın vücut ağırlığı (kg) üzerinden doz seviyesi 50 kBq/kg vücut ağırlığı ya da 1,35 µCi/kg vücut ağırlığı ile hesaplanır). 1000 kBq/mL (27 µCi/mL) toplamda 6000 kBq/flakon (162 µCi/flakon) radyoaktivite barındıran ve ürün bozunumunun radyoaktivite konsantrasyonu (referans gününde 1000 kBq/mL; 27 µCi/mL) uygulama gününe göre düzeltilmiş 6 mL solüsyon içeren tek kullanımlık flakonlarda sunulur. Terapötik kullanım için Bayer HealthCare Pharmaceutical Inc. tarafından verilen testlerin, yöntemlerin ve

spesifikasyonların listesi Tablo 11'de gösterilmektedir. Parenteral ilaç ürünlerinin, uygulamadan önce partikül ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmesi gerektiğini unutmayın. XOFIGO, kullanıma hazır bir çözeltilidir ve seyreltilmemeli veya herhangi bir çözeltiyle karıştırılmamalıdır. Her flakon sadece tek kullanımlıktır (4).

Sm-153-EDTMP kalite kontrolü: Samaryum-153 (Sm-153) etilen diamin tetrametilen fosfonat (Sm-153-EDTMP - ticari adı QuadrametR (Curium, Paris, Fransa)), birden fazla ağırlı osteoblastik iskelet metastazı olan hastalarda kemik ağrısının hafifletilmesi için kullanılır. Prostat, meme ve diğer bazı kanser türlerinde etkinlik göstermiştir. Sm-153, kısa bir yarı ömre (46 saat) sahip olup, beta parçacıkları ve gama fotonları yayar. QuadrametR, 10 mL'lik bir şişede dondurulmuş olarak tedarik edilir ve dondurucuda saklanması gerekir (Şişe, referans tarihinde 1,3 GBq/mL'lik bir konsantrasyonda 2-4 GBq içerir). Enjektördeki hastaya verilmesi gereken aktivite (37 MBq/kg vücut ağırlığı) kontrol edilmelidir (4).

Tablo 8. (Lu-177) DOTATATE için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, rensiz veya açık sarı çözelti
pH	pH kağıdı	4,5 - 8,5
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Rapor etkinliği
Radyonüklit birleşmesi	İnce tabaka kromatografisi (TLC) ^a	≥ %97
*Kromatografi Metodları: Katu faz: Silika jel gömülmüş fiberglas (ITLC-SG) Mobil faz: 0,1 M Sitrata tamponu (pH=5)		

Tablo 9. (Lu-177) DOTATATE için üretici tarafından yapılan kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Radyokimyasal saflık	HPLC	≥ %97
Kimyasal saflık	HPLC	≥ %90
Spesifik aktivite	Hesaplama	>53 GBq/µmol
Filtre bütünlük testi (Filter integrity test)	Kabarcık noktası (Bubble point)	>3,45 bar
Bakteriyel endotoksin içeriği	Ph. Eur. metot	≤175 IU/enjeksiyon
Yarılanma ömrü aracılığıyla Lu-177 tanımlama ^a	Dose kalibratörü	6,37 - 7,05 gün (6,71 gün ± %5)
Sterilite ^a	Direk inokülasyon (ekim)	Steril
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ^a Bu testler yayınlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir.		

Tablo 10. (Lu-177) DOTATATE için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, renksiz veya açık sarı çözelti
pH	pH kağıdı	4-5,5
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Rapor etkinliği
Radyokimyasal saflık	İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ^a	≥ %95
Spesifik aktivite	Hesaplama	15 - 40 MBq/μg DOTATATE
Filtre bütünlüğü testi (Filter integrity test)	Kabarcık noktası (Bubble point)	>3,45 bar
Bakteriyel endotoksin içeriği	Ph. Eur. metot	≤175 IU/enjeksiyon
Sterilite ^b	Direk inokülasyon (ekim)	Steril

^aKromatografi Metodu:
Katı faz: cam elyaf içeren silika jel gömülmüş fiberglas (ITLC-SG) ya da silika jel 60 alüminyum (TLC-SG)
Mobil faz: 0,1 M Sitrata tamponu (pH 5,5)
Rf değerleri: (Lu-177) DOTATATE için Rf~ 0 - 0,3; (Lu- 177) LuCl için Rf ~1,0

^bYayın sonrası sonuçlar

Tablo 11. [(Ra-223)RaCl₂] için kalite kontrol testleri

Test	Metot	Spesifikasyonlar
Görünüm	Görsel inceleme	Berrak, renksiz çözümü
Radyoaktivite ölçümü	İyonlaşma odası	Enjeksiyon için şırınga ölçümü

Sonuç

Son 20 yıldır görüntüleme amaçlı Tc-99m jeneratör ve Tc-99m radyofarmasötikleri yanısıra F-18 işaretli PET radyofarmasötikleri de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte son 5 yıl içerisinde, Ga-68 ve Ga-68 ile hazırlanan kitlerin rol almaya başladığı görülmektedir. Terapötik radyofarmasötikler, günlük pratikte, 60 yıldan uzun süredir önemini korumakta ve alfa, beta parçacık ve Auger elektronlarını içeren (Ra-223 ve Bi-213 gibi) hedefe yönelik radyonüklit tedavi yaklaşımları karşımıza çıkmaktadır. Hazırlanan kılavuzun bu bölümünde IAEA, EANM ve SNMMI kılavuzları dikkate alınarak majistral üretilen radyofarmasötiklere yönelik kalite kontrol testleri ve prosedürleri hakkında bilgi verilmiştir. Bu sebeple bu kılavuzun Türkiye’de mevcut Nükleer Tıp bölümlerinde kalite kontrolden sorumlu radyofarmasi çalışanlarına ışık tutacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Ünak P, Altun DG, Teksöz S, Müftüler FZB. Applied Basic Radiopharmacy. Nobel Tıp Kitapevi, pp.179-185, 2017.
- International Atomic Energy Agency, Good Practice For Introducing Radiopharmaceuticals For Clinical Use. IAEA-TECDOC Series No. IAEA-TECDOC-1782, Vienna, 2016. Available from: <https://www.iaea.org/publications/10829/good-practice-for-introducing-radiopharmaceuticals-for-clinical-use>
- International Atomic Energy Agency, Operational Guidance On Hospital Radiopharmacy: A Safe And Effective Approach. IAEA, Vienna, 2004. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1342/Pub1342_web.pdf
- International Atomic Energy Agency, Quality Control In The Production Of Radiopharmaceutical. IAEA-TECDOC Series No. IAEA-TECDOC-1856, Vienna, 2018. Available from: <https://www.iaea.org/publications/13422/quality-control-in-the-production-of-radiopharmaceuticals>
- International Atomic Energy Agency, Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG). IAEA Radioisotopes And Radiopharmaceuticals Series, No.3, Vienna, 2012. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf
- Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate

- cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1014-1024.
7. Prostate Cancer Imaging And Therapy. European Association of Nuclear Medicine Technologist's Guide, 2018. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf
 8. Radiopharmacy: An Update A Technologist's Guide. European Association of Nuclear Medicine, 2019. Available from: <https://www.eanm.org/publications/technologists-guide/radiopharmacy-an-update/>



TNTD, İyi Radyofarmasi Uygulamaları için Sıcak Laboratuvar Tasarımı ve Standartları

TSNM; Good Radiopharmacy Practice Design and Standards for the Hot Laboratory

© Ayfer Asiye Akit

Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

Öz

Radyofarmasi laboratuvarı (sıcak laboratuvar) radyofarmasötiklerin radyasyon güvenliği ve aseptik çalışma kurallarına uygun olarak hazırlandığı, muhafaza edildiği ve hasta dozlarının dağıtıldığı bir laboratuvardır. Radyofarmasi laboratuvarlarının tasarımıyla ilgili kurallarda ülkeler arası farklılıklar göze çarpmakla birlikte genel olarak iyi üretim kuralları, aseptik çalışma koşulları ve radyasyondan korunma prensipleri birlikte dikkate alınmalıdır. Bu temel kavramlardan uzaklaşmadan kullanılacak radyoaktif maddelerin türü ve aktivitesi, planlanan faaliyetler, yerleşim, bölümler ve boyutları ile ilgili konular dikkate alınarak tüm yasal düzenlemelere uygun bir tasarım gerçekleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasi laboratuvarı, sıcak laboratuvar, iyi radyofarmasi uygulamaları

Abstract

Radiopharmacy laboratory (hot laboratory) is a laboratory where radiopharmaceuticals are prepared, stored and patient doses are dispensed in accordance with the radiation safety and aseptic working rules. Although differences are observed in the rules for design of radiopharmacy laboratory among various countries, in general the good manufacturing practices, aseptic working conditions and radiation safety principles should all be taken into consideration. A design that is in compliance with all regulations should be realized by considering also the type and activity of the radionuclides to be used, planned activities, location and dimensions.

Keywords: Radiopharmacy laboratory, hot laboratory, good radiopharmacy practice

I. Giriş

Radyofarmasi laboratuvarının (sıcak laboratuvar) tasarımıyla ilgili kurallarda ülkeler arası farklılıklar göze çarpmakla birlikte genel olarak planlanan faaliyetler, iyi üretim kuralları, aseptik çalışma koşulları ve radyasyondan korunma prensipleri göz önüne alınmalıdır.

II. Amaç

Bu kılavuzun amacı iyi üretim uygulamalarına (GMP) uygun olarak radyofarmasi laboratuvarı tasarımı ve standartlarının genel hatlarını belirlemektir.

Radyofarmasötiklerin endüstriyel üretimi bu kılavuza dahil edilmemiştir.

III. Tanımlar

Radyofarmasi laboratuvarı: Radyofarmasötiklerin radyasyon güvenliği ve aseptik çalışma kurallarına uygun olarak hazırlandığı, muhafaza edildiği ve hasta dozlarının dağıtıldığı bir laboratuvardır.

Denetimli alan: Radyasyondan korunmayı sağlamak veya radyoaktif bulaşmanın yayılmasını önlemek amacı ile özel kuralların uygulandığı ve giriş çıkışların denetime tabi olduğu alanlardır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ayfer Asiye Akit, Danışman, Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

E-posta: ayfer.soylu@monrol.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4176-5969

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İyi radyofarmasi uygulamaları (good radiopharmaceutical practices-GRPP): Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında uygulanan kalite standartlarını belirtir.

Hazırlama: Ruhsatlı bir radyonüklitik solüsyon ile ruhsatlı bir kitin üretici talimatına uygun olarak birleştirilmesidir.

Üretim: Bir ürünün ticari olarak ruhsatlı merkezlerde güvenilirliği ulusal otorite tarafından denetlenmek koşuluyla üretilmesidir. Ürünle birlikte prospektüs ve kullanma talimatı bulunmalıdır.

Dağıtım: Tek doz veya çoklu doz içeren onaylı bir radyofarmasötik şişesinden enjektöre tek hasta dozu çekmek, hastaya özel dozu uygun bir seyreltilmeyle seyreltmek ve enjektörü etiketlemek işlemlerini belirtir.

IV. Genel Bilgiler

Radyofarmasi laboratuvarında sadece uygun eğitimi almış personelin çalışmasına izin verilmelidir. Tüm personelin radyasyondan korunma ve aseptik çalışma koşullarıyla ilgili eğitim alması ve her elemanın kendi göreviyle ilgili kalite güvence bilgisine sahip olması gerekir. Gerek işe girişteki ilk eğitimler, gerekse tekrarlanan takip eğitimleri kayıt altına alınarak muhafaza edilmelidir.

Radyofarmasi laboratuvarının kurulmasında göz önüne alınacak noktalar aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

- A. Radyoaktivite
- B. İşlemler
- C. Yerleşim ve Boyutlar
- D. Ekipman

A. Radyoaktivite

Radyofarmasi laboratuvarı, radyoaktif maddeyle çalışma koşulları açısından "denetimli alan" sınıfına girmesi nedeniyle bazı özel koşulları taşımak durumundadır (1,2,3).

Taban, tavan, zemin, duvar ve tezgah gibi yüzeyler emici olmayan, pürüzsüz ve kolay temizlenebilir malzemeyle, devamlı ve köşeler yuvarlatılmış olarak kaplanmalıdır. Zeminin ağır zırhlama malzemelerinden zarar görmeyecek şekilde sağlam olduğundan emin olunmalıdır. Havalandırma ve baca sistemi radyoaktiviteyle çalışmaya uygun, lavabolar dirseksiz, kapı kolu ve musluklar ise mümkünse el değmeden açılacak şekilde olmalıdır.

Radyofarmasi laboratuvarında genel olarak, aktivite kaynaklarının tek tek zırhlaması yeterli olmakla birlikte bazı özel durumlarda duvar zırhlaması da gerekebilir.

Çalışılan radyonüklitlerin türüne ve aktivitesine bağlı olmakla birlikte zaman, mesafe ve zırhlama ile ilgili temel radyasyondan korunma prensipleri radyofarmasi laboratuvarları için de geçerlidir.

Girişin kartlı geçiş veya benzeri sistemlerle kontrol altında tutulması, hatta bu alana girmesine izin verilecek kişilerin özel bir renk veya işaret taşıyan giysiler giymesi ve giysi değişimi için bir alan yaratılması gibi daha ileri önlemler alınması hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik açıdan gereklidir (4). Personelin aldığı dozun devamlı olarak kullanacakları kişisel dozimetrelerle ölçülmesi, belli aralıklarla takibi ve kaydedilmesi şarttır (1,4). Jeneratörler, radyofarmasötik şişeleri, hasta dozunun çekildiği enjektörler ve kapalı kalibrasyon kaynakları içerdikleri radyonüklitin yaydığı radyasyon türüne, enerjisine ve aktivitesine göre uygun kalınlıktaki kurşun, tungsten, plastik, vb. materyalle zırhlmalıdır.

Laboratuvar çalışanları radyoaktif maddeyle muhatap olacakları işlemleri kurşun zırh arkasında gerçekleştirmelidir. Kurşun zırhlı çalışma kabini mevcut olmadığı durumlarda üst tarafına eğimli olarak kurşun camı yerleştirilmiş "L" şeklindeki "göğüs zırhı" arkasında çalışmalıdır. Pozitron yayıcı radyonüklitler ile çalışıldığında 511 keV enerjileri dolayısıyla tek foton yayıcılara kıyasla daha kalın kurşun zırh kullanılmalıdır.

Çalışma sonrası hem personel hem de çalışma alanları radyoaktif kontaminasyon açısından uygun monitörlerle kontrol edilmelidir. Kontaminasyon tespit edilmesi durumunda gerekli önlemler alınarak dekontaminasyon işlemi uygulanmalı veya radyoaktivite sıfırlanana kadar uygun zırhlama yapılmalı ve alan kullanıma kapatılmalıdır (4).

Radyofarmasi laboratuvarında günlük olarak çıkan radyoaktif atıklar çalışma alanındaki zırhlı bir kap içinde toplanmalı ve daha sonra uygun koşullardaki toplu bekletme alanına aktarılmalıdır. Etkin bir atık yönetimi için radyoaktif atıkların yarı ömürlerine göre farklı kurşun zırhlı kaplarda biriktirilmesi; tarih, izotopun cinsi ve ölçülen yüzey aktivitesinin belirtildiği etiketlerin yapıştırılması ve yeterince yıkılıma uğradığında ölçüm alınarak "tıbbi atık" olarak ilgili kuruluşa verilmesi gerekir. Tüm aşamalarda kayıt alınmalı ve son aşamada radyoaktivite işareti içeren etiketler çıkarılmalıdır.

B. İşlemler

Radyofarmasi laboratuvarının tasarımında bu laboratuvarda gerçekleştirilmesi planlanan işlemler göz önüne alınarak radyofarmasötüğün hazırlanması, kalite kontrolü, depolama ve ofis işlemleri için alanlar

ayrılmalı ve gerekli ekipman temin edilmelidir. Her işlem için farklı bir alan yaratılmadığı durumlarda mevcut alan en verimli şekilde kullanılmalı ve özellikle ürünlerin birbirine karışmasını, kontaminasyonu ve yanlış kullanımı engelleyecek önlemlerin alınması sağlanmalıdır. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) tarafından yayınlanan bir kılavuzda, işlemlere göre radyofarmasi laboratuvarı sınıfları tanımlanmakta ve her sınıf laboratuvarında bulunması gereken cihazlarla, yasal gereklilikler ayrıntılı olarak belirtilmektedir (2).

Hazırlama:

Radyofarmasötikler uygun şekilde zırhlanmış ve aseptik koşulları sağlayan, "A" sınıfı bir çalışma kabini veya laminar akım kabini içinde hazırlanmalıdır. Jeneratör sağımının ve işaretleme işleminin bu kabin içinde yapılması hem ürün hem çalışan güvenliğini sağlayacaktır. Bu kabin temizlik olarak en az "D" sınıfı bir alanda bulunmalıdır (4,5,6). HEPA filtreden geçen havayı üfleyen bir hava perdesiyle kaplanmış bir laminar akım kabini ile de uygun koşullar sağlanabilir. Her bir aseptik çalışma kabininin egzoz sistemi bağımsız olmalıdır (5,6). Tc-99m jeneratörü çalışma kabinine entegre olmalı ve personeli korumak amacıyla ayrıca zırhlanmalıdır.

Iyot-131 gibi kolay buharlaşan radyoizotoplarla çalışıldığında, işlemler gazların emniyetli bir şekilde doğrudan dışarı atıldığı bir bacaya sahip biyolojik güvenlik kabini veya çeker ocak altında gerçekleştirilmelidir.

Kalite Kontrol:

Hazırlanan radyofarmasötiklerin kalite kontrolü yapılarak ürün kalitesinden emin olunmak suretiyle hastaya verilmesi gerekir. Kalite kontrol işlemleri ayrı bir oda, eğer bu mümkün değilse, ayrı bir bölme veya tezgahta yapılmalıdır. Laboratuvarında düzeni sağlamanın yanı sıra, çevredeki yüksek aktivitenin kalite kontrol testlerinde kullanılan ve çok küçük aktiviteleri detekte etmek üzere tasarlanmış, hassas cihazları etkilemeyeceğinden emin olunacağı bir alan seçilmelidir.

Depolama:

Radyoaktiviteyle çalışılması ve genel olarak hazırlanan ürünün anında kullanılıyor olması nedeniyle radyofarmasi laboratuvarlarının depolama alanında standart depolama kuralları bazı durumlarda farklılaşmaktadır. Enjektör, etiket, şişe, plastik ve cam eşya gibi radyoaktif olmayan malzemeler radyofarmasötik hazırlama alanı dışında muhafaza edilmelidir. Bu malzeme tüketilirken son kullanma tarihleri göz önüne alınmalıdır. Radyofarmasi laboratuvarında radyoaktif işaretlemesi yapılacak, kullanıma hazır olarak temin edilen kitler uygun sıcaklık,

nem ve ışık koşullarında, çoğunlukla buzdolabında, tutulmalıdır.

Buzdolabının sıcaklık takibi yapılarak kaydedilmelidir.

Ba-133, Co-57, Cs-137 gibi kapalı kalibrasyon kaynakları ve hemen kullanılmayacak Cr-51, I-131, Tl-201, Ga-67 gibi göreceli olarak uzun yarı ömürlü radyonüklitlerle işaretlenmiş, kullanıma hazır radyofarmasötikler; gerek bu ürünlerin güvenliği gerekse radyasyon güvenliği nedenleriyle radyoaktif uyarı işareti taşıyan, muhafazalı ayrı bir odada veya çalışma alanı içerisinde kurşun zırhlı ve kilitli bir dolap içinde tutulmalıdır.

Kayıtlar:

Kayıtların tutulması ve personelin zaman zaman radyasyondan uzaklaşması için laboratuvarından uzak olmayan bir ofis alanı yaratılmalıdır. Gerçekleştirilen işlemler, belli bir düzen içinde, malzeme temininden başlayıp hasta dozunun verilmesine kadar tüm aşamalarıyla kaydedilmelidir.

Kullanılan tüm yöntem ve talimatlar laboratuvarında yazılı şekilde bulundurulmalı ve gerektiğinde (en çok iki yılda bir) güncellenmelidir (4). Radyoaktif olan ve olmayan tüm malzemenin depoya giriş ve çıkışı tarihleriyle birlikte kaydedilmelidir. Günlük jeneratör sağım aktiviteleri, kullanılan kitlerin seri numarası, her kite eklenen aktivite ve hacim, bitmiş ürün kalite kontrol sonuçları, dağıtılan hasta dozları ve hasta isimleri de kayıt altına alınmalıdır.

Cihaz kalibrasyon ve bakım bilgileri, laboratuvar temizliği, ortamın radyasyon, nem, sıcaklık ve mikrobiyal takibinin yanı sıra radyoaktif atıklarla ilgili kayıtlar da düzenli olarak alınmalıdır.

Personelin başlangıç ve takip eğitimleri ile aldığı kişisel radyasyon dozları da kaydedilmelidir.

C. Yerleşim ve Boyutlar

Radyofarmasi laboratuvarının hastane içindeki yerleşimi nükleer tıp bölümü içinde, yoğun olarak kullanılan koridorlardan uzak, hasta ve çalışanların bulunduğu bölümlerden radyoaktif madde taşınması yapılmayacak şekilde ve yetkisi olmayan kişilerin kolayca ulaşamayacağı bir konumda olmalıdır. Enjeksiyon odasına yakın olması, mümkün olan durumlarda radyofarmasi laboratuvarı ile enjeksiyon odasının bitişik olması ve hasta dozları çıkışının sadece laboratuvar tarafından açılabilen hava kilitli bir geçiş yoluyla olması tercih edilmelidir (7).

Sıcak odanın bitişikindeki bölümlerde uzun süre çalışan kişi, radyasyondan etkilenecek film deposu, görüntüleme cihazları, düşük aktivite sayım cihazları

bulunmamalıdır. Zorunluluk durumunda gerekli duvar ve kapı zırhlamaları yapılmalıdır.

Dışarıdan gelen radyoaktif ve diğer malzemenin kabulü için mümkünse doğrudan binanın dışına açılan ayrı bir çıkış tasarlanmalıdır.

Bir radyofarmasi laboratuvarının boyutları mevcut duruma ve gelecekte gerçekleştirilmesi planlanan işlemlere uygun olmalıdır. Gerekğinde birkaç kişinin rahatlıkla çalışabileceği şekilde, sıcak odadan önce mutlaka kontrollü bir giriş ve ofis bölümü içeren, radyoaktif madde ve atık depolama alanlarının hazırlama alanı içinde bulunmayacağı ve mümkünse 4x4 metreden başlayan ölçülerde bir alan tasarlanmalıdır (8).

D. Ekipman

Radyofarmasi laboratuvarında ihtiyaç duyulacak ekipmanlar, gerçekleştirilecek işlemlere bağlı olmakla birlikte, genel olarak radyofarmasötik hazırlama, kalite kontrolü ve radyasyon güvenliği başlıkları altında toplanabilir. Bu alanda bulunan cihazlar sadece radyofarmasötikler için kullanılmalıdır (4). Yeni temin edilen laboratuvar cihazlarının ilk kullanım öncesi kalifikasyonunun yapılması; daha sonra da uygun aralıklarla temizlik, bakım ve kalibrasyonlarının gerçekleştirilerek kayıt altına alınması gerekir.

Hazırlama alanında temel olarak aseptik çalışma kabini ve doz kalibratörüne ek olarak su banyosu veya kuru ısıtıcı, terazi ve santrifüj gibi standart laboratuvar aletleri bulunmalıdır. Doz kalibratörü, genelde çalışma kabini içine yerleştirilir ve doğru ölçüm için arka plan radyasyonunu düşürmek, yüksek enerji ve aktiviteye sahip radyoizotopların ölçümü sırasında personeli korumak amacıyla zırhlıdır. Referans kaynaklarıyla günlük kalibrasyon yapıldıktan sonra gün içinde her ölçüm öncesi arka plan radyasyonu kontrol edilmeli, ayrıca cihazın yıl boyunca yapılması gereken doğrusalılık vb. testleri gerçekleştirilerek kaydedilmelidir.

Kalite kontrol işlemleri için bulunması gereken cihazlar ise pH metre, kuyu tipi sayaç, radyokromatogram tarayıcı ve gerektiğinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, gama spektrometredir.

Alan monitörleri, taşınabilir radyasyon ölçerler, kişisel dozimetrelere gibi radyasyon güvenliği ekipmanı ve kurşun camlı göğüs zırhı, kurşun tuğla ve levhalar, kurşun veya tungstenden imal edilmiş enjektör taşıyıcılar, şişe ve enjektör zırhları gibi radyasyondan korunma aksamı da böyle bir laboratuvarında bulunmak zorundadır (1).

Tek kullanımlık enjektör, alkollü swab, milipor filtre, steril vakumlu şişe, pH kağıdı, kromatografi kağıt ve plakları gibi sarf malzemesi de temin edilerek depolanmalıdır.

Kaynaklar

1. Kontrollü Alanlarda Çalışan Harici Görevlilerin İyonlaştırıcı Radyasyondan Kaynaklanabilecek Risklere Karşı Korunmasına Dair Yönetmelik: TAEK, Resmi Gazete, 10 Haziran 2011;27968.
2. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy – A Safe and Effective Approach Vienna: International Atomic Energy Agency, Pub. 1342, 2008. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1342/Pub1342_web.pdf
3. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards. General Safety Requirements. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. (IAEA safety standards series, ISSN 1020-525X; no. GSR Part 3) STI/PUB/1578, ISBN 978-92-0-135310-8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf
4. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. European Association of Nuclear Medicine, Version 2, March 2007, EANM Radiopharmacy Committee. Available from: https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf
5. EC, 2003. Eudralex Guidelines, Volume 4 – Medicinal Products for Human & Veterinary Use: Good Manufacturing Practice, Chapter 3 & Annex 3, Luxembourg: European Commission. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
6. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1049-1062.
7. Department of Health, UK, Medicines Management: Health Building Note 14 01: Pharmacy and Radiopharmacy facilities. London: The Stationery Office 2007. Available from : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147883/HBN_14-01_Final.pdf
8. The Radiopharmacy- A Technologist's Guide: European Association of Nuclear Medicine, 2008. Available from: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf



İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP): Personel ve Eğitimleri

Good Radiopharmacy Practice (GRP): Personnel and Training

© Suna Erdoğan

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyofarmasötikler, insanda teşhis ve/veya tedavi amacıyla kullanılan ve hazırlandığı zaman yapısında en az bir radyonüklit (radyoizotop) bulunduran her türlü tıbbi ürünlerdir. Radyofarmasötiklerin raf ömürlerini ve kullanım sürelerini, yapılarında bulunan radyonüklitin yarılanma ömrü belirler ve çok kısa yarılanma ömrüne sahip radyonüklit içeren radyofarmasötikler, bazı kalite kontrol testleri tamamlanmadan hasta kullanımına sunulmaktadırlar. Bu durumda etkin bir Kalite Güvenliği Sisteminin (KGS) kurulmuş olması çok büyük önem kazanmaktadır. Kalite Güvenliği Sistemi'nin en önemli paydaşlarından biri de çalışan personeldir. Personelin sahip olması gereken yetkinlikler ve eğitimi çok iyi tanımlanmalı ve sağlandığından emin olunmalıdır. Bu kılavuz, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) ve radyasyondan korunma kurallarının birlikte göz önünde bulundurulduğu uygulamalar bütünü olan İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) bünyesinde, personel ve eğitimi ile ilgili yol gösterici bir doküman olarak hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalite güvenliği, iyi radyofarmasi uygulamaları (GRP), iyi imalat uygulamaları (GMP), personel, radyofarmasist, radyofarmasi teknisyeni

Abstract

Radiopharmaceuticals are medical products that are used for diagnosis and/or treatment in humans and containing one or more radionuclides (radioisotopes). The shelf life and expiry period of the radiopharmaceutical preparation depends primarily on the physical half-life of the radioisotopes. Many radiopharmaceutical preparation contain with very short half-lives may be released for use before completion of the all quality control tests. In this case, it is become more important to establish an effective Quality Assurance (QA) System. One of the most important stakeholders of the QA is the personnel. The competencies and education of the staff should be well defined and ensure that provided. This document gives guidance on the personnel and their education/training regarding to Good Radiopharmacy Practices (GRP), which involves to regulations on Good Manufacturing Practices (GMP) as well as radiation protection.

Keywords: Quality assurance, good radiopharmacy practice (GRP), good manufacturing practice (GMP), personnel, radiopharmacist, radiopharmacy technician

Giriş ve Amaç

Radyofarmasötikler, insanda teşhis ve/veya tedavi amacıyla kullanılan ve hazırlandığı zaman yapısında en az bir radyonüklit (radyoizotop) bulunduran her türlü tıbbi ürünlerdir. Radyofarmasötikler, konvansiyonel ilaçlar gibi, 2001/83/EC Avrupa Direktifine paralel olarak hazırlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma

Yönetmeliğine (Resmi Gazete Sayı: 25705 ve Tarih: 19.01.2005) tabidirler, ancak yapılarında bulunan radyoaktivite nedeniyle özel bir grup tıbbi ürün olarak kabul edilirler. Bu nedenle, hazırlanma ve kullanımları Avrupa Birliği direktifleri doğrultusunda düzenlenir. Bu direktiflerin benimsenme oranı ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Her bir üye devlet, direktifin kapsamı ve sınırlarını koruyarak, kendi kurallarını koyabilir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Suna Erdoğan, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 21 52 E-posta: serdogan@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4634-0097

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Radyofarmasötikler hazırlanışlarına göre 4 ana grupta sınıflandırılabilirler;

- Kullanıma hazır radyofarmasötikler
- Yarı hazır ürünlerden (kit) hazırlanan radyofarmasötikler (Örneğin; Tc radyofarmasötikleri)
- Uygulamadan önce hazırlanan radyofarmasötikler (Örneğin; PET radyofarmasötikleri)
- Otolog radyofarmasötikler (Örneğin; Tc-99m işaretli kırmızı kan hücreleri)

Endüstriyel olarak hazırlanmış kullanıma hazır radyofarmasötikler, radyonüklit jeneratörler, radyofarmasötik kitler ve radyonüklit prekürsörler konvansiyonel ilaçlar gibi ruhsat yönetmeliğine tabidirler. Ancak, ruhsatlı radyonüklit jeneratörler, ruhsatlı kitler veya ruhsatlı radyonüklit prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler ile etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış, rutin kullanıma geçtiği gösterilen ve otoriteden kullanımı ile ilgili gerekli izinleri almış olan majistral radyofarmasötikler için kullanımın ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ruhsat aranmaz.

Bu açıklamadan anlaşılacağı üzere radyofarmasötikler için, endüstriyel üretim söz konusu olduğu gibi, nükleer tıp departmanlarındaki radyofarmasi laboratuvarlarında hazırlanarak hasta kullanımına sunulması da söz konusudur (2) ve özellikle son yıllarda bu ikinci grupta yer alan radyofarmasötiklerin sayısında ciddi bir artış söz konusudur.

Konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerin de etkin, kaliteli ve güvenli üretimleri için personel önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu kılavuz, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) (3) ve İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) (4) kılavuzlarında, genel çerçevede belirtilmiş olan personel ve eğitimi konusunda yol gösterici bir döküman olarak hazırlanmıştır.

Endüstriyel üretilen radyofarmasötikler, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği (5) ve Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'na (3) tabii iken, hastane ortamında, ruhsatlı veya izinli jeneratörler ya da kitler kullanılarak hazırlanan radyofarmasötikler bu yönetmelik ve kılavuz kapsamında değildir (3). Bu nedenle, radyofarmasötiklerin üretim/hazırlanmasında görev alacak personel ve eğitimleri; endüstriyel üretilen radyofarmasötikler ve hastane ortamında hazırlanan radyofarmasötikler dikkate alınarak iki ayrı başlık altında anlatılmıştır.

Tanımlar

Radyofarmasötik kit: Uygulamadan hemen önce radyonüklit ile bir araya getirilerek radyofarmasötiği oluşturan, steril reaktifleri veya katkı maddelerini içeren müstahzar.

Radyonüklit prekürsör: Uygulamadan önce bir başka maddenin radyoaktif işaretlenmesi için üretilen herhangi başka bir radyonüklit.

Radyonüklit jeneratör: İçeriğinde sabit bir ana radyonüklit bulunduran ve bu ana radyonüklitten bozunma sonucu bir yavru radyonüklit oluşan ve bu yavru radyonüklidin elüsyon yoluyla veya diğer bir yöntemle elde edilebildiği, radyofarmasötik ürünlerde kullanılan her türlü sistem.

İyi İmalat Uygulamaları (GMP): Beşeri tıbbi ürün ve etkin maddelerin kullanım amacına uygun, ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde, kalite standartlarına uyumlu olarak sürekli imal edilmesini ve kontrolünü sağlayan kalite güvence sisteminin parçası.

İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP): GMP ve radyasyondan korunma kurallarının birlikte göz önünde bulundurulduğu uygulamalar bütünü.

Majistral ilaç: Hasta için özel olarak hekim tarafından reçete edilen ve eczanede bu formüle göre hazırlanan ilaç.

Ofisinal ilaç: Farmakopede bulunan formüle göre eczacı tarafından hazırlanan ilaç.

Endüstriyel Olarak Üretilen Radyofarmasötikler

Personel

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'na göre endüstriyel üretim yapan işletmelerde, Farmasötik Kalite Sistemini uygulamaya geçirmek ve sürdürmek ile etkinliğini iyileştirmek için yeterli ve uygun kaynaklarla birlikte yapılan işin niteliğine uygun gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personel bulundurulmalıdır. Tüm personelin görev ve sorumlulukları açıkça ve yazılı olarak tanımlanmalı ve herhangi bir personele yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde fazla olmamalıdır.

Tıbbi ürün üretimi yapılan işletmelerde, üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve ürünün serbest bırakılmasından sorumlu olarak atanmış mesul müdürü içeren ve tam gün görev yapan Kilit Yönetim Personeli olarak ifade edilen en az 3 personel bulunmalıdır. Üretim ve kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. İlave olarak, firmanın büyüklüğüne ve

organizasyonel yapısına bağlı olarak bağımsız bir Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusu da bulunabilir (3). Bunun dışında yapılan işin boyutu, niteliği ve kompleksliğine göre personel sayısı ayarlanabilir.

Görev ve Sorumluluklar

Kilit personel olarak tanımlanan üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve mesul müdürün görev ve sorumlulukları Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'nda (3) ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bu 3 personelin ve varsa Kalite Güvence veya Kalite Birimi Sorumlularının birbiri arasındaki ilişkilerin yönetim hiyerarşisi içinde net olarak gösterildiği, bir organizasyon şeması olmak zorundadır.

Eğitim

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği'ne göre mesul müdür olarak görev yapacak kişi, eczacılık, tıp ve en az dört yıl süreli lisans eğitimi veren kimya bilim dallarının en az birinden mezun olmak zorundadır. Ayrıca mesul müdürün ilgili otorite tarafından üretim yeri izni verilmiş bir imalathanede üretim, kalite güvence veya kalite kontrol faaliyetlerinden birinde en az iki yıl pratik tecrübesinin olması zorunludur. Ancak eczacılık, tıp veya kimya alanında lisans diplomasına sahip olanlarda veya ilgili alanlarda doktora derecesine sahip olanlarda tecrübe şartı aranmayabilir (5).

Radyofarmasötik üretiminde görev alan personelin bu ürün grubunun özelliğine göre radyoaktivite ve radyofarmasötik ürünler, radyasyondan korunma, steril tıbbi ürünler ve üretimleri, aseptik çalışma, GMP, formülasyon geliştirme, validasyon, kalite güvenliği ve kalite kontrol konularında gerekli eğitimleri alması önerilmektedir.

Görevi gereği üretim ve depolama alanlarına veya kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve temizlik personeli dahil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personele görev tanımlarına ve sorumluluklarına uygun şekilde Farmasötik Kalite Sistemi ve GMP ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin verilmesi, bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin: temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmesi gerekmektedir (3). Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personele (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) radyasyondan korunma başta olmak üzere bu ürün grubuna özel ek eğitim, verilmelidir.

Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu önlenemez bir durumsa, bu kişilere (özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak) yeterli bilgi verilmelidir.

Radyofarmasi Laboratuvarlarında Üretilen/ Hazırlanan Radyofarmasötikler

Personel

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) radyofarmasi laboratuvarlarındaki işlemleri radyofarmasötiklerin çeşitliliğini, işlemlerin kompleksliği ve radyofarmasi ile ilişkili riskleri göz önünde bulundurarak, bir radyofarmasi laboratuvarında yapılan işlemleri 7 farklı çalışma düzeyinde (ÇD) sınıflandırmaktadır (6).

- ÇD 1a; kullanıma hazır radyofarmasötikler
- ÇD 1b; radyoaktif bileşiklerin dağıtımı (*dispensing*)
- ÇD 2a; hazır kitler ve jeneratörlerden hazırlanan radyofarmasötikler
- ÇD 2b; radyoaktif işaretli otolog ürünler özellikle lökositler
- ÇD 3a; karıştırma, çözme, radyoaktif işaretleme vb. işlemler (*compounding*)
- ÇD 3b; terapötik radyofarmasötiklerin hazırlanması
- ÇD 3c; PET radyofarmasötiklerinin hazırlanması

Kit bazlı "klasik" radyofarmasötiklerin hazırlanması ile farklı kimyasal prosedürlerle hazırlanan PET radyofarmasötikleri, otolog radyofarmasötikler ve hastane ortamında hazırlanan kitler dahil in-house radyofarmasötikler olarak isimlendirilen majstral ve/veya ofisinal kapsamındaki radyofarmasötiklerin hazırlanmasında, işlem çeşitliliği ve kompleksliği açısından önemli bir farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle bir radyofarmasi birimindeki personel sayısı, yapılan işlemlerin boyutu ve kompleksliği göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır.

Radyofarmasötikler, bir radyofarmasist tarafından veya bir radyofarmasistin gözetiminde hazırlanmalıdır. Radyofarmasistin sahip olması gereken eğitim ve deneyimleri konusunda ülkeler arasında büyük farklılıklar vardır. Amerika, Birleşik Devletleri (7), Belçika, İspanya ve Fransa (8) gibi bazı ülkelerde radyofarmasi bir eczacılık uzmanlık alanı olarak tanımlanmıştır. İngiltere'de ise özellikle majstral ve/veya ofisinal radyofarmasötiklerin ve PET radyofarmasötiklerinin üretiminin eczacılar tarafından veya eczacı gözetiminde yapılabileceği belirtilmiştir (9). Diğer Avrupa ülkelerinde radyofarmasist olarak görev yapan kişilerin lisans eğitimleri ve

deneyimleri konusunda çok farklı uygulamalar söz konusudur. IAEA özellikle ÇD 3 kapsamında işlemleri yürüten daha büyük nükleer tıp departmanlarında bu işlemlerin bir radyofarmasist veya bir eczacı gözetiminde yürütülmesini önermektedir (6).

Görev ve Sorumluluklar

Radyofarmasistin sorumluluğunda gerçekleştirilmesi gereken faaliyetler, radyofarmasötik üretiminin tüm aşamalarını içermektedir. Bu sorumluluklar genel başlıkları ile aşağıda listelenmiştir (10,11).

Tedarik: Radyofarmasötikler, yardımcı ilaçlar, malzemeler ve ilgili malzemelerin siparişi, alımı, depolanması ve envanter kontrolü.

Bileşik oluşturma (compounding): Jeneratör elüsyonu, kitin yeniden sulandırılması/çözülmesi, ticari olarak mevcut olmayan ürünlerin hazırlanması ve diğer radyoaktif işaretleme işlemleri.

Kalite Güvencesi: Aletlerin, ekipmanların ve cihazların işlevsel kontrolleri ve radyofarmasötik kalite ve saflığın belirlenmesi.

Dağıtım (dispensing): Hastalarda kullanılmak üzere, çok dozlu vialler veya bireysel hasta dozları hazırlayarak reçetelerin dağıtılması.

Dağıtım (distribution): Radyofarmasötiklerin ambalajlanması, etiketlenmesi ve kullanıcıya ulaştırılması

Sağlık ve güvenlik: Radyasyondan korunma uygulamaları ve tehlikeli kimyasalların ve biyolojik örneklerin uygun şekilde kullanılması.

Danışmanlık: Radyofarmasötik ile ilgili genel uygulamalar veya hasta bakımı açısından ilgili sağlık

personeline, hasta ve yakınlarına bilgi akışı sağlama ve danışmanlık hizmeti sağlanması.

Hasta sonuçlarının izlenmesi: Hastaların radyofarmasötik uygulamadan önce uygun hazırlık almalarını sağlamak ve klinik sorunların önlenmesini veya fark edilmesini, araştırılmasını ve düzeltilmesini sağlamak gibi her bir hasta için optimal sonuçları sağlamaya yardımcı olacak tüm ilaç danışmanlık faaliyetleri.

Araştırma ve geliştirme: Yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, yeni hazırlama veya yeni kalite kontrol yöntemleri çalışmalarını yürütmek ve/veya radyofarmasötiklerin klinik denemelerine katılım.

Eğitim

ÇD 1, 2 ve 3 kapsamında yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları Tablo 1-3'de özetlenmiştir.

Bunun dışında radyofarmasist olarak çalışacak personel için teorik eğitim kapsamında (6);

- Radyasyon türleri, radyoaktivite, radyonüklit tanımları,
- Radyasyon izlemek için kullanılan enstrümanlar,
- Radyasyon güvenliği
- Radyoaktif bileşikler
- Günlük radyofarmasi pratiğinde kullanılan matematiksel hesaplamalar
- Radyofarmasötiklerin hazırlanması, ve aseptik yöntem
- Hastanelerde İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

Tablo 1. Çalışma düzeyi 1a ve 1b düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
1a	Bitmiş ürün halinde tek doz ve çok doz olarak üreticiden temin edilen radyofarmasötüğün dağıtımı (<i>dispensing</i>)	Doz bölme ve hasta dozlarının hazırlanması Doz kalibrasyonu İşaretleme Kalite kontrol testleri Radyasyon güvenliği Aseptik yöntem Kayıtların tutulması
1b	Radyoiyot ve radyonüklit tedavisi için kullanılan ve kullanıma hazır radyofarmasötiklerin dağıtımı (<i>dispensing</i>)	Çeker ocakların kullanımı Beta yayan radyonüklitlerin kullanımı Beta yayan radyonüklitler dahil radyoaktif maddeler için zırhlama materyalleri Kontaminasyondan, çapraz kontaminasyondan korunma yolları I-131 gibi uçucu radyoizotopların inhalasyonu ve korunma

Tablo 2. Çalışma düzeyi 2a ve 2b düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
2a	Lisanslı Mo-99/Tc-99m jeneratörünün temini ve kullanımı Lisanslı soğuk kitlerin temini Lisanslı soğuk kitlerin radyoaktif işaretlenmesi Yeniden sulandırılan (<i>reconstituted</i>) çoklu dozlu viallerden birim dozların dağıtımı Radyoaktif işaretli radyofarmasötik kitlerin temini	Mo-99/Tc-99m jeneratörünün kullanımı Jeneratör eluatı kullanılarak ticari kitlerin işaretlenmesi Jeneratörün ve hazırlanan radyofarmasötiklerin kalite kontrol testleri Radyasyon izlenmesi Güvenlik yönetmelikleri ve ilgili dokümanlar Jeneratörün aseptik işlemlerle sağlanması Steril bir çözeltinin bir kapalı kaptan diğerine transferi Biyogüvenlik kabinleri gibi cihazların kullanımı Zırhlı cihazların (örneğin su banyosu) kullanımı
2b	Otolog kan hücrelerinin işaretlenmesi	Aseptik yöntemle hücrelerin işlenmesi Otolog kan hücrelerinin işaretlenmesi Steril bir çözeltinin bir açık kaptan diğerine transferi Biyolojik materyal ile çalışma Biyozararlı materyal ile çalışan personelin korunması Santrifüj, mikroskop ve hemositometre gibi temel laboratuvar ekipmanlarının kullanımı Çapraz enfeksiyonları önlemek için ardışık hastalar arasında ekipman ve tesislerin kapsamlı temizlik prosedürleri

Tablo 3. Çalışma düzeyi 3a, 3b ve 3c düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6,11)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
3a	Tanısal amaçla kullanılan radyonüklitleri içeren radyofarmasötiklerin mevcut ticari kitlerden hazırlanması Mevcut kitlerde değişiklikler yaparak ve/veya başlangıç maddelerinden hareketle reaktif kitlerin <i>in-house</i> hazırlanması Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Çalışma düzeyi 2a ve 2b de belirtilen konulara ilave olarak Hastane çalışmalarında İyi Laboratuvar Uygulamaları (teorik ve pratik) Sentetik reaktifler ve biyolojik ürünlerin aseptik kullanımı Dondurarak kurutma (liyo-filizasyon) Temel laboratuvar ekipmanlarının (analitik terazi, pHmetre) kullanımı ve kalibrasyonu Radyoaktif işaretleme yöntemleri Sterilite ve pirojenite testleri Hayvan modellerinde biyodağılım çalışmaları <i>In vitro</i> biyolojik aktivite tayini Etik komite başvuru yolları
3b	Temel bileşenlerden veya lisanssız ara ürünlerden ve radyonüklitlerden terapötik uygulama için radyofarmasötiklerin hazırlanması (açık prosedür) Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Yukarıda bahsedilen eğitimlere ilave olarak; hazırlama işlemi ile ilişkili radyasyondan korunma Dahili dozlar Terapötik radyonüklitlerin klinik kullanımı
3c	PET radyofarmasötiklerinin sentezi Lisanssız uzun ömürlü jeneratörleri kullanılarak Ga-68 Re-188 radyofarmasötiklerinin hazırlanması Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Pozitron yayan radyonüklitlerin sentez ve işaretleme, kullanımı, dozlara bölünmesi, dahili dozları PET radyokimyası

- Çalışma kabinleri, izolatörler
- Hastane radyofarmasi laboratuvarında kalite güvenliği
- Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü (sterilite ve pirojen testleri dahil)
- Çevresel izleme (monitoring)
- Radyofarmasi laboratuvarında rutin izleme işlemleri ve sorunların giderilmesi
- Elektronik iş çizelgesi ve radyofarmasi veritabanlarının kullanımı
- Radyonüklit üretim yöntemleri
- Radyofarmasötiklerin ruhsatlandırılması ve farmakopelerin kullanımı
- Radyoaktif paketler, ambalajlama ve etiketleme
- Radyoaktif iyodun güvenli işlenmesi, çalışma kabinleri ve güvenlik kabinleri
- Radyoaktif atıkların imhası
- Radyofarmasötiklerin biyodağılımı
- Radyofarmakoloji ve radyofarmasötiklerin lokalizasyon mekanizmaları
- Enfeksiyon görüntüleme
- Otolog radyofarmasötiklerin (radyoaktif işaretli lökositler, eritrositler) hazırlanması
- Radyofarmaside kullanılan biyomoleküller, antikorlar, peptitler
- Nükleer Tıp pratiğinde PET'in rolü ve PET radyofarmasötiklerinin kalite kontrolü
- PET radyofarmasötiklerinin güvenli kullanımı
- İlaç-radyofarmasötik etkileşimleri

Pratik eğitimler kapsamında (6);

- Radyasyon hijyeni, kalibratör geometrisi
- Jeneratör deneyleri; profil, elüsyon kayıtları, kurulum, Alüminyum testi
- Kalite kontrol testleri, kromatografi, pH
- Standart Çalışma Prosedürü (Standart Operation Procedure - SOP) oluşturma, kayıtların tutulması
- Radyofarmasötik monografları üzerinde pratik çalışma
- Yarı ömür tayini deneyleri
- Radyoiyodun güvenli kullanımı ve dağıtımı
- Atık yönetimi ve ilgili kayıtların tutulması
- Hücre işaretleme
- Mikrobiyolojik testler
- Aseptik çalışma pratiği
- Hasta dozlarının hazırlanması pratiği

- Radyoaktif işaretli antikor ve peptitlerin dozlara bölünmesi
- FDG doz hesaplaması ve PET dozlarının hazırlanması konularında eğitimler verilmesi önerilmektedir.

Radyofarmasi Teknisyeni ve Eğitimleri

Radyofarmasi laboratuvarları için temel personelden biri de radyofarmasi teknisyenleridir. Radyofarmasi teknisyenleri nükleer tıp pratiklerinin yürütülmesinde yardımcı personel olarak görev yapmanın yanı sıra mevcut durumda pek çok nükleer tıp departmanında radyofarmasist olmadığı durumlarda ÇD 1 ve ÇD 2 düzeyindeki işlemleri yürütmektedirler.

Amerikan Eczacılar Birliğinin radyofarmasi teknisyenleri için önerdiği eğitim konuları aşağıda listelenmiştir (6).

- Terminoloji
- Radyofarmasötiklerle ilgili kısaltmalar ve semboller, radyoizotop kısaltmaları
- Günlük radyofarmasi pratiğinde kullanılan matematiksel hesaplamalar (Kesirler, ondalık sayılar, bilimsel gösterimleri, oranlar ve yüzdeler vb).
- Radyoaktif maddelerin bozunma şeması
- Doz hesaplamaları
- Karıştırma, çözme gibi işlemleri içeren hazırlama işlemleri radyofarmasötikler için yaygın olan parenteral uygulama yolları (tanım, önlemler ve sorunlar)
- Aseptik hazırlama teknikleri
- Miktar ölçümleri (hacim, ağırlık, aktivite vb.)
- Kalite kontrol testleri dahil kullanılan ekipmanlar ve bulların kullanımı, montajı ve bakımı
- Kontrol ve kayıt tutma prosedürleri
- Radyofarmasötiklerin ambalajlaması ve etiketlenmesi
- Üreticinin ürünle birlikte sunduğu Kullanım Talimatları (KT) ve Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) gibi dokümanların kullanımı
- Radyokimyasal saflık, radyonüklidlik saflık, sterilite testi gibi kalite kontrol testleri
- Teşhis amacıyla kullanılan radyofarmasötikler
- Tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötikler
- Nükleer tıp pratiklerinde kullanılan dozaj formları (kapsüller, enjeksiyonluk çözeltiler, oral çözeltiler, gazlar)
- Atık yönetimi ve ilgili kayıtların tutulması

- Radyoaktif maddeler dahil günlük çalışma pratiğinde kullanılan tüm madde ve malzemelerin envanter ve satın alma prosedürleri ve kayıtların tutulması
- İlgili mevzuatlar ve yasal düzenlemeler

Sonuç

Nükleer Tıp, tıp, eczacılık, ve fizik dallarının dahil olduğu multidisipliner bir uzmanlık alanıdır ve radyofarmasi, bir nükleer tıp departmanının ayrılmaz bir parçasıdır. Radyofarmasi pratiklerinin başlıca amacı kaliteli nükleer tıp uygulamalarının temeli olan yüksek kaliteli radyofarmasötiklerin hazırlanmasıdır. Bunun için radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolü işlemlerinde sadece uygun ve yeterli eğitimleri almış kalifiye personel sorumlu olmalıdır. Özellikle PET radyofarmasötikleri gibi yarı ömrü çok kısa olan radyofarmasötikler tüm kalite kontrol testleri tamamlanmadan önce hasta kullanımına sunulabilmektedir. Bu tür radyofarmasötiklerin güvenli ve etkin bir şekilde üretilmesinin temel noktası etkin ve valide edilmiş bir üretim yönteminin kullanılmasının yanı sıra bu işlemlerin deneyimli ve eğitilmiş personel yardımıyla yürütülmesidir. Bu açıdan radyofarmasötik üretiminde personel ve eğitimleri ayrı bir öneme sahiptir. Üretimini yapıldığı birimlerde, yeni prosedürler ve işlemlerin uygulandığı ve/veya eksikliklerin/hataların görüldüğü durumlarda personeli eğitmek için belirli periyodlarla devam eden eğitim programlarına sahip olması tavsiye edilir. Bu eğitimlerle ilgili kayıtlarında düzenli olarak tutulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
2. Decristoforo C, Patt M. Are we "preparing" radiopharmaceuticals? *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* 2016;1:12. DOI: 10.1186/s41181-016-0011-7.
3. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu, TC Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Versiyon 2018/2, Yürürlük Tarihi: 01/08/2018.
4. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in The Preparation of Radiopharmaceuticals, GRPP-guidelines, Version 2, EANM Radiopharmacy Committee, March 2007.
5. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği, Resmi Gazete Tarih: 21.10.2017, Resmi Gazete Sayısı: 30217.
6. Competeceny based hospital radiopharmacy training, IAEA, Training Course Series, No: 36, Vienna 2010.
7. Board of Pharmacy Specialties Last Accessed Date: 2020. Available from: <https://www.bpsweb.org/bps-specialties/nuclear-pharmacy/> Son erişim tarihi: 2020.
8. Decristoforo C, Peñuelas I. Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;53:394-401.
9. Section 10 of the Medicines Act 1968 London: HMSO, 1968.
10. Ponto, JA and Hung, JC. 2000. Nuclear Pharmacy, Part II: Nuclear Pharmacy Practice Today. *J Nucl Med Tech* 2000;28:76-81.
11. Qatya MS, Quality Assurance of Radiopharmacy in Selected Gauteng Academic Hospitals. Master of Science in Medicine (Pharmacy) Thesis, School of Health Care Sciences, Faculty of Health Science, University of Limpopo, 2010.



Radyofarmasötikler için Güncel İyi Üretim Uygulamaları (GMPR)

Current Good Manufacturing Practice for Radiopharmaceutical Products (GMPR)

© Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyofarmasötik ürünler yarı ömrü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler içeren özel tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelere tabidir. Radyofarmasötikler, iyi üretim uygulamalarının (GMP) temel ilkelerine uygun olarak üretilmelidir. Bu nedenle, farmasötik ürünler için genel GMP gereklilikleri özellikle radyofarmasötiklerin üretimi ve kontrolü ile ilgilidir. Kısa yarılanma ömürleri nedeniyle birçok radyofarmasötik üretildikten kısa bir süre sonra piyasaya sunulur ve hastalara uygulanır, böylece kalite kontrol bazen geçmişe dönük olabilir. Bu nedenle GMP'ye sıkı sıkıya bağlı kalmak zorunludur. Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum GMP gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Kılavuz, denetleyicilerin yanı sıra sektördeki üretim, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik üretimi, iyi üretim uygulamaları, kalite yönetimi

Abstract

Radiopharmaceutical products are classified as specialty medicinal products containing radionuclides whose half-lives range from a few minutes to several days, and therefore they form the basis of the same regulations as non-radioactive medicinal products. Radiopharmaceuticals should be manufactured in accordance with the basic principles of good manufacturing practice (GMP). Therefore, as complementary to the GMP general requirements for pharmaceutical products, it is particularly relevant to the production and control of radiopharmaceuticals. Due to their short half-life, many radiopharmaceuticals are placed on the market shortly after they are manufactured and administered to patients, so quality control can sometimes be retrospective. Therefore, strict adherence to GMP is imperative. These guidelines are intended to provide an overview of minimum GMP requirements for radiopharmaceuticals. The manual can also be used as training material for production, quality control and quality assurance personnel in the industry as well as inspectors.

Keywords: Radiopharmaceutical production, good manufacturing practices, quality management

1. Kılavuz Kapsamı

Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum İyi Üretim Uygulamaları (GMP) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. İyi üretim uygulamalarının ana ilkeleri, farmasötik ürünler ve steril farmasötik ürünler için olan bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmaktadır (1,2,3). Radyofarmasötikler bir

veya daha fazla radyoaktif izotop içermeleri nedeniyle özel bir tıbbi ürün sınıfıdır. Aksi belirtilmedikçe, radyofarmasötikler için iyi üretim uygulamaları gereksinimleri, farmasötik ürünler için iyi üretim uygulamaları gerekliliklerine göre öncelikli olmalıdır.

Radyofarmasötik ürünlerin imalatı ve kontrolü için gerekli prosedürler büyük ölçüde bu ürünlerin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 259 59 59 42 80 E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kaynaklarına, üretim yöntemlerine ve kullanım amaçlarına göre belirlenir. Bu kılavuzdaki tavsiyeler aşağıdaki durumlar için geçerlidir:

- Tanı ve tedavi ürünleri de dahil olmak üzere hastane radyofarmasilerinde radyofarmasötiklerin üretimi,
- Merkezi radyofarmasilerde radyofarmasötiklerin üretimi,
- Nükleer merkezlerde ve enstitülerde radyofarmasötik üretimi,
- Endüstriyel üreticiler tarafından radyofarmasötiklerin üretimi,
- Siklotron bazlı pozitron emisyon tomografisi (PET) radyofarmasötiklerinin üretimi.

2. Sözlük

Terimlerin Tanımı

Hazırlık: Hazırlık, bir tıbbi ürünün üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması ve depolanması ve ilgili kontroller ile malzeme ve ürünlerin satın alınmasıyla ilgili tüm işlemleri içerir.

İmalat veya Üretim: Bu kılavuz kapsamında, bu terimler, başlangıç malzemelerinin satın alınması, üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması (kullanıma sunulması) ve radyofarmasötiklerin depolanması dahil olmak üzere bitmiş radyofarmasötik ürün haline getiren tüm işlemler anlamına gelir.

Dağıtım: Onaylı radyofarmasötiğin tek veya çok dozlu flakondan hastaya özgü birim dozun fiziksel olarak enjektöre çekilmesi ve dozun gerektiği gibi uygun seyreltici ile seyreltilmesi işlemidir.

Hazırlama: Üretici talimatları uyarınca onaylı bir kite onaylı bir radyonüklit solüsyonu ve kit bileşenlerini ekleme eylemini.

Kurum İçi Hazırlık veya Hastane Hazırlığı veya Radyofarmasötik Bileşik Oluşturma: Bu terimler, pazarlama izni olmaksızın, ancak belirli bir hasta veya hastalar için bir doktor talimatına uygun olarak radyofarmasötiklerin yapımını ifade eder.

Birincil Ambalaj: Radyofarmasötik bitmiş ürünle doğrudan temas eden herhangi bir ambalaj malzemesi (şişe veya şırınga gibi).

İkincil Ambalaj: Birincil ambalajı barındıran korumalı kap.

Kalite Kontrol (KK): Başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve radyofarmasötik nihai ürünlerin kalitesinin önceden belirlenmiş kalite kabul spesifikasyonlarına uygunluğunu göstermek için tasarlanmış bir dizi analitik test.

Kalite Yönetim Sistemi (KYS): Radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalite için verilen gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan uygulanabilir bir sistemdir.

Radyofarmasötik İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Radyofarmasötik ürünlerin tutarlı bir şekilde, amaçlanan kullanımlarına uygun kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini tasarlanmasını sağlayan, izlenebilir bir süreç kullanan bir dizi uygulama. İyi Üretim Uygulamaları, genel Kalite Yönetim Sistemi çatısı altında yer alır.

Radyofarmasötik Ürün: Herhangi bir radyofarmasötik ürün, tıbbi amaçlar için kullanıma hazır olduğunda bir veya daha fazla radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren ürün.

Yetkili Kişi: Ulusal düzenleyici makam tarafından, tamamlanan her bir ürün serisinin o ülkede yürürlükte olan yasa ve yönetmeliklere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini ve piyasaya sürülmek üzere onaylandığını sağlama sorumluluğuna sahip olduğu kabul edilen kişi.

Parti veya Lot: Homojen olması beklenen, belirli bir miktar başlangıç malzemesi, ambalaj malzemesi veya tek bir süreçte veya bir dizi işlemde işlenen ürün. Bazen bir partiyi birkaç alt partiye bölmek gerekebilir, bunlar daha sonra nihai bir homojen parti oluşturmak için bir araya getirilir. Terminal sterilizasyon durumunda, parti boyutu otoklavın kapasitesi ile belirlenir. Sürekli imalatta, parti, üretimin amaçlanan homojenliği ile karakterize edilen tanımlanmış bir fraksiyonuna karşılık gelmelidir. Parti boyutu, sabit bir miktar olarak veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktar olarak tanımlanabilir.

Kalibrasyon: Belirtilen koşullar altında, ölçme, kayıt ve kontrol için bir alet veya sistem tarafından gösterilen değerler ile bilinen bir referans standardına karşılık gelen değerleri arasındaki ilişkidir. Ölçüm sonuçlarının kabulü için sınırlar belirlenmelidir.

Bulaşma: Üretim, numune alma, paketlenme, yeniden ambalajlama, depolama ya da nakliye sırasında bir başlangıç malzemesine, ara ürüne veya son ürüne kimyasal veya mikrobiyolojik yapıda yabancı maddelerin istenmeyen girişleri.

Çapraz Bulaşma: Üretim sırasında bir başlangıç materyalinin, ara ürünün veya bitmiş ürünün başka bir başlangıç materyali veya ürünle kontaminasyonu.

Tamamlanmış Ürün: Nihai kabında paketlenme ve etiketleme dahil olmak üzere üretimin tüm aşamalarından geçen tamamlanmış bir dozaj formu.

Süreç İçi Kontrol: Ürünün özelliklerine uygunluğunu sağlamak için süreci izlemek ve gerekirse ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Ortamın veya ekipmanın kontrolü de süreç içi kontrolün bir parçası olarak kabul edilebilir.

Orta Seviye Ürün: Toplu bir ürün haline gelmeden önce daha ileri üretim adımlarından geçmesi gereken kısmen işlenmiş ürün.

Radyofarmasötik Ürün: Yarı ömrü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler ile işaretilmiş inorganik bileşikler, organik bileşikler, peptitler, proteinler, monoklonal antikorlar ve fragmanlar ve oligonükleotidlerdir.

3. Giriş

Radyofarmasötikler kısa yarı ömürlü radyonüklitlerden dolayı tüm Kalite Kontrol testleri tamamlanmadan Nükleer Tıp Merkezlerine gelir ve hastalara uygulanır. Bu nedenle, üretim yetkisi sahibi, üretilen radyofarmasötik ürünlerin amaçlanan kullanıma uygun olmasını, pazarlama izninin gerekliliklerine uymasını ve yetersiz güvenlik, etkinlik ve kalite nedeniyle hastaları riske atmamasını sağlamalıdır. Bu kalite hedefine ulaşmak, üst yönetimin sorumluluğudur ve organizasyon tedarikçileri ve dağıtıcıları da dahil olmak üzere organizasyon içindeki tüm seviyelerde birçok farklı departmandaki personelin katılımını ve taahhüdünü gerektirir. Kalite objektif güvenilirliğine ulaşmak için, kapsamlı bir şekilde tasarlanmış ve doğru bir şekilde uygulanan bir Kalite Güvence sistemi, İyi İmalat Uygulamalarını ve dolayısıyla Kalite Kontrolü içeren bir sistem olmalıdır. Böyle bir sistem tam olarak belgelendirilmeli ve etkinliği izlenmelidir. Kalite Güvence sistemlerinin tüm bölümleri, yetkin personel, uygun ve yeterli tesis, ekipman ve tesislerle yeterli şekilde donatılmış olmalıdır. Radyofarmasötikler tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelerin temelini oluşturmaktadır. Farmasötik mevzuata ek olarak çalışanların, genel halkın ve çevrenin radyasyondan korunmasını amaçlayan, radyoaktif tıbbi ürünler üretme, tedarik etme veya kullanmaya ilişkin kanunların da takip edilmesi gerekir. İyi üretim uygulamalarında (GMP) ana hedef, ürün güvenliği veya ürünle tedavi edilen hastanın güvenliği olmakla birlikte, radyasyondan korunma kuralları ile çalışanların da güvenliği sağlanır.

Radyofarmasötikler, GMP'lerin temel ilkelerine uygun olarak üretilmelidir. Bu kılavuzların kapsamına giren konular, bunedenle, daha önce yayınlanmış (1,2,3,4), GMP

için genel gereklilikleri radyofarmasötiklerin üretimi ve kontrolü için tamamlayıcıdır. Kısa yarı ömürleri nedeniyle birçok radyofarmasötik üretildikten kısa bir süre sonra piyasaya sunulur ve hastalara uygulanır, böylece kalite kontrol bazen geçmişe dönük olabilir. Bu nedenle üretimde GMP'ye sıkı sıkıya bağlı kalmak zorunludur. Ruhsatlı radyofarmasötik ürünler, yalnızca yetkili ulusal makamlar tarafından faaliyetleri düzenli olarak denetlenen lisanslı üreticiler tarafından üretilmelidir. Bu iyi üretim uygulamaları kılavuzu, uluslararası alanda hareket eden farmasötik ürünlerin kalitesine ilişkin WHO Sertifikasyon Şemasının unsurlarından birini oluşturan GMP durumunu değerlendirmek için ticaret, imalat izinleri başvuruları ve imalat tesislerinin denetimi açısından temel bir standart olarak kullanılabilir. Ayrıca, denetleyicilerin yanı sıra sektördeki üretim, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

Aşağıda ana hatları verilen iyi uygulamalar genel kılavuzlar olarak kabul edilir ve bireysel ihtiyaçları karşılayacak şekilde uyarlanabilir. Bununla birlikte, kalite güvencesine alternatif yaklaşımların denkliği doğrulanmalıdır.

4. Kalite Yönetim Sistemi

4.1. Kalite Yönetimi

Herhangi bir üretim sürecinin ana hedeflerinden biri, sürekli olarak hedeflenen kalitede bir ürün elde etmektir. Kalite Yönetim Sistemi (KYS), radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalitesi için gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan kabul edilebilir bir sistemdir. KYS, üreticinin geçerli düzenlemelere uygun ve sürekli bir şekilde kabul edilebilir kalitede bir ürün veren üretim süreci kontrollerini oluşturma konusundaki genel taahhüdünün bir parçasıdır. Bu üretim süreci kontrolleri, GMP olarak da bilinir.

KYS ve GMP tanımları geleneksel farmasötiklerin üretimi için de geçerli olmakla birlikte, radyofarmasötik üretiminde kontrol gereksinimleri, geleneksel farmasötik üretim gerekliliklerinden oldukça farklıdır ve iyi tanımlanmış ve riski değerlendirmeyi temel almalıdır.

4.2. Risk Değerlendirmesi ve Risk Yönetimi

Risk değerlendirmesi ve risk yönetimi ürünün yetersiz kalitesinden kaynaklanan hastaya gereksiz zarar verme riskini en aza indirmeyi amaçlayan üretim süreci kontrolleri oluştururken uygulanan anahtar

kavramlardır. Risk değerlendirmesi, üretim süreciyle ilişkili tüm olası risklerin kapsamlı bir değerlendirmesini ve tanımlanmasını içerir ve risk yönetimi, bu riskleri en aza indirecek önlemlerin uygulanmasını içerir.

Risk yönetimi tedbirleri, amaçlanan sürecin karmaşıklığı dikkate alınarak planlanmalıdır. Radyofarmasötikler, hem özellikleri hem de üretim süreci açısından geleneksel ilaçlardan önemli ölçüde farklı olduğundan, geleneksel farmasötiklerin üretimi için geçerli olan GMP gereklilikleri, tüm radyofarmasötik sınıflarının imalatına bütünüyle uygulanamaz.

Radyofarmasötikler için spesifik özellikler genellikle aşağıdakileri içerir:

Bitmiş ürünün üreticiden nükleer tıp departmanına doğrudan teslim edilmesini içeren basit dağıtım zinciri vardır. Küçük parti boyutundadır, dakikalarla birkaç gün arasında sınırlı raf ömrü vardır. Kalite kontrol numunesi tüm seriyi temsil eder. Tanısal radyofarmasötikler, uygulanan mikro doz seviyelerine bağlı olarak farmakolojik veya toksik etki ortaya çıkarma potansiyeli düşüktür.

Radyofarmasötikler genellikle tüm kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce uygulanır. Sterilite, endotoksin gibi testlerin salım sonrası gerçekleştirilmesi gerekebilir. Bu nedenle, salınma öncesi kalite kontrol testi ile belirlenemeyen olası kalite risklerini en aza indirmek için GMP uygulaması çok önemlidir. Aletlerin/ekipmanın niteliği ve yöntemlerin/süreçlerin doğrulanması, işlemlerin kritik yönlerinin kontrol edildiğini kanıtlamak için gereklidir.

Bu ajanların kendine özgü yapısı, gerçek üretim sürecine, radyofarmasötiğin doğasına, ilişkili risk düzeyine ve klinik endikasyona göre uyarlanmış özel risk yönetimi gerektirir. Bu ajanların radyoaktif doğası her zaman olduğu gibi ALARA ilkelerine (4,5) uyulmasını gerektirir.

4.3. Kalite Kontrolünde İyi Uygulamalar

Radyofarmasötikler için nihai ürün kabul kriterleri, serbest bırakma kriterleri de dahil olmak üzere, yazılı bir standart çalıştırma prosedüründe (SÇP) oluşturulmalı ve belgelenmelidir.

Numune alma prosedürleri, numunelerin radyofarmasötik serisini temsil ettiğinden emin olmak için numune alınan materyalin doğasını ve özelliklerini (örneğin; küçük bir parti boyutu ve/veya radyoaktif içeriği) dikkate almalıdır.

Kalite Kontrol prosedürleri, yazılı SÇP'lerde açıklanmalıdır.

Kalite kontrol numuneleri, karışıklıklardan ve çapraz kontaminasyondan kaçınmak için test numunelerinin yeterli tanımlanmasını ve ayrılmasını sağlayacak şekilde hazırlanmalı, kullanılmalı ve saklanmalıdır.

Kabul kriterlerini karşılamayan nihai radyofarmasötik ürünler reddedilmeli ve ayrılmalıdır. Bu tür olaylar araştırılmalı, soruşturma sonucu ve önerilen eylemler belgelenmelidir.

Bir partinin serbest bırakılması sorumlu bir kişi tarafından yapılmalıdır.

İmalatçı, parti serbest bırakmadan sorumlu kişi veya kişiler, üretim ve kalite kontrolü gerçekleştiren kişi veya kişilerden ayrı olacak şekilde düzenlemelidir (6).

4.4. Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrolü

Kalite Kontrol, GMP'lerin bir bölümüdür. Örnekleme, şartnameler, testler, organizasyon, dokümantasyon ve salım prosedürleriyle ilgili gerekli ve ilgili testlerin fiilen gerçekleştirilmelidir. Kalitelerinin tatmin edici olduğuna karar verinceye kadar, malzemelerin kullanım için sunulmadığından, satış veya tedarik için piyasaya sürülmediğinden emin olunmalıdır.

4.5. Kalite Kontrolün Temel Gereklilikleri

- GMP amacına uygun hammaddelerin, ambalaj malzemelerinin, ara ürünlerin ve bitmiş ürünlerin örneklenmesi, incelenmesi ve test edilmesi için uygun olan çevre koşullarında yeterli tesisler, eğitimli personel ve onaylı prosedürler mevcut olmalıdır; - Hammadde, ambalaj malzemesi, ara ürün ve bitmiş ürün numuneleri eğitimli personel tarafından ve onaylı Kalite Kontrol yöntemlerle alınır, -Uygulanan test yöntemleri onaylanıp doğrulanmalıdır,
- Gerekli tüm numune alma, inceleme ve test prosedürlerinin gerçekleştirildiğine dair kayıtlar manuel ve/veya kayıt cihazları ile tutulur. Herhangi bir sapma tam olarak kaydedilir ve araştırılır,
- Bitmiş ürünlerin kalitatif ve kantitatif bileşimi pazarlama ruhsatı ile uyumludur. Gerekli saflığa sahiptir, uygun kapları içinde muhafaza edilir ve doğru şekilde etiketlenir,
- Muayene sonuçlarının kayıtları tutulur ve malzemelerin, ara ürünlerin, dökme ürünlerin ve bitmiş ürünlerin testlerinin resmi olarak şartnameye uygunluğu değerlendirilir. Ürün değerlendirmesi ilgili üretim belgelerinin incelenmesini ve belirtilen prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini içerir. Yetkili bir kişi tarafından pazarlama izninin

gerekliliklerine uygun olduğu belgelendirilmeden önce satışa veya tedarik için piyasaya sürülmez. Gerekirse ürünün ileride incelenmesine izin vermek için yeterli ham madde ve ürün referans numuneleri saklanır. Ürün nihai ambalajında tutulur.

4.6. Kalite Güvencesi ve/veya Kalite Kontrol Temel Sorumlulukları

Radyofarmasötikler neredeyse her zaman tüm kalite kontrol testleri tamamlanmadan (örneğin; sterilite, endotoksin, radyonüklidlik saflık testleri vb.) önce kullanılır. Bu nedenle kalite güvence programının uygulanması ve bu programa uygunluk çok önemlidir.

- Her test ve analiz için ayrıntılı talimatların hazırlanması,
- Karışıklıkları ve çapraz kontaminasyonu önlemek için test numunelerinin yeterli şekilde tanımlanmasını ve ayrılmasını sağlamak,
- Üretim koşullarının yeterliliğini değerlendirmek için uygun şekilde çevresel izleme ve ekipman ve süreç doğrulama yapılmasının sağlanması,
- Başlangıç malzemelerinin ve ara maddenin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Ambalaj ve etiketleme malzemelerinin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Bitmiş preparatın her serisinin kullanıma sunulması veya reddedilmesi,
- Başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve bitmiş radyofarmasötik preparatlar depolama koşullarının yeterliliğinin değerlendirilmesi,
- Bitmiş ürünlerin ve gerektiğinde başlangıç malzemeleri ve ara maddelerin kalite ve stabilitesinin değerlendirilmesi,
- Belirli saklama koşullarında geçerli süre esas alınarak son kullanma tarihlerinin belirlenmesi,
- Kontrol prosedürlerinin oluşturulması ve revizyonu,
- Radyofarmasötik ürün numunelerini saklama sorumluluğunu üstlenme,
- Radyofarmasötik ürünlerin dağıtımı ile ilgili yeterli kayıt tutma sorumluluğunu üstlenme.

Kalite güvencesi ayrıca üretim sürecini izleme ve doğrulamayı da içermelidir. Bir üreticinin kalite kontrol laboratuvarı üretim alanından ayrılmalıdır. Kontrol laboratuvarı, belgelerin ve numunelerin depolanması, kayıtların hazırlanması ve gerekli testlerin yapılması için yeterli koşullara sahip, bağımsız bir birim olacak boyutta tasarlanmalı, donatılmalıdır.

Başlangıç malzemeleri için spesifikasyonlarda belirtilen tüm kalitatif ve kantitatif testlerin performansı, kabul edilebilir olmalıdır.

Bir parti kontrolünün tekrar tekrar test edilmesine veya doğrulanmasına izin vermek için ara ve nihai ürünlerin numuneleri yeterli miktarlarda ve uygun saklama koşulları altında saklanmalıdır. Bu numuneler, ilgili radyoaktif bileşenlerin raf ömürlerine göre uygun bir süre saklanmalıdır. Ancak bu kısa yarı ömürlü radyofarmasötikler için bazen uygulanabilir olmayabilir.

Numune alma prosedürleri, numune alma amacına, uygulanan kontrollerin türüne ve numune alınan malzemenin doğasına (örneğin, küçük bir seri boyutu veya radyoaktif içeriğine) göre uyarlanabilir. Prosedür, yazılı bir protokolda açıklanmalıdır (5,6,7).

5. Personel ve Eğitim

5.1. Personel

Tatmin edici bir kalite güvence sisteminin kurulması, sürdürülmesi ve radyofarmasötik ürünlerin doğru şekilde üretilmesi insanlara bağlıdır. Bu nedenle üreticinin sorumluluğunda olan tüm görevleri yerine getirecek yeterli sayıda kalifiye personel bulunmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmelidir. Tüm personel, GMP prensiplerinden ve bunları etkileyen radyasyondan korunma uygulamasından haberdar olmalıdır. Üreticinin güncellenmiş bir organizasyon şemasına sahip olması gerekir. Sorumlu pozisyonlardaki kişilerin, yazılı iş tanımlarına kaydedilmiş belirli görevleri ve sorumluluklarını yerine getirmek için yeterli yetkisi olmalıdır. GMP'nin uygulanmasıyla ilgilenen personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk veya açıklanamayan çakışmalar olmamalıdır. İmalat tesisi, amaçlanan işlemleri gerçekleştirmek için yeterli personele sahip olmalıdır. Personelin herhangi birine yüklenen sorumluluk, kaliteye yönelik artan bir risk oluşturacak kadar kapsamlı olmamalıdır. Üretim tesisi ve personeli, niteliklere ve pratik deneyime sahip veya ulusal mevzuatın gerektirdiği şekilde sorumlu kişilerin gözetimi altında olmalıdır (8).

Personel Nitelikleri: Üretim tesisi, radyokimya, radyofarmasi, radyasyon fiziği, mikrobiyoloji ve diğer ilgili disiplinler ve beceriler alanında uygun eğitim, öğretim ve pratik deneyim dahil olmak üzere gerekli niteliklere sahip yeterli sayıda personele sahip olmalıdır.

Radyoaktif, temiz ve aseptik alanlarda çalışması gereken personel, uygulama kurallarına uyacağı konusunda güvenilebilir ve ürünün bütünlüğünü tehlikeye

atabilecek herhangi bir hastalık veya duruma maruz kalmayacaklarından emin olmak için özenle seçilmelidir. Personel üzerinde sağlık kontrolleri, işe alınmadan önce ve sonrasında periyodik olarak talep edilmelidir. Kişisel sağlık durumundaki herhangi bir değişiklik, radyasyona daha fazla maruziyeti önlemek amacıyla, geçici olarak radyasyon ortamından uzaklaştırılmasını gerektirebilir.

İş devam ederken yalnızca gerekli minimum sayıda personel temiz ve aseptik alanlarda mevcut olmalıdır. Radyofarmasötiklerin, kitlerin veya steril kurulumların hazırlanması sırasında bu alanlara erişim kısıtlanmalıdır. Muayene ve kontrol prosedürleri mümkün olduğunca bu alanların dışından yapılmalıdır.

İş günü boyunca personel, radyoaktif ve radyoaktif olmayan alanlar arasında yalnızca radyasyon güvenlik kuralları kontrolüne uyulması halinde geçiş yapabilir.

Bir üretim serisinin kullanıma sunulması yalnızca bir farmasist veya akademik niteliklere sahip resmi kayıtlı uygun nitelikli personel ve radyofarmasötiklerin üretiminde uygun deneyime sahip bir kişi tarafından onaylanabilir. Üretim, bakım ve test yapan radyoaktivite ile uğraşan tüm personel radyoaktif ürünlerin kullanımı için ilgili yönergeleri takip etmeli ve olası kontaminasyon ve/veya ışınlama maruziyeti açısından izlenmelidir.

Temiz alanlarda çalışan personel, kişisel hijyenini iyi korumalıdır. Ürünü olumsuz etkileyebilecek herhangi bir durumu personelin amirine bildirmesi gerekir.

5.2. Eğitim

Bir imalat kuruluşu; hastane radyofarmasisi, merkezi radyofarmasi, nükleer merkez, endüstriyel üretici veya PET merkezi radyofarmasi ve radyasyon hijyeninde kanıtlanmış uzmanlık ve pratik deneyimle birlikte akademik dereceye sahip bir kişinin kontrolünde olmalıdır. Destekleyici teknik personel, görevlerine uygun gerekli lisansüstü veya teknik eğitime ve deneyime sahip olmalıdır. Radyofarmasötiklerin güvenli üretimini sağlamak için personel, GMP eğitimi almalı, radyoaktif malzemelerin güvenli kullanımı ve radyasyon güvenliği prosedürleri konusunda eğitilmelidir. Ayrıca alanlarındaki son gelişmeleri takip edebilmeleri için periyodik kurslar ve eğitim almaları gerekmektedir.

Eğitim kayıtları tutulmalı ve eğitim programlarının etkililiğine ilişkin periyodik değerlendirmeler yapılmalıdır.

Personel, sorumlu kişi tarafından onaylanmış radyofarmasötik üretimi ile ilgili SÇP'leri konusunda eğitilmelidir.

Eğitim planlanmalı, belgelendirilmeli ve eğitim kayıtları bir personel dosyasında saklanmalıdır. Tüm üretim ve kalite kontrol personeli GMP ilkeleri, radyasyondan

korunma ve kendilerine verilen görevlerle ilgili konuda eğitilmelidir. Benzer şekilde, görevleri üretim alanlarında olan diğer tüm personel (bakım, servis, temizlik) uygun eğitimi almalıdır. Yeni işe alınan personel, kendilerine verilen görevlere uygun eğitim almalıdır. Sürekli eğitim nitelikli kişiler tarafından verilmeli, pratik etkinliği periyodik olarak değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir. Üretimden veya kalite kontrolden sorumlu kişi tarafından onaylanmış eğitim programları mevcut olmalıdır. Toksik, bulaşıcı veya hassas malzemelerin kullanıldığı, kontaminasyonun tehlikeli olduğu, yüksek radyoaktif alanlarda çalışacak personele kalifiye kişiler tarafından özel eğitim verilmelidir.

Ziyaretçiler veya eğitimsiz personel üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Bu kaçınılmazsa, özellikle kişisel hijyen ve öngörülen koruyucu giysiler hakkında önceden bilgi verilmelidir. Yakından denetlenmeleri gerekir. Kalite güvence kavramı ve bunun anlaşılmasını ve uygulanmasını geliştirebilecek tüm önlemler eğitim oturumları sırasında tam olarak tartışılmalıdır (1,2,9).

5.3. Kilit Personel

Üretim müdürlerini, kalite birimlerinin başkanlarını ve yetkili kişileri içerir. Kalite birimleri kalite güvence ve kalite kontrol fonksiyonlarını içerir. Bazı durumlarda bunlar tek bir departmanda birleştirilebilir. Yetkili kişi ayrıca bu kalite birimlerinden bir veya daha fazlasından sorumlu olabilir. Kilit görevler tam zamanlı personel tarafından yürütülmelidir. Üretim ve kalite birimlerinin başları birbirinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda, bazı işlevleri devretmek gerekli olabilir; ancak sorumluluk başkasına devredilemez. Ek olarak, üretim ve kontrol işlemlerini yerleşik prosedürler ve şartnamelere uygun olarak yürütmek için yeterli sayıda teknik olarak eğitilmiş personel bulunmalıdır.

Farmasötik ürünler için üretim ve kalite birimlerini denetlemekten sorumlu kilit personel, bilimsel bir eğitimin niteliklerine ve ulusal mevzuatın gerektirdiği pratik deneyime sahip olmalıdır. Eğitimleri, kimya (analitik veya organik) veya biyokimya, kimya mühendisliği, mikrobiyoloji, farmasötik bilimler ve teknoloji, farmakoloji, toksikoloji, fizyoloji ve diğer ilgili bilimlerin uygun bir kombinasyonunu içermelidir (8).

Kilit Personel Sorumlulukları

Üretim bölümünün denetlenmesinden sorumlu kişi: Genel olarak en azından aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- Üretim işleyişiyle ilgili talimatları onaylamak ve bunların sıkı bir şekilde uygulanmasını sağlamak,

- Kalite kontrol birimine gönderilmeden önce üretim kayıtlarının yetkili bir kişi tarafından değerlendirilip imzalanmasını sağlamak,
- İstenilen kaliteyi elde etmek için ürünlerin uygun belgelere göre üretilmesini ve depolanmasını sağlamak,
- Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanının bakımını kontrol etmek,
- Uygun doğrulamaların yapılmasını sağlamak,
- Personelin gerekli başlangıç ve sürekli eğitimlerinin yapılmasını ve ihtiyaca göre uyarlanmasını sağlamak.

Kalite kontrol bölümünün denetlenmesinden sorumlu kişi: Genel olarak en azından aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- Ham maddeleri, ambalaj malzemelerini, ara ürünleri, dökme ürünleri ve bitmiş ürünleri onaylamak veya reddetmek,
- Parti kayıtlarını değerlendirmek,
- Gerekli tüm testlerin yapıldığından emin olmak,
- Spesifikasyonları, numune alma talimatlarını, test yöntemlerini ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak,
- Herhangi bir sözleşme analizini onaylamak ve izlemek,
- Departmanının, tesislerinin ve ekipmanının bakımını kontrol etmek,
- Uygun doğrulamaların yapılmasını sağlamak,
- Departman personelinin gerekli başlangıç ve sürekli eğitimlerinin yapılmasını ve ihtiyaca göre uyarlanmasını sağlamak (8,9).

5.4. Operatörler

Her düzeyde, görevleriyle ilgili bilgi, beceri ve yeteneklere sahip, iyi bir zihinsel ve fiziksel sağlıkta, görevlerini profesyonel ve düzgün bir şekilde yerine getirebilecek yeterli sayıda personel olmalıdır. Tüm personel işe alındıktan sonra tıbbi muayene yaptırmalıdır. İlk tıbbi muayeneden sonra iş ve kişisel sağlık açısından gerekli durumlarda periyodik olarak muayeneler yapılmalıdır.

Bulaşıcı bir hastalıktan etkilenen veya vücudun açıkta kalan yüzeyinde açık lezyonlar bulunan hiç kimsenin farmasötik ürünlerin üretimiyle uğraşmaması sağlanmalıdır. İmalat alanlarına giren herkes, gerçekleştirilecek işlemlere uygun koruyucu giysiler giymelidir. Üretim, laboratuvar ve depolama alanlarında yemek, içmek veya kişisel malzemelerin, yiyecek, içecek ve ilaçların saklanması yasaklanmalıdır. Genel olarak,

üretim alanlarında veya ürünün olumsuz etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan uygulamalar yasaklanmalıdır. Operatörün çıplak ellerle ürün ve ürünlerle temas eden ekipmanın herhangi bir parçasıyla doğrudan temasından kaçınılmalıdır. Personele el yıkama tesislerini kullanma talimatı verilmelidir. Tüm çalışanlar, ürünleri olumsuz etkileyebileceğini düşündükleri her türlü koşulu en yakın amirlerine rapor etmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

6. Tesis ve Ekipman

6.1. Binalar

Genel bir ilke olarak binalar, içerisinde yürütülecek işlemlere uyacak şekilde konumlandırılmalı, tasarlanmalı, inşa edilmeli, uyarlanmalı ve bakımı yapılmalıdır. Radyoaktif malzemelerle çalışılacak laboratuvarlar, temizlik ve sterillliğe ek olarak radyasyondan korunma ve ALARA uygunluğu yönünü de dikkate alacak şekilde özel olarak tasarlanmalıdır. İç yüzeyler (duvarlar, zeminler ve tavanlar) pürüzsüz, geçirimsiz ve çatlaksız olmalıdır; madde sızdırmamalı, kolay temizlik ve dekontaminasyona izin vermelidir. Mümkün olduğunca drenajlardan kaçınılmalı ve gerekli olmadığı sürece aseptik alanlardan uzak tutulmalıdır. Radyoaktif atıklar için özel bertaraf sistemleri zorunlu olmalıdır. Personelin hem tesis içinde hem de dışında radyoaktif atığa bulaşmasını ve maruz kalmasını önlemek için bu atık sistemlerin etkin ve dikkatli bir şekilde bakımı yapılmalıdır (8).

Lavabolar aseptik alanların dışında tutulmalıdır. Diğer temiz alanlara kurulan herhangi bir lavabo, uygun malzemeden olmalı ve düzenli olarak sterilize edilmelidir. Drenaj sisteminin radyoaktif atıklarla kirlenmesini önlemek için yeterli önlemler alınmalıdır.

Aydınlatma, ısıtma, havalandırma ve gerekliyse klima koruyucu giysiler içinde çalışan personelin rahatını sağlamak için uygun bir sıcaklık ve bağıl nem sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır. Binalar iyi durumda olmalıdır. Binaların durumu düzenli olarak gözden geçirilmeli ve gerektiğinde onarımlar yapılmalıdır. Bina onarım veya bakım işlemlerinin ürünlerden ödün vermemesini sağlamak için özel dikkat gösterilmelidir. Tesisler, yürütülecek operasyonlar için yeterli alan sağlamalı, verimli bir iş akışına ve etkili iletişim ve denetime izin vermelidir. Tüm binalar ve odalar temiz, sıhhi olmalı ve radyoaktif kirlilikten arındırılmış olmalıdır.

Radyofarmasötik üretim tesislerinin havalandırması, Ürünlerin kirlenmesini ve çalışan personelin radyoaktiviteye maruz kalmasını önlemeye yönelik

olmalıdır. Uygun basınç ve hava akım modelleri, uygun izolasyon/zarflama yöntemleriyle sağlanmalıdır. Hem radyoaktif hem de radyoaktif olmayan alanlar için hava işleme sistemleri alarmlarla donatılmalıdır, böylece laboratuvarında çalışan personel bu sistemlerin herhangi bir arızası konusunda uyarılır.

İnsan kanı veya plazmasından elde edilen herhangi bir radyofarmasötik ürünün üretimi için özel tesisler ve ekipman kullanılmalıdır. Radyofarmasötikler için üretim alanlarında kullanılan otoklavlar, operatörlerin radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için bir kurşun zırhın arkasına yerleştirilebilir. Bu tür otoklavlar, sonraki otoklav döngülerinde ürünlerin radyoaktivitesi ile çapraz kontaminasyon olasılığını en aza indirmek için kullanımdan hemen sonra kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir.

Radyofarmasötik madde içeren tüm kaplar, üretim aşamasını gözardı etmeden tanımlanarak güvenli bir şekilde etiketlenmelidir.

Çapraz bulaşmayı önlemek için dikkatli olunmalıdır. İşleme ve doldurma alanları etkili bir şekilde ayrılmadıkları sürece aynı anda farklı ürünlerin imalatından kaçınarak, hava tahliyesi yoluyla filtrelenmemiş havanın sirkülasyonu veya emilen havanın yanlışlıkla yeniden ortama girmesi nedeniyle oluşan kirlenme risklerine karşı koruma tedbiri alınmasıyla, imalatta kapalı sistemler kullanılmasıyla aerosol oluşumunu önlemeye özen göstererek ve sterilize kaplar kullanarak çapraz bulaşma önenebilir.

Steril ürünleri işlemek için pozitif basınç alanları kullanılmalıdır. Genel olarak, herhangi bir radyoaktivite özel olarak negatif basınç altında tasarlanmış alanlarda tutulmalıdır. Bu nedenle, steril radyoaktif ürünlerin üretimi, uygun hava kalitesi gereksinimlerinin karşılanmasını sağlayan pozitif basınç bölgesi ile çevrili negatif basınç altında gerçekleştirilmelidir.

Radyoaktif ve radyoaktif olmayan maddeler için ayrı klima santralleri kullanılmalıdır. Radyoaktivite içeren işlemlerden kaynaklanan hava performansları düzenli olarak kontrol edilen uygun filtrelerden geçirilmelidir.

Borular, vanalar ve havalandırma filtreleri, doğrulanmış temizlik ve dekontaminasyonu kolaylaştırmak için uygun şekilde tasarlanmalıdır (9).

6.2. Ekipman

Kullanılan ekipman, uygun tasarım, özellikler, kurulum, kalibrasyon, çalıştırma ve bakım yoluyla amaçlanan hedef için uygun hale getirilmelidir. Ürün kontaminasyonu ve radyasyona maruz kalma riskini en aza indirmek için, optimize edilmiş ergonomi dahil

olmak üzere kritik faktörler, işletim, bakım ve temizliği kolaylaştırmak için tasarım yeterliliği ekipman tasarımı sırasında dikkate alınmalıdır. Daha sonra, ekipman, kullanımdan önce, kayıtları tutulacak olan kurulum kalifikasyonu, operasyonel kalifikasyon ve performans kalifikasyonu yapılarak belirlenen amaç için kalifiye edilmelidir (9).

Radyofarmasötik üretimi ve KK için kullanılan ekipman periyodik olarak kalibre edilmeli ve bakımı yapılmalıdır.

Ekipman bakımı, kalifikasyonu ve kalibrasyon işlemleri kayıt altına alınmalı ve uygun arşivleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Ekipman kontrol yazılımı, ekipmanın bir parçası olarak düşünülebilir ve bu nedenle ekipman kalifikasyonu sürecine dahil edilmelidir.

Ekipmanın çalışması, kalibrasyonu ve planlı koruyucu bakımı için SÇP'leri oluşturulmalıdır.

Doz kalibratörü uygun referans standartları kullanılarak kalibre edilmelidir (9).

7. Belgeler

İyi dokümantasyon uygulamaları kullanılmalıdır (9). Radyofarmasötik üretiminin süreçler ve ürün dahil belgelerle izlenebilirliği sağlanmalıdır. Düzenli üretim serilerinin işleme kayıtları, bir radyofarmasötik üretiminin her partisi için geçmişinin açık ve eksiksiz bir açıklamasını sağlamalı ve bunun geçerli SÇP'lerine uygun olarak üretildiğini, test edildiğini, kaplara dağıtıldığını ve teslim edildiğini göstermelidir.

Radyofarmasötik üretiminin ana hatlarına yönelik gereksinimleri karşılamak için kontrollü bir yazılı SÇP sistemi oluşturulmalıdır. SÇP'ler uygun sorumlu kişiler tarafından onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Sorumlu kişiler tarafından uygun bir inceleme, değerlendirme ve onay olmaksızın onaylanmış hiçbir SÇP dokümanı değiştirilmemelidir. Uygulanabilirliği sağlamak için SÇP'leri periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

Dokümantasyon, doküman içeriğinin özelliğine uygun bir süre saklanmalıdır.

8. Üretim

SÇP'ler tüm üretim işlemleri düzenli olarak gözden geçirilmeli ve tüm işletim prosedürleri için sürdürülmelidir.

Parti kayıtlarındaki tüm girişler, bir operatör tarafından başlatılmalı ve başka bir operatör veya gözetmen tarafından bağımsız olarak kontrol edilmelidir.

Başlangıç maddelerinin spesifikasyonları, kaynağını, menşeyini, üretim yöntemlerini ve kullanıma uygunluklarını sağlamak için yapılan kontrollerin ayrıntılarını içermelidir. Bitmiş bir ürünün kullanıma sunulması başlangıç malzemeleri üzerinde yapılan testlerde elde edilen tatmin edici sonuçlara bağlı olmalıdır.

Sterilizasyon yöntemlerinin doğrulanmasına özen gösterilmelidir. Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında çok çeşitli ekipmanlar kullanılmaktadır. Kromatografi ekipmanı, radyoaktif çapraz kontaminasyonu önlemek için genel olarak, aynı radyonüklit ile etiketlenmiş bir veya birkaç ürün hazırlanmasına ve saflaştırılmasına adanmalıdır. Kromatografi kolonlarının ömürleri tanımlanmalıdır. Kitlerin hazırlanmasında kullanılan dondurarak kurutma ekipmanlarının temizlik, sterilizasyon ve çalıştırmasına büyük özen gösterilmelidir.

Terazi, pirojen fırını, doz kalibratörü, sterilizasyon filtresi, vb. gibi kritik ekipmandaki okuma veya işlevdeki bir hata nihai ürün verilen hastaya potansiyel olarak zarar vermesine neden olabileceğinden kritik ekipman listesi düzenlenmelidir. Bu cihazlar düzenli aralıklarla kalibre edilmeli ve günlük olarak veya üretime başlamadan önce kontrol edilmelidir. Bu testlerin sonuçları günlük üretim kayıtlarına dahil edilmelidir.

Radyoaktif ölçümler için özel ekipmanın yanı sıra radyoaktif referans standartları da gereklidir. Çok kısa yarı ömürlerin ölçümü ve aparatın kalibre edilmesi için ulusal merkez laboratuvarları ile iletişime geçilmelidir.

İşaretleme kitleri için dondurarak kurutma aseptik bir prosedür olarak gerçekleştirilmelidir. Şişeleri doldurmak için nitrojen gibi inert bir gaz kullanılıyorsa, olası mikrobiyal kontaminasyonu gidermek için filtre edilmelidir.

Radyofarmasötiklerin dağıtımı, paketlenmesi ve taşınması ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası yönergelere uygun olmalıdır (10,11).

Başlangıç Malzemeleri: Radyofarmasötik üretim için uygun kalitede başlangıç malzemeleri kullanılmalıdır. Daha sonra radyofarmasötik üretiminde kullanılacak başlangıç materyalleri için yazılı materyal kabul ŞÇP'leri oluşturulmalıdır.

Her başlangıç malzemesi için spesifikasyonlar belirlenmelidir. Bu tür spesifikasyonların örnekleri arasında kimlik, saflık veya menşe sertifikası (varsa) ve materyali amaçlanan kullanım için uygun kılan diğer herhangi bir parametre veya özellik bulunabilir.

Başlangıç malzemeleri, şirket içi testler yapılarak veya dahili kabul şartnamesine uygunluğu onaylamak için

güvenilir malzeme üreticisi tarafından sağlanan Analiz Sertifikasının gözden geçirilmesiyle kabul edilebilir.

Malzemeler; kabul edilen malzemeler, karantinaya alınan malzemeler ve reddedilen malzemeler olarak üç ayrı kategoriye ayrılmalı ve buna göre etiketlenmelidir.

Reddedilen malzemeler, diğer malzemelerden ayrı bir alanda güvenli bir şekilde saklanmalıdır.

Atık malzemeler ulusal gerekliliklere uygun olarak bertaraf edilmelidir.

9. Etiketleme

Tüm ürünler tüm saklama koşullarında kaplara kalıcı olarak kalan etiketlerle açıkça tanımlanmalıdır. İçindekilerin incelenmesine olanak tanımak için kabın bir yüzü açık bırakılmalıdır. Radyofarmasötiklerin etiketleri, ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası anlaşmalara uygun olmalıdır. Kayıtlı radyofarmasötikler için ulusal kontrol otoritesi etiketleri onaylamalıdır.

Son kap etiketlemeye uygun değilse, etiket ambalajında görünmelidir. Parti kodlamasına ilişkin bilgiler ulusal ve/veya bölgesel makamlarca belirtileni sağlamalıdır. Radyofarmasötik nihai ürünler etiketlerle açıkça tanımlanmalıdır. Mümkün olduğunda, içindekilerin incelenebilmesi için birincil ambalaj kabının bir kısmı açık bırakılacak şekilde etiketlenmelidir. Radyofarmasötik ürünler için etiketlerin içeriği, ilgili ulusal düzenlemelere ve uluslararası anlaşmalara uygun olmalıdır.

Aşağıdaki bilgiler birincil ambalaj kabı etiketinde listelenebilir:

- Ürünün adı ve parti numarası,
- Üreticinin adı,
- SI birimlerindeki aktivite miktarı,
- Sıvı radyofarmasötikler için, kalibrasyon tarihinde mililitre başına toplam aktivite veya radyoaktif konsantrasyon, gerekirse sıvı hacmi ve zamanı,
- Kapsüller için, her bir kapsülün kalibrasyon tarihindeki radyoaktivitesi, gerekirse zaman ve kaptaki kapsül sayısı,
- İlgili olduğu yerlerde, radyoaktivite için uluslararası sembol,
- Son kullanma tarihi ve saati,
- Radyoaktif malzeme uyarı ifadeleri yer almalıdır.

Paketin üzerindeki etiket birincil ambalaja ek olarak şunları belirtmelidir:

- Kalitatif ve kantitatif bileşim;
- Radyoaktif izotoplar ve bölgedeki zamana göre radyoaktivite miktarı

- Son kullanma tarihi,
- Yardımcı madde bilgileri;
- Herhangi bir özel saklama koşulları
- Uygulama yolu,
- İlgili yerlerde uluslararası radyoaktivite sembolü
- Radyoaktif malzemelerin nakliye düzenlemeleri ile ilgili zorunlu bilgiler
- Herhangi bir özel saklama talimatı ve
- Üreticinin adresi.

Paketin içindeki broşür: Spesifik ürün bilgisi ve kullanım endikasyonları içermelidir. Bu bilgiler özellikle soğuk kitler için önemlidir ve şunları içermelidir:

- Ürünün adı ve kullanımının açıklaması,
- Kitin içeriği,
- Radyofarmasötik hazırlamak için kullanılabilen radyoışaretleme materyallerine ilişkin tanımlama ve kalite gereklilikleri,
- Aktivite aralığı ve hacim dahil olmak üzere radyofarmasötik hazırlama talimatları beyanı ile birlikte hazırlanan radyofarmasötik için depolama gereksinimleri,
- Hazırlanan radyofarmasötik raf ömrüne ilişkin açıklama,
- Hazırlanan radyofarmasötiklere göre endikasyonlar ve kontrendikasyonlar (gebelik, çocuklar, ilaç reaksiyonları vb.),
- Radyasyon güvenliği dahil hazırlanan radyofarmasötik ve bileşenlere ilişkin uyarılar ve önlemler,
- Hazırlanmış radyofarmasötik uygulandığında, eliminasyon yolu ve etkili yarılanma ömrü dahil olmak üzere farmakolojisi ve toksikolojisi,
- Bir hastanın hazırlanan radyofarmasötikten alacağı radyasyon dozu,
- Ürünün hazırlanması ve kullanım sırasında kullanıcılar ve hastalar tarafından alınacak önlemler ve kabın, tüketilmemiş artık imhası için özel önlemler,
- Hazırlanan radyofarmasötüğün önerilen kullanımı ve önerilen dozajın bir açıklaması,
- Hazırlanan radyofarmasötik uygulama yolunun açıklaması,
- Belirli kitler için uygun (yani, önerilen dışında değişkenliğe maruz kalanlar), radyokimyasal saflığı kontrol etmek için gereken yöntemler ve özellikler (9).

10. Üretim ve Dağıtım Kayıtları

Düzenli üretim serilerinin işlem kayıtları, her radyofarmasötik partisinin üretim geçmişinin eksiksiz bir hesabını sağlamalı ve yazılı prosedürlere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini, kaplara paylaştırıldığını ve dağıtıldığını göstermelidir.

Radyoaktif malzemelerin alınması, depolanması, kullanılması ve imhası için kayıtlar radyasyondan korunma yönetmeliklerine uygun olarak ayrı tutulmalıdır.

Dağıtım kayıtları tutulmalıdır. Radyoaktif ürünlerin iadesi pratik olmadığından, bu tür ürünler için geri çağırma prosedürlerinin amacı, fiili bir iade olmaktan çok, kullanılmalarını önlemektir. Gerekirse, radyoaktif ürünlerin iadesi uluslararası ve ulusal taşıma yönetmeliklerine uygun olarak yapılmalıdır.

11. Yeterlilik ve Doğrulama

Aletlerin/ekipmanın kalifikasyonu ve yöntemlerin/prosedürlerin doğrulanması, operasyonlarının kritik yönlerinin kontrol edildiğini kanıtlamak için gereklidir.

Doğrulama ve kalifikasyon faaliyetleri düzenli bir şekilde planlanmalı ve dokümanite edilmelidir.

Tesislerin, destekleyici hizmet birimlerinin, üretim ve kalite kontrol ekipmanının nitelikleri, bunların GMP gerekliliklerine uygun olarak tasarlandıklarını, kurulduklarını, çalıştırıldıklarını ve amaca uygun olduklarını göstermelidir.

Kalifikasyon ve doğrulama faaliyetlerinin planlanması, amaçlanan radyofarmasötik üretiminin karmaşıklığını ve kritik yönlerini dikkate almalıdır. Aletler/ekipman için planlı bir önleyici bakım çizelgesi ve ayrıca uygun şekilde düzenli doğrulamalar ve/veya kalibrasyonlar oluşturulmalıdır. Bu taahhütler, yazılı ve onaylanmış bir SÇP ile belgelenmelidir.

Süreç doğrulama, diğer tüm kalifikasyon ve doğrulama başarıyla tamamlandıktan sonra yapılmalıdır.

Sürecin doğrulanması, amaçlanan radyofarmasötiklerin aynı prosedürler izlenerek amaçlanan seri boyutu ile aynı üretim, kalite spesifikasyonları ve kabul kriterlerine sahip yeterli sayıda üretimini içermelidir. Parti sayısı ve parti boyutu aralığı, işlemten önce gerçekleştirilen risk değerlendirmesinin bir parçası olarak doğrulama önceden belirlenmelidir.

Temizleme doğrulaması, özellikle çalışma yüzeyleri gibi kritik üretim alanlarına ve genel olarak operatörler veya başlangıç malzemeleri, ara ürünler ve bitmiş ürünlerle doğrudan temas eden yüzeylere odaklanmalıdır.

Analitik yöntemler, tanınan herhangi bir kaynakta (örneğin bir farmakope) açıklanmadıkları takdirde doğrulanmalıdır. Halihazırda tanınmış bir kaynakta açıklanan tamamlayıcı analitik yöntemlerin valide edilmesine gerek yoktur; bununla birlikte, gerçek kullanım koşulları altında yöntemin uygunluğu gerçekleştirilmeli ve belgelenmelidir.

Analitik yöntemlerin geçerliliğine ilişkin genel ilkeler, uygun yönergelerde (3,7,12) bulunabilir; ancak, radyoaktivitenin özgün doğası dikkate alınmalı ve özel uyarlamalar gerekçelendirilerek yapılmalıdır.

Kritik süreçlerin yeniden doğrulanması periyodik olarak yapılmalıdır. Bu taahhütler, yazılı ve onaylı bir SÇP'de belgelenmelidir. Herhangi bir sürecin yeniden doğrulanması veya ekipmanın yeniden kalifikasyonu, belirlenmiş koşullar altında garanti edilebilir olmalıdır (örneğin; ürünün kalitesini etkileyebilecek önemli değişiklikler ve/veya sapmalar olması durumunda).

Açıkça tanımlanmış sorumluluklar ve sonuçta ortaya çıkan veriler dahil olmak üzere doğrulama/yeterlilik faaliyetleri belgelenmelidir ve arşivlenmelidir.

Süreçler ve prosedürler gerçekleştirilen doğrulama sonuçlarına göre oluşturulmalıdır.

12. Ürün Şikayetleri

Ürün şikayetlerinin ele alınması ve araştırılması için yazılı bir SÇP olmalıdır.

SÇP, şikayet olduğu durumunda yapılacak eylemleri de açıklamalıdır (9,12,13).

13. Ürün Geri Çağırma

Ürün geri çağırma için bir SÇP olmalıdır. Radyoaktif ürünlerin iadesi genellikle pratik olmadığından, radyofarmasötik ürünler için geri çağırma prosedürlerinin temel amacı, gerçek bir dönüşten daha ziyade bunların kullanılmasını önlemek olmalıdır. Gerekirse, radyoaktif ürünlerin iadesi uluslararası ve ulusal taşıma yönetmeliklerine uygun olarak yapılmalıdır (10).

14. Sonuç

GMP, ürünlerin veya ürün özelliklerinin amaçlanan kullanımlarına uygun ve ilgili otorite tarafından gerekli görülen kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan kalite güvencesinin bir parçasıdır. GMP hem üretim hem de kalite kontrol ile ilgilidir. GMP'nin temel gereksinimleri aşağıdaki gibidir: Tüm üretim süreçleri açıkça tanımlanır, sistematik olarak gözden geçirilir, kalitede ve şartnamelere uygun ürünleri

tutarlı bir şekilde üretebildiği gösterilir, tüm kritik süreçler ve süreçteki önemli değişiklikler doğrulanır, GMP'nin sağlanması için gerekli şekilde kalifiye ve eğitilmiş personel, yeterli tesis ve alan, uygun ekipman ve hizmetler, onaylı prosedürler ve talimatlar, doğru malzemeler, kaplar ve etiketler, uygun depolama ve taşıma dahil olmak üzere tüm koşullar yerine getirilir. Prosedürler, özellikle tesisler için geçerli olmak üzere, açık ve net bir dille öğretici bir biçimde yazılır, operatörler prosedürleri doğru bir şekilde uygulamak için eğitilir. Üretim sırasında manuel olarak ve/veya kayıt cihazları ile yapılan kayıtlar, tanımlanan prosedürler ve talimatların gerektirdiği tüm adımların gerçekte atıldığını ve ürün miktarının ve kalitesinin beklendiği gibi olduğunu gösterir. Herhangi bir önemli sapma tam olarak kaydedilir ve araştırılır. Bir serinin dağıtım dahil olmak üzere tam geçmişinin izlenmesini sağlayan üretim kayıtları anlaşılır ve erişilebilir bir biçimde tutulur. Kalitelere yönelik herhangi bir riski en aza indiren ürünlerin dağıtım ve satıştan veya tedarikten herhangi bir ürün grubunu geri çağırma için bir sistem bulunur. Pazarlanan ürünlerle ilgili şikayetler incelenir, kalite kusurlarının nedenleri araştırılır ve hatalı ürünlerle ilgili uygun işlemler yapılır, tekrar oluşmaması için önlemler alınır.

Kaynaklar

1. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986), 2014. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1
2. Good Manufacturing Practices for Sterile Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 961). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPSterilePharmaceuticalProductsTRS961Annex6.pdf?ua=1
3. Good Manufacturing Practices: Validation - Analytical Method Validation (WHO Technical Report Series, No. 1019, Annex 3, Appendix 4, 2019). Available from: <http://digi.who.int/whoqapharm/documents/s23430en/s23430en.pdf>
4. Good Manufacturing Practices: Validation (WHO Technical Report Series, No. 1019, Annex 3, 2019). Available from: <http://digi.who.int/whoqapharm/documents/s23430en/s23430en.pdf>
5. Good Practice for Introducing Radiopharmaceuticals for Clinical Use. Details: IAEA608 TECDOC-1782; (ISBN:978-

- 92-0-111215-6); 2015. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1
6. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2018. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualityAssurancePharmVol2.pdf
 7. ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 4 of the ICH Process, November:2005. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf
 8. Radiation Protection and Safety in Medicinal Uses of Ionizing Radiation. Vienna. Jointly Sponsored by IAEA, ILO, PAHO, and WHO. 2018 (Specific Safety Guide No.SSG-46). Available from: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>
 9. Working Document QAS/18.782 JULY 2019 Draft Document For Comments 1 International Atomic Energy Agency (Iaea)/ Who 2 Guidelines On Good Manufacturing Products For Radiopharmaceutical Products 4 5 (July 2019) 6 Draft For Comments. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1
 10. Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2009 (IAEA Safety Requirements Safety Standards Series, No. TS-R-1, Revised). Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1384_web.pdf
 11. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards.Vienna. Jointly Sponsored by EC, FAO, IAEA, ILO, OECD/NEA, PAHO, UNEP and WHO. 2014 (Safety Series Requirements, No. GSR Part 3). Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf
 12. Validation of Analytical Procedures, PA/PH/OMCL (13) 82 2R- OMCL Network/Council of Europe, 2014. Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL/Quality_Management_Documents/omcl_validation_verification_of_analytical_procedures_paphomcl1382r5.pdf
 13. Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals. Details: IAEA-TECDOC600 1856; (ISBN:978-92-0-107918-3); 2018. Available from: <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1856web.pdf>



Lenfosintigrafi ve Sentinel Lenf Nodu: Malign Melanom Uygulama Kılavuzu

Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Lymph Node: Malignant Melanoma

✉ Murat Fani Bozkurt¹, ✉ Gülin Uçmak², ✉ İlknur Ak Sivriköz³, ✉ Zeynep Burak⁴, ✉ Çiğdem Soydağ⁵, ✉ Tamer Atasever⁶, ✉ Emre Demirci⁷

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Malign melanom halen dünya çapında en öldürücü kanserler arasında olup, insidansı giderek artmaktadır. Malign melanomda lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile sentinel lenf nodu saptanması hastalık yönetiminde oldukça büyük öneme sahip olan kabul görmüş bir uygulamadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi hastalığın nodal evrelemesini gösterir ve sentinel lenf nodunun invaze olup olmaması en önemli prognostik faktördür. Gelişen teknolojiye paralel olarak son yıllarda, sentinel lenf nodu saptamada SPECT/BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif gama kamera ve hibrid detektörler de kullanıma sunulmuştur. Bu uygulama kılavuzu, temel olarak nükleer tıp hekimlerine malign melanomda sentinel lenf nodu saptama yöntemleri hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları ışığında, ülkemiz şartlarında olabildiğince optimum şartlarda uygulama yapabilmeyi sağlamak hedefini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom, sentinel lenf nodu, nükleer tıp

Abstract

Malignant melanoma is still among the most fatal cancers worldwide with increasing incidence. Lymphoscintigraphy and gamma probe guided sentinel lymph node detection is an established procedure which has a great impact in disease management of malignant melanoma. Sentinel lymph node biopsy determines the nodal stage of the disease and invasion of the sentinel lymph node is the most important prognostic factor. In parallel to the latest technological developments in the recent years, novel hybrid imaging modalities such as SPECT/CT as well as intraoperative gamma cameras and hybrid detectors have been introduced. This procedure guideline is aimed to inform especially nuclear medicine physicians about the methods for detection of sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients as well as to provide the state of art technique suitable for local standards in accordance with the current literature.

Keywords: Malignant melanoma, sentinel lymph node, nuclear medicine

Giriş

Malign melanomda lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile sentinel lenf nodu saptanması hastalık yönetiminde oldukça büyük öneme sahip olan kabul

görmüş bir uygulamadır. Gelişen teknolojiye paralel olarak son yıllarda, sentinel lenf nodu saptamada SPECT/BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif gama kamera ve hibrid detektörler de kullanıma sunulmuştur. Bu uygulama kılavuzunun amacı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Murat Fani Bozkurt, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 13 36 E-posta: fanibozkurt@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2016-2624

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

temel olarak nükleer tıp hekimlerine malign melanomda sentinel lenf nodu saptama yöntemleri hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları ışığında ülkemiz koşullarında olabildiğince optimum şartlarda uygulama yapabilmeyi sağlamaktır.

Genel Bilgiler

Malign melanom halen dünya çapında en öldürücü kanserler arasında olup, insidansı giderek artmaktadır (1). Hastalık için en bilinen risk faktörleri arasında güneş yanığı, aralıklı yüksek düzeyde UV ışını maruziyeti, aile öyküsü ve sarı kızıl saç ve açık ten varlığı bulunmaktadır (2). Lokalize malign melanomun prognozu çok iyi olmakla beraber, bölgesel ve uzak yayılım varlığında prognoz belirgin kötüleşir. Hastalığın evresine göre prognozu ve tedavi yaklaşımı değişir. Evreleme ve prognoz tayininde lezyonun patolojik Breslow kalınlık değerlendirmesi önemlidir. Breslow kalınlığı 1 mm'den fazla olan hastaların yaklaşık 1/5'inde lenf nodu metastazları bulunur ve bu oran Breslow kalınlığı arttıkça yükselir. Fizik muayene ve anatomik görüntüleme yöntemleri özellikle küçük lenf nodu metastazlarını yakalamakta yetersizdir ve kesin tanı için histopatolojik değerlendirme şarttır (3).

1800'lü yılların sonundan itibaren uzun yıllar boyunca malign melanomlu hastalarda lenf nodu yayılımını tespit ve tedavi etme amacıyla elektif lenf nodu diseksiyonu yaklaşımı kullanılmıştır (4). Yapılan randomize çalışmalarda bu yaklaşımın özellikle palpe edilebilir lenf nodu saptanmayan hastalarda sağkalıma anlamlı katkısı bulunmamış olup, sadece palpe edilebilir lenf nodu olan ve lenf nodu tutulumu bulunan hasta alt grubunda sağkalıma anlamlı katkısı olabileceği bulunmuştur (5). Buna karşın, çoğu hastada gereksiz lenf nodu diseksiyonuna bağlı önemli morbidite geliştiği bildirilmiştir. Morton ve ark. (6) 1992'de 292 malign melanomlu hastayı dahil ettikleri çalışmalarında malign melanomda lenfatik yayılımın belli bir sıra izlediğini saptamış ve sentinel lenf nodu kavramının malign melanom için geçerli olduğunu iddia etmiştir. Sentinel lenf nodu tümörün ilk yayılma olasılığı olan lenf nodu veya lenf nodları grubudur. Sentinel lenf nodunun histopatolojisi tüm tümör yatağının histopatolojisini yansıtır. Dolayısıyla, malign melanomlu bir hastada fizik muayenede palpe edilen şüpheli bir lenf nodu yok ise, tümörün ilk drene olduğu lenf nodu veya lenf nodlarının çıkartılması tüm lenfatik yatağın histopatolojisinin anlaşılması için yeterlidir (7).

Malign melanomda sentinel lenf nodu genellikle tümörün lenfatik yatağındaki lenf nodlarından biri veya

birkaçı olmakla birlikte drenajın hangi lenf nodu grubuna olacağı kişiler arasında geniş varyasyon göstermekte ve bu nedenle kişiselleştirilmiş yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, malign melanomda ilk drene olan lenf nodu-nodları, tümör ve lenfatik yatak arasındaki lenfatik yolak üzerinde, tahmin edilmeyen, lenf nodları da olabilir. Bu lenf nodlarına interval veya interim lenf nodu adı verilir. Buna ek olarak gövde ve baş-boyun malign melanomlarında tümörün lenfatik drenajı birden çok lenfatik yatağa da olabilmekte ve böylece farklı lenfatik yataklarda sentinel lenf nodları bulunabilmektedir (8).

Malign melanomun lenfatik drenajına ait bu özellikler nedeniyle sentinel lenf nodu saptamada mutlaka lenfosintigrafik haritalama yapılması gerekmektedir. Lenfosintigrafide saptanan sentinel lenf nodlarının cerrahi eksizyonu intraoperatif mavi boya enjeksiyonu, gama prob ve/veya intraoperatif gama kameralar yardımıyla kolaylıkla yapılabilmektedir (9).

Sentinel lenf nodu biyopsisinin morbiditesi elektif lenf nodu diseksiyonuna göre anlamlı olarak düşüktür; nüks oranı da aynıdır. Bunun yanı sıra, sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu çıkarılan birkaç adet lenf nodunun ayrıntılı histopatolojik incelemesi mümkün olmaktadır ve yeni immünohistokimyasal yöntemlerde sentinel lenf nodu içerisinde metastatik hücre kümelerinin ve hatta tek hücre metastazlarının bile tespiti mümkün olmaktadır (8,9). Sentinel lenf nodu biyopsisi hastalığın nodal evrelemesini gösterir ve sentinel lenf nodunun invaze olup olmaması en önemli prognostik faktördür (10). Çok merkezli selektif lenfadenektomi çalışması (MSLT-1) sentinel lenf nodu pozitif olup takibinde bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda, bölgesel hastalık kontrolünün ve ortalama hastalısız sağkalım oranının, sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası sadece gözlenen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermiştir (11,12). Bu çalışmada sentinel lenf nodu yaklaşımının özellikle orta Breslow kalınlığı (1,2 mm-3,5 mm) ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Ancak genel hasta grubunda işlemin yalancı negatiflik oranı %20 bulunmuştur. Bu yüksek oranın çalışmanın başladığı 1994 yılında deneyim eksikliğine bağlı olabileceği ve deneyimle birlikte bu oranın düştüğü takip eden çalışmalarda bildirilmiştir (10,11,12).

Endikasyonlar

1. Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi tanısal eksizyonel biyopsisi yapılmış ve histopatolojik olarak tanı almış hastalar için uygulanır. Tanısal eksizyonel

biyopsi dar insizyon hattı ile (tercihen <4 cm) yapılmış olmalıdır. Çok geniş eksizyon hatları lenfatik drenajı bozabilme olasılığı nedeniyle işlem için kontrendikasyon oluşturur (13).

2. Breslow kalınlığı >1 mm olan kutanöz malign melanoma lezyonları.
3. Breslow kalınlığı <1 mm olan lezyonlarda özel durumlarda lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Bu özel durumların en kabul görmüşleri arasında ülsere lezyon olması, mitoz oranının >5 olması, daha önceden Breslow >1 mm olan lezyonun regrese olmuş olması veya tam pigmente lezyonda %50-75 regresyon rapor edilmiş olması sayılabilir. Bazı merkezlerde Breslow <1 mm lezyonların sadece kalınlıkları 0,75-1 mm olanlarına sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasını endike kabul etmektedirler (14).
4. MSLT-1 çalışması ışığında prognostik öngörü bakımından sentinel lenf nodu uygulamasının esas endikasyonu Breslow 1,2-3,5 mm (orta Breslow kalınlığı) olan hasta grubudur (11).
5. Primer lezyonla beraber satellit lezyonların bulunması durumunda veya klinik olarak palpe edilen ve yüksek olasılıkla lenf nodu tutulumu düşünülen olgularda lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsi uygulaması önerilmez. Zaten bu gruba giren hastaların çoğu evre 3 ve ilerisi olacağından algoritmada sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması gereksizdir.
6. Breslow kalınlığı >4 mm olan hastalarda MSLT-1 çalışması ışığında anlamlı sağkalım avantajı sağlamamasına rağmen, lenf nodu tutulumunun %40'a varan oranda yüksek olması ve nodal nöksleri azaltma olanağı vermesi nedeniyle lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (15).
7. Saf desmoplastik malign melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı oranı < %5 olarak bildirilmekle beraber konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmadığı için sentinel lenf nodu biyopsisi endike kabul edilebilir. Mikst desmoplastik melanomlarda ise lenf nodu metastazı oranı diğer melanoma türlerinden farklılık göstermemekte olup, lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi için endikasyon uygunluğu diğer faktörler temelinde değerlendirilmelidir (16).
8. Koterizasyon, traş (shave) biyopsi, kriyoterapi veya lazer uygulaması gibi tıbbi nedenlerle tam olarak Breslow kalınlık değerlendirmesi yapılamayan ancak orta kalınlık olasılığı bulunan malign melanom lezyonlarında olgu bazında lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi endike kabul edilir.
9. En azından 1 yıl hastalısız sağkalım sonrası lokal nöks, tek satellit veya in-transit lezyonu saptanan hastalarda sağkalım avantajı bilinmemekle beraber, sentinel lenf nodu biyopsisi olgu bazında endike kabul edilebilir. Ancak, multipl satellit nöksler veya in-transit metastatik lezyonlar varlığında gerek onkolojik bakış açısından işlemin yarar sağlamayacak olması, gerekse teknik olarak uygulama olanaksızlığı nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamalıdır.
10. Ekstrakutanöz melanomlar oldukça nadir lezyonlar olup, çoğunlukla hematojen yolla yayılım gösterirler. Bu durumda literatürde çok az veri bulunması ve anlamlı yararı gösterilememiş olmakla birlikte olgu bazında değerlendirme sonucunda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi özellikle epidermotropizm bulgusu olmayan dermal yerleşimli melanom lezyonlarında uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığının kesin olarak saptanmadığı olgularda endikedir (17).
11. Atipik Spitz nevusü (Spitz tümörü) veya mavi nevus gibi atipik dermal lezyonlarda olgu bazında değerlendirilerek sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir.
12. Kutanöz yassı hücreli kanser lezyonlarında kutanöz malign melanomlara benzer şekilde lenfatik yayılım görüldüğü ve lenf nodu tutulumunun prognostik önemi olduğu bilindiğinden lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi endikedir. Bu grupta özellikle orta ve az farklılaşmış lezyonlar için sentinel lenf nodu biyopsisi fayda vermektedir (18).
13. Merkel hücreli kanserde evreleme ve tedavi seçimine yön verme olanağı sunduğu için lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (19).

Kontrendikasyonlar

1. Hastada ciddi genel durum bozukluğu, işleme kooperasyonu engelleyecek düzeyde olan psikolojik bozukluk. Eğer hastanın genel durumu işlemin tüm basamaklarını kaldıramayacak düzeyde bozuk ise, sadece lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu haritalama ve deri üzerinden işaretlemeyi takiben cerrahi işlem yerine ultrasonografik olarak lenf nodu belirleme yoluna da gidilebilir.
2. Bilinen sistemik yayılım varlığı
3. Şüpheli bir lenf nodu varlığında bu lenf nodunun ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirmesi

sonucu metastatik olmadığı kanıtlanmadıkça işlem yapılmamalıdır.

4. Metastatik lenf nodu veya nodları varlığında lenfatik drenaj değişimi nedeniyle işlem yanlış yorumlamalara açık olduğundan yapılmamalıdır.
5. Primer tümöre geniş lokal eksizyon uygulanmış olması veya daha önceden aynı bölgeden lenf nodu çıkartılmış olması ilgili alandaki lenfatik drenaj paternini etkileyeceği için lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu saptama işlemleri için kontrendikasyon oluşturur ve ancak çok özel şartlarda uygulanabilir (13).
6. Gebelik oldukça güvenli bir işlem olan lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi için mutlak bir kontrendikasyon değildir. Ancak, gebe bir hastanın bu işlem için gerekçelendirilmesi ve mümkünse işlemin ertelenip ertelenemeyeceği gibi olguya özgü durumlar mutlaka bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile birlikte değerlendirilmeli ve işlem kararı bu değerlendirme sonrasında verilmelidir. İşlemden oluşacak radyasyon maruziyeti her ne kadar önemsiz düzeyde olsa da fetüse yakın bir bölgede olan lezyonlar için olası radyasyon maruziyeti etkileri mutlaka işlem öncesinde değerlendirilmelidir. Mümkünse düşük aktivite ile tek gün protokolü uygulanmalıdır (20).
7. Pedyatrik hastalarda malign melanom daha nadir olmakla beraber lenf nodu tutulum oranı yüksektir. Çocuk hastalarda da lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi işlemleri yetişkin hastalar ile benzer teknikle uygulanabilir (21).

İşlem Başarısı, Uygulayıcıların Sorumluluk ve Kalifikasyonları

Sentinel lenf nodu saptama ve biyopsisi nükleer tıp hekimi, cerrah hekimler ve patoloğun çok yakın iş birliği ve eş güdüm ile çalıştığı deneyim sahibi merkezlerde beklenen başarılı sonuçlara ulaşmaktadır. Böyle bir ekip çalışması ile malign melanomda nükleer tıp hekimleri hemen hemen tüm hastalarda lenfatik haritalama ile sentinel lenf nodunu görüntüleyebilmekte ve ilgili cerrahlar da hemen hemen tüm hastalarda işaretlenmiş lenf nodunu örnekleyebilmektedirler. Ancak, işlemin belli bir oranda yalancı negatif sonuçları kaçınılmazdır. Konuyla ilgili toplam 17 deneyimli merkezin yer aldığı en geniş çalışma olan MSLT-1 çalışmasında 10 yıllık izlemde yalancı negatiflik oranı %20 olarak bildirilmiştir (11). Ancak, işlemin tüm basamakları için bir öğrenme döneminin gerekli olduğu bu tip sonuçları

değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Nitekim, malign melanom konusunda uzmanlaşmış bir merkez tarafından yapılmış bir çalışmada ilk yıl için yalancı negatiflik oranı %29,4 bulunurken, 15. yılda %5,4'e gerilediği bildirilmiştir (22). Literatürde malign melanomda sentinel lenf nodu saptama işleminde ideal öğrenme dönemi için bilimsel verilere dayanan net bir süre verilmemiş olmakla birlikte, deneyim arttıkça işlem başarısının da arttığı kabul edilmektedir. İlk çalışmaların yapıldığı yıllardan farklı olarak sentinel lenf nodu uygulamalarının artık rutin bir şekilde hem nükleer tıp hem de cerrahi bölümlerde uygulanır olması ve uzmanlık eğitimi içinde yer verilmesi işlem başarısını artırırken, yalancı negatiflik oranlarını da azaltmaktadır. İşlemin başarısı için uygulamaya katkı veren tüm kalifiye personelin protokollere uygun çalışma sergilemesi ve eşgüdüm çerçevesinde çalışması büyük öneme sahiptir (21,22,23).

Başlıca Yalancı Negatiflik Nedenleri

1. İşlemin lenfosintigrafi aşamasında yanlış nodal yatağın görüntülenmesi, bütün potansiyel lenfatik yatakların işleme dahil edilmemesi, lenf noduna giden afferent lenfatik damarın görülebilmesi sonucu sentinel lenf nodu olarak yorumlanan lenf nodunun asıl sentinel lenf nodu olmaması, beklenmeyen bir bölgedeki sentinel lenf nodunun atlanması.
2. Sentinel lenf nodundaki yoğun metastatik yük nedeniyle lenfosintigrafinin başarısız oluşu ve gerçek sentinel lenf nodunun atlanması. Bu durumun önlenmesi için olgu bazında preoperatif ultrasonografik değerlendirme yapılması önerilir.
3. Lenfosintigrafi ve cerrahi işlem arasında uzun zaman geçmesi. Cerrahi işlem elde olmayan sebepler ile beklenenden geciktiyse, böyle bir durumla karşılaşma olasılığı nedeniyle enjeksiyonun aynı teknikte tekrar yapılması önerilir.
4. Cerrahi işlem sırasında nükleer tıp hekimi tarafından görüntülenemeyen ve intraoperatif gama probları sayımları alınan sentinel lenf nodunun çok zor bir lokalizasyonda olması nedeniyle çıkarılmasının teknik olarak mümkün olmaması.
5. Cerrahi işlem sırasında mavi boya ile boyanmış lenfatiklerin ulaştığı lenf nodunda gama prob ile sayım alınamaması. Bu gibi durumlar çok sık rastlanmamakla birlikte genellikle beraberinde radyoaktivite ile işaretlenmiş sentinel lenf nodu teknik olarak bulunamadığında, yeterince

aranmadığında veya atlandığında cerrahi işleme ait bir yalancı negatiflik olarak kabul edilmektedir.

6. Çıkarılmış olan sentinel lenf nodunun patolojik incelemesi sırasında çok ince kesitlerle çalışılırsa patolojik için lenf nodu başına 2.500'e yakın kesit çalışılması gerekeceğinden, genellikle bir lenf nodunun farklı segmentlerinden onlarca kesit patolojik olarak incelenmekte ve nadiren de olsa kesite girmeyen mikrometastazlar atlanabilmektedir.

Nükleer Tıp Bölümündeki İşlemler

Hasta Hazırlığı

Malign melanomda lenfosintigrafi için özel bir hasta hazırlığı işlemine gerek yoktur. İşlemin optimum şartlarda yapılması için enjeksiyonun yapılacağı vücut bölgesinde lenfatik akımı engelleyebilecek tüm giysiler ve takılar çıkartılmalıdır. Hastaya işlem hakkında gerekli bilgi verilmeli ve onam alınmalıdır.

Nükleer tıp hekimi işlem öncesi hastanın klinik öyküsüne hakim olmalıdır. Öyküde özellikle primer lezyona uygulanan biyopsi şekli, lezyon bölgesine işlemi etkileyebilecek herhangi bir travma öyküsü olup olmadığı, hastanın önceden geçirmiş olduğu cerrahi ve girişimsel işlemler sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastanın güncel fizik muayene ve görüntüleme bulguları ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Özellikle lenf nodu ve/veya uzak metastaz açısından şüpheli fizik muayene veya görüntüleme bulgusu saptanır ise cerrah ile işlem öncesi bir kez daha görüşülmeli ve gerekirse ek tetkikler yapılmalıdır.

Radyofarmasötik Uygulanması

Radyofarmasötik enjeksiyonu cerrahi işlemle aynı günde veya bir gün önce yapılabilir. Ancak tek gün veya çift gün protokolü kararı verilirken kullanılacak radyofarmasötüğün yarı ömrü ve aktivitesi göz önüne alınmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Her iki protokol arasında sentinel lenf nodu saptama başarısı ve yalancı negatiflik oranları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (24). İki-gün protokolü lenfosintigrafi ve cerrahi işlem için hem lojistik hem de süre esnekliği sağlar. Tek-gün protokolünde nükleer tıp hekimleri ile cerrahlar arası koordinasyon maksimumda olmalıdır. Cerrahi işlem lenfatik akıma ve sentinel lenf nodunun görülebilir olmasına izin verecek kadar geç ve aynı zamanda da sentinel lenf nodundan gama prob sayımları alınmasına izin verecek kadar da erken bir zamanda planlanmalıdır. Malign melanom kutanöz bir tümör olduğu için ve kutanöz lenfatiklerde radyofarmasötik genellikle dakikalar içinde

ilerleme gösterdiğinden sentinel lenf nodu çoğu olguda ilk saatte gösterilebilir ve en geç takip eden birkaç saat içinde cerrahi işleme başlanması önerilir. İntraoperatif enjeksiyon yapılmasından kaçınılmalı ve mutlaka cerrahi öncesi nükleer tıp bölümünde yapılacak enjeksiyonla eş zamanlı olarak lenfosintigrafik görüntüleme yapılmalıdır. Aksi halde, beklenmeyen bölgedeki sentinel lenf nodları, alternatif lenfatik yatak ve sentinel lenf nodları atlanabilir.

Enjeksiyon öncesi hastadan onam alınmalı ve yapılacak işlem ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Enjeksiyon steril şartlarda enjeksiyon alanının bölgesel dezenfeksiyonu sonrasında gerçekleştirilmelidir. Enjeksiyon sırasında olası kontaminasyonun önlenmesi için eldiven ve steril örtüler kullanılabilir. Topikal anestetik etkili kremler özellikle hassas bölgelere lokalize lezyonlar için uygulanabilir. Her bir enjeksiyon sonrası iğne deriden çıkartılmadan enjeksiyon bölgesi pamukla veya gazlı bezle kompreslenmeli ve deri kontaminasyonu önlenmelidir.

Malign melanomda lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu görüntüleme için intradermal enjeksiyon tekniği kullanılır. İntradermal enjeksiyon tıpkı ppd testi yapar gibi tüberkülin enjektörleri ve ince kısa uçlu intradermal iğneler kullanılarak uygulanır. Tüberkülin enjektörü bulunmaması halinde enjektör iğnesi ppd iğnesi (25 G veya 27 G) ile değiştirilmelidir. Lezyonun etrafından maksimum 1 cm mesafe bırakacak şekilde 4 kadrandan (3,6,9,12 hizalarından) birbiri ile eşit 0,1-0,2 cc hacimli 4'e bölünmüş uygun dozda radyofarmasötik 45 derecelik açı verilerek deri içine enjekte edilir. Baş-boyun lezyonlarında ve gövde lezyonlarında aberan lenfatiklerin görülebilmesi için radyofarmasötüğün mümkün olduğu sürece 4 kadrandan verilmesi; çok uç bölgeye yerleşmiş lezyonlarda en azından 3 kadrandan verilmesi önerilir. Ekstremiteler lezyonlarında akral yerleşim durumunda lezyonun medial ve lateralinden enjeksiyon çoğunlukla yeterlidir. Kıkırdak dokuya komşu lezyonlarda (örneğin: kulak kepçesi veya burun) enjeksiyonun kıkırdak içine yapılmaması gerekmektedir. Enjeksiyon yapılırken biyopsi kavitesine aktivite kaçırılmaması ve bül oluşumunun gözlenmesi ile intradermal enjeksiyonun teyid edilmesi gereklidir (23,25).

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada tercih edilen başlıca radyofarmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Radyofarmasötikler

Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntülemeye Tc-99m işaretli radyofarmasötikler yaygın olarak

Tablo 1. Sentinel lenf nodu saptamada kullanılan başlıca radyofarmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri

Radyofarmasötik	Maksimum partikül boyutu (nm)	Ortalama partikül boyut aralığı (nm)
Albumin nanocolloid (Nanocoll®)	100	5-80
Sulfur kolloid (sülfür kolloid®)	5000 (filtre edilmemiş)	100-500 (filtre edilmiş)
Sülfid nanokoloid (lymphoscint®)	100	10-50
Renyum sülfid (nanocis®)	500	50-200
Antimon trisülfid (lymph-flo®)	80	5-30
Tilmanocept (lymphoseek®)	7	7

kullanılmaktadır. Çoğunlukla kolloid formunda olan radyofarmasötikler intradermal enjeksiyonu takiben lenfatik damarlara geçmekte ve sentinel lenf nodlarında retikuloendotelial sistem hücrelerince fagositoza uğrayarak tutulmaktadır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün bir kısmı sentinel lenf nodlarından ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına ilerleyebilmektedir. Radyofarmasötüğün partikül boyutu lenfatiklere geçiş ve sentinel lenf nodunda tutulum hızını etkiler. Partikül boyutu küçük radyofarmasötikler lenfatiklere enjekte edilir edilmez hızlıca geçerler ve dakikalar içerisinde sentinel lenf nodunda akümüle olabirler. Büyük partikül boyutlu radyofarmasötiklerde ise lenfatiklere geçiş ve sentinel lenf nodunda tutulum hızı daha yavaştır. Sentinel nod dışında ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına geçiş genellikle küçük boyutlu partiküllerde daha sık karşılaşılan bir durumdur. Literatürde partikül boyutu ile klinik sonuçlar arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak, bileşiminde çok büyük boyutlu partiküller bulduran Tc-99m-sülfür kolloidin enjeksiyon yerinden ilerlememe riski bulunduğu için filtre edilerek uygulanması önerilir. Tc-99m-nanokoloid Avrupa'da, Tc-99m-sülfür kolloid ABD'de, Tc-99m-antimon sülfür kolloid ise yaygın olarak Avustralya'da kullanılmaktadır (25).

Ülkemizde Avrupa ülkelerinde olduğu gibi genellikle küçük boyutlu (örneğin: Tc-99m-albümin nanokoloid 5-80 nm) veya orta partikül boyutlu (örneğin: Tc-99m-renyum sülfür kolloid, 50-200 nm) kullanılmakta olup, işlem çoğunlukla 1-2 saatte tamamlanabilmektedir. Orta boyutlu partikül kullanıldığında çok nadir olarak sentinel lenf nodlarının görülmesi 3-4 saate kadar uzayabilir. Tek-gün protokolü uygulanacak ise bu olasılık göz önüne alınmalıdır. Genellikle >200 nm olan büyük partiküller enjekte edildiği yerde kalıp lenfatiklere geçiş göstermezler. Bu nedenle, bileşiminde böyle büyük partikül içeren Tc-99m-sülfür kolloid (350-5000 nm) kullanılacak ise, 100-200 nm membran filtreleri ile

uygun boyutta olan partiküllerin filtrasyon işlemi sonrası kullanımı önerilir.

Kolloid türevi radyofarmasötiklerden farklı olarak son yıllarda Tc-99m ile işaretli Tilmanocept [mannozil dietilentriamin pentaasetat (DTPA) dekstran] kullanıma sunulmuş olup 2013'te ABD'de 2014'te de Avrupa'da kullanımı onaylanmıştır. Tilmanocept, sentinel lenf nodunda makrofaj ve dendritik hücrelerdeki mannoz reseptörlerine (CD256) bağlanmakta ve bu hücreler tarafından T lenfositlere sunulmaktadır. Kolloid radyofarmasötiklere göre enjeksiyon bölgesinden hızlı temizlenmesi ve sentinel lenf nodlarında daha uzun süre kalıp, ikinci sıra lenf nodlarına geçmemesi avantaj olarak görülmektedir. Bu yeni radyofarmasötik özellikle baş-boyun malign melanomlarında ümit vaat etmektedir (26).

Radyofarmasötik Hazırlığı ve Uygulanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m-perteknetatla işaretli olup, genel kural olarak işaretlenme veriminin en azından %90-95 olması tercih edilir. Kolloid radyofarmasötiklerde hazır kitler kullanılarak yapılan radyofarmasötik bağlama işleminde üretici firmanın önerilerine sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Genel olarak albümin kolloidler sadece Tc-99m-perteknetat ile oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika kadar inkube edilerek, sülfür kolloid, antimon sülfid kolloid ve renyum kolloidler ise ısıtma yöntemi ile bağlanır (23,25). Sentinel lenf nodu çalışmalarında genel kural olarak spesifik aktivite ve enjekte edilen partikül sayısına dikkat edilmelidir. Bir lenf nodundaki makrofaj ve dendritik hücre sayısı bağlanma potansiyeli olarak kabul edildiğinde, mümkün olan en az sayıda partiküle olabilecek en yüksek aktivitede Tc-99m-perteknetat işaretlemesi yapılması hedeflenir (27). Literatürde enjekte edilen aktivite aynı kalsa da spesifik aktivite artırıldığında tanısallığın yükseldiği gösterilmiştir (28). Albüminli kolloid

radyofarmasötikler için her ne kadar üretici firmalar tarafından ideal bağlanma aktivitesi 1-5 cc hacimde 185-5550 MBq olarak belirtirse de, en iyi sonuçlar için enjeksiyon sırasında bağlanmanın minimum 100 MBq/mL olarak ayarlanması (her bir enjektör için yaklaşık 25 MBq/0,2 cc) ve mümkün olduğunca maksimum bağlama kapasitesinin kullanılması (örneğin; >500 MBq 5 cc hacimde) önerilmektedir (25,28).

Kolloid radyofarmasötikler süspansiyon formunda oldukları için birkaç dakika içinde yer çekimi etkisiyle çökerler. Bu nedenle enjeksiyon öncesi enjektör çok sert ve hızlı olmamak kaydıyla hafifçe alt üst edilerek radyofarmasötiğin homojen dağılım kazandıktan sonra enjekte edilmesi gereklidir. Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntüleme için hasta başına önerilen sabit bir aktivite miktarı yoktur. Radyofarmasötiğin aktivitesi çalışmanın tek-gün veya iki-gün potokolüne göre yapılmasına ve her bir protokolda olası cerrahi zamana göre ön görülmüş Tc-99m-perteknetatın yarılanma faktörüne bağlı olarak ayarlanmalıdır. Literatürde enjeksiyon için önerilen aktivite miktarı 5-120 MBq arası geniş bir aralık gösterse de, teknik olarak saptama duyarlılığının >10 MBq aktivitelerde daha iyi olduğu bildirilmektedir (24). Her ne kadar sentinel lenf nodu saptama işlemleri çok düşük aktiviteler ve düşük radyasyon maruziyetine sahipse de uygulamada minimum hasta ve personel radyasyon maruziyeti de dikkate alınmalıdır.

Görüntüleme

Görüntüleme Sistemleri

Sentinel lenf nodu görüntülemede ilgili lezyonun olası tüm lenfatik yataklarının görüntüleme alanında olması gerektiğinden, sintigrafinin mümkünse çift-detektörlü ve geniş görüntüleme alanlı gama kameralarla yapılması önerilir. Ancak, tek-detektörlü gama kameralar ile de ideal olmasa da görüntüleme yapılabilir. Radyofarmasötikler Tc-99m ile işaretli olduğu için düşük enerjili kolimatörlerle çalışılır. Kolimatörlerin yüksek çözünürlüklü ve mümkünse ultra-yüksek çözünürlüklü kolimatör olması tercih edilir. Kamera enerjisi 140 keV fotopik ve %15-20 penceresine ayarlanmış olmalıdır. Özellikle SPECT özelliği olmayan gama kamerada çalışılıyorsa, sentinel lenf nodu lokalizasyonunu kolaylaştırmak için Co-57 veya Tc-99m ile noktasal veya düzlemsel kaynaklar kullanarak vücut konturlaması yapılabilir. Ancak, mutlaka konturlama yapılmamış görüntü de alınmalıdır (23,25).

Gama kameraların kalite kontrolleri protokollere uygun olarak yapılmış ve kaydedilmiş olmalıdır.

Dinamik Görüntüleme

Sentinel lenf nodu tanım olarak tümörü drene eden lenfatiklerin ilk ulaştığı lenf nodu veya nodları olduğu için, enjeksiyonla eş zamanlı olarak başlanan dinamik görüntüleme ile tümör yatağındaki lenfatiklerin görülmesine olanak sağlayan dinamik görüntüleme yapılması çok büyük önem taşır. Böylece sentinel lenf nodları ile ikinci-sıra lenf nodları ayrımı yapılabilir. Dinamik görüntülemenin bir başka avantajı da, in-transit veya interval lenf nodlarını görüntüleyebilmesidir. Bu nedenle, anterior ve posteriordan tercihen çift-detektörlü gama kamerayla enjeksiyon yapılır yapılmaz tercihen 128x128 matrikste 1 dk/frame olacak şekilde 10-20 dakikalık görüntüleme yapılır. Genellikle baş-boyun malign melanomlarında 10 dakikalık dinamik görüntüleme yeterli olurken; ekstremite malign melanomlarında ilk 10 dakika dinamik görüntüleme enjeksiyon bölgesinden başlanarak sonraki 10 dakikada proksimale doğru pozisyon verilerek olası interval lenf nodları (epitroklear veya patellar vb.) görüntülenir (23,25).

Erken Statik Görüntüleme

Dinamik görüntülemeyi takiben tercihen 256x256 matrikste 5 dakikalık statik görüntüleme ile anteroposterior ve lateral projeksiyonlardan lenfatik yatak taranarak sentinel lenf nodu lokalize edilmeye çalışılır. Statik görüntülemede sentinel lenf nodu ve eğer varsa ikinci sıra lenf nodları görüntülenir. Gövde lezyonları için hem aksillalar hem de inguinal bölgelerin dahil edildiği statik görüntülemeler yapılabileceği gibi bu alanları içeren tüm vücut formatında görüntüleme de yapılabilir (23,25).

Yüzeysel ve derin lenf nodları ayrımı için çift detektörlü gama kamera kullanılması önerilir.

Geç Statik Görüntüleme

Erken görüntülemede sentinel lenf nodu gözlenmemiş veya emin olunamamış ise takip eden 1-3 saat içerisinde tercihen 256x256 matriksle 3-5 dk süreli geç statik görüntüleme yapılması önerilir. Geç statik görüntüleme de erken görüntülemede olduğu gibi anterior-posterior ve lateral projeksiyonlardan ve tercihen çift-detektörlü gama kamera kullanılarak yapılmalıdır. Saptanan sentinel lenf nodu veya nodları deri üzerinden cerrahi kalemle işaretlenir. SPECT/BT olanağı yoksa, sentinel lenf nodunun derinlik bilgisinin yansıtılması için işaretlemenin hem anteriordan hem de lateral projeksiyondan deri üzerine yapılması önerilir. Bu durumda, her iki işaretin

hasta vücudu içerisindeki izdüşümü lezyonun derinliği ile birlikte lokalize edilebilmesini sağlar (23).

Eğer sentinel lenf nodu primer lezyona çok yakın yerleşimli ise daha kolay görüntülenebilmesi için primer lezyon kurşun ile kapatılarak ek görüntüleme yapılabilir. SPECT veya SPECT/BT görüntüleme yapılacak ise çoğunlukla bu uygulamaya gerek olmaz (25).

Erken ve geç statik görüntüleme için değişik lokalizasyonlardaki malign melanom lezyonlarına ait görüntülenmesi önerilen olası sentinel lenf nodu bölgeleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme

Sadece planar görüntülemeler yapıldığında sentinel lenf nodunun kesin lokalizasyonunu yapabilmek neredeyse mümkün değildir. SPECT ve özellikle anatomik görüntüleme avantajı da sunan SPECT/BT görüntüleme kullanıldığında ise yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlüğüne bağlı olarak sentinel lenf nodunun tam lokalizasyonunu yapmak çoğu olguda mümkün olmaktadır. Ayrıca, sentinel lenf nodu kolaylıkla lokalize edilebildiği için ek görüntülemelerden hastayı alıkoymakta ve işlem süresini ve maliyeti birçok olguda azaltabilmektedir. SPECT protokolü olarak cihaza göre değişebilmekle birlikte 360 derece 128x128 matrikste 90 ya da 180 derece detektör geometrisinde 3 derecelik açılarla 20-25 sn/frame görüntüleme yapılıp, iterativ rekonstrüksiyonla görüntü elde edilmesi önerilir. SPECT/BT hibrid cihazlarında tercih edilen BT protokolü çoğunlukla düşük-doz BT protokolüdür. Kontrast kullanılması çoğunlukla gerekmez. Düşük doz BT uygulaması için yumuşak dokuya karşılık gelen B30 gibi BT kernel seçilir. Üç boyutlu işleme uygun BT görüntüler elde edilir (23,25).

Karmaşık anatomik yapıdan dolayı baş-boyun malign melanomlarında SPECT/BT yapılması çok büyük önem

taşır (29). Aksilla ve inguinal bölge değerlendirmesinde de SPECT/BT aberan lenfatik yatağın ve tahmin edilmeyen lenf nodlarının belirlenip cerrahi planlanmasında önemlidir (23,25). Gebelerde aksilla ve inguinal bölge taramasında sadece SPECT yapılması önerilirken, baş-boyun malign melanomu olan gebelerde de fetüse uzak mesafe avantajından dolayı baş-boyun bölgesinden düşük doz SPECT/BT yapılması tercih edilebilir (20).

Yorumlama ve Raporlama

Sentinel lenf nodunun olmazsa olmaz tanımı tümör bölgesinden çıkan lenfatiklerin ucunda beliren ilk lenf nodu veya nodları olmasıdır. Bu tanım gereği sentinel lenf nodlarının büyük çoğunluğu dinamik görüntüleme aşamasında kendini gösterir ve erken/geç statik görüntülemelerde kesin olarak tanınırlar. Sentinel lenf nodu tümöre en yakın veya en fazla radyoaktiviteyi tutan lenf nodu olmak zorunda değildir ama çoğunlukla lokalizasyon bakımından lezyona yakın yerleşimli olur. Bununla beraber, erken görüntülemelerde hiç lenf nodu gözlenmeyen olgularda geç dönemde birden ortaya çıkan ve devamlılık gösteren uzak yerleşimli lenf nodları da eğer lezyonla aralarında başka bir lenf nodu bulunmadığından emin olunursa sentinel lenf nodu olarak kabul edilir. Görüntüleme süresi geciktikçe sentinel lenf nodundan sonraki ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarının da görüntülenme olasılığı artar. Görüntülemenin raporlanmasında ilk dikkati çeken nokta sentinel lenf nodu veya nodlarının lokalizasyonu, aberan bir lenfatik yatağın veya interval lenf nodunun var olup olmadığıdır. Bu bilgiler eğer tam raporlama için zaman yok ise geçici rapor formatında hem yazılı hem de sözel olarak ilgili cerrahi ekibe anlatılmalıdır. Deri üzerinden yapılan işaretlemenin ayrıntısı (anterior-posterior veya lateral izdüşüm işareti olup olmadığı) cerrahi ekiple paylaşılmalıdır. Nükleer tıp hekimi cerrahi

Tablo 2. Primer tümörün lokalizasyonuna göre erken ve geç statik ve/veya SPECT/BT görüntülemelerde olası sentinel lenf nodu saptanması için kapsanması önerilen vücut bölgeleri

Primer tümör lokalizasyonu	Görüntülemeye alınması önerilen bölgeler
Gövde	Bilateral aksilla + Bilateral kasık ya da Baş-boyundan kasiğe kadar tüm vücut formatında görüntüleme
El/Ön kol	Unilateral dirsek + aksilla + boyun
Kol	Unilateral aksilla + boyun
Ayak/Bacak	Unilateral diz + kasık
Uyluk	Unilateral kasık
Baş-Boyun	Ant/post ve lateral projeksiyonlardan baş-boyun

ekiple birebir görüşüp, mümkünse görüntüler üzerinden gerekli açıklamaları cerrahlarla paylaşmalıdır.

Tam rapor formatında enjeksiyon bölgesi, şekli, kaç noktadan yapıldığı, verilen aktivite gibi teknik bilgiler açıkça verilmelidir. Her bir görüntüleme aşamasında bulgular ayrıntılı olarak anlatılmalı ve sentinel lenf nodlarının yerleşimi, sayısı, derinliği, komşuluğundaki yapılarla ilişkisi, interval lenf nodları varsa nerede olduğu, derinliği vb. bulgular açıkça yazılmalıdır. SPECT/BT çalışmasında sentinel lenf nodu ve varsa ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarının yerleşimleri anatomik referanslarla verilmelidir. Mümkün olduğunda lenf nodlarının derinlik bilgisi BT verileri kullanılarak ölçüm olarak verilmelidir. Çalışmanın BT bileşeninde radyoaktivite geçişi ve tutulumu olmamakla beraber patolojik veya şüpheli görülen lenf nodu veya nodları varsa mutlaka rapor edilmelidir. İşlem esnasında gelişen kontaminasyon vb. işlem kalitesini etkileme potansiyeli bulunan durumlar raporda belirtilmelidir (23,25).

Tuzaklar

Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntülemeye hem yalancı negatif hem de yalancı pozitif yorumlamalara neden olan bazı tuzaklar bilinmektedir.

Görüntülemeye Başlıca Yalancı Pozitif Yorumlama Nedenleri

1. Enjeksiyona bağlı deri kontaminasyonun sentinel lenf nodu olarak yorumlanması. Çoğunlukla kontaminasyonlar daha aktif görünmekle beraber özellikle sadece planar ve tek projeksiyondan görüntüleme yapılmış ise yalancı pozitifliğe neden olabilirler. SPECT/BT görüntüleme ile kolaylıkla ayırt edilebilir (30).
2. İkinci-sıra lenf nodları eğer dinamik veya erken statik görüntüler alınmadıysa yanlışlıkla sentinel lenf nodu olarak yorumlanabilir.
3. Lenfanjiyomlar ve lenfatik göllenmeler sentinel lenf nodu izlenimi verebilir.
4. Radyoaktivite içeren diğer yapılar (örneğin; önceden başka bir sintigrafik işlem yapılmış hastaya uygulama yapılmış ise) yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Mutlaka ayrıntılı hasta öyküsü alınmalıdır.

Başlıca Yalancı-Negatif Yorumlama Nedenleri

1. Özellikle baş-boyundaki malign melanomlarda sentinel nod primer lezyona yakın yerleşiminden dolayı maskelenebilir (31).
2. Çok yakın komşuluktaki birden çok sentinel lenf nodu tek bir sentinel lenf nodu olarak yorumlanabilir.

3. Teknik bir nedenden dolayı sadece çok düşük miktarda aktivite lenfatiklere geçip sentinel lenf noduna ulaşabilir. Bu gibi durumlara karşı enjeksiyon bölgesini kurşunla kapatıp ek görüntü almak yardımcı olacaktır.
 4. Enjeksiyonun biyopsi insizyon hattına çok yakın mesafeden yapılmasına bağlı olarak özellikle derin yerleşimli lezyonlarda oluşan biyopsi kavitesine aktivite kaçağı nedeniyle lenfatiklere aktivite geçişi engellenebilir ve sentinel lenf nodu lokalize edilemez. Bu durumda işlem başarısız sayılmalıdır. Uygun bulunduğu taktirde cerrahi ertelenmeli ve işlem optimum şartlarda tekrarlanmalıdır.
 5. Çoğunlukla 50 yaş ve üstünde lenfatik akım gecikmesine bağlı olarak sentinel lenf nodu görülme süresi uzayabilir. Gerektiğinde enjeksiyon bölgesine hafif masaj (kontaminasyona karşı mutlaka eldivenle yapılmalıdır), ekstremiteler lezyonları için hareket veya sıcak uygulama ile lenfatik akımın hızlandırılması sağlanabilir. Bu gibi durumlara karşı geç görüntüleme sayısı artırılmalıdır.
 6. Tek bir projeksiyondan tek fazda yapılan görüntülemeler yalancı negatif sonuç kaynağı olabilir. Uygun bir zamanlama ile geç görüntüleme gereğine karşı cerrahi ekiple koordine olunması ve sentinel lenf nodu gözlenmemesi durumunda ek görüntülemelerle takip yararlı olacaktır.
- Bahsedilen yalancı pozitif ve negatiflik nedenlerinin çoğu yapılacak geç görüntülemeler ve SPECT veya SPECT/BT eklenmesi ile kolaylıkla üstesinden gelinebilecek hata kaynaklarıdır.

Deri İşaretlemeye Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Deri üzerinden sentinel lenf nodu işaretlenmesi cerraha insizyon yeri belirleme ve cerrahi planı için önemli ipucu sunar. İşaretleme sentinel lenf nodunun tam hizası üzerinden, silinmesi zor bir deri kalemi kullanarak ve hastanın doğrudan derisi üzerinden (çamaşır ve/veya pamuk/gazlı bez üzerinden değil) yapılmalıdır. Özellikle SPECT/BT yapılamayan ve bu nedenle sentinel lenf nodunun derinlik bilgisinin net olarak verilemeyeceği durumlarda işaretleme hem anteriordan hem de lateral projeksiyondan yapılmalı ve iki işaretin hasta vücudundaki izdüşümü sentinel lenf nodunu lokalize edecek şekilde işaretleme gerçekleştirilmelidir. Konulan tüm işaretlerin neyi temsil ettiği cerrahi ekiple ayrıntılı olarak paylaşılmalı ve anlaşılmayan bir husus kalmamalıdır. İşaretleme yapılan hasta pozisyonu (eller

baş üstüne kavuşturulmuş, kollar yanlarda vb.) mutlaka cerrahi ekibe bildirilmeli ve mümkün olduğu sürece cerrahi pozisyon verilerek işaretleme yapılmalıdır. Yanlış anlaşılmaya engel olmak için ikinci ve üçüncü sıra lenf nodları deri üzerinden işaretlenmemelidir. Bu lenf nodları olgu bazında özel bir neden bulunmadığı sürece morbidite artışına sebep olacağından çıkartılmaz ve işaretlenmesi beklenmez (25). Deri işaretleme cerrah için tek başına yeterli bir veri değildir ve mutlaka nükleer tıp hekiminin görüntüleme bulguları eşliğinde cerraha açıklanmalıdır.

Ameliyathanede Yapılacak İşlemler

Cerrahi olarak sentinel lenf nodunun optimum saptanabilmesi için cerrahi ekiple nükleer tıp hekiminin çok yakın koordinasyonda bulunması gerekir. Ameliyathane ortamında mutlaka lenfosintigrafi görüntüsü (basılı veya dijital) bulunmalıdır ve gerekli olan her durumda nükleer tıp hekimi aranabilir olmalıdır. İşlemin doğru yönetilmesi adına cerrahi işlem sırasında mümkün olduğunca nükleer tıp hekiminin hazır bulunması ve intraoperatif gama probun nükleer tıp hekimi tarafından kullanılması bulguların anında yorumlanması açısından önem taşımaktadır.

Mavi Boya Uygulaması

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada intraoperatif mavi boya uygulaması cerrahın tercihine bağlıdır. Literatürde hem radyoaktif hem de mavi boya tutan sentinel lenf nodları %83 oranındayken, sadece radyoaktif olanlar %13, sadece mavi boya tutanlar ise %1 kadar azdır (32). Eğer mavi boya uygulanacaksa, cerrahi başlamadan önce hastanın sterilizasyonu sonrası 1-5 mL Patent Blue 5 veya İzosulfan Blue boyaları biyopsi bölgesi çevresinden tıpkı sentinel lenf nodu görüntülemeye olduğu gibi benzer teknikle enjekte edilir. Metilen mavisi kullanılması önerilmez. Boyanın lenfatik akımını hızlandırmak için hafif masaj uygulanır ve insizyona başlanır. Genellikle yüzeysel fasya içerisinde mavi boyalı lenfatikler gözlenir ve insizyona devam edildikçe maviyeye boyalı lenf nodu araştırılır. Lenf nodu bulunduğu serbestleştirilir, damarları bağlanarak çıkartılır. Lenfosintigrafi ve gama prob sayımları kılavuzluğunda alan taraması yapılarak başka mavi lenf nodu araştırılır ve işlem tekrarlanır.

Mavi boya genellikle yan etkiye neden olmamakla beraber nadir de olsa anafilaksi gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. Hastaya idrarında renk değişikliği olacağı bilgisi önceden verilmiş olmalıdır. Gebelikte güvenli bulunmadığı için kullanımı önerilmez (20,25,32).

İntraoperatif Gama Prob

Sentinel lenf nodu saptama için üretilmiş gama problemlerin farklı özellikleri bulunmaktadır. Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada Tc-99m işaretli radyofarmasötikler kullanıldığı için gama probun detektör tasarımı ve kolimasyonu Tc-99m'e uygun olmalıdır. Önerilen kalite kontrol testleri yapılmış olmalıdır.

Cerrahi öncesi gama prob steril prob kılıfı ile kaplanmalı ve kılıf uygun şekilde sabitlenmelidir. Gama probun konsolu cerrahi ekibe engel teşkil etmeyecek şekilde güvenli bir yere yerleştirilmelidir. Prob elektroniği çoğunlukla elektrokoter gibi cerrahi cihazlardan etkilenmektedir. Bu nedenle prob sayımları alınırken koter kullanılmaması gerekmektedir.

İntraoperatif gama probun detektör ucu mümkün olduğu sürece enjeksiyon bölgesine doğru tutulmamalı ve sayımlar alınırken doğrultusuna dikkat edilmelidir. İdeal olarak lenf nodu *in vivo* sayımları tekrarlanarak (tercihen 3 kez) alınmalı ve ortalaması kayda geçirilmelidir. Sentinel lenf nodu çıkarıldıktan sonra yapılan *ex vivo* sayımlar için lenf nodu hasta vücudundan uzak bir yerde yapılmalı uzaklaşmak mümkün olmadığında ise prob ucu tavana döndürülerek probun üzerinde yerleştirilerek alınmalıdır. Sentinel lenf nodu çıkartıldıktan sonra mutlaka zemin aktivite sayımlarının dengeli bir şekilde azaldığı teyit edilmeli ve işleme ancak bu teyit sonrası son verilmelidir (23,25).

Cerrahi ekibe gama probun en hassas bölümünün detektörü olduğu konusunda bilgi verilmeli ve sayım işlemi yapılmadığı zamanlarda prob detektör kısmının sterilitiyi bozmayacak şekilde güvenli bir bölgede tutulması gerektiği hatırlatılmalıdır.

İntraoperatif Gama Kameralar ve Navigasyon Sistemleri

Gama problemler sadece radyasyon detektörleri olduğu için, özellikle derin ve düşük radyoaktivite içeren lezyonlarda yoğun doku atenuasyonu sebebiyle başarısız sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca, gama prob kullanımı deneyime çok bağlıdır ve enjeksiyon bölgesine yakın lezyonların proba ayırımı oldukça zordur. Bu gibi nedenlerden dolayı portatif gama kameralar ve yeni nesil navigasyon cihazları ile gama problemlerin eksik kaldığı intraoperatif görüntüleme işlevi çözülmeye çalışılmaktadır. Özellikle baş-boyun malign melanomları gibi karmaşık anatomiye sahip bölge lezyonlarında ameliyathane ortamında gerçek zamanlı sintigrafik görüntüleme yapılabilmesi ve üç boyutlu sanal

görüntülemeyle daha önceden Nükleer Tıp bölümünde elde edilmiş olan SPECT/BT gibi kesitsel görüntü verisini doğrudan hasta üzerinde görünür kılabilmesi bu yeni nesil navigasyon sistemlerinin üstünlükleri arasında sayılmaktadır (33,34).

İntraoperatif Optik Görüntüleme Yöntemleri ve Optik Detektörler

Radyokoloid ve mavi boyaya alternatif olarak floresan karakterde lenfatik belirteçler verilerek intraoperatif olarak sentinel lenf nodunun saptanması da gündeme gelmiştir. Bu optik belirteçlerden en yaygın kullanılanı indocyanin green (ICG) maddesidir. Ancak, optik görüntüleme için zaman ve derinlik insan çalışmalarında en büyük sınırlılıkları oluşturmaktadır. Çalışmanın floresan optik detektörler ve kameralar kullanılarak ameliyathane şartlarında 30 dakika içerisinde tamamlanması gerekmektedir. Optik görüntülemede genellikle 10 mm'den daha derin lezyonlarda sinyal zayıflaması nedeniyle duyarlılık azalmaktadır. Bu dezavantajlara rağmen, cerrahi alanda R0 rezeksiyon sınırı güvenliğinin sağlanması bakımından optik problemlerin gama problemlere üstünlüğünü gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Radyoaktif ve optik problemlerin bir arada kullanıldığı hibrid sistemler üzerinde gelecek çalışmalara gereksinim vardır (35,36).

Histopatoloji

Sentinel lenf nodunun histopatolojik değerlendirmesi lenf nodu metastazının tanısı için altın standart yöntemdir. Önceden sıklıkla uygulanan frozen değerlendirmenin sentinel lenf nodu için duyarlılığı ancak %47 olduğu için artık uygulanması önerilmez. Sentinel lenf nodlarına seri kesitler yapılarak hemotoksilen eozin boyama ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilir. Sıklıkla uygulanan immünohistokimyasal belirteçler S-100 antikoru, MART-1 ve HBM-45'dir (37). EORTC Melanoma Grubu sentinel lenf nodlarının değerlendirilmesi ile ilgili kılavuz yayınlamıştır (38).

Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu

Sentinel lenf nodunda metastaz saptanan hastalar tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonuna yönlendirilir ve bu hastaların %12-25'inde metastazlar saptanır (39). MSLT-1 çalışmasının sonuçlarına göre tümör kalınlığı 1,2 mm'den fazla olan hastalarda bu yöntemle hastalısız sağkalımda anlamlı iyileşme olduğu ve orta Breslow kalınlıklı hastalarda da melanoma-özgü sağkalımın

tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan gruba göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (11,12).

Radyasyon Güvenliği

Sentinel lenf nodu saptanmasının her aşamasında hastanın, nükleer tıp personelinin, cerrahi ekibin, patoloji bölümünün radyoaktif kolloidlerle çalışıldığını bilmesi ve aşağıda kısaca açıklanan gerekli radyasyon güvenliği önlemlerine uyması gerekmektedir.

Hastaların Radyasyon Maruziyeti

Lenfosintigrafi, tanısal nükleer tıp tetkikleri arasında en düşük radyasyon maruziyeti veren tetkikler arasındadır. Radyokoloidler çok da radyoduyarlı olmayan deri dokusuna verilmektedir ve ICRP tarafından deri için verilen radyasyon ağırlık faktörü 0,01, meme için 0,12'dir. Farklı radyokoloidlerin neden olacağı radyasyon maruziyetleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Rutinde kullanılan radyokoloidlerin enjeksiyon bölgesinde oluşturduğu lokal soğurulan radyasyon dozları çoğunlukla 50 mGy/MBq'in altındadır (25,40). Etkin doz hesaplarırken, radyoaktivitenin sentinel noddan sonra ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına ilerlemesi dikkate alınmalıdır. Radyokoloidlerin yaklaşık %20'sinin retikuloendotelial sistemde tutulduğu göz önüne alındığında en kötü durum senaryosunda 2 mikroSv/MBq'lik bir maruziyet hesaplamak mümkündür (41). Bu değer de 20 MBq küçük boyutlu kolloid enjeksiyonu sonrası yaklaşık 0,04 mSv hasta radyasyon maruziyetine karşılık gelmektedir.

Görüntülemeye SPECT/BT eklenmesi düşük doz BT'den gelen fazladan radyasyon maruziyeti oluşturmakla birlikte bu durumda etkin dozun kabul edilebilir bir doz olan 2,4 mSv'e yükseleceği hesaplanmıştır (42).

Gebelikte Radyasyon Maruziyeti

Gebe bir hastada sentinel lenf nodu çalışması uygulanabilir ancak, kadın doğum hekimi ile birlikte tetkikin gerekçelendirilmesinin yapılması gerekmektedir. ICRP önerilerine göre fetüse <1 mSv radyasyon maruziyeti oluşturan tüm uygulamalar güvenli kabul edilmektedir. Bu durumda malign melanom fetüse yakın bir yerleşimdeyse (alt karın bölgesi veya bel vb.) teorik olarak 1 mSv düzeyine gelebileceği düşünülebilir. Teorik riske karşı en uygun tedbir uygulanacak radyofarmasötik dozunu azaltmak ve buna karşın görüntüleme süresini artırarak tek gün protokolü uygulamak olabilir. Tabii ki bu durumda gebe hastaya SPECT/BT kontrendikedir. Ancak

baş-boyun malign melanomlarında SPECT/BT fetusa çok uzak mesafede kalacağından uygulanabilir (20,25).

Emziren Hastalarda Radyasyon Maruziyeti

Sentinel lenf nodu çalışması sonrasında anne sütünde Tc-99m saptanmamış olmakla birlikte teorik olarak emzirmeye en azından 4 saat tercihen da 24 saat ara verilmesi önerilir (25,43).

Nükleer Tıp Personelinin Radyasyon Maruziyeti

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada nükleer tıp personelinin maruz kalacağı radyasyon maruziyeti ICRP kılavuzlarına göre radyasyon alanı çalışanı kapsamında sayılan hiçbir nükleer tıp personeli için izin verilen doz sınırlarını aşacak ek bir radyasyon maruziyetine sebebiyet vermemektedir. En fazla dozu radyoaktivite enjeksiyonunu yapan nükleer tıp hekimlerinin elleri almaktadır ve el dozları bile izin verilen radyasyon maruziyet sınırlarının çok altında kalmaktadır (44,45).

Cerrahi Personelin Radyasyon Maruziyeti

Cerrahi personelin maruz kalacağı radyasyon maruziyeti son derece düşük olacağından, ameliyathanelerin işlem sırasında radyasyon monitorizasyonuna gerek yoktur. Bir sentinel lenf nodu biyopsisi işleminde cerrahi personelin alacağı ortalama doz <1 mSv olup, maksimum etkin dozu alan cerrahlarda ise bu doz çoğunlukla <2 mSv düzeyinde ölçülmüştür. Cerrahların parmak dozları hasta başına 5-94 mikroSv olarak ölçülmüştür (25,41,45). Yirmi dört saat sonra yapılan işlemler için bu dozlar çok daha düşüktür.

Gebe Cerrahi Personelinin Radyasyon Maruziyeti

Gebe bir cerrahın 100 sentinel lenf nodu biyopsisi yapması durumunda bile ICRP'ye göre tanımlanan gebelik sınırına ulaşamayacağı bilinmektedir (45). Bu doz diğer gebe cerrahi personel için çok daha düşük olacaktır.

Patoloji Personeli için Radyasyon Maruziyeti

Patoloji personeli sadece spesimene maruz kalırlar ve genellikle fiksasyon için gereken süre de zaten düşük olan maruziyeti çok daha önemsiz düzeye indirir. Bu nedenle, elleriyle spesimenden örnek alan patoloji personeli dahil hiçbir personelin radyasyon maruziyeti önemli düzeyde kabul edilmemektedir (25,45).

Radyoaktif Klinik Atıklar

Cerrahi ve patolojik atıklar genellikle ihmal edilebilir bir dozda radyasyon içerirler ve radyoaktif atık olarak kabul edilmeleri için gereken doza ulaşmazlar. Ciddi bir kontaminasyon olmadığı sürece ameliyathanede kullanılan malzemeler de radyoaktif atık oluşturmak için gerekli doza ulaşmaz. Sadece nükleer tıpta uygulamada kullanılan enjektörler, kontamine pamuk, gazlı bez gibi malzemeler radyoaktif atık olarak işlem görür (25).

Yeni Gelişmeler ve Araştırılmaya Gerek Duyulan Konular

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptanması evrelemeye ve prognoza olan katkısı, nükleer azaltılması, sağkalımın uzaması, morbiditenin azaltılması ve minimal invazif bir uygulama olması bakımından kullanımı yeterli gerekçelerle kabul görmüş bir multidisipliner uygulamadır. Ancak halen araştırılmaya gerek duyulan bazı konular bulunmaktadır:

1. Lokal nüks malign melanom lezyonlarında sentinel lenf nodu biyopsisinin önemi
2. İn-transit lezyonlarda uygulanacak yöntemler
3. Breslow kalınlığı <1 mm olan lezyonlarda tüm merkezlerde farklı uygulamalar var olduğundan prospektif çok merkezli bir çalışma gereklidir
4. Tc-99m-Tilmanocept radyofarmasötığının rutinde kullanımda olan radyokolloidlerle birebir karşılaştırmalı çalışmalarına gereksinim vardır. Bu radyofarmasötikle mavi boya uygulamasını karşılaştıran randomize olmayan bir faz 3 çalışmada mavi boya tutan lenf nodlarının %98,7'sinde Tc-99m-Tilmanocept tutulumu olduğu ve radyofarmasötik tutulumu gösteren sentinel lenf nodlarının ağırlıklı olarak metastatik olduğu gösterilmiştir (46). Ancak, özellikle baş boyun melanomlarında daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.
5. ICG gibi floresan maddeler kullanılarak yapılan intraoperatif optik görüntülemeyle sentinel lenf nodu saptama ve konuyla ilgili hibrid cihazlar kullanılarak yapılan işlemler konusunda çok daha fazla çalışma gerekmektedir.
6. Superparamanyetik demir oksit partikülleri ile alternatif olarak intraoperatif sentinel lenf nodu saptama konusunda malign melanomda çalışmaya gereksinim vardır. Meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu saptamada Tc-99m-nanokolloid ile 60 nm boyutlu ferumoksit partiküllerinin karşılaştırıldığı ve 150 hastanın dahil edildiği

prospektif çok merkezli Central-European SentiMag çalışmasında intraoperatif portatif manyetometre ile demir oksit partikülleri kullanıldığında sentinel lenf nodu saptama başarısı %97,3; altın standart olan nanokoloid ve gama prob kullanıldığında ise %98 olarak bildirilmiştir (47).

7. İntraoperatif gama proba alternatif olarak son yıllarda gündeme gelen intraoperatif hibrid görüntüleme sistemleri ve navigasyon sistemleri ile sanal gerçeklik uygulamalarının malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada mevcut yöntemlere göre üstünlükleri ve özellikle maliyet etkinliği konularında daha çok bilimsel çalışma gerekmektedir.

Sonuç

Malign melanomda sentinel lenf nodu belirleme hastalık yönetiminde büyük öneme sahip kabul görmüş bir uygulamadır. Sentinel lenf nodunun histopatolojisi hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Sentinel lenf nodu belirlemede lenfosintigrafi ve özellikle dinamik görüntüleme gerçek sentinel lenf nodlarının diğer lenf nodlarından ayırt edilmesinde ve in-transit nodların saptanmasında vazgeçilmez öneme sahiptir. Sentinel lenf nodu saptamada uygun metodolojiyle yapılmış lenfatik haritalama, intraoperatif mavi boya ve intraoperatif gama prob birlikte kullanıldığında tetkikin tanılabilirliği en üst düzeye çıkmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren SPECT/BT hibrid görüntüleme yöntemi ile sentinel lenf nodlarının lokalizasyonu ve haritalama başarısı önceki yıllara göre artmıştır. İntraoperatif gama prob sistemlerine ek olarak intraoperatif gama kamera veya hibrid görüntüleme sistemleri ve sanal gerçeklik uygulamasına dayanan navigasyon sistemlerinin gelecek yıllarda rutin kullanımda yer alması beklenmektedir. Radyofarmasi ve görüntüleme teknolojisindeki yeni gelişmelerin malign melanomda sentinel lenf nodu tespitini gelecek yıllarda daha da kolaylaştırması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30. doi: 10.3322/caac.21166. Epub 2013 Jan 17.
2. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 2012;30:363-368.
3. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214:491-9; discussion 499-501.
4. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet* 1892;2:872-874.
5. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002;137:458-461.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
7. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8:538-54111.
8. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003;44:570-582.
9. Stadius Muller MG, Hennipman FA, van Leeuwen PA, Pijpers R, Vuylsteke RJ, Meijer S. Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:255-261.
10. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
12. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-311; discussion 311-313.
13. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107:2647-2652.
14. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2252-2258.
15. Kretschmer L, Sahlmann CO, Bardzik P, et al. Individualized surgery: gamma-probe-guided lymphadenectomy in patients with clinically enlarged lymph node metastases from melanomas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1714-1721.
16. Smith VA, Lentsch EJ. Sentinel node biopsy in head and neck desmoplastic melanoma: an analysis of 244 cases. *Laryngoscope* 2012;122:116-120.
17. Papeš D, Altarac S, Arslani N, Rajković Z, Antabak A, Čaćić M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology* 2014;83:6-11.
18. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:180-187.

19. Hruby G, Guminski A, Thompson JF. Management of regional lymph nodes in patients with merkel cell carcinoma following a positive sentinel node biopsy: less may be more, but is either enough? *Ann Surg Oncol* 2019;26:315-317.
20. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol* 2013;20:689-696.
21. Howman-Giles R, Shaw HM, Scolyer RA, et al. Sentinel lymph node biopsy in pediatric and adolescent cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:138-143.
22. Veenstra HJ, Wouters MW, Kroon BB, Olmos RA, Nieweg OE. Less false-negative sentinel node procedures in melanoma patients with experience and proper collaboration. *J Surg Oncol* 2011;104:454-457.
23. Bozkurt MF. Sentinel lymph node imaging and lymphatic mapping. *Nucl Med Semin* 2016;2:42-48.
24. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:928-937.
25. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
26. Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, Darrach DD, Schulteis G, Vera DR. Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2007;14:913-921.
27. Gommans GM, van Dongen A, van der Schors TG, et al. Further optimisation of 99mTc-Nanocoll sentinel node localisation in carcinoma of the breast by improved labelling. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1450-1455.
28. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
29. Zender C, Guo T, Weng C, Faulhaber P, Rezaee R. Utility of SPECT/CT for periparotid sentinel lymph node mapping in the surgical management of head and neck melanoma. *Am J Otolaryngol* 2014;35:12-18.
30. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-218.
31. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck* 2011;33:1-6.
32. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-688.
33. Wendler T, Hartl A, Lasser T, et al. Towards intra-operative 3D nuclear imaging: reconstruction of 3D radioactive distributions using tracked gamma probes. *Med Image Comput Assist Interv* 2007;10:909-917.
34. Tuncel M, Salancı B, Bozkurt MF. Sentinel lymph node biopsy: current approaches. *Nucl Med Semin* 2017;3:78-88.
35. Frontado LM, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32:227-233.
36. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, et al. Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2013;168:93-98.
37. Blessing K, Sanders DS, Grant JJ. Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody melan-A with S100 protein and HMB-45 in malignant melanoma and melanoma variants. *Histopathology* 1998;32:139-146.
38. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009;45:2736-2742.
39. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14:906-912.
40. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
41. Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, Olmos RA, Podoloff D. Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. *J Nucl Med* 2002;43:1414-1418.
42. Law M, Ma WH, Leung R, et al. Evaluation of patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a phantom study with SPECT/CT and ICRP-103 recommendations. *Eur J Radiology* 2012;81:e717-e720.
43. Lloyd MS, Topping A, Allan R, Powell B. Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 2004;57:725-727.
44. ICRP Publication 60:1990 Recommendations of the ICRP. *Ann ICRP* 1991;21:1-3.
45. Sera T, Mohos G, Papos M, et al. Sentinel node detection in malignant melanoma patients: radiation safety considerations. *Dermatol Surg* 2003;29:141-145.
46. Sondak VK, King DW, Zager JS, et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [^{99m}Tc]tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically node-negative cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:680-688.
47. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014;23:175-179.



Meme Kanserinde Lenfosintigrafi ve Sentinel Lenf Nodu Uygulama Kılavuzu

Procedur Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Lymph Node in Breast Cancer

© Gülin Uçmak¹, © Bedriye Büşra Demirel¹, © Murat Fani Bozkurt², © İlknur Ak Sivriköz³, © Zeynep Burak⁴, © Çiğdem Soydal⁵, © Emre Demirci⁶, © Tamer Atasever⁷

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Meme kanserinde, lenfosintigrafi (LS) ve intraoperatif gamma prob ile sentinel lenf nodu (SLN) saptanması, hastalık gidişini belirlemede en önemli faktörlerden biridir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) nükleer tıp, onkolojik cerrahi ve patoloji disiplinlerinin birlikte yürüttüğü, bilimsel olarak kanıtlanmış ve rutin işleyişe yerleşmiş bir uygulamadır. Bu kılavuzda nükleer tıp hekimlerine meme kanserinde LS ve SLN uygulama standartları ve endikasyonları hakkında güncel bilgiyi sunmak ve yol gösterici olmak amaçlanmıştır. Bu kılavuzdaki öneriler "Türkiye Nükleer Tıp Derneği Onkoloji Çalışma Grubu" üyeleri tarafından uluslararası güncel kılavuzlar ve literatürler değerlendirilerek hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, sentinel lenf nodu, lenfosintigrafi, gamma prob, gamma kamera

Abstract

Sentinel lymph node (SLN) detection by lymphoscintigraphy (LS) and using intraoperative gamma probe is the mostly important prognostic factor in patients with breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a procedure that collaborated by nuclear medicine, surgical oncology and pathology medical disciplines, scientifically proven and established into routine. The aim of this guideline is to inform current knowledge about standart LS and SLN procedure and indications in breast cancer and to lead for nuclear medicine practitioners. The recommendations in this guide has been prepared by 'Turkish Society of Nuclear Medicine Oncology Task Group' members.

Keywords: Breast cancer, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, gamma probe, gamma camera

I. Giriş ve Genel Bilgiler

Meme kanseri, dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup, yılda yaklaşık 2,1 milyon kadın meme kanseri tanısı almaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında meme kanseri oldukça büyük orana

sahip olup, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2018 yılında tüm kanser bağımlı ölümler arasında 627 bin kadının (%15) meme kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörüldü (1). Erken tanı, meme kanserinde sağkalım açısından kritik öneme sahiptir. Lenf nodu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gülin Uçmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye E-posta: drgulin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0268-4747

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

evrelemesinin doğru şekilde yapılması prognoz ve tedavi açısından vazgeçilmezdir. Sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması ve biyopsisi, meme kanserinde az invaziv yöntem oluşu ile rutin cerrahi prosedür haline gelmiştir (2,3,4,5,6). Lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), Cabanas tarafından ilk olarak 1977 yılında penil kanser için raporlanmıştır (7). Morton ve ark. (8) malign melanom hastalarında operasyon öncesi intradermal ajan (izosülfan mayi boya) enjeksiyonu ile SLN haritalamasını ilk olarak 1992 yılında tanımlamışlardır. Takip eden yıl, Alex ve ark. (9) malign melanomda cerrahi öncesi peritümöral intradermal radyoaktif ajan (Tc-99m sülfür kolloid) enjeksiyonu ile SLN görüntülemesi ve cerrahi sırasında gama prob kullanarak tespitini başarıyla uygulamışlardır. Meme kanserinde SLN haritalama ve biyopsi uygulaması ilk olarak Krag ve ark. (2) tarafından 1993 yılında rapor edilmiştir.

SLN, primer tümör kitlesinden lenfatik yollar ile yayıldığı ilk lenf nodu veya nod grubu olarak tanımlanabilir. Tümörden ayrılan herhangi metastatik hücrenin SLN tarafından yakalanacağı varsayımı ile metastatik yayılım ifade edilir. SLN metastaz açısından negatif ise, aynı lenfatik yolda başka lenf nodlarında kanser hücresi olması neredeyse olanaksızdır (7,10,11,12). Preoperatif lenfosintigrafi (LS), cerraha SLN'nu bulması ve biyopsi için büyük kolaylık sağlar. Erken evre (T1/2) meme kanserinde lenf nodu metastazı hiçbir görüntüleme modalitesi ile yeterli doğrulukta tespit edilememektedir (6,13). Her ne kadar F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT) uzak metastaz ile birlikte lenf metastazını saptamada spesifitesi yüksek olsa da mikrometastaz saptamada başarı oranı düşüktür (14,15). SLNB bölgesel lenf nodlarında metastatik ve mikrometastatik hastalığı belirlemede oldukça güvenilir bir metottur (6,13).

II. Amaç

Meme kanserinde SLN uygulaması ve tanınal doğruluğu Nükleer Tıp, Cerrahi Onkoloji ve Patoloji gibi farklı uzmanlık dallarının içerisinde olduğu bir işlemdir. Bu kılavuzun hedefi; uluslararası kılavuzların ışığında, ülkemizin sağlık uygulamaları, düzenlemeleri ve koşulları da dikkate alınarak, primer olarak nükleer tıp hekimlerine yönelik, SLN/LS uygulamasının amacı, endikasyon ve kontrendikasyonları, tartışmalı konular, işlem hazırlığı, kullanılan radyofarmasötikler ve enjeksiyon teknikleri, görüntüleme, raporlama, gama prob-cerrahi prosedürü, radyasyon dozimetrisi hakkında güncel bilgi ve önerileri sunmaktır. Bu kılavuz rutin uygulama yöntemlerini içermekte olup, bu konudaki tüm yöntemleri içermemektedir. Kılavuz önerilerinin

Nükleer Tıp hekimlerine, rutin SLN uygulaması ve tanı performansı açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Kılavuzda meme kanserinde SLN uygulamaları ile ilgili gelişmeler ve araştırılmaya gerek duyulan konulardan da bahsedilecektir.

Kılavuz önerileri katı kurallar olmadığı gibi yasal birtakım standartları oluşturmaya yönelik de değildir veya öyle kullanılmamalıdır. Herhangi özel bir prosedürün uygunluğuna ilişkin son karar, her bir olgunun kendine özgü koşulları dikkate alınarak uzmanları tarafından yapılmalıdır. Uygulayıcının kararı, hastanın durumuna, mevcut kaynakların sınırlamalarına bağlı olarak ya da kılavuzların yayınlanmasından sonra bilgi veya teknolojiye ilişkin ilerlemeler sonucunda yönergelerde belirtilenlerden farklı bir eylem tarzında olabilir.

III. Tanımlamalar

Dinamik Görüntüleme: Radyofarmasötüğün kolimatör görüş alanında zamana bağlı fonksiyonunu görmek amacıyla, çekim süresi zaman aralıklarına bölünerek uygulanan, ardışık dinamik fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir.

Planar Görüntüleme: Belirli sürede alınan sayımların üst üste konulmasıyla iki boyutlu statik görüntü elde edildiği görüntüleme türüdür.

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography): Belirli vücut alanında dedektörlerin belirli zaman aralıklarında durarak, 180° veya 360° dönerek, her dönüşte alınan sayımlardan üç boyutlu görüntü elde edildiği yöntemidir.

SPECT/BT: Anatomik bilgi ve atenuasyon düzeltme amacıyla genellikle düşük doz bilgisayarlı tomografinin SPECT çalışmasına eklendiği görüntüleme sistemidir.

Yanlış Negatiflik Oranı (YNO): Yanlış negatif olguların tüm aksiller metastaz olgu sayısına (doğru pozitif olgu sayısı + yanlış negatif olgu sayısı) bölünmesiyle elde edilen rakamsal orandır.

IV. Meme Kanserinde SLNB Endikasyonları

Aksiller nodal durumun meme kanserinde prognostik bir göstergeç olduğu ve preoperatif aksilla değerlendirmesinin rekürrens açısından çok önemli olduğu bilinmektedir. Klinik değerlendirme, aksilla pozitif ve aksilla negatif olarak 2 gruba ayrılır. Klinik-radyolojik olarak aksilla negatif ise SLNB prosedürü altın standarttır. Aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) yan etkilerinden (lenfödem, motor defisit, disestezi gibi.) çok daha az minimal invaziv yolla SLNB nodal evreleme için yeterli bilgiyi sağlayarak, daha sonraki lokal ya da sistemik tedavilere kılavuzluk yapar.

Klinik olarak aksilla pozitif ise ALND ya da gerekirse bazı olgularda biyopsi ile değerlendirme yapılır. Aksiller palpasyonun suboptimal olduğu olgularda (obezite gibi) ultrasonografi (US) ile görüntüleme yapılması ve şüpheli olgularda biyopsi esastır.

Erken Evre Meme Kanseri

Tüm kılavuzlarda '**erken evre meme**' kanserinde (T 1-2), klinik-radyolojik *lenf nodu negatif* ise SLNB standart prosedür olarak önerilir. Güncellenmiş SLNB önerileri Tablo 1'de sunulmuştur (Tablo 1) (16,17,18). SLNB'nin 5 yıllık nodal rekürens hızı ALND ile benzer düzeyde olup, SLNB negatif olgularda genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrolde de istatistik fark bulunmamıştır (19,20).

DCIS (duktal karsinoma in situ) ve SLNB

DCIS'da duktal invazyon yoksa bölgesel lenf nodu metastazı görülmemekle birlikte, %40'a yakın oranda invaziv komponentin atlandığı bildirilmiştir (21). Mastektomi sonrası invaziv komponent bulunursa, operasyona sekonder lenfatik drenajın değişmesi nedeniyle, daha sonrasında doğru SLN uygulaması yapılamayacaktır (22). Güncel kılavuzlarda, '**mastektomi planlanan DCIS**' olgularında SLNB genel olarak önerilmektedir (16,17).

DCIS biyopsileri sonrasında da eksizyon spesimeninde, yaklaşık %10-20 invaziv komponent görüldüğü rapor

edilmiştir (23). Bazı cerrahlar, meme koruyucu cerrahi geçirecek; >5 cm boyutlu ve palpe edilebilir kitlesi olan, klinik-radyolojik olarak invaziv komponent açısından yüksek riskli hastalarda da SLNB önerebilmektedir. Ancak bu öneride net bir fikir birliği yoktur. Çünkü DCIS hasta grubunda %80-90 meme koruyucu cerrahi sonrası son patolojide invaziv komponente rastlanmadığından, SLNB gereksiz morbidite olarak değerlendirilebilmekte ve gerekirse ikinci prosedür olarak yapılabileceği bildirilmektedir (24).

Yüksek riskli DCIS hastalarında yeni bir yaklaşım ve araştırma konusu ise, mastektomi ya da meme koruyucu cerrahi sırasında, bir aya kadar sinyali kalan superparamagnetik demir oksid (SPIO) enjekte edilerek, invaziv komponent bulunması durumunda SLNB yapılmasıdır (25). Ancak, bu uygulamanın, deride renk değişikliği, nadiren anafilaktik reaksiyon ve mammografide anormal bulguya neden olabileceği bildirilmiş olup (26,27), bu grup hastada SLNB için SPIO uygulamalarına ait veriler yetersiz ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

V. SLNB Açısından Özel Durumlar ve Tartışmalı Olan Konular

Erkek Meme Kanseri ve SLNB

Erkek meme kanserinde meme koruyucu cerrahiden ziyade, primer cerrahi tedavi mastektomidir. Bu nedenle SLNB evrelemede önemlidir. Meme kanserli 30 erkek

Tablo 1. SLNB uygulaması için öneriler (16,17,18)

SLNB uygulaması	Klinik durum
Önerilir	Erken evre meme kanseri
	Mastektomi planlanan DCIS
Sınırlı veri ile önerilebilir	Erkek meme kanseri
	Multifokal-multisentrik meme kanseri
	Geçirilmiş meme/aksilla cerrahisi
	NAKT (başlangıçta cN0)
Tartışmalı durumlar (Rutin öneri yok)	Gebelik
	Meme koruyucu cerrahi ve DCIS
	Yaşlı hastalar (adjuvan tedavinin değişmeyeceği)
	cT3N0 meme kanseri
Önerilmez	NAKT (başlangıçta cN+)
	T4a-c/enflamatuvar meme kanseri
	cN+ meme kanseri

DCIS: Duktal karsinoma in situ, NAKT: Neoadjuvan kemoterapi, cN0: Klinik N0 aksilla, cN+: Klinik N+ aksilla

hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, SLNB saptama %100 ve YNO %0 bulunmuştur (28). Prospektif çalışmalar yeterli olmamakla birlikte, sınırlı kanıt düzeyi ile klinik lenf nodu negatif erken evre erkek meme kanserinde de kadınlarda önerildiği gibi SLNB uygulanabileceğidir (16,24).

Gebelik ve Emzirmede SLNB

Gebelikte radyoaktif madde ile SLNB, sınırlı veri olmakla birlikte, son yayınlanan EANM-SNMMI (Avrupa Nükleer Tıp Derneği-Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Topluluğu) kılavuzuna göre kontrendike değildir (16). Yapılan az sayıda çalışmada, fetus için SLNB uygulamasında radyasyon dozunun güvenilir sınırlarda olduğu gösterilmiştir (29,30). Bir derlemede gebe meme kanserinde SLNB'nin gebeliğin 30. haftasından önce tercih edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (18,31). Günümüzde genel olarak, gebelikte radyoaktif madde ile SLNB için kişiselleştirilmiş yaklaşımın uygun olduğu bildirilmektedir (18). Akılda bulundurulması gereken, isosulfan mavi boyanın teratojenik olduğu ve gebelik boyunca kesinlikle uygulanmaması gerektiğidir. Bazı çalışmalarda metilen mavi boyanın ise daha güvenli olabileceği belirtilmekle birlikte (32), genel olarak mavi boya uygulaması önerilmemektedir (16,18). ASCO (Amerika Klinik Onkoloji Derneği) kılavuzlarında ise gebe meme kanserinde SLNB, yetersiz kanıt düzeyi nedeniyle önerilmemektedir (24).

Emziren meme kanserli hasta SLNB için uygulanan radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası 24 saat emzirmemelidir (16).

Multifokal - Multisentirik Meme Kanserinde SLNB

Multifokal - multisentirik meme kanseri SLNB açısından kontrendikasyon teşkil etmez ve önerilebilir (16,33). Meme lenfatiklerinin tüm kadranslardan aynı lenf noduna drene olduğu mantığından yola çıkarak, multifokal - multisentirik meme kanserli hastalarda, subareolar - intradermal enjeksiyon (peritümöral yerine) daha uygundur (34,35,36). Bir çalışmada 142 multisentirik meme kanserli hastada SLNB'nin YNO %4 bulunmuştur. Çalışmada ALND'ye gitme oranı ve ek metastatik hastalığın, multisentirik hasta grubunda unisentirik gruba göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (37). Yapılan çalışmalarda multisentirik meme kanserinde SLNB ile aksiller evrelemede, sağkalım ve rekürrens açısından istatistik fark görülmemiştir (36). Randomize kontrollü AMAROS çalışmasında, SLN saptama oranı multisentirik meme kanseri hastalarında %96, unisentirik meme kanserli hastalarda %98 saptanmış ve istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmamıştır (38). Dolayısıyla, güncel durumda erken evre multifokal-multisentirik meme kanserinde SLNB güvenli ve uygulanabilir olarak tanımlanmaktadır.

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT) ve SLNB

Preoperatif NAKT evre küçültmek için lokal ileri meme kanserinde (evre III) ya da evre I-II meme kanserinde seçilmiş olgularda (tümör boyutunu küçülterek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, sınırlı lenf nodu/cN1, hormon profili, HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2) ve Ki-67 proliferatif indeks durumu göz önüne alınarak) kabul görmüş bir prosedürdür. NAKT ile yoğun cerrahi prosedürün hafifletilmesi ve böylece olası cerrahi komplikasyonların azaltılması, aynı zamanda NAKT yanıtına göre rekürrens öngörüsü sağlanabilir. NAKT sonrası aksiller nodal durumun belirlenmesi oldukça önemli bir prognostik faktördür (39). NAKT sonrası patolojik yanıt yaklaşık %40 oranındadır. ALND ve morbiditesi bu hasta grubunda da kaçınılmak istenen bir durum olmuştur (16).

NAKT alması planlanan ve NAKT öncesi tanı anında klinik olarak tümör negatif aksilla (cN0) olan hastalarda, SLNB prosedürünün NAKT öncesi mi? veya sonrası mı? yapılması konusunda optimum zamanlama için uzman görüşü netlik kazanmamış durumdadır. Preoperatif NAKT öncesi aksiller evreleme için SLNB prosedürünün, ek cerrahi girişim gerektirmesi, yara iyileşme süreci ve tedaviye başlamayı geciktirmesi nedeniyle, bir anlamda zaman kaybı yaratabileceği vurgulanmaktadır (16). Tek merkezli MD Anderson kanser merkezinin retrospektif çalışmasında, cN0 olan 3171 hastaya NAKT öncesi, 575 hastaya NAKT sonrası SLNB yapılmış ve SLN saptama ve YNO'larında istatistik olarak fark bulunmadığı bildirilmiştir (sırasıyla SLN saptama %99 ve %97, YNO 4 ve %6) (40).

Prospektif çok merkezli GANEA çalışmasında, tanıda cN0 olan NAKT alan 130 hastada tedavi sonrası SLNB ile SLN saptama oranı %95 ve YNO ise %9 bulunmuştur (41). Hasta sayısı 5000'in üzerinde olan çalışmaları kapsayan metaanalizlerde de, başlangıçta cN0 hastalarda NAKT sonrası SLNB ile SLN saptama oranı %90-96, YNO %6-8 bulunmuş ve tedavi planı açısından SLNB'nin güvenilir bir teknik olduğu belirtilmiştir (42,43). Güncel durumda SLNB'nin, tanı anında cN0 olan ve NAKT sonrası klinik-radyolojik olarak progresyon bulgusu olmayan hastalarda, NAKT öncesi veya sonrası yapılabileceği yönündedir (17).

SLNB zamanlamasının, meme kanseri moleküler profilinin göz önünde bulundurulması yapılması

görüşünü destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada NAKT sonrası primer tümör ve aksiller lenf nodu için moleküler profilin patolojik yanıt ile ilişkili olduğu, HER-2 pozitif ve tripl negatif (TN) grupta, hormon reseptör pozitif (HR+) ve HER-2 negatif gruba oranla tam patolojik yanıtın (pCR) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, cN0, HR+ ve HER-2 negatif grupta SLNB NAKT öncesi, TN ve HER-2 pozitif grupta ise, ALND morbiditesinden kaçınmak için NAKT sonrası uygulanmasının daha uygun olabileceği savunulmuştur (44).

GANEA çalışmasında, tanı anında klinik olarak pozitif aksilla (cN+) ve NAKT alan hasta grubunda SLNB sonuçları ile ALND sonuçları verifiye edildiğinde SLN tespiti %81,5, YNO %15 bulunmuştur (41). SENTINA çalışmasında ise tanı anında cN0 ve cN+ olan toplam 592 hastada, SLN saptama oranı %80 ve genel YNO %14 bulunmuştur. Ancak, SLN sayısı 3 ve üzeri tespit edilenlerde YNO %7'ye düşmüş, sadece 1 SLN tespitinde ise %24'e yükselmiştir (45). İsveç grubunun son yıllarda yayınladığı çok merkezli prospektif çalışmasında, tanıda biyopsi ile ispatlanmış lenf metastazlı ve NAKT almış 195 hastada, NAKT sonrası SLNB için genel YNO %14 bulurken, iki ve daha fazla SLN çıkarılan grupta %4 bulmuşlardır (46).

NAKT alan ve başlangıçta cN+ olan hasta grubunda SLNB'nin YNO'nı azaltmak amacı ile biopsili metastatik lenf nodu içerisine klip yerleştirilmesini (I-125 kaynağı gibi) içeren hedeflenmiş lenf nodu diseksiyonu ile bu iki yöntemin kombine kullanılmasını öneren çalışmalarda, SLN ile klipli lenf nodunun her zaman aynı nod olmayabileceği gösterilmiştir (47,48). Caudle ve ark. (47) yaptıkları çalışmada, cN+ olan meme kanseri hastalarında NAKT sonrası, tek başına SLNB için YNO %10,1 iken, SLN olarak görünmeyen kliplenmiş lenf nodunun da çıkarılması ile YNO'nun %1,4'e düşmüştür. ACOSOG Z1071 çalışmasında Boughey ve ark. (48) tarafından da, SLN cerrahisi esnasında kliplenmiş lenf nodunun çıkarılması ile YNO'nun azaltıldığı ve SLNB düşünülüyor ise mutlaka iki yöntemin birlikte yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) güncel kılavuzunda, başlangıçta biyopsi ile doğrulanmış cN+, SLNB'nin YNO'nunu düzeltmek ve daha güvenli olması açısından, NAKT sonrası cN0 olan seçilmiş hasta grubunda; dual işaretleyici kullanarak (radyonüklit ve mavi boya) SLNB çalışması yapılması, 2'den fazla SLN çıkarılması ve beraberinde NAK öncesi klipli veya işaretlenen biyopsili lenf nodun çıkarılması koşulu ile NAKT sonrası SLNB düşünülebilir şeklinde öneri sunulmaktadır (öneri düzeyi kategori 2B) (18). Bu uygulamada cerrahin öğrenme

eğrisi ve tecrübe de önem kazanmaktadır (17). Bununla birlikte, bu hastalarda uzun dönem hastalık gidişi ile ilgili sorular henüz cevaplanmamış durumdadır.

Büyük Tümör, Lokal İleri Meme Kanseri ve SLNB

Güncel ASCO ve EANM-SNMMI kılavuzlarında (16,17) lokal ileri ya da enflamatuvar meme kanserinde SLNB önerilmemektedir. Bununla birlikte, bazı randomize olmayan çalışmalarda, cNOT3 tümörlerde SLNB uygun olacağı savunulmuştur ve bazı meme merkezlerinde bu hasta grubunda SLNB tercih edilebilmektedir (49). Enflamatuvar olmayan lokal ileri meme kanserinde, NAKT sonrası klinik ve radyolojik iyi yanıtı hastalarda SLNB, NAKT ve SLNB bölümünde yukarıda anlatıldığı üzere, NCCN kılavuzunda seçilmiş hastalarda ve belirlenen kriterlerde yapılabileceği şeklinde önerilmektedir (18).

Göğüs duvarı ve deri tutulumu olan (T4a-c) ve/veya enflamatuvar meme kanserinde (T4d) klinik yanıt olsa dahi, dermal ya da parankimal lenfatiklerin parsiyel obstrüksiyonu hipotezi ile fonksiyonel anormal subdermal lenfatik drenaj nedeniyle, YNO artacağı için SLNB önerilmemektedir (17).

Geçirilmiş Cerrahi ve SLNB

Rekürren meme kanseri ve daha önce aksiller cerrahi geçirmiş hastalarda, tekrar SLNB konusunda az sayıda randomize olmayan çalışma vardır. Bununla birlikte, geçirilmiş cerrahi işlem sonrası SLN saptama oranlarının düşük, YNO nispeten yüksek ve aberran lenfatik yollarının olabileceği bilinmektedir. Sistemik bir derleme ve meta-analizde, daha önce aksiller cerrahi geçirmiş (SLNB veya ALND) ve lokal rekürrens görülen 692 hastada, SLNB ile intraoperatif SLN saptama ortalama oranı %65 bulunmuş ve ALND yapılanlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (50). Retrospektif SNARB çalışmasında da 515 hasta için SLN saptama oranı %54 ve SLN pozitifliği %8,9 bulunmuştur (51). Çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, aksiller cerrahi geçirmiş hastalarda, rekürrenste teknik olarak uygunsa, tekrar SLNB'nin uygulanabileceği kılavuzlarda bildirilmektedir (17,18). Hastanın, rekürren hastalıkta SLNB ile SLN saptanamazsa, ALND yapılabileceği konusunda bilgilendirilmesi önerilmektedir.

Kozmetik nedenlerle meme cerrahisi geçirmiş hastalarda, SLNB uygun olduğunu gösteren randomize çalışmalar olmamakla birlikte, lenfatik drenaj paterninin değişebileceği ve YNO artabileceği göz önünde bulundurularak, SLNB yapılabileceği belirtilmektedir.

Daha önce cerrahi geçirmiş hasta grubunda preoperatif lenfosintigrafi drenajı göstermede önemlidir ve önerilmektedir (33,52).

İnternal Mamarial Lenf Nodu (İMLN) Değerlendirmesi

SLNB'de aksilla dışı drenajın; primer tümörün boyutu, lokalizasyonu, radyofarmasötüğün cinsi, volümü ve enjeksiyon tekniği (özellikle derin parankimal enjeksiyon) ile ilişkili olarak, %43 oranına kadar görülebileceği bildirilmiştir (53,54). İMLN ise yaklaşık %20 SLNB prosedüründe lenfosintigrafik olarak gözlenebilmektedir (55). Ancak cerrahi komplikasyonları nedeniyle, rutin olarak İMLN diseksiyonu yapılmamaktadır. Yapılmış çalışmalarda, İMLN biyopsisi sonucu yaklaşık %20 metastaz saptandığı ve bunların %8-10'unda aksiller metastaz olmadığı bildirilmiştir (55,56). İMLN metastazı iç kadran tümörleri ve >2 cm tümörlerde daha sık olup, kötü prognoz ile ilişkilidir (57). İMLN biyopsisi rutinde uygulanmamakta olup, manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve PET/BT gibi moleküler görüntüleme yöntemleri ile kesin tanı olmamakla birlikte, tespiti yapılabilir. Metastaz tespit edildiğinde radyoterapi (RT) ya da adjuvan sistemik tedavi kararı alınabilir.

Meme kanserli hastalarda %1-28 oranında intramamarian lenf nodu görüldüğü, çoğunluğu olgu raporlarında bildirilmiş olup, metastaz tespit edildiğinde evreleme ve prognoz açısından, aksiller metastaz gibi tedavi edilmektedir (58).

Adjuvan Tedavinin Değişmeyeceği Yaşlı Hastalar ve SLNB

Aksiller durumun bilinmesi, adjuvan tedaviyi değiştirmeyecek yaşlı olgularda SLNB önerilmeyebilir. Örneğin; 70 yaş üstü, T1, östrojen reseptör pozitif ve cN0 hastada, lumpektomi, hormonterapi (tamoksifen), gerekirse RT tedavi planı ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalımın mükemmel olacağı savunulmaktadır (59). Yaşlı hastalarda SLNB kararı multidisipliner yaklaşım gerektirir.

VI. SLNB Önerilmeyen Durumlar

Klinik olarak pozitif ve biyopsi ile doğrulanmış aksiller lenf nodu metastazı olan hastalarda, SLNB yerine ALND önerilir.

T4a-c ve enflamatuvar meme kanserinde (T4d) SLNB önerilmez (16,33).

VII. Kalifikasyon ve Sorumluluklar

SLN çalışmaları sadece konu üzerinde eğitimi ve deneyimi olan cerrah ve nükleer tıp hekimleri tarafınca uygulanmalıdır (60). Günümüzde halen cerrahlar ve nükleer tıp uzmanlarına bu çalışmayı yapabilmeleri açısından, özgül eğitim ve ideal süre bilimsel olarak

belirlenmiş olmamakla birlikte, deneyimin artması ile işlemin başarısının da arttığı kabul edilmektedir. SLNB uygulaması için önerilen, her bir cerrahın eğitim ve deneyim açısından en az 30 uygulama yapmasıdır (61,62,63). Cerrahın 20 ve üzeri SLNB uygulaması ile YNO'nun %9 oranından %1,9 oranına gerilediği bildirilmiştir (64).

VIII. Uygulama

SLN çalışması; radyofarmasötik ve/veya mavi/florosan boya kombine enjeksiyonu, operasyon öncesi sintigrafik görüntüleme, intraoperatif gama prob kullanımı takibinde tespit edilen SLN'nin cerrahi olarak çıkarılması ve en son patolojik olarak değerlendirilmesi aşamalarını içermektedir (16). LS, operasyon günü en az 2-3 saat öncesinde veya operasyon öncesi gün (tercihen öğle sonrası) uygulanabilir. LS'nin operasyon günü veya bir gün öncesinde uygulanmasının SLN tespitinde-SLNB uygulaması başarısında klinik olarak farklılık bildirilmemiştir (65,66).

Hasta Hazırlığı

LS-SLN çalışmasında özel hasta hazırlığına gerek yoktur. İşlem öncesi hastadan uygulama alanı üzerindeki kıyafet ve takılarını çıkarması istenir. Enjeksiyon öncesi anamnez alınmalı, hastaya ait önceki radyolojik görüntülemeler (US, mamografi) incelenmeli ve fizik (meme) muayenesi yapılmalı, enjeksiyon tekniği kararı açısından tek odaklı veya multifokal/multisentrik tümör bilgisi edinilmelidir. Muayene sırasında geçirilmiş önceki cerrahi girişim veya eksizyonel biyopsi sorgulanmalıdır. Radyasyon güvenliği açısından hastanın emzirme veya gebelik varlığı sorgulanmalıdır. İşleme başlamadan önce hastaya yapılacaklar hakkında bilgi verilmeli ve rızası alınmalıdır.

Radyofarmasötikler

Meme LS-SLN çalışmasında genel olarak Tc-99m perteknetat işaretli ajanlar kullanılmaktadır. Ülkemizde, birçok Avrupa ülkesinde de olduğu gibi Tc-99m nanokolloid albümin en sık olarak kullanılan radyofarmasötiktir. Radyofarmasötüğün hazırlanma aşamasında üretici firmanın kataloğunda belirttiği şartların göz önünde bulundurulması, optimum işaretlenme açısından önemlidir. Kolloid radyofarmasötikler hazırlandıktan sonra zaman içinde çökebileceğinden, enjektöre çekmeden önce, homojen dağılım açısından, vial hafifçe alt üst edilmelidir. Tc-99m nanokolloid albumin dışında, Tc-99m sülfür kolloid

(Amerika BD), Tc-99m renyum sülfid, Tc-99m antimon trisülfid (Avusturalya-Kanada) kullanılan koloidal radyofarmasötiklerdir (67). Ayrıca dekstran bazlı Tc-99m tilmanocept de kullanıma girmiştir (Tablo 2) (68).

LS-SLN çalışması için kullanılan ideal radyofarmasötüğün SLN için selektif olması ve dedekte edilebilmesi için yeterli düzeyde aktivite akümüasyonunun olması gerekir. Özellikle enjeksiyon alanına yakın mesafedeki SLN'nun kolay tespit edilebilmesi açısından enjeksiyon alanından hızlı temizlenmesi, sintigrafik olarak görüntülenebilme ve operasyon sırasında gama prob ile tespit edilebilmesi açısından da SLN tutulumunun yeterli sürede devam etmesi gereklidir. Enjekte edilen radyofarmasötik lenfatik kanallarca drene olup, SLN'de makrofajlar tarafından fagosite edilir veya partikül boyutuna bağlı olarak akümüle olur. Radyoaktif maddenin lenfatik kanallar aracılığıyla lenfatik dokuya transferi öncelikle kolloid partikül boyutuna bağlıdır. Partikül boyutu, lenfatik kanala geçebilmesi için yeterince küçük olmalı, ancak interstisyel alandan venöz dolaşıma geçmemesi için de çok küçük olmamalıdır. LS için kabul edilen en uygun kolloid partikül boyutu yaklaşık 50-70 nm olsa da 10-100 nm aralık önerilmektedir (67,69,70,71,72).

Partikül boyutu görüntüleme zamanı ile de ilişkilidir. Küçük partiküllü kolloidler hızlı drene olup, enjeksiyon alanından temizlenirken, büyük partiküllü kolloidler daha yavaş drene olup, enjeksiyon alanında daha uzun süre akümüle olabilirler. Genel kabul gören görüş, kolloidin hızlı lenfatik drenaj ile SLN'unda en uygun süreli retansiyon arasında dengede olmasıdır (23,68,73). LS'de SLN, genel olarak enjeksiyonu takiben yaklaşık 1-2 saat içerisinde görüntülenebilmektedir. Hasta enjeksiyon sonrasında 2 ila 30 saat sürecinde operasyona alınabilir (11,16).

Tc-99m antimon trisülfid Avusturalya ve Kanada'da sıklıkla kullanılan ajan olup, partikül boyutu 3-30

nm aralığındadır. Avrupa'da sıklıkla kullanılan, Tc-99m nanokoloid albumin partikül boyutu 5-100 nm aralığındadır. ABD'de kullanılan Tc-99m sülfür kolloid en büyük partikül boyutlu (15-5000 nm aralık ve ortalama 305-340 nm) koloidal ajan olup, genellikle 0,22 µm membran filtresi ile partikül boyutu küçültülerek kullanılır (16).

Yakın zamanda ABD'de onay alarak kullanıma giren Tc-99m tilmanocept [mannoz dietiltriamin penta asetat (DTPA) dekstran] partikül boyutundan (molekül boyutu 7 nm) bağımsız olarak reseptör bağımlı bir ajandır. Tilmanocept lenf nodundaki dentritik hücrelerde makrofaj yüzeyindeki dekstran-mannoz reseptörüne (CD206) bağlanır (68,74). Yaygın olarak kullanıma henüz girmemiş olsa da tek ajan olarak kullanıldığında SLN tespit oranının %97,6 olduğu retrospektif bir çalışmada rapor edilmiştir (75). Tilmanocept'in partikül boyutundan bağımsız olarak SLN tespit oranının yüksek olduğu ve metaanaliz sonuçlarına göre Tc-99m nanokoloid oranla daha başarılı olduğu bildirilmiştir (76). Ancak kullanımının yaygınlaşması açısından daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Enjeksiyon Tekniği

Yüzeysel ve derin olmak üzere enjeksiyon tekniği iki ana başlık altındadır. **Yüzeysel enjeksiyon**; intradermal, subdermal, periareolar ve subareolar enjeksiyon, **derin enjeksiyon**; peritümöral ve intratümöral şeklinde uygulanan tekniklerdir. Yüzeysel ve derin enjeksiyon uygulamaları arasında LS'de ve intraoperatif SLNB çalışmalarında aksiller SLN tespiti başarı oranlarında farklılık saptanmamıştır (77). Ancak lenfatik drenaj yalnızca aksiller alana olmayıp, ekstra-aksiller (internal mammary, kontralateral aksilla) drenaj da olasılıklar dahilindedir (78,79). Sintigrafik olarak ekstra-aksiller SLN tespitinde derin enjeksiyon tekniği uygulaması yüzeysel enjeksiyona oranla daha başarılıdır (77,80). Yüzeysel ve

Tablo 2. LS/SLN çalışmasında kullanılan Tc-99m işaretli başlıca radyofarmasötiklerin özellikleri

Radyofarmasötik	Partikül Boyutu	
	Maksimum boyut	Ortalama boyut
Nanokoloid albümin (Nanocoll®)	100 nm	5-80 nm
Sülfid nanokoloid (Lymphoscint®)	80 nm	10-50 nm
Sülfür kolloid	350-5000 nm	100-220 nm (filtre edilmiş)
Renyum sülfid nanokoloid (Nanocis®)	500 nm	50-200 nm
Antimon trisülfid	80 nm	3-30 nm
Tilmanocept (Lymphoseek®)	Yaklaşık 7 nm	Yaklaşık 7 nm

derin enjeksiyon tekniklerinin kombine uygulanması SLN tespitinin başarısını artırmak ve YNO'nı azaltmak amacıyla önerilmektedir (81). Derin enjeksiyonun bir avantajı da daha geniş volüm enjeksiyon uygulanabilmesidir. Yüzeysel enjeksiyonun avantajı, işlemin kolay uygulanabilir olmasıdır. Ancak derin enjeksiyona nazaran daha ağırlı olabilir. Bu nedenle hasta konforu açısından radyofarmasötige lokal anestezi (%1 lidokain) eklenebilir (82) veya işlem öncesi zaman kısıtlaması yok ise topikal anestezi uygulanabilir. Yüzeysel enjeksiyonun avantajlarından biri de enjeksiyon uygulamasını takiben dinamik LS'de drenajın derin enjeksiyona göre daha hızlı olması ve hastanın birkaç saat içerisinde operasyona alınabilmesidir. Peritümöral/intratümöral derin enjeksiyon sonrası optimum cerrahiye gidiş ortalama süresi yaklaşık 6-8 saat olup, özellikle cerrahiden bir gün önce öğleden sonra işlemin uygulanabilmesi olanağını sağlar. Dış kadranda yerleşimli tümörlerde enjeksiyon alanı aktivitesi yakın komşuluktaki SLN tespitini zorlaştırabilir, bu tümörlerde periareolar enjeksiyon tercih edilebilir (81,83). Ayrıca multisentrik/multifokal tümör varlığında da peritümöral enjeksiyon yerine subareolar enjeksiyon tercih edilmelidir (34,36). Lumpektomi operasyonu geçmiş olan hastalarda da peri-subareolar enjeksiyon uygulanmalıdır.

Derin enjeksiyon uygulaması, palpe edilemeyen tümörlerde zor olabileceğinden hastanın radyolojik görüntülerinden faydalanabilinir veya eğer mümkünse enjeksiyon US eşliğinde uygulanabilir. Ancak derin enjeksiyonda dikkat edilmesi gereken diğer husus ise önceden eksizyonel biyopsi alanında oluşmuş seröz boşluğa veya meme protezi içerisine radyofarmasötik enjekte etmemektir. Ayrıca meme tümörü veya insizyon skarı lokalizasyonlarına göre, olası süperpozisyonları (medialde internal mamari, lateralde aksiller SLN ile) önlemek ve güvenli uygulama açısından, peritümöral-derin enjeksiyonu tümör iç kadranda ise lateral kesiminden, dış kadranda ise medial kesiminden yapmak daha uygundur. Derin ve/veya yüzeysel enjeksiyon uygulamalarında, enfekte/enflamasyon ve skar dokusu olan alanlara enjeksiyon yapılmamasına ve uygulama sırasında hasta cildi, üzerindeki çarşaf-kıyafetleri ve teknik ekipmanlarda (hasta yatağı, kolimatör) radyofarmasötik kontaminasyonu olmamasına dikkat edilmelidir. Enjeksiyon sonrası drenajı hızlandırma amaçlı enjeksiyon yapılan alana hafif masaj uygulanabilir (84).

Literatürde radyofarmasötik total dozu 3,7-150 MBq aralığında bildirilmiştir (65,85). LS-SLN çalışması operasyon günü yapılıyorsa genellikle önerilen total doz 5-30 MBq (obez hastalarda 15-55 MBq artırılabilir).

Eğer operasyondan bir gün öncesi öğleden sonra işlem yapılacak ise total doz artırılmalıdır (150 MBq'e kadar artırılabilir). Yüzeysel enjeksiyonlar 2-4 kadrana 0,05-0,5 mL volümde, derin enjeksiyonda ise tek uygulama daha geniş volümde (0,5-1 mL) 25 G tüberkülin iğne kullanılarak yapılır.

Görüntüleme

LS, SLN tespit oranını artırır. LS, lenfatik akım yolağını, bazen birden fazla yolları gösterdiğinden varyatif lenfatik akım varlığını, aksiller ve ekstra-aksiller özellikle prognostik önemi olan internal mamari lenf nodları hatta intra mamari, interpektoral, infraklavikular lenf nodları tespitini sağlar (86,87,88). Görüntüleme ile hastalarda %20'ye varan oranda birden fazla SLN tespit edilebilmektedir (89).

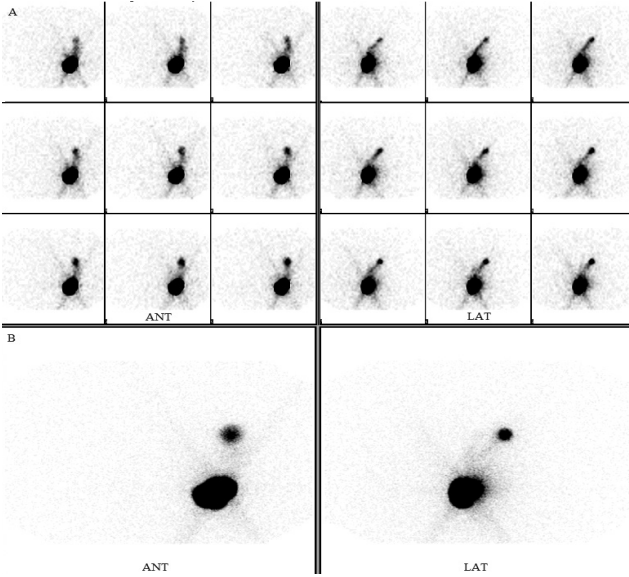
Tek/iki dedektörlü gama kamera, paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (ultra yüksek rezolüsyon da olabilir) kolimatör görüntüleme kullanılır. Gerektiğinde SPECT veya SPECT/BT yapılabilir. Yüz kırk keV fotopikte %15 (± 5) aralıklı enerji penceresi kullanılır. Gamma kameraların periyodik kalite kontrollerinin yapılmış ve kaydedilmiş olması gereklidir.

Hastaya kamera yatağında sırt üstü kolları yukarıda (operasyon yatış pozisyonu) olacak şekilde pozisyon aldırılır. Radyokolloid enjeksiyonu sonrası önerilen yöntem öncelikle dinamik ve ardından statik-planar görüntüler alınmasıdır.

Dinamik görüntüleme, SLN lokalizasyonu tespiti için faydalıdır (16). Anterior, 45° anterior oblik ve lateral planlarda en az iki plan olmak üzere 64x64 veya tercihe bağlı 128x128 matrikste, 30 sn-1 dk/frame, toplam 10-15 dk süre ile görüntüler alınabilir. Görüntüleme için kolimatörler hastaya mümkün olduğunca yaklaştırılmalıdır (Şekil 1).

Planar görüntüler, 3-5 dk süreyle, enjeksiyon sonrası 15-30. dk, 1. saat, 2-4. saatlerde alınır, gerektiğinde 24 saat sonrasında da geç planar görüntü alınabilir (Şekil 1). Geç görüntülemenin SLN görüntülenmesine katkısı olabilir. Ancak geç görüntülemenin SLN gösterilmesine önemli katkısı olmadığı ve SLN dışı lenf nodlarının da görüntülenebileceğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (90).

Planar görüntüleme, tercihen 256x256 matrikste (2 mm piksel, zoom 1) veya 128x128 matrikste (2 mm piksel, zoom 2) yapılır. Planar görüntüleme sırasında vücut konturlama olanağı sağlayan Co-57 veya Tc-99m düzlemsel kaynak yerleştirilebilir veya konturlama için Co-57 veya Tc-99m noktasal kaynak



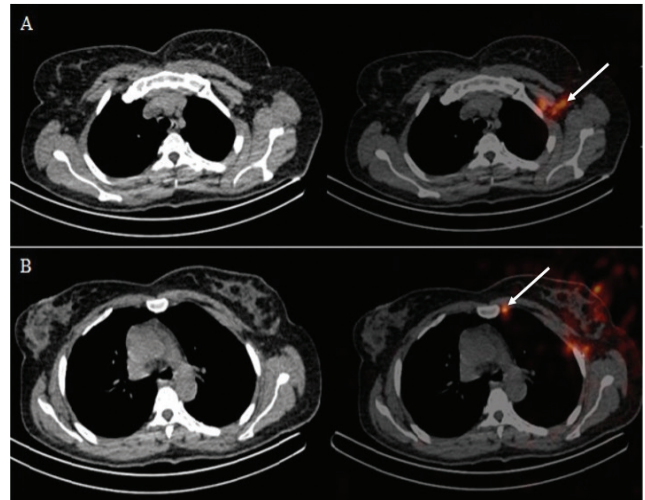
Şekil 1. Kırk bir yaşında sol meme invaziv duktal karsinom tanılı kadın hasta, operasyon öncesi LS-SLN çalışmasında dinamik (A) anterior ve lateral ve 15. dk'da alınan statik (B) anterior ve lateral projeksiyonlarda; sol aksillaya lenfatik drenaj yolu ve tek odakta SLN ile uyumlu fokal aktivite tutulumu izlenmektedir. Operasyonda SLNB ile 3 adet aksiller lenf nodu eksize edildi. Frozen incelemesinde SLN negatif değerlendirilirken, operasyon sonrası doku takibi incelemesinde 1 adet lenf nodunda mikrometastaz (1,5 mm) saptandı

LS: Lenfosintigrafi, SLN: Sentinel lenf nodu, SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

kullanılabilir. Ayrıca, operasyon sırasında cerrahın işini kolaylaştırmak amacıyla, zor silinen bir deri kalemi ile deri üzerinde işaretleme de kullanılabilir. Deri üzerinden SLN işaretlenmesi cerraha insizyon yeri belirleme ve cerrahi plan açısından önemli ipucu sağlar. İşaretleme SLN'nun tam hizası üzerinden, doğrudan cilde (çamaşır ve/veya pamuk/gazlı bez üzerinden değil) yapılmalıdır. Özellikle SPECT/BT yapılamayan durumlarda, SLN derinliği hakkında cerraha daha fazla fikir verebilmek için işaretleme en az iki planda (hem anteriordan hem de lateral projeksiyondan) yapılmalı ve iki işaretin hasta vücudundaki izdüşümü SLN'nu lokalize edecek şekilde işaretleme gerçekleştirilmelidir. Konulan tüm işaretlerin neyi temsil ettiği cerrahi ekiple ayrıntılı olarak paylaşılmalı ve anlaşılmayan bir husus kalmamalıdır. İşaretleme mümkün olduğunca cerrahi pozisyon verilerek yapılmalı, işaretlemede hasta pozisyonu (eller baş üstüne kavuşturulmuş, kollar yanlarda vb.) mutlaka cerrahi ekibe bildirilmelidir. Birden fazla nod görüntülendiğinde en yoğun tutulum gözlenen deri üzerine işaretlenip, diğerleri raporda belirtilebilir.

Gelişen teknolojik imkanlar dahilinde SLN haritalamada, tanısal doğruluğu artırmak amacı ile SPECT veya SPECT/BT görüntüleme kullanılabilir (91). SPECT veya SPECT/BT planar lenfosintigrafisinin yerini alabilecek modalite olmaktan ziyade opsiyonel/alternatif bir yöntemdir. SPECT/BT görüntüleme ile özellikle olağan dışı lenfatik drenaj (internal mammary, intramammary, karşı aksilla vs.) varlığında SLN'nun anatomik olarak lokalize edilmesi mümkün olur (Şekil 2). Ayrıca planar görüntüleme ile SLN görüntülenemediği durumlarda, obez hastalarda veya planar görüntülerin değerlendirilmesinin zor olduğu durumlarda (kontaminasyon şüphesi, enjeksiyon alanı yakınında SLN) kullanılabilir (92,93,94). SPECT/BT üç boyutlu görüntülemesi ile planar görüntüleme oranla daha iyi kontrast ve uzaysal rezolüsyona sahiptir. Üç boyutlu bilgi operasyon sırasında biyopsi eksizyonunu değerlendirmede yardımcı olabilir (95).

SPECT görüntüleme için çift dedektörlü, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (veya ultra yüksek rezolüsyonlu) kolimatörlü kamera sistemi kullanılır. Görüntüleme



Şekil 2. Kırk yedi yaşında sol meme invaziv duktal karsinom tanılı kadın hastanın, operasyon öncesi LS planar görüntülerinde izlenen SLN'larının lokalizasyonunu belirlemek amacıyla yapılan SPECT/BT incelemesine ait BT ve füzyon kesitleri. (A) sol aksilla ve retropektoral (ok); (B) sol aksilla, internal mammary (ok) SLN'larında fokal aktivite tutulumları izlenmektedir. Operasyonda SLN örnekleme amacıyla aksiller 5 adet lenf nodu eksize edildi. Frozen incelemesinde 1 adet lenf nodu metastatik, 4 adet lenf nodu reaktif izlenirken, operasyon sonrası doku takibi incelemesinde 1 adet lenf nodunda daha mikrometastaz (0,3 mm) saptandı. SLN pozitifliği nedeniyle yapılan ALND'da toplam 19 adet lenf nodu, histopatolojik incelemede 2 metastatik, 2 mikrometastatik ve 15 reaktif lenf nodu olarak değerlendirildi

128x128 matrikste, 3° açılarla 360° tamamlanarak 20-25 sn'lik frameler alınarak yapılır. Anatomik bilgi sağlanması ve atenüasyon düzeltilmesi amacıyla BT, genellikle düşük doz ve kontrast ajan kullanmaksızın uygulanır.

Değerlendirme ve Raporlama

Raporda hasta ismi, yaşı, tanısı, tümör lokalizasyonu, kullanılan radyofarmasötik, dozu ile birlikte, enjeksiyon uygulama tekniği yer almalıdır. Ayrıca rapor görüntüleme protokolu (dinamik görüntüleme, planar görüntü projeksiyonları, geç görüntüleme, SPECT veya SPECT/BT çalışması) hakkında bilgi içermelidir. İşlemin uygulanması sırasında rutin dışında gelişen aksaklık veya hatalar varsa raporda açıklanmalıdır.

SLN genellikle LS ile görüntülenebilir. Dinamik görüntüde lenfatik akım yolu izlenip izlenmediği, SLN'nun görüntülediği lokalizasyon, lenf nodu sayısı ve tutulum paterni raporda belirtilmelidir. SPECT veya SPECT/BT incelemesi yapılmış ise rapora bu incelemeler ile edinilen anatomik ve ilave bilgiler eklenmelidir.

SLN'nun gösterildiği basılı film/dijital kopya rapor ile birlikte mümkün ise hasta veya yakınlarına operasyona gitmeden önce verilmelidir. Cerrah ile gerektiğinde irtibata geçilmeli, SLN lokalizasyonu veya sayısı hakkında kritik bilgi aktarımı yapılmalıdır.

Görüntülemeye Yanlış Pozitif Yorumlama Nedenleri

- Enjeksiyona bağlı deri kontaminasyonu yanlışlıkla SLN olarak yorumlanabilir. Kontaminasyonlar çoğunlukla daha aktif izlenir, ancak özellikle sadece planar ve tek projeksiyondan görüntüleme yapılmış ise yalancı pozitifliğe neden olabilirler. SPECT veya SPECT/BT görüntüleme ile kolaylıkla ayırt edilebilir (95).

-Eğer dinamik veya erken statik görüntüler alınmadı ise ikinci-sıra lenf nodları yanlışlıkla SLN olarak yorumlanabilir.

- Lenfanjiyomlar ve lenfatik göllenmeler yanlışlıkla SLN olarak algılanabilir.

- Daha önce başka bir sintigrafik işlem yapılmış ise önceki işleme ait kalıntı radyoaktivite yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Ayrıntılı hasta anamnezi alınması oldukça önemlidir.

Görüntülemeye Yanlış Negatif Yorumlama Nedenleri

- Özellikle dış kadranda yerleşimli tümörlerde SLN, tümöre yakın yerleşiminden dolayı dinamik ve planar

görüntülerde izlenemeyebilir. SPECT veya SPECT/BT ile bu sorun aşılabılır.

- Bazen SLN'a çok düşük miktarda radyokolloid ulaşabilir. Enjeksiyon alanındaki yoğun aktivite SLN aktivitesini maskeleyebilir. Bu gibi durumlarda geç görüntüleme faydalı olabilir.

- Eksizyonel biyopsi alanında oluşmuş seröz boşluğa veya meme protezi içerisine radyofarmasötik enjekte edilmesi halinde lenfatiklere radyokolloid drenajı engellenebilir ve SLN saptanamaz.

- Genellikle ileri yaşta lenfatik akım gecikmesine bağlı olarak SLN görüntülenme süresi uzayabilir. Enjeksiyon bölgesine hafif masaj uygulanması drenajı hızlandırır. Bu gibi durumlarda da geç görüntüleme faydalı olabilir.

- Tek bir projeksiyondan sadece planar görüntüleme yapılması durumunda da işlem yanlış negatif olarak değerlendirilebilir. Bu sorunu aşmak adına en az iki planda görüntü alınması, SLN gözlenmemesi durumunda geç görüntülemelerle takip işleme devam edilemesi ve uygun zamanlama ile geç görüntüleme gereğine karşı cerrahi ekiple koordine olunması yararlı olacaktır.

İntraoperatif Uygulamalar

Mavi Boya

SLNB uygulamasında radyofarmasötik ile kombine mavi boya kullanımı en çok tercih edilen yöntemdir. SLN tespitinde tek başına uygulandığında da başarılı olduğu gösterilmiştir (61). Mavi boyanın radyokolloid ile kombine uygulanmasının SLN tespitinde tamamlayıcı olduğu ve YNO'nı azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (20,96). Prospektif çok merkezli 1953 meme kanseri hastasının dahil edildiği AMAROS çalışmasında, radyokolloid ve mavi boyanın kombine kullanımı ile SLN saptama hızını %97 bulmuşlar ve her iki yöntemin kombine kullanılmasını önermişlerdir (97). Kombine yöntem özellikle, cerrahın tecrübesi sınırlı ise, obez hastada, NAKT sonrası SLNB yapılması durumunda ve her iki yöntem tek başına SLN saptamada yetersiz kaldığı durumlarda avantajlıdır. Ekstra-aksiller lenf nodlarının değerlendirilememesi ise mavi boya uygulamasının bir dezavantajıdır (98).

Sıklıkla kullanılan mavi boyalar; patent mavi V, isosulfan mavi ve metilen mavidir. 3-5 mL mavi boya (%1 isosulfan veya dilue metilen mavi boya) tümör periferine direk tümör içerisine biyopsi sonrası oluşan seroma kavitesine girmeden enjekte edilir. Beş-15 dk arasında SLN boyanır. Dikkatli olunması gereken bir durum da mavi boyalara karşı %0,7-1,1 oranında gelişebilecek anafilaktik şoka kadar varan hipersensitivite

reaksiyonlarıdır (20,99). Mavi boya puls oksimetre okumasında parazite yol açabilir. Gebelerde mavi boya kullanılması kontrendikedir (32).

SLNB uygulamasında radyokolloide alternatif yeni gelişmekte olan ajanlar da bulunmaktadır. İndosiyanın yeşili, floresan görüntüleme sistemi olup, SLN tespitinde radyokolloid ile benzer başarı oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (100).

Superparamanyetik demir oksid, intradermal veya subareolar enjeksiyon sonrası el manyetometre kullanılarak SLN tespit edilmesine imkan sağlayan ajan olup, SLN tespit oranı %96,8, yanlış negatiflik ise %10,9 olarak bildirilmiştir (101).

Mikrobalon kontrast, sülfür hekzaflorid gazı bazı ajan olup, periareolar intradermal enjeksiyon sonrası ultrasonografik olarak SLN'nun tespit edilmesini sağlar. SLN tespitinde %61-89 duyarlılık ve %6,6-39 YNO bildirilmiştir (102).

Intraoperatif Gama Prob

Operasyon öncesi sintigrafik görüntülemenin ardından intraoperatif gama prob kullanımı SLN tespitinde oldukça etkindir. Gama prob kullanımı ilk olarak Krag ve ark. (2) tarafından, malign melanom ve ardından meme kanseri hastaları için tanımlanmıştır. Operasyon öncesi LS'de SLN görüntülenemediği durumlarda gama prob yardımıyla SLN tespit edilebilir. Gama prob ile LS'de gösterilebilenden daha fazla sayıda lenf nodu tespit edilebilir (103).

Ameliyat öncesi ve sırasında, cerrah ve nükleer tıp hekimi koordinasyon içinde olmalıdır. Gerektiğinde nükleer tıp hekiminin operasyonda gama prob uygulamasına eşlik etmesi başarıyı artırabilir. Gama prob operasyon sırasında steril kılıf içerisine alınmalı ve sabitlenmelidir. Sayım alınırken prob deri üzerinde mümkün olan yakın mesafede ve doğrusal olarak tutulmalıdır. En yüksek sayım alınan noktadan biyopsi için insizyon yapılır. Biyopsi ile çıkarılan lenf nodu/nodlarının SLN olduğundan emin olmak için operasyon alanından uzak mesafede çıkarılan dokunun ve insizyon alanının sayımları prob doğrultusuna dikkat edilerek tekrar alınmalıdır. İnsizyon alanının rezidü aktivitesi en yüksek tutulumlu eksize edilmiş olan lenf nodu sayımının %10'nun altında olmalıdır (104). Ortalama 2-3 adet lenf nodu eksize edilmelidir (63). SLNB ile 4-5 lenf nodundan fazla sayıda eksize olmanın kazanç sağlamadığı gösterilmiştir (105,106). SPECT/BT ile aktif lenf nodu sayısı hakkında operasyon öncesi her ne kadar bilgi sahibi olunabilir de günlük pratikte tüm hastalara SPECT/BT alınması

pek mümkün olmamaktadır. Derin yerleşimli SLN'ları atenüasyon ve enjeksiyon alanı aktivitesine yakın oluşu (özellikle üst-dış kadran yerleşimli tümörler) nedeniyle prob ile tespit edilemeyebilir. Böyle durumlarda daha küçük çaplı prob kullanılması çözüm olabilir (107). SPECT/BT incelemesi dışında, gelecekte kullanımı belki yaygınlaşacak yeni teknolojik modaliteler ile portabl gamma kamera, intraoperatif kullanım sağlanan mobil SPECT gibi SLN tespiti daha da kolaylaşarak başarı oranı artacaktır (108).

Histopatolojik Değerlendirme

SLN'nun değerlendirilmesinde histopatolojik inceleme "altın standart"dır. Kesitsel inspeksiyon-palpasyon, sitoloji, sitokeratin boyama, smear ve frozen kesitsel inceleme histopatolojik inceleme yöntemleridir (109,110). Her merkezin çalışma prensibinde farklılıklar mevcut olsa da YNO'nı azaltma amacıyla sitokeratin boyama ile birlikte frozen incelemesinin yapılması SLN değerlendirilmesinde önerilmektedir (111). Histopatoloji dışında; revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) SLN değerlendirilmesinde kullanılabilecek moleküler yöntemdir (112). Benign epitelyal inklüzyon nedeni yanlış pozitif sonuçlar bu yöntemin önemli limitasyonudur (113). Başka bir yeni moleküler yöntem ise tek basamak nükleik asit amplifikasyonu (one-step nucleic acid amplification-OSNA) olup, bazı merkezlerde kullanıma girmiştir (114).

SLN Görüntülenememesi

Meme kanserli hastaların SLN çalışmasında yaklaşık %90 oranında LS'de SLN görüntülenir. LS'de görüntülenmeyen SLN büyük oranda operasyonda gama prob kullanımı veya birlikte mavi boya enjeksiyon uygulaması ile tespit edilebilmektedir. Hastaların %1-2'sinde operasyonda da SLN tespit edilememektedir. Bu durum obezite, ileri yaş, tümör yerleşim alanı (üst-dış kadran) ve LS'de görüntülenememiş olması ile ilişkili olabilir (115). Bazen ek radyokolloid enjeksiyonu ile bu sorun giderilebilir. SLN'nun LS'de görüntülenememesi veya SLNB yanlış negatifliğinin nedeninin birkaç açıklaması olabilir. SLNB sırasında tümör hücreleri yalnızca afferent lenfatik damarda bulunuyor olabilir veya tümör hücreleri SLN'nu atlayarak bir sonraki istasyona konuşlanabilir. Diğer neden ise tümör hücrelerinin SLN'nu tamamen doldurması ile afferent damarda tıkanıklık oluşmasıdır (116,117). Bu bağlamda birçok çalışmada; sintigrafik olarak SLN'nun görüntülenemediği hastalarda aksiller metastaz oranının SLN görüntülenen hastalara oranla

daha yüksek olduğu, bu hastalarda mikrometastaza oranla daha fazla makrometastaz saptandığı ve multipl nodal metastaz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (118,119). Genel olarak SLN tespit edilemeyen olgularda ALND yapılması önerilmektedir (118).

IX. SLNB Patoloji Sonucuna Göre Hasta Yönetimi

SLNB Negatif:

SLNB histopatolojisinde tümör hücresi görülmez (pN0) ise ALND önerilmez (16,17,18). NSABP B-32 randomize klinik çalışmasında, erken evre meme kanserinde pozitif SLNB sonrası ALND yapılanlarla, SLNB yapıp tümüne ALND yapılan 5611 hastada, SLNB saptama başarısı %97 ve YNO %9,8 bulunmuş ve ortalama 8 yıllık takipte bölgesel kontrol, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (20,120). SLN bulunamayan meme kanserinde ALND önerilir (18).

Okkült Metastazlar:

İzole tümör hücresi [$<0,2$ mm tümör içeren, pN0(i+)] ve immünohistokimya (IH) veya moleküler testler ile saptanan okkült metastaz (pN0mol+) ve mikrometastaz (0,2 mm-2 mm, pN1mi) tespit edilen hastaları kapsamaktadır.

Bazı çalışmalarda pN0(i+) hastalığın pN(0) hastalıktan daha kötü gidişli olabileceğini ve bu hasta grubunda adjuvan KT düşünülebileceği belirtilmekle birlikte (121), SLNB için rutin IH önerilmemekte (16,17,18) olup, okkült metastazlarda erken evre meme kanserinde güncel kılavuzlarda ALND önerilmemektedir (17,18). Amerika meme cerrahları topluluğu kararına göre, neoadjuvan tedavi alan hastalarda SLNB için IH yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (122).

Makrometastaz (>2 mm):

ACOSOG Z0011 kriterlerinin tümünü içeren (123); meme koruyucu cerrahi planlanmış, adjuvan tüm meme RT uygulanacak, preoperatif KT almamış ve 1-2 adet SLN metastazı olan, erken evre meme kanserinde ALND önerilmez (17,18).

ASCO kılavuzunda, mastektomi planlanan, SLN metastazı olan erken evre meme kanserinde ALND önerilebilir olarak belirtilmiştir (17). NCCN güncel kılavuzunda ise mastektomi planlanan, başlangıçta cN0, ancak SLNB'de 1 veya 2 metastazı olan, T1-2 meme kanserinde, göğüs duvarı, supraklavikuler ve/veya internal mammarial bölgenin RT planlanması koşulu ile ALND önerilmeyebilir (18).

Üç veya daha fazla SLN metastazı olan ve/veya ekstrakapsüler yayılım izlenen hastalarda ALND önerilir.

X. Radyasyon Güvenliği-Dozimetri

SNLB uygulamasında radyoaktif kolloid ajanların kullanılması nedeniyle hasta, nükleer tıp kliniği çalışanları, ameliyathane çalışanları ve radyoaktif atıklar için gerekli olan radyasyon güvenliği önlemleri sağlanmalıdır. Standart SLN uygulamalarında, radyasyon maruziyeti mesleki grup ve halk için müsaade edilen doz limitlerinin altında kalmaktadır (16,124). Enjeksiyon alanında absorbe edilen radyasyon dozu, enjekte edilen toplam doz, enjeksiyon tekniği ve kullanılan radyofarmasötığe göre farklılıklar göstermekle birlikte 50 mGy/MBq altında kalmaktadır (125,126). Uluslararası radyasyondan korunma komitesi (ICRP) kılavuzlarında, toplum bireyi yıllık radyasyon dozunun 1 mSv, sağlık çalışanlarının ise 20 mSv altında olması gerektiği belirtilmektedir (127). Meme SLN haritalamasında hastanın maruz kaldığı efektif radyasyon dozu 0,03 mSv/MBq altındadır (16). SPECT/BT çalışmasında transmisyon kaynaklı doz 0,003 mSv, düşük doz BT'den alınan doz 2,4 mSv'dir (126,128).

Gebelik, SLN-LS çalışması için kesin kontrendike olmayıp, fetus ve uterus radyasyon maruziyeti oldukça düşüktür (16). ICRP kılavuzuna göre fetal risk açısından önemsenmeyecek fetal doz <1 mSv olmalıdır (129). 18,5 MBq enjeksiyon uygulaması sonrası maksimum fetal doz 0,013 mSv olarak hesaplanmıştır (130).

Laktasyonu devam eden hastalarda enjeksiyon sonrası en az 4 saat olmak üzere emzirmeye 24 saat ara verilmesi önerilmektedir (131).

Enjeksiyonu uygulayan nükleer tıp doktorunun en yüksek maruziyeti olan el radyasyon dozu ICRP kılavuzunda radyasyon çalışanı ekstremite doz limitlerinin çok altında kalmaktadır (132).

Ameliyathane personelinin her bir operasyonda tüm vücuda aldığı radyasyon dozu <1 μ Sv, cerrahın maruz kaldığı maksimum efektif doz ise <2 μ Sv olarak rapor edilmiştir (125,133). Gebe olan cerrahın 100 SLNB operasyon sayısına kadar maruz kalabileceği radyasyon dozu gebeler için belirlenen radyasyon dozu limitinin altında kalmaktadır (133).

Patoloji bölümü çalışanları, radyoaktif dokular ile enjeksiyon uygulamasından çok sonra karşılaştığından radyasyon dozu oldukça düşük olup, genel toplum radyasyon dozu limitlerinin altındadır (134).

Maruz kalınan dozlar oldukça düşük olduğundan SLNB prosedürü içerisinde nükleer tıp çalışanları dışında

çalışanların radyasyon dozu monitorizasyonlarına da gerek yoktur (16).

Radyoaktivite içeren materyallerin yüzey radyasyon dozu <5 µGy/sa ise taşınırken etiketlemeye gerek yoktur (135). Dolayısıyla operasyon ile çıkarılan dokuların patoloji bölümüne transferi sırasında radyoaktivite etiketine de gerek yoktur.

Radyoaktif Klinik Atıkları

Cerrahi aletler ve patoloji parçalarının radyasyon dozu doğal ortam radyasyon düzeyindedir. Ancak özellikle enjeksiyon alanı ve yakınında kullanılan gazlı bez ve diğer materyallerde ölçülebilir düzeyde radyasyon bulunabilir. Kontaminasyon miktarı genelde önemsenmeyecek düzeyde olsa da kontamine materyaller radyoaktif atık kutusuna atılabilir. Radyasyon dozu ölçümleri yapılarak bozunma periyodu süresince bekletildikten sonra atılabilir (125,136).

Kaynaklar

- World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- Krag DN. Surgical resection and radiolocalization of the SLN in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
- Giuliano AE, Kirgan D, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloid albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-368.
- International Breast Cancer Consensus Conference. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2001;193:297-302.
- Benson JR, Della Rovere GQ, Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:331-348.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2:303-308.
- Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
- Keshtgar MRS, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:57-67.
- Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-1215.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-990.
- Futamura M, Asano T, Kobayashi K, et al. Prediction of macrometastasis in axillary lymph nodes of patients with invasive breast cancer and the utility of the SUV lymph node/tumor ratio using FDG-PET/CT. *World J Surg Oncol* 2015;13:49.
- Zhang X, Wu F, Han P. The role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis of breast cancer and lymph nodes metastases and micrometastases may be limited. *Hell J Nucl Med* 2014;17:177-183.
- Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-1947.
- Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:561-564.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Breast Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2020. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumor-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1277-1284.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881-888.
- Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-319.
- Virngig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170.
- Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation

- and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119-128.
24. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
 25. Karakatsanis A, Hersi AF, Pistiolis L, et al. SentiNot Trialists Group. Effect of preoperative injection of superparamagnetic iron oxide particles on rates of sentinel lymph node dissection in women undergoing surgery for ductal carcinoma in situ (SentiNot study). *Br J Surg* 2019;106:720.
 26. Wärnberg F, Stigberg E, Obondo C, et al. Long-term outcome after retro-areolar versus peri-tumoral injection of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIO) for sentinel lymph node detection in breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1247.
 27. Arslan G, Yilmaz C, Celik L, Çubuk R, Tasalı N. Unexpected finding on mammography and mri due to accumulation of iron oxide particles used for sentinel lymph node detection. *Eur J Breast Health* 2019;15:200-202.
 28. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:475-480.
 29. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2506-2511.
 30. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78-83.
 31. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10.
 32. Cragan JD. Teratogen update: methylene blue. *Teratolog.* 1999;60:42-48.
 33. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365-1383.
 34. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-865.
 35. McMasters KM, Wong SL, Martin RC, et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001;233:676-687.
 36. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
 37. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24:3374-3380.
 38. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 109812/2023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310.
 39. Cortazar P, Kluetz PG. Neoadjuvant breast cancer therapy and drug development. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015;13:755-761.
 40. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-566.
 41. Classe J-M, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-732.
 42. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin L-W, Wong W-K, Yong W-S. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97-103.
 43. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551-563.
 44. Bi Z, Liu J, Chen P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. *Breast Cancer.* 2019;26:373-377.
 45. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-618.
 46. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Axelsson, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:103-110.
 47. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016;34:1072-1078.
 48. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting

- With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802.
49. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001;67:522-526-528.
 50. Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, Roumen RMH, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:13-20.
 51. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, et al. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB) study group *Br J Surg* 2019;106:574.
 52. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol* 2009;16:989-992.
 53. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subcutaneous injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003;237:390.
 54. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:2546.
 55. Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF, Voogd AC. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:252.
 56. Harlow S, Krag D, Weaver D, Ashikaga T. Extra-Axillary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Breast Cancer* 1999;6:159.
 57. Cody HS 3rd, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:32-37.
 58. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1330-1337.
 59. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387.
 60. Morita ET, Chang J, Leong SP. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1721-1739.
 61. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-2350.
 62. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multi-center validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
 63. Martin 2nd RC, Edwards MJ, Wong SL, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multiinstitutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000;128:139.
 64. McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node (SLN) biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann. Surg* 2001;234, 292-300.
 65. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:682-686.
 66. Dodia N, El-Sharief D, Kirwan CC. The use of isotope injections in sentinel node biopsy for breast cancer: are the 1- and 2-day protocols equally effective? *Springer Plus* 2015;4:495.
 67. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection—an overview. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S36-S42.
 68. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med* 2001;42:951-959.
 69. Bergqvist I, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983;13:9-19.
 70. Hawley AE, Davis SS, Iillum L. Targeting of colloids to lymph nodes: influence of lymphatic physiology and colloidal characteristics. *Adv Drug Deliv Rev* 1995;17:129-148.
 71. Moghimi SM, Bonnemain B. Subcutaneous and intravenous delivery of diagnostic agents to the lymphatic system: applications in lymphoscintigraphy and indirect lymphography. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;37:295-312.
 72. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF. Regarding sentinel lymph node localization in early breast cancer, *J Nucl Med* 1999;40:1403-1406.
 73. Babiera GV, Delpassand ES, Breslin TM, et al. Lymphatic drainage patterns on early versus delayed breast lymphoscintigraphy performed after injection of filtered Tc-99m sulfur colloid in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Clin Nucl Med* 2005;30:11-15.
 74. Wallace AM, Han LK, Povoski SP, et al. Comparative evaluation of [(99m)Tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials. *Ann. Surg. Oncol* 2013;20:2590-2599.
 75. Unkart JT, Wallace AM. Use of 99mTc-Tilmanocept as a Single Agent for Sentinel Lymph Node Identification in Breast Cancer: A Retrospective Pilot Study. *J Nucl Med Technol* 2017;45:181-184.
 76. Tokin CA, Cope FO, Metz WL, et al. The efficacy of Tilmanocept in sentinel lymph node mapping and identification in breast cancer patients: a comparative review and meta-analysis of the 99mTc-labeled nanocolloid human serum albumin standard of care. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:681-686.
 77. Ahmed M, Purushotham AD, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of

- radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *BJS* 2015;102:169-181.
78. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast* 2012;21 480-486.
 79. Uçmak G, Sahiner I, Demirtas S, Efetürk H, Demirel BB. Sentinel lymph node detection in contralateral axilla at initial presentation of a breast cancer patient: case report. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2015;24:90-93.
 80. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, et al. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med* 2008;33:262-267.
 81. Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JGH. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur Surg Oncol* 1999;25:347-351.
 82. Stojadinovic A, Peoples GE, Jurgens JS, et al. Standard versus pH-adjusted and lidocaine supplemented radiocolloid for patients undergoing sentinel-lymphnode mapping and biopsy for early breast cancer (PASSION-P trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:849-854.
 83. Pelosi E, Bello M, Griors M, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004;45:220-225.
 84. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 2009;100:100-105.
 85. Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of 99mTc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004;188:685-689.
 86. Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, Aarsvold JN. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Radiol Clin North Am* 2001;39:947-956.
 87. Freebody J, Fernando S, Rossleigh MA. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance. *World J Nucl Med* 2019;18:127-131.
 88. Mudun A, Aslay I, Aygen M, et al. Can preoperative lymphoscintigraphy be used as a guide in treatment planning of breast cancer? *Clin Nucl Med* 2001;26:405-411.
 89. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-2159.
 90. Wang H, Heck K, Pruitt SK, et al. Impact of delayed lymphoscintigraphy for sentinel lymphnode biopsy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2015;111:931-934.
 91. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1959-1985.
 92. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:329-337.
 93. Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48:201-206.
 94. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol* 2010;101:184-190.
 95. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-218.
 96. Cody HS 31rd, Fey J, Akhurst T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-19.
 97. Starver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1854-1861.
 98. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-3669.
 99. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:491-500.
 100. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22:11-17.
 101. Zada A, Peek MC, Ahmed M, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg* 2016;103:1409-1419.
 102. Gkegkes ID, Iavazzo C. Contrast Enhanced Ultrasound (CEU) Using Microbubbles for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: a Systematic Review. *Acta Chir Belg* 2015;115:212-218.
 103. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1412-1421.
 104. Chung A, Yu J, Stempel M, Patil S, Cody H, Montgomery L. Is the "10% rule" equally valid for all subsets of sentinel-

- node-positive breast cancer patients? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2728-2733.
105. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Park S, Kim SI, Park B-W. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer* 2011;14:296-300.
 106. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113:30-37.
 107. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010;97:1659-1665.
 108. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:623-637.
 109. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 2009;115:1555-1562.
 110. Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:129-136.
 111. Vanderveen KA, Ramsamooj R, Bold RJ. A prospective, blinded trial of touch prep analysis versus frozen section for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2006-2011.
 112. Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg* 2008;247:136-142.
 113. Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:393-402.
 114. Bernet L, Cano R, Martinez M, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology* 2011;58:863-869.
 115. Rousseau C, Classe JM, Campion L, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:533-538.
 116. Kwee TC, Basu S, Torigian DA, Saboury B, Alavi A. Defining the role of modern imaging techniques in assessing lymph nodes for metastasis in cancer: Evolving contribution of PET in this setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1353-1366.
 117. Morgan-Parkes JH. Metastases: Mechanisms, pathways, and cascades. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:1075-1082.
 118. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: Is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003;44:1232-1237.
 119. Lo YF, Hsueh S, Ma SY, Chen SC, Chen MF. Clinical relevance of nonvisualized sentinel lymph nodes in unselected breast cancer patients during lymphoscintigraphy. *Chang Gung Med J* 2005;28:378-386.
 120. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
 121. van Diest PJ, de Boer M, van Deurzen CHM, Tjan-Heijnen VCG. Micrometastases and isolated tumor cells in breast cancer are indeed associated with poorer outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:e140; author reply e141-e142.
 122. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on the Management of the Axilla in Patients With Invasive/In-Situ Breast Cancer. Official Statement, 2019.
 123. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569-575.
 124. Mudun A. Radiation safety in intraoperative use of gamma probes in breast cancer. *J Breast Health* 2009;5:115-118.
 125. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
 126. Law M, Ma WH, Leung R, et al. Evaluation of patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a phantom study with SPECT/CT and ICRP-103 recommendations. *Eur J Radiology* 2012;81:e717-e720.
 127. Clarke RH, Bines W. Evolution of ICRP Recommendations 1977, 1990, 2007 - Publications 26 to 60 to 103. OECD NEA, No 6920, 2011. Available from: <http://www.oecd-nea.org/rp/reports/2011/nea6920-ICRPRecommendations.pdf>.
 128. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol* 2003;76:818-823.
 129. ICRP Publication 84: pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.
 130. Pandit-Taskar NN, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from Tc-99m sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
 131. ICRP Publication 106: radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: a third amendment to ICRP publication 53. *Ann ICRP* 2008;38:1-197.

132. ICRP Publication 60: 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1991;21:1-201.
133. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. Clin Physiol Funct Imaging 2005;25:196-202.
134. Glass EC, Basinski JE, Krasne DL, Giuliano AE. Radiation safety considerations for sentinel node techniques. Ann Surg Oncol 1999;6:10-11.
135. IAEA. Nuclear medicine resources manual. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2006. p. 509-521.
136. Nugent N, Hill AD, Casey M, et al. Safety guidelines for radiolocalised sentinel node resection. Ir J Med Sci 2001;170:236-238.



F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu

F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology

Çiğdem Soydal¹, Zeynep Burak², Gülin Uçmak³, Murat Fani Bozkurt⁴, Tamer Atasever⁵, Emre Demirci⁶, İlknur Ak Sivriköz⁷

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Positron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiti F-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG); bir glukoz analogudur ve canlı hücrelere membran glukoz taşıyıcıları aracılığı ile alınır. Dokudaki F-18 FDG tutulumu glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok kanserde artmış GLUT ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi nedeniyle artmış glukoz kullanımı söz konusudur. F-18 FDG PET onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi endikasyonlarında duyarlılığı kanıtlanmış bir yöntemdir. Bu uygulama kılavuzu F-18 FDG PET/BT hakkında genel bilgileri sağlayarak F-18 FDG PET/BT çalışmalarını uygulayan, değerlendiren ve raporlayan nükleer tıp uzmanı, sağlık fizikçisi ve teknikerlerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Ayrıca yetişkin hastalarda onkolojik görüntülemenin tanısal kalitesi ve sağladığı kantitatif bilgilerin uyumunun ve standardizasyonun sağlanmasına odaklanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Onkoloji, F-18 FDG PET/BT, nükleer tıp

Abstract

Positron emission tomography (PET) is a tomographic imaging method that shows three-dimensional distribution of radiopharmaceuticals which are labelled with positron emitter radionuclides. Today most widely used PET radiopharmaceutical F-18 flourodeoxyglucose is an F-18 labelled glucose analogue, and it is trapped by membrane glucose transporters to viable cells. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake is proportional to glucose consumption of the tissue. In several type of cancers, increased glucose consumption is seen due to increased GLUT expression and hexokinase activity. F-18 FDG PET is a proved sensitive method in the diagnosis, staging, restaging and treatment response evaluation for several oncological disease. This practice guideline aims to help nuclear medicine physicians, physicists and technicians as persons who apply, evaluate and report F-18 FDG PET/CT by providing general information of F-18 FDG PET/CT. Additionally it is focused to provide standardization of quality of diagnostic imaging and harmonization of obtained quantitative information.

Keywords: Oncology, F-18 FDG PET/CT, nuclear medicine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Çiğdem Soydal, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 67 32 E-posta: csoydal@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6199-8551

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal ve fonksiyonel olayların non-invaziv ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar. Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği Flor-18 (F-18) ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukozdur (FDG). Flor-18 siklotronda üretilen pozitron yayan ve kısa yarı ömre (109,7 dk) sahip bir radyonüklittir. Pek çok molekülün işaretlenmesinde kullanılabilir ve enjeksiyon sonrasında birkaç saatlik bir süre içinde görüntülemeye izin verir. FDG ise bir glukoz analogudur. İntravenöz enjeksiyondan sonra kan yolu ile ulaştığı canlı hücrelere membran glukoz taşıyıcıları aracılığıyla, enerji gerektiren aktif transport mekanizması ile alınır. FDG glukoz gibi bir substrat olmakla birlikte glukoz taşıyıcı proteinlere afinitesi glukozdan daha düşüktür (1). Hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimi aracılığıyla fosforillenerek F-18 FDG-6-fosfat formuna dönüşür. Bu formda artık glukoz taşıyıcı proteinlerin substratı değildir ve normal glikolitik yolağın bu ilk basamağında takılarak hücre içine hapsolür. Dokudaki FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok kanserde artmış GLUT ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi nedeniyle artmış glukoz kullanımı söz konusudur. F-18 FDG PET onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile duyarlılığı kanıtlanmış bir yöntemdir (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14). Ayrıca F-18 FDG PET/bilgisayarlı tomografi (BT) tümör hacimlerinin daha doğru belirlenmesini sağlayarak radyoterapi planlamada da kritik bir rol oynayabilir (15,16).

BT, görüntülenecek objenin etrafında dönerek kesitsel görüntüler oluşturan bir X-ışını kaynak ve detektör sistemi içeren görüntüleme yöntemidir. PET/BT'nin BT komponenti yalnızca atenüasyon düzeltilmesi amacıyla kullanılmaz aynı zamanda morfolojik ve anatomik yapıların yüksek uzaysal çözünürlük ile görüntülenmesini de sağlar. BT'den elde edilen morfolojik ve anatomik bilgi F-18 FDG PET tarafından saptanan lezyonların lokalizasyonu, yaygınlığı ve karakterizasyonunun daha iyi yapılmasını sağlar. Rehberinin bu versiyonu yalnızca kombine ya da entegre tüm vücut 3D PET/BT sistemlerine yöneliktir.

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı Nükleer Tıp uzmanlarına yetişkin ve çocuk hastalarda F-18 FDG

PET/BT uygulamaları sırasında görüntüleme işlemi, görüntü değerlendirmesi ve bulguların raporlanması aşamalarında yol göstermektedir (17,18). Ayrıca standardize uptake değerleri (SUV) radyofarmasötik uptake analizi için en sıklıkla kullanılan yarı-nicel parametre olduğundan çok merkezli çalışmalarda SUV uyumluluğunun sağlanabilmesi için de yol gösterilmesi amaçlanmıştır. F-18 FDG PET görüntüleme nicel değerlendirmenin doğru ve tutarlı yapılabilmesi için kalite kontrolü gerektiren sayısal bir görüntüleme yöntemidir (19). Tekrarlanabilirlik ve tutarlılık bir sayısal değerlendirme ve/veya görüntüleme belirteci için iki temel gereksinimdir. Tekrarlanabilirlik aynı hastada aynı sistem ile birden fazla uygulamada aynı sonucu elde edebilmektir. Tutarlılık ise farklı görüntüleme merkezlerinde farklı sistemler ile aynı hastada benzer sonuçların elde edilebilmesidir. F-18 FDG PET/BT'nin kullanıldığı çok merkezli klinik çalışmalarda ve hastalara uygun klinik yaklaşımın belirlenmesinde tekrarlanabilirlik ve tutarlılık temel teşkil eder. Merkezler arasında F-18 FDG PET/BT ile standardize bir görüntüleme prosedürünün yürütülmesi, kanıta dayalı tıp için katkı sağlarken, nicel değerlerin farklı merkezler arasında tutarlılık göstermesi rutinde nicel ve yarı-nicel değerlendirmenin güvenilirliğini artıracaktır. Doğruluk ve tutarlılık aynı zamanda FDG PET/BT'nin tanı, prognoz tayini ve evrelemede olduğu gibi tedavi yanıtı değerlendirmede de kullanımı için oldukça önemlidir.

Tanımlar

- Entegre ya da multimodal PET/BT sistemi bir PET ve bir BT sisteminin tek, kombine bir hasta kontrol ünitesi içinde yer aldığı sistemlerdir.
- PET/BT sistemleri görüntülemenin PET ve BT kısımlarının her iki görüntüleme için hasta aynı pozisyonda iken sekanslar halinde görüntü elde edilmesine izin verir.
- Bir F-18 FDG PET/BT çalışması aşağıda tanımlamaları yer alan farklı görüntüleme alanlarını içerebilir:
 - **Tüm vücut görüntüleme:** Kafanın en üst düzeyinden ayak ucuna kadar yapılan görüntülemedir.
 - **Gövde görüntüleme:** Kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar yapılan görüntülemedir. Pek çok onkolojik hastalık için önemli olan vücut bölgelerini içerir. Eğer gereklilik varsa kranyum dahil edilebilir.
 - **Bölgesel görüntüleme:** Sınırlı bir vücut bölgesinde tümör ilişkili değişiklikleri görüntülemek üzere yapılır.

- Yalnız serebral ve serebellar dokuyu kapsayan beyin görüntüleme ile kombine tüm vücut ya da gövde görüntüleme.
- PET/BT görüntülemelerde atenüasyon ve saçılım düzeltmesi BT transmilyon datusı ile yapılır. PET/BT çalışmasında kullanılan doz ve oral ya da intravenöz kontrast madde kullanılıp kullanılmamasına göre değışkenlik gösteren farklı BT yöntemleri kullanılabilir:
 - **Düşük-doz BT:** Yalnızca atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amacı ile kullanılan, tanısal radyolojik görüntüleme amacı ile yapılmayan BT görüntülemesidir.
 - **Tanısal BT:** İntravenöz ve/veya oral kontrast ajan kullanılarak ya da kullanılmayarak, düşük doz BT görüntülemeden daha yüksek X-ışını dozları ile elde edilen BT görüntülemesidir.

Yaygın Klinik Endikasyonlar

F-18 FDG PET/BT pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmasına rağmen, endikasyonlar açısından ülkeler arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Günümüzde F-18 FDG PET/BT onkolojik hastaların yönetiminde önemli köşe taşlarından biri haline gelmiştir. F-18 FDG PET/BT'nin endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (1, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,20,21);

- Benign/malign lezyonların ayrımı
- Metastatik hastalık ile tanı alan ya da Paraneoplastik sendromu bulunan hastalarda primer tümör odağının saptanması
- Malignite tanısı alan hastalarda evreleme
- Kanseri tanısı ile tedavi uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi
- Tedavi sonrası takipte fizik muayene ya da diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanan lezyonların rezidü tümör ya da tedavi sonrası fibrozis ya da nekroz ayrımı
- Tümör belirteç yüksekliği saptanan hastalarda tümör rekürrensini araştırılması
- Tanı için biyopsi yapılacak bölgenin belirlenmesi
- Radyoterapi planmasına rehberlik

Yukarıda sayılan endikasyonlar dışında onkolojide F-18 FDG PET/BT kullanımına ilişkin endikasyonlar gün geçtikçe artmaktadır. Dahası F-18 FDG PET/BT'nin enfeksiyon ve enflamasyon görüntülemesinde, kardiyoloji ve nörolojideki rolü de artış göstermektedir. Bu endikasyonlarda F-18 FDG PET/BT prosedürleri bazı spesifik farklılıklar gösterebilir.

Kalifikasyon ve Sorumluluk

Ülkemizde FDG PET/BT görüntülemenin yapılması, değerlendirilmesi ve raporlanması Nükleer Tıp hekimlerinin yetki ve sorumluluğundadır.

Görüntüleme Prosedürü

İstem Formu

Klinik istem formu hastayı takip eden hekim tarafından imzalanmış, güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) tebliği ile uyumlu, hastanın tanısı ve F-18 PET/BT istemini tıbbi açıdan gerekçelendiren klinik bilgiyi içeriyor olmalıdır.

Hastaya PET/BT tetkiki öncesindeki uygulanan en son kemoterapi tarihi, cerrahi girişim geçirmiş ise tarihi, radyoterapi almış ise tarihi randevu öncesinde bilinmelidir. (SUT tebliğine göre uygulanan tedavi ile PET/BT tetkiki arasında geçmesi gereken en kısa süre tedavi tipine göre tanımlanmıştır).

Anamnez

Hastanın klinik öyküsünün, onkolojik öyküsü ve komorbitelerini içermesi yeterli olacaktır. Tanı ve F-18 FDG PET/BT endikasyonu ile ilişkili laboratuvar test sonuçları gözden geçirilmelidir. Planar grafiler, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi gibi diğer görüntüleme sonuçları ve varsa daha önce yapılan PET/BT çalışmalarının sonuçları ele alınmalıdır. Değerlendirilmesi gereken parametreler aşağıda sıralanmıştır.

- Onkolojik öykü ve ilişkili komorbiteler (enfeksiyon/enflamasyon, diyabet)
- Yakın zamanda varsa travma öyküsü
- Varsa Nörolojik Paraneoplastik sendromu da içerecek şekilde nörolojik ve psikiyatrik klinik bulgular
- Boy ve vücut ağırlığı: Vücut ağırlığının PET/BT çalışması öncesinde direkt ölçümü önerilmektedir.
- Plazma glukoz düzeyi
- Kullandığı ilaçlar, özellikle antidiyabetikler, kortikosteroidler, büyüme faktörleri ve sedatifler. Tedavi yanıtı değerlendirmesi için en son aldığı tedavinin zamanı.
- Diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ve gerekli ise görüntüleri.
- F-18 FDG PET/BT ile aynı günde ancak daha önce yapılan girişimler: PET/BT öncesinde 24-48 saat içinde iv kontrast ajan kullanıldı ise not edilmeli, eğer çok gerekli değil ise bu tarz girişimler yapılmamalı.
- Kontrast madde alerjisi: Eğer çok gerekli değilse iv kontrast ajan kullanılmamalı ve kullanılacak ise referans eden klinisyenin bilgisi ile kullanılmalı.

- Gerek duyulan hallerde serum kreatinin düzeyi ve GFR gibi böbrek fonksiyonlarına bakılabilir. Suboptimal böbrek fonksiyonu olan hastalarda iv kontrast ajan kullanılmaması, gerekli ise renal fonksiyonun korunması için klinisyeni tarafından hidrasyon, böbrek fonksiyonların takibi, nefrotoksisiteyi engelleyici ilaçlar vb. tedaviler sonrasında uygulama yapılması önerilmektedir.

Hasta Hazırlığı ve Önlemler

Hasta hazırlığının temel amacı hedef tümör dokusundaki aktivite tutulumunu optimize edip hastanın radyasyon maruziyetini en düşük düzeyde tutarken, normal dokulardaki fizyolojik aktivite birikimlerini en düşük düzeye indirmektir (ALARA).

Gebelik

Bilinen ya da şüpheli bir gebelik durumu olan kadın hastalarda olası zarar ve fayda oranı göz önünde bulundurulmakla birlikte F-18 FDG PET/BT çekimi önerilmemektedir (21). Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP), 259 MBq (7mCi) F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında gebe olmayan uterus tarafından absorbe edilen dozu 4,7 mGy olarak bildirmiştir (22). Ovülasyondan sonra ilk 10 günlük sürede gebelik testi yapılması karar sürecinde yardımcı olabilir. Eğer gebelik şüphesi varsa ve klinik olarak acil bir endikasyon yok ise yukarıdaki 10 gün kuralı uygulanmalıdır.

Emzirme

F-18 FDG süte çok az miktarda geçtiği için ICRP tarafından FDG enjeksiyonu sonrasında emzirmenin kesilmesi önerilmemektedir (22). Ancak emziren kadınlarda meme dokusu F-18 FDG tutulumu gösterdiği için anne ve bebeğin yakın temasının 12 saat süre ile kesilmesi, bebeğin anneden eksternal ışınlama yol ile alacağı dozu düşürmek amacı ile önerilmektedir. Bebeğin F-18 FDG enjeksiyonundan hemen önce emzirilmesi bir sonraki beslenme ile enjeksiyon arasındaki zamanı en uzun tutacaktır. Anne sütünün sağılması ve 12 saatlik sürede biberon ile verilmesi yakın mesafe teması önlemek için önerilebilir.

Hastaya Öneriler

Kan şekeri regüle olan ve diyabet tanısı olmayan hastaların F-18 FDG enjeksiyonundan en az 4 saat öncesinden başlayarak katı gıda ve su dışında sıvı gıda almamaları önerilir. Bu durum pratikte sabah F-18 FDG PET/BT çekimi olan hastanın bir gece önce gece yarısından başlayarak aç olması ve önceki akşam tercihen karbonhidrat içeriği düşük hafif bir akşam

yemeği yemesi ve alkol tüketimi yapmaması anlamına gelir. Eğer F-18 FDG PET/BT çalışması öğleden sonraya planlanmış ise F-18 FDG enjeksiyonundan en erken 4 saat önceye gelecek şekilde sabah hafif bir kahvaltı yapılabilir. Kullanılan ilaçları kesmeye gerek yoktur.

- Radyasyon güvenliği ve üriner F-18 FDG konsantrasyonunun düşürülmesi amacı ile tetkik öncesi yeterli hidrasyon sağlanması önemlidir. Örneğin enjeksiyondan önceki 2 saatte 1 litre su tüketimi teşvik edilmelidir. Oral kontrast madde ile görüntüleme yapılacak ise kontrast ajanın içinde verileceği su miktarı da göz önünde tutulmalıdır.
- Kahve ve kafeinli gıdalar şekersiz tüketiliyor olsa bile basit karbonhidratları içerebileceği ve olası uyarıcı etkilerinden dolayı önerilmez.
- Parenteral nutrisyon ve glukoz içeren intravenöz mayiler F-18 FDG enjeksiyonunda 4 saat önce kesilmelidir.
- F-18 FDG enjeksiyonu ve uptake fazı sırasında iskelet kaslarının FDG tutulumunu en aza indirmek için hasta sessiz bir ortamda oturarak beklemelidir. Enjeksiyondan 30-60 dakika öncesinden başlayarak uptake fazı boyunca kahverengi yağ doku tutulumunu en aza indirmek amacı ile hasta sıcak bir ortamda bulunmalıdır.
- Hasta F-18 FDG enjeksiyonundan önce 6 saatte mümkünse 24 saatte ağır egzersizden kaçınmalıdır.
- F-18 FDG PET/BT çalışmasından hemen önce mesane boşaltılmalıdır.
- Hasta PET/BT çekim süresi boyunca (20-45 dk) sırt üstü yatabiliyor olmalıdır. Hastanın randevusunun planlanması sırasında olası klostrifobisinin sorgulanması, tanısız olmayan çalışmaları ve tetkik iptallerini azaltacak ve gerekirse premedikasyon planlanması yapılabilecektir.
- Mümkünse hastanın kolları üretici firma tarafından temin edilen uygun aparatlar kullanılarak kafasının altında tutulmalıdır.
- Eğer PET/BT çalışması sırasında tanısız kontrastlı BT yapılacak ise kontrast uygulaması için önerilen özel önlemlere uyulmalıdır.

FDG Enjeksiyonu Öncesi Serum Glukoz Düzeyinin Ölçülmesi

Hastanın en az 4 saatlik açlık ile hazırlanmasının asıl amacı, insülinin tümör dışındaki hücrelerde glukoz tutulumundan direkt olarak sorumlu olması nedeni ile kan şekerinin ve insülin düzeyinin düşük olmasını

sağlamaktır (23). Kan glukoz düzeyini ve insülinemi normal düzeylerde tutmak için yapılan tüm çabaya rağmen, kontrolsüz diyabeti olan hastalarda açlık hiperglisemisi F-18 FDG PET/BT'nin klinik değerini etkilemediğinden, bu olgularda hipergliseminin çalışma için kesin bir kontrendikasyon teşkil etmediği gösterilmiştir (23).

Plazma glukoz düzeyi ölçümü için glukometre ya da serum glukoz düzeyini ölçebilen yatak başı herhangi bir cihaz kullanılabilir. Fakat plazma glukoz düzeyi SUV ölçümlerinin düzeltilmesi amacı ile kullanılacak ise ölçüm kalibre ve geçerliliği kanıtlanmış bir yöntem ile yapılmalıdır (24).

Hastanın plazma glukoz düzeyine, görüntüleme merkezine ulaştığında bakılması, önerilen bir uygulamadır. Çünkü çok düşük ya da yüksek değerlerin bu aşamada saptanması hastanın gereksiz yere beklemesine engel olacaktır. Diyabetik hastalarda hastanın merkeze ulaşmasını takiben plazma glukoz düzeyine bakılması, eğer gerekli ise kan şekerini düşürmeye yönelik girişimlerin hızla yapılması açısından da faydalı olacaktır. Ayrıca yüksek glukoz düzeyi nedeni ile tetkiki ertelenecek hastalar da kan şekeri regülasyonu yapılması için gerekli tedaviye bir an önce başlanması amacı ile yönlendirilebilecektir.

Klinik Uygulamada;

- Plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'nin altında ise F-18 FDG PET/BT çalışması yapılabilir.
- Eğer plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'e eşit ya da daha yüksek ise çalışma ertelenebilir ya da hastanın durumu ve klinik gerekçeye göre iptal edilebilir.

Araştırma amaçlı uygulamalarda;

- Plazma glukoz düzeyi için önerilen üst sınır 126 ila 150 mg/dL arasında olmalıdır (25); üst sınır çalışma protokolüne göre özelleştirilebilir. Plazma glukoz düzeyi belirlenen aralığın dışında olan hastalar genellikle çalışma dışı bırakılır, fakat çalışma protokolü belirlenirken karar aşamasında mevcut kaynaklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Glukoz düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerleri raporlanabilse de pek çok merkezde klinik pratikte kullanılmamaktadır. Eğer SUV değeri plazma glukoz düzeyine göre düzeltilmiş ise, düzeltme yapılmış ve yapılmamış değerler raporda yer almalıdır. Plazma glukoz düzeyleri, sonradan glukoz düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerlerinin hesaplanabilmesine olanak sağlamak için kaydedilmeli ve raporlanmalıdır. Özellikle tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda, plazma

glukoz düzeyleri tedavi ile değişebileceği için, kan şekeri ölçümlerinin kalibre edilmiş ve geçerliliği kanıtlanmış (yatak başı cihazlar ile değil) yöntemler ile yapılması önerilir. Literatürde glukoz düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerleri ile yapılan birkaç çalışma mevcuttur ve glukoz normalizasyonunun tedavi yanıtı değerlendirme ya da yanıt öngörmede normalizasyon yapılmamış SUV değerlerine göre üstün olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunmamıştır (26).

Plazma glukoz düzeyini düşürmek amacı ile insülin uygulanabilir, fakat uygulanan insülin tipi ve uygulama yoluna bağlı olarak F-18 FDG enjeksiyonunun ertelenmesi önerilir. Eğer insülin enjeksiyonu ile F-18 FDG enjeksiyonu arasında 4 saatlik interval olamayacak ise kas dokusunda uptake artışına sebep olacağı için kan şekerini düşürmek amacı ile insülin uygulanmamalıdır. Tercih edilecek uygulama yolu subkütan enjeksiyon olmalıdır. Hızlı etkili insülin formları tercih edilmelidir. F-18 FDG çalışması öncesinde önerilmeyen insülin tipleri regüler ya da kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili insülin tipleridir. Üst limitin hemen üstündeki glukoz düzeyleri için uygulanabilecek bir diğer yöntem hastayı hidrasyon eşliğinde yürütmektir. Son zamanlarda F-18 FDG enjeksiyonundan önce intravenöz insülin uygulaması tartışılmaktadır ancak henüz etkinliği kanıtlanmamıştır (27).

Diyabet (DM) Tanılı Hastalar:

Oral antidiyabetik ile kontrol altında Tip2 DM olan hastalarda;

- F-18 FDG PET/BT çalışması tercihen sabahın ilerleyen saatlerinde yapılmalıdır.
- Hastalar yukarıda anlatılan açlık kurallarına uymalıdır.
- Hastalar oral antidiyabetik ilaçlarını almaya devam etmelidirler. Eğer intravenöz kontrast ajan uygulanacak ise metformin görüntüleme öncesinde kesilmeli ve 48 saat sonrasına kadar başlanmamalıdır.

Tip 1 ya da insülin bağımlı Tip 2 DM olan hastalarda;

- Hasta ve doktoru ile kooperasyon içinde normal glisemik değerlere ulaşmak için çaba gösterilmelidir.
- F-18 FDG PET/BT planlaması için üç farklı yöntem uygulanabilir;

1. Sabah ileri saatler ya da öğlen saatine planlama yapılabilir. Bu durumda hasta sabah erken saatte (7 civarında) normal kahvaltı yapıp normal doz hızlı ya da kısa etkili insülini uygulayabilir. Sonrasında su dışında herhangi katı ya da sıvı gıda almaz. F-18 FDG hızlı etkili

insülin enjeksiyonundan sonraki ilk 4 saatte ya da kısa etkili insülin enjeksiyonundan sonraki 6 saatte enjekte edilmez. Orta ya da uzun etkili insülin enjeksiyonu sonrasında aynı gün F-18 FDG enjeksiyonu önerilmez. Sabah dozunda orta ya da uzun etkili insülin kullanan hastalarda görüntüleme günü onların yerine sabah dozunun hızlı ya da kısa etkili insülin ile yapılması tercih edilebilir.

2. Sabah erken saate planlama yapılabilir. Bu durumda önceki akşam uygulanan orta etkili insülin F-18 PET/BT çalışmasını etkilemez ve glisemi büyük olasılıkla hala kontrol altında olacaktır. Eğer önceki akşam uzun etkili insülin uygulanmış ise F-18 PET/BT çalışması ile hafif bir etkilenme olacaktır. Bu nedenle eğer sabah erken saate görüntüleme planlanmış ise uzun yerine orta etkili insülin tercih edilmelidir. Hasta F-18 PET/BT çalışmasından sonra normal kahvaltısını yaparak normal dozda insülin uygulayabilir.

3. İnfüzyon pompası kullanan hastalarda PET/BT çalışması mümkünse sabah erken saate planlanmalıdır. İnsülin pompası F-18 FDG enjeksiyonundan en az 4 saat önce kapatılmalıdır. Hasta, PET/BT çalışmasından sonra kahvaltı yaparak insülin pompasını tekrar çalıştırabilir.

Böbrek Yetmezliği

Görüntü kalitesinin suboptimal olabilmesi ve değerlendirme hatalarına açık olmasına rağmen F-18 FDG görüntüleme böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanabilir.

Özel Durumlar

- Sedasyon: Yetişkinlerde F-18 FDG PET/BT çalışması sırasında rutin olarak sedasyon uygulanmasına gerek yoktur. Sedasyon baş boyun tümörleri tanısı olan hastalarda çizgili kas tutulumunu azaltmak amacı ile ya da klostrifobik hastalarda göz önünde bulundurulabilir. Sedasyon uygulanan hastalara araba kullanmaması ve eve bir yakını eşliğinde seyahat etmesi önerilmelidir.
- Kahverengi yağ doku tutulumu: Bu tutulumu azaltmak amacıyla bir seri ilaç (FDG enjeksiyonundan 10 dk önce 5 mg iv diazepam, enjeksiyondan 2 saat önce oral 80 mg propranolol) denenmiştir. Ancak sonuçları tartışmaya açıktır (28,29,30).
- Eğer kalp içinde ya da yakın komşuluğunda bir lezyonun değerlendirilmesi amacı ile F-18 FDG PET/BT yapılacak ise ek diyet önerileri yerinde olacaktır. Miyokarttaki normal glukoz tutulumunu azaltmak için pek çok seçenek olmakla birlikte, en

sık önerilen F-18 PET/BT çalışmasından önceki 24 saatlik sürede ya da en azından oral alım kesilmeden önceki 6 saatlik sürede düşük karbonhidratlı diyet uygulamasıdır (31,32). Düşük karbonhidratlı diyet miyokardın enerji kaynağı olarak glukoz yerine yağ asidi kullanmasını sağlar, böylelikle miyokartta fizyolojik F-18 FDG tutulumu azalır.

- Tüm vücut ya da gövde görüntülemeye beyin F-18 PET/BT çalışması eklenmesi tek doz enjeksiyon ile iki görüntülemenin yapılmasına olanak sağlayabilir. Bu amaçla beyin F-18 FDG PET/BT uygulama rehberine uygun kısa bir görüntüme eklemesi yapılabilir. Tüm vücut F-18 FDG PET/BT çalışması sırasında elde edilen beyin görüntüleri tanısız amaçlı kullanmak için yeterli teknik kalitede değildir. Ek beyin görüntüleme nörolojik ya da psikiyatrik klinik bulguları olan ya da limbik ensefalit gibi paraneoplastik hastalık şüphesi olan durumlarda tercih edilebilir. Bu hastaların pek çoğunda tüm vücut F-18 FDG PET/BT normaldir ve beyin PET/BT fonksiyonel hasar ya da anomalilerin bulunup bulunmadığı (bölgesel enflamasyon, epileptik odak, enflamasyon sonrası defektler) ya da varsa genişliği hakkında bilgi verebilir. Ek beyin F-18 FDG PET/BT görüntüleme tümörü saptanamayan hastalarda da ayırıcı tanı açısından yardımcı olabilir (nörodejenerasyon, toksik ensefalopati, primer nöroenfeksiyonlar). Dahası bu strateji tümör odağı saptanan hastalarda tümörde mevcut aktivite ile beyindeki paraneoplastik etkilerin tedavi yanıtının da eş zamanlı değerlendirilebilmesine olanak sağlar.
- Klinik deneyimler uygun hidrasyonun abdominopelvik tümörü olan hastalarda üriner aktiviteden kaynaklanan değerlendirme problemlerini azalttığını göstermektedir. Eğer hasta görüntüleme öncesinde yeterince hidrate edilir ise geç görüntüleme ya da furosemid uygulaması nadiren gerekir. Bazı merkezler bu durumda üriner kateter uygulaması yapmaktadır. Fakat bu durumda bu işleme bağlı gelişebilecek olası üriner sistem enfeksiyon riski ile daha iyi görüntü kalitesinin sağlanacağına dair fayda arasında denge sağlamak önemlidir. Ek olarak eğer pelvis değerlendirmesi önemli ise BT çalışması kraniyumdan pelvise doğru alınıp ardından PET görüntüleme pelvisten başlayarak yukarıya doğru yapılabilir. Bu protokol pelvisin BT ve PET görüntülemesi arasındaki süreyi minimize ederek iki çalışma arasında mesane

hacminde yalnızca minimal bir değışikliğe neden olur.

- İntravenöz kontrast ajan kullanılarak tanısıl amaçlı BT ile yapılacak PET/BT çalışmalarında endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve kısıtlamalar deneyimli bir klinisyen tarafından tetkik öncesi değerlendirilmelidir.
- İntravenöz kontrast ajanlar ile etkileşebilecek ilaçlar ve klinik tanılar göz önünde tutulmalıdır.
- Kontrast ajan uygulamasından önce kontrast ajan toksisitesi için risk teşkil eden tüm hastalarda böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Tüm hastalarda rutin kreatinin ölçümü şart değildir; endikasyonlar 60 yaş üstü, var olan böbrek hastalığı ya da hasarı (diyaliz, renal transplant, tek böbrek, renal kanser ya da cerrahi), diyabet öyküsü, medikal tedavi gerektiren hipertansiyon, metformin içeren ilaç kullanımı olarak sayılabilir. Bu risk faktörlerinden birine sahip olmayan hastalara rutin kreatinin ölçümü gerekmez. GFR tek başına kreatinin ölçümüne göre renal fonksiyonları daha iyi yansıtır. Serum kreatinin düzeyi $>1,5$ mg/dL ve/veya GFR <60 mL/dk olan hastalar nefrotoksosite için yüksek riske sahiptir. Son 4 hafta içinde ölçülen serum kreatinin düzeyi ya da GFR düzeyi pekçok klinik durumda yeterlidir ancak renal disfonksiyon açısından yeni ya da artış gösteren risk faktörü olan hastalarda bu süre kısaltılabilir (33,34).
- Metformin bir oral antidiyabetik ajandır. Eğer intravenöz kontrast ajan kullanılacak ise metformin kesilmeli ve 48 saat sonrasına kadar başlanmamalıdır. Eğer nefrotoksosite riski yüksekse metformin, böbrek fonksiyonları takip edilip normale döndükten sonra yeniden başlanmalıdır. Eğer risk düşük ise böbrek fonksiyonlarının tekrar değerlendirilmesine gerek kalmadan başlanabilir. Bu süre içinde alternatif bir antidiyabetik ajan verilebilir (33,34,35).
- Kontrast ajanlara bağlı yan etki için risk faktörleri belirlenmelidir. Daha önce kontrast ajan alerjisi gelişmiş olması risk faktörlerinin en önemlisidir. Kontrast ajan ilişkili yan etkiler idiyosinkratik (anafilaktoid) ve non-idiyosinkratik olarak sınıflandırılır. Hayatı tehdit eden yan etkiler nadirdir. Premedikasyon tekrarlayan anafilaksi riskini azaltır. Ancak yine de ciddi yan etki öyküsü olan hastalara kontrastsız çekim tercih edilmelidir (33,34,36).

- Abdomen ve pelvisen alınan BT görüntülerinde klinik açıdan gerekli olduğu ve kontrendikasyonu olmadığı durumda oral kontrast ajan uygulanması gastrointestinal sistemin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Günümüzde bu amaçla su ya da su bazlı kontrast ajanlar kullanılmaktadır (37). Su, baryumlu kontrast ajanlarla kıyaslandığında barsaklarda daha iyi ya da benzer düzeyde distansiyon ve tanısıl netlik sağlar.
- Kloströfobi, dispne ya da sırt üstü yatmada zorluk gibi nedenler ile çekim sırasında sorun yaşayabilecek hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve görüntü kalitesini etkilememesi amacı ile sorunlarının çözülmesi için tüm çaba harcanmalıdır. Çözüm bulunamayan durumlarda çekimin tekrarlanması ya da başka bir güne ertelenmesi gerekebilir. Kloströfobisi olan hastalarda sedatifler uygulanabilir. Görüntü kalitesini etkileyebilecek bu gibi durumlar hataya sebebiyet vermemek amacı ile kayıt altına alınmalıdır.

Radyofarmasötik

Ürün: F-18 florodeoksiglukoz (FDG)

Radyonüklit: Flor-18

Doz/aktivite: Kullanılan cihaza, her yatak pozisyonu için ayrılan süreye ve hastanın ağırlığına göre değışir.

Uygulama yolu: İntravenöz

Doz için öneriler

Her merkezde kullanılan her PET/BT cihazı için uygulanabilecek minimum F-18 FDG dozu ve her yatak pozisyonu için gerekli olan minimum süre belirlenmelidir. Böylelikle daha yüksek dozlarda aktivite uygulayıp çekim süresi azaltılabilir ya da tercihen ALARA prensibi göz önünde tutularak daha düşük dozlar ile çekim süresi uzatılabilir.

Yetişkinlerde uygulanan F-18 FDG dozlarını minimum düzeyde tutmak için her yatak pozisyonundaki akuzisyon süresi, hasta ağırlığı ve önerilen aktivite arasındaki ilişkiye dayanan lineer ve kuadratik olmak üzere iki öneri yer almaktadır (38). Lineer ilişkili yaklaşımda vücut ağırlığı >75 kg olan hastalara daha yüksek aktivite önerilir; böylelikle atenüasyon artışından kaynaklanan düşük sinyal/gürültü oranı (azalmış görüntü kalitesi) kompanse edilir. Alternatif olarak kuadratik ilişkiyi içeren yaklaşımda ise uygulanan doz, hasta vücut ağırlığı ve PET akuzisyon süresi göz önünde tutularak her hasta için hesaplama yapılabilir.

Yeni geliştirilmiş teknolojiye sahip PET sistemlerinde daha düşük F-18 FDG dozları ile görüntüleme yapılabilir (39). Alternatif olarak daha yüksek F-18 FDG enjeksiyon dozları ile daha kısa akuzisyon süreleri sağlanabilir (40,41). Doksan kg üzerinde vücut ağırlığına sahip olan hastalarda F-18 FDG dozunu artırmak yerinde yatak süresini uzatmak önerilmektedir.

Literatürde L(Y)SO dedektör kullanan sistemlerde 90 kg'ın üzerindeki hastalara 530 MBq'den daha yüksek F-18 FDG dozu uygulanması önerilmemektedir (42). Eğer her yatak pozisyonu için akuzisyon süresi ayrı ayrı ayarlanabilir ise toraks ve abdomen dışında kalan alanlarda atenüasyon az olacağı için süre %50'ye varan oranda azaltılabilir. Bu durumda F-18 FDG dozu yine toraks ve abdomen için belirlenen yatak süresi temel alınarak hesaplanmalıdır. Fonksiyonel olarak sürekli hareket ile çalışan sistemlerde ise toraks ve abdomen dışındaki alanlarda hareket hızı iki katına çıkarılabilir.

Her durumda uygulanan F-18 FDG dozu, kullanılan PET/BT sisteminin pik sayım oranı kapasitesinin üzerine çıkmamalıdır. Görüntü kalitesini kabul edilebilir sınırlara çekmek için akuzisyon süresi artırılabilir.

Pediyatrik yaş grubunda F-18 FDG PET/BT hazırlık ve çekim parametreleri ilgili çalışma grubu tarafından ayrı bir kılavuz olarak yayınlanacaktır.

F-18 FDG ve kontrast ajan hazırlaması ve uygulaması için kullanılan malzemeler:

1. Tartı cihazları ve boy ölçüm ekipmanları: Yılda en az birkez kontrol edilmeli ve kalibrasyonları yapılmalıdır.
2. Programlanabilir kontrast ajan enjeksiyon sistemleri: İntravenöz kontrast ajan enjeksiyonu yapılacak ise gereklidir. Eğer yalnızca serum enjeksiyonu yapacak sistem var ise kontrast ajan manuel olarak enjekte edilebilir. Ancak bu durumda iki fazlı protokoller uygulanamaz.
3. İlk yardım ekipmanları ve medikasyonları: İntravenöz kontrast ajan enjeksiyonu yapılacak ise mutlaka hasta başında bulunmalıdır.
4. F-18 FDG manuel olarak uygulanacak ise; kan şekere bakıldıktan sonra yerleştirilecek bir damar yolu kateteri ile uygulama yapılır. Sonrasında enjektörde mümkün olan en düşük dozda F-18 FDG kaldığından emin olunmalıdır. Ardından en az 10 mL normal salin ya da glukoz içermeyen herhangi bir intravenöz mayi ile damar yolu yıkanmalıdır.
5. Otomatik enjeksiyon sistemi kullanılacak ise; kullanılan sistemin %3 doğruluk ile istenilen F-18

FDG aktivitesini uygulayabilmesi gerekir. Bu bilgi üretici firma tarafından sağlanıyor ve kullanıcı tarafından da doğrulanabiliyor olmalıdır.

F-18 FDG Uygulaması ve Çekim Öncesi Hazırlık:

1. F-18 FDG enjeksiyonu ile ilgili bir sorun ya da ekstrasvazyona ilişkin enjeksiyon bölgesinde belirgin bir tutulum var ise not edilmelidir.
2. F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında uygulanan sistem ve/veya damar yolu kateterleri sonrasında intravenöz kontrast ajan enjeksiyonu amacı ile kullanılamayacak ise çıkarılabilir.
3. Damar yolu kateterinde kalan aktivite miktarı enjekte edilen net aktivitenin doğru hesaplanması amacı ile ölçülmelidir.
4. Bekleme odasının ortam sıcaklığı ve koşulları hastaların stresten uzak beklemelerine uygun olmalıdır.
5. Bekleme sırasında hastaların oturarak ya da uzanarak beklemesi ve konuşmaması istenmelidir. Bu arada tuvalete gidebilirler. Ayrıca PET/BT çekimi başlamadan 5 dk önce mesaneyi boşaltabilmek amacı ile tuvalete gitmeleri istenmelidir.
6. Eğer beyin PET görüntüleme yapılacak ise hazırlıkta ek öneriler gereklidir. FDG enjeksiyonu yapılmadan önceki dakikalarda ve uptake fazı boyunca (en az 20 dk) hasta loş bir odada sessiz ve rahat bir ortamda bekletilmelidir. Hastaların mümkünse gözlerini kapalı tutmaları, konuşmamaları ve okumamaları tavsiye edilmelidir. Damar yolu kateteri F-18 FDG enjeksiyonundan 10 dk önce yerleştirilmelidir.
7. Mesanede mevcut yoğun üriner aktivite pelvis ve retroperitonun değerlendirmesini etkileyebilir. Bu nedenle bekleme süresi boyunca hastanın en az 500 mL su tüketmesi önerilir. Eğer hasta oral yol ile bu miktarda sıvı alamıyor ve herhangi bir kontredikasyonu yok ise, bu sıvı intravenöz yol ile uygulanabilir. Nadiren gerekli olsa da bazı durumlarda loop diüretikleri uygulanabilir.
8. F-18 FDG enjeksiyonu ile görüntülemenin başlaması arasında önerilen süre 60 dakikadır. Ancak hastanın tanısı ve çalışmanın amacına göre bu süre değişiklik gösterebilir. Böyle bir değişiklik yapıldı ise raporun görüntüleme protokolü kısmında belirtilmelidir. SUV ölçümlerinin doğruluğu için uptake süresinin doğru belirlenmesi çok önemlidir. Altmış dakika optimal süre olmakla birlikte 55-75 dakika kabul

edilebilir aralık içerisinde (43). Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile tekrarlanan F-18 PET/BT çalışmaları yapıldığında uptake süresinin 10 dakikalık interval içinde benzer olması önem teşkil eder. Ayrıca aynı hastada tekrarlanan çalışmaların aynı PET/BT sistemi ve benzer görüntüleme ve rekonstrüksiyon parametreleri ile yapılması önerilir.

Protokol/Görüntü Elde Edilmesi

PET Görüntüleme:

- Hastanın PET/BT sistemine kaydı sırasında konsola tüm bilgilerin doğru girildiğinden emin olunmalıdır. Bu bilgiler hastanın boyu, vücut ağırlığı, uygulanan radyofarmasötik adı, uygulanan net aktivite miktarı, ölçüm zamanı, enjeksiyon zamanını içermelidir. Eğer bu bilgilere PET/BT sisteminden ulaşılamayacak ise bilgiler hasta raporunda da yer almalıdır.
 - Aksiyal Görüntüleme Alanı: Pek çok onkolojik durumda kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar görüntüleme yeterlidir. Gerekli ise tüm vücut daha geniş görüntüleme yapılabilir. Tüm vücut görüntüleme kranyuma, beyine ve alt ekstremitelere metastaz olasılığı yüksek olan tümörlerde önerilir. Baş ve beyin metastaz olasılığı yüksek ancak alt ekstremitelere metastaz olasılığı düşük olan malignitelere beyin görüntülemenin eklendiği genişletilmiş gövde görüntüleme yeterli olacaktır (44). Belirli bir bölgeye sınırlı hastalık (SPN, şüpheli akciğer Ca, hiler lenf nodu, baş boyun tümörleri, tedavi yanıtı) durumunda takip çalışmalarında bölgesel ek görüntüleme yapılabilir.
 - Hastanın kolları abdomen ve pelvis görüntülerinde beam-hardening artefakta ya da trunkasyon artefaktına sebep olmaması için yukarıya kaldırılarak başının üstünde yatırılır. Eğer hasta kollarını yukarı kaldıramıyor ise tek kolu yukarıda kalarak diğeri yanında uzatılarak ya da her iki kolu bedeninin yanlarında uzatılarak yatırılabilir. Genişletilmiş BT görüntüleme alanı (FOV) içeren sistemlerde trunkasyon izlenmeden hastanın kolları konforlu bir şekilde yanda uzatılabilir.
 - Baş-boyun malignitesi olan hastalarda ek poz alınması istenmiyor ise iki basamaklı görüntüleme yapılabilir;
1. Kollar yanda iken baş-boyun görüntülemesini takiben;

2. Kollar yukarıda toraks apeksinden uyluk orta kesime kadar görüntüleme.

- Eğer PET/BT görüntüleri radyoterapi planlama amacı ile kullanılacak ise radyoterapi uygulaması sırasında kullanılan pozisyonlama aparatları kullanarak görüntüleme yapılmalıdır (12). Radyoterapi planlama için alınan PET/BT görüntülerinde respiratuvar gating gerekebilir.
- Genelde F-18 FDG PET/BT görüntüleme, bir sinogram/skout görüntüleme/topogram ve atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon için alınan bir düşük doz bir BT'yi (BT-AK) içeren bir protokol şeklinde uygulanır.
- BT-AK görüntüleme hasta yüzeysel devamlı solunuma devam ederken elde edilir. Altı ya da daha az halkalı BT sistemlerinde toraks ve üst abdomen görüntüleme sırasında normal ekspirasyon sonrasında nefes tutulan bir protokol kullanılabilir.
- Gerekli ise iv kontrast ajan ile tanısal bir BT görüntüleme yapılabilir. Tanısal BT eşliğinde uygulanabilecek PET/BT protokolleri aşağıda verilmiştir.
- Hasta görüntüleme merkezinden ayrılmadan teknik olarak yeterli olup olmadığını görmek, ek görüntülemeye ihtiyaç olup olmadığını belirlemek ve hastanın klinisyenine acil ulaşmayı gerektiren bir bulgu olup olmadığını anlamak amacı ile elde edilen PET/BT görüntüleri gözden geçirilmelidir.

PET/BT Çalışmaları için Kullanılabilecek BT Protokolleri

- F-18 FDG PET/BT çalışmaları sırasında elde edilen BT görüntüleri tipik olarak bir topogram ve tek ya da çoklu helikal BT görüntülerini içerir.
- BT akuzisyon parametreleri çalışmanın amacı göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Parametreler hastanın radyasyon maruziyetini minimumda tutarken gerekli tanısal bilgiyi sağlamak için de yeterli olmalıdır.
- Günümüzde bazı PET/BT sistemleri iteratif rekonstrüksiyon yöntemi kullanan ultra düşük doz BT sistemleri içermektedir.
- Tanısal kontrastlı BT görüntülemeleri, ilgili uygulama rehberlerinde önerilen parametreler ile uygulanmalıdır. Tüp akım değeri metalik implantı olmayan hastalarda hastanın radyasyon dozunu azaltmak amacı ile ayarlanabilir. Klinik gerekçeye göre oral ya da iv kontrast ajan uygulanabilir. Tanısal BT'yi ilgili vücut bölgesinden alarak ardından atenüasyon düzeltmesi ve anatomik lokalizasyon

için tüm vücut düşük doz BT görüntülerinin alınması daha uygun olacaktır. Pek çok klinik durumda önce tüm vücut düşük doz BT ile başlayıp sonrasında saptanan bulgulara göre ek tanısal BT görüntüsü alınacak bölgeye karar vermek daha uygundur.

- Yüksek konsantrasyonda oral ya da iv kontrast madde, PET görüntülerinde atenüasyon düzeltmesi sırasında artefakta neden olarak kantitasyonu etkileyebilir. İv kontrast ajanın atenüasyon düzeltmesi üzerine etkisinin denge ya da venöz fazda alınan BT görüntülerinde kabul edilebilir düzeyde olduğu öngörülmektedir. Bu nedenle arteriyel faz BT akvizisyonlarından kaçınılmalıdır. İleri kantitasyon gerekmeyen PET/BT çalışmalarında vizüel görüntü kalitesi ve değerlendirmeye etkisi kabul edilebilir düzeyde olduğu için iv kontrast ajan PET/BT çalışması sırasında direkt olarak uygulanabilir. Ancak toraks BT çekimi esnasında yapılan derin inspirasyon ciddi düzeyde misregistration artefaktlarına neden olacağı için düşük doz BT yerine bu data kullanılır ise kabul edilemez düzeyde artefaktlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle PET çalışması sırasında atenüasyon düzeltmesi için sürekli yüzeysel solunum sırasında alınan düşük doz ya da aynı koşullarda alınan kontrastlı toraks BT görüntüleri kullanılmalıdır.
- Oral ya da iv pozitif kontrast ajanın varlığı BT atenüasyon haritasını minimal etkilese de SUV kantitasyonunu etkiler (45). Eğer SUV kantitasyonu öncelik teşkil ediyor ise BT sırasında kontrast ajan kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak bazı klinik durumlarda kontrast ajanın vereceği klinik bilgi SUV hesaplamasındaki hatadan daha değerli olabilir. Kontrast ajan SUV hesaplamasında yaklaşık < %10'luk etkiye sebep olmaktadır. Bu nedenle her çalışmada uygulanacak yaklaşım kişiselleştirilmelidir. Ayrıca aynı hastada farklı zamanlarda yapılacak PET/BT çalışmalarında aynı yaklaşımın uygulanması önerilir. Tanısal kontrastlı BT'nin her PET/BT çalışmasında endike olmadığı hastalarda aşağıda tanımlanan 1, 2a ve 2b numaralı stratejiler uygulanabilir.

Yöntem 1:

BT yalnızca atenüasyon düzeltmesi ve anatomik lokalizasyon amacı ile kullanılacak ise sıralama şu şekilde olmalı;

1. BT topogram,
2. Düşük doz BT,
3. PET görüntüleme.

Yöntem 2:

Kontrastlı tanısal BT gerekli ise, aşağıdakilerden biri uygulanabilir.

- Yöntem 2a:

1. Yöntem 1'i uygula,
2. Gerekli olan bölgeden iv kontrast ile ek tanısal BT görüntüleme yap.

- Yöntem 2b:

1. Gerekli olan bölgeden iv kontrast ile tanısal BT görüntüleme yap,
2. Kontrast ajanın kan havuzunda dilüe olması için en az 60 sn bekleme süresinden sonra Yöntem 1'i uygula.

-Yöntem 3:

1. BT topogram
2. Kontrast ajan enjeksiyonundan 20 sn sonra başlatılan derin inspirasyonda toraks BT (atenüasyon düzeltmesi ya da füzyon amacı ile kullanılmaz),
3. Toraks BT'den 45 sn sonra (denge ya da venöz faz) düşük doz tüm vücut BT,
4. PET görüntüleme.

-Yöntem 4

1. BT topogram
2. Kontrast ajan enjeksiyonundan 20 sn sonra başlatılan derin inspirasyonda toraks BT (atenüasyon düzeltmesi ya da füzyon amacı ile kullanılmaz),
3. Toraks BT'den 45 sn sonra (denge ya da venöz faz) tanısal tüm vücut BT,
4. PET görüntüleme.
5. İdeal koşullarda iv kontrast ajan programlanabilir bir enjektör sistemi ile 20Gx1,16" kateter kullanılarak 2,5 mL/s hızda tercihen ön koldan enjekte edilir. Eğer kateter farklı bir bölgeye yerleştirilir ise kateter boyutu, infüzyon hızı ve süresi değişkenlik gösterebilir.

6. Gastrointestinal sistemin daha iyi seçilebilmesi için oral kontrast ajan olarak pozitif (dilüe baryum vb.) ya da negatif (su vb.) ajanlar kullanılabilir (46). Yüksek konsantrasyonda baryum ya da iyotlu kontrast ajanlar PET görüntülerinde atenüasyon artefaktlarına sebep olarak bu bölgelerde SUV değerlerinin olduğundan yüksek çıkmasına yol açabilir. Negatif kontrast ajanlar bu artefaktları önler. Ancak suyun tek başına bir negatif kontrast ajan olarak kullanılması hızlı reabsorbsiyona yol açarak barsakta non-spesifik FDG tutulumunun artışına neden olur (47). Eğer F-18 FDG PET/BT çalışmasında kantitasyon önemli ise dilüe kontrast ajan kullanılması önerilir. Oral kontrast ajanın konsantrasyonu kullanılan kontrast ajan, PET/BT sistemi ve görüntü rekonstrüksiyon

yazılımına bağlı olarak atenüsyon artefaktı oluşmasını engelleyecek düzeyde olmalıdır.

7. Hastanın BT ve PET görüntüleme sırasında aynı pozisyonda yattığından emin olunmalıdır. Eğer sistem genişletilmiş görüntü alanı kapasitesine sahip ise trunkasyon artefaktlarını engellemek için bu seçenek tercihen kullanılmalıdır.

8. Metal implantlar BT görüntülerinde çeşitli artefaktlara sebep olur. Metal artefakt azaltma teknikleri bu etkileri en aza indirebilir. Bu teknikler kullanılsa dahi metal implantların yakınlarındaki PET görüntü kalitesini ve kantitasyonunu etkileyeceği unutulmamalıdır. Metal obje yakınında ya da çevresinde izlenen F-18 FDG tutulumları atenüsyon düzeltmesi yapılmamış PET görüntüleri değerlendirilerek doğrulanmalıdır.

9. Görüntüleme bittikten sonra hasta henüz nükleer tıp ünitesinden ayrılmadan önce alınan görüntünün nükleer tıp hekimi tarafından teknik uygunluk açısından değerlendirilmesi önerilir. Böylelikle örneğin solunum hareketi nedeni ile akciğer bazalinde mevcut lezyonlar ya da intestinal sistem gibi hareketli organlarda izlenen şüpheli aktivite birikimlerinin doğru yorumlanabilmesi için gerekirse dual faz görüntüleme ya da ek bölgesel görüntüleme yapılabilmesine olanak sağlanmış olur.

Tuzaklar

- Günümüzdeki PET/BT sistemlerinin çoğunda BT tarayıcısının görüş alanı PET tarayıcısına göre daha küçüktür. BT görüntülerindeki kesilme rekonstrüksiyon artefaktlarına ve PET çalışmasının kantitasyonunda hatalara sebep olur. Eğer varsa görüntü rekonstrüksiyonu sırasında kesilme düzeltme algoritmaları uygulanabilir. Kesilme miktarı çalışmalar ve hastalar arasında farklılık gösterebileceği için, çalışmalar ve hastalar arasında doğru kantitasyon yapıldığından emin olmak zordur. Bu nedenle BT görüntülerindeki kesilmenin önlenmesi önerilir. Eğer mümkünse genişletilmiş BT ve PET görüş alanları tercih edilmelidir.
- PET/BT ünitelerinde doz kalibratörleri de dahil tüm saatlerin senkronize olduğu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Saatlerin 1 dakikalık zaman diliminde lokal saate göre senkronize olması istenir.

Görüntü Rekonstrüksiyonu

PET emisyon datası geometrik yanıt ve dedektör etkinliği (normalizasyon), sistem ölü zamanı, random coinsidans, saçılım ve atenüsyon açısından düzeltilmelidir.

- Kantitatif görüntü eldesi için gerekli tüm düzeltmeler rekonstrüksiyon işlemi sırasında yapılmalıdır.
- Matriks boyutu ve büyütme faktörü herhangi bir yönde voksel boyutu 3,0-4,0 mm içinde olacak şekilde seçilmelidir.
- Varsa rekonstrüksiyon sırasında time of flight bilgisi kullanılmalıdır.
- Rezolüsyon modellemesi ya da diğer yeni rekonstrüksiyon ya da görüntü işleme yöntemleri kullanılabilir. Çok merkezli çalışmalarda standardize edilen ya da harmonize edilen PET/BT sistemlerinin performans bilgilerine göre ek filtreleme işlemleri yapılabilir. Çok merkezli standartlar sağlanamıyor ise FDG tutulumunun kantitasyonu için rekonstrüksiyon yöntemleri kullanılmamalıdır.
- Atenüsyon düzeltmesi kullanılarak ve kullanılmayarak yapılan rekonstrüksiyonları birlikte uygulamak atenüsyon BT-AK nedeni ile oluşabilecek potansiyel rekonstrüksiyon artefaktlarını tanımak açısından iyi bir klinik uygulama olacaktır. Atenüsyon düzeltmesi yapılmış (PET-AK) ve atenüsyon düzeltmesi yapılmamış (PET-NAK) görüntülerin birlikte mevcut olması yüksek atenüsyona sebep olabilecek materyaller komşuluğunda PET-AK görüntülerinde izlenen lezyonların PET-NAK görüntülerinde konfirme edilebilmesine olanak sağlar.

BT Görüntülerinin Rekonstrüksiyonu

• PET/BT sırasında elde edilen BT görüntüleri genellikle filtre edilmiş geri projeksiyon yöntemi ile oluşturulur. PET/BT sisteminde mevcut ise iteratif rekonstrüksiyon yöntemi de uygulanabilir. BT protokolüne ve klinik duruma göre ayrı BT rekonstrüksiyonları kullanılabilir. BT rekonstrüksiyonları kesit kalınlığı, kesit üst üste binmesi ve filtre gibi parametrelere göre değişiklik gösterir. Kesit içindeki görüntü karakteristiklerini ayarlayan rekonstrüksiyon kerneline ek olarak, z boyutunda da longitudinal bir filtre aksiyel düzlemde rezolüsyonu ayarlamak amacı ile uygulanır. Ölçülen atenüsyon değerleri su dansitesine göre normalize edilerek cihazdan bağımsız bir sayısal değer elde edilir.

BT değeri = Hounsfield ünitesi = $1,000(\mu - \mu_{su})/\mu_{su}$

• Modern BT sistemlerinde z boyutundaki uzaysal rezolüsyon da nerede ise transaksiyel rezolüsyon kadar yüksektir ve böylelikle yüksek kalitede koronal ve sagittal görüntüler elde edilebilir.

Görüntü Analizi ve Değerlendirme

SUV Hesaplamaları

Görüntüler füzyon PET ve BT datasını görüntüleyebilen ve SUV ölçümü yapabilen bir yazılım ile değerlendirilmelidir. Görüntü değerlendirmede kullanılan monitör radyoloji ve nükleer tıp klinik uygulamaları için onaylı olmalıdır. Görüntüler onaylı bir PACS sisteminde DICOM formatında depolanmalıdır. F-18 FDG PET görüntüleri atenüasyon düzeltilmesi yapılarak ve yapılmayarak kaydedilmelidir. Tüm kesitlerde (atenüasyon düzeltilmesi yapılmış) izlenen F-18 FDG tutulumunun kantitatif değeri ve boyutu ölçülebilmelidir.

PET görüntüleri özellikle fokal anormal F-18 FDG tutulumu olup olmadığı varsa yoğunluğu ve anatomik boyutu ile birlikte değerlendirilmelidir. Eğer uygunsu PET/BT bulguları diğer tanısal testlerin bulguları ile korele olarak değerlendirilmeli ve raporlanmalıdır. Tedavi yanıtı değerlendirilecek ise tedavi öncesi ve sonrası görüntüler aynı gri skala ve renkli skala kullanılarak değerlendirilmelidir. Hasta hareketi, kontrast ajanlar ya da metalik implantlar nedeni ile oluşabilecek artefaktları değerlendirmek amacı ile atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış görüntülerin her ikisini de değerlendirmek gereklidir. Görsel değerlendirme yanında SUV ölçümleri klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. SUV, tümördeki tutulumun dağıldığı hacme göre normalizasyonunu gösteren bir sayısal değerdir.

$SUV = \frac{T \text{ zamanında dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu} / [\text{Enjekte edilen doz (MBq)} / \text{vücut ağırlığı (kg)}]$ şeklinde hesaplanır.

Literatürdeki basılı bilginin büyük kısmı vücut ağırlığına göre normalize edilmiş SUV değerini kullanır. Yağsız vücut kitlesine göre normalize edilen SUV değeri SUL olarak adlandırılır (48).

SUL şu şekilde hesaplanır;

$SUL = \frac{\text{Aktivite}^{VOI} (\text{kBq/mL}) / \text{Aktivite}^{\text{uygulanan}} (\text{MBq})}{\text{yağsız vücut kitlesi (kg)}}$

SUL değerinde plazma glukoz düzeyine göre düzeltme yapılacak ise şu formül kullanılır;

$SUL_{glu} = \frac{\text{Aktivite}^{VOI} (\text{kBq/mL}) \times \text{Glukoz}^{\text{plazma}} (\text{mmol/L})}{\text{Aktivite}^{\text{uygulanan}} (\text{MBq}) / \text{yağsız vücut kitlesi (kg)} \times 5,0 (\text{mmol/L})}$

Yağsız vücut kitlesi (LBM) ise şu şekilde hesaplanır (49);

$LBM^E = 9,270 \times \text{vücut ağırlığı} / (6,680 + 216 \times \text{beden kitle indeksi})$

$LBM^K = 9,270 \times \text{vücut ağırlığı} / (8,780 + 244 \times \text{BKİ})$

SUV değerinin sonradan normalizasyonuna olanak sağlayabilmek için hastanın cinsiyeti, boyu ve vücut ağırlığı bilgileri hasta raporunda yer almalıdır. SUL özellikle tedavi yanıtının değerlendirileceği ve iki çalışma arasında vücut ağırlığında belirgin değişiklik olan hastalarda önerilmektedir. Daha önce belirtildiği üzere eğer plazma glukoz düzeyine göre SUV normalizasyonu yapılacak ise plazma glukoz düzeyi mutlaka geçerliliği kanıtlanmış bir yöntem ile ölçülmelidir.

VOI Belirlenmesi

Tüm çalışmalarda tanımlanan her lezyon için maksimum SUL ya da SUV değeri (SUL_{max} , SUV_{max}) belirlenmelidir. Bu değerler en yüksek tutulum izlenen lezyonun tek bir vokseli içindeki değeri gösterir. Maksimum tutulum rekonstrükte edilmiş PET görüntüleri üzerinden herhangi bir manipilasyon yapılamadan belirlenmelidir.

SUV değerleri lezyonun tüm boyutlardaki ortalama değerleri maksimize edebilen 1,2 cm çaplı (1,0 mL hacimde) bir 3 boyutlu sferik VOI kullanılarak da hesaplanabilir.

Total lezyon glikolizi (TLG) ve metabolik tümör volümü (MTV) son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir ve bu parametrelerin ve onlardaki değişikliğin prognostik ve/veya prediktif değere sahip olduğu iddia edilmektedir. Eğer ölçülmüş ise bu parametreler de raporlanmalıdır. Bu ölçümler FDG tutan lezyonların 3 boyutlu segmentasyonunu gerektirir. Bu amaçla SUV_{max} ya da SUL_{max} 'ın yüzde kesme değerleri ile 3 boyutlu VOI'ler çizilir. TLG ve MTV hesabı için şu iki izokontür VOI ölçümleri önerilir;

- Maksimum piksel değerinin %41'inden çizilen 3 boyutlu izokontür VOI (VOI41)
- Maksimum piksel değerinin %50'sinden çizilen 3 boyutlu izokontür VOI (VOI50)

MTV belirlenen kesme değerinin üzerindeki VOI hacmini temsil eder. VOI41 için MTV41, VOI50 için MTV50 belirlenmiş olur. TLG ise VOI değerinin içindeki ortalama SUV ya da SUL (SUV_{mean} , SUL_{mean}) değerlerinin MTV ile çarpımı ile hesaplanır. Aynı hastanın farklı zamandaki çalışmalarını karşılaştırırken SUL, TLG ve MTV'deki değişimler her çalışmada aynı yöntem ile belirlenmiş VOI'ler ile hesaplanmalıdır.

VOI41 kullanılarak çizilen izokontürler gerçek tümör boyutunu en iyi yansıtır ancak bu durum tümör zemin aktivite oranı yüksek ve homojen tutulumla sahip tümörler için geçerlidir. VOI41 yöntemi görüntü,

tümör aktivite tutulumunun heterojen olması ve tümör zemin aktivite oranının düşük olması nedeni ile bazen uygun olmayabilir. Bu durumlarda VOI50 kullanılması önerilmektedir.

Semiotomatik VOI çizimleri sırasında zemin aktivitenin yüksek olduğu alanlarda ya da komşuluğunda mesane, kalp gibi yüksek tutulum izlenen lezyonlarda, lezyonun tutulum düzeyi de düşük ise güvenilir bir VOI oluşturmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle semiotomatik çizilen VOI'ler mutlaka görsel olarak kontrol edilmelidir. Dahası heterojen tutulum gösteren lezyonlarda bu VOI'ler lezyonun yalnızca metabolik olarak en aktif kısmını çezebilir. Eğer bu gibi VOI'nin güvenilir olmadığı ya da görsel olarak izlenen lezyonu yansıtmadığı düşünülüyorsa ise yalnızca SUV ve SUL ya da üç boyutlu SUV_{peak} ya da SUL_{peak} değerleri ölçülmelidir.

FDG Fizyolojik Dağılımı ve Değerlendirme Kriterleri

İv enjeksiyondan yaklaşık 60 dk sonra beyinde, kalpte, böbreklerde ve üriner sistemde fizyolojik F-18 FDG tutulumu izlenir (50). Beyin enjekte edilen dozun yaklaşık %7'si ile yüksek oranda F-18 FDG tutulumu gösterir. Tipik açlık durumunda miyokart primer olarak yağ asitlerini kullanırken glukoz yüklenmesi durumunda yağ asidi yerine karbonhidrat kullanır. Açlık durumunda teorik olarak miyokardın F-18 FDG tutulumu düşük olmalıdır ancak klinik pratikte değişik düzeyde tutulum izlenmektedir. Ayrıca glukozdan farklı olarak F-18 FDG üriner ekskresyon gösterir. Çizgili kaslarda da egzersiz ve serum insülin düzeylerine bağlı olarak değişik düzeylerde F-18 FDG tutulumu izlenir. Gastrointestinal sistemdeki tutulum düzeyi hastadan hastaya değişkenlik gösterir ve metformin kullanımı gibi durumlarda artış gözlenir. Waldeyer halkası ve terminal ileum ve çekumdaki lenfoid dokularda FDG tutulumu sıklıkla görülür. Çocuk ve genç hastalarda fizyolojik timik tutulum sıklıkla izlenir. Genç hastalarda ve düşük hava sıcaklıklarında kahverengi yağ dokusunda fizyolojik tutulum izlenir. Serbest F-18 florid kontaminasyonu olmadığı sürece kemik dokusunda fizyolojik F-18 FDG tutulumu izlenmez, fakat kemik iliğinde büyüme hormonu alan hastalarda, enfeksiyon, enflamasyon ya da anemi gibi kemik iliği aktivasyonu yapan durumlarda ya da kemoterapiyi takiben değişik düzeylerde tutulum izlenebilir.

- Fizyolojik tutulumun yüksek olması nedeniyle F-18 FDG PET/BT beyin metastazlarının değerlendirilmesinde sınırlı yere sahiptir. Özellikle beyin metastazlarının primer tanısında ve dışlanmasında kullanımı önerilmez.

- Artmış F-18 FDG tutulumu pek çok neoplastik lezyonda, granülasyon dokusunda, enfeksiyonda ve enflamatuvar süreçte izlenir. Yanlış pozitif tutulum ve hataya sebep olabilecek ve yalnızca negatif sonuç verebilecek nedenler detaylı olarak yayınlanmıştır (21). Ek 1'de bu nedenler liste halinde sıralanmıştır.
- F-18 FDG tutulum paterninin BT bulguları, hasta öyküsü, fizik muayene bulguları ve diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi malign ve benign lezyonların ayırımı açısından yardımcı olacaktır.
- SUV ve ilişkili MTV ve TLG gibi diğer parametrelerin tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognoz tayininde kullanımına dair kanıt düzeyi artmaktadır (5,43,51,52).
- Anormal tanımlaması için F-18 FDG tutulum düzeyi çevre dokular ve tümör arasındaki kontrasta bağlı olacağı için tek bir SUV alt limit değeri bulunmamaktadır. Bu kontrast pek çok patofizyolojik faktör ile ilişkilidir, en önemlileri tümör histolojisi, canlı tümör hücrelerinin hacmi, statik akuzisyon sırasındaki hareket ve çevre zemin aktivitenin yüksekliğidir. Ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı plazma glukoz düzeyi yüksek olan diyabetik hastalarda azalabilir (52).
- Her ne kadar kemoterapi ile F-18 FDG PET/BT arasındaki optimum interval için kesin bir bilgi olmasa da, en az 10 günlük interval tedavi yanıtı değerlendirmesi için yeterli kabul edilir (20). Bu süre tümör metabolizması (makrofaj aktivitesi vb.) ile sistemik etkilerin (kemik iliği aktivasyonu vb.) dengelenmesi için gereklidir. Eğer 10 günlük interval sağlanamayacaksa son kemoterapi uygulamasından sonra mümkün olan en uzun süre beklenmelidir.
- Büyüme faktörlerinin F-18 FDG dağılımı üzerine etkisi son uygulamadan sonra genellikle 2 hafta sonrasına kadar devam eder.
- Radyoterapi ilişkili yan etkilerin daha uzun süreli olduğu kabul edilir. Baş boyun maligniteleri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sonrası 2-3 ay sonrasına kadar F-18 FDG PET/BT'de radyasyon ilişkili enflamasyon izlenebilir (53,54). Radyoterapinin tamamlanmasından sonra F-18 FDG PET/BT için 2 ya da 3 ay beklemek, bu süre içinde nadiren klinik progresyon izleneceği de göz önünde tutulduğunda uygun gibi görünmektedir. Güncel SUT geri ödeme endikasyon listesinde primer

tümörün lokalizasyonuna bakılmaksızın radyoterapi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile F-18 FDG PET/BT çekilebilmesi için tedavi tamamlandıktan sonra en az 3 ay geçmesi istenmektedir.

- Cerrahi girişim geçiren hastalarda F-18 FDG tutulumunun düzeyi cerrahinin büyüklüğü, yara yerinde enfeksiyon-enflamasyon bulunup bulunmaması ve girişimin üzerinden ne kadar süre geçtiği ile ilişkilidir. Örneğin mediastinoskopi sonrası 10. günde birkaç küçük bulgu izlenirken, sternotomi sonrası aylar boyunca bulgular sebat eder. Cerrahi sonrası gelişen enflamasyon nedeni ile tetkik primer cerrahi bölgesini değerlendirmek amacı ile yapılacak ise F-18 FDG PET/BT'nin en az 6 ay sonrasına kadar ertelenmesi önerilir.
- F-18 FDG PET/BT tanısal amaçla yapılıyor ise uygun klinik bulgular eşliğinde fokal artmış aktivite birikimine bakılarak görsel değerlendirme kullanılır. SUV ölçümünün farklı metodolojiler kullanıldığı da göz önünde bulundurulduğunda hasta değerlendirmesine katkısı net değildir. Ancak özellikle çok merkezli çalışmalarda kantitatif değerlendirme için F-18 FDG PET/BT görüntüleme yöntemlerinin uyumunun sağlanması önemlidir.
- Karaciğer Tutulumunun Değerlendirilmesi

F-18 FDG PET/BT çalışmasının kalitesinin değerlendirilmesi için karaciğer SUV ya da SUL ölçümü kullanılabilir. Karaciğer ölçümleri karaciğer sağ lob üst kesimden organ sınırları ya da varsa malign odaktan uzakta olacak şekilde çizilen 3 cm çaplı bir sferik VOI ile hesaplanabilir. Karaciğer SUL değerleri için kabul edilebilir sınırlar 1,0 ile 2,2, SUV değerleri için ise 1,3 ile 3,0 arasındadır. Ölçülen SUL ya da SUV değerlerinin rapor içinde tercihen belirtilmesi önerilir. Sınır değerler dışında ölçülen karaciğer SUL ya da SUV değerleri yanlış FDG enjeksiyonu, teknik sebepler, ya da yanlış ölçümden kaynaklanabilir.

Mediasten Tutulumunun Değerlendirilmesi

Mediasten tutulumunun değerlendirilmesi fizyolojik ya da normal tutulum düzeyinin tanımlanması açısından önemlidir. Son yıllarda lenfomalarda tedavi yanıtının interim değerlendirmesi yaygınlaşmaktadır. Torasik aorta içine damar duvarını içine almayacak şekilde çok sayıda VOI çizilerek damar içindeki ortalama tutulum düzeyi hesaplanır. Kan havuzu için ölçülen SUL değerlerinin 1,2, SUV değerinin ise 1,6 civarında olması beklenir.

Raporlama

Rapor görüntüyü değerlendiren nükleer tıp hekimi ile hastayı refere eden klinisyen arasında iletişimi sağlayan ve hasta yaklaşımında önemli değişikliklere sebep olabilecek ana belgedir. Ciddi morbiditeye neden olabilecek acil klinik bulguların varlığında hastayı refere eden klinisyen ile direkt ve sözlü iletişime geçmek gerekebilir. Bu durum için tipik bir örnek patolojik fraktür riski yüksek olan lezyonlar olabilir.

Rapor içeriği

Hasta sonuç raporları hastanın adı, hastane kayıt numarası, doğum tarihi ve cinsiyet bilgilerini mutlaka içermelidir. Yapılan görüntüleme çalışmasının adı ve uygulama tarihi de yer almalıdır. Hastanın boyu, vücut ağırlığı, tanısı ve PET/BT çekim gerekçesini içeren klinik bilgilere yer verilmelidir. Mevcut ise tanı ile ilişkili kısa bir klinik bilgiye yer verilebilir. İlişkili olabilecek tanısal tetkikler ve görüntüleme bulguları özetlenebilir. Ayrıca raporda SUT endikasyonuna uygun olarak geri ödeme için gerekli bilgiler de yer almalıdır.

Karşılaştırmalı değerlendirme yapılıyor ise karşılaştırılan tetkikin tarihi ve adı yer almalıdır. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi ölçülen plazma glukoz düzeyi belirtilmelidir. Çalışmaya özel olarak kullanılan radyofarmasötüğün adı, enjekte edilen aktivite miktarı, uygulama yöntemi, uygulama tarih ve saati bulunmalıdır. Uygulama bölgesinin belirtilmesi faydalı olacaktır. Çalışma ile ilgili olan radyoaktif olmayan medikasyonlar var ise raporda yer almalıdır. Görüntüleme yapılan PET/BT cihazının tipi yer almalıdır ancak spesifik tanımlama isteğe bağlıdır.

Uygulama prosedürü açısından hastanın görüntülediği saat ya da F-18 FDG enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki zaman aralığı belirtilmelidir. Görüntülemeye giren vücut alanı başlangıçtan bitiş noktasına doğru tanımlanmalıdır. Hastanın görüntüleme sırasında yatış pozisyonu supin ya da pron ve kolların pozisyonu yukarıda ya da yanda şeklinde belirtilmelidir. Her ne kadar çalışmanın BT kısmı düşük doz olsa da bulgular belirtilmelidir. Eğer BT tanısal dozda yapılmış ise uygulanan protokol ve bulgular detaylı olarak raporlanmalıdır. BT doz bilgileri gerekli ise yazılabilir ayrıca bu bilgi DICOM görüntülerinden de elde edilebilir olmalıdır. Aynı zamanda atenüsyon düzeltmesi amacı ile kullanılan BT görüntülerinin kontrastlı mı kontrastsız mı olduğu da belirtilmelidir. Rutin işleme parametrelerinin raporda yer alması gerekmeyebilir ancak hareket düzeltmesi gibi ek özel bir uygulama kullanıldı ise belirtilmesinde fayda olacaktır.

Bulguların Tanımlanması

Araştırılan klinik soruya yanıt verecek şekilde yapılandırılmış bir raporun hazırlanması iyi bir klinik uygulama örneği olacaktır. Ancak uygulamada raporlama formatları arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Uygun durumlarda biyopsi, alternatif radyolojik tetkik ve takip açısından öneriler raporun içerisinde yer almalıdır. Görüntüyü değerlendiren nükleer tıp uzmanının yorumu hasta yaklaşımı ve klinik sonuçları açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca bu rapor resmi bir belge niteliğindedir.

- Raporda FDG PET/BT çalışmasının kalitesinde hareket artefaktları, kahverengi yağ dokusu ya da kas tutulumu, enjeksiyon bölgesinde infiltrasyon ya da hiperglisemi gibi nedenler ile ortaya çıkan bir kısıtlılık varsa raporda belirtilmelidir. Eğer görüntü kalitesini etkiliyor ise metalik artefaktlar ya da fazla kilo nedeni ile oluşabilecek BT ilişkili artefaktlar da raporlanmalıdır.
- Patolojik F-18 FDG tutulumlarının lokalizasyonu, büyüklüğü ve yoğunluğu (SUV ya da SUL) tanımlanmalıdır.
- Patolojik F-18 FDG tutulumu izlenen alanlarda ilişkili BT bulguları ve tutulum ile ilişkileri tanımlanmalıdır. F-18 FDG tutulumu düşük, orta, yoğun olarak ya da çevre zemin aktiviteye oranlanarak tanımlanabilir. Ancak görsel değerlendirme kriterleri her çalışma protokolü için tanımlanmalıdır ve her kanser tipi ve lokalizasyonuna göre değişiklik gösterebilir. Rastlantısal F-18 FDG PET ya da BT bulguları özellikle klinik açıdan önemli ise raporda belirtilmelidir. F-18 FDG tutulumu göstermese dahi PET/BT raporunda BT komponentinde izlenen klinik durum ile ilişkili bulgular raporlanmalıdır.
- Sınırlılıklar: Gerekli ise F-18 FDG PET/BT çalışmasının duyarlılığı ve özgüllüğünü etkileyebilecek küçük lezyonlar (parsiyel volüm etkisi), enflamatuvar değişiklikler, çizgili kas aktivitesi, yüksek kan şekeri gibi nedenler tanımlanmalıdır.

Eğer F-18 FDG PET/BT çalışması tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile yapılıyor ise mevcut tutulum daha önceki tutulum düzeyi ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile kullanılacak örnek parametreler Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORCT) tarafından belirlenmiştir (50). 2009 yılında ise PERCIST kriterleri tanımlanmıştır (48). Daha sonra lenfomada tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile 5 basamaklı skala belirlenmiştir (55). F-18 FDG tutulum yoğunluğu yarı-nicel parametreler ile değerlendirilebilir. Ancak SUV

değişiklikleri temel alınarak yapılacak tedavi yanıtı değerlendirmelerinde hasta hazırlığı, enjeksiyon ve görüntüleme protokolü ve analiz parametrelerinin karşılaştırılabilir olması gerekmektedir. F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirmesinde kullanımı ayrı bir uygulama kılavuzunda detaylı olarak verilmiştir.

Özet ve Tanı/Kanı

- Net olarak çalışma bulguları normal ya da anormal olarak tanımlanmalıdır.
- F-18 PET/BT çalışmasından beklenen klinik soru net olarak ele alınmalıdır.
- Mümkünse kesin kanı belirtilmelidir.
- Uygun olan durumlarda evrelemeye yönelik fikir sunulmalıdır (TNM ya da diğer).
- Gerekli ise bulguların confirmasyonu ya da netleştirilmesi için çalışmanın tekrarı ve/veya diğer ek görüntüleme yöntemleri önerilmelidir.
- Tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile karşılaştırmalı değerlendirme yapıldığında tedavi yanıtı görsel olarak ve yarı-nicel olarak değerlendirilmelidir.

Kalite Kontrolü

PET/BT Sistemi Kalite Kontrolü

Çok merkezli çalışmalarda SUV ölçümlerinin standardizasyonu amacı ile kalibrasyon işlemlerinin yapılması önemlidir. Aynı zamanda katılan tüm merkezlerin benzer parametreler ile görüntüleme yapması sağlanmalıdır. SUV değerlerinin uyumunu sağlamak amacı ile yapılması gereken minimum kalite kontrol testleri şunlardır;

- Günlük kalite kontrol (hem PET hem BT komponenti için)
- Kalibrasyon kalite kontrolü ve doz kalibratörleri ile PET/BT sisteminin çapraz kalibrasyonu
- Görüntü kalitesi ve kurtarma katsayısı kontrolü

Bu kalite kontrol testleri TAEK tarafından önerilen rutin testler için yeterli olmayabilir. Bu açıdan güncel mevzuatın takip edilmesi yerinde olacaktır.

PET/BT kameraları için uygulanacak kalite kontrol testleri detaylı olarak ayrı bir uygulama kılavuzunda yer almaktadır.

Doz Maruziyeti

F-18 FDG PET/BT çalışmalarında hastanın aldığı doz uygulanan radyofarmasötikten ve çalışmanın BT komponentinden kaynaklanmaktadır. Tanısal BT

yapıldığında özellikle çocuk hastalarda doz maruziyeti önem kazanmaktadır. BT komponentinden alınan doz kullanılan protokol ve BT sistemine göre farklılık gösterir. Radyasyon maruziyetini mevcut klinik duruma göre en düşük düzeyde tutacak şekilde bir BT tekniği seçilmesi yerinde olacaktır. Günümüzde mevcut güncel sistemlerin sahip olduğu teknoloji radyasyon maruziyetini en düşük düzeyde tutmaya izin verecek yeterliliktedir.

F-18 FDG enjeksiyonundan kaynaklanan doz eşdeğerleri yetişkinlerde $1,9 \times 10^{-2}$ mSv/MBq ile 185 MBq FDG enjeksiyon için yaklaşık 3,5 mSv düzeyindedir (22). Kullanılan BT parametrelerine göre değişimle birlikte BT komponentinden kaynaklanan doz 1 ile 20 mSv arasında değişir.

Görüntüleme protokolü hasta bazında ortaya konulan klinik soruya göre kişiselleştirilerek mümkün olan en düşük hasta dozları ile belirlenmelidir. Özellikle çocuk hasta grubunda bu durum daha büyük önem arz etmektedir. Doz optimizasyonu için uygun sistemlerde doz azaltma yaklaşımları göz önüne tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. El-Haj N, Etchebehere E, Fanti S, et al editors. IAEA Human Health Series. No:26. Printed by the IAEA, International Atomic Energy Agency Vienna, 2013. July 2013;p:3-4. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1616_web.pdf.
2. Avril NE, Weber WA. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am* 2005;43:189-204.
3. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004;30:83-101.
4. Borst GR, Belderbos JSA, Boellaard R, et al. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1533-1541.
5. Erdi YE. The use of PET for radiotherapy. *Curr Med Imaging Rev* 2007;3:3-16.
6. Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer* 2007;110:1654-1664.
7. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [F-18]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8362-8370.
8. Larson SM, Schwartz LH. 18F-FDG PET as a candidate for "qualified biomarker": functional assessment of treatment response in oncology. *J Nucl Med* 2006;47:901-903.
9. Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J* 2001;17:802-820.
10. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005;46:983-995.
11. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of F-18-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508.
12. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1301-1314.
13. Delgado-Bolton RC, Carreras JL, Pérez-Castejón MJ. A systematic review of the efficacy of F-18-FDG PET in unknown primary tumors. *Curr Med Imaging Rev* 2006;2:215-225.
14. Jiménez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, et al. Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:284-300.
15. Grégoire V, Chiti A. PET in radiotherapy planning: particularly exquisite test or pending and experimental tool? *Radiother Oncol* 2010;96:275-276.
16. Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R, et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin* 2012;51:140-153.
17. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:181-200.
18. 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.
19. Busemann SE, Plachcinska A, Britten A. Acceptance testing for nuclear medicine instrumentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:672-681.
20. Ronald Boellaard, Roberto Delgado-Bolton, Wim J. G. Oyen, et al. PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:328-354.
21. ACR Guidelines and Standards Committee. ACR-SPR practice parameter for performing FDG-PET/CT in oncology. American College of Radiology; 2014. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: <http://www.acr.org/~media/71B746780F934F6D8A1BA5CCA5167EDB.pdf>. Accessed 23Nov 2014.
22. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann ICRP* 2008;38:1-197.
23. Belohlavek O, Jaruskova M. [18F]FDG-PET scan in patients with fasting hyperglycaemia. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;60:404-412.

24. Dai KS, Tai DY, Ho P, et al. Accuracy of the EasyTouch blood glucose self-monitoring system: a study of 516 cases. *Clin Chim Acta* 2004;349:135-141.
25. 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.
26. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol* 2000;27:643-646.
27. Caobelli F, Pizzocaro C, Paghera B, Guerra UP. Proposal for an optimized protocol for intravenous administration of insulin in diabetic patients undergoing (18) F-FDG PET/CT. *Nucl Med Commun* 2013;34:271-275.
28. Rakheja R, Ciarallo A, Alabed YZ, Hickeson M. Intravenous administration of diazepam significantly reduces brown fat activity on 18F-FDG PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2011;1:29-35
29. Soderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1018-1022.
30. Sturkenboom MG, Hoekstra OS, Postema EJ, Zijlstra JM, Berkhof J, Franssen EJ. A randomised controlled trial assessing the effect of oral diazepam on 18F-FDG uptake in the neck and upper chest region. *Mol Imaging Biol* 2009;11:364-368.
31. Coulden R, Chung P, Sonnex E, Ibrahim Q, Maguire C, Abele J. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake with a preparatory "Atkins-style" low-carbohydrate diet. *Eur Radiology* 2012;22:2221-2228.
32. Lum DP, Wandell S, Ko J, Coel MN. Reduction of myocardial 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake artifacts in positron emission tomography using dietary carbohydrate restriction. *Mol Imaging Biol* 2002;4:232-237.
33. Bui KL, Horner JD, Herts BR, Einstein DM. Intravenous iodinated contrast agents: risks and problematic situations. *Cleve Clin J Med* 2007;74:361-364, 367.
34. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media, version 9. ACR, American College of Radiology; 2013. ISBN: 978-1-55903-012-0. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/~media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf>.
35. University of California San Francisco. Department of Radiology and Biomedical Imaging. Contrast administration in patients receiving metformin. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: <http://www.radiology.ucsf.edu/patient-care/patient-safety/contrast/iodinated/metformin>.
36. European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast media. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: <http://www.esur.org/guidelines>.
37. Antoch G, Kuehl H, Kanja J, et al. Dual-modality PET/CT scanning with negative oral contrast agent to avoid artifacts: introduction and evaluation. *Radiology* 2004;230:879-885.
38. de Groot EH, Post N, Boellaard R, Wagenaar NR, Willemsen AT, van Dalen JA. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *EJNMMI Res* 2013;3:63.
39. Boellaard R, Willemsen AT, Arends B, Visser EP. EARL procedure for assessing PET/CT system specific patient FDG activity preparations for quantitative FDG PET/CT studies. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: http://earl.eanm.org/html/img/pool/EARL-procedure-for-optimizing-FDG-activity-for-quantitative-FDG-PET-studies_version_1_1.pdf.
40. 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.
41. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2320-2333.
42. Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med* 2009;50:844-848.
43. 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
44. Osman MM, Chaar BT, Muzaffar R, et al. 18F-FDG PET/CT of patients with cancer: comparison of whole-body and limited whole-body technique. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:1397-1403.
45. Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, et al. Quantifying the effect of IV contrastmedia on integrated PET/CT: clinical evaluation. *AJRAM J Roentgenol* 2006;186:308-319.
46. Antoch G, Kuehl H, Kanja J, et al. Dual-modality PET/CT scanning with negative oral contrast agent to avoid artifacts: introduction and evaluation. *Radiology* 2004;230:879-885.
47. Otsuka H, Graham MM, Kubo A, Nishitani H. The effect of oral contrast on large bowel activity in FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med* 2005;19:101-108.
48. 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):122S-150S.
49. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1051-1065.
50. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1312-1320.
51. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1966-1972.

52. The Royal College of Radiologists. Standards for radiology discrepancy meetings. London: The Royal College of Radiologists; 2007. Last Accessed Date: 23.11.2014. Available from: http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/Stand_radiol_discrepancy.pdf.
53. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1315-1322.
54. Kawabe J, Higashiyama S, Yoshida A, Kotani K, Shiomi S. The role of FDG PET-CT in the therapeutic evaluation for HNSCC patients. *Jpn J Radiol* 2012;30:463-470.
55. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;20:3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229

Ek 1. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde yanlış pozitif sonuca neden olan durumlar:

1. Fizyolojik tutulum bölgeleri

- Tükürük bezleri ve baş boyun bölgesinin lenfoid dokusu
- Tiroid bezi
- Orbital tutulum, konuşmaya bağlı larinks ve dil kasları
- Kahverengi yağ dokusu aktivasyonu
- Çocuk ve gençlerde timus dokusu
- Laktasyon evresinde meme dokusu
- Meme areola bölgesi
- İskelet kasları ve bazı düz kaslar
- Gastrointestinal sistem (özellikle metformin kullananlarda)
- Üriner sistem yapıları
- Menstruasyonda uterus ve korpus luteum kistleri
- Çocuklarda kemik fizis bölgeleri
- İskopubik sinkondrozis

2. Enflamatuvar olaylar

- Cerrahi girişim sonrasında enfeksiyon/enflamasyon/hematom/biyopsi bölgesi.
- Radyoterapi sonrasında gelişen enflamasyon (örneğin radyasyon pnömonisi)
- Kemoterapi sonrası gelişen değişiklikler (enflamasyon, nekroz vb.)
- Granülomatöz özellikte lokal enflamatuvar hastalıklar (sarkoidoz, mantar hastalıkları, mikobakteri hastalıkları)
- Stoma bölgeleri (trakeostomi, kolostomi vb.), drenaj tüpleri, besleme kanülleri
- Enjeksiyon bölgeleri
- Tiroidit
- Özefajit, gastrit, enflamatuvar barsak hastalığı, apandisit
- Akut veya kronik pankreatit
- Akut kolanjit, kolesistit
- Osteomyelit, yakın tarihli kırıklar, eklem protezleri
- Lenfadenit ve reaktif lenf bezleri (özellikle çocuklarda)
- Vaskülitler, aterosklerotik damar hastalığı

3. Benign tümörler veya tümör benzeri patolojiler

- Hipofiz adenoma
- Sürrenal bez adenoma
- Tiroid bezinde foliküler adenoma
- Tükürük bezi tümörleri (Warthin tümörü, pleomorfik adenoma vb.)

- Kolondaki adenomatöz polipler
- Overde tekoma ve kistadenomlar
- Dev hücreli tümör
- Anevrizmal kemik kisti
- Benign fibroosseöz lezyonlar (özellikle çocuklarda)
- Leomiyomlar

4. Hiperplastik veya displastik patolojiler

- Graves hastalığı
- Cushing hastalığı
- Kemik iliği hiperplazisi (anemi, koloni stimulan faktör kullanımı vb.)
- Kemoterapi sonrasında tiroide rebound hiperplazi
- Fibröz displazi
- Paget hastalığı

F-18 FDG PET/BT görüntülerinde yanlış negatif sonuca neden olan durumlar:

- Sistem rezolüsyonuna bağlı olarak <1 cm küçük lezyonlar
- Hiperglisemi veya hiperinsülinemi
- Yakın tarihli tedavi (radyoterapi, kemoterapi, steroid tedavisi)
- Düşük metabolik aktiviteye sahip tümörler
 - ◊ Bazı düşük grade'li veya iyi diferansiye tümörler (müsinöz neoplaziler, akciğer adeno karsinom in situ vb.)
 - ◊ Prostat kanseri
 - ◊ Nöroendokrin tümörler
 - ◊ Medüller tiroid kanseri
 - ◊ Memenin lobüler karsinomu
 - ◊ Hepatosellüler tümörler (iyi diferansiye hepatosellüler kanser)
 - ◊ İndolent lenfomalar (Marginal zon lenfoma, küçük hücreli lenfositik lenfoma vb.)



F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology: Assessment of Treatment Response

1 Tamer Atasever¹, 2 Emre Demirci², 3 Çiğdem Soydal³, 4 Zeynep Burak⁴, 5 Gülin Uçmak⁵, 6 Murat Fani Bozkurt⁶, 7 İlknur Ak Sivriöz⁷

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁷Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilebilmesi onkoloji pratiğindeki en önemli parametrelerden biridir ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) bu endikasyonla yaygın olarak kullanılmaktadır. Metastatik hastalarda tüm lezyonların tek seansta hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesine imkan vermesi, rezidüel kitlelerdeki canlılığın ortaya konabilmesi, boyut ölçümü ile limitli olmaması, kantitasyon yapılabilmesi ve okuyucular arası değerlendirme varyasyonlarının düşük olması gibi avantajları nedeniyle FDG PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanımı her geçen yıl artmaktadır. Görüntülerin değerlendirilmesi ve yorumlamasındaki gerek standardizasyon gerekse farklı tümör ve bulguların yorumlanmasına kılavuz olması amacıyla birçok değerlendirme kriteri öne sürülmüştür. Bu kılavuz, temel olarak Nükleer Tıp hekimlerine çeşitli endikasyonlarda ve farklı tedavilere yanıtı değerlendirme amacıyla yapılan FDG PET/BT'nin yorumlanmasına ve raporlamada mümkün olduğunca standardizasyon sağlanmasına yardımcı olmayı hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: FDG PET/BT, tedavi yanıtı, RECIST, PERCIST

Abstract

Assessing response to treatment is an important parameter in oncology practice and there is a growing body of evidence for use of F-18 fludeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) to evaluate response during or after the treatment. The use of FDG PET/CT for this indication is increasing due to its advantages such as enabling rapid evaluation of all lesions and body parts in a single session, assessing viability in residual masses, not being limited to size measurements and low inter-observer variability. Many evaluation criteria have been proposed for standardization and interpretation of PET/CT findings. This guideline aims to provide a brief overview of proposed criteria and assist Nuclear Medicine Physicians in interpreting FDG PET/CT findings for the evaluation of the response.

Keywords: FDG PET/CT, response assessment, RECIST, PERCIST

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Tamer Atasever, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: tameratasever@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1524-2163

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Tümör tedavi yanıtını radyolojik olarak değerlendirmek amacı ile çeşitli kriterler son 50 yılda geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterleri 1979 yılında yayınlanmıştır. Daha sonra, kriterler basitleştirilerek "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST 1.0) 2000 yılında ve tekrar düzenlenerek 2009 yılında RECIST 1.1 olarak yayınlanmıştır (1). Tümöral lezyonların anatomik boyutunun değerlendirildiği bu kriterlerde temel olarak lezyonların tedavi öncesi boyutları toplanır. WHO kriterinde hedef lezyonların iki boyutu kullanırken RECIST'de sadeleştirilerek tek boyutu kullanılmaktadır. Tedavi öncesi ve sonrası lezyonların boyut artışı veya azalışı belirlenerek yanıt daha objektif olarak değerlendirilir. Bu kriterler pek çok klinik çalışmada tümör tedavi yanıtı değerlendirmesinde kullanılmış ve sağkalım ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı Nükleer Tıp hekimlerine farklı tedavilere yanıtı değerlendirme amacıyla yapılan florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uygulamaları sırasında görüntüleme işlemi, görüntü değerlendirmesi ve bulguların raporlanması aşamalarında yol göstermek ve raporlamada mümkün olduğunca standardizasyon sağlanmasına yardımcı olmaktır. Kılavuz kapsamında uluslararası tedavi yanıtı değerlendirme kriterleri pratik yaklaşımlar göz önünde bulundurularak özetlenmektedir. İmmünoterapi ve radyoterapi yanıtı değerlendirmesi ile lenfoma, kemik metastazları gibi farklı yaklaşımların gerektiği durumlarda kılavuz kapsamında tartışılmakta, sık görülen tuzaklar ve özellikli konularda farklı yaklaşımlar da anlatılmaktadır.

Günlük klinik pratikte ve çok merkezli çalışmalarda, çalışmalar sıklıkla farklı cihazlar tarafından yapılmaktadır. Doğru görsel karşılaştırma yapılabilmesi ve tekrarlanabilirliği yüksek standardize uptake değerlerinin (SUV) elde edilebilmesi için bu cihazların kalite kontrol, çekim süreleri, rekonstrüksiyon parametrelerinin kılavuzlar kapsamında yapılması büyük önem arz etmektedir. Uygulama ile ilgili yönergeler bu sayıda yayımlanan "F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Onkolojik PET/BT" bölümünde detaylı olarak ele alınmaktadır.

WHO, RECIST, EORTC ve PERCIST kriterlerine genel bakış

Çeşitli gruplar tarafından oluşturulmuş genelde benzer diğer metabolik yanıt kriterleri de olmakla

birlikte en yaygın kullanılanları "Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) ve Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)" kriterleridir. RECIST 1.1 kriterlerinde; toplamda farklı 5 hedef lezyon, bir organdan en fazla 2 lezyon belirlenebilir. Lezyonların aksiyel düzlemde uzun boyutlarının ölçülerek hedef lezyonlardan yapılan ölçümlerin toplamı elde edilir. Eğer en büyük lezyondan tekrarlanabilir ölçüm yapılamıyorsa en büyük ikinci lezyon ölçümde kullanılabilir. Lenf nodu hedef lezyon olarak seçilecekse kısa çapı >15 mm olmalıdır. Bu boyuttan küçük lenf nodları (>10 mm ile <15mm) hedef lezyon seçilmez. Lenf nodu kısa çapı <10 mm ise patolojik kabul edilmez ve takipte kullanılmaz. Lezyon boyutunda değişime göre tedavi yanıtını değerlendiren WHO ve RECIST kriterleri; tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH), ve progresif hastalık (PH) olarak 4 kategoride sınıflandırılır. WHO ve RECIST kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. FDG kullanılarak PET/BT hibrid görüntülemenin yaygınlaşması ile metabolik yanıtı değerlendirmek için 1999 yılında EORTC kriterleri ve sonra geliştirilerek daha fazla detay içeren PERCIST kriterleri 2009 yılında yayınlanmıştır (2). Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirmesi, tam metabolik yanıt (TMY), parsiyel metabolik yanıt (PMY), stabil metabolik hastalık (SMH), ve progresif metabolik hastalık (PMH) olarak 4 kategoride sınıflandırılır. PERCIST kriterlerinin basitleştirilmiş kılavuzu 2016 yılında yayınlanmıştır (3).

EORTC VE PERCIST kriterleri tüm solid tümörlerde tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılabilir. EORTC kriterlerinde "standardize uptake value" ($SUV_{ortalama}$), PERCIST kriterlerinde ise SUV_{pik} değerinin yağsız vücut kitlesine göre [lean body mass (LBM)] düzeltilmesi ile elde edilen (SUL) değeri kullanılır. SUV_{pik} hesaplaması, $SUV_{maksimum}$ veya $SUV_{ortalama}$ değerlerinin hesaplamasında kullanılan bir pikselde aktivite belirlenmesinden farklıdır. SUV_{pik} hesaplamasında volumetrik prensip ile vokselde en yoğun aktivite belirlenir. Günümüzde farklı üreticilerin PET/BT iş istasyonlarında bu hesaplamaları otomatik yapılmaktadır. $SUV_{maksimum}$ hesabı imaj gürültüsünden etkilenmekte özellikle hafif artmış FDG tutulumu gösteren lezyonlarda aktivite tutulumunu olduğundan daha fazla düzeyde değerleyebilir. $SUV_{ortalama}$ hesabı ile bu problem büyük ölçüde ekarte edilmektedir. $SUV_{ortalama}$ hesaplamasında da tümör sınırlarının iyi belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle tedavi sonrası tümör ve normal doku aktivite kontrastının az olduğu durumlarda çoğu

güncel yazılım bu ayırımı yapmakta yetersiz kalmaktadır. Diğer tarafta SUV_{pik} hesabının voksel bazında yapılması ve tümör sınırları belirlenmesine gerek duyulmaması daha doğru sonuç verebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin sağlıklı yapılabilmesi için her iki incelemede kan şekeri düzeyinin <200 mg/dL olması, standart FDG doz uygulaması ve görüntülemelerin standart olarak zamanında (60 dakika) yapılması çok önemlidir.

PERCIST kriterlerinde; toplamda 5 lezyonun (aynı organda en fazla 2 lezyon) en yoğun FDG tutulumu (SUV_{pik}) belirlenir. SUV_{pik} belirlenmesi 1 cm^3 sferik volüme eşit olan $1,2\text{ cm}$ çapta ilgi alanı (ROI) en sıcak alanı merkez alacak şekilde yerleştirilir, yağsız vücut kitlesi ile düzeltme yapılarak SUL_{pik} değeri belirlenir. Parsiyel volüm etkisini ekarte eden doğru ölçümleme için 2 cm veya daha büyük boyutta lezyonlar ölçümde tercih edilir. Anatomik olarak net sınırlandırılmayan fakat yoğun metabolik tutulumu olan lezyonlar da değerlendirilebilir. Tedavi öncesi görüntülemelerde değerlendirilebilir lezyonun SUL_{pik} değerinin karaciğer $SUL_{ortalama}$ x $1,5 \pm 2SD$ olması gerekir. Karaciğerden ilgi alanı belirlenmesinde sağ lob tercih edilir ve 3 cm çapta sferik ROI kullanılır. Karaciğer normal değilse inen torasik aortadan 2 cm uzunluğunda segmentten ROI belirlenir. Bu durumda

değerlendirilebilir lezyon SUL_{pik} değerinin aorta $SUL_{ortalama}$ x $2 \pm 2SD$ olması gerekir.

EORTC ve PERCIST; değerlendirmelerinde kabul edilmiş olan eşik düzeyler bir miktar farklıdır. EORTC tümör tedavi yanıtı ve progresyon değerlendirilmesinde %25 ve üzeri FDG uptake değişimini dikkate alırken, PERCIST ile değerlendirmede bu oran %30'dur. PERCIST kriterlerinde hedef lezyonda minimum 0,8 SUL biriminin anlamlı fark olarak değerlendirilmesi tedavi yanıtında minör değişimlerin daha kolay sınıflanmasını sağlar. PERCIST tedavi yanıtı için ölçülebilen minimum SUL değeri ise ortalama karaciğer SUL değeri x 1,5 olarak belirlenmiştir. EORTC ve PERCIST'de tedavi öncesi ve sonrası kullanılan hedef lezyon seçim kriteri de farklıdır. EORTC'de tedavi öncesi metabolik görüntülemelerde hedef lezyonlar belirlenerek tedavi sonrasında da aynı hedef lezyondan değerlendirme yapılır. PERCIST'de ise daha farklı bir yaklaşım ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası metabolik görüntülemelerde en yüksek FDG tutulumu (SUL) olan lezyonlar değerlendirilir. Bunlar tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerde farklı lezyonlar olabilir. Bu yaklaşım hedef lezyon seçiminde oluşabilecek olası değişkenliği ortadan kaldırarak değerlendirme kolaylığını sağlamıştır. EORTC ve PERCIST kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tümör yanıt değerlendirme kriterleri (WHO; RECIST 1.0; RECIST 1.1)

	WHO (1979)	RECIST 1.0 (2000)	RECIST 1.1 (2009)
Ölçüm Stratejileri			
Görüntüleme	Spesifik bir görüntüleme yöntemi belirtilmemiş	BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş	BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş, FDG-PET yeni lezyonların belirlenmesi için istenmiş
Ölçüm	UÇ x KÇ (cm^2)	UÇ (cm)	Lenf nodu dışı lezyonlar için UÇ (cm) lenf nodları için KÇ
Ölçülebilir lezyonlar	Minimal lezyon boyutuna ait sınır yok	UÇ ≥ 10 mm on BT	BT ile lenf nodu dışı lezyonlar ^a için UÇ ≥ 10 mm, lenf nodları için KÇ ≥ 15 mm
Hedef lezyonların sayısı	Belirtilmemiş	Toplam 10 lezyon. En fazla 5 organda	Toplam 5 lezyon. Bir organda en fazla 2 lezyon
Yanıt kriter kategorileri			
Tam yanıt (TY)	Bilinen tüm lezyonların kaybolması	Tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması	Boyutu (KÇ) <10 mm lenf nodları dışında tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması
Parsiyel Yanıt (PY) ^a	$\geq \%50$ küçülme	$\geq \%30$ küçülme	$\geq \%30$ küçülme
Stabil Hastalık (SH)	TY, PY veya PD olmayan	TY, PY veya PD olmayan	TY, PY veya PD olmayan
Progresif Hastalık (PH) ^b	Hedef lezyonda $\geq \%25$ boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH	Hedef lezyonda $\geq \%20$ boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH	Hedef lezyonda $\geq \%20$ ve en az ≥ 5 mm boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH
^a : Yüzde değişim oranı bazal görüntülemeye göre hesaplanır. ^b : Yüzde değişim oranı hesaplaması bazal incelemeden itibaren en küçük tümör lezyona göre hesaplanır, UÇ: Uzun çap, KÇ: Kısa çap, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, PH: Progresif hastalık			

PET ile yapılan birçok çalışmada EORTC ve PERCIST kriterleri karşılaştırılmıştır. Altı çalışmada toplam 348 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde iki kriter arasında kapa değeri 0,946 hesaplanan mükemmel uyum bulunmuştur (4). Diğer çalışmalarda da EORTC ve PERCIST uyumluluğu iyi bulunmuş olup, tedavi yanıtı sınıflamasında %10 düzeyinde fark bildirilmiştir (5). Küçük hücre dışı akciğer kanserli 35 hastanın kemo-radyoterapi öncesi ve sonrası PET ile tedavi yanıtı değerlendirilmesinde PERCIST ve kalitatif yöntem karşılaştırılmış ve PERCIST ile gözlemciler arası farkın daha az olduğu bildirilmiştir (6). PERCIST kriterleri, lezyon seçimi, ilgi alanı belirlenmesi ve yanıt sınıflamasında ortaya koyduğu daha ayrıntılı ve standart çerçevesi ile klinik çalışmalarda EORTC kriterlerine göre daha çok tercih edilmektedir. Klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan RECIST kriterlerinin sınırlılıkları FDG PET/BT ile tedavi yanıt değerlendirmesine olan talebi artırmıştır.

FDG PET/BT çeşitli kanserlerde BT incelemesine göre metastatik hastalığı belirlemede daha duyarlı ve özgül sonuç vermektedir. Meme kanserinde olduğu gibi yine çeşitli kanserlerde kemik metastazlarını belirlemede FDG PET/BT daha başarılıdır (7). Hastalık progresyonunu belirlemede ve stabil hastalıktan ayırt etmekte metabolik görüntüleme ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Tedavi edilmeyen tümörlerin büyüme oranı değişkenlik göstermekte, bazen uzun süreler aynı boyutta kalabilmektedir. Çeşitli tümörlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tedavi verilmeyen kontrol kolunda olan hastaların da bir bölümünün stabil hastalık sınıflamasında kaldığı bilinmektedir. Bu durum iyi diferansiye nöroendokrin tümörler gibi daha iyi prognozlu, yavaş büyüyen tümörlerde sıklıkla görülmektedir. Diğer tarafta, kötü prognozlu tümörler de bazen tedavi edilmeden bir süre stabil hastalık sınıflamasında kalabilir. Örneğin, KHDAK hastalarda,

Tablo 2. EORTC ve PERCIST yanıt değerlendirme kriterleri

	EORTC	PERCIST
Kantitatif parametre (SUV)	SUV _{mean} (vücut yüzey alanına normalize)	SUV _{pik} , Yağsız vücut kitlesine normalize (SUL)
Yanıt sınıflaması		
PMH	SUV > %25 artış veya Uzun çapın %20 artması veya FDG tutan yeni lezyon/lezyonlar	SUL'da en az %30 artış, hedef lezyonda en az 0,8 ünite artış veya Yeni gelişen en az bir lezyon veya Hedef lezyon boyutunda %30 artış veya Hedef olmayan lezyonlarda progresyon
SMH	SUV < %25 artış veya < %15'den azalma ve FDG tümör tutulumu yaygınlığında belirgin artış olmaması (uzun çapta < %20 artış)	SUL'da %30'dan fazla artma ve azalma olmamalı PMH, PMY ve TMY kategorilerine uymayan
PMY	Bir siklus KT* sonrası SUV'da %15-25 azalma, birden fazla KT sonrası SUV'da < %25 azalma	SUL'da ≥ %30 azalma hedef lezyonda en az 0,8 ünite fark ve Yeni FDG tutan lezyon yok ve Hedef lezyonda < %30 boyut artışı ve Hedef olmayan lezyonlarda SUL veya boyut artışı olmaması ve Yeni lezyon oluşmaması
TMY	FDG tutulumun kaybolması (çevre normal dokudan ayırt edilememesi)	FDG tutulumun çevre zemin aktiviteden ayırt edilememesi ve SUL < karaciğer ve Yeni lezyon oluşmaması

PMH: Progresif metabolik hastalık, SMH: Stabil metabolik hastalık, PMY: Progresif metabolik yanıt, TMY: Tam metabolik yanıt, *KT: Kemoterapi

Gefitinib ve plasebonun karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, plasebo grubunda olan hastaların %31'i stabil hastalık olarak sınıflanmıştır (8). Bu durumda bazı non-randomize klinik çalışmalarda nihai hedef olarak değerlendirilen stabil hastalık ve bununla ilişkili tümör kontrol oranı değerlendirmesinin gerçeği yansıtamayabileceği göz ardı edilmemelidir. FDG PET/BT ile değerlendirilen tümör metabolik aktivitesi birçok tümörde hücre proliferasyonu ile korelasyon göstermektedir. Tümör büyümesinin inhibe edilmesi ile FDG aktivitesi azalmaktadır. PERCIST gibi metabolik değerlendirmeler özellikle tek kollu çalışmalarda gerçek stabil hastalığın belirlenmesinde daha doğru sonuç verebilir. Değişik kanserlerde tedavi yanıtının RECIST ve PERCIST ile değerlendirildiği çalışmalarda, PERCIST sağkalım ve prognoz ile daha uyumlu sonuçlar göstermiştir (9-11). Yeni kanser ilaçlarının tedavi yanıtını değerlendiren randomize klinik çalışmalarda PERCIST'in kullanımının artacağı öngörülmektedir.

Lenfomalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Son yıllarda pek çok kanser tedavisinde olduğu gibi lenfoproliferatif hastalıkların ilk basamak, ikinci basamak tedavilerinde ve immünoterapide önemli gelişmeler olmuştur. Lenfomada tedavi yanıtında standardizasyon çalışmaları 1990'lı yılların başında başlamıştır. 1999 yılında "Uluslararası çalışma grubu (International Working Group, IWG)" non-Hodgkin lenfomalarda (NHL), BT ile görüntüleme boyut değişimini kriter olarak tedavi yanıtını standardize eden rapor yayımlanmıştır (12). Yine, bu yıllarda Ga-67 ile tümör yanıtı değerlendirmesi ile metabolik görüntülemenin ilk adımları atılmıştır. Günümüzde lenfomaların evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirmesi FDG PET/BT ile yapılmaktadır. 2007 yılında IWG kriterleri revizyonunda agresif hodgkin lenfoma (HL) ve diffüz büyük B hücreli lenfomalarda (DBBHL) tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde FDG PET/BT entegre edilmiştir. IWG kriterleri çerçevesinde kemoterapiden en erken 3 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta sonra lezyonlarda FDG tutulumunu, mediastinal kan havuzu aktivitesini referans olarak görsel olarak değerlendirmek önerilmiştir. Tedavi sonrası rezidüel boyutu BT görüntüleme >2 cm olan ve FDG tutulumu mediastinal tutulumun üzerinde olan lezyonlar rezidüel aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda HL ve DBBHL hastalıklarda tedavi sonunda FDG PET/BT değerlendirme yapılması önerilmiştir (13). Aynı kılavuzun 2007 versiyonunda tedavi protokolü arasında kemosenitiviteyi değerlendiren FDG PET/BT incelemesi (interim değerlendirme) yapılması önerilmiştir. İnterim

değerlendirmede kullanılan Deauville skorlaması (DS) 2009 yılında yayınlanmıştır (14). 2014 yılında Lugano kriterlerinde, FDG tutumu gösteren lenfomalarda tedavi protokolünün tamamlanması sonrasında da DS ile yanıt değerlendirmesi önerilmiştir (15). Beş basamaklı DS ile mediastinal kan havuzu ve karaciğer aktivitesine göre değerlendirme yapılır. Tedavi sonrası ve interim değerlendirmelerde skor 1 ve skor 2 sınıflaması aynı olup skor 3, skor 4 ve skor 5 için farklıdır. İnterim değerlendirmede başlangıç görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 ve skor 5, parsiyel yanıt (PY), FDG tutulumu artan skor 4 ve skor 5 ise PH olarak sınıflanır. Tedavi sonrası değerlendirmede skor 4 ve skor 5 tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir. Tedavi sonrası ve interim değerlendirmede skor 3 negatif olarak değerlendirilir. FDG tutulumu göstermeyen lenfomalarda BT kriterlerine göre değerlendirme (IWG-2007) yapılır. DS Tablo 3'te, Lugano ve IWG kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Lugano sınıflamasında bilinen hastalık bölgelerinde iyi tedavi cevabı gösteren hastada, tedavi sonrası başka bir bölgede FDG tutan lezyon belirlenirse, Deauville X olarak değerlendirilir. FDG tutulumunun fizyolojik olarak yoğun olduğu Waldayer halkası, barsak, kemoterapi ve granulosit koloni stimulan faktör (G-SCF) ile aktive olan dalak ve kemik iliğinde, normal karaciğerden fazla FDG tutulumu olmasına rağmen TMY olarak değerlendirilir. Primer hastalık bu bölgelerde ise tedavi yanıtı değerlendirmesinde aynı lezyon bölgesinde çevre normal dokunun üzerine çıkmayan aktivite düzeyi normal olarak kabul edilerek TMY olarak değerlendirilir. Kemik iliğine ait değişikliklerin düzelmesi zaman alabilmektedir. Lenf nodlarında metabolik yanıt elde edilip kemik iliğinde fokal devam eden FDG tutulumu varsa MR, biyopsi veya bir süre sonra tekrarlanan FDG PET incelemesi ile değerlendirilebilir. Bu kriterler ile lenfomaların çoğunluğunu oluşturan (yaklaşık %70) HL, DLBCL ve folliküler lenfomalarda (FL) geniş serilerde değerlendirme yapılmıştır. Daha sonraki

Tablo 3. Deauville 5 dereceli skorlama

1	FDG tutulumu yok
2	FDG tutulum düzeyi mediastene eşit veya az
3	Mediastenden fazla karaciğerden az tutulum
4	Herhangi bir bölgede karaciğere göre ılımlı artmış FDG tutulumu
5	Herhangi bir bölgede belirgin artmış FDG tutulumu veya yeni hastalık bölgeleri
X	Lenfoma ile ilgisi olmadığı düşünülen yeni FDG tutulum alanları

çalışmalarda periferik T hücreli lenfomalar, ektranodal NK/T hücreli lenfomalarda da DS kullanımı önerilmiştir (16,17). Lugano sınıflamasının sınırlılıklarından biri duyarlılık ve özgülüğün %100 olmayıp spesifik lenfoma tiplerine göre değişkenlik göstermesidir. İnterim FDG değerlendirmesinde Deauville skorunun prognostik değeri HL ve NHL hastalık gruplarında doğrulanmıştır (18). İnterim FDG görüntülemenin prognostik değeri HL grubunda DBBHL hastalık grubuna göre daha iyi olabilir. Lenfoma alt tiplerinin çoğu FDG tutmakla birlikte marginal zone, küçük lenfositik tip lenfomalar ve bazı kütanöz lenfomalar FDG tutmayabilir. FDG tutulumu az veya olmayan lenfomalarda BT ile takip yapılır. Lenfomalarda metabolik yanıt değerlendirmesini ve solid tümörlerin RECIST 1.1 değerlendirmesi ile uyumunu sağlayan Lenfoma Tedavi Yanıtı Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Lymphoma, RECL) 2017 yılında revize edilerek yayınlanmıştır (19). Lugano ve önceki sınıflamalarda lezyonun aksiyel düzlemde iki boyutu ölçülürken RECL' de, RECIST 1.1 sınıflamasına uygun olarak uzun boyutu ölçülür (Tablo 5).

İmmün kontrol yollarının inhibisyonuna yönelik tedaviler (immünoterapiler) görüntüleme pratiğinde klasik tedavi yanıtı ve takibini değiştirmeye başlamıştır. Melanomlarda ipilimumab ile tedavi sonrası görülen

yalancı progresyon, lenfomalarda uygulanan immünoterapilerde de gösterilmiştir. Hastanın klinik bulgularında bozulma olmadığında görüntüleme bulgularında progresyon alevlenme fenomeni veya yalancı progresyona ait olabilir. İmmünoterapi uygulamalarında da yanıt değerlendirmesine ait kriterlerin oluşturulması gerekliliği doğmuştur. 2016 yılında, Lugano kriterlerine entegre edilen immünoterapilere yönelik "lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria (LYRIC)" yayınlanmıştır (20,21). Bu kriterler karar verilemeyen yanıt (KVY) kategorisi olup yalancı progresyon durumunda etkin tedavinin erken sonlandırılmasını engellemeyi amaçlar. LYRIC kriterleri Tablo 6'da verilmiştir.

Lenfomaların tedavi yanıt değerlendirmelerinde metabolik tümör volümü (MTV) veya total lezyon glikoliz (TLG) parametreleri de değerlendirilmiştir. Bu parametreler SUV_{maks} veya SUV_{pik} parametrelerine göre imaj gürültüsünden daha az etkilenerek daha iyi prognostik sonuç verebilir. MTV ve TLG kantifikasyonlarının zaman alan yöntemler olması majör dezavantajlarıdır.

Kemik Metastazlarının Değerlendirilmesi

Kemik metastazlarının tedavilere verdiği yanıtlar solid lezyonlardan farklıdır ve bu nedenle RECIST 1.1

Tablo 4. Lenfomada Lugano yanıt kriterlerinin değerlendirilmesi

Yanıt kategorisi	PET/BT ^a	BT
Tam Yanıt	Lenf nodu veya ektranodal alanlarda rezidüel kitle varlığında veya yokluğunda skor 1, 2, 3	Tüm hastalık bölgelerinde tam rezolüsyon veya lenf nodu çapının (UÇ) $\leq 1,5$ cm düzeyine küçülmesi
Parsiyel Yanıt	Skor 4 veya 5 olan bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan herhangi bir boyutta rezidüel kitleler	Tek bir lezyonda DÇÇ \geq %50 azalmaveya ölçülebilir 6 hedef lezyonda ve/veya ektranodal bölgelerde (multipl lezyonlar) TÇÇ \geq %50 azalması; dalak boyutunun $>$ %50 küçülmesi
Yanıt Yok/Stabil Hastalık	Skor 4 veya 5, FDG tutulum düzeyinde bazal görüntülemeye anlamlı değişiklik yok	Tek bir lezyonda DÇÇ $<$ %50 azalma veya ölçülebilir 6 hedef lezyonda ve/veya ektranodal bölgelerde (multipl lezyonlar) TÇÇ \geq %50 azalması ve progresif hastalık kriteri olmaması
Progresif Hastalık	Skor 4 veya 5, FDG tutulumu yoğunluğu bazal incelemeye göre artmış veya lenfomaya ait yeni FDG tutulum alanları	Yeni gelişen veya boyutu artan lenf nodu (UÇ $>$ 1,5 cm lenf nodu, DÇÇ'nin en düşük ölçümden \geq %50 artması, boyutu ≤ 2 cm olan lezyonların KÇ veya UÇ boyutlarında en düşük ölçümden en az 0,5 cm artış, boyutu > 2 cm olan lezyonların KÇ veya UÇ boyutlarında ise en az 1 cm artış), dalak boyutunda önceki bazal boyut büyümesine göre $>$ %50 artış olması veya öncesinde splenomegali yoxsa bazalinden 2 cm boyut artışı, yeni veya reküren splenomegali, yeni lenfadenopati veya ektranodal lezyonlar, öncesinde olan ölçülemeyen lezyonların artışı

^aDeauville 5 dereceli -skorlama, FDG-PET/CT: Skor değerlendirmesi, interim veya tamamlanan tedavinin yanıtı veya klinik senaryoya göre değişir, Skor 1 veya 2: İnterim ve tedavi sonu yanıt değerlendirmede tam yanıt, Skor 4 veya 5: İnterim değerlendirmede FDG tutulumu bazal tedaviye göre azalmış ise parsiyel yanıt; interim değerlendirmede FDG tutulumu bazal tedaviye göre artmış ise progresif hastalık; tedavi sonu değerlendirmede ise tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir, Skor 3: İnterim ve tedavi sonu yanıt değerlendirmelerde genellikle negatif değerlendirilir, klinik çalışmalarda yetersiz yanıt olarak değerlendirilebilir, BT: Ölçülebilir lenf nodu uzun transvers çapı (UÇ) 1,5 cm olmalıdır. Lenf nodu dışı lezyon için UÇ 1 cm olmalıdır. Her bir lezyonun UÇ ve kısa çap (KÇ) çarpımları ile dik çapların çarpımı (DÇÇ) hesaplanır. Farklı vücut bölgelerinde ölçülebilir altı lezyondan elde edilen DÇÇ değerleri toplanarak çarpılmış çaplar toplamı (TÇÇ) hesaplanır

kriterlerinde sklerotik lezyonlar hedef lezyon olarak kabul edilmemektedir. Litik lezyonlar ise >10 mm yumuşak doku komponenti içerdiği takdirde hedef lezyon olarak kabul edilip litik komponentlerindeki boyut değişiklikleri

ile bu kriterler kapsamında değerlendirilebilir (1). Miks veya osteoblastik metastazlarda ise tedaviye olumlu yanıtla bağlı olarak BT yoğunluklarında (Hounsfield Unit) ve boyutlarında artış meydana gelebilmektedir. Bu da

Tablo 5. RECIL ve Lugano yanıt kategorilerinin karşılaştırılması

	RECIL	Lugano
Ölçüm	Uzun çapların toplamı	Uzun dik çapların çarpımı
Hedef lezyonların sayısı	Üç	Altı
RECIL Yanıt kategoriler	Lezyonda yüzde değişim	
Tam yanıt	Hedef lezyonlarda tam rezolüsyonu ile birlikte lenf nodlarının uzun aksı<10 mm Hedef lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme ve FDG-PET 'de normalleşme (Deauville: 2-3) Kemik iliği tutulumu olmaması Hedef lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme ile FDG-PET'de normalleşme doku biyopsisi ile negatif olarak desteklenirse tam yanıt olarak değerlendirilebilir.	
Parsiyel yanıt	Lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması	
Minimal yanıt	Hedef lezyonların çapları toplamında > %10 ile %30 arası küçülme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması	
Stabil hastalık	Hedef lezyonların çapları toplamında > %10 küçülme veya Hedef lezyonların çapları toplamında \leq %20 büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması	
Progresif hastalık	Hedef lezyonların çapları toplamında > %20 büyüme Tedavi sonrası <15 mm ölçülen lezyonlarda minimum 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon belirlenmesi	

Tablo 6. LYRIC karar verilemeyen yanıt (KVY) kategorileri

KVY	İlk takip görüntülemenin tanımlanması
1	Tedavinin ilk 12 haftası içinde herhangi bir zamanda klinik bulgularda bozulma olmadan toplam tümör yükünde \geq %50 büyüme olması (Toplam altı ölçülebilir lenf nodu veya lenf nodu dışı lezyondan DÇÇ hesaplanır).
2	Yeni lezyonlar veya mevcut lezyonlarda \geq %50 büyüme olup toplam tümör yükünde \leq %50 büyüme olması Tümör yükünde tedavi sonrası 12 hafta içinde klinik bulgularda bozulma olmadan \geq %50 artış olması.
3	Bir veya daha fazla lezyonda lezyon sayısı ve boyutunda değişiklik olmaksızın FDG tutulumunun artması.

DÇÇ: Her bir lezyonun bir birine dik uzun çap (UÇ) ve kısa çaplarının (KÇ) çarpımıdır. Eğer iki KVY kriteri aynı zamanda var ise öncelik KVY (3)'den ziyade KVY (1) veya KVY (2)'ye öncelik verilir, KVY olarak değerlendirilen hastalara klinik olarak gerekli görülürse 12 hafta sonra veya daha erken tekrar görüntüleme veya biyopsi yapılarak gerçek progresyon, alevlenme fenomeni veya yalancı progresyona karar verilir

miks ve osteoblastik metastazlarda artan BT dansitesinde artışın progresyon veya tedavi yanıtı ayırımını muğlak kılmaktadır. Ayrıca daha önce BT’de görünür olmayan (PET veya MR modaliteleri ile saptanabilecek) lezyonlar tedaviye bağlı skleroze olabilir ve yeni gelişmiş bir lezyonu taklit edebilir. Kemik metastazlarında morfolojik yanıt değerlendirilmesi için önerilen MD Anderson Kanser merkezi tarafından önerilen yanıt kriterleri (22) ve PET bulgularının değerlendirilmesi için önerilen PERCIST kriterleri (10) Tablo 7’de verilmiştir.

Özetle sadece BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye bağlı sklerotik değişikliğin progresif hastalıktan ayırmanın her zaman mümkün olmadığı, önceki görüntüleme modalitesi BT olan olgularda yeni saptanan ametabolik sklerotik lezyonların ise gerçek bir yeni lezyon olmayabileceği unutulmamalıdır (23).

Radyoterapiye Yanıtın Değerlendirmesi

Radyoterapi yanıtını değerlendirmek için de geleneksel olarak morfolojik değişiklikleri temel alan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Ancak radyoterapi sonrasında tümör dokusunda oluşan değişiklikler sistemik tedaviler sonrası oluşan değişiklikler farklıdır. Radyoterapi sonrasında rezidüel kitleler ve doku anormallikleri (örneğin; fibrozis) de sıklıkla karşılaşılmakta ve her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Bu durum radyoterapi sonrası yapılan FDG PET/BT bulgularının yorumlanmasında bazı farklılıklar yaratmaktadır (24).

FDG PET/BT görüntülemesinin tedavinin tamamlanmasından ne kadar süre sonra yapılacağı tümör yanıtının ve radyoterapiye sekonder olarak ortaya çıkan enflamasyonun azalması için gerekli süreyi tanımak ile tedavi başarısızlığında yapılması gereken tedavilerin zamanlaması arasında bir denge sonucu karar verilir. Erken dönemde yapılması enflamasyona bağlı olarak

rezidüel hastalığın tespitinde pozitif prediktif değeri ve doğruluğu önemli ölçüde düşürecektir. Standart olarak radyoterapinin tamamlanmasından 12 hafta sonra FDG PET/BT’nin yapılması önerilir (25). HPV ilişkili baş-boyun ve serviks tümörlerinde ise tedavi yanıtının daha geç ortaya çıkmasından dolayı görüntülemenin 16. haftada yapılması önerilir (26). Erken dönemde tam yanıtın izlendiği olgularda ise geç nükslerin saptanmasında ise FDG PET/BT’nin 12. ayda tekrarı önerilir (27). Radyoterapi devam ederken (interim değerlendirme) yapılan PET/BT çalışmaları ile hedef tedavi volümde, radyoterapi uygulama yoğunluğunda değişiklik yapılabilmektedir. Bu amaçla en başarılı sonuçların tedavinin başlangıcından 2. hafta sonra yapılan PET/BT görüntülemeleri ile alındığı bildirilmekle birlikte FDG PET/BT için üzerinde konsensüs sağlanmış bir interim değerlendirme protokolü bulunmamaktadır (28,29).

Radyoterapi sonrası rezidüel kitleler sık görülmekte ve her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için ilk kez 2003 yılında Peter Mac görsel değerlendirme kriteri öne sürülmüştür (30). Bu değerlendirme kriterleri geliştirilerek daha sonra akciğer tümörlerinde rezidüel kitlelerdeki FDG metabolizmasının raporlanması için Hopkins Kriterleri öne sürülmüştür. Lenfoma değerlendirmesi için kullanılan Deauville kriterlerine benzer olan bu skorlamada mediastinal kan havuzu aktivitesinden düşük FDG metabolizması var ise skor 1; mediasten ile karaciğer aktivitesi arasındaki aktivite var ise skor 2, karaciğer aktivitesi düzeyinde ise skor 3; karaciğer aktivitesinden kısmen yüksek ise skor 4; karaciğer aktivitesinden belirgin yüksek ise skor 5 olarak sınıflanmaktadır. Skor 1 TMY olarak değerlendirilirken, skor 3 ise öncelikle enflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Skor 4 rezidüel hastalığı düşündürmekte, skor 5 ise rezidüel hastalık ile uyumlu olarak raporlanmaktadır (31). Bu sınıflamanın

Tablo 7. Kemik metastazlarında yanıt

	BT bulguların yorumlanması (MDA)	PET Bulgularının yorumlanması (PERCIST)
Tam Yanıt	Lezyonda tam skleroz veya lezyonun izlenmemesi	FDG metabolizmasının zemin aktivite düzeyine düşüş
Kısmi Yanıt	Sklerotik çevre (rim) ve kısmi skleroz Ölçülebilir lezyonlarda > %50 azalma	SUV > %30 azalma
Stabil hastalık	Ölçülebilir lezyonlarda %25 artış - %50 azalma	Kısmi yanıt ve progresyon arasında kalan olgular
Progresyon	Ölçülebilir lezyonlarda > %25 artış Yeni litik metastaz	SUV > %30 artış Hedef 5 lezyonda TLG > %75 artış Hipermetabolik alanda görsel artış (MTV artışı)
MDA: MD Anderson Kriterleri (22), PERCIST: PET Response Criteria in Solid Tumors kriterleri (2)		

serviks (32) ve baş-boyun tümörlerinde (31) de sağkalımı göstermede başarılı olduğu göstermiştir. Henüz üzerinde uzlaşa bulunmamakla birlikte bu skalaların temel amacı rezidüel kitlelerde karaciğer düzeyinde FDG metabolizmasının enflamasyona bağlı izlenebileceği ve düşük FDG metabolizması gösteren bu rezidüel kitlelerin viable hastalık anlamına gelmeyeceğini vurgulamaktır. Rezidüel kitleler değerlendirilirken PET paternleri dışında BT görüntüleri birlikte yorum yapmak gerekliliği unutulmamalıdır. Hava bronkogramlarının kaybı, lineer sınırların kaybı, sınırların dışarıya doğru taşması (bulging), takip çalışmalarında kitle dansite/opasitesinde artış meydana gelmesi ve boyut artışı gibi bulgular olması lokal nüks veya rezidüel hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve buna göre raporlanmalıdır (33).

İmmünoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesi

İmmün modülatörler yeni nesil kanser ilaçları arasında en önemli sınıflardan birini oluşturmaktadır. Başta malign melanom ve akciğer kanseri olmak üzere birçok immünoterapi tedavisi kullanıma girmiştir. Bu tedaviler temel prensip olarak kanser hücrelerinin yarattığı negatif immün regülasyonu bloke ederek etki gösterirler. Oluşan immün yanıt ve T-hücre aktivasyonu tümör dokusunda immün hücre infiltrasyonları ve alevlenme (flare) meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Erken dönemde lezyonlarda boyut ve FDG metabolizması artışı sonrası regresyon oluşması ve yeni gelişen lezyonlarda aynı tedavi altında daha sonra regresyon görülebilmesi yalancı progresyon (pseudoprogresyon) olarak tanımlanmaktadır ve immün modülatör tedavilerinde %10'a yakın oranlarda görülebilmektedir (34,35).

Radyolojik rapolarlama kriterleri immünoterapi yanıtı için modifiye edilmiş immün-ilişkili yanıt kriterleri (irRC), immün ilişkili RECIST (irRECIST) ve iRECIST gibi kriterler oluşturulmuştur. Tablo 8'de iRECIST ve iPERCIST kriterleri verilmiştir (35,36). Bu kriterlerin temeli progresif hastalığın arasından ardışık görüntülemeler ile doğrulanarak gerçek progresyon ile yalancı progresyonun ayırt edilmesine dayanmaktadır. iRECIST ile PH konfirme edilmiş ve edilmemiş olarak ikiye ayrılmaktadır ve konfirmasyon için arasında en az 4 hafta olan iki ardışık görüntüleme yapılması gerekmektedir. İmmünoterapi sırasında karşılaşılan diğer bir patern ise hiper-progresyon olup tedavi başlangıcından sonra büyüme hızında 2 kat artış izlenmesidir, serilerde %9-29 oranında karşılaşılabildiği gösterilmiştir (37).

PET/BT raporlama kriterlerinde henüz yaygın olarak kabul görmüş bir modifikasyon bulunmamaktadır. Goldfarb ve ark. (38) iPERCIST kriterlerini öne sürmüşlerdir. RECIST kriterlerinde olduğu gibi SUL_{peak} değerinde %30 artış progresyon olarak kabul edilmekte ancak öncelikle "konfirme edilmemiş metabolik progresyon" olarak tanımlanmaktadır. En az 4-8 hafta sonra yapılacak ikinci PET/BT'de progresyonun devam etmesi durumunda "konfirme edilmiş metabolik progresyon" olduğu kabul edilir. Konfirme edilmemiş metabolik progresyon izlenmesi durumunda tedavinin devam edilip edilmemesine tümör belirteçleri ve klinik durumdaki değişikliklerle birlikte karar verilir (38). İmmün modülatör tedavilerde erken dönemde (tedavi başlangıcından 1-2 ay içerisinde) yapılan PET/BT görüntülemelerinde ise morfolojik olarak stabil yanıt olan ancak FDG metabolizmasında kısmi artış izlenen olgularda bu artışın daha çok enflamatuvar yanıtın

Tablo 8. İmmünoterapi yanıt sınıflaması

	iRECIST (35)	iPERCIST (36)
Tam Yanıt	Tüm lezyonların kaybolması veya 10mm'nin altına gerilemesi	Lezyonlardaki hipermetabolizmanın kaybolması
Kısmi Yanıt	Hedef lezyonlarda \geq %30 boyut azalması	Hedef lezyonlarda SUL_{peak} değerlerinde \geq %30 azalması
Stabil Hastalık	Progresyon veya kısmi yanıt sınıfına girmeyen hastalar	
Progresif Hastalık	Konfirme edilmemiş progresyon: - Lezyonlarda \geq %20 boyut artışı (en az 5mm). - Herhangi bir yeni lezyon izlenmesi	Konfirme edilmemiş metabolik progresyon: Hedef lezyonlarda SUL_{peak} değerlerinde \geq %30 artmış veya yeni hipermetabolik lezyon
	Konfirme edilmiş progresyon: 4-8 hafta içerisinde progrese olan veya yeni gelişmiş lezyonlarda boyut artışının devam etmesi.	Konfirme edilmiş metabolik progresyon: 4-8 hafta içerisinde tekrarlanan PET/BT'de progrese olan veya yeni gelişmiş lezyonlarda boyut artışının devam etmesi.
*Progresyon sonrası konfirmasyon için yapılan tekrar çalışmalarında stabil hastalık veya regresyon izlenmesi durumunda konfirme progresyon için tekrar üst üste iki görüntüleme yapılması gerekir. iRECIST: İmmün ilişkili RECIST kriterleri (35); iPERCIST: İmmün ilişkili PERCIST kriterleri (36)		

kaynaklandığı ve bu hastalarda regresyon izlenebileceği gösterilmiştir (39).

Tedavi Yanıtı Değerlendirmede Tuzaklar

Sistemik tedavilere immün checkpoint inhibitörleri, hedefe yönelik ilaçların da eklenmesiyle birçok farklı yan etkiler görülmeye başlanmıştır. Bu yan etkilerin FDG PET/BT görüntülerine nasıl yansıdığı bilinmesi ve progresyon bulgularından ayırt edilmesi gerekmektedir. En sık karşılaşılan yan etkilerden immün tedavi ilişkili pnömoni, tiroidit, sarkoid benzeri lenfadenopati, hepatit ve pankreatit olup hepsinin belirgin PET/BT bulguları mevcuttur (40).

Sarkoid benzeri lenfadenopati immüncheckpoint inhibitör tedavi alan olguların yaklaşık %5-7'sinde görülmektedir ve hipermetabolik mediastinal ve hiler lenf nodlarının oluşmasına sebep olabilmektedir. Tedavinin başlangıcından sonra ortaya çıkabilecek olan mediastinal ve hiler lenf nodlarının progresif hastalıktan ayırt edilmesi önemlidir. İmmünoterapiler sırasında gelişen diğer bir önemli yan etki pnömoni olup tanınması, progresif hastalıktan ayırt edilerek raporlanması ve ilgili klinisyene bildirilmesi gerekmektedir. BT görüntülerinde çoğunlukla kriptojenik organize pnömoni paterni oluşturmakta ve hipermetabolizma gösterebilmektedir (40).

Bevacizumab ve tirozin kinaz inhibitörü gibi anti-anjiyojenik tedavilerde özellikle barsak mikrovasküler ortamındaki yan etkilere bağlı ülserasyon, iskemi, perforasyon, fistül formasyonu (özellikle peritoneal implantları olan olgularda), geç dönemde anastomoz kaçağı gibi görüntülemelere yansiyacak komplikasyonlar gelişebilmektedir.

İlaç toksisiteleri dışında yağ nekrozu, benign enflamasyonlar, metakron ikinci primer tümörler, yabancı cisim reaksiyonları, divertikülit, fraktür, enflamatuvar psödotümör, enfeksiyon, radyoterapiye sekonder enflamasyon ve hemapoetik rebound gibi FDG metabolizması yüksek lezyonlar da sıklıkla rezidüel hastalık veya progresyonu taklit edebilir (41). Tümör yükü çok yüksek hastalarda regresyon sonrası karşılaşılan diğer bir tuzak ise tümör "sink" etkisidir. Yaygın metastazları bulunan hastalarda tümör volümü progresyona bağlı daha da artış gösterirse, kısıtlı olan radyofarmasötik miktarı nedeniyle lezyon başına düşen aktivite azalacaktır ve progresyona rağmen lezyonlarda öncesine göre azalmış FDG birikimi görülecektir. Bu durumun tersi olarak tedavi sonrası çok yüksek olan

tümör yükü regresyona bağlı kısmen azalırsa lezyonlarda tedavi öncesine göre daha yüksek FDG birikimi görülebilecek, bu da özellikle önceki çalışmada küçük boyutu nedeniyle saptanamayan lezyonların yeni bir lezyon gibi ortaya çıkmasına neden olabilecektir (41).

Kaynaklar

1. Eisenhauer E, 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.
2. 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;(Suppl 1)122S-150S.
3. Joo Hyun O, Lodge MA, Wahl RL. Practical percist: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576-584.
4. Kim JH, Park SH, Yoon SN. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6) vi100-vi102.
5. 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;44:55-66.
6. Fledelius J, Khalil A, Hjorthaug K, Frøkiær J. Inter-observer agreement improves with PERCIST 1.0 as opposed to qualitative evaluation in non-small cell lung cancer patients evaluated with F-18-FDG PET/CT early in the course of chemo-radiotherapy. *EJNMMI Res* 2016;6:71.
7. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3154-3159.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
9. Ding Q, Cheng X, Yang L, et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). *J Thorac Dis* 2014;6:677-683.
10. Fendler WP, Lehmann M, Todica A, et al. PET Response Criteria in Solid Tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 2015;56:530-537.
11. Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2012;53:872-880.

12. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
13. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-4661.
14. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:1-10.
16. Khong PL, Huang B, Lee EYP, Chan WKS, Kwong YL. Midtreatment 18F-FDG PET/CT scan for early response assessment of SMILE therapy in natural killer/T-cell lymphoma: A prospective study from a single center. *J Nucl Med* 2014;55:911-916.
17. Li YJ, Li ZM, Xia XY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med* 2013;54:507-515.
18. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690.
19. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28:1436-1447.
20. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 2014;55:1936-1944.
21. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128:2489-2497.
22. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010;1:80-92.
23. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med* 2012;53:1359-66.
24. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol* 2017;90:20160764.
25. Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *PLoS One* 2017;12:e0182350.
26. Liu HYH, Milne R, Lock G, et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated Oropharyngeal Cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol* 2019;88:153-159.
27. VandenWyngaert T, Helsen N, Carp L, et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464.
28. Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, et al. Role of interim 18F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemo-radiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1915-1927.
29. Cremonesi M, Garibaldi C, Timmerman R, et al. Interim 18F-FDG-PET/CT during chemo-radiotherapy in the management of oesophageal cancer patients. A systematic review. *Radiother Oncol* 2017;125:200-212.
30. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What 18 F-FDG PET response-assessment method best predicts survival after curative-intent chemoradiation in non-small cell lung cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac criteria, or Deauville criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
31. Wray R, Sheikhabaei S, Marcus C, et al. Therapy response assessment and patient outcomes in head and neck squamous cell carcinoma: FDG PET hopkins criteria versus residual neck node size and morphologic features. *Am J Roentgenol* 2016;207:641-647.
32. Scarsbrook A, Vaidyanathan S, Chowdhury, et al. Efficacy of qualitative response assessment interpretation criteria at 18F-FDG PET-CT for predicting outcome in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:581-588.
33. Ronden MI, Palma D, Slotman BJ, Senan S. Brief Report on Radiological Changes following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for Early-Stage Lung Tumors: A Pictorial Essay. *J Thorac Oncol* 2018;13:855-862.
34. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019;30:385-396.
35. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152.
36. Lee G, Bak SH, Lee HY, Choi JY, Park H. Radiomics and Imaging Genomics for Evaluation of Tumor Response. In *Medical Radiology*. Switzerland: Springer Cham:2020. pp. 221-238. doi:10.1007/978-3-030-31171-1_13.
37. Nishino M. Response Evaluations for Precision Cancer Therapy and Immunotherapy. In *Medical Radiology*. Switzerland:

- Springer Cham:2020. pp.15-27. doi:10.1007/978-3-030-31171-1_2.
38. Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, Zelek L, Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Res* 2019;9:1-10.
 39. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point 18F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J Nucl Med* 2017;58:1421-1428.
 40. Park H, Nishino M. Drug Toxicity, Approach to Cancer as a Systemic Disease, and Imaging Modality-Specific Considerations. *Therapy Response Imaging in Oncology*. Springer International Publishing, 2020. doi:10.1007/978-3-030-31171-1.
 41. Clark MS, Packard AT, Johnson DR, Johnson GB. Pitfalls of a mixed metabolic response at PET/CT. *Radiographics* 2019;39:1461-1475.



Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT Uygulama Kılavuzu

Procedur Guideline for Prostate Cancer Imaging: Ga68 PSMA PET/CT

● Gülin Uçmak¹, ● İlknur Ak Sivriköz², ● Nalan Alan Selçuk³, ● Emre Demirci³, ● Umut Elboğa⁴, ● Cüneyt Türkmen⁵, ● Levent Kabasakal⁶

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bu uygulama kılavuzu, temel olarak nükleer tıp hekimleri için, prostat kanserinde (PK) Galyum-68 prostat spesifik membran antijeni (Ga-68 PSMA) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesinin standardizasyonunu sağlamak amacıyla, uygulama tekniği, raporlama ve yorumlama açısından önerileri içermektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin güncel bilimsel yeri ve gelişmekte olan kullanım endikasyonlarının da tartışıldığı kılavuz önerilerinin, PK'de Ga-68 PSMA görüntülemenin, doğruluğu ve güvenilirliğini artırmaya katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ga-68 PSMA, PET/BT, evreleme, yeniden evreleme

Abstract

This guideline, mainly for nuclear medicine physicians contains recommendations in terms of procedure, reporting and interpretation in order to standardize Gallium-68 prostate specific membrane antigen (Ga-68 PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in prostate cancer (PC). It is thought that guideline recommendations, in which the current scientific place of Ga-68 PSMA PET/CT and developing indications are also discussed, will contribute to increase the accuracy and reliability of Ga-68 PSMA imaging in PC.

Keywords: Ga-68 PSMA, PET/CT, staging, restaging

Giriş

Günümüzde prostat kanserinde (PK) Galyum-68 prostat spesifik membran antijeni (Ga-68 PSMA) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntüleme, tüm dünyada giderek yaygınlaşmakta olup, son dönemde teranostik (therapeutic-diagnostic) uygulamaların önemli bir bileşeni haline gelmiştir. 2017 yılında ilk kez Avrupa ve Amerika Nükleer Tıp Derneği'nin (EANM/SNM) Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ortak kılavuzu yayınlanmıştır (1). Yayınlanan bu kılavuz

sonrasında, endikasyonlar konusunda yürümekte olan prospektif çalışmaların bir kısmı sonlanmış ve yayınlanmıştır. 2020 yılında güncellenmiş Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) içinde EANM'in de bulunduğu multidisipliner hazırladığı PK kılavuzunda ve yine 2020 yılında Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ileri evre PK'de optimum görüntüleme stratejileri kılavuzunda (2,3) PSMA moleküler görüntüleme endikasyonları açısından daha net ve yeni önerilerde bulunulmuştur. Türkiye'de de özellikle son 5 yıldır yaygın

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gülin Uçmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye **Tel.:** +90 xxxxxxxxx **E-posta:** drgulin@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0268-4747

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

uygulanmakta olan Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile ilgili bu kılavuzda, PK başlangıç evrelemede ve yeniden evrelemedeki yeri, hasta seçimi, yöntem ve görüntüleme protokolü, yorumlama ve raporlamada standartlar, dikkat edilmesi gereken unsurlar hakkında, ulusal koşullarımız, kanıta dayalı güncel veriler ve literatürler ışığında bilgi vermek ve nükleer tıp hekimlerine yol gösterici olmak amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Türkiye’de kanser istatistiklerine göre, erkeklerde PK görülme sıklığı, akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (4). PK’de 5 yıllık sağkalım lokalize hastalıkta yaklaşık %100’ler civarında iken, metastatik hastalıkta %31’lere düşmektedir (5). Prostat malignitelerinin büyük kısmı (> %95) prostat epitelden gelişen PK’dır (6).

Prostat spesifik antijeni (PSA) tarama testi nedeniyle, prostat kanseri tanısı ve lokalize hastalık saptama oranı artarken, metastatik hastalık oranı düşmüştür (2). Tanı en sık transrektal iğne biyopsisi ile konur ve histopatolojik olarak PK’de normal epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur. Tümörün histolojik Gleason skorlaması/ derecelendirmesi (GS) en önemli prognostik faktördür ve en iyi farklılaşmadan, en kötüye derecelendirme yapılır (GS ≤6 ile 10 arasında) (7,8). Gleason sistemi yıllar içinde revize olmuş ve Dünya Sağlık Örgütü’nün de onayladığı, güncel uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) tarafından Gleason derecelendirmede 5 grup (Grade Grup) tanımlanmıştır (9,10) (Tablo 1). PK’de klinik-histopatolojik özelliklere göre risk sınıflaması Tablo 2’de sunulmuştur (2).

Prostat-spesifik membran antijeni (PSMA) glutamat karboksipeptidaz II, ilk kez 1987’de tanımlanmış bir internal transmembran glikoproteindir (11). PSMA normal prostat dokusu ve benign patolojilerinde düşük düzeyde eksprese olurken, prostat kanserinde 100 ila 1000 kat daha yoğundur ve tümör agresivitesinin artışı-intratümöral anjiyogenezis ile artış gösterir (12).

PSMA, fizyolojik olarak prostat dışı epitel hücrelerinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sistemi hücrelerinde, ince barsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunurken, enflamasyon-enfeksiyonda ve prostat dışı; renal hücreli karsinom, hepatosellüler karsinom, meme, akciğer, kolorektal kanserler gibi neovaskülarizasyon gösteren solid tümörlerde de bulunabilir (13). Rutinde patoloji raporlarında PSMA immünohistokimya çalışması yapılmamakla birlikte, çalışmalarda riske dayalı tedavi planı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı açısından önemi vurgulanmakta olup, histopatolojik olarak patoloji raporlarında belirtilmesinin, tedavi yaklaşımı açısından özellikle Grade 3 ve 4’ü ayırmada etkin olduğu savunulmaktadır (14,15).

PSMA, nükleer tıp uygulamalarında prostat kanserinin hem tanı, hem de tedavisi (teranostik) açısından ideal bir moleküler hedef olmuştur.

Ga-68 %89 pozitron yayılımı olan, yarı ömrü 67,63 dk, Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünüdür. Ga-68 ile işaretli PSMA inhibitörü radyosentezi, ilk kez Johns Hopkins Üniversitesi’nden Banerjee ve ark. (16) tarafından yapılmış ve prelinik model üzerinde gösterilmiştir. Daha sonra, Heidelberg grubu Ga-68 PSMA-11’i geliştirmiş ve Eder ve ark. (17) insanda prostat kanseri hücrelerinde, spesifik olarak internalize olduğunu ve radyofarmasötüğün yüksek düzeyde tutulumunu göstermişlerdir. Süreçte, benzer biyodağılım ve görüntüleme özelliklerine sahip, Ga-68 PSMA-617, Ga-68 PSMA I&T gibi diğer bileşikler geliştirilmiştir (18,19). Ga-68 PSMA bileşikleri birbirine

Tablo 1. ISUP 2014 grad gruplaması (9)

Gleason skoru	ISUP Grad
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Tablo 2. PK risk sınıflaması (2)

Tanımlar			
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
PSA <10 ng/mL ve GS <7 (ISUP grad 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grad 2/3) veya cT2b	PSA >20 ng/mL veya GS >7 (ISUP grad 4/5) veya cT2c	herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP grad) cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal İleri
GS: Gleason skor, ISUP: International society for urological pathology, PSA: Prostat spesifik antijen, c: Klinik			

benzerlikleri nedeniyle, uluslararası kılavuzlarda tümü Ga-68 PSMA şeklinde kısaltılmış olup, bu kılavuzda da aynı şekilde bahsedilecektir.

PET sistemlerinde, BT ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) komponentleri ile Ga-68 PSMA'nın insanlarda üç boyutlu dağılımı ve kantitatif incelemesi non-invaziv olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde birçok merkezde Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yaygın olarak yapılmaktadır. PET/MR sistemleri ile de Ga-68 PSMA görüntüleme veri ve bilgi birikimi dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Ga-68 PSMA geliştirilmekte olan yeni ajanlar içinde yer almakta olup, henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı yoktur.

Ga-68 PSMA'nın en önemli avantajı, PK rekürrensini saptamada düşük PSA değerlerinde PET görüntüleme F-18 kolin ve günümüzde FDA onaylı diğer ajanlardan (C-11 kolin, F-18 Flusiklovin) daha üstün olduğunun gösterilmiş olmasıdır (ortalama duyarlık %76-86, özgüllük %86-100) (20). Son olarak yapılan bir meta-analizde, rekürrenste hastalığı saptama hızı PSA <0,2 ng/mL %33, PSA 0,2-0,49 ng/mL %45, PSA 0,5-0,9 ng/mL %59, PSA 1-2 ng/mL %75 ve PSA >2 ng/mL düzeyinde %95 bulunmuştur (21). Biyokimyasal rekürrenste (BR) düşük PSA düzeylerinde, hastalık odağının yüksek pozitif öngörü değeri ile saptanması sonucunda hastalık yönetimine önemli katkı sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş olmakla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının uzun dönem etkisini gösterecek olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (22,23). Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yaklaşık < %10 oranında prostat kanser hücrelerinin PSMA ekspresyonu göstermediği ya da düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ileri evre kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK)-nöroendokrin diferansiasyonda PSMA ekspresyonunda azalma görülür (9,24,25).

Amaç

Kılavuzda, Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin PK başlangıç tanısında, evrelemesinde, yeniden evrelemesinde güncel yeri, hasta seçimi, endikasyonları, kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri, uygulanması, görüntüleme standartları, verilerin raporlama ve yorumlamasında dikkat edilecek hususlar ve standardizasyon ile nükleer tıp hekimlerine yol gösterici olmak ve tanısal etkinliğin artırılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır. Standardizasyon, hastaların iyi klinik yönetimleri ve çok merkezli klinik çalışmaların yürütülmesi için, yeterli düzeyde doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlik açısından temel teşkil etmektedir.

Kılavuz önerileri katı kurallar olmadığı gibi yasal birtakım standartları oluşturmaya yönelik de değildir veya öyle kullanılmamalıdır. Herhangi özel bir prosedürün uygunluğuna ilişkin son karar, her bir olgunun kendine özgü koşulları dikkate alınarak uzmanları tarafından yapılmalıdır. Uygulayıcının kararı, hastanın durumuna, mevcut kaynakların sınırlamalarına bağlı olarak ya da kılavuzların yayınlanmasından sonra bilgi veya teknolojiye ilişkin ilerlemeler sonucunda yönergelerde belirtilenlerden farklı bir eylem tarzında olabilir.

Tanımlamalar

i. PET/BT: Entegre ya da multimodal PET/BT sistemleri, PET ve BT komponentleri ile hasta aynı pozisyonda iken ardışık veri toplamaya olanak sağlayan kombine sistemlerdir.

- **Tüm Vücut PET/BT:** Kafanın en üst düzeyinden, ayak ucuna kadar yapılan görüntülemedir.

- **Kafa tabanı-uyuluk ortası:** Avrupa ve Amerika'da, pek çok onkolojik hastalık için önemli vücut bölgelerini içeren, standart görüntülemedir. Gerekirse kafa dahil edilir.

ii. BT: X ışını kaynağı ve hasta etrafında dönen detektör kombinasyonu ile kesitsel-tomografik verinin elde edildiği sistem. X-ray dozu, voltaj ve kontrast kullanımına göre farklılık gösteren BT yöntemleri vardır.

- **Düşük doz BT:** Atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon amaçlı (azaltılmış voltaj ve X-ışını dozu) yapılan BT görüntülemedir.

- **Tanısal BT:** Kontrastlı (oral veya IV) ya da kontrastsız, genel olarak düşük doz BT'den daha yüksek X ışını dozu ile yapılan BT görüntülemedir.

iii. Biyokimyasal Rekürrens (BR): Radikal prostatektomi sonrası ardışık olarak PSA'nın saptanabilir olması (genellikle saptama alt noktası $\geq 0,2$ ng/mL, daha sensitif yöntemler ile örneğin; PSA $\leq 0,01$ ng/mL, BR tanımlaması zaman içinde değişebilir) ya da küratif radyoterapi (RT) sonrası en alt seviyesinden 2 ng/mL üzerinde yükselmesi (Phoenix kriteri) (2).

iv. Biyokimyasal Persistens (BP): Primer radikal cerrahi tedavi sonrası PSA $\geq 0,1$ ng/mL (6 hf sonra) (2).

v. Konvansiyonel görüntüleme: BT, kemik sintigrafisi, prostat MR

Endikasyonlar

Ülkemizde SUT'de (Sağlık Uygulama Tebliği) Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme endikasyonları belirlenmiştir ve zaman içinde güncellemelere açıktır.

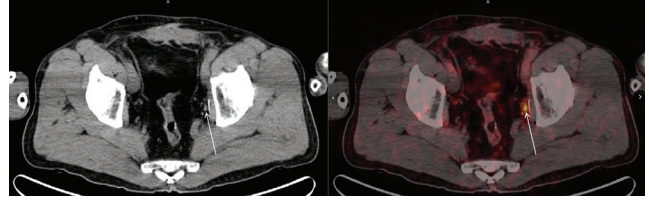
PK'de Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin klinik yararını ortaya koyan prospektif çalışmalar literatürde nispeten az olmakla birlikte giderek artmaktadır. Çok sayıda, çoğunluğu retrospektif çalışmalar ve yapılan metaanalizler sonucu elde edilen veriler ile PK'de Ga-68 PSMA PET/BT endikasyonları ve uygulama alanları genişleme eğilimindedir.

Güncel kılavuzlarda PK için Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin öneri düzeyine bakacak olursak, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağının (NCCN) güncel versiyonunda FDA onayı olmamasına karşın, klinik çalışmalar ve kontrollü araştırmalarda yapılabileceği yönünde görüş bildirirken (20), EAU kılavuzunda, radikal prostatektomi (RP) sonrası BR'de önerilmekte olup, radyoterapi (RT) sonrası BR'te ise ilk planda biyopsi kılavuzluğu açısından multiparametrik MR (mpMR) önerilmekle birlikte, küratif kurtarma tedavisine uygun hastalarda PSMA PET önerilmektedir (2). Son olarak "ilerlemiş PK'de optimal görüntüleme" ASCO kılavuzunda, ileri PK'de belirlenen şartlarda konvansiyonel görüntüleme yanı sıra yeni jenerasyon görüntüleme (NGI) tanımlaması altında, PSMA PET görüntüleme önerileri bulunmaktadır (3). Önümüzdeki süreçte devam eden prospektif çalışmaların sonuçları ile elde edilen kanıt düzeyine göre bazı uygulama alanlarının daha net belirleneceği ve genişleyeceği düşünülmektedir. Bu kılavuzda Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin kabul görmüş rutin pratiğimizdeki endikasyonları ile güncel literatürler ışığında gelişen kullanım alanlarından bahsedilecektir.

Yaygın Klinik Uygulamalar

i. Rekürren-persisten Hastalık

Biyokimyasal rekürrens; primer radikal tedaviler (RP ve RT) sonrası PSA düzeyinin saptanabilir olması veya artış göstermesidir. Rekürren hastalık odağını erken dönemde saptamak erken ve etkili kurtarma tedavisine olanak sağlayabilmektedir. Düşük PSA düzeylerinde (<0,4 ng/mL) konvansiyonel yöntemlerden multiparametrik MR, kemik sintigrafisi, BT ve kolin bazlı metabolik PET/BT görüntüleme metastatik hastalığı saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, RP sonrası BR izlendiğinde ampirik olarak prostat yatağına pelvik kurtarma RT verilmekle birlikte, yaklaşık %50 hastada metastatik hastalık nedeniyle hastalık kontrol altına alınamamaktadır (1,2). Bu nedenle primer radikal tedaviler sonrası, BR tespit edildiğinde, lokal ya da sistemik tedavi kararı açısından izole pelvik hastalık ve/veya oligometastatik hastalık (≤ 3 odak), yaygın metastatik hastalık (>3 odak) ayrımı önemlidir (Şekil 1).



Şekil 1. Altmış iki yaşında radikal prostatektomi (RP) sonrası GS: 3+4 (pT3aN0M0), takipte PSA: 0,45 ng/mL, RT planlama öncesi Ga-68 PSMA PET/BT'de sol obturator kısa aksı 4 mm boyutlu metastatik lenf nodu, $SUV_{maks} : 8,78$ (ok). A: BT, B: Füzyon görüntü

Ga-68 PSMA PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme tekniklerine göre, primer tedavi sonrası özellikle düşük PSA düzeylerinde (0,2-2,0 ng/mL) rekürrens odak ya da odaklarını saptamada, daha uygun bir teknik olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26,27,28,29). Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı, GS ve PSA kinetiği (PSA ikilenme zamanı) ile ilişkili olarak artmaktadır (30). Yakın zamanda yayınlanan, Fendler ve ark. (31) tarafından yürütülen prospektif çok merkezli çalışmanın sonuçlarına göre, 635 BR görülen (RP ve RT sonrası ya da her iki tedavi sonrası) PK hastasında, Ga-68 PSMA PET/BT'nin %79 oranında rekürrensi saptadığını, PSA düzeylerine göre bakıldığında lezyon saptama hızı PSA <0,5 ng/mL, %38, PSA 0,5-1,0 ng/mL %57, PSA 1-1,99 ng/mL %84, PSA 2-5 ng/mL %86, PSA >5 ng/mL düzeyinde ise %97 oranında bulunmuştur. İki yüz elli hastada %35 pelvik hastalık, %40 pelvis dışı lenf nodu/yumuşak doku, %16 kemik, %7 kemik ve pelvis dışı lezyon birlikte saptanmış ve genel lezyon saptama hızı %75 (ortanca PSA 2,1 ng/mL) bulunmuştur. Histopatolojik doğrulama yapılan PET pozitif hastalarda (n=87) pozitif öngörü değeri (PPV) %84 bulunmuştur. Sonuçta, Ga-68 PSMA PET/BT PK'de BR gösteren hastalarda yüksek PPV, okuyucular arası tekrarlanabilirlik ve lezyon saptamada güvenli olduğu bildirilmiştir. Güncel PK kılavuzlarında BR'de Ga-68 PSMA PET/BT önerilmektedir (1,2,3).

Prospektif ve retrospektif çalışmalarda, Ga-68 PSMA PET/BT'nin düşük PSA düzeylerinde yüksek pozitif öngörü değeri ve rekürrens saptama hızı ile hasta yönetiminde genel olarak %50 kadar değişikliğe neden olduğu rapor edilmiştir (32,33). Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT sonuçlarına göre hastalık yönetimi-tedavi plan değişikliğinin (RT, diğer lokal tedaviler, sistemik tedaviler) uzun dönem hastalık gidişine etkisi veya katkısı henüz net değildir.

Emmet ve ark. (34), RP sonrası BR olan hastalarda standart kurtarma RT'den fayda görecektir hastaların belirlenmesi için Ga-68 PSMA PET/BT'nin rolünü

araştırdıkları çalışmalarında; Ga-68 PSMA PET/BT'nin kurtarma RT'ye iyi yanıt verecekler ile kötü yanıt verecek hastaları ayırt edebileceğini ve negatif PSMA PET görüntülemenin standart kurtarma RT'ye yüksek yanıtı öngörebildiğini ve prognostik olduğunu, pelvik nod tutulumu olan grupta RT planlamada doz artırımı ile planlama gerektiğini bildirmişlerdir.

RP sonrası BR'de Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzluğunda kurtarma RT planlama ve uzun dönem hastalık gidişine etkisi ile ilgili randomize prospektif çalışmalar devam etmektedir (NCT03762759 ve NCT03582774). Calais ve ark. (35) tarafından yürütülen, ilk randomize prospektif faz 3 çalışmasında (NCT03582774), standart kurtarma RT ve Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzluğunda planlanan kurtarma RT'nin biyokimyasal progresyonsuz sağkalım açısından başarı oranları karşılaştırılmaktadır.

Radikal tedavi sonrası hormon sensitif PK'de PSA persistensi ya da ilk PSA rekürrensinde metastatik hastalık yükünün gösterilmesi, oligometastik hastalığın tanımlanması ve tedavi planında, yüksek kanıt düzeyinde veriler sınırlı olmakla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT'nin potansiyel rolü vardır (3). Farolfi ve ark. (36) yayınladıkları çok merkezli retrospektif çalışmada, radikal prostatektomi sonrası persisten yüksek (PSA $\geq 0,1$ ng/mL) 191 PK hastasında %68 oranında ortalama PSA düzeyi 1,1 ng/mL düzeyinde PK odağı tespit etmişler (%35'i sadece pelviste-lokalize ve %33 uzak metastaz). Pelvik lenf nodu %40 obturator, %45 presakral/mezorektal alanda tespit edilmiştir. Sonuç olarak, operasyon sonrası yüksek risk özellikleri ve persisten PSA yüksekliği olan PK hastalarının 2/3'ten fazlasında hastalık tespiti yapıldığı ve persisten metastaz için özellikle obturator, presakral/mezorektal lenf nodu metastazlarının yüksek riskli olduğunu göstermişlerdir.

Hormon sensitif PK'de oligometastatik hastalığın multimodal yönetimi, kurtarma tedavileri, metastaz hedefli direk-lokal tedavi yaklaşımları, metastatik odakların doğru belirlenmesi ve tedavisi ile küratif olabileceği ve androjen yoksunluk tedavisinin (ADT) ötelenebileceğini gösteren çalışmalar vardır (22,37,38). Bu konuda, Ga-68 PSMA PET/BT'nin konvansiyonel yaklaşıma göre uzun dönem katkısını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ii. Yeni Tanı Yüksek Riskli PK Başlangıç Evrelemesi

Yüksek risk grubu PK'inde lenf nodu metastazı ya da özellikle kemik metastazı görülme olasılığı muhtemeldir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin yüksek riskli PK başlangıç evrelemesinde metastatik hastalığı tanımlamada, konvansiyonele üstünlüğünü gösteren birçok çalışma

vardır (39,40,41,42). EANM-SNM Ga-68 PSMA PET/BT uygulama kılavuzunda kullanım endikasyonları içinde bulunan, en son ASCO 2020 kılavuzunda yüksek ve çok yüksek riskli (lokal ileri) PK başlangıç evrelemesinde, bilimsel veriler sınırlı olmakla birlikte, konvansiyonel görüntüleme negatif ise veya şüpheli bulgular varsa, ek bilgi vermesi ve hastalık yönetiminde olası değişiklik öngörüsü ile potansiyel katkı sağlayacağından, yeni jenerasyon görüntülemeler adı altında Ga-68 PSMA PET/BT önerilmektedir (1,3). EAU PK kılavuzunda henüz yüksek riskli PK'de başlangıç evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT önerisi yoktur (2).

Yüksek riskli PK'inde primer tedavi öncesi (cerrahi veya RT) hastalığın lokalize mi?, yoksa oligometastatik? ya da yaygın metastatik hastalık mı? olduğuna göre lokal, bölgesel tedaviler veya sistemik multimodal tedavi planlaması yapılır.

Ga-68PSMAPET/BT'nin lenf nodu değerlendirilmesinde düşük PSA düzeylerinde ve <5 mm lenf nodlarında yanlış negatif olabileceği ve henüz histopatolojik olarak metastatik lenf nodu bazında altın standart olan pelvik lenf nodu diseksiyonun yerini alamayacağı bilinmekle birlikte, <1 cm özellikle paraaortik, ana iliak, perirektal, obturator ve presakral gibi standart primer tedavilerin (klasik lenf nodu diseksiyonu, RT planlaması) alanında olmayan lenf nodlarını saptayabilmekte ve tedavi planını değiştirebilmektedir (43,44).

Öbek ve ark. (43) yeni tanı yüksek riskli 51 PK hastasında Ga-68 PSMA PET/BT'nin primer lenf nodu evrelemesinde, histopatolojik korelasyon ile ≥ 15 lenf nodu çıkarılan alt grupta (n=37) sensitivite, spesifisite ve doğruluğunu sırasıyla, %67, %88 ve %81, morfolojik görüntülemenin (MR, BT) ise %20, %99 ve %72 bulmuşlardır (43). Yazarlar Ga-68 PSMA PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamada, morfolojik görüntülemeye üstün olduğunu, cerrahi diseksiyonun ise lenf nodu evrelemede altın standart olarak kaldığını belirtmişlerdir. Dolayısıyla Ga-68 PSMA PET/BT, PK'inde lenf nodu metastazı evrelemede konvansiyonel abdomen-pelvik BT'nin yerini alabileceği görülmektedir.

Maurer ve ark. (40) 130 orta ve yüksek riskli PK hastasında lenf nodu metastazı saptamadaki rolünü araştırmak amacıyla, Ga-68 PSMA PET/BT bulguları ile histopatolojik korelasyon yapmışlar ve Ga-68 PSMA PET/BT'yi %66 duyarlık, %99 özgüllük ve %95 doğruluk ile konvansiyonele (sırasıyla %27, %97 ve %88) göre daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (40). Yakın zamanda yayınlanan Ferraro ve ark. (42) yaptıkları çalışmanın sonucunda, klinik olarak genişletilmiş lenf nodu

diseksiyonu düşünülen hastalarda (ePLND), PSA ve GS ile kombine Ga-68 PSMA PET lenf nodu değerlendirmesinin, ePLND hasta seçiminde yararlı olacağı savunulmuştur. Ayrıca, Ga-68 PSMA PET/BT kılavuzluğunda primer RT alanı ve hedef volümlerinin (CTV, GTV) değişebileceği ve konvansiyonel incelemelerde PSMA PET ile elde edilen verilerin elde edilemeyeceği bildirilmiştir (45,46). Prospektif randomize çok merkezli bir çalışmada 108 orta-yüksek riskli PK'li hastada Ga-68 PSMA PET/BT ile primer evreleme sonucunda %21 hastada yönetimde değişiklik olduğu raporlanmıştır (47).

Ga-68 PSMA PET/BT'nin kemik metastazlarını, standart olan kemik sintigrafisine oranla daha doğru saptadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (39,48). Dens-sklerotik kemik metastazları veya PSMA negatif metastazlarda kemik sintigrafisi ve F-18 Na-Florid (F-18 NaF) PET/BT'nin katkısı halen tartışmalı konulardandır (1). PK kemik metastazları çoğunlukla blastik-sklerotik olmakla birlikte, litik-destrüktif, litik-blastik miks karakterde de olabilir. Kemik metastazları henüz kemik dokusunda reaktif-blastik aktivite göstermezken, erken kemik iliği döneminde aktif tümör hücreleri moleküler olarak düşük PSA düzeylerinde Ga-68 PSMA ile saptanabilmektedir (49,50).

Çok yakın zamanda Avustralya grubu Hofman ve ark. (48) tarafından yayınlanan, yüksek riskli PK hastalarında küratif tedaviler öncesi (cerrahi ve RT) başlangıç evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin yerini araştıran prospektif randomize çok merkezli Faz III çalışmasında (*ProPSMA*), lenf nodu ve uzak metastaz saptamada konvansiyonele göre üstün olduğu (doğruluk %92'ye karşın %65) bildirilmiştir. Çalışmada, Ga-68 PSMA'nın düşük volümlü hastalığı yüksek tümör/geri plan aktivitesi ile nodal - viseral ve erken kemik metastazlarını spesifik olarak saptayarak doğru tedavi planı ve hasta yönetiminde değişikliğe neden olduğu ve konvansiyonele oranla daha az radyasyon maruziyeti görüldüğü (19,2 mSv karşılık 8,4 mSv; $p < 0,001$) ve güncel kılavuzların bu bilgiler ışığında yeniden gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, özellikle yüksek riskli PK grubunda, efektif tedaviye rağmen yaklaşık %50 hastada BR görüldüğü ve 15 yıllık ölüm oranının ise yaklaşık %36'lara ulaştığı, bunun da başlangıçta doğru evrelemenin konvansiyonel incelemelerle yapılamamasından kaynaklandığına işaret edilmektedir (48,51). Küratif tedaviler öncesi ilk basamak inceleme olarak Ga-68 PSMA PET/BT'nin doğru evreleme olanağı ile daha etkin tedavinin planlanacağı ve biyokimyasal persisten - olası rezidüel hastalık insidansının azalacağı

ve hastalık gidişinin düzeleceği düşünülmekte olup, güncel kılavuzların bu bilgiler ışığında yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

iii. PSMA Bazlı Radyoligand Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Teranostik Uygulama

PSMA bazlı radyonüklit tedaviler, özellikle Lutesyum-177 PSMA (Lu-177 PSMA, 2-6 siklus) tedavisi ülkemizde giderek yaygınlaşmaktadır. Günümüzde standart tedavilere yanıt vermeyen metastatik KDPK'de PSMA bazlı radyonüklit tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavinin yapılabilmesi için, PK metastazlarının PSMA ekspresyonu göstermesi gerekmektedir (teranostik prensip). PSMA mükemmel bir teranostik ajan olup, Ga-68 PSMA PET görüntüleme tedavi öncesi hasta seçiminde kullanılır. Her ne kadar tedavi açısından "yeterli tutulum" için net bir veri olmamakla birlikte, EANM/SNM güncel Lu-177 PSMA tedavi kılavuzunda, metastatik lezyonun normal organ tutulumlarından yüksek olması ve özellikle de SUV_{maks} değerinin en az karaciğerin SUV_{ort} değerinin 1,5 katı olması önerilir (52). Düşük PSMA ekspresyonu gösteren metastatik lezyonlar radyoligand tedavi açısından uygun değildir.

Lu-177 PSMA tedavileri sonrasında tüm vücut sintigrafik görüntülemeler rutin olarak yapılır. SPECT ve/veya SPECT/BT ile ek bilgiler elde edilir. Güncel EANM-SNM Lu-177 PSMA tedavi kılavuzunda, radyonüklit tedavi yanıtı değerlendirmede PSA ve tedavi sonrası görüntülemeye ek olarak, PSMA negatif lezyonların büyüme olasılığı açısından, tercihen Ga-68 PSMA PET olmak üzere, kesitsel görüntülemelerin her 2 siklus sonrası yapılması önerilir (52). Tedavi öncesi metastatik lezyonların Ga-68 PSMA ve F-18 FDG tutulum paternleri göz önüne alınmak koşuluyla (örneğin; heterojen tutulumlar), seri PSA düzeyleri ve Lu-177 PSMA tedavi sonrası tüm vücut görüntülemeye, gerekli olan vücut alanlarına SPECT/BT gibi kesitsel görüntülemenin eklenmesi, ara dönem tedavi takibi değerlendirme için yeterli düzeyde bilgi sağlayabilir.

Gelişmekte Olan Klinik Uygulamalar

i. Biyopsi Kılavuzluğu ve Tanı

PK tanısında geleneksel olarak transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda (TRUS) biyopsinin sınırlılıkları, son dönemlerde mpMR füzyon biyopsi ile aşılmaktadır ve en başarılı tekniktir (2). Ancak, mpMR'ın yüksek negatif öngörü değerine karşın, MR'da hala görüntülenemeyen kuvvetle şüpheli PK olguları olduğu bilinmektedir (53). Ga-68 PSMA PET/BT'nin tekrarlayan

biyopsileri negatif, yüksek şüpheli PK'inde biyopsi kılavuzluğu endikasyonu ve tanıda yeri araştırılmakta olan alanlardan biridir (54). Ayrıca, PET/MR sistemleri bu endikasyon için potansiyel güce sahiptir.

Çok yakın zamanda yayınlanan, mpMR negatif ya da mpMR pozitif olduğu halde biyopsi negatif olan, klinik-PSA bulguları ile PK şüpheli 97 hasta dahil edilen prospektif çalışmada, Ga-68 PSMA PET/BT'nin tanısallık performansı araştırılmıştır (55). PET ile saptanan patolojik tutulum bölgesinden ilgi alanı çizilerek, hedef belirlenmiş ve 3 boyutlu volüm tanımlanarak 64 hastaya PET/TRUS füzyon biyopsi yapılmıştır. PET kılavuzluğunda histopatolojik olarak 23/64 hasta klinik önemi olan PK tanısı almıştır. Bunların %25'inde mpMR negatif, yaklaşık %30'unda mpMR pozitif, biyopsi negatif olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda Ga-68 PSMA PET/BT'nin, yüksek şüpheli PK'inde maligniteyi saptamada yeterli olacağı bildirilmiştir.

ii. Tedavi Yanıtı

PK'de tedavi seçenekleri, hastalığın riskine, metastatik hastalığın lokalizasyonu ve sayısına, tümör yüküne, PSA artış hızına, hasta semptomları, performansı ve tercihinin göre değişmektedir. Tedavi, cerrahi (prostatektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu), RT, KT (Doseyaksel, Kabazitaksel), ADT (hormonoterapi, diğer androjen reseptör hedefli; Enzalutamid, Abireteron gibi), radyonüklit tedavi (Ra-223, Lu-177 PSMA gibi) ve immünoterapi gibi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavi yanıtı değerlendirmenin amacı, mevcut tedaviye devam kararı, gereksiz tedaviyi sonlandırma, zamanında alternatif tedaviye geçiş kararını vermek ve etkisiz tedavinin oluşturacağı gereksiz toksisiteyi ve maliyeti azaltmaktır. Günümüzde, PK Klinik Araştırmalar Çalışma Grubu 3 (PCWG3) kriterlerine göre, PK hastalık yönetimi açısından çok önemli olan tedavi yanıtı değerlendirmede, klinik parametreler-PSA düzeyi, kemik sintigrafisi, BT ve MR ile anatomik yanıt kriterleri (RECIST 1.1) kombine olarak kullanılmaktadır ve her 2-3 siklus sonrası önerilir (56). Ancak, küçük lezyonlarda (<8 mm-1 cm) ve sklerotik metastazlarda canlı tümör hücrelerinin saptanamaması gibi anatomik görüntülemenin sınırlılıkları, kemik sintigrafisinde gözlenen flare fenomeni ve PSA yanıtının her zaman tedavi yanıtını öngörememesi ile birlikte, hastalık lokalizasyonu ve yaygınlığı hakkında bilgi verememesi nedeniyle, PK'de tedavi yanıtı değerlendirmede sayısı gün geçtikçe artan Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarına yönlendirmiştir. Tedavi yanıtında PSMA görüntüleme iki önemli değişken vardır; tümör boyutu/volumü ve PSMA ekspresyonu. Erken tedavi

yanıtında PSMA ekspresyonunda, daha geç dönemde ise tümör volümünde gözlenen değişikliğin tedavi yanıtını yansıtılabileceği belirtilmektedir (44).

Çalışmalarda Ga-68 PSMA PET/BT tedavi yanıtı değerlendirmede SUV parametreleri kullanıldığı gibi, F-18 FDG PET/BT çalışmalarında, tedavi yanıtı ve prognostik göstergeç olarak sıklıkla kullanılan, metabolik parametrelere benzer şekilde, PSMA TTV (total tümör volümü), TL PSMA (total lezyon PSMA) gibi tümör yükünü gösteren volümetrik parametreler de kullanılmaya başlanmıştır (57,58,59). Bu çalışmalarda, Ga-68 PSMA PET/BT tedavi yanıtı ile biyokimyasal yanıt (PSA) arasında yüksek düzeyde uyum ile, PET görüntülemenin BT'ye üstün olduğu vurgulanmıştır. Bir çalışmada, takipte stabil PSA düzeylerinde, lezyon bazında tümörün tedaviye heterojen yanıt vermesi (bir lezyon yanıt verirken, diğerinin vermemesi veya yeni lezyon gelişmesi) nedeniyle, PET'in tedavi takibinde oldukça uygun bir yöntem olduğu savunulmuştur (60).

Grubmüller ve ark. (61) sistemik tedavi ve Lu-177 PSMA tedavi yanıtlarını Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirdikleri iki ayrı çalışmada (62); PSMA PET SUV ve volümetrik parametrelerinin sistemik tedavi yanıtı öngörmeye güvenilir olduğunu, özellikle kemik metastazlarının yanıt değerlendirmesinde BT'ye ek bilgi sağladığını, Lu-177 PSMA tedavi yanıtını değerlendirmede ise PSMA TTV parametresinin genel sağkalım ile korele ve RECIST 1.1'e göre üstün olduğunu vurgulamışlardır.

ADT (Enzalutamid ve Abireteron) yanıt değerlendirmede, 26 PK hastasına ADT başlandıktan 3 ay sonra Ga-68 PSMA PET/BT bulgularını değerlendiren retrospektif bir çalışmada yazarlar; PET bulgularının konvansiyonel tedavi yanıtı ile uyumlu olduğunu ve flare fenomenine ait PSMA tutulumu izlediklerini belirtmişlerdir (63).

Güncel çalışmaların çoğu retrospektif olmakla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT'nin sistemik tedavilerde, tedavi yanıtı değerlendirmede moleküler bir biyobelirteç olarak etkin rolü olacağını öngörmekte olup, uzun dönemde hastalık gidişi, prognoz ve sağkalım etkisini gösterecek kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

iii. Kastrasyona Dirençli PK (KDPK)

KDPK medikal ya da cerrahi orşiektomi sonrası serum testestron seviyeleri <50 ng/mL olan hastalarda; PSA düzeylerinin artması, yeni metastazların gelişmesi ya da var olan metastazların progrese olması ile ortaya çıkan ilerlemiş PK'dir (64). Heterojen grup olan KDPK

metastatik (lokal-bölgesel, uzak metastaz ya da her ikisi) veya non-metastatik (konvansiyonel görüntülemelerde herhangi bir bulgusu olmayan sadece PSA artışı olan hastalar) formda olabilir. KDPK'de başlangıç sistemik tedavi seçimi; daha önceki sistemik tedaviler, hastalık yaygınlığı, hastanın semptomatik ya da asemptomatik olması, non-metastatik hastalık olması, eşlik eden hastalıklar ve PSA ikilenme süresi gibi birçok faktöre bağlıdır.

ASCO kılavuzunda, non-metastatik KDPK'inde Ga-68 PSMA PET/BT'nin içinde olduğu yeni jenerasyon görüntülemelerin rolü sınırlı veri ile net olmamakla birlikte, metastatik, non-metastatik hastalığı göstermede konvansiyonele üstün olduğu ve lokal tedavi stratejileri ile hasta yönetimine katkı sağlayacağı durumlarda önerilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, metastatik KDPK'de PSA progresyonu olduğunda, konvansiyonel görüntüleme negatif ise Ga-68 PSMA PET/BT'nin rolü henüz bilinmemekte olup, radyolojik progresyon olduğunda ise rutin önerilmemekle birlikte, progresyonun yaygınlığını değerlendirme ve bulguların takibinde rolü olabileceği belirtilmektedir (3).

Kalifikasyon ve Sorumluluk

Türkiye'de Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemenin yapılması, raporlanması ve değerlendirilmesi nükleer tıp hekimlerinin sorumluluğundadır.

Uygulama

Tetkik İsteminin Değerlendirilmesi

Tetkinin hangi amaçla istendiği/indikasyonu, ayrıntılı olarak hastanın tıbbi bilgilerinin incelenmesini ve muayenesini gerektirir. Bu incelemede;

- 1-Prostat kanserine ait öykü
 - a. Yeni tanı primer prostat kanseri
 - i. Patoloji raporu, GS ve PSA düzeyi
 - b. Biyokimyasal rekürrens
 - i. Önceki tedavilerden operasyon ve/veya RT öyküsü, zamanları
 - ii. PSA ve PSA kinetiği (ikilenme zamanı/artış hızı)
 - c. Uygulanan medikal tedaviler; Hormonoterapi veya diğer androjen reseptör hedefli tedaviler (ADT), kemoterapi (KT), radyonüklit tedaviler (Ra-223 veya PSMA hedefli radyonüklit tedaviler)
 - d. Hastanın şikayetleri; Ağrı, hematüri, dizüri, impotans vs.
 - e. Önceki görüntülemeler; Kemik sintigrafisi, MR, BT, Ga-68 PSMA veya F-18 FDG PET/BT gibi

f. Eşlik eden diğer hastalıklar, Prostat dışı maligniteler, böbrek yetmezliği ve alerji (IV kontrast kullanımı açısından)

Hasta Hazırlığı

- Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme açlık gerektirmez ve herhangi bir ilaç kesilmesine gerek yoktur. Preklinik çalışmalar, ADT'nin PSMA ekspresyonunu artırdığını göstermekle birlikte, bu konu rutin klinik uygulamada netlik kazanmamış olup, klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (65,66).

- Hidrasyon; çalışma öncesi ve radyofarmasötüğün tutulum zamanı boyunca hidrasyon önemlidir (örneğin; çekim öncesi 2 saatlik sürede oral 500 mL su alımı önerilmektedir) (1). Çekimin hemen öncesinde hasta tuvalete gönderilmelidir. Bununla birlikte, çekimde üriner sisteme ait yoğun aktivite nedeniyle artefaktlar (halo artefakt) olabilir ve özellikle küçük lenf nodlarının değerlendirilmesi zor olabilir. Bunun için, hastalara herhangi bir kontrendikasyonu yoksa (hipotansiyon, alerji gibi), intravenöz (IV) Furosemid (20 mg) Ga-68 PSMA enjeksiyonu öncesinde veya takiben uygulanabilir.

- İyotlu kontrast madde kullanımı; böbrek yetmezliği ve hipertiroidi gibi, IV kontrast uygulamasında dikkat edilmesi gereken hususlar değerlendirilmelidir.

Radyofarmasötik

Radyonüklit; Ga-68 (galyum-68) (pozitron emisyon miktarı %89, Emax: 1899 keV, Emean: 890 keV).

Ürünler; Ga-68 PSMA-11, Ga-68 PSMA-617 ve Ga-68 PSMA I&T (benzer özellikler nedeniyle Ga-68 PSMA olarak adlandırılmıştır).

Doz; 1,8-2,2 MBq/kg (0,049-0,06 mCi/kg)

Uygulama; IV

Ga-68, bir siklotron ürünü olan Germanyum-68'in (Ge-68) spontan bozunumu yoluyla oluşan, Ge-68/Ga-68 jeneratör ürünü olup, yarı ömrü 67,63 dk (68 dk olarak da kaynaklarda yuvarlanmıştır). Jeneratör raf ömrü uzundur (t ½ 270,95 gün), tıbbi merkezlerde siklotron ve transfer gerektirmemesi nedeniyle, her zaman kullanıma hazır ve kolaydır (67). Günümüzde Ga-68 PSMA sentezi, Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan alınmış olan "Majistral Ürün Üretim" izni ile iyi üretim uygulamaları (GMP) koşullarına uygun şekilde otomatik sentez ünitelerinde yapılmaktadır. Majistral üretilen radyofarmasötiklerin iyi radyofarmasi uygulamaları ve kalite kontrolleri ile ilgili ayrıntılar güncel "TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu Kılavuzlarında" yer alacaktır.

Ga-68 PSMA için önerilen aktivite dozu 1,8-2,2 MBq/kg olmakla birlikte, optimum enjeksiyon dozu açısından halen çalışmalar sürmektedir. Ge-68/Ga-68 jeneratörünün kullanım ömrü boyunca değişken sağım verimi ve Ga-68'in kısa yarı ömrü doz farklılıklarında etken olabilir. Ge-68/Ga-68 jeneratörünün düşük verimli olması, sonuçta Ga-68 PSMA üretimi düşeceğinden, hasta yükü fazla olan merkezlerde sınırlayıcı bir faktördür.

Radyofarmasötüğün Tutulum Zamanı (Uptake)

Ga-68 PSMA'nın ortalama tutulum zamanı 60 dk (50-100 dk) olup, görüntüleme için enjeksiyon sonrası beklenmesi gereken süredir. Bazı çalışmalarda Ga-68 PSMA enjeksiyonundan 3-4 saat sonra, lezyon saptamada artış olduğu bildirilmiştir (68). Rutin uygulamada da gördüğümüz gibi, idrar aktivitesi ile örtüşen veya düşük PSMA tutulumu izlenen şüpheli bulgular varsa, geç görüntüleme geri plan aktivitesinin azalması ile tümör/geri plan aktivite oranının artması problemi çözmeye yardımcı olabilir.

PET/BT Protokolü

Standart olarak hasta uygun ise eller baş üzerinde olacak şekilde pozisyonlanır. PET kılavuzluğunda RT planlama yapılacak ise, düz masa ve RT planlama ile aynı pozisyonda görüntüleme yapılmalıdır.

Standart protokolde, BT kafa tabanından uyluk ortasına, PET ise, mesane artefaktını azaltmak için, uyluk ortasından, kafa tabanına olacak şekilde çekim başlatılır. Ancak, PK'de olası kemik-kemik iliği metastazları da düşünüldüğünde, tüm vücut görüntülemeye verteks ve alt ekstremiteler dahil edilmeli ya da semptomlar dahilinde ve klinik gereklilik durumunda çekim seviyeleri değiştirilmelidir. PET üç boyutlu (3D) modda ve veri toplama süresi 3-4 dk/yatak olacak şekilde önerilir. PET ve BT tarama alanı birbirinin aynı olmalıdır.

BT protokolü (mAs, kV, kesit genişliği gibi) atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon amacı ile düşük doz ya da tanısal amaçlı standart doz BT parametrelerine göre yapılabilir. IV kontrast kullanılacak ise, IV kontrast enjeksiyonu (1,5 mL/kg, maksimum 150 mL) sonrası 80 sn portal venöz fazda kontrastlı BT elde edilmesi önerilmektedir (1).

Gerekli olduğunda, derin inspiryumda, diüretik uygulaması sonrası veya pelvik ek görüntüler alınabilir.

PET/BT İşleme (Rekonstrüksiyon)

3D modunda alınan tüm görüntü verilerinin kantitatif düzeltme (atenüasyon düzeltme-AC, scatter düzeltme,

raslantısal-rastgele verilerin düzeltilmesi) yapılmalıdır. AC, PET görüntülerinde hatalı yorumlamalara neden olabilir (kontrast ajan, metal gibi yoğun dansiteli materyaller). Bu nedenle PET görüntüleri atenüasyon düzeltmeli ve düzeltmesiz (NAC) olarak işlenir. İşleme sonucunda PET AC, PET NAC, kontrastla iyileştirilmiş BT (BT CE) görüntüler elde edilir ve depolanır.

Standart Uptake Değeri (SUV)

Görsel değerlendirme ile birlikte, SUV ölçümleri rutinde ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. SUV ölçümü, vücut kitlesi (en yaygın), yağsız vücut kitlesi veya vücut yüzey alanına göre normalize edilebilen sayısal bir değerdir. PET AC görüntüsünde lezyonda tek voksel içindeki en yüksek tutulumu gösteren SUV_{maks} değeridir. SUV değerinde minimal hata ve güvenilirlik için PET/BT cihaz kalite kontrollerinin yapılmış olması önemlidir. PET sistemlerinin kalite kontrol testleri ayrıntılı olarak yakın zamanda yayınlanan TNTD uygulama kılavuzunda yer almaktadır (69). Ayrıca, hasta verilerinin (doz, enjeksiyon saati, yaş, kg gibi) doğru girildiğinden emin olunmalıdır.

Ga-68 PSMA PET/BT'de SUV değerlerinin ve PSMA-TTV, TL-PSMA gibi volümetrik parametrelerin primer prostat tümörünün saptanmasında, GS ilişkisi ve tedavi yanıtında kullanımı, tedavi planlamadaki yeri, klinik gidişe ve hastalık yönetimine katkısı araştırma konuları arasındadır (55,58,62).

Dokümantasyon ve Raporlama

a. Raporda hasta kimlik bilgileri (isim-soyad, doğum tarihi, protokol numarası) ve işlem tarihi belirtilmelidir.

b. Klinik bilgiler; klinik istem bilgisi-endikasyonu, patoloji bilgisi, tanısı, tedavileri, eşlik eden hastalıkları daha önceki ya da güncel diğer görüntülemeleri ve PSA düzeyleri kısa özet şeklinde rapor içeriğinde bulunmalıdır. Bilgiler hastaya ait anamnez formunda veya elektronik ortamda da daha geniş olarak kayıt altına alınmalıdır. Kayıtlar raporlamada büyük öneme sahip olduğu gibi, bu verilerin saklanması klinik çalışmalar için fayda sağlayacaktır.

c. Teknik detaylar; PET/BT görüntülemenin tarama alanı, BT protokolü, kontrast uygulaması, radyoaktivite dozu ve bölgesi, enjeksiyon zamanı, çekim zamanı, furosemid uygulaması ve zamanı gibi teknik detaylar raporda belirtilmelidir.

Bulguların Tanımlanması

a. Raporda, hareket artefaktı, halo artefakt, atenüasyon düzeltme artefaktları varsa tanımlanmalıdır. PET AC ve PET NAC görüntüleri tek tek değerlendirilmelidir.

b. PSMA tutulumunun lokalizasyonu, yaygınlığı ve intensitesinin tanımlanması; İlk planda, prostat bölgesi-seminal veziküller, komşu organ ilişkileri, bölgesel ve uzak lenf nodları, akciğer, kemik-kemik iliği ve karaciğer yapıları 3 planda (transaksiyal, koronal ve sagittal) ve maksimum intensite projeksiyonu 3 boyutlu sine modunda (MIP) iş istasyonunda dikkatle değerlendirilmelidir. Fizyolojik tutulum alanları dışında, geri plandan ayırt edilebilir fokal aktivite tutulumları malign/patolojik tutulum açısından şüphe uyandırır. Yoğun fizyolojik tutulumlar nedeniyle iş istasyonunda renk skalası-parlaklık değiştirilerek tutulum alanları vizüel olarak daha doğru elde edilebilmektedir.

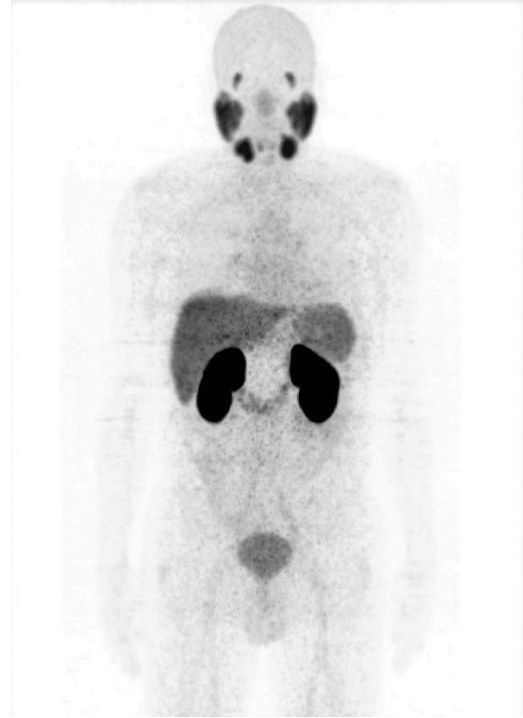
c. Aktivite tutulumu izlenen alana BT'de karşılık gelen anatomik lezyon veya lezyonlar lokalizasyon, şekil, boyut ve natür açısından (yumuşak doku, nodüler, kistik, heterojen dansite, hava veya sıvı dansitesi vs.) tanımlanmalıdır. Önemli bir diğer nokta ise, BT'de saptanan ancak, PSMA tutulumu izlenmeyen lezyonların tanımlanmasıdır. Bu lezyonlar benign patolojiler olabileceği gibi, olası prostat dışı ikincil maligniteler ya da PSMA ekspresyonu göstermeyen veya düşük olan PK (heterojenite, karaciğer metastazları veya nöroendokrin diferansiyasyon nedeniyle) açısından önemlidir. Özellikle, PK karaciğer metastazlarında PSMA ekspresyon kaybı ve yüksek geri plan aktivitesi görülmesi nedeniyle, karaciğer dikkatle değerlendirilmelidir. Raporda bu bulgular belirtilmeli, ek tetkik-görüntüleme veya klinik korelasyonu önerilmelidir. Aktivite tutulumunun intensitesini değerlendirmede, semikantitatif sayısal değere (SUV) ilaveten, geri plana göre hafif, orta ya da yoğun şekilde vizüel olarak değerlendirilmesi önerilir.

Normal-fizyolojik Tutulumlar ve Tuzaklar

a. Fizyolojik Tutulumlar;

Ga-68 PSMA lakrimal, submandibuler, sublingual ve parotis bezlerinde, karaciğer, dalak, ince barsak, kolon ve böbreklerde normal biyodağılım gösterir. Radyofarmasötik başlıca böbrekler ile ekskresyona uğramakla birlikte, bir miktar hepatobilier klerensi mevcuttur. Çöliak gangliyalarda düşük düzeyde Ga-68 PSMA tutulumu görülür.

PSMA ekspresyonu böbrek proksimal tubuluslarında yüksek düzeydedir ve Ga-68 PSMA böbrek korteksinde yüksek tutulum gösterir. Beyin parankiminde, immünohistokimyasal çalışmalar ile PSMA ekspresyonu gösterilmekle birlikte, PET görüntülemesinde PSMA molar kitlesi nedeniyle normal kan-beyin bariyerini geçemez (70) (Şekil 2).



Şekil 2. Ga-68 PSMA normal biyodağılımı. Elli altı yaşında prostat kanser tanılı hasta 180MBq Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası maksimum intensite projeksiyonu (MIP)

Demirci ve ark. (71) yaptıkları retrospektif çalışmada, normal prostat bezinde (PK tanısı olmayan grupta) fizyolojik PSMA tutulumu için ortalama SUV_{maks} değerini $5,5 \pm 1,5$ (3,5-8,33 aralığında) bulmuşlardır.

b. Tuzaklar

-Yanlış Negatif;

-Fizyolojik tutulum alanlarına yakın küçük lezyonlar (mesane komşuluğu gibi)

-PSMA heterojenitesi, düşük ya da negatif PSMA ekspresyonu (PK'de $<10\%$ PSMA negatif olabilir)

-Nöroendokrin diferansiyasyon ve özellikle karaciğer metastazları (dediferansiyasyon-PSMA ekspresyonunun azalması ve/veya yüksek fizyolojik karaciğer geri plan aktivitesi nedeniyle), bazı dens-sklerotik kemik metastazları

-Küçük lenf nodları (<5 mm)

BT görüntülerinin dikkatle incelenmesi, tüm vücut görüntülemeye ek görüntülemelerin yapılması (geç görüntüleme ya da fizyolojik serum infüzyonu ve/veya furosemid uygulama gibi) ile birlikte, tamamlayıcı diğer görüntüleme tetkikleri veya klinik gereklilik halinde histopatolojik incelemesi önerilebilir.

-Yanlış Pozitif; PK dışında, olası yanlış pozitif Ga-68 PSMA tutulumlarının, anatomik korelasyon, Ga-68 PSMA tutulum paterni, hasta öyküsü, mevcut diğer hastalıkları ve klinik ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. PK kliniği ile uyumsuz patolojik tutulum varlığında, tedavi ve takip planını değiştirmesi söz konusu ise histopatolojik değerlendirme önerilmelidir.

Literatürde birçok benign durumlar/patolojilerde ve prostat dışı neovaskülarizasyon gösteren malign

tümörlerde Ga-68 PSMA tutulumu bildirilmiştir (72,73). Kemik ilişkili tutulumlar, benign-enfeksiyöz/enflamatuvar hadiseler, ostedejeneratif değişiklikler, bazı benign ve malign kemik-yumuşak doku tümörleri, santral ve periferik sinir sistemi benign-malign patolojileri, servikal, torakal ve abdominal bölge benign-malign hadiselerini içeren durumlar Tablo 3'te sunulmuştur. Ayrıca, çöliak ganglion tutulumunun, yanlışlıkla lenf nodu olarak okunmaması konusunda dikkatli olunmalıdır.

Tablo 3. Prostat dışı PSMA tutulumu gösteren etiolojiler (72)

	Enflamatuvar/enfeksiyöz süreçler	Benign tümörler	Malign tümörler	Kemik ilişkili durumlar
Santral ve periferik sinir sistemi	Nörosistiserkozis	Meningiom Schwannom Periferik sinir kılıf tm Nörofibroma	Gliom	
Servikal		Tiroit/paratiroit adenomu	Skuamöz hc ca Adenoid kistik ca Tiroit ca	
Toraks	Sarkoidoz Tüberküloz Antrakoz Berilyozis Buzlu cam/bronşektazi	Elastofibroma dorsi Timoma Jinekoma	Meme ca Akciger ca Mezotelyoma Timoma	
Abdomen	Post cerrahi enflamasyon Kc/dalak sarkoidozu Divertikülozis Anal fistül Seminal vezikül amiloidozu	Anjiyolipoma Kc/dalak hemanjiom Adrenal adenom Pankreas seröz Kistadenom	Hepatosellüler ca Kolanjiyokarsinom Renal hücreli ca Adrenokortikal ca Transizyonel hc ca GİST Pankreas ca Nöroendokrin tümör Mide adenokarsinom Mesane paragangliom Over ca Serviks ca Endometrium ca Vulva ca	
Kemik, yumuşak doku, vasküler	Nodüler fasiitis	Dermatofibrom Fibromatozis Dezmoid tümör İntramusküler miksona Hemanjiyoperisitoma Anjiyolipom Nazal anjiyofibroma Akrokordon	Osteosarkom Ewing sarkom Lenfoma Melanoma Multipl miyeloma Malign sinir kılıfı tm Diğer yumuşak doku sarkomları	Osteomyelit Fraktür Paget Hemanjiyom Fibröz displazi Sakral yetmezlik Osteokondrom Osteodejeneratif Polisitemi vera Miyelodisplazi Sakral yetmezlik Fibröz osseos defekt

Üreter ve üretrada fizyolojik aktivite takıntısı - staz durumlarında eşlik eden BT görüntülerinden anatomik yapılar dikkatle incelenmeli, gerekirse geç çekimler alınmalıdır.

Tamamlayıcı Bilgi

Raporda, hastaya ait güncel Ga-68 PSMA PET/BT incelemesi, varsa bir önceki inceleme-incelemeler ile karşılaştırılmalıdır. Raporda, PET bulguları ile BT bulguları birlikte bahsedilmeli ve yorumlanmalıdır.

Tedavi Yanıtı Değerlendirme

PK'de tedavi (KT, RT, ADT ve Radyonüklit tedavi) yanıtı değerlendirmede Ga-68 PSMA PET/BT'nin standardizasyonu alanında çalışmalar halen devam etmektedir.

Ga-68 PSMA PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirme için, PSMA tutulum intensitesi-yaygınlığı, tedavi öncesi inceleme ile karşılaştırılarak yorumlanır. PSMA intensitesini değerlendirirken, anatomik değişiklikler de belirtilmelidir.

Preklinik çalışmalarda ADT başladıktan (örneğin; enzalutamid, abireteron) kısa süre sonra PSMA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (74,75). İnsanlarda az hasta sayısı ile az sayıda yapılan çalışmalarda enzalutamid başlanmasından çok kısa süre içinde (2-10 hf) PSMA ekspresyon artışı izlendiği ileri sürülmekle birlikte, net zaman bilinmemektedir (76,77). ADT'nin PSMA ekspresyonunu artırdığı hipotezi, düşük PSA düzeylerinde (<0,5 ng/mL) Ga-68 PSMA PET/BT'nin lezyon saptama hızını ve PSMA bazlı radyonüklit tedavilerin etkinliğini artırabileceği hipotezini de ortaya atmıştır. Lu-177 PSMA tedavisi ile birlikte kombine ADT'ne izin verilen faz 3 VISION çalışması devam etmektedir (NCT03511664).

PSMA bazlı radyonüklit tedavi sonrası yanıt değerlendirmede ise 'tümör sink effect' etkisi akılda bulundurulmalı ve tedavi öncesi - sonrası değerlendirilmede tedavi yanıtına sekonder, tümör yükünün belirgin azalması ile var olan küçük milimetrik tümör odaklarının görünür hale gelebileceği ve progresif hastalıkla ilişkili olmayabileceği bilinmelidir.

Sonuç ve Yorumlama

- Bulgular normal ya da patolojik olarak tanımlanmalıdır.
- Muhtemel tanı verilmeli, gerekirse ayırıcı tanı önerisinde bulunulmalıdır. Ayırıcı tanı için klinik, radyolojik korelasyon, direkt histopatolojik değerlendirme veya takip, klinik gereklilik

durumunda histopatolojik inceleme önerilebilir.

- Primer malign patoloji-PK ile ilgili patolojik bulgular (prostat bezi veya lojuna ait lokal bulgular, bölgesel/uzak lenf nodları, kemik ve diğer uzak organ metastazları) tanımlanmalıdır.
- Acil müdahale gerektirebilecek bulgu tespiti (örneğin; spinal kord kompresyon riski gibi) halinde raporda belirtilmesi ve hastanın hekimi ile direkt iletişime geçilmesi gerekebilir.
- EANM/SNM ortak kılavuzunda, raporda verilebilirse PK TNM evrelemesinin verilmesi yönünde olumlu görüş belirtilmiştir. Buna dayanarak sonrasında PK moleküler görüntülemesinde standart değerlendirme (PROMISE) çalışması yayınlanmıştır. PK'nin moleküler görüntülemeye (PET/BT veya PET/MR) TNM sınıflaması (miTNM) ve genel raporlama standardizasyonu açısından kılavuz olabileceğini öne sürdükleri yöntemleri açıklamışlardır (78). Raporlama standartı, klinik çalışmalar ve rutin kullanım için önemli olup, bu konuda çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Radyasyon Dozu Maruziyeti

Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeye hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu, radyofarmasötik ve BT komponentinden kaynaklanmaktadır. BT komponentinden alınan doz seçilen protokole ve BT sistemine göre farklılık gösterir. Hastalık durumuna göre radyasyon maruziyetini en düşük düzeyde tutacak BT protokolü seçilmelidir. Günümüzde gelişen teknoloji sistemlerin radyasyon dozu maruziyetini önemli düzeyde azaltmaya izin vermektedir.

Ga-68 PSMA bileşikleri için ortalama efektif doz eşdeğeri $2,0 \times 10^{-2}$ mSv/MBq ve 150 MBq aktivite uygulanmasında efektif radyasyon dozu ortalama 3 mSv düzeyindedir (18,19). BT çalışmasında ise, seçilen protokole göre (düşük doz ve/veya tanısal-yüksek doz BT) radyasyon dozu 1 ile 20 mSv aralığında değişir (1).

Görüntüleme protokolü her hasta bazında mevcut klinik soruya göre kişiselleştirilerek mümkün olan en düşük hasta dozları ile belirlenmelidir.

PSMA Toksisitesi

PSMA-11, PSMA-617 ve PSMA-I&T için yapılan preklinik çalışmalarda kilogram başına verilen belli miktarlarda prekürsörlerin lokal ve sistemik etkileri takip edilmiş ve herhangi bir ters etki ve reaksiyona rastlanmadığı bildirilmiştir (1).

Kaynaklar

- Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1014-1024.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E. et al. Members of the EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020.
- Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1963-1996.
- Ministry of Health, Public Health, General Directorate of Turkey Cancer Statistics 2015; Ankara, 2018. Available from: hsgm.saglik.gov.tr.
- Siegel RL, Sahar L, Portier KM, et al. Cancer death rates in US congressional districts. *CA Cancer J Clin* 2015;65:339-344.
- Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1989;39:376-393.
- Gleason DF. Classification of prostate carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-128.
- Gleason DF. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. 1977. Histologica grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: *Urologic pathology: The prostate*. editors Tannenbaum M: Lea & Febinger; Philadelphia. pp. 171-197.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-252.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987;7:927-935.
- Heston WD. Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology* 1997;49(Suppl 3A):104-112.
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-85.
- Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (psma) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623.
- Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Sci Rep* 2018;8:4254.
- Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53:5333-5341.
- Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ⁶⁸Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012;23:688-697.
- Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The Theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med* 2015;56:1697-1705.
- Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *J Nucl Med* 2015;56:855-861.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2020. 2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis *Eur Urol* 2019;77:403-417.
- Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;17:453.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-453. Published 2017, Jun 29.
- Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:531-547.
- Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol* 2014;2:273-285.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid (⁶⁸Ga)-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56:668-674.
- Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (⁶⁸Ga)-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (⁶⁸Ga)-labelled PSMA

- ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
29. Morigi JJ, Stricker PD, vanLeeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-Fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients Who have rising PSA after curative treatment and Are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
 30. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:397-403.
 31. Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856-863.
 32. Calais J, Fendler WP, Eiber M, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med* 2018;59:434-441.
 33. Sonni I, Eiber M, Fendler WP, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on staging and management of prostate cancer patients in various clinical settings: a prospective single center study. *J Nucl Med* 2020;61:1153-1160.
 34. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972-1976.
 35. Calais J, Czernin J, Fendler WP, et al. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. [published correction appears in *BMC Cancer* 2019;19:97 Published 2019 Jan 7.
 36. Farolfi A, Gafita A, Calais J, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol* 2019;202:1174-1181.
 37. Deandreis D, Guarneri A, Ceci F, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent hormone-sensitive prostate cancer (HSPC): a prospective single-centre study in patients eligible for salvage therapy. [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;10.1007/s00259-020-04809-8.
 38. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-453.
 39. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2114-21121.
 40. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68) gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195:1436-1443.
 41. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75:1934-1940.
 42. Ferraro DA, Muehlematter UJ, Garcia Schöler HI, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET has the potential to improve patient selection for extended pelvic lymph node dissection in intermediate to high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:147-159.
 43. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, et al. Members of Urooncology Association, Turkey. The accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1806-1812.
 44. Dorff TB, Fanti S, Farolfi A, Reiter RE, Sadun TY, Sartor O. The evolving role of prostate-specific membrane antigen-based diagnostics and therapeutics in prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:321-330.
 45. Calais J, Kishan AU, Cao M, et al. Potential Impact of Ga-PSMA-11 PET/CT on the planning of definitive radiation therapy for prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59:1714-1721.
 46. Schiller K, Devecka M, Maurer T, et al. Impact of Ga-PSMA-PET imaging on target volume definition and guidelines in radiation oncology-a patterns of failure analysis in patients with primary diagnosis of prostate cancer. *Radiat Oncol* 2018;13:36. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0977-2>.
 47. Roach PJ, Francis RL, Emmett L, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018;59:82-88.
 48. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208-1216.
 49. Weillbaeher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011;11:411-425.
 50. Høilund-Carlsen PF, Hess S, Werner TJ, Alavi A. Cancer metastasizes to the bone marrow and not to the bone: time for a paradigm shift! *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:893-897.
 51. Ceci F, Fanti S. PSMA PET/CT imaging in prostate cancer: why and when. *Clin Transl Imaging* 2019:377-379.
 52. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2536-2544.
 53. Le JD, Tan N, Sholyar E, et al. Multifocality and prostate cancer detection by Multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015;67:569-576.

54. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019;40:86-91.
55. Lopcia E, Lughezzanib G, Castelloa A, et al. Prospective Evaluation of ⁶⁸Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/ Computed Tomography in Primary Prostate Cancer Diagnosis. *Eur Urol Focus* 2020;S2405-4569:30092-30094.
56. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
57. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, et al. Initial experience with volumetric ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1962-1968.
58. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using ⁶⁸Ga-HBEDCC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602-612.
59. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1862-1872.
60. Kuten J, Sarid D, Yossepowitch O, Mabjeesh NJ, Even-Sapir E. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up? *EJNMMI Res* 2019;9:84. Published 2019 Aug 29. doi:10.1186/s13550-019-0554-1.
61. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, et al. Response assessment using ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1063-1072.
62. Grubmüller B, Rasul S, Baltzer P, et al. Response assessment using [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2020;80:74-82.
63. Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S, et al. Evaluation of PSMA expression changes on PET/CT before and after initiation of novel antiandrogen drugs (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Ann Nucl Med* 2019;33:945-954.
64. Shaffer DR, Scher HI. Prostate cancer: a dynamic illness with shifting targets. *Lancet Oncol* 2003;4:407-414.
65. Wright Jr GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
66. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75:242-254.
67. Velikya I, ⁶⁸Ga-based radiopharmaceuticals: Production and application relationship molecules 2015;20:12913-12943.
68. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486-495.
69. Haciosmanoğlu T, Demir M, Toklu T, et al. Quality control and acceptance tests of positron emission tomography (PET) systems. *Nucl Med Semin* 2020;6:51-70.
70. Mhaweç-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50:472-483.
71. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016;37:1169-1179.
72. de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging* 2020;20:23. Published 2020 Mar 14.
73. Alçin G, Gündoğan C, Mutlu İN, Çermik TF. ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen-11 pet/ct incidental finding of a vestibular schwannoma. *Clin Nucl Med* 2019;44:883-885.
74. Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9578-9582.
75. Kranzbühler B, Salemi S, Umbricht CA et al. Pharmacological upregulation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells. *Prostate* 2018;78:758-765.
76. Zukotynski KA, Valliant J, Bénard F, et al. Flare on serial prostate-specific membrane antigen-targeted ¹⁸F-DCFPyL PET/CT examinations in castration resistant prostate cancer: first observations. *Clin Nucl Med* 2018;43:213-216.
77. Aggarwal R, Wei X, Kim W, et al. Heterogeneous flare in prostate-specific membrane antigen positron emission tomography tracer uptake with initiation of androgen pathway blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1:78-82.
78. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed mITNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59:469-478.



Lu-177 PSMA Radyoligand Tedavisi Uygulama Kılavuzu

Procedure Guidelines for Lu-177 PSMA Radyoligand Treatment

İlknur Ak Sivrikoz¹, Gülin Uçmak², Gamze Kaya Çapa³, Emre Demirci⁴, Nalan Alan Selçuk⁴, Cüneyt Türkmen⁵, Umur Elboğa⁶, Levent Kabasakal⁷

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁷İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), çoğu prostat kanserinde (PK) eksprese edilir ve Lutetium-177 (Lu-177) PSMA radyoligand tedavisi (RLT), tümör dokusunda β -partikülleri ile hedefe yönelik radyasyon tedavisi için ümit verici, sistemik bir tedavi modalitesidir. Lu-177 PSMA RLT, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri (KDMPC) için yakın zamanda kullanıma sunulmuş olmasına rağmen, birçok merkezde sürekli artan ilgi ve kullanıma sahiptir. Tedavi, nispeten az yan etki ile iyi tolere edilir, genel sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bu kılavuzun amacı, RLT'nin Lu-177 PSMA'yı "klinik uygulamada kanıtlanmamış bir müdahale" olarak kullandığı KDMPC'li hastaları, halihazırda mevcut olan en iyi bilgiye uygun olarak değerlendirme ve yönetmede nükleer tıp uzmanlarına yardımcı olmaktır.

Anahtar Kelimeler: Lu-177 PSMA, radyoligand tedavi, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri, kılavuz

Abstract

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is expressed in most prostate cancers and PSMA-directed radioligand therapy (RLT) with Lutetium-177 (Lu-177) PSMA is promising systemic modality, which involves the delivery of targeted radiation therapy in the form of β -particles to sites of tumour tissue. Although, Lu-177 PSMA RLT has been recently introduced for castration-resistant metastatic prostate cancer (CRMPC), has continuously increasing interest and use in many centers. Therapy is well tolerated with relatively few side effects and has a positive effect on overall survival and quality of life. The purpose of this guideline is to assist nuclear medicine specialists in evaluating and managing patients with CRMPC for whom RLT using Lu-177 PSMA as an "unproven intervention in clinical practice", in accordance with the best currently available knowledge.

Keywords: Lu-177 PSMA, radioligand therapy, castrate-resistant metastatic prostate cancer, guideline

Amaç

Bu uygulama kılavuzunun amacı temel olarak Nükleer tıp hekimlerine Lu-177 PSMA tedavisi hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları

işığında tedavi prosedürü, takip, yönetim ve beklenen sonuçlar ile ilgili ülkemiz koşullarında olabildiğince optimum düzeyde uygulama yapabilmeyi sağlamaktır. Bu öneriler, katı kurallar olmadığı gibi yasal bir takım

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. İlknur Ak Sivrikoz, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: ilknur_ak@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5133-9931

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

standartları oluşturmaya yönelik de değildir veya öyle kullanılmamalıdır. Herhangi özel bir prosedürün uygunluğuna ilişkin son karar, her bir olgunun kendine özgü koşulları dikkate alınarak uzmanları tarafından yapılmalıdır. Bu nedenle, kılavuzda önerilenlerden farklı bir yaklaşım, yapılan işin standardın altında yapıldığını göstermez. Aksine, uygulayıcının kararı, hastanın durumuna, mevcut kaynakların sınırlamalarına ya da kılavuzların yayınlanmasından sonraki bilgi veya teknolojideki ilerlemeler sonucu, yönergelerde belirtilenlerden farklı bir eylem tarzı olabilir. Tıp pratiği, sadece bilimi değil aynı zamanda hastalığın önlenmesi, teşhisi, hafifletilmesi ve tedavisi ile ilgilenme sanatını da içerir. İnsan yapısının çeşitliliği ve karmaşıklığı, her zaman en uygun tanıya ulaşmayı veya tedaviye cevabı kesin olarak tahmin etmeyi imkansız kılar. Bu nedenle, bu yönergelerle uymanın her zaman doğru bir tanı veya başarılı bir sonuç elde etmeye yetmeyeceği kabul edilmelidir. Beklenmesi gereken tek şey, uygulayıcının mevcut bilgilere, mevcut kaynaklara göre hastalara etkili ve güvenli tıbbi bakım sağlamasıdır. Bu yönergenin tek amacı, uygulayıcılara bu hedefe ulaşmalarında yardımcı olmaktır:

1. Helsinki deklarasyonuna uygunluk (Madde 37, klinik uygulamada kanıtlanmamış bir müdahale) olarak değerlendirildiğinde, PSMA-RLT için şu anda tüm dünyada yasal olarak onaylı hiçbir PSMA-RLT radyofarmasötüğü bulunmamaktadır. Prospektif, randomize faz III çalışmaları ile gelecekte PSMA-RLT etkinliğinin tanımlanması beklenilmektedir.

2. Riskleri faydalara karşı makul bir şekilde dengeleyerek bu tedavileri uygulamak için bir konsensüs sağlamak.

3. Kullanılan radyoaktivite miktarlarını ve tedaviden kaynaklanabilecek potansiyel toksisiteyi tanımlamak ve bu durumda tedaviyi uygulamakla birlikte gelişecek belirsizlikler hakkında bilgi sağlamak.

4. Güvenli ve etkili bir Lu-177 PSMA tedavi için dozimetrisinin değerini tanımlamak.

Tanımlamalar

KDPK: Kastre serum testosteron <50 ng/dL veya 1,7 nmol/L'ye ilave olarak aşağıdakilerden birisini varlığı olarak tanımlanır (1).

Biyokimyasal progresyon: Bir hafta aralarla yapılan üç PSA ölçümünün ikisinde en alt seviyeye göre PSA'da %50 artış ve PSA >2 ng/mL.

Radyolojik progresyon: Yeni gelişen lezyonlar; kemik sintigrafisinde yeni gelişen iki veya daha fazla yeni kemik

lezyonu veya Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) (2) göre yeni yumuşak doku lezyonu.

Radyoligand Tedavi (RLT)

RLT, bir peptid ve şelatlanmış β ışını yayan bir radyonüklitten oluşan spesifik radyofarmasötüğün kanser hücrelerine sitotoksik radyasyon vermek amacıyla intravenöz olarak sistemik uygulanması işlemidir. RLT, moleküler hedefli bir radyasyon tedavisidir ve bu nedenle de eksternal radyoterapiden farklıdır.

PSMA

Tip II transmembran proteini olarak tanımlanan prostat spesifik membran antijeni (PSMA), N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate'in (NAAG) N-acetyl-L-aspartate (NAA) ve L-glutamate'a hidrolizasyonunu katalize eden bir peptidaz enzimidir. Folatın hücre içine alınmasında rolü olduğu gibi hücre migrasyonu, hücre sağkalım ve proliferasyonunda da görev alır. Fizyolojik olarak prostat sekretuar asiner epitel hücresinde, böbrek proksimal tübülünde, sinir sisteminde astrosit ve schwann hücrelerinde, ince bağırsakta jejunal fırça hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir (3). Prostat kanserinde normal prostat dokusuna oranla yoğun olarak eksprese edilen (100-1000 kat fazla) ve aynı zamanda dolaşımda serbest olarak bulunmayan PSMA, prostat kanserinin görüntülenmesi ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef oluşturmaktadır. PSMA'nın bağlandıktan sonra hücre içine internalize olması sistemik radyonüklit tedavi açısından önemli bir avantajdır. Prostat kanseri haricinde böbrek ve mesane kanserleri ile genitoüriner sistem haricindeki çeşitli kanser tiplerinde neovasküler dokuda eksprese edildiği gösterilmiştir (4). Görüntüleme için PSMA-11, tedavi için PSMA-617 ve hem görüntüleme hem de tedavide kullanılabilen PSMA I&T gibi çeşitli formları vardır. Prostat adenokanserlerinde PSMA ekspresyonu tümör grade'i, androjen bağımsızlığı ve progresyon ile orantılı olarak yüksek oranda bulunmaktadır (5,6). Ayrıca kastrasyon dirençli metastatic prostat kanserli (KDMPK) hastaların büyük çoğunluğunda PSA'nın tersine PSMA ekspresyonundaki artış kalıcı olarak devam etmektedir (7).

Lutesyum-177 (Lu-177)

Lu-177, β ve γ ışını yayan, 6,7 günlük fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklit olup β - partikül enerjisi maksimum 0,498 MeV (ortalama, 0,133 MeV), maksimum yumuşak doku penetrasyon derinliği 1,7 mm (ortalama 0,23 mm)

olup tedavi sonrası görüntülemeye olanak sağlayan 113 keV (%6) ve 208 keV'lik (%11) gamma enerjileri vardır.

Ligandlar

Lu-177 tabanlı RLT'de şu anda ağırlıklı olarak iki PSMA ligandı kullanılmaktadır: İlk olarak Heidelberg grubu (8) tarafından sunulan ve çoğu merkezde kullanılan Lu-177 PSMA-617 ve Wester grubu tarafından sunulan Lu-177 PSMA I&T (9). Her iki ligand da prostat kanseri lezyonlarında güçlü ve uzun süreli birikim ile PSMA için nanomolar afinite gösterir. Böbrekler, gözyaşı bezleri, tükürük bezleri ve proksimal ince bağırsakta yüksek uptake ile karakterize biodağılım, her iki ligand için benzerdir. Literatürde iki ligandın birebir karşılaştırması olmamakla birlikte, birinin diğerine klinik avantajı bildirilmemiştir. Bundan böyle, Lu-177 PSMA-617 ve Lu-177 PSMA I&T, genel olarak Lu-177 PSMA olarak özetlenecektir.

Giriş

Prostat kanseri (PK), dünyadaki en yaygın malignitelerden biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kansere bağlı erkek ölümlerinin üçüncü en yaygın nedenidir. 2019 yılında, çok büyük boyutta kişisel, toplumsal ve ekonomik maliyetlere yol açan 30.000'den fazla ölüm ve yaklaşık 175.000 yeni PK olgusu görüldü (10). Yeni tanı konmuş PK'li erkeklerin çoğu lokalize hastalık ile başvurur ve radikal prostatektomi ve/veya radyoterapi, ardından androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) alırlar (11). Androjen yoksunluğu tedavisi altında metastatik yayılma sonucu, bu hastaların değişken bir yüzdesi, kanserin derecesine bağlı olarak, 10 yıl içinde hastalığın letal formu olan KDMPK ilerler (12). Yaklaşık on beş yıl öncesine kadar sadece palyatif tedavi şansı olan bu hasta grubunda, dozetaksiel, sağkalım avantajı gösterilen ilk kemoterapötik ajan olmuş, ardından yeni jenerasyon antiandrojenler enzalutamide ve abiraterone, immünoterapi ajanı spileucelel-T, kemoterapötik kabazitaksiel ve kemik metastazlarında etkili radyonüklit tedavi seçeneği Radium-223 gibi ajanlar FDA onayıyla kullanıma girmiştir (13,14,15). Bu terapötik ajanların kullanıma girmesi KDMPK hastalarında sağkalımın artırılmasının yanı sıra, ağrı palyasyonu, yaşam kalitesi ve iskelet sistemi ile ilişkili olayların geciktirilmesi gibi palyatif etkilerde de belirgin iyileşme sağlamıştır. Ancak, bu hastalar halihazırda çok sayıda etkili tedavi seçeneğinden fayda görseler de tedavi edilemezler ve ortalama sağkalım 20 aydan daha azdır (16).

He ve ark.'nın (17) 1979-2018 yılları arasında KDMPK araştırmalarındaki eğilimleri değerlendirdiği bibliyometrik bir analizde, KDMPK'nin dünya çapında bir sağlık sorunu haline geldiğini ve KDMPK araştırmasındaki yayınların, muhtemelen abiraterone ve enzalutamide gibi yeni tedaviler nedeniyle 2010'dan sonra önemli ölçüde arttığını göstermiştir. KDMPK'lerinde PSMA'nın hedefe yönelik radyonüklit tedavi açısından ideal özellikleri PSMA ile işaretli radyonüklitleri araştırmaların ilgi odağı haline getirmiş ve PSMA ile RLT, yukarıda bahsedilen tedavilere umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Başlangıçta, PSMA hedefine yönelik monoklonal antikorlar (PSMA mAb J591) geliştirilmiş ve radyonüklitler ile işaretlenmiştir (18, 19). I-131 PSMA kullanılarak yapılan klinik bazı PSMA RLT ile ilk ilgili deneyimler tedavinin umut verici olduğunu göstermiştir (20). Tedavi edilen tüm prostat kanseri hastalarının %60'ında >%50 PSA düşüş ve hafif hematotoksisite saptanmıştı. Ancak, I-131'in yüksek enerjili gama ışını ve uzun yarı ömrü radyasyon güvenliği açısından bir sorundu. Oysa ki, Lu-177 tarafından yayılan beta partikülünün yaklaşık 1 mm'lik kısa menzili, çevre normal dokulara verilen zararı en aza indirirken tümöre etkili radyasyon sağlamaktadır. Bu bağlamda, KDMPK'de ihtiyaç nedeniyle, Lu-177 işaretli ligandların PK'de kullanımı gündeme gelmiş ve Lu-177 PSMA RLT, 2015 yılında ilk defa uygulanmıştır. Almanya'daki Bonn ve Muenster Üniversite Hastanelerinin çalışma grupları, on hastadan oluşan ilk hasta kohortunda, Lu-177 PSMA-617 ile bir RLT döngüsünden sonra KDMPK hastalarında PSA değişikliklerine göre düşük bir yan etki profili ve iyi de bir yanıt bildirmiştir. Hastaların %70'inde PSA'da düşüş ve 5 hastada da %50'den fazla düşüş gözlenmiştir (21). Bu ön çalışmanın sonuçları, hastaların %45'inde PSA'da %50'den fazla azalma ile birlikte düşük hematotoksisite ve nefrotoksisite gösteren iki çok merkezli, retrospektif çalışma ile doğrulanmıştır (22,23). KDMPK'li hastalarında acil klinik ihtiyaç ve RLT'nin tümörü azaltmada güvenli ve etkili olduğunu gösteren ilk veriler nedeniyle, Lu-177 PSMA RLT, bir çok ülkede yaygın klinik kullanıma girmiştir (24,25,26). Ferdinandus ve ark.'nın (27) ilk siklus RLT sonrası PSA değişikliklerini değerlendirerek tedavi öncesi farklı parametrelerin tedavi cevabındaki prediktif değerini incelediği çalışmada, trombosit sayısı yüksek olan hastalar ile analjeziklere düzenli ihtiyacı olan hastaların tedavi yanıtı daha kötüydü ancak önceki tedaviler ve Ga-68 PSMA PET görüntülemeye SUVmax ile ölçülen PSMA uptake'inin tedavi yanıtı üzerinde etkisi yoktu. Çok merkezli, 145 hastanın değerlendirildiği bir analizde (22), visseral metastazların varlığı ve alkalen

fosfataz değerinin >220 U/L olması, tedavi yanıtı için negatif bir belirleyici olarak saptandı. KDMPK'li hastalarda üçüncü basamak tedavinin sonuçlarının ve advers etkilerinin RLT ile dolaylı olarak karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede (28), yazarlar, RLT'nin terapötik sırada çok daha sonra sunulmasına rağmen, üçüncü basamak tedaviye kıyasla daha iyi tedavi etkileri olduğu sonucuna varmışlardır. Hofman ve ark. (29), prospektif çalışmalarında benzer şekilde Lu-177 PSMA ile yüksek tedavi yanıt oranları, düşük toksisite profili ve yaşam kalitesinde, özellikle de ağrı yönetimi için iyileşme gösterdi. Toplamda 10 çalışma ve 455 hastayı inceleyen bir metaanalizde ise (30), PSA'daki en önemli düşüş ilk siklus Lu-177 PSMA'dan sonra meydana geliyordu ve önemli bir survival göstergesiydi. Bir Faz II Avustralya araştırmasında (31), öncesinde abirateron, enzalutamid, dosetaksel ve/veya kabazitaksel gibi ajanlar ile tedavi edilen KDMPK'li 30 hasta çalışmaya dahil edildi. On yedi (%57) hastada, PSA'da \geq 50 düşüş gözlemlendi. Ölçülebilir hastalığı olan 17 hastanın 14'ünün (%82) objektif yanıtı vardı. Toksikite genellikle hafif olup 26 (%87) hastada 1. derece ağız kuruluğu, 15 (%50) hastada 1/2. derece geçici mide bulantısı ve 15 (%50) hastada da 1/2. derece yorgunluk vardı. 3/4. derece yan etkiler nadirdi, ancak 4 hastada (%13) trombositopeni bu seviyeye ulaşmıştı. Yordanova ve ark.'nın (32) en az 3 siklus Lu-177 PSMA-617 alan 55 hastayı değerlendirdiği çalışmalarında, 3 veya 4. derece nefrotoksikite gözlemlenmedi. RLT'nin genel sağkalımı araştırdığı diğer bir çalışmada ise medyan sağkalım 29,4 hafta olup bu da 19,7 haftalık kontrol grubundaki sağkalımdan anlamlı derecede daha uzun idi (33). Bu veriler ışığında, Lu-177 PSMA RLT, KDMPK'li hastalar için yeni ve umut verici bir tedavi seçeneği olup henüz onay almamış ve çoğunlukla salvaj tedavisi olarak sunulmaktadır. Şu anda Lu-177 PSMA-617 ile iki büyük, randomize, kontrollü çalışma devam etmektedir: Bunlardan ilki (VISION trial, NCT03511664), uluslararası bir faz III çalışması olup önceden taksan tedavisinin yanı sıra yeni hormonal tedavileri (örneğin; Abirateron, enzalutamid) almış, progresif KDMPK'li yaklaşık 750 hastayı içeren bir çalışmadır. TheraP (NCT03392428) ise Avustralya ve Yeni Zelanda'dan (ANZUP 1603), kabazitaksel için uygun olan post-dosetaksel hastalarında randomize, Faz II, ortak bir grup çalışmasıdır. PSMA PET avid hastalığı olan yaklaşık 200 hasta, Lu-177 PSMA-617'ye karşı 20 mg/m² kabazitaksele 1:1 oranında randomize edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları validasyon için önemli olacaktır.

Etik

Genellikle, EANM kılavuzları sadece en az bir Avrupa ülkesinde rutin kullanım için onay almış radyofarmasötik tedavilere atıfta bulunur. Bununla birlikte, PSMA hedefli radyonüklit tedaviler FDA veya European Medicines Agency tarafından onaylanmamış ve uygulanmasına yönelik resmi kriterler tanımlanmamıştır. Öte yandan, PSMA hedefli radyonüklit tedaviler, ABD ve Avrupa'da akademik, ticari olmayan araştırma ortamında geliştirilmiş ve son zamanlarda kür şansı olmayan hastalarda hekimlerin çabaları ile klinik pratiğe çevrilmiştir. Benzer durum, 1990'ların ortalarında çeşitli Avrupa ülkelerinde ortaya atılan nöroendokrin tümörlerin peptid reseptör radyonüklit tedavi (PRRNT) uygulamalarında görülmüştür. Bu tedavilere EMA/FDA onayının alınması için gerekli destekleyici faz III verilerinin elde edilmesi 15 yıldan fazla sürmüştür (34).

Helsinki deklarasyonuna göre, hastaların resmi otoriteler tarafından onaylanmamış ancak umut verici bir tedaviden alıkonulması yerine onaylanmamış ancak iyi gerekçeli bir müdahalenin uygulanması etik olarak haklı kabul edilir. Biz de, PSMA-RLT'nin gelişimini yeterince güçlü ve çok merkezli klinik çalışmalar bağlamında savunmakta ancak PSMA-RLT ile kanıtlanmamış müdahalelerin bireysel olarak ve en uygun gerçekler ile sunulabileceğini de kabul etmekteyiz. Yeterince güçlü ve çok merkezli klinik çalışmalar bağlamında savunmakta ancak PSMA-RLT ile kanıtlanmamış müdahalelerin bireysel olarak ve en uygun gerçekler ile sunulabileceğini de kabul etmekteyiz. Bununla birlikte, asıl olarak, kanıtlanmamış tedavilerin kullanımını düzenleyen ulusal kurallara uyulması gerektiğini de vurgulamaktayız.

Endikasyonları

Lu-177 PSMA RLT, onaylanmış alternatif seçenekleri uygun olmayan veya tükenmiş ve tedavi öncesi PSMA'ya yönelik görüntüleme çalışması ile yeterli PSMA ligand uptake olan KDMPK'li hastalar tedavi için düşünülebilir:

- Metastaz sayısı veya bölgesi, yani kemik veya yumuşak doku metastazları ile ilgili herhangi bir sınırlama yoktur. Ancak beyin metastazı ve yaygın kemik iliği metastazı olan hastalara dikkat edilmelidir.
- İlk hormon tedavisinden sonra (LH-RH agonistler/ antagonistler) ve
- Yeni hormon (Abiraterone/Enzalutamide) tedavilerine rağmen progresif hastalık gelişmiş veya bu ilaçları alamayan hastalar.

- Kemoterapiye (Docetaxel ve Cabecitaxel) rağmen progresif hastalık veya hasta kemoterapiye uygun değil veya almak istemeyen hastalar.
- Kemik hedefli tedaviler almış ancak yeterli yanıt olmayan ya da ağrısı şiddetlenen hastalarda ağrıyı hafifletmek için.

Bir hastanın belirli bir alternatif tedavi için uygun olup olmadığına karar vermek sadece bir Nükleer tıp hekiminin uzmanlığının ötesindedir. Androjen deprivasyon tedavisi (LHRH analogları/-antagonistler ve birinci nesil antiandrojenler), ikincil hormon manipülasyonları (abirateron, enzalutamid), kemoterapi veya Radyum-223 diklorid radyonüklit tedavi konularında deneyimli bir üro-/onkoloğun değerlendirmesi önemlidir. Hastanın üroonkoloji, medikal onkoloji, Nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi uzmanlarını içeren multidisipliner bir tümör kurulunda değerlendirilmesi standart bir prosedür ve tedavi endikasyonu da bu tümör kurulunun bir kararı olmalıdır. İdeal olarak ekipte ayrıca bir diyetisyen, palyatif/ağrı uzmanı ve bir psikolog bulunmalıdır. Hasta, ayrıntılı histopatoloji, son taramaları/biyokimya sonuçları, tedavi öyküsü (prostatektomi, kemoterapi, radyoterapi) ve ilgili tıbbi geçmiş (örneğin; diyabet, hipertansiyon) ve kapsamlı bir klinik muayene bulguları ile ilgili tümör kuruluna refere edilmelidir. EANM üye ülkelerinde “kendi kaderini tayin hakkı” önemli olup hastalar öncelikli tavsiyeleri kabul etmek zorunda bırakılamazlar. Hastaya, işin uzmanı tarafından hastalığı ile ilgili tedavi seçenekleri ve bu seçeneklerin potansiyel riskleri/yararları hakkında bilgi verildiği belgelenmelidir. Nükleer tıp uzmanı tarafından RLT'nin amacı ve sonucu, olası yan etkileri, RLT sırasında ara ve takip yönetimi, radyasyon maruziyetini en düşük seviyede tutmak için RLT'den sonra izlenecek önlemler gibi hususlar hastaya anlatılmalı ve yazılı onam formu alınmalıdır.

Kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar

- PSMA tabanlı görüntüleme lezyonlarda aktivite tutulumu yok veya yetersiz.
- Lokalize/ameliyat edilebilir hastalık varlığı.
- Eşlik eden şiddetli akut hastalık varlığı
- Yönetilemez ciddi psikiyatrik hastalık varlığı.

Rölatif kontrendikasyonlar

- Yaşam beklentisi 6 aydan az olanlar (ECOG performans skoru >2).
- Bir Nükleer tıp tedavi ünitesinde izolasyon için kabul edilemez tıbbi veya radyasyon güvenliği riski varlığı.

- Tedavi edilmemiş idrar yolu tıkanıklığı veya hidronefroz varlığı
 - a. Tanı konmuş veya idrar retansiyonu riski yüksek olan hastalar Tc-99m MAG3 veya Tc-99m DTPA böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmelidir.
 - Organ fonksiyonunda progresif bozulma
 - b. GFR <30 mL/dk veya kreatinin > üst sınırın 2 katı
 - c. Karaciğer enzimleri > üst sınırının 5 katı
 - Miyelosüpresyon
 - d. Toplam beyaz hücre sayısı $2,5 \times 10^9/L$ 'den az
 - e. Trombosit sayısı $75 \times 10^9/L$ 'den az
 - f. Hb ≤ 8 g/dL
 - g. Semptomatik anemi durumunda, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılabilir. Trombositopeni olmadan pür anemi ve lökopeni RLT için bir kontrendikasyon değildir.
 - a. RLT'den 4 hafta öncesinde kemoterapi veya kemik hedefli radyonüklit tedavi, pelvis veya omurga gibi kemik iliği alanlarına genişletilmiş eksternal RT uygulananlar.
 - Zamanında müdahale gerektiren durumlar
 - a. Radyoterapi, cerrahi (omurilik kompresyonu veya kararsız kırıklar). PSMA-RLT hastanın durumuna göre daha sonra yapılabilir. Sınırdaki olgular, bireysel fayda-risk oranı için multidisipliner tümör kurulu içinde değerlendirilmelidir.

Radyofarmasotik

Avrupa direktifi 2001/83/EG'ye göre Lu-177 PSMA ligandları tıbbi ürün olarak kabul edilirler. 32001/83/EG'ye göre de -ulusal düzenlemeler dikkate alınmak şartıyla ilaçlar resmi onay almadan kullanılabilirler. Üretim ve kalite kontrol (QC) yöntemleri ile ilgili ortak IAEA, EANM, SNMMI'nin nöroendokrin tümörlerde peptid reseptör radyoligand tedavi (PRRT) hakkındaki pratik rehberliği düşünülmelidir (35). Bu yönerge doğrultusunda, serbest Lu-177'nin radyokimyasal safsızlığı <%2 olmalı, kalite kontrol hem yüksek performanslı sıvı kromatografisi, hem de anlık ince tabaka kromatografi yöntemlerini içermelidir. Mevcut klinik bilgi ağırlıklı olarak PSMA-617 ve PSMA-I&T olarak adlandırılan iki düşük molekül ağırlıklı PSMA-ligandına dayanmaktadır. Lu-177 ile işaretlenen bu iki radyoligand, karşılaştırılabilir biyodistribüsyon ve dozimetrik özellikleri taşır; bu nedenle, her iki ligand için benzer öneriler sunulmaktadır.

Hasta Hazırlığı

- PSMA'ya yönelik görüntüleme çalışması ile yeterli PSMA ligand uptake'nin varlığı. PSMA-

ligand PET görüntülemeye “yeterli” uptake olarak neyin değerlendirilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak, diğer teranostik ajanlar örneğinde, örneğin; DOTA-TOC ve DOTA-TATE, en azından normal karaciğer uptake’inden daha yüksek uptake göstermesi yeterli uptake olarak kabul edilmektedir. Lu-177 PSMA 617 ile bildirilen faz II çalışmaları, bazal bir Ga-68 PSMA 11 PET çalışmasında tümör tutulumunun belirgin olduğu bölgelerde tümörün SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerinin en az 1,5 katı olması gerektiği, PSMA ekspresyonu olmayan aktif hastalık bölgelerini dışlamak için de FDG PET/BT yapılması önerilmiştir (29). Karaciğer veya beyin metastazı durumunda, BT veya MRI ile tanısız görüntüleme herhangi bir negatif PSMA metastazını dışlamak için yapılmalıdır. PSMA negatif karaciğer veya beyin metastazı mevcutsa, multidisipliner ekip diğer modaliteler ile kombinasyon tedavisi planlamalıdır (lokal girişimsel tedaviler, RT).

- Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için böbrek sintigrafisi ile obstrüktif disfonksiyonlar ekarte edilmelidir. Obstrüktif disfonksiyon durumunda, önce bu durum tedavi edilmelidir. Böbrek sintigrafisi, ilk siklustan önce gerçekleştirilir. Sonraki döngülerden önce de renal sintigrafi yapmak ilk renal sintigrafinin sonuçları ve böbrek fonksiyon testlerine bağlıdır.
- Her döngüden önce tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (kreatinin ve GFR), karaciğer fonksiyon testleri, ALP, LDH, CRP ve PSA düzeyleri incelenmelidir.

Tedavi Protokolü

Lu-177 PSMA-617/Lu-177 PSMA-I&T

Lu-177 PSMA tedavisi, radyasyon güvenliği konusunda eğitim almış hemşirelik personeli ve bir tıbbi fizikçi veya radyasyondan korunma görevlisi ile uygun lisansa sahip bir tesiste yalnızca kalifiye bir Nükleer tıp doktoru tarafından uygulanmalıdır.

- Tedaviye başlamadan önce, kişinin kardiyovasküler durumuna göre gerekirse intravenöz veya oral hidrasyon sağlanmalıdır. Düşük kardiyovasküler riski olan hastalarda, 1-2 L normal salin i.v., 20 cc/dak akış hızında uygulanır.
- Radyofarmasötik, salin ile 10-100 mL’lik bir hacme seyreltilmelidir. Uygulama, Lu-177 PSMA’nın elle yavaş enjeksiyon olarak veya bir infüzyon pompası aracılığıyla intravenöz uygulaması şeklinde yapılır.

Kateter, infüzyon tamamlandıktan sonra salin ile yıkanmalıdır.

- Botulinum toksininin tükürük bezi aktivitesini (36), 2- PMPA ve mannitolün ise böbrek tarafından absorbe edilen dozu (37) azalttığı öne sürülmüştür. Buz torbalarıyla soğutma, parotis bezlerinde PSMA alımını azaltmaya yardımcı olabilir (38). Bununla birlikte, bu kavramların hiçbiri geniş bir hasta serisine uygulanmamıştır. Her ek müdahale komplikasyon risklerini artırdığından veya kendi yan etkilerini ortaya çıkarabildiğinden, bu deneysel yaklaşımların hiçbiri bugün rutin uygulama için önerilmez. Tükürük bezi soğutması yapılacaksa, Lu-177 PSMA-617 uygulamasından 30 dakika öncesinden başlayıp parotis ve submandibuler bezler üzerine buz paketleri ile 4 saat kadar süre ile soğutma şeklinde olabilir.
- İdrar tutamayan hastalarda kontaminasyonu önlemek için ilk 48 saat içinde idrar sondası kullanılması uygun olacaktır.
- Bağlanmamış Lu-177 PSMA’nın temizlenmesini sağlamak için RLT’den sonra diüretikler ve orta etkili laksatifler verilebilir.
- Non-obstrüktif dilate renal hastalığı olan hastalarda 40 mg Furosemid ile diürez faydalı olabilir.
- Profilaktik antiemetik tedavi, örneğin; Ondansetron.
- Ağrı veya obstrüktif ödem gelişme riski olan serebral, spinal veya diğer metastazlı hastalarda RLT’den bir gün önce ve birkaç gün sonrasına kadar kortikosteroidler verilmez; diğer durumlarda ise hastaya göre değerlendirilmelidir.
- Tedavi başına uygulanan aktivite: Gözlemsel verilere dayanarak 3,7-9,3 GBq (100-250 mCi) olarak önerilmektedir. Yeni bir faz II çalışması (ACTRN12615000912583, UTN: U1111-1172-4095) ve diğer mevcut faz II çalışmaları (NCT03392428, NCT03042312) çoğu durumda 6-8,5 GBq (160-230 mCi) standart aktiviteleri desteklemektedir. Devam eden bir faz III çalışması (NCT03511664), toplam dört ila altı döngü için 6 haftalık aralıklarla 7,4 GBq’lık bir standart aktivite uygulamaktadır.
- Böbrek yetmezliği durumunda (örneğin, Kreatinin 1,5-2), aktivite miktarı 4,0-5,0 GBq’a azaltılabilir.
- 7,4 GBq aktivitenin güvenli bir şekilde uygulanabildiği bildirilmiş olup daha yüksek aktiviteler için daha fazla veri gerekmektedir.
- Döngüler arasındaki zaman aralığı 6-8 hafta olmalıdır. Lu-177 DOTA-TATE deneyimi, PSMA RLT uygulamaları arasında 8 haftalık bir aralığın,

her döngüden sonra potansiyel bir kan sayımı en düşük değerinin değerlendirilmesine izin verdiğini göstermektedir.

- Döngü sayısı: 2-6 (yanıt, prognoz ve renal risk faktörlerine bağlı olarak)
- RLT döngüleri arasında, potansiyel hematotoksitesiyi değerlendirmek için her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Yaygın kemik/kemik iliği ya da beyin metastazı olan hastalarda sonraki ilk iki hafta içinde kortikosteroid tedavisi (örneğin; prednizolon 20 mg/gün) önerilir.
- Maksimum tolere edilebilir aktivite henüz değerlendirilmemiştir. Çoğu merkez, döngü başına 6,0 veya 7,4 GBq'lık bir pratik standart aktivite kullanır ve çoğunlukla hematolojik olmak üzere düşük oranlarda ciddi yan etkiler bulmuştur (\leq %10) (22).
- PSMA RLT'nin süresi ve dolayısıyla kümülatif aktivite, bireysel yanıt ve tolere edilebilme durumuna göre belirlenmelidir. Dozimetri, böbreklere ve tükürük bezlerine kümülatif radyasyon dozunu izlemek için kullanılabilir. Böbreklere aktivite sınırlayıcı toksisite olmaksızın 6 sıklusa kadar RLT uygulanmış ve 3. derece veya daha yüksek tükürük bezi toksisitesi olmadan 4 siklus tamamlanabilmiştir (32). Bununla birlikte, uzun süreli klinik takip henüz rapor edilmemiştir. KDMPK'li hastalarda ortalama yaşam beklentisi göz önüne alındığında, eksternal radyoterapiden (39) uyarılan mevcut doz eşikleri, bireysel bir etkin tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmamalıdır. Bir yıldan daha uzun yaşam beklentisi olan hastalarda, hasta başına kümülatif bir dozda 40 Gy'i aşmamalıdır. Bununla birlikte, bu sınıra yakın veya daha yüksek böbrek dozu ile sonuçlanan faaliyetler için, hasta için bireysel risk/fayda analizi yapılmalıdır.
- Maksimum kümülatif absorbe doz klinik olarak en uzun süreye yayılmalıdır. Bu durum, progresif hastalığın yeniden başlamadığı kesinleşene kadar, bireysel tedaviye ara vermek (ilk remisyon sağlandıktan sonra) şeklinde olabilir.
- Yanıt değerlendirmesi: Lu-177 PSMA RLT için yanıt kriterleri henüz belirlenmemiştir. Ancak, PSA ölçümü ve tedavi sonrası emisyon görüntülemeleri her uygulamadan sonrası yapılmalıdır. Prostat Kanseri Klinik Araştırmaları Çalışma Grubu 3 (PCWG3) kriteri, yanıt değerlendirmesi için bir çerçeve işlevi görebilir (40). Bununla birlikte, tekrarlayan RLT kararları, klinik semptomlar ve

yaşam kalitesi de dahil olmak üzere bireysel yanıtla göre değerlendirilmez.

- Ek olarak her 2 döngüde bir, tercihen PSMA PET olmak üzere, kesitsel görüntüleme ile yanıt değerlendirilmelidir.
- İlk iki döngüden sonra genel durum kötüleşmesiyle birlikte PSA'nın sürekli artması durumunda RLT'ye devam etme kararı yeniden değerlendirilmelidir.
- Tedavi döngüleri sırasında PSA'nın $<1,0$ ng/mL'ye düşmesi durumunda küçük PSMA-pozitif metastazları değerlendirmek için PSMA görüntüleme yapılmalıdır.
- Trombositler veya lökositlerde önemli bir düşüş olması durumunda, 2 döngü arasındaki zaman aralığı uzatılabilir. Değerler minimum gereksinimlerin altında ise RLT döngüleri uzatılabilir veya kesintiye uğrayabilir.

Yan Etkiler

Enjeksiyondan hemen sonra, akut, ciddi yan etki bildirilmemiştir. İlk 48 saat içinde en yaygın şikayet hafif bulantı ve kusmadır (hastaların %20'sinde). Ondansetron ile kolayca tedavi edilebilir. Tedaviden sonra, özellikle ilk 4 haftada, yorgunluk en yaygın şikayettir. Geç dönemde hastaların %20'sinde ağız kuruluğu bildirilmiş olup bu durum çoğu hastada geçici ve tolere edilebilir düzeydedir. Yakın zamanda yapılan bir faz II çalışması, hastaların %87'sinde derece ağız kuruluğu, %50'sinde 1 veya 2. derece geçici mide bulantısı ve hastaların %50'sinde de 1 veya 2. derece yorgunluk bildirmiştir (29). En belirgin yan etkiler, on bir hastada (%37) 3. derece lenfositopeni, dördünde (%13) 3. derece anemi ve dört hastada da (%13) 3 veya 4. derece trombositopeniydi. Hematolojik toksisite, tedaviye ilişkin en yaygın olarak bildirilen ciddi yan etkidir ve çoğunlukla önemli iskelet metastazı ve/veya sınırda kemik iliği rezervi olan hastalarda ortaya çıkar. Öte yandan, önemli iskelet metastazlarının yokluğunda, önemli bir kemik iliği toksisitesi bildirilmeden, hemoglobin veya trombositlerde 1-2. derece azalma gözlenir (41). Özet olarak, yan etkiler standart üçüncü basamak tedavilerden daha az görülür ve çoğunlukla hastaneye yatışa gerek kalmadan tedavi edilir. Veriler, Lu-177 PSMA RLT için olumlu bir güvenlik profilini göstermektedir.

Dozimetri

İkinci kuşak ligandların geliştirilmesi halen devam etmekte olup yeni ligandlar veya radyonüklitler yeterli dozimetri verisi elde edildikten sonra tedavi

için değerlendirilmelidir. Lu-177 PSMA-617 ve Lu-177 PSMA-I&T'nin böbrekler ve tükürük bezleri için absorbe edilen dozlar Tablo 1'de verilmiştir. Kırmızı kemik iliği için belirlenen tolerans limitleri 2 Gy (tek bir sefer maruz kalma) (42), böbrekler 28-40 Gy (43,44) ve tükürük bezleri 35 Gy'dir (45,46). Hematolojik toksisite, çoğunlukla önemli iskelet sistemi metastazları yada sınırda kemik iliği rezervi olan hastalarda (%10-25), hemoglobin yada trombosit sayısında 1,2. derece toksisite şeklinde görülür. Şiddetli (3 ve 4. derece) kemik iliği toksisitesi hastaların %10'undan azında gözlenir. Önemli kemik iliği metastazı olmayan hastalarda anlamlı kemik iliği toksisitesi bildirilmemektedir.

Böbrekler için, risk faktörlerine bağlı olarak; Lu-177 PRRT verileri eksternal beam radyoterapi literatür verilerinden daha uygun olarak kabul edilmektedir. Avrupa yönergesi 2013/59/Euratom'a göre, hedef dış alanlarda dozların makul düzeyde düşük olması gerektiği göz önünde bulundurularak, hedef volümlerin maruziyeti ayrı ayrı planlanmalı ve doğrulanmalıdır. Yönerge ayrıca, standart terapötik nükleer tıp uygulamaları dışındaki radyoterapötik uygulamalarda, bir tıbbi fizik uzmanının dahil edilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Lu-177 PSMA ile tedavi, özellikle bireysel dozimetri yapıldığında standart olmayan kategoriye girer ve çoğu ulusal düzenleme bu süreçte uzmanlık eğitimi almış bir tıbbi fizik uzmanının katılımını istemektedir. Hastaların dozimetri için gerekli çoklu seri görüntülemeyi tolere edemediği durumlarda basitleştirilmiş metodolojiler tercih edilir. Ancak, bu tür yöntemlerin geçerliliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Dozimetri değerlendirmeleri, sonraki uygulamaların etkinliğini doğrulamak için bir siklus sonrasında yapılabilir. Bununla birlikte, sonraki sikluslarda tümör tarafından absorbe edilen dozlar,

terapi etkisi nedeniyle başlangıç siklusundan daha düşük olabilir. Normal organlardaki fizyolojik uptake'ler, önceki tedavi dozlarından etkilenmiş gibi görünmemektedir (47). Optimal dozimetri için, tercihen SPECT/CT gibi kantitatif 3D teknikler kullanılarak belirli zamanlarda ardışık görüntüleme yapılmalıdır. Geçen zaman, organlar veya tümörlerde absorbe edilen dozları büyük ölçüde belirlediğinden, taramalar uygulamadan en az 4-7 gün sonra yapılmalıdır. Organ bazlı dozimetri için, hastaların organ kitleleri doz sınırlayıcı organlar için belirlenmelidir. Minimum standart, tek bir görüntülemeye dayalı dozimetri olacaktır, tercihen uygulamadan en az üç veya daha fazla gün sonra 3D teknikler ile görüntüleme yapılmalıdır (48,49,50). Dozimetri yapılmadığı durumlarda, Tablo 1'de verilen ortalama değerler, böbreklere ve tükürük bezlerinde absorbe edilen doz katsayısının kabaca bir tahminini vermektedir. Bununla birlikte, bu değerler sadece normal farmakokinetik davranışta geçerlidir; böbrek fonksiyonu bozulduğunda ve özellikle artmış PSMA ekspresyonu gösteren kemik lezyonları ile kırmızı kemik iliğinde organların absorbe ettiği doz önemli ölçüde yükselebilir. Bu absorbe edilen doz katsayılarını tahmin etmek için kullanılan az sayıda hasta kaydedilmeli ve benzer dozimetri bulgularını daha fazla belgelemek ve artırmak için sürekli çaba gösterilmelidir. Bu nedenle, bu yaklaşım tek bir hastada tedaviyle ilişkili toksisiteyi tahmin etmek için yeterli değildir ve toksisiteyi değerlendirmek için yakın takip önerilir. Mümkün olduğunda, tercihen iyi dozimetri raporlaması hakkındaki EANM kılavuzuna göre, ayrı olarak tümör/normal organ dozimetresi rapor edilmelidir. Daha önce olası dozimetri protokolleri önerilmiştir ve EANM dozimetri kılavuzları hazırlanmaktadır. Mevcut çalışmaların hiçbirinde herhangi bir yüksek derece (3,

Tablo 1. Lu-177 PSMA-617 veya Lu-177 PSMA-I&T tedavisi uygulanan hastalarda kritik organlar için absorbe edilen tahmini doz değerleri

	Ligand	Böbrek	Tükürük bezi	Kaynak
		Gy/GBq ± SD)	Gy/GBq ± SD)	
1	Lu-177 PSMA-617	0,6±0,2	1,0±0,6	Fendler ve ark. (56)
2	Lu-177 PSMA-617	0,8±0,3	1,9±1,2	Kabasakal ve ark. (59)
3	Lu-177 PSMA-617	0,6±0,4	0,56±1,2	Scarpa ve ark. (60)
4	Lu-177 I&T	0,7±0,2	0,6±0,4	Okamoto ve ark. (47)
5	Lu-177 PSMA-617	0,4±0,2	0,6±0,4	Violet ve ark. (61)
Ortalama		0,5±0,2	0,8±0,5	

4 ve 5. derece) nefrotoksisite bildirilmemiştir. PSMA-RLT, eksternal beam radyoterapinin olumsuz sonuçları için bir risk olarak kabul edilmez. Ağrı alevlenmesi, yakın komşulukta omurilik basısı veya kırık riski gibi acil durumlarda, radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp arasında yakın iletişim ile eksternal RT düşünülmelidir. Lu-177 PSMA tedavisinde kişiselleştirilmiş dozimetri, doğru ek tedavi seçeneğinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Radyasyondan Korunma

Lu-177 PSMA hastalarından radyasyonun atılımı, efektif yarılanma ömrü ve radyasyona maruz kalma ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. Tablo 1'de, hastalardan radyasyona maruz kalma oranları gösterilmiştir. Kurth ve ark. (51), bir doz tedavi uygulaması sonrası hasta klinikten taburcu edildikten 48 saat sonra halkın maruz kaldığı maksimum etkili dozu $\sim 139 \pm 53$ μSv olarak bildirmiştir. Bu veriler, tedavi uygulaması Almanya'da hastaneye yatırılarak yapıldığından ve en az 48 saat sonra elde edildiğinden, ayaktan tedaviye kolayca dönüştürülemez. Demir ve ark. (52), uygulamadan 6 saat sonra hastaların taburcu edilebileceğini bildirmiştir. Yazarların bildirdiği TLD ile ölçülen etkin doz 5 gün için 202 ± 43 μSv (N=23) idi. Lokal yasal mevzuatlara bağlı olarak, beklenen maruziyet senaryoları için daha fazla veri ve doz değerlendirmesi gereklidir.

Diğer İlaçlar ile Etkileşim

Çok merkezli bir çalışmada, Lu-177 PSMA RLT uygulanan hastaların %12'sinde ciddi hematolojik yan etkiler bildirilmiştir (22). Bu nedenle, kemik iliği supresyonuna neden olan iyi bilinen yan etkileri nedeniyle, yarı vücut ışınlanması veya eşdeğeri tedaviler, kemoterapi veya radyoaktif kemik ajanları ile olan tedaviler en az 4 hafta süreyle kesilmelidir. KDMPK'li hastalar için temel androjen yoksunluğu tedavisi önerilmektedir (53). Preklinik ve klinik çalışmalar, androjen reseptör yolağının inhibisyonunun potansiyel olarak PSMA ekspresyonunu artırabileceğini göstermiştir (54). Ayrıca, Lu-177 PSMA RLT'ye giren hastaların önemli bir kısmının eşzamanlı androjen yoksunluğu tedavisi aldığı ve bu kombinasyonun kabul edilebilir güvenlik sınırlarında olduğu ve hastaların RLT sırasında androjen yoksunluğu tedavisine devam edebileceğini göstermektedir (55). Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi, özellikle ikinci basamak androjen yoksunluğu tedavisi veya kemoterapi ile ilgili olarak, henüz ileriye dönük olarak değerlendirilmemiştir (23,24,56).

Takip

Lu-177 PSMA RLT'nin başlatılmasından sonra takip muayeneleri:

- Her uygulamadan sonra 12. haftaya kadar 2-3 haftalık aralıklarla (hastanın bazal durumuna bağlı olarak) klinik muayene ve kan testleri yapılmalıdır. Tam kan sayımı, kapsamlı bir metabolik profil ve serum kreatininin veya klirens testleri rutin kan çalışmasına dahil edilmelidir. Komorbidite ve risk profiline bağlı olarak pıhtılaşma testleri eklenebilir.
- Fiziksel muayene her tedaviden önce yapılmalıdır.
- Bilinen veya şüphelenilen böbrek veya üriner hastalığı olan hastalarda her döngüden önce böbrek sintigrafisi yapılmalıdır. İdrar yolu tıkanıklığı, böbreklere aşırı radyasyon dozu riskini artırır ve RLT için göreceli bir kontrendikasyon oluşturur (57).
- Yanıt değerlendirmesi için, PSA seviyeleri her döngüden sonra ölçülmeli ve takibi PCWG3 kriterlerine göre yapılmalı ve yorumlanmalıdır (58).
- İntra-terapötik sintigrafi, tedavi uygulaması sonrası (uygulamadan 0-3 gün sonra), uptake doğrulamak ve daha sonraki zamanlarda PSMA-pozitif lezyonların yanıtlarının değerlendirilmesi için görüntüleme görevi görebilir.

Birkaç Lu-177 PSMA RLT siklusundan sonra takip muayeneleri:

Görüntülemeye dayalı yeniden evreleme, PSMA-negatif lezyonların saptanmasına olanak sağlamak için ikinci bir model içermelidir. Bu, entegre bir PSMA-ligand PET/BT veya PET/MRI görüntüleme, kemik taraması veya FDG PET'in bir parçası olarak tanısal BT/MRI olabilir. Lu tedavi sonrası radyolojik yeniden evreleme sıklığı, tedavi sonrası taramaların ve PSA yanıtının güvenilirliğine göre ayarlanabilir ve PCWG3 (58) kriterlerine uygun olarak her 2-3 döngüde bir yapılması uygun olacaktır.

Tedavi Hedefleri ve Sonuçları

Birincil uç noktalar şunları içerir:

- PSA düzeyinde, PCWG3 kriterlerine göre (58), başlangıca göre %50'den fazla bir azalma.
- Tedavi sonrası görüntülemenin yanı sıra takip PSMA tabanlı PET/BT görüntülemede görüntüleme yanıtları varlığı.
- Yaşam kalitesinde bir iyileşme (standartlaştırılmış bir anket, örneğin, EORTC-Q30 ve Brif Pain).
- Genel olarak minimum yan etki veya toksisite.

RLT'ye olumsuz yanıtın olası öngörücüleri (27) arasında;

- Daha genç yaş (<65),
- Yüksek g-glutamyl transferaz seviyeleri (>100 U/L),
- Tedavi öncesi daha düşük hemoglobin düzeyi,
- Yüksek Gleason skoru,
- Yüksek trombosit sayısı,
- Yüksek C-reaktif protein (>20 mg/L),
- Düzenli ağrı kesici ilaç ihtiyacı
- Yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi

Tedavi edilen erkeklerin üçte birine yakının, tedaviye rağmen görüntüleme kaydedilen progresif hastalık veya yükselen PSA değerleri ile tedavi döngülerinin kesilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir.

Tedavi Tekrarı

Tedavi süresi, kümülatif tükürük bezlerinin ve böbreklerin absorbe dozları dikkatlice değerlendirerek bireysel klinik ihtiyaca göre belirlenmelidir. Hastanın genel tıbbi durumu, kan sayımı ve biyokimyasal testleri ile tedaviyi alma ve dışlama kriterleri her tedaviden önce yeniden değerlendirilmelidir. Tekrarlı RLT, aşırı toksisite olmaksızın yedi döngüye kadar uygulanabilmektedir. Her 6 ila 8 haftada bir tekrarlanan tedavi, çoğu durumda hematotoksitenin iyileşmesine izin verir.

Sorumluluk Beyanı

Bu kılavuz Türkiye Nükleer Tıp Derneği Teranostik Çalışma Grubunun görüşlerini özetlemektedir. Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sorumlu tutulamayacağı tavsiyeleri yansıtır. Tavsiyeler tıbbın iyi uygulamaları bağlamında ele alınmalı ve ulusal ve uluslararası yasal veya düzenleyici hükümlerin yerine geçmemelidir.

Kaynaklar

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
2. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-137.
3. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50:472-483.
4. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol* 2009;40:1754-1761.
5. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996;48:326-334.
6. Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696-701.
7. Ceci F, Uprimny C, Nilica B et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
8. Benešová M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:914-920.
9. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. 68Ga- and 177Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of concept human studies. *J Nucl Med* 2015;56:1169-1176.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
11. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
12. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012;367:1187.
14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147.
15. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213.
16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-137.
17. He L, Fang H, Chen C, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19760. Published online 2020 Apr 10.
18. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5182-5191.

19. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4591-4601.
20. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1280-1292.
21. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177) Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015;5:114.
22. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017;58:85-90.
23. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1334-1338.
24. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006-1013.
25. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:42-51.
26. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal glands may represent organs at risk for radionuclide therapy of prostate cancer with [Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol* 2016;18:437-445.
27. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2017;58:312-319.
28. Von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:496-508.
29. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al. [177Lu]-PSMA--617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
30. Kim YJ, Kim YI. Therapeutic responses and survival effects of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:728-734.
31. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
32. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu] LuPSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1473-1479.
33. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41:522-528.
34. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
35. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
36. Kratochwil C, Giesel FL, Leotta K, et al. PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;2:293-298.
37. Matteucci F, Mezzenga E, Caroli P, et al. Reduction of (68) Ga-PSMA renal uptake with mannitol infusion: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2189-2194.
38. van Kalmthout LWM, Lam M, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on (68)Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res* 2018;8:56.
39. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
40. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
41. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64:52-60.
42. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
43. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
44. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, et al. Correlation of dose with toxicity and tumour response to (90)Y- and (177)Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2426-2441.

45. Hey J, Setz J, Gerlach R, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region-36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol* 2011;6:125.
46. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl 3):S58-S63.
47. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for (177)Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med* 2017;58:445-450.
48. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose mapping after endoradiotherapy with (177) Lu-DOTATATE/ DOTATOC by a single measurement after 4 days. *J Nucl Med* 2018;59:75-81.
49. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Absorbed dose estimates from a single measurement one to three days after the administration of 177Lu-DOTATATE/-TOC. *Nuklearmedizin* 2017;56:219-224.
50. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Technical note: single time point dose estimate for exponential clearance. *Med Phys* 2018;45:2318-2324.
51. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenbock SM, Stegger L, Schafers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in (177)Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res* 2018;8:32.
52. Demir M, Abuqbeith M, Uslu Besli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016 Jun;36:269-278.
53. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2015.
54. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75:242-254.
55. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. 68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med* 2017;58:81-84.
56. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:3581-3590.
57. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111- ntetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
58. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
59. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:62-68.
60. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The (68)Ga/(177) Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:788-800.
61. Violet JA, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of Lu-177 PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pre-therapeutic imaging and "whole body" tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med* 2019;60:517-523.



Nöroendokrin Tümörlerde Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT Uygulama Kılavuzu

Guideline for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated Somatostatin Receptor Targeting Peptides

© Nalan Alan Selçuk¹, © Emre Demirci¹, © Levent Kabasakal², © Gülin Uçmak³, © Umut Elboğa⁴, © Cüneyt Türkmen⁵, © İlknur Ak Sivrikoz⁶

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler (NET'ler) nadiren görülen, ancak son yıllarda artış eğilimi gösteren kanser türlerindedir. NET'lerin tanı ve klinik yönetiminde Ga-68 DOTA bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT görüntülemenin önemi retrospektif ve prospektif birçok çalışmada bildirilmiştir. Klinik uygulamalarda Ga-68 işaretli üç farklı somatostatin analogu kullanılmaktadır. Rutinde sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-oktrotid (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal(3)-oktrotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-oktrotat (DOTA-TATE) bileşikleridir. Çalışmalarda NET'lerde en sık eksprese olan somatostatin reseptörü 2'ye (sst-r 2) en yüksek afinite gösteren bileşiğin DOTA-TATE olduğu gösterilmiştir. Ga-68 DOTA bağlı somatostatin reseptörü (sst-r) PET/BT, NET'lerin cerrahi öncesi evrelemesinde, tedavi yanıtının belirlenmesinde, yeniden evrelemede, peptit reseptör radyonüklit tedavisi öncesi somatostatin reseptör uptake'inin gösterilmesinde kullanılmaktadır. Bu uygulama rehberi nükleer tıp uzmanlarına NET'lerde Ga-68 DOTA bağlı peptit PET/BT'nin standardizasyonunu sağlamak amacı ile endikasyonları, uygulama tekniği, raporlama ve yorumlama açısından önerileri kapsamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ga-68 DOTA bağlı peptit, PET/BT, NET

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are one of the rare cancers that have been increasing in recent years. The importance of Ga-68 DOTA-Conjugated Peptides Receptor imaging has been reported in many retrospective and prospective studies in the diagnosis and clinical management of NETs. Three different somatostatin analogues labeled Ga-68 are used in clinical practice. The most commonly used Ga-68 DOTA-Conjugated Peptides are DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotide (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal (3)- octreotide (DOTA-NOC) and DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) in rutin. Although all these radiopeptides bind to sst-r 2, each has different affinity profiles for other sst-r subtypes. Performed related studies have shown that the compound with the highest affinity for somatostatin receptor 2 (sst-r 2), which is most frequently expressed in NETs, is DOTA-TATE. Ga-68 DOTA-bound somatostatin receptor (sst-r) PET/CT is used in the preoperative staging of NETs, determination of treatment response, restaging, showing somatostatin receptor uptake before peptide receptor radionuclide treatment. This guideline, mainly for nuclear medicine physicians contains recommendations in terms of procedure, reporting and interpretation in order to standardize Ga-68 DOTA conjugated peptid PET/CT imaging in NETs.

Keywords: Ga-68 DOTA conjugated peptide, PET/CT, NET

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanalanselcuk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) nadiren görülen, ancak son yıllarda artış eğilimi gösteren kanser türlerinden birisidir. Çoğunlukla mide, bağırsak ve pankreasta ikincil olarak da akciğerde ortaya çıkar. Daha az sıklıkla da timus adrenal, hipofiz, paratiroid ve tiroid glandında görülür. Genellikle yavaş ilerler, hastalar çok uzun süre belirti vermeksizin hastalıklı yaşar (1).

NET'lerin birçoğu (%80'e ulaşan oranlarda) somatostatin reseptörleri (sst-r) eksprese etmektedir (2). Özellikle sst-r tip 2 tümörlerde daha yoğun bulunmakta iken hipofiz dışındaki dokularda daha düşük olarak eksprese edilmektedir (3). Somatostatin reseptörleri agonist (ligand) ile bağlandıktan sonra internalize olmakta, bu özelliği ise ligand'ın bağlı olduğu radyoizotopu da tümör hücrelerinin içerisine taşımakta kullanılmaktadır. Bu özellik sayesinde NET'lerde tümör spesifik görüntüleme ve hedefe yönelik radyonüklit tedavi yapılabilmektedir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak oluşturulan ve sentetik moleküller olan somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.) Ga-68 ile işaretlenerek somatostatin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi, Lu-177 ve Ac-225 ile işaretlenerek radyonüklit tedavi yapılmaktadır (4).

Bu sentetik moleküllerin peptid yapıda olmasından dolayı günlük pratikte görüntüleme için "Ga-68-DOTA peptitleri görüntülemesi", tedavi için ise "Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi (PRRT)" isimleri yaygınlaştı kullanılmaktadır.

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı nükleer tıp uzmanlarına Ga-68 DOTA bileşikleri ile peptid reseptör PET/BT görüntülemenin temel yaklaşımları hakkında bilgi vererek yol göstermek ve yardımcı olmaktır. Bu amaçla uluslararası kılavuzlar ve uzman görüşleri çerçevesinde NET'lerde başlangıç tanısında, evrelemesinde, yeniden evrelemesinde güncel yeri, hasta seçimi, endikasyonları, kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri, uygulanması, görüntüleme standartları, verilerin raporlama

ve yorumlamasında dikkat edilecek yönergeler verilmektedir.

Genel Bilgiler

NET'lerin görüntülemesi için ilk onaylanan radyoizotoplu somatostatin analogu In-111 pentetreotide (Octreoscan®) olmakla birlikte bugün yerini PET/BT incelemelerine bırakmış durumdadır. Daha sonra Tc-99m ile işaretli peptitler (örnek 99mTc-depreotide, 99mTc-HYNIC-TOC, 99mTc-HYNIC-TATE) tanımlanmıştır ve halen intraoperatif gama prob uygulamalarında kullanım alanı bulmaktadır (5). Somatostatin analoglarının Ga-68 ile işaretlenmesi, daha yüksek çözünürlüklü modalite olan PET/BT ile görüntüleme avantajı yanı sıra kantifikasyon yapılabilme olanağı da sağlamaktadır. NET'lerde Ga-68 DOTA-bağlı peptitlerin BT'den daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (6). NET'lerde Ga-68 DOTA-bağlı peptid PET/BT görüntüleme; preoperatif evrelemede, yeniden evrelemede, tedavi yanıtının belirlenmesinde ve metastazla tanı alan NET'lerde primer tümörün lokalizasyonun tespitinde önerilmektedir (5,7). PRRT'e yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin konvansiyonel metotlara oranla daha üstün olduğu gösterilmiş ancak tek başına SUV_{max} (maksimum standart uptake) değerlerindeki değişikliklerin tedavi yanıtını değerlendirmede klinik öneminin olmadığı ortaya konmuştur (8). Tüm bu avantajlarının yanında Ga-68 DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin asıl üstünlüğü metastatik NET tanılı hastanın PRRT için değerlendirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine yön vermesidir.

Rutinde sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal(3)-octreotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) bileşikleridir. Yapılan çalışmalarda NET'lerde en sık eksprese olan somatostatin reseptörü 2'ye (sst-r 2) en yüksek afinite gösteren bileşiğin DOTATATE olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Reubi (3) DOTATATE'nin sst-r tip 2 afinitesinin DOTATOC ve DOTANOC afinitesinden on kat yüksek

Tablo 1. Farklı sst-r analoglarının afinite profilleri (23)

Peptit	Sst-r 1	Sst-r 2	Sst-r 3	Sst-r 4	Sst-r 5
Ga-68 DOTATOC	>10.000	2,5±0,5	613±140	>1000	73±21
Ga-68 DOTATATE	>10.000	0,2±0,0004	>1000	300±140	377±18
Ga-68 DOTANOC	>10.000	1,9±0,4	40,0±5,8	260±74	7,2±1,6

olduğunu bildirmiştir. Bu nedenlerle gerek rutin klinik uygulamalarda gerekse araştırmalarda yaygın olarak Ga-68 DOTATATE kullanılmaktadır ve bu ürün Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırılmıştır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptitlerin Klinik Uygulamalar Arasındaki Yeri

NET'lerin görüntülemesinde, BT yaygın kullanımı, tekrarlanabilir olabilmesi ve genel olarak yüksek tanı verimliliği ile standart radyolojik görüntüleme metodu olarak yer almaktadır. Ancak BT 1 cm altındaki küçük lenf nodlarını gözden kaçırabilmekte, küçük peritoneal metastazları güçlükle görebilmekte ve kemik metastazlarında sensitivitesi oldukça düşük kalabilmektedir (%61) (9,10). Literatürde NET'lerin saptanmasında duyarlılık %61-93, özgüllük %71-100 olarak bildirilmektedir (6,9). Yapılan güncel bir çalışmada BT'nin karaciğer metastazını saptama hassasiyeti %79, ekstra-abdominal metastazları gösterme duyarlılığı %70, özgüllüğü %96 olarak bildirilmektedir (11). Manyetik rezonans (MR) karaciğer ve pankreas lezyonları için BT'ye göre daha avantajlıdır ve genellikle başlangıç evrelemede ve ameliyat öncesi görüntülemede tercih edilen modalite olmaktadır. Pankreas NET'leri için MR %79 duyarlılığa sahiptir. Karaciğer metastazlarında ise %98 oran ile neredeyse maksimum spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda karaciğer metastazı saptanmasında MR'in sensitivitesi ortalama %91, BT'nin sensitivitesi ortalama %83 olarak bildirilmektedir (12,13,14). Kemik ve beyin lezyonlarının saptanmasında MR, BT'ye göre daha üstün olmasına rağmen akciğer metastazlarını kaçırabilmektedir. Diğer yandan kontrast enhanced ultrasonografi (CEUS) BT ve MR'in yetersiz kaldığı karaciğer lezyonlarını saptamada mükemmel bir yöntemdir ancak yaygın kullanım imkanı bulunmamaktadır. Endoskopik ultrason (EUS), küçük Pankreatik NET'leri teşhis etmek için %86 sensitivite, %92 spesivite ile mevcut optimal görüntüleme yöntemi olmaktadır (15).

Ga-68 DOTA-bağlı peptitler ile yapılan PET/BT görüntüleme NET'lerin çoğunda yüksek sensitiviteye sahip olduğu bilinmekte ve güncel kılavuzlarda, tümörün başlangıç evrelemede, preoperatif görüntülenmesinde ve yeniden evrelemede görüntülenmenin bir parçası olması gerektiğini önerilmektedir (7).

Ga-68 DOTA-bağlı peptitler ile yapılan PET/BT'nin %92 sensitivite, %95 spesifiteye sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (6,16,17). Kontrastlı

tomografinin %61 sensitivite ve %71 spesifiteye sahip olduğu bir seride, Ga-68 DOTA-peptitleri %97 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir (6). Somatostatin reseptörleri düşük grade'li tümörlerde daha yüksek iken artan grade ile ters orantılı olarak azalmaktadır (3). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019 histopatolojik sınıflamasına göre G1, G2 ve iyi diferansiye G3 nöroendokrin tümörlerde öncelikle Ga-68 DOTA-peptit PET/BT kullanımı önerilmektedir, az diferansiye G3 NET'lerde F-18 FDG PET/BT'nin ilk planda kullanılması önerilir (18). Ancak Grade 2 ve Grade 3 nöroendokrin tümörlerin oldukça heterojen tümörler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle G2/G3 NET'lerde Ga-68 DOTA-peptit PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin birlikte kullanımı iyi diferansiye ve az diferansiye tümör komponentleri ile tümör heterojenesinin gösterilmesinde faydalı olabilmektedir (18). Ga-68 DOTA-peptit PET/BT ile takip edilen metastatik G1-G2 NET'lerde hızlı progresyon gösteren bir lezyon varlığında FDG PET/BT görüntülenmesinin yapılması olası az diferansiye bir komponentin tespit edilmesini ve yapılacak sistemik tedavilerin seçiminde faydalı olabilmektedir. Bu durumun tersi olarak FDG PET/BT ile takip edilen G3 NET/G3 NEK olgularında yavaş seyirli ve sitotoksik tedavilere yanıt vermeyen lezyon varlığında da Ga-68 DOTA-peptit PET/BT yapılması önerilir. Bu tarz beklenmeyen davranış paternlerinin izlenmesi durumunda iki farklı PET modalitesinin birlikte kullanılması özellikle metastatik olgularda sistemik tedavilerin seçiminde oldukça etkili olmaktadır (18).

Amerikan kanser komitesi (AJCC; American Joint Committee on Cancer) 8. versiyon 2017 sınıflamasına göre, nöroendokrin tümörler, Ki-67 indeksine göre NET'ler ve nöroendokrin karsinoma (NEK) olarak ayrılmaktadır. NET'ler de kendi içerisinde Grade 1 (G1), Grade 2 (G2) ve Grade 3(G3) olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 2) (9,19).

Dünya Sağlık Örgütü 2019 histopatolojik sınıflamasına göre ise gastroenteropankreatik ve hepatobilier NET'ler, Ki-67, mitoz sayısı, diferansiyasyon ve grade'i göz önüne alınarak Tablo 3'teki gibi sınıflandırılmıştır (20).

İçerdiği sst-r ekspresyon seviyesine göre Ga-68 DOTA bağlı peptit PET/BT ile saptanabilen tümörler:

-Yüksek sst-r ekspresyonuna sahip tümörler (10,11,12,13,14,15,16,21,22,23,24,25,26)

- Gastro-entero-pankreatik tümörler (GEP): fonksiyonel ve nonfonksiyonel (gastrinoma, insülinoma, glukogonoma, VIPoma vs.)

Tablo 2. AJNCC 2017'ye göre NET sınıflaması

NET (veya NEN)			
Ki-67 <%20 NET		Ki-67>%20 NET	
NET G1 Düşük grade NET Ki-67 <%3	NET G2 İyi diferansiyeli NET Ki-67 %3-%20	NET G3 İyi diferansiyeli NET Ki-67 %21-%55	NET Nöroendokrin Karsinoma Ki-67 >22 Çoğunlukla Ki-67>%55 -Büyük hücreli -Küçük hücreli

Tablo 3. WHO 2019 Gastroenteropankreatik NET sınıflaması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grade	Mitotik hızı (mitoz/2 m ²)	Ki-67 indeksi (%)
NET, G1	İyi diferansiyeli	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiyeli	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
NEK (küçük hücre tipi) (SCNEC)	Kötü diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
NEK (büyük hücre tipi) (LCNEC)	Kötü diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
MİNEN	İyi veya kötü diferansiyeli (miks)	Değişken	Değişken	Değişken

- Akciğer NET'leri
- Sempato-adrenal sistem tümörleri (örneğin; paraganglioma)
- Menenjiomalar

-Düşük veya değişken reseptör ekspresyonu olan tümörler (17,18,27,28)

- Meme kanseri
- Melanoma
- Lenfoma
- Prostat kanseri
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- Baş boyun kanseri
- Sarkomlar
- Renal hücreli kanser (RCC)
- Diferansiyeli tiroid kanserleri
- Astrositomalar

-Nöroendokrin komponentli ancak yüksek FDG uptake'i gösteren tümörler

- Nöroendokrin karsinomalar (NEK)
- G2 ve G3 agresif gidişli Nöroendokrin tümörler (NET)

- Medüller tiroid kanser (MTK)
- Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazm (MİNEN)
- Senkron/metakron non-NET maligniteleri

Ga-68 DOTA Bağlı PET/BT'nin Klinik Endikasyonları

Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzunda (EANM) Ga-68 DOTA-peptit PET/BT, NET'lerin evreleme, nüks, takip ve yeniden evreleme görüntülemelerinde, primeri bilinmeyen NET metastazı saptandığında primer odağın araştırılmasında, spesifik tümör marker yüksekliğinde primer/nüks odağın araştırılmasında, NET düşündürülen bronşial kitlelerin değerlendirilmesinde kullanımı önerilmektedir. Ayrıca PRRT veya uzun etkili somatostatin analogu tedavisine karar vermek amacıyla tümörlerin sst reseptör ekspresyonunu saptamada kullanılabilir. Bu amaçla Ga-68 DOTA bağlı peptitler mükemmel bir teranostik ajan olup, Ga-68 DOTA bağlı peptitleri ile PET görüntüleme tedavi öncesi hasta seçiminde kullanılır. Rezeksiyon sonrası rezidüel hastalığın araştırılması ve uygulanan sistemik tedavilere yanıtın değerlendirilmesi de Ga-68 DOTA-peptit PET/BT endikasyonları arasında yer almaktadır (18).

Tablo 4. NCCN 2020 kılavuzuna göre 68Ga-DOTATATE PET/BT'nin NET evrelemesinde kullanımı

Pankreas NET	Tüm evrelerde
Bronkopulmoner NET'ler	Tüm evrelerde
Timik NET	Tüm evrelerde
Pankreatik NET'ler	Tüm evrelerde
Gastrik NET	Hipergastrinemik Tip 2 (Zollinger Ellison-atrofik gastrik yok+gastrik pH düşük) Tip 3 (normal Gastrin)
Duedonal, Jejunal, ileal NET'ler	Tüm evrelerde
Appendiks NET	Aşağıdaki bulgulardan biri olması • >2 cm • İnkomplet rezeksiyon • Herhangi bir nodal/organ metastazı bulgusu • Postop. tümör belirteci yükselmesi, fonksiyonel tümör kliniğinin devam etmesi
Rektal NET	T2-T4 tümör
İnsülinoma/Glukonoma/VIPoma	Klinik/biyokimyasal tanı sonrası tümör yerinin saptanması
Primeri bilinmeyen NET metastazı	Klinik/biyokimyasal tanı sonrası tümör yerinin saptanması
Feokromasitoma/Paraganglioma	Metastatik veya multifokal hastalık şüphesi varlığında

Amerika Ulusal Kanser Ağı kılavuzlarına (NCCN 2020) göre Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin tanı aşamasında kullanımı Tablo 4'de belirtilmiştir (29).

Atrofik gastrit zemininde gelişen mide nöroendokrin tümörlerinde (Tip I), insidental saptanan boyutu 2 cm'nin altında olan tam rezeksiyonu yapılmış appendiks NET'lerinde ve boyutu 1 cm'den küçük olan tam rezeksiyonu yapılmış (T1N0) insidental saptanan ve R0 rezeksiyonu yapılabilen rektum NET'lerde metastaz olasılığının çok düşük olması nedeniyle Ga-68 DOTATATE PET/BT önerilmemektedir (19). Tabloda belirtilen endikasyonlar dışında ektopik cushing sendromunda Ga-68 DOTA-peptitlerinin primer odağın tespitinde morfolojik görüntüleme ile saptanamayan odakları gösterebilmektedir. Bu sayede ektopik cushing tanısında odağın saptanmasında da Ga-68 DOTA-peptitleri kullanılabilir (30).

Ga-68 DOTA bağlı peptit görüntülemenin sensitivitesi sst-r yoğunluğuna göre tümör tipleri arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalara tedavi amaçlı verilen oktereotit gibi somatostatin analoglarının önceden kullanılması Ga-68 DOTA bağlı peptit reseptör görüntülemenin sensitivitesini düşürebileceği teorik olarak ifade edilmekle birlikte bu konu hala net değildir (31).

Ga-68 DOTA sst-r PET/BT öncesi olası sst-r blokajından kaçınmak için kontraendike olmadıkça mümkünse somatostatin analogları ile tedavinin kesilmesi önerilmektedir (32). Bununla birlikte, malign

olmayan hücreler tarafından eksprese edilen sst-r'lerinin aksine malign hücreler tarafından eksprese edilen sst-r doymamışlığının bir sonucu olarak somatostatin analogları ile önceden yapılan tedaviyi takiben tümör/non-tümör oranı artırdığına ilişkin literatür verileri vardır (33,34).

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- Gebelik (şüpheli veya konfirme edilmiş gebelik) varlığında: görüntüleme prosedürünü gerçekleştirmenin olası zararlarına karşı faydaları değerlendirmek için klinik bir karar gereklidir.
- Emzirme durumunda: eğer görüntüleme gerekli ise 7 fiziksel yarılanma süresi boyunca emzirmeye ara verilmelidir. Ga-68 bileşikleri için bu süre yaklaşık 7 saattir.
- Ga-68 DOTA bağlı peptitlerde, radyasyon nedeniyle 8 yaşından küçük bireylere dikkatlice uygulanmalıdır. Ancak Ga-68 somatostatin analogları ile yapılan In-111 pentetreotit görüntülemesine göre dozimetrisi daha uygundur.

Ga-68 Bağlı Peptit PET/BT Görüntüleme Prosedürü ve Hasta Hazırlığı

1. Hasta Hazırlığı:

- Nükleer Tıp hekimi ve teknikeri işlem hakkında hastaya ve/veya yakınlarına detaylı bilgilendirme yapmalı.

- Bazı otörler tarafından olası sst-r blokajını önlemek için “soğuk” oktrotit tedavisinin görüntüleme öncesi kesilmesi (mümkün olduğunda ve kontrendike olmadığı durumda) önerilmektedir. Bu süre kısa ömürlü somatostatin analogları için 1 gün, uzun ömürlü somatostatin analogları için 3-4 hafta olarak önerilmektedir (32,33,34).

- Çekim öncesi açlık gerekmez.

2. Enjeksiyon öncesi:

Nükleer tıp hekiminin görüntülemeyi doğru yorumlayabilmesi için:

- Bilinen tümör ile ilgili detaylı anamnez almalı
- Olgunun semptomlarının varlığı sorgulanmalı
- Hormon ve tümör belirteçlerini içeren laboratuvar test sonuçları değerlendirilmeli
- Öncesinde mevcut olan BT, MRI, USG gibi görüntüleme yöntemleri sorgulanmalı ve istenmeli
- Tümör derecesi ve Ki-67 indeksini içeren detaylı ve en son yapılan patoloji raporu istenmeli
- Öncesinde yapılan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve radyonüklit tedaviler sorgulanmalı

3. Ga-68 DOTA bağlı peptitlerin enjeksiyonu:

- Ekstravazasyondan kaçınmak için radyofarmasötikler damar içerisine yerleştirilmiş kateter aracılığıyla uygulanmalı
- Uygulanacak radyofarmasötik aktivitesi, 97/43/EURATOM direktifi dikkate alınarak belirlenmelidir. Tanısal referans seviyesi radyofarmasötikler için belirlenen standartın üstüne çıkmaması beklenmektedir. Ga-68 DOTA-TOC, Ga-68 DOTA-NOC, Ga-68 DOTA-TATE için literatürde önerilen miktarlarda uygulanmalıdır.
- Uygulanacak aktivite miktarı PET tarayıcının özelliğine ve hasta kilosuna bağlı olarak 100-200 MBq arasında verilmeli. İyi imaj kalitesi için uygulanan aktivite miktarı 100 MBq altına inmemelidir (19,32). Çocuklara uygulanacak miktarlar EANM pediatrik çalışma grubunun önerisi doğrultusunda verilmelidir (35). Radyasyona en fazla maruz kalan organ dalak olup sonrasında böbrek ve mesane gelmektedir.
- Ga-68 DOTA-TOC, DOTA-NOC ve DOTA-TATE için tanımlanmış dozimetrik veriler literatürde çeşitli dozimetrik çalışmalarla belirlenmiştir. Buna göre çeşitli çalışmalarda ortalama efektif doz değerleri

Ga-68 DOTA-TOC için 0,023 mSv/MBq, DOTA-NOC için 0,025 mSv/MBq ve DOTA-TATE için 0,0257 mSv/MBq olarak bildirilmiştir (36,37,38).

- Uygulanacak DOTA peptitinin miktarı ise 50 µg'ın altında olmamalıdır. Bu miktar klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakolojik etkiye sahip değildir.

4. Enjeksiyon sonrası:

- PET/BT çekimi öncesi hasta mesanesinin boşaltılması amacıyla tuvalete gönderilmelidir. Bu uygulama hem böbrek ve mesanenin maruz kalacağı radyasyon dozunu hem de geri plan gürültü miktarını azaltmaktadır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptitlerin Fizyolojik Dağılımı

Ga-68 DOTA bağlı peptitler kandan hızlıca temizlenir. Arteriyel aktivite eliminasyonu bi-eksponansiyeldir ve 4 saat içinde serum ve idrarda radyoaktif metabolitleri saptanmaz. Enjeksiyonu takiben 70±20 dk içerisinde maksimum tümör aktivite akümülyasyonuna ulaşılmaktadır. Ekskresyonun neredeyse tamamı böbrekler yoluyla olmaktadır (39). Somatostatin reseptörleri karaciğer, dalak, hipofiz bezi, tiroid, böbrek, adrenal bezler, tükrük bezleri, mide, barsak gibi nöroendokrin ve nöroendokrin dışı birçok hücrelerde bulunur. Pankreas Ga-68 DOTA işaretli peptitler değişken tutulum göstermektedir. Pankreas başında sst-r tip 2 baskın olmakla birlikte 5 subgrup sst-r bulunmaktadır. Prostat bezi ve meme dokusunda fizyolojik olarak diffüz düşük düzeyde Ga-68 DOTA işaretli peptit tutulumu gözlenmektedir.

Ga-68 DOTA bağlı peptitinin dağılımı bağlı olan molekülün reseptör affinitesine göre bazı farklılıklar göstermektedir. Literatür verilerine göre, Ga-68 DOTATATE görüntülerinde özellikle sst-r tip 2 ye daha fazla afinite göstermesinden dolayı DOTANOC'a göre tükrük bezlerinde ve hipofiz bezinde daha yoğun aktivite tutulumu izlenmektedir (38,39). Ga-68 DOTATATE, DOTANOC'la karşılaştırıldığında daha kısıtlı reseptör subtipine bağlanmasına rağmen, daha yüksek lezyon/geri plan oranına sahiptir (40).

Ancak literatürde, her ne kadar klinik önemi henüz daha büyük çalışmalarda kanıtlanmamış olmasına rağmen gastroenteropankreatik NET'li hastalarda sst-r tip 2,3 ve 5' affiniteli DOTANOC'un, sst-r tip 2'ye affiniteli Ga-68 DOTATATE'e göre daha fazla lezyonu saptadığına dair bazı çalışmalar yer almaktadır (41).

Sonuç olarak bizim şu an ki bilgilerimize göre, klinik olarak her üç peptid arasında anlamlı bir fark yoktur, ancak bazı karşılaştırma çalışmalarında çok kısıtlı hasta popülasyonunda bir radyofarmasötüğün diğerine üstünlüğü bildirilmiştir.

PET/BT Tarayıcılarının Kalite Kontrolü

PET/BT tarayıcısının kalite kontrol programı, 7/43/ EURATOM konsey direktiflerinde belirtildiği gibi, her ülkenin kurallarına göre rutin olarak gerçekleştirilmelidir.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptid PET/BT Görüntü Elde Edilmesi

Görüntüleme için bilgi toplaması 3-D modunda çalışan bir PET/BT tarayıcısı ile gerçekleştirilir. Kullanılan analoge bağlı olarak görüntüleme başlangıcı enjeksiyon sonrası 45 ila 90 dakika arasında değişiklik göstermektedir. Literatürde görüntüleme başlangıç süresi ile ilgili olarak bir konsensüs olmasa da, çeşitli merkezlerde elde edilen klinik tecrübeye göre en iyi sonuçlar 68Ga-DOTA-TATE için 45-60 dakikada, Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 DOTA-NOC için 60-90 dakikalarda alınmaktadır. Görüntüleme tüm vücut tarama (kafadan üst bacak ortasında kadar) şeklinde gerçekleştirilir. Görüntü rekonstrüksiyonu PET/BT sisteminin sunduğu bir iteratif rekonstrüksiyon algoritması ile gerçekleştirilmelidir. Rekonstrüksiyon, sistemin kapasitesine göre Uçuş Zamanı (Time of Flight, ToF) bilgisi kullanılarak veya kullanılmadan gerçekleştirilebilir. Mümkün olduğunda, bilgi toplama ve rekonstrüksiyonun ToF bilgisi kullanılarak yapılması önerilmektedir. Rekonstrüksiyon aşamasında normalizasyon, BT tabanlı atenüasyon düzeltilmesi, ölü zaman, azalım düzeltilmesi ve tercihen model-tabanlı saçılan foton düzeltilmesi gibi düzeltmeler kullanılmalıdır.

Görüntülerin Yorumlanması

Ga-68 DOTA bağlı peptitleri ile işaretli PET/BT'nin yorumlanmasında Ga-68 DOTA'nın normal dağılımının iyi bilinmesi gerekmektedir. Fizyolojik dağılım dışındaki alanlarda geri plan üzerinde izlenen aktivite tutulumu patolojik olarak yorumlanır. Herhangi bir lezyonda karaciğer tutulumunun üzerinde bir aktivite tutulumunun izlenmesi genellikle sst-r ekspresyonu pozitif kabul edilir ve NET tümör lehine değerlendirilir. Barsak içerisinde sst-r ekspresyonu olabildiği için fokal olmayan lineer tutulumlar genellikle fizyolojik kabul edilir. Pankreas değişken düzeyde aktivite tutulumu gösterebilmektedir (42).

Yorumlamada dikkat edilmesi gereken kriterler:

- Ga-68 DOTA bağlı PET/BT çekiminin endikasyonun klinik sorgulaması
- Detaylı anamnez ve kan tetkikleri
- Kapsamlı patoloji raporu
- Hastanın önceki PET/BT, BT ve MRI görüntülemelerinin birlikte karşılaştırılması
- Yalancı pozitif ve yalancı negatif nedenler
- Ga-68 DOTA-bağlı peptitlerin, tümörün histolojisi, sst reseptörlerinin ekspresyonu ile lezyonların yeri ve boyutuna bağlı olarak farklı tümör tiplerinde değişken tutulum gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Görüntülerin Raporlanması

Raporlama Nükleer Tıp doktoru tarafından yapılmaktadır. Ga-68 DOTA bağlı peptid PET/BT raporunda, klinik sorgulama, kısa bir hasta geçmişi muayene türü ve tarihi, uygulanan aktivite ve uygulama yolu, çekim zamanı, BT parametreleri ve dozimetrisi (Dİp değerleri), ilgili ilaçlar (öncesinde soğuk somatostatin analogu, kemoterapi ve/veya radyoterapi) yer almalıdır.

Ga-68 DOTA PET/BT raporu:

1. Prosedür (Ga-68 DOTA-konjugat peptid tipi ve uygulanan aktivite adı ve uygulanan miktar, çekim süresi ve görüntüleme alanı)
2. Bulgular (lezyon veya lezyonların boyutu, yeri, SUV_{max} değeri ve tutulum yoğunluğu)
3. Karşılaştırma (bulgular önceki PET/BT ile veya varsa FDG PET/BT bulguları ile karşılaştırılması)
4. Yorumlamadan (Mümkünse açık bir teşhis konulmalı ve çalışmanın olası yanlış negatif, yanlış pozitif sebepleri belirtilmeli, ilave tanı parametreleri ve takip önerilmeli) oluşmalıdır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptid PET/BT'de Gözlenen En Yaygın Tuzaklar

Dalakta, böbrek ve hipofiz bezinde yoğun aktivite tutulumu görülür. Tiroid glandı ile tükrük bezlerinde daha az aktivite tutulumu gözlenmektedir. Sürenal bezlerde de fizyolojik uptake gözlenmektedir. Ayrıca pankreas başında da değişik varyasyonlarda aktivite tutulumu gözlenmektedir. Deri üzerinde veya hastanın kıyafeti üzerinde gözlenen idrar kontaminasyonu yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir. Değişken tümör diferansiyasyonu ve sst-r'nin heterojen ekspresyonu, Ga-68 DOTA-konjugat peptitleri için afiniteyi ve dolayısıyla tanısız performansı etkileyebilir. Dediferansiyasyon

veya küçük lezyon boyutundan dolayı yalancı negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Ga-68 DOTA bağlı peptitler sadece sst-r gösteren tümöre spesifik olmayıp enfeksiyöz süreçlerde de yalancı pozitif nedenlere yol açmaktadır.

Diğer yandan hibrit PET ve BT görüntülemeye kaynaklanan bir takım teknik hatalar da olmaktadır. BT görüntülerine dayanan atenüasyon düzeltmesine bağlı olarak BT'deki yüksek yoğunluklu yapılara karşılık gelen fotopenik alanlar (metalik implantlar, cerrahi klipsler, baryum) PET imajlarında gerçek aktivitenin üzerinde tutulum göstererek artefaktlara yol açabilmektedir (43). Diğer bir tuzak da PET ve BT çekimlerindeki nefes hareketi, hasta hareketi, barsak motilitesi gibi durumlarda görüntülerin üst üste binmemesinden kaynaklanan yalancı pozitif ve negatif bulgular gözlenmesidir.

Kaynaklar

- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
- Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:836-846.
- Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy *Endocr Rev* 2003;24:389-427.
- Werner RA, Weich A, Kircher M, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics* 2018;8:6088-6100.
- Aliyev A, Ocak M, Kabasakal L, et al. Intraoperative localization of recurrent medullary carcinoma of the thyroid using Tc-99m HYNIC-TATE and a surgical gamma probe. *Clin Nucl Med* 2011;36:831-833.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844-860.
- Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
- Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212-244.
- Norlen O, Montan H, Hellman P, Stålberg P, Sundin A. Preoperative (68)Ga-DOTAsomatostatin analog-PET/CT hybrid imaging increases detection rate of intra-abdominal small Intestinal neuroendocrine tumor lesions. *World J Surg* 2018;42:498-505.
- Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Lee JM, Han JK, Choi B-I. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2016;26:1338-1347.
- d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusionweighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-399.
- Ronot M, Clift AK, Baum RP, et al. Morphological and functional imaging for detecting and assessing the resectability of neuroendocrine liver metastases. *Neuroendocrinology* 2018;106:74-88.
- Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O. Role of imaging in the preoperative staging of small bowel neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2010;211:620-627.
- Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-2277.
- Ambrosini V, Fanti S. PET/CT in Neuroendocrine Tumours. *PET/CT Neuroendocr Tumors*. 2016:45-53.
- Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1770-1780.
- Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588-1601.
- Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *American Joint Committee on Cancer* 2017. In: Amin MB editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth Edition. Springer 2017:351-359.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board; Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2019.
- Ambrosini V, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. (68)Ga-somatostatin analogues PET and (18)F-DOPA PET in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:46-48.
- Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:49-57.

23. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008;112:2447-2455.
24. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18FDOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-1438.
25. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother* 2008;62:667-671.
26. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:1927-1932.
27. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, et al. 68Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun* 2009;30:281-286.
28. Schartinger VH, Dudás J, Decristoforo C, et al. 68Ga-DOTA0-Tyr3-octreotide positron emission tomography in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1365-1372.
29. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Neuroendocrine and Adrenal Tumors (version 1.2019). Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Published 2019.
30. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, et al. The Clinical Impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone – Secreting Tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:288-294.
31. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pretherapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging* 2014;95:289-300.
32. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004-2010.
33. Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, et al. In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours-impact of peptide mass. *Nucl Med Biol* 2010;37:265-275.
34. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Kukuk G, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in 68Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of 177Lu octreotate? *Clin Nucl Med* 2012;37:e141-147.
35. Machado JS, Beykan S, Herrmann K, et al. Recommended administered activities for (68)Ga-labelled peptides in paediatric nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2036-2039.
36. Hartmann H, Zöphel K, Freudenberg R, et al. Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations. *Nuklearmedizin* 2009;48:201-207.
37. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:72-79.
38. Walker RC, Smith GT, Liu E, et al. Measured human dosimetry of 68 Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013;54:855-860.
39. Hofmann M, Maecke H, Börner R, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1751-1757.
40. Kabasakal L, Demirci E, Ocağ M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1271-1277.
41. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:364-272.
42. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga Somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2072-2083.
43. Blake MA, Singh A, Setty BN, et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. *Radiographics* 2006;26:1335-1353.



Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Uygulama Kılavuzu

Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy

Emre Demirci¹, Nalan Alan Selçuk¹, Levent Kabasakal², Gülin Uçmak³, Umut Elboğa⁴, Cüneyt Türkmen⁵, İlknur Ak Sivrikoz⁶

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Peptit reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) 20 yıldır ileri evre veya metastatik nöroendokrin tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Retrospektif ve prospektif birçok çalışma ile yüksek yanıt oranlarının yanı sıra sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı gösterilmiştir. PRRT hasta tarafından kolay tolere edilen, kabul edilebilir hematolojik toksisitesi olan bir tedavi yöntemidir. Nefrotoksitesi ise daha az kullanılan Y-90 işaretli peptitlerde doz limitleyici olmakla birlikte Lu-177 işaretli peptitlerde ise oldukça sınırlı düzeyde kalmaktadır. PRRT genellikle standart protokollerle hastaların klinik durumu, risk faktörleri ve dozimetrik çalışmalarına göre kısmi olarak değiştirilen standart protokoller çerçevesinde uygulanır. Bu uygulama kılavuzunun amacı, nükleer tıp uzmanlarına PRRT'nin temel yaklaşımları, endikasyonları, kontrendikasyonları, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve tedavi sonrası hasta takibinde yardımcı olmaktır.

Anahtar Kelimeler: 177Lu-DOTATATE, nöroendokrin tümörler, peptit reseptör radyonüklit tedavisi

Abstract

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) have been successfully used for the past 20 years to target metastatic or inoperable neuroendocrine tumors expressing the somatostatin receptors. Both prospective and retrospective studies indicate that patients receiving PRRT show significantly high objective responses, leading to longer survival and improved quality of life. PRRT is generally well tolerated, with acceptable hematological toxicity profiles. Nephrotoxicity is dose-limiting with Y-90 labelled peptides and not with Lu-177. The majority of centers use standard protocols based on fixed activities, at most modulating the activity or the number of administrations based on the patient clinical scenario and risk factors. This guidance covers the rationale, indications and contraindications for PRRT, assessment of treatment response and patient follow-up. This practical guidance is aimed at guiding nuclear medicine specialists in delivering the treatment in a safe and effective manner.

Keywords: 177Lu-DOTATATE, neuroendocrine tumors, peptide receptor radionuclide therapy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Emre Demirci, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: emredemirci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6387-9089

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Peptit radyonüklit reseptör tedavisi (PRRT)-20 yılı aşan bir süredir ileri evre nöroendokrin tümörlerin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır ve sürekli geliştirilmektedir. PRRT'nin temel etki mekanizması beta veya alfa partikülü yayan bir radyonüklitin somatostatin analogları ile tümör hücrelerinin içerisine veya hücre yüzeyine taşınması prensibine dayanır (1). Hedef olarak somatostatin reseptörleri, taşıyıcı olarak ise somatostatin analogları kullanılır. Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak genellikle beta yayıcıları olan Y-90 ve Lu-177 ile alfa yayıcısı olan Ac-225 kullanılır (2). Uzun yıllar boyunca herhangi bir üretici firma desteği olmadan kullanılan PRRT, yetim ilaç koruması kapsamına alındıktan sonra ilk faz 3 çalışması GEP-NET'ler üzerinde yapılmış, 2018 yılı itibarıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından da onaylanmıştır. Metastatik NET'lerde kullanılan sistemik tedaviler arasında sağkalım süresini en fazla uzatan yöntem olarak öne çıkmaktadır (3).

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı nükleer tıp uzmanlarına peptit reseptör radyonüklit tedavisinin temel yaklaşımları hakkında bilgi vererek yol göstermek ve yardımcı olmaktır. Bu amaçla uluslararası kılavuzlar ve uzman görüşleri çerçevesinde tedavi ile ilgili detaylı uygulama yönergeleri verilmektedir. Ayrıca endikasyonlar, kontraendikasyon, hasta seçimi, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve hasta takibi gibi konularda da temel yaklaşımlar özetlenmiştir.

Genel Bilgiler

Nöroendokrin tümörler (NET) %80'e ulaşan oranlarda somatostatin reseptörleri (sst-r) eksprese etmektedir (1). Özellikle sst-r tip 2 tümörlerde daha yoğun bulunmakta iken hipofiz dışındaki dokularda daha düşük olarak eksprese edilmektedir (4). Somatostatin reseptörleri agonist (ligand) ile bağlandıktan sonra internalize olmakta, bu özelliği ise ligand'ın bağlı olduğu radyoizotopu da tümör hücrelerinin içerisine taşımakta kullanılmaktadır. Sst-r ligandı olarak sıklıkla DOTA şelatına bağlı oktreotid analogları tercih edilmektedir. Oktreotid analogları peptit olduğu için ve hedef olarak da somatostatin reseptörleri kullanıldığı için "peptit reseptör radyonüklit tedavisi" ismi kullanılmaktadır. En sık kullanılan şelat ile bağlı peptitler Octreotate (DOTA-0-Tyr3-Octreotate, DOTATATE), edotreotide'dir (DOTA-0-Phe1-Tyr3-octreotide, DOTATOC). Bunların dışında high-

affinity DOTATATE (ha-DOTATATE) ve bir sst-r antagonisti olan DOTA-JR11 da deneysel olarak kullanılmaktadır (5).

Somatostatin reseptörleri düşük grade'li tümörlerde daha yüksek iken artan grade ile ters orantılı olarak azalmaktadır (4). Hastalarda tümörlerin yeterli sst-r ekspresyonuna sahip olup olmadığı PET veya Gama Kamera ile yapılacak olan somatostatin reseptör görüntülemesi ile belirlenmektedir. Bu yöntemlerde sst-r ligandları ile diagnostik izotoplar (Ga-68, Tc-99m, In-111 gibi) ile işaretlenerek PET/BT veya SPECT/BT görüntüleri elde edilmekte, tümör hücrelerinde yeterli ekspresyon olduğu gösterilirse beta veya alfa partikülü yayıcı izotoplar ile bağlı aynı ligand tedavi için hastaya verilmektedir. Beta ve alfa partiküllerinin yarattığı DNA hasarı ise tümör hücrelerinde apoptozis veya nekroz ile hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu yaklaşıma teranostik konsepti adı da verilmektedir (5). Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak başlangıçta In-111 kullanılmış ancak Auger elektronlarının düşük terapötik etkinliği nedeniyle bunun yerine yüksek beta enerjisine sahip olan Y-90 kullanılmaya başlanılmıştır. Y-90'ın ortalama 12 mm doku penetrasyonuna sahip olan beta ışınları, In-111'e göre çok daha etkin sonuçlara ulaşılmasını sağlamış olmakla birlikte, yüksek nefrotoksisite ve tedavi sonrası görüntülemenin optimal yapılamaması gibi nedenlerle daha uygun fiziksel özellikleri bulunan Lu-177 kullanılmaya başlamıştır. PRRT'nin asıl yaygınlaşması Lu-177 işaretli sst-r analogları ile olmuştur (6) ve NETTER-I çalışmasında da Lu-177 DOTATATE tercih edilmiştir. Son yıllarda ise alfa partikülü yayıcıları olan izotoplar da (Ac-225, Bi-213, At-211 gibi) klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (2).

Endikasyonlar

PRRT için önkoşul endikasyon tümör dokusunda yeterli somatostatin reseptör tip-2 ifadesinin (ekspresyonunun) bulunmasıdır. Temel olarak da metastatik veya opere edilemeyen lokal ileri nöroendokrin tümörlerde, uzun etkili somatostatin analogları sonrasında progresyon izlenen hastalarda kullanılır. Seçilmiş olgularda operasyon başarısını artırmak için neoadjuvan olarak da uygulanabilir (1,7,8). Metastatik feokromasitoma ve paragangliomada da etkinliği gösterilmiştir (9). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu, Avrupa Nükleer Tıp Derneği, Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (IAEA-EANM-SNMMI) ortak kılavuzlarına göre PRRT endikasyonları (7,8,10):

- Histopatolojik olarak tanımlanmış Gade I-II NET ve iyi diferansiye Grade-III NET'ler (7,11)
- Somatostatin reseptör görüntülemesinde tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski Performans skorlamasının %50'den büyük olması

PRRT Kontraendikasyonları

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi
- Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk)
- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (Hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L)
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (Total Bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <30 g/L, protrombin zamanının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- Kalp yetmezliği

Sağlıklı karaciğer parankiminde izlenen fizyolojik sstr-2 ekspresyon düzeyi, tümör dokusunda bulunması gereken en düşük radyofarmasötik uptake'i referans olarak kabul edilmektedir (7). Bir internal radyasyon tedavi olan PRRT için ideal hasta seçimi ve verilecek aktivite miktarları tedavi öncesi yapılacak olan dozimetri çalışması ile belirlenmelidir. Tümör dokusunda 40 Gy'lik soğrulan radyasyon dozu genellikle en iyi yanıtların alınmasını sağlamakla birlikte genellikle 10 Gy'in üzerinde yanıt alınabilmektedir (12). Sabit doz ile uygulanacak ilk kür tedavinin dozimetrik hesaplamaları ile sonraki tedavilerin sayısı ve dozları da belirlenebilir. Ancak henüz bu verileri doğrulayacak kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır.

Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontraendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavi uygulanabilir. Böbrek fonksiyonlarında azalma Y-90 işaretli peptitlerin uygulanabilmesi için kontraendikasyon kabul edilmektedir (7).

Uygulama

PRRT ulusal standartlara uygun radyonüklit tedavi odalarında uygulanır. İnkontinans bulunan olgularda radyoaktif bulaş olasılığı yüksek olduğu için hastaların

yatırılması önerilir. Tedavi sonrası ilk 3 gün hastanın çocuk ve hamileler ile yakın temasta bulunmaması önerilir (13).

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre tedavi uygulama protokolü (7,13,14):

- Radyofarmasötüğün volümü 10 ile 100 mL arasında olması gerekmektedir ve intravenöz yolla 10-30 dakikalık infüzyon ile uygulanmalıdır. Peptit miktarının rölatif olarak yüksek olması nedeniyle görüntüleme radyofarmasötikleri gibi bolus enjeksiyonlar tavsiye edilmez.
- Fonksiyone NET'lere bağlı olarak bilinen Karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında kısa aralıklarla izlenmeli ve rutin kan basıncı ile nabız takibi yapılmalıdır.
- Tedavi sonrasında Lu-177 DOTATATE için "paralel hol medium enerji kolimatörü" ile 208 keV enerji piki ve %15 genişliğinde pencere aralığı kullanılarak tüm vücut tedavi görüntülemesi yapılmalıdır. Görüntüleme ilk hafta boyunca yapılabileceği gibi tercihen 4. günde yapılmalıdır. Eğer dozimetre uygulaması yapılacak ise 20 mL hacminde vial içerisinde 200 µCi Lu-177 içeren referans kaynak günlük olarak hazırlanıp hastanın baş hizasına yerleştirilip görüntü alınmalıdır.
- Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analoglarını 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmelidir. Diğer bir yaklaşım da uzun etkili sst analogları enjeksiyonlarını tedaviden 48-72 saat sonra yapılacak şekilde planlayarak 4 haftalık protokolü bozmamaktır. Ancak bu konuda bir konsensüs bulunmamaktadır.
- Serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri (örneğin; ondansetron) radyopeptit öncesi intravenöz olarak antiemetik amaçla uygulanır.
- Düşük dozda dekzametezon radyopeptit uygulamasından kısa süre önce IV olarak uygulanır.

PRRT'de sabit doz kullanılarak veya hastaya göre kişiselleştirilmiş doz seçimi yapılarak tedavi uygulanabilir. Lu-177 DOTATATE tedavi uygulamalarında abzorbe renal dozlarda belirlenen limitlere ulaşmadan 22-30 GBq (600-800 mCi) dozlarda uygulama yapılabileceği belirtilmektedir (7). Hastaya göre doz seçiminde vücut yüzeyi, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumu göze alınabilir veya dozimetri çalışması ile birlikte kişiselleştirilmiş doz belirlenebilir. IAEA-

EANM-SNMMI ortak kılavuzunda Lu-177 DOTATATE tedavisinde aktivitenin 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) dozlarında ve 2 ile 6 kür olarak 6-12 hafta aralar ile uygulanması önerilmektedir (7). Lu-177 DOTATATE ile yapılan faz 2 çalışmasında ise 3,7 GBq (100 mCi) ve 5,5 GBq (~150mCi) dozlarında uygulanan tedavilerin sonuçları karşılaştırılmış ve düşük doz grubunda tedavi yanıtının yüksek doz grubundan daha düşük olmadığı belirtilmiştir (15,16). Orta-barsak kökenli NET'lerde tamamlanan faz 3 çalışmasında (NETTER) ise 4x7,4 GBq protokolü kullanılmıştır (16). Ancak maksimum güvenli doza kadar uygulamanın genişletildiği olgularda standart 4 kür uygulamaya göre iki kata varan medyan sağkalım sürelerine erişilebilmektedir (17).

PRRT özellikle lokal ileri NET bulunan olgularda olmak üzere seçilmiş hastalarda neoadjuvan olarak uygulanabilir (18). Metastatik hastalarda ve palyatif uygulamalarda daha uzun aralıklarla fraksiyone protokoller önerilirken, neoadjuvan veya regresyon gerekliliği bulunan olgularda daha kısa aralıklarla daha yüksek dozların uygulanması önerilir (18).

İlk 3-4 kür Lu-177 DOTATATE tedavi serisinde yanıt alınan olgularda ileriki dönem takiplerinde tekrar progresyon geliştiği zaman kurtarma tedavisi uygulanabilir. NET'ler bu aşamada uzun süre stabil kalabildikleri için ikinci seri başlaması için genellikle progresyonun beklenmesi önerilir ancak hızlı progresyon gösteren olgularda aralıksız devam edilebilir. Tümörün grade ve takip sırasındaki progresyon hızı temel alınarak hasta bazında karar verilmesi önerilir. Kurtarma tedavilerinin ise başlangıç uygulamalarında farklı olarak 2 kür seriler şeklinde ve her bir seride 15 GBq dozu geçmeyecek şekilde uygulama yapılması önerilmektedir (19,20).

PRRT'de böbrek abzorbe dozları için konsensüs sağlanan doz limitleri bulunmamakla birlikte eksternal radyoterapi uygulamalarında kullanılan 23-28 Gray (Gy) dozu limit yaygın olarak kabul edilmiştir (21). Kümülatif böbrek dozu Y-90 DOTATOC tedavi edilen hastalarda Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen hastalardan daha fazladır (21). PRRT sonucu kreatin klirensinin düşmesinde etkili olan muhtemel parametreler arasında yaş, hipertansiyon ve diyabetin de bulunduğu belirtilmektedir (21,22). Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda tedavi uygulanırken böbrek dozu (renal bioeffective dose) için belirtilen 28 Gy dozunun limit kabul edilmelidir. Ancak risk faktörü taşımayan hastalarda, böbrek dozu 40 Gy'e kadar olacak şekilde uygulama yapılabilir (22). Son olarak verilecek aynı kümülatif tedavi dozunun fraksiyone olarak daha

düşük dozlarda verilmesinin daha düşük nefrotoksik etkiye neden olacağı öngörülmektedir (23).

Çocuk Hastalarda Uygulama

NET'ler ve nöral krest tümörleri yüksek düzeyde somatostatin reseptörü eksprese edebilirler ve potansiyel olarak PRRT ile tedavi edilebilirler. Appendiks karsinoidleri haricindeki çocukluk çağı NET'leri tanı aşamasında metastatik olma eğilimindedir. Lu-177-DOTATATE'in çocuk hastalarda uygulanması için kabul görmüş bir protokol bulunmamaktadır (7).

Radyofarmasötik Sentezi ve Kalite Kontrolü

Majistral ilaç kapsamında hazırlanan Lu-177/Y-90/ Ac-225 radyofarmasötiklerinin sentezi ve kalite kontrolü Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından yayınlanan ve bu amaçla asgari standartların belirlendiği küçük ölçekli iyi radyofarmasi uygulamaları kılavuzunda (24) belirtilen asgari koşulları sağlayan radyofarmasi laboratuvarlarında yapılmalıdır. Lu-177 DOTATATE son ürününü Avrupa Farmakopesi versiyon 10'da (25) belirtilen spesifikasyonlara uymalıdır.

Amino Asit Protokolleri

Lu-177 DOTATATE uygulamasından sonra radyofarmasötik böbrek proksimal tübüllerinde birikim göstermektedir. Radyoşaretli peptitler küçük boyutları nedeniyle glomerüler filtrasyon ile atılmaktadır ve megalin/cubilin sistemi ile tübüler reabsorpsiyona uğramaktadır. Ayrıca sstr-2 aracılı veya peritübüler uptake de radyopeptitlerin böbrekte birikiminde rol oynamaktadır (26). Bu nedenle PRRT'de, özellikle Y-90-DOTA-TOC ile yapılan tedavilerde böbrekler doz sınırlayıcı organlardır (21,27).

PRRT uygulamalarında böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla arjinin ve lizin içeren kombine aminoasit solüsyonları uygulanması önerilmektedir. Bu uygulama böbreğin maruz kaldığı radyasyon miktarını ortalama %27 (%9-53) oranında azaltmaktadır (10,28). Pozitif yüklü aminoasitler glomerüllerden filtre edildikten sonra tübüler reabsorpsiyona uğramakta ve PRRT ile kombine uygulanması durumunda radyopeptit ile tübüler reabsorpsiyon aşamasında yarışarak böbreklerde radyoaktif ajanın birikimini azaltmaktadır (26). Aminoasitlerin uygulanmasının böbrek uptake'ini azalttığı ancak muhtemelen mekanizma farklılığı nedeniyle tümör uptake'i üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir (29). Fonksiyon gösteren tek böbreği bulunan olgularda da böbrek fonksiyonu

normal sınırlarda ise PRRT güvenle uygulanabilir. Ancak tek böbrekli olgularda uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği (efektif renal plasma akımında %2-30 azalma) bilinmektedir (30).

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu böbrek toksisitesinin azaltılması için arjinin ve lizin aminoasit solüsyonları kullanımını önermekle birlikte aşağıda belirtilen uygulama protokollerini içermektedir (7):

- Tek gün 50 g. Protokolü: 50 g. Arjinin ve lizin içeren solüsyon (25:25g) 2 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30 dakika önce başlanır ve 4 saat boyunca devam edilir.
- 3 Gün 25 g. Protokolü: Tedavinin birinci günü 25 gram lizin 1 litre %0,9 NaCl solüsyonu içerisinde dilüe edildikten sonra tedaviden 30-60 dk önce başlanır ve 4 saat boyunca devam eder. Bu solüsyonun bitmesinin ardından tedavinin ikinci ve üçüncü günü içerisinde 12,5 gram lizin olan 500 mL %0,9 NaCl solüsyonu günde iki kez ez an 3 saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanır. Bu protokol böbrek korumasını devam ettirirken amino asit uygulanmasının yan etkilerin en az düzeyde kalmasını sağlar ve hasta seçimi buna göre yapılmalıdır.
- 3 gün 50 g. amino asit protokolü: Tek gün protokolüne ilave olarak ikinci ve üçüncü günlerde 12,5 gram lizin içeren 500 mL %0,9 NaCl solüsyonunun en az 3 saatlik infüzyonlar şeklinde günde iki kez uygulanır.
- Tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolü: Tek gün protokolüne ek olarak tedaviden 10 dakika önce 0,02 mL/kg Gelofusine intravenözbolus olarak uygulanır.

Kardiyak yetmezliği olan hastalarda yüksek volümlü aminoasit uygulamalarından kaçınılmalıdır. Hiperosmotik solüsyonlar da elektrolit dengesizliği yaratabilir, ciddi metabolik asidoz ve kardiyak aritmilere neden olabilir. Solüsyonlar 1 litrede 25 gr amino asiti geçmeyecek şekilde dilüe edilmelidir (7).

PRRT'nin Intraarteriyel Uygulaması

Lu-177 DOTATATE'in intraarteriyel olarak karaciğer metastazlarında uygulaması seçilmiş olgularda denenebilir. Bu konudaki oldukça kısıtlı deneyime göre sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek tedavi oranına ulaşılabilmektedir (kısmi yanıt %75) ancak hematolojik yan etkilerin de sistemik uygulamaya göre daha belirgin olduğu unutulmamalıdır (31). Klasik

olarak sst reseptörlerinin hedeflenmesi için agonistler kullanılmakla birlikte yakın tarihte yapılan prelinik ve kısıtlı klinik çalışmalarda sst antagonistlerinin çok daha yüksek reseptör afinitesine ve retansiyon zamanlarına sahip olduğu gösterilmiş, tedavi ve görüntüleme için analoglara oranla daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (32).

Diğer Sistemik Tedaviler ile Kombine Uygulamalar

Pankreatik kökenli NET'lerde Capecitabine-Temozolomide ile Lu-177 DOTA-TATE kombinasyonunda objektif yanıt oranları %80'e ve progresyonsuz sağkalım süreleri ise 4 yıla kadar ulaşmaktadır. Bu protokolda oral cabacitabine tedavisinin 1.500 mg/m² dozunda PRRT'den 5 gün önce başlayıp 14 gün süre ile devam etmesi ve protokolün son 5 gününde ise 200 mg/m² oral temozolamid kullanılması önerilmektedir (33). PRRT sırasında tek başına Capecitabine kullanılması durumunda ise 1.650 mg/m² doz önerilmektedir. Temozolamid ile kombine protokolda daha belirgin trombositopeni izlenmekle birlikte genel olarak sınırlı hematolojik toksisite izlenmiştir. GEP-NET kökenli diğer bir KT-PRRT kombinasyonunda ise progresyonsuz sağkalım 31 ay, tam yanıt %16, kısmi yanıt %41 ve stabil yanıt %37 oranında izlenmiştir (34). PAPER-1 inhibitörü olan olaparib'in Lu-177 DOTA-TATE tedavisi ile kombine uygulanması tümör hücrelerinde DNA hasarını ve genomik stabiliteyi tek başına Lu-177 DOTA-TATE uygulamasına göre artırmakta ancak henüz tamamlanmış bir klinik çalışma bulunmamaktadır (35,36).

Tedavi Yanıtı

Lu-177 DOTATATE tedavisinin retrospektif serilerinin meta-analizinde pankreas kökenli sstr (+) NET'lerde hastalık kontrol oranı (stabil, kısmi yanıt ve tam yanıt alınan olgular) %83 medyan progresyonsuz sağkalım 25-34 ay; medyan genel sağkalım ise 42-71 ay bulunmuştur (37). Pankreas dışındaki gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde yapılan faz 3 çalışmasında (NETTER çalışması) progresyonsuz sağkalım tedavi kolunda >30 ay, yüksek doz sst-analoğu kolunda ise 8,4 ay olarak bulunmuştur. Literatürdeki en geniş yayınlanmış seride (n=610) tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon oranları sırası ile %2, %39, %46 ve %13; progresyonsuz ve genel sağkalım ise 29 ve 63 ay bulunmuştur (38). Fonksiyonel NET'lerde ise tedavinin başarı oranı %82'ye kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (39). Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanı olgularda da diğer NET'lere benzer tedavi yanıtları

elde edilmekle birlikte ilave olarak semptom (örneğin; hipertansiyon) kontrolüne de katkı sağlamaktadır (39).

Daha önce 3-4 kür PRRT uygulanmış ve yanıt alınmış olgularda takip sırasındaki progresyon izlendikten sonra yapılan kurtarma (salvage) amaçlı tekrar Lu-177-DOTA-TATE uygulanan olgularda tam yanıt %1, kısmi yanıt %18,2, stabil hastalık %45,4, progresyon ise %33,3 bulunmuştur. Bu olgularda medyan progresyonsuz sağkalım ise 13 ay olmuştur (19). Van der Zwan ve ark. (20) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise kurtarma (tekrar) tedavisi alan 181 olguda kısmi yanıt %15,5, stabil hastalık %59,5, medyan progresyonsuz sağkalım 14,6 ay, tüm Lu-177 DOTA-TATE uygulamalarının genel sağkalımı ise 80 ay bulunmuştur. Bu sonuçlara göre başlangıçta PRRT'den fayda gören tüm olgularda ilerleyen aşamalarda tekrarlayan PRRT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu tekrar tedavilerde maksimum tolere edilebilir doz limitleri göz önünde bulunmalı ve iki kür seriler şeklinde uygulamalar yapılmalıdır (24,25).

Yan Etkiler

PRRT sonrasında uygulanan doza göre genellikle geçici lökopeni ve trombositopeni meydana gelir. Ciddi (grade 3 veya 4) hematotoksisite ise 2-8 hafta sonra %4-5 hastada meydana gelir. Bunların da arasında sırasıyla en sık lökopeni ve trombositopeni, nadiren de transfüzyon gereken ciddi anemi bulunmaktadır (40). Hematotoksisite için en önemli risk faktörleri başlangıçta sitopeni bulunması ve azalmış böbrek fonksiyonudur (düşük GFR) (40,41). Yaygın kemik metastazlarının bulunması ve daha önce uygulanan sitotoksik tedavilerin hemotoksisiteyi artırabileceği kabul edilse de bazı detaylı analizlerde hastaların daha önce aldığı kemoterapinin PRRT sonrası hematolojik yan etkileri artırmadığı gösterilmiştir (39,42). İleri yaş (>70), yüksek tümör yükü, tedavi sonrası anemi; yaygın kemik metastazı varlığı ise tedavi sonrası trombositopeni olasılığını artırmaktadır (42). Splenektomi öyküsünün bulunması ise hematotoksisite için koruyucu faktör olarak gözükmektedir (41).

PRRT sırasında dalakta, hipofiz bezinde, tiroid glandında, adrenal glandlarda, pankreas adacık hücrelerinde nispeten yüksek oranda somatostatin reseptörleri bulunması nedeniyle diğer dokulara göre daha yüksek radyasyona maruz kalmaktadır (örneğin; hipofiz bezi için $5,8 \pm 1,1/\text{GBq}$) (43). Buna rağmen geçici ve sınırlı yan etkiler izlenmektedir. PRRT sonrası düşük oranda (%3) hipotiroidi bildirilmiştir. HbA1c değerlerinde %8 artış gözlenmiştir. Kadın hastalarda postmenapozal

dönemde gonadotropin seviyelerinde ise azalma, erkek hastalarda ise spermatogenezde geçici etkilenme izlenmektedir (44). Dalak boyutlarında ortalama %75 oranında küçülme meydana gelmekte ve bu boyut azalması hastalardaki hemoglobin düzeylerindeki azalma ile korelasyon göstermektedir (30).

Takip

NET'lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır (7). Ancak tedavi yanıtı ön planda görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmekle birlikte hastaların yaşam kalitesinde değerlendirmeler ve bunların dökümanite edilebilmesi de büyük önem taşımaktadır (7).

Tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik bulguları, tümör yükü ve fonksiyone NET'lerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (7,45). ESMO kılavuzuna göre PRRT'den sonra hasta takibi 3 aylık aralıklarla yapılmalı ve görüntülemeler ise 6 aylık aralıklarla hasta kliniğine göre seçilerek tekrarlanmalıdır (46).

Görüntüleme ve tümör markerleri dışında kilo kaybı-artışı, kas gücü kaybı, Karsinoid sendrom ile ilişkili olabilecek bulgular ve karsinoid kalp hastalığını işaret edebilecek bulgular, genel durum ile ilgili değerlendirmeler (Karnofsky skoru) ve hastaların semptomatik ve genel durum ile ilgili skorlamalar da örneğin; EORTC QLQ-C30 değerlendirilmelidir (45). PRRT sonrası serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve PRRT'de seanslar arasında her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Ara kontrollerde böbrek ve hematolojik fonksiyonlarda bozulma izlenen hastalarda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre PRRT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilir (7).

PRRT sonrası yapılan tedavi sonrası görüntülemeleri somatostatin reseptör sintigrafisine benzer değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu görüntüler ile daha önceki tedavilerin yanıtları hakkında genel bir değerlendirme yapılabilir (7). Görüntüleme sırasında SPECT/BT kullanılıyorsa, sst reseptörü ekprese etmeyen yeni bir lezyon saptanması durumunda olgunun tedavi süresinin tamamlanması beklemeden yeniden görüntüleme yapılması önerilir.

In-111-Octreotid sintigrafisinin tedavi takibinde kullanılması önerilmez ve bu amaçla Ga-68 ile işaretli

somatostatin analogları tercih edilmez (47). Metastatik NET'lerde PRRT sonrası yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTATATE PET/BT konvansiyonel BT'ye göre progresif hastalığı daha erken saptayabilir (48). EANM klavuzlarında, iyi diferansiye NET'lerde PRRT tedavisinde her siklusta verilmesi planlanan 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68 DOTATATE/TOC/NOC PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak progresyon şüphesi varlığında octreotid PET/BT veya radyolojik yöntemlere şüphe duyulduğu an başvurulabilir (7). Avrupa Onkoloji Derneği (ESMO) klavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası 3 aylık aralıklarla takip önermektedir. PRRT sonrasında da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (46).

NET'lerde uygulanan tedavinin tümörler üzerindeki morfolojik (anatomik) etkilerini araştırmak için köken alınan organa göre 3-6 ay aralıklı seri ultrason, kontrastlı BT ve MR testlerinin yapılması önerilmektedir. NET görüntülemeleri yapılırken herhangi bir kontraendikasyon olmadığı sürece erken arteriyel fazı da içeren dinamik kontrastlı BT veya MR kullanılmalıdır (49).

Nöroendokrin tümörlerde, özellikle tümör yükünün fazla olduğu olgularda stabil hastalık ve kısmi yanıt arasında karar vermek oldukça güç olabilir. Ancak ileri evre NET'lerde sistemik tedavilerin daha çok hastalık kontrolünü sağlamaya yönelik olduğunu ve özellikle PRRT uygulanmış olgularda stabil ve kısmi yanıtı hastaların benzer sağkalımları sağladığı unutulmamalıdır (50).

Dozimetri

PRRT hakkında IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu (7) her hastaya dozimetri uygulaması yapılması gerektiğini önermektedir ancak PRRT'de yapılan dozimetri uygulamalarının gerek tekniği gerekse abzorbe doz limitleri üzerinde geniş bir konsensus bulunmamaktadır. PRRT sonrası dozimetri çalışması gecikmiş renal toksisiteyi tahmin etme ve sonraki tedavilerde doz belirlemede katkıda bulunmaktadır (7,22). Dozimetri hesaplamalarında genellikle planar görüntüler kullanılmakla birlikte daha sonra SPECT ve SPECT/BT kullanılan yöntemler de geliştirilmiştir. Dozimetri için tanımlanan yöntemler MIRD (Medical Internal Radiation Dose) şemalarını kullanmaktadır ve genellikle böbrek, kemik iliği, tüm vücut ve tümörlere ait abzorbe dozları hesaplanmaktadır (7,51).

Doz hesaplamasında ilgili organ ve dokulardaki aktivite zaman eğrilerinin çıkartılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Aktivite kantasyonu metotlarına

planar kantitatif görüntüleme için MIRD Kitapçık No.16 (52).SPECT görüntülemesi için ise MIRD Kitapçık No.26'dan (53) ulaşılabilir. Tümör dozimetrisi için Birim Yoğunluklu Küre Modeli (54) kullanılabilirken, kemik iliği dozimetrisi için EANM kılavuzu (55) takip edilmelidir.

Alfa PRRT

Alfa partikülünün doku içerisinde kısa menzilden dolayı (<0,1 mm) tümör hücrelerine selektif olarak yüksek radyasyon dozları uygulanırken çevre dokulara minimum zarar verilmektedir. Ayrıca alfa partikülü, çok yüksek olan lineer enerji transferi sayesinde DNA çift sarmal kırıklarına yol açarak oksijenasyon ve hücre siklusünden bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmektedir. Bu sayede yüksek tedavi etkinliğine ulaşmakta ve beta radyasyonuna direnç bulunan olgularda da uygulanabilmektedir (56). Kratochwil ve ark. (57) tarafından yayınlanan, Y-90/Lu-177-DOTATOC tedavisine refrakter 7 hasta içeren olgu serisinde Bi-213DOTATOC tedavisi ile 1 hastada tam yanıt, 5 hastada kısmi yanıt ve 1 hastada ise progresyon yanıtı alınmıştır. Kırk hastada yapılan Ac-225 DOTATOC tedavisinin ön sonuçlarına göre tek doz 50 MBq veya iki doz 25 MBq Ac-DOTATOC uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir (58,59). Ac-225 DOTATATE ile yapılan çalışmalarda bir seride ise %46,9 regresyon, %28,1 stabil yanıt elde edilmiştir. Ac-225 DOTATATE için önerilen hasta dozu 100 kBq/kg'dır. Ac-225 DOTATATE/TOC uygulaması ise yukarıda bahsedilen standart protokoller çerçevesinde tercihen aminoasit solüsyonları ile birlikte yapılır. Tedaviler 6-8 hafta aralıkla tekrarlanabilir (60). Ancak sınırlı düzeyde olan Ac-225 üretimi geniş kapsamlı kullanımına engel olmaktadır.

Sonuç

PRRT GEP-NET'lerde uzun yıllardır başarı ile kullanılan, etkinliği birçok retrospektif seri ve prospektif çalışmalarla kanıtlanmış olan bir radyonüklit tedavi yöntemi olup hastaliksız ve genel sağkalımı belirgin olarak uzatmakta ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.

Kaynaklar

1. Maqsood MH, Tameez Ud Din A, Khan AH. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177: A literature review. *Cureus* 2019;11:e3986.
2. Grossman A, Navalkisoor S. Targeted alpha particle therapy for neuroendocrine tumours: the next generation of peptide receptor radionuclide therapy. *Neuroendocrinology* 2019;108:256-264.

3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. 6LBA 177Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial. *Eur J Cancer* 2015;51:S710.
4. Reubi J, Waser B, Schaer JC, Laissue J. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:836-846.
5. Werner RA, Alexander Weich A, Kircher M, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics* 2018;8:6088-6100.
6. Bozkurt MF. *Neuroendocrine Tumours*. Neuroendocrine Tumours, Springer Berlin Heidelberg, 2015. doi:10.1007/978-3-662-45215-8.
7. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
8. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2017;3000:295-309.
9. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, et al. Favorable outcome in patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)* 2019;11:909.
10. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R; et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
11. Demirci E, Kabsakal L, Toklu T, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
12. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2015;56:177-182.
13. Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷Lu-DOTATE. *AJR Am J Roentgenol* 278-285.
14. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:787-794.
15. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1845-1851.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
17. Garske-Román U, Sandström M, Baron KF, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970-988.
18. Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1669-1674.
19. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205-210.
20. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³] octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:704-717.
21. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):83S-91S.
22. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
23. Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, et al. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010;54:37-51.
24. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
25. Council of Europe. *European Pharmacopoeia 10th edition*. Oak Bark, 2020.
26. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1018-1031.
27. Vegt E, de Jong M, Wetzels JFM, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med* 2010;51:1049-1058.
28. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.

29. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510-518.
30. Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during 177Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys* 2016;1:15.
31. Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:551-558.
32. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
33. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2016;103:432-439.
34. Kesavan M, Claringbold PG, Turner JH. Hematological toxicity of combined 177Lu-octreotate radiopeptide chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in long-term follow-up. *Neuroendocrinology* 2014;99:108-117.
35. Soydal Ç, Akkuş P, Küçük NÖ. Radionuclide Treatment and Monitoring with Peptide Receptors in Neuroendocrine Neoplasms. In: *Nucl Med Semin* 2018;4:49-52.
36. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CEMT, et al. Potentiation of peptide receptor radionuclide therapy by the PARP inhibitor olaparib. *Theranostics* 2016;6:1821-1832.
37. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR, Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2018;45:236-248.
38. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4617-4624.
39. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278-3287.
40. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802-1811.
41. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2015;54:1857-1861.
42. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with 177 Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:453-463.
43. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-18.
44. Barriuso J, Custodio A, Afonso R, et al. Prognostic and predictive biomarkers for somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy and serotonin pathway targets in neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2018;70:209-222.
45. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.
46. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:(Suppl 5)223-227.
47. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;1:78-108.
48. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
49. Ricke J, Klose K J, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.
50. van Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ, Bergsma H, Kam BL, Kwekkeboom DJ. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2013;54:1689-1696.
51. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3]octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010;116:1084-1092.
52. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:375-61S.
53. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, et al. MIRD pamphlet no. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative 177Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med* 2016;57:151-162.
54. Stabin MG, Konijnenberg MW. Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. *J Nucl Med* 2000;41:149-160.
55. Hindorf C, Glating G, Chiesa C, Lindén O, Flux G, EANM Dosimetry Committe. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238-1250.

56. Alfred Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An overview of targeted alpha therapy with ²²⁵ actinium and ²¹³ bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
57. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119.
58. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A. Ac-225-DOTATOC – dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *Annu. Meet. Eur. Assoc. Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:36.
59. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M, Fani M. New developments in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2019;60:167-171.
60. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:934-946.



Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Radyomikroküre Tedavisi Uygulama Kılavuzu

Guideline for the Treatment of Liver Cancer with Y-90 Radiomicrosphere

© Cüneyt Türkmen¹, © Emre Demirci², © Nalan Alan Selçuk², © Umut Elboğa³, © Gülin Uçmak⁴, © İlknur Ak Sivrikoz⁵, © Levent Kabasakal⁶

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan İtriyum (Yttrium; Y-90) mikroküre tedavisi primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde etkin ve güvenli bir radyonüklit tedavi seçeneği sunmaktadır. Tedavinin başarısı nükleer tıp ve girişimsel radyoloji uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı, doğru hasta seçimi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile doğrudan ilişkilidir. Bu kılavuz Y-90 mikroküre tedavisinin güncel uygulamalarına rehberlik etmek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İtriyum-90, mikroküre tedavisi, radyoembolizasyon

Abstract

Yttrium-90 microsphere therapy, which has become more common in recent years, offers an effective and safe radionuclide treatment option in the treatment of primary and metastatic liver tumors. The success of the treatment is directly related to the multidisciplinary approach of Nuclear Medicine and Interventional Radiology specialists, correct patient selection and personalized treatment approach. This guideline has been prepared to guide current applications of Y-90 microsphere therapy.

Keywords: Yttrium-90, microsphere treatment, radioembolization

1. Giriş

Son on yıllık sürede kullanımı giderek yaygınlaşan radyomikroküre tedavisi (radyoembolizasyon, selektif intraarteriyel radyomikroküre tedavisi) karaciğer tümörlerinin lokal tedavisinde önemli bir adım olmuştur. İleri evre primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisindeki palyatif etkisi klinik çalışmalarda tanımlanmış olan bu tedavinin, kişiselleştirilmiş güncel

uygulamaları özellikle primer karaciğer tümörlerinin erken ve intermediate evrede tedavisine de alternatif oluşturmaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8). Radyomikroküre tedavisinde tümörün selektif hedeflenmesi, sağlam karaciğer parankimini korumaya yönelik geliştirilen teknikler, doz-yanıt ilişkisini ortaya koyan çalışmalar ve dozimetrik yaklaşımın öne çıkması tedavinin etkinliğinin artırılması ve yaygınlaşmasında ivme oluşturan etkenlerdir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Cüneyt Türkmen, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 **E-posta:** cturkmen@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0912-8214

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Bu gelişmelere paralel olarak “radyasyon segmentektomi” ve “radyasyon lobektomi” ve köprü tedavi seçeneği olarak uygulamalarının artması da yakın gelecekte radyoembolizasyon tedavisinin onkolojide daha etkin rol alacağına işaret etmektedir.

2. Amaç

Bu doküman radyomikroküre tedavisi uygulamalarında güncel bilgiler ışığında yol gösteren bir eğitim materyali olarak hazırlanmıştır.

3. Radyofarmasötikler

Günümüzde Y-90 ile işaretli ticari olarak erişilebilen resin ve cam mikroküreler olmak üzere iki çeşit radyomikroküre bulunmaktadır. Saf beta (β) partikülü yayan Y-90’ın dokudaki penetrasyonu maksimum 11 mm olmakla birlikte ortalama penetrasyonu 2,5 mm olarak kabul edilmektedir. Yarılanma süresi 64,1 saattir. Işınımının %94’ü ilk 11 gün içerisinde tamamlanır. SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Wilmington, MA) reçine mikroküreler, 20-60 mm çapında tasarlanmış ve 40-70 Bq/küre spesifik aktiviteye sahip Y-90 ile bağlanmış polimer esaslı kürelerdir. SIR-Spheres®’in standart 3 GBq aktivite ve 40-80 milyon küre içeren tedavi dozları bulunmaktadır ve 48 saat raf ömrü olan standart dozlardan hasta için belirlenen doz tedavi öncesi Nükleer Tıp bölümünde hazırlanır. Thera Sphere® (Boston Scientific, US) cam mikroküreler 20-30 mm çapında, 2400-2700 Bq/küre aktivitesi olan mikrokürelerdir. Thera Sphere®’in minimum 3, maksimum 20 GBq aktivite içeren doz formları mevcuttur. Hastaya spesifik sipariş edilen dozlar post-kalibre olarak 14 gün içerisinde kullanılabilir. Her vialde aktivite ile orantılı 1,2-8 milyon küre bulunmaktadır (9,10).

4. Hasta Seçimi

Radyomikroküre tedavisi için hasta seçimi, anamnez, fizik muayene, hastanın görüntüleme ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesiyle başlayıp hepatik anjiyografi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi bulgularının değerlendirilmesiyle sonlanır.

4.1. Endikasyonlar (9,10)

- Anrezektabl veya inoperabl primer veya metastatik (kolon ve NET metastazları başta olmak üzere) karaciğer tümörleri
- Anrezektabl primer karaciğer tümörlerinde cerrahi rezeksiyon veya transplantasyona köprü tedavi seçeneği olarak

4.2. Kontrendikasyonlar

4.2.1. Kesin (11)

- Gebelik, emzirme
- 1 aydan kısa yaşam beklentisi
- Hepatik arterin kateterize edilemediği durumlar
- Anjiyografi veya hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde gastrointestinal organlarda anjiyografik tekniklerle önlenmesi mümkün olmayan ekstra hepatik kaçak saptanması
- Hepatopulmoner şant oranı nedeniyle akciğer parankimine limitlerin üzerinde (ilk tedavide 30 Gy, çoklu tedavilerde kümülatif 50 Gy) radyasyon dozu maruziyeti olasılığı
- Aktif hepatik enfeksiyon

4.2.2. Rölatif (12,13)

- Karaciğer tümör yükünün %50-70’in üzerinde olması
- Doğru Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası 2’nin üzerinde olan hastalar
- Total bilirubin değerinin obstrüktif bir neden olmaksızın 2 mg/dL’nin üzerinde olması (Son dönemde stabil seyreden bilirubin yüksekliği olan hepatosellüler kanserli hastalarda segmental veya subsegmental tedavi uygulamaları yapılabilir).
- Asit varlığı, karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin değerinin 3 g/dL’den düşük, karaciğer transaminazlarının [alanin aminotransferaz (ALT)/serum glutamik pirüvat transaminaz (SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST)/serum glutamat-oksalasetat transaminaz (SGPT)] üst sınırın 5 katından yüksek olması
- Radyomikroküre tedavisi ile etkileşimi olduğu düşünülen sitemik tedavi (antianjiyogenetik tedaviler, radyosensitizan kemoterapötikler, karaciğer toksisitesi olan tedaviler gibi) ile eş zamanlı uygulamalardan kaçınılmalıdır.

5. Tedavi Planlama

5.1. Anjiyografik Değerlendirme

Radyomikroküre tedavisi planlanan hastada anjiyografik değerlendirmenin amacı karaciğerin vasküler anatomisinin ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, anatomik varyasyonların, tedavi planlanan alanı besleyen arterler ve bunların akım özelliklerinin belirlenmesi, tedavi alanından kaynaklanan ekstrahepatik dalların ortaya konmasıdır. Bu amaçla deneyimli bir girişimsel

radyolog tarafından anjiyografik değerlendirmede çölyak trunkus, gerekirse süperior mezenterik arter, hedeflenen tedavi alanına göre sağ ya da sol selektif hepatic arter enjeksiyonları yapılmalıdır (14).

Anjiyografi ünitesinde hastanın pozisyonunu değiştirmeden, C-kolun hastanın etrafında tam bir dönüş yaparak BT benzeri görüntülerin elde edildiği konik ışınli bilgisayarlı tomografi (Cone Beam BT) radyomikroküre tedavisi planlanan hastaların değerlendirilmesine önemli katkılar sağlar (15). Konik ışınli BT, tümör besleyici hepatic ve ekstrahepatic arterlerin saptanması, hedeflenen alandan kaynaklanan ekstrahepatic dalların belirlenmesi ve lezyonun tamamına ulaşılıp ulaşılamadığının gösterilmesi açısından son derece faydalıdır. Dozimetrik hesaplamalar için volumetrik analizlerin yapılmasında da kullanılabilir.

Gastroduodenal arterin (GDA) embolize edildiği olgularda, bu arter alanını besleyen hepatic arter kaynaklı, embolize edilmesi çok daha zor olan ince dalların belirginleşebileceği dikkate alınmalı ve zorunlu olmadıkça GDA embolizasyonu yapılmamalıdır. Sağ gastrik, falsiform, supraduodenal, sol inferior frenik, aksesuar sol gastrik ve benzeri arterlerin de tedavi alanı ile ilişkisine bağlı olarak anjiyografi sırasında değerlendirilmesi gerekebilir (16,17,18).

Sistik arterin tedavi alanında kaldığı olgularda, mümkünse sistik arterin distaline geçilerek, tedavi yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sistik arterin proksimalden koil ile kalıcı ya da gel foam ile geçici embolizasyonu tedaviden hemen önce yapılabilir. Ancak kolesistektomi gerektiren radyasyona bağlı kolesistit gelişim riski, oldukça düşük (<2%) olduğundan bazı ekoller sistik arterin proksimal embolizasyonu yerine, tedavi alanına katmayı tercih etmektedirler (19).

Embolize edilen damarlar, kısa sürede revaskularize olabilir veya kollateral gelişimine yol açabilir. Bu nedenle anjiyografik değerlendirme ile tedavi arasındaki süre mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve tedavi öncesi embolize edilen damarların durumu yeniden kontrol edilmelidir. Tümörün bir ana arter ve bir veya daha fazla başka arterlerden kaynaklanan aksesuar arter ile beslendiği durumlarda, aksesuar arterlerin koil ile embolize edilerek, tüm tümör dokusuna tek ana arterden ulaşılacak şekilde kan akımının yeniden modellenmesi de yapılabilir. Bu şekilde tümörün tamamının tek arterden tedavi edilmesi ve işlemin basitleştirilmesi mümkün olabilmektedir.

Kemoterapi alan hastalarda, hepatic arter intimasının frajilitesi artmaktadır. Biyolojik ajanların

ve bunlar içinde de en sık olarak bevacizumab'ın vasküler istenmeyen etkilere yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle bevacizumab'ın tedaviden 4-6 hafta önce kesilmesi önerilmektedir. Tedaviyi engelleyebilecek diseksiyonlardan kaçınmak için, bu hastalarda kateter ve kılavuz tel manipülasyonları daha dikkatli yapılmalıdır. Anjiyografik işlem hepatic arter perfüzyonunun sintigrafik değerlendirmesi için Tc-99m MAA enjeksiyonu ile sonlandırılır.

5.2. Hepatic Arter Perfüzyon Sintigrafisi (Teknesyum-99m Makroagregat Albümin)

Planlama anjiyografisi sırasında hepatic arter dallarına enjeksiyonu yapılan Tc-99m-MAA'nın 75-150 MBq dozda, 4 cc volümde ve yaklaşık 400.000 partikül içerecek şekilde hazırlanmış olması önerilmektedir. Bağlanmış olan Tc-99m MAA enjektöre çekildikten sonra transportu ve enjeksiyonu esnasında partiküllerin parçalanmasını önlemek amacıyla sert hareketlerden kaçınılmalı, enjeksiyon öncesi hafifçe yapılan 90°'lik şırınga hareketi ile radyofarmasötik homojenize edildikten sonra yavaş enjeksiyon ile verilmelidir. Planar görüntüler üzerinden yapılan hesaplamalarda akciğer şant oranının toraks ve abdominal bölgedeki atenüasyon farklılıkları ve solunum hareketi ile karaciğerin sağ akciğer bazaline doğru yer değiştirmesi nedeniyle olduğundan yüksek olarak hesaplandığı bilinmektedir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleri üzerinden atenüasyon düzeltme ile yapılan hesaplamaların doğruluğunun daha yüksek olduğu ancak her iki yöntemin de Tc-99m-MAA'nın ayrışması ya da partiküllerin parçalanmasından kaynaklanan yüksek şant oranlarını ekarte edemediği göz önüne alınmalıdır. Tc-99m MAA uygulamanın hemen öncesinde işaretlenmeli ve enjeksiyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede hasta görüntülenmelidir (20).

Hepatopulmoner şant oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır.

Hepatopulmoner Şant Oranı: Akciğer Sayımları/ Akciğer ve Karaciğer Sayımları x 100

Nadir olmayarak anjiyografide gastrointestinal sisteme kaçak olmamasına rağmen sintigrafide kaçaklarla karşılaşmak mümkündür. Bu gibi durumda izlenecek ideal yol, girişimsel radyolog ile nükleer tıp hekiminin hem sintigrafi hem de anjiyografi görüntülerini birlikte tekrar değerlendirmeleridir. Kaçağa sebep olabilecek ve anjiyografide gözden kaçmış küçük bir arter tespit edilmesi durumunda hastaya yeniden planlama anjiyografisi uygulanabilir ve bu anjiyografi sırasında tespit edilen dal mümkünse koil ile embolize edilir.

Sintigrafide kullanılan Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışma sebebiyle serbest Tc-99m'ye ayrışması özellikle gastrik bölgede yanlışlıkla kaçak olarak yorumlanabilir. Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışması enjeksiyondan 1 saat sonra artmaktadır. Bu nedenle, anjiyografi işleminde Tc-99m-MAA enjeksiyonunu takip eden 1 saat içinde hepatic arter perfüzyon sintigrafisinin yapılması yanlış yorumlamalara engel olması bakımından oldukça önemlidir. Sintigrafi optimizasyonu için serbest Tc-99m'nin sekrete edileceği glandüler organlardan sekresyonu inhibe edecek yaklaşımlar da kullanılmalıdır. Bu amaçla, anjiyografi öncesinde 600 mg sodyum perklorat solüsyonu hastaya oral yoldan verilebilir (21).

Tedavi planlama için yapılan hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde çok nadir olmayarak falsiform arter trasesi boyunca karın ön duvarına çoğunlukla supraumbilikal deri altı yumuşak dokuya kaçak bulgusu gözlenebilmektedir. Falsiform arter aracılığıyla karın ön duvarına kaçak saptanması durumunda Y-90 mikroküre tedavisi sonrası deri altı enflamasyon ve radyasyon hasarı gelişme riskine karşı tedavi sırasında karın ön duvarına soğuk kompres uygulaması ile vazospazm yapılması önerilir. Falsiform ligament boyunca karın ön duvarına belirgin kaçak olan hastalarda oluşabilecek ağrı ve deri nekrozu gibi komplikasyonların engellenmesi amacıyla falsiform arterin koil ile embolizasyonu değerlendirilmelidir.

Hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde mümkünse SPECT/BT hibrid görüntülemenin eklenmesi karaciğer normal parankimi ve tümör Tc-99m MAA dağılımının daha iyi değerlendirilmesi için önerilir.

5.3. Doz Hesaplama

5.3.1. Y-90 Cam Mikroküreler için Tek Kompartman Modeline Göre Tedavi Dozu Belirleme

Y-90 cam mikrokürelerde tedavi aktivitesi belirlenmesi için karaciğer lob ve/veya segment hacmine ve hepatopulmoner şant oranına dayanan ve medikal internal dozimetrik yaklaşımı (MIRD) temel alan pratik bir yöntem rutin uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (10,22). Bu tek kompartmana dayalı dozimetrik yöntemde Y-90 cam mikrokürelerin hedef karaciğer volümünde homojen dağıldığı kabul edilerek hedef karaciğer kütlelerini dikkate alan bir tedavi aktivitesi hesaplama formülü önerilmektedir (23). Bu hesaplama yönteminde tümör için hedef radyasyon dozu tam olarak bilinmemekle beraber, hepatic yetmezlik riskini en aza indirmek için mevcut toksisite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak lobar yaklaşımda önerilen doz 100-150 Gy aralığındadır (24). Segmenter yaklaşımda ise

dozun >190 Gy olması sınırlı sayıda da olsa doz-etkinlik çalışmalarının sonuçlarına dayanarak önerilmektedir (10,25,26).

Y-90 cam mikroküreler için tedavi aktivitesi belirlemede önerilen formül:

$$\text{Aktivite (GBq)}: \text{doz (Gy)} \times \text{karaciğer kütlesi (kg)}/50$$

Standart yöntem dışında doz hesaplamasında tümör ve sağlıklı parankim dozlarının ayrı ayrı hesaplanması için çok kompartmanlı partiyon modeli de kullanılabilir.

5.3.2. Y-90 Resin Mikroküreler için Vücut Yüzey Alanına Dayanan Doz Belirleme

Y-90 reçine mikrokürelerde hastaya verilecek tedavi aktivitesinin belirlenmesi "vücut yüzey alanı" ve "partiyon modeli" yöntemlerine dayanan yöntemlerle yapılabilir. Vücut yüzey alanına dayanan hesaplamada, tedavi için gerekli aktivite miktarı hastanın boy ve vücut ağırlığından hesaplanan vücut yüzey alanı ve tümörün karaciğerdeki hacimsel oranı (tümör/karaciğer oranı) verilerine dayanan formülle belirlenir (10):

$$\text{Aktivite (GBq)}: [\text{Vücut yüzey alanı (m}^2\text{)} - 0,2] + \text{tümör hacmi}/\text{tümör hacmi} + \text{karaciğer hacmi}$$

Bu formülde yer alan karaciğer ve tümör volümleri hastanın güncel BT, MRG veya SPECT/BT görüntülemelerinden hesaplanır. Vücut yüzey alanına dayanan Y-90 reçine mikroküre tedavi dozu hesaplama yönteminde karaciğer fonksiyonu sınırda olan hastalarda hesaplanan dozun %10-20 azaltılması önerilmektedir. Ayrıca, hepatopulmoner şant oranına göre de gerekli doz azaltımlarının yapılması önerilmektedir (Tablo 1). Bu sayede akciğer şanti yüksek bulunan hastalarda akciğer fibrozisi gelişme riski azaltılmış olmaktadır (10,27).

5.3.3. Partiyon Modeline Göre Tedavi Dozu Belirleme

Bu yöntemin amacı tümöre hedeflenen maksimum doz verilirken, tümör dışında kalan karaciğer parankimine güvenli doz sınırının korunmasıdır. Partiyon modelinde Y-90 mikroküre tedavi dozunun hesaplanmasında aşağıdaki veriler kullanılır (28,29,30,31).

Tablo 1. Y-90 reçine mikroküre tedavisinde akciğer şant oranına göre önerilen tedavi doz azaltım yüzdeleri

Şant Oranı	Tedavi dozu azaltım önerisi
< %10	Gerek yok
%10-15	%20
%15-20	%40

- BT, MRG veya SPECT/BT yöntemlerinden herhangi biriyle tümör ve tümör-dışı karaciğer hacimleri hesaplanır.
- Tc-99m-MAA hepatic arter perfüzyon sintigrafisi SPECT ya da SPECT/BT görüntüleri kullanılarak tümör ve tümör-dışı karaciğer dokusunun alacağı aktivite oranı (T/N) hesaplanır:

$T/N: (\text{tümör aktivitesi}/\text{tümör kütlesi})/(\text{karaciğer aktivitesi}/\text{karaciğer kütlesi})$

- Akciğer (hepatopulmoner) şant oranı Tc-99m-MAA hepatic arter perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanır.

Bu parametreler hesaplandığında aşağıdaki formül kullanılarak Y-90 mikroküreler için partiyon modeline göre tedavi dozu hesaplanmış olur:

$A(\text{GBq}): D \text{ karaciğer } [(T/N \times \text{tümör kütlesi}) + \text{karaciğer kütlesi}]/49670 \text{ (1-akciğer şant \%}/100)$

D karaciğer: karaciğer için Gy cinsinden nominal dozdur.

Partiyon modeli kullanıldığında, D değerinin karaciğer rezervi yeterli olan hastalarda tümör-dışı karaciğer parankiminde 50-70 Gy'yi, geçmemesi toksisite riskinin artırılmaması için önem taşır (32,33). Modifiye edilmiş partiyon modelleri MIRD ve voksele dayalı dozimetri hem Y-90 reçine mikroküreler hem de Y-90 cam mikroküreler için kullanılabilir. Partiyon modeli ve voksele dayalı doz dağılım eğrilerinin oluşturulduğu dozimetri yazılımları kişiselleştirilmiş yaklaşım için en uygun doz belirleme yöntemidir (34,35). Ancak infiltratif tümörler veya multifokal tümörlerde uygulaması kısıtlamalar içermektedir (36,37).

6. Tedavi Uygulama

Tedavi öncesi hasta işlem hakkında bilgilendirilmeli, olası risk ve komplikasyonlar ve tedavi etkinliği konusundaki beklentiler tartışılarak onamı alınmalıdır.

7. Yan Etkiler (11,38)

7.1. Sık Görülen (%2-40)

- Halsizlik
- Abdominal ağrı
- Bulantı, kusma
- Ateş
- Transaminazlarda geçici yükselme

7.2. Olası Şiddetli Yan Etkiler (%2-8)

- Kronik abdominal ağrı

- Hedef dışı organlarda radyasyon etkisine bağlı bulgular (radyasyon gastriti, gastrik ülser, intestinal ülser ve kanama, pankreatit, radyasyon pnömonitisi)
- Radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği

8. Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedavi sonrası görüntüleme tedavi öncesinde Tc-99m MAA sintigrafisi ile simülasyonu yapılan hedef karaciğer volümündeki mikroküre dağılımı ve ekstrahepatik dağılımların değerlendirilmesi, olası farklılıkların erken dönemde saptanması ve tedavi sonrası dozimetrik yaklaşımlar için gereklidir. Görüntüleme SPECT ve PET kameralar kullanılarak yapılabilir (39,40).

9. İzlem

Y-90 mikroküre tedavisi sonrası hasta kanama kontrolü için birkaç saat izlendikten sonra tıpkı planlama anjiyografi işlemine olduğu gibi aynı gün taburcu edilebilir. Eğer hastanın genel durumu veya komplikasyon riski açısından gerekli ise bir gece hastanede gözlem altında kalması da tercih edilebilir. Tedavinin erken yan etkilerinden olan bulantı-kusma ve ateş yüksekliğine karşı profilaktik olarak tedavi günü hastaya antipiretik, antiemetik ve antiasit ilaçlar verilmesi önerilmektedir.

Hastalardan haftalık olarak 1 ay süresince tam kan sayımı ve kan biyokimyası kontrolü yapılması erken dönem yan etki ve komplikasyon gelişiminin tanısı açısından önerilmektedir. Tedaviden sonraki 4-6. haftalarda erken tedavi yanıtı belirleme amacıyla PET görüntüleme yapılabilir. Ancak erken dönem değerlendirmenin hasta yönetiminde bir değişiklik yaratmasının beklenmediği durumlarda tedaviden sonraki 2-3. aylarda BT ve/veya MRG ile tedavi yanıtı değerlendirmesi ve PET görüntüleme yapılması daha iyi yanıt değerlendirme imkanı sunar. Takip sürecinde hastaların 2-3 ayda bir klinik, biyokimya ve görüntüleme modaliteleriyle takipleri önerilir (41,42).

10. Dokümantasyon

Hastaya uygulanan anjiyografik işlem ve Tc-99m MAA sintigrafisinin yanı sıra aşağıdaki parametreler dokümanite edilmelidir.

- Tedavide uygulanan radyofarmasötüğün spesifikasyonu
- Hedef tedavi volümü: tüm karaciğer, lob, segment
- Uygulanan tedavi dozu ve aktivite

- Tedavi sonrası görüntüleme bulgularına göre hedef ve hedefte olmayan radyofarmasötik dağılımı
- Hastanın taburcu edilme anındaki durumu
- Hastanın takip planlaması (hasta randevusu, istenen laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri)

11. Radyasyon Güvenliği

Nükleer tıp uzmanı, radyofarmasist ve nükleer tıp fizikçisi radyomikroküre tedavisinin radyasyon güvenliği açısından uygun koşullarda yapılmasından ve ilgili tedbirlerin alınmasından sorumludur. Bu tedbirler dozun hazırlanması, nakledilmesi, hastaya uygulanması, hasta, ortam ve personel moniterizasyonu ve radyoaktif atık yönetimi gibi aşamaları içermeli hasta ve tedaviyi uygulayan sağlık personelinin mümkün olan en düşük radyasyon dozuna maruz kalması hedeflenmelidir. Y-90 mikroküre tedavisi, Y-90 saf beta yayıcı bir radyonüklit olduğundan ve karaciğere lokal olarak uygulandığından tedavi sonrasında hastalarda özel bir radyasyon güvenliği tedbiri almak gerekmemektedir (9,10).

Kaynaklar

1. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163.e2.
2. Riaz A, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: statistical confirmation of improved survival in responders by landmark analyses. *Hepatology* 2018;67:873-883.
3. Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology* 2018;68:1429-1440.
4. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837. doi: 10.1002/hep.26014. Epub 2013 Mar 22. PMID: 22911442.
5. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJ, et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2014;55:1404-1410.
6. Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547.
7. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010;16:163-175.
8. Edeline J, Toucheffeu Y, Guieu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;6:51-59.
9. Yttrium S-S. Resin microspheres [package insert]. North Sydney. Australia: SirTex Medical; 2013.
10. Package Insert -TheraSphere® Yttrium-90 Glass Microspheres – Rev. 14. Biocompatibles UK Ltd, a BTG International group company.
11. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. Therapy, Oncology and Dosimetry Committees. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1393-1406.
12. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13-23.
13. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013;57:1078-1087.
14. Poyanli A. Radioembolization: angiographic techniques, difficult cases *Nucl Med Semin* 2019;5:117-121.
15. Louie JD, Kothary N, Kuo WT, et al. Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:606-613.
16. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-1278.
17. Borggreve AS, Landman AJEMC, Vissers CMJ, et al. Radioembolization: is prophylactic embolization of hepaticoenteric arteries necessary? A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:696-704.
18. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:571-592.
19. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:911-935.
20. Kallini JR, Gabr A, Kulik L, Salem R, Lewandowski RJ. The utility of unilobar technetium-99m macroaggregated albumin to predict pulmonary toxicity in bilobar hepatocellular carcinoma prior to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1453-1456.
21. Sabet A, Ahmadzadehfar H, Muckle M, et al. Significance of oral administration of sodium perchlorate in planning liver-directed radioembolization. *J Nucl Med* 2011;52:1063-1607.
22. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 2009;50:477-484.

23. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in ^{90}Y microsphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med* 2006;47:1209-1211.
24. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, et al. Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-1036.
25. Salem R, Padia SA, Lam M, et al. Clinical and dosimetric considerations for ^{90}Y : recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1695-1704. doi: 10.1007/s00259-019-04340-5. Epub 2019 May 16.
26. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:163-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.062. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20421150.
27. Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Sirtex Medical Limited, Australia. Available from: http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/TRN-US-0320for20 US1.pdf
28. Bozkurt MF. Radioembolization: personalized treatment and protection from side effects. *Nucl Med Sem* 2019;5:122-130.
29. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol* 2014;4:210. Published 2014 Aug 19.
30. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with ^{90}Y -loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:559-575.
31. Palard X, Edeline J, Rolland Y, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:392-401.
32. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:401-407.
33. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, et al. hepatotoxic dose thresholds by positron-emission tomography after yttrium-90 radioembolization of liver tumors: a prospective single-arm observational study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1363-1372. doi: 10.1007/s00270-018-1949-5. Epub 2018 Apr 12.
34. Garin E, Rolland Y, Edeline J, et al. Personalized dosimetry with intensification using ^{90}Y -loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med* 2015;56:339-346.
35. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, et al. Hepatocellular carcinoma tumor dose response after ^{90}Y -radioembolization with glass microspheres using ^{90}Y -spect/ct-based voxel dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:451-461.
36. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Quart J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:168-197.
37. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with ^{90}Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1718-1738.
38. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology* 2017;66:969-982. doi: 10.1002/hep.29207. Epub 2017 Jul 27.
39. Haste P, Tann M, Persohn S, et al. Correlation of technetium- $^{99\text{m}}$ macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission ct and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:722-730.e1.
40. Balagopal A, Kappadath SC. Characterization of ^{90}Y -SPECT/CT self-calibration approaches on the quantification of voxel-level absorbed doses following ^{90}Y -microsphere selective internal radiation therapy. *Med Phys* 2018;45:875-883.
41. Yakupoglu A. Assessment of radioembolization treatment response: standardization, tips & tricks. *Nucl Med Semin* 2019;5:131-138.
42. Atassi b, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following ^{90}Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics* 2008;28:81-99.



Ağrı Palyasyonunda Radyonüklit Tedavi

Radionuclide Treatment in Pain Palliation

Umut Elboğa¹, Nalan Alan Selçuk²

¹Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İleri evre kanserli hastalarda iskelet sistemi en yaygın metastaz bölgesidir. Kemik metastazı olan olgularda ağrı önemli bir sağlık sorunudur. İleri evre kanserli hastalarda kemik metastazına bağlı kemik ağrısını tedavi etmek için kemiğe özgül birikim gösteren radyonüklitler ile tedavi seçilmiş kanserli hasta gruplarında kullanılabilir. Bu derlemede Stronsiyum-89, Samaryum-153 leksidronam, Renyum-186-HEDP, Renyum-188-HEDP, Holmiyum-166 fosfor-32 sodyum fosfat, Lutesyum-177 etilen diamin tetrametilen fosfonik asit gibi β yayıcı radyonüklitler ve α yayıcı Radium-223 kullanarak kemik metastazlarının radyonüklit tedavisi için aday hasta gruplarının özellikleri, radyonüklit tedavilerin nasıl yapıldığı ve sonrasında tedavi yanıtları ile yan etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklit tedavi, kemik metastazları, β yayıcı radyonüklitler, α yayıcı radyonüklit

Abstract

Skeletal system is the most common metastasis site in patients with advanced cancer. Pain is an important health problem in patients with bone metastasis. Bone seeking radionuclides to treat bone pain due to bone metastasis in patients with advanced stage cancer can be used in selected group of cancer patients. In this review, evaluating patients who might be candidates for radionuclide treatment of bone metastases using β -emitting radionuclides such as Strontium-89, Samarium-153 lexicidronam, Rhenium-186-HEDP, Rhenium-188-HEDP, Holmium-166, Phosphor-32 sodium phosphate, Lutetium-177 ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid and α -emitting Radium-223, performing the treatments; and understanding and evaluating the treatment outcome and side effects.

Keywords: Radionuclide therapy, bone metastases, β -emitting radionuclides, α -emitting radionuclide

Giriş

Metastatik kemik hastalığı, ileri evre kanserlerde yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Metastatik kemik hastalığının %80'i meme, prostat ve akciğer kanserleri ile birliktedir (1). Kemik metastazı olan hastalarda ağrı en önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Metastatik hastaların %90'ında kansere bağlı ağrı bildirilmiştir ve bunların çoğunda kemik ağrısı görülmektedir (2,3). Omurga, pelvis ve kaburgalar en sık metastaz bölgeleridir. Kemik metastazlarının %80'den fazlası aksiyel iskelet sisteminde yer alır (4).

Kansere bağlı kemik ağrısının tedavisinde non-steroid analjeziklerden opioidlere dek uzanan geniş analjezik ilaç seçenekleri söz konusudur. Analjezik ilaç tedavisi sıklıkla radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, hormon

tedavisi, bifosfonatlar ve radyonüklit tedavi ile kombine edilebilir. Bu derlemede bahsedeceğimiz Stronsiyum-89 (Sr-89), Samaryum-153 (Sm-153), Renyum-186 (Re-186), Renyum-188 (Re-188), Holmiyum-166 (Ho-166) Fosfor-32 (P-32), lutesyum-177 (Lu-177) gibi β ışını yayıcı radyonüklitler ve α yayıcı radyum-223 (Ra-223) ile metastatik kemik ağrısı tedavisinin en önemli avantajları şunlardır: Birden fazla hastalık bölgesine ulaşılabilen, uygulanması kolay, tekrarlanabilirliği ve diğer tedavilerle eşzamanlı olarak entegre edilebilmesi mümkün tedavi seçeneğidir. α ışını yayan radyonüklitlerle yapılan tedavilerde (örneğin Ra-223) ise metastaza bağlı ağrıyı tedavi etmenin yanı sıra aynı zamanda hastanın yaşam süresinin uzadığı da gösterilmiştir (5). Ra-223, β ışını yayıcılardan farklı fiziksel ve klinik özelliklere sahip α ışını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Umut Elboğa, Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

E-posta: umutelboga@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3650-8258

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yayıcı bir radyonüklittir. Ra-223 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (mKDPK), bilinen visseral organ metastazı olmayan hastalarda semptomatik kemik metastazları için endikedir (6). Bu derlemede ağrı palyasyonunda kullanılan eski radyonüklit tedavilerin tedavi sonuçları ve yan etki profillerinin yanısıra yeni uygulanan radyonüklit tedaviler de literatür bilgileri ışığında değerlendirilecektir. Bu derlemede kaynak olarak başta 2018 yılında güncellenen Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin β ışını yayıcılarla kemik metastazlarının radyonüklit tedavisi rehberi olmak üzere 1993-2019 yılları arasında yayınlanmış Sr-89, Sm-153, Re-186, Re-188, Ho-166, P-32, Lu-177 ve Ra-223 ile radyonüklit tedavide özellikle ağrı yanıtı, analjezik ihtiyacı, yan etkiler ve yaşam sürelerinin değerlendirildiği makaleler incelendi.

Etki Mekanizması

Metastatik kemik hastalığı için kullanılan radyonüklitlerle yapılan tedavilerde osteoblastik aktivite artışı gözlenen metastatik tümoral odaklar olması gereklidir. Bu durumda radyonüklitin metastaz odaklarında selektif ve uzamış tutulumu sözkonusu olabilmekte ve etkinlik bu şekilde elde edilmektedir. Radyonüklit tedavilerin tam olarak etki mekanizması açıklanamamakla birlikte öne sürülen bir takım hipotezler mevcuttur. Normal kemik dokusu ile kemik tümörü arasındaki yüzeyde bulunan enflamatuvar hücrelerce üretilen ağrı mediyatörlerinin (örneğin histamin, prostaglandin E, interlökin, lökotrienler veya P maddesi) radyonüklit tedavi sonrası düşüş gösterdiği ileri sürülen hipotezlerden biri, radyasyonun etkisi ile ağrıdan sorumlu olabilecek mekanik faktörlerden periosteal şişmede azalma sağlanabildiği de ileri sürülen hipotezlerden bir diğeridir (7). Kemik metastazları osteoblastların hareketi nedeniyle skleroz veya sklerotik metastazlar olarak gözlenebilir, iskelet sisteminde osteoblastların hareketi fokal olarak artmış metabolik aktivite reaksiyonu yaratır, kemik sintigrafisinde bu durum artmış tutulum olarak tanımlanır. Osteoklastların hareketinin neden olduğu kemik yıkımı alanları osteolitik kemik metastazları olarak gözlenebilir. Miks tarz denilen osteoblastik ve osteolitik metastazın birlikteliği de birçok lezyonda yaygındır (8).

Klinik Endikasyonlar

- Son 8 hafta içerisinde çekilmiş tüm vücut kemik sintigrafisi ile yoğun tutulum gösteren osteoblastik metastaz odaklarının ağrı palyasyonu,

- Tüm vücut kemik sintigrafisinde osteoblastik yanıtı olan ve ağrılı seyreden primer kemik tümörlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu endikasyon henüz onaylanmamıştır.

- α ışını yayıcı Ra-223 ile semptomatik kemik metastazı tedavisi ise bilinen metastatik visseral hastalığı olmayan mKDPK hastalarında endikedir. Ra-223, bu endikasyonun hedeflendiği ilk α tedavisidir ve yeni bir tedavi seçeneği sunar. Bu endikasyonda α yayıcıların hem genel sağkalıma hem de iskelete bağlı semptomatik olayın geç ortaya çıkması açısından önemli bir fayda sunduğuna dair prospektif randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş kanıt mevcuttur (6).

Kontraendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar hamilelik ve emzirmedir. Rölatif kontrendikasyon ise azalmış kemik iliği rezervidir. Önceden sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi (eksternal beam radyasyon tedavisi) alan veya kemiğin ileri yaygın metastatik infiltrasyonu ile riskli kemik iliği rezervi olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni gibi risklere yönelik klinik risk-fayda değerlendirmesi yapılır ve sonrasında tedavi verilebilir. Bu hastalarda yakın izlem gerekir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisinde superscan görünümü, kemik iliği tutulumunun önemli bir göstergesidir ve olası yan etkiler nedeniyle bu durumda radyonüklit tedaviler kontrendikedir. Belli sınırlar içinde nispeten düşük kan hücresi sayımları miyelotoksisite riski nedeniyle radyonüklit tedavisi için rölatif kontraendikasyon kabul edilebilir. Bununla birlikte kesin alt sınır literatürde iyi tanımlanmamıştır ve granülosit koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı limiti daha da azaltabilir. Rutin olarak, aşağıdaki değerler uygulanabilir (9,10,11,12).

1. Hemoglobin <9 g/L,
2. Toplam beyaz kan hücre sayısı <3,5×10⁹/L
3. Trombosit sayısı <100×10⁹/L. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) tedavisinden sonra ciddi trombositopeni riski olabileceğinden, subklinik DIC olan hastaları belirlemek için pıhtılaşma faktörlerine yönelik testler çalışılmalıdır (13).

Kemik iliği tutulumunun varlığı, kan değerlerinin belirtilen sınırlar içinde kalması ve miyelotoksisitenin beklenen eşiği geçmemesi durumunda bir kontrendikasyon oluşturmaz. Kan hücre sayımları, kemik ağrısı palyasyon tedavisi yapılmadan önce stabil olmalıdır. Düşük kan hücresi sayımları nedeniyle tedavinin uygulanmasında herhangi bir şüphe veya gecikme olursa, tedaviden hemen önce kan hücre

sayımlarının tekrarlanması kan tablosunda oluşabilecek hızlı bir bozulmayı öngörmek için gereklidir.

Kötü böbrek fonksiyonu varlığı durumunda kemik ağrısı palyasyon tedavisinde kullanılan β yayıcı radyofarmasötiklerin plazma klirensi azalır ve daha yüksek bir tüm vücut dozu ve daha yüksek miyelotoksikite riski ile karşı karşıya kalınır. Bu nedenle, ciddi şekilde böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalarda, yani kreatinin >180 $\mu\text{mol/L}$ ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 mL/dakika ise hasta radyonüklit tedavi programından çıkarılmalıdır. GFR <50 mL/dk ise doz %50 azaltılmalı. Ek olarak nörojenik ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırıklar, üçten az bölgeye sınırlı kemik lezyonları, asemptomatik kemik metastazları kontraendikasyonlar arasında yer alır (14).

Yaşam Beklentisi

Palyatif etkinin başlangıcındaki gecikmeyi (birkaç gün ila 4 hafta) göz önünde bulundurarak, radyonüklit tedavinin nispeten uzun bir yaşam beklentisi olan ve metastatik kemik hastalığının erken evrelerindeki hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Yaşam beklentisi tercihen 3 aydan daha uzun olmalıdır (12).

Radyonüklit Tedavinin Etkinliği

1. Ağrı Kontrolü

Osteoblastik veya miks paternli (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazlı hastalarda β ışını yayıcı radyonüklitler ile palyatif kemik ağrısı tedavisinin yararlı etkisini destekleyen klinik kanıtlar mevcuttur. Klinik çalışmalarda yayınlanan verilerin gözden geçirilmesi ile hastaların yaklaşık %50-90'ında ağrı cevabının oluştuğu, hatta %12 ila 33'lük bir hasta grubunda tam ağrı cevabının bile sağlanabileceği gösterilmektedir (9,15-36). Dokuz randomize klinik çalışma, 13 klinik çalışma ve 35 gözlemsel çalışmayı kapsayan sistemik bir metaanalizde çalışmaların çoğu kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarını değerlendiriyor (37). Bu meta analize göre Sm-153, Lu-177 veya Sr-89 ile tek bir radyonüklit tedavi sonrası hastaların %70'inde ağrının azaltılmasının sağlandığına dair kanıtlar mevcut, diğer ağrı tedavileri ile kombinasyon yapılması ise biraz daha etkili; ağrının azalması bu durumda %74 oranında gerçekleşmiştir. Bu metaanalize göre prostat kanseri olan hastalarda ağrı azalması %70, meme kanseri olan hastalarda %79'lardaydı. Bu sonuçlar temel olarak iki farklı meta analiz ile de doğrulanmıştır (38,39). Finlay ve ark. (12) sistematik derlemelerinde β yayıcı radyonüklit tedavilerin etkinliğini şu şekilde belirtiyorlar: Hastaların

%32'sinde (%8-77) tam semptomatik yanıtın gösterildiği, hastaların %44'ünde kısmi yanıtın gösterildiği, %25'inde (%14-52) ise ağrı palyasyonunun sağlanmadığı belirtilmektedir. Radyonüklit tedavi sonrası analjezik kullanımının %71-81 oranında azaldığı anlaşılmaktadır. Radyonüklit tedavinin analjezik etkileri tedavi başlangıcından 4-28 gün sonra gözlenmişti ve tedavi yanıt süresi 15 aya kadar uzayabilmişti. Christensen ve Petersen (40) çalışmalarında kemik metastazlı meme kanseri hastalarında β yayıcı radyonüklit tedavinin etkinliğine dair güvenilir kanıtın mevcut olduğunu bildirmişlerdi. Bu çalışmalar ışığında β ışını yayıcı radyonüklit tedavi, osteoblastik veya karışık paternli (osteoblastik/osteoklastik) ağrılı kemik metastazları olan hastalarda palyatif tedavi olarak önerilebilir. Ek olarak bir α yayıcı radyonüklit olan Ra-223 ile kemik metastazı olan mKDPK hastalarında yapılan ve 4 farklı doz düzeyi uygulanan (5 kBq/kg, 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 100 kBq/kg) bir faz 2 çalışmasında ikinci haftada her dozda analjezik yanıt görülmekle birlikte sadece en yüksek dozda ALP düzeyinde düşüşe eşlik eden anti-tümör etkiler izlenmiştir (41).

2. Yaşam Kalitesi

Birkaç çalışma, ağrılı kemik metastazları için β yayıcı radyonüklit tedaviden sonra yaşam kalitesinin arttığını göstermiştir (32,42,43). Radyonüklit tedavi osteoblastik veya karışık (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazları olan hastalarda yaşam kalitesini artırmak için tavsiye edilebilir.

3. Sağkalım

Sr-89, Sm-153, P-32 veya Lu-177 gibi β yayıcı radyonüklitlerle tedaviden sonra sağkalım yararlarını araştıran hiçbir çalışma yoktur. Bununla birlikte, prostat kanserinde yapılan bir faz 2 çalışmasında, Sr-89'a kemoterapi (doksorubisin) eklendiğinde (27,7 aya karşı 16,8 ay) bir sağkalım yararı görülmüştür (44). Diğer yandan, Ra-223 ile yapılan çalışmalarda mKDPK'li visseral yayılım olmaksızın kemik metastazı olan hastalarda genel sağkalımı 3,6 ay artırdığı, ilk iskelet ilişkili olayın 5,8 ay geciktirdiği gösterilmiş ve ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışmasında ölüm riskinin %30 azaldığı tespit edilmiştir (5,41). Diğer terapotik radyonüklitlerin genel sağkalımı artırdığına dair faz 3 çalışması ile klinik kanıt yoktur.

Yan Etkiler

"Flare" fenomeni ağrı semptomlarında artışı ifade eder. Genellikle tedavinin başlatılmasından 72 saat sonra

ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Hastaların çoğunda hafif ve sınırlıdır, genellikle standart analjeziklere yanıt verir. Genel olarak, "flare" fenomeni iyi bir klinik yanıtla ilişkilidir (12,45,46). Servikodorsal spinal metastazların varlığı, spinal kord kompresyonu riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Bu durumda profilaktik kortikosteroidler düşünülebilir ve tedavi öncesi spinal MRG ve/veya nörolojik konsültasyon önerilir.

Miyelosupresyonun bir sonucu olarak periferik kanda trombosit ve lökosit sayısındaki azalmalar sıklıkla gözlenir. Grade 3 veya 4 toksisitesinin ortaya çıkması, hastanın önceden myelosupresif tedavi alıp almadığına ve kemik iliği rezervine bağlıdır. Hematolojik toksite genellikle 3 ay içinde tamamen iyileşme ile geçici olarak gözlenebilir. Periyodik hematolojik izleme, tedaviden sonra 6. haftaya kadar (Sm-153 ve Lu-177 için) yüksek riskli hastalarda anlamlı miyelosupresyonun önlenmesi için yararlı olabilir. Sr-89 ve P-32 ile tedaviden sonra, uzamış miyelosupresif toksite (12-16 hafta) nedeniyle daha uzun takip gereklidir (47). Kısa etki menzili sayesinde hedef dışı dokulardaki toksisitesi az olan Ra-223'ün, yapılan bir faz 3 çalışmasında karşılaştırmalı gruplarda hematolojik yan etki sıklığı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (5).

Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radyofarmasötikler ve Özellikleri:

Fosfor-32-ortofosfat

P-32 kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan ilk radyoizotoptur (48). Yarı ömrü 14,3 gün, ortalama enerjisi 1,71 MeV'dir ve dokuda maksimum ilerleme mesafesi 8 mm'dir. P32-ortofosfat, oral veya intravenöz olarak tek doz şeklinde 185-444 MBq veya birden fazla doz şeklinde 888 MBq'e kadar uygulanabilir. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i kemik matriksinde hidroksiapatit kristallerinde tutulur. Ağrı palyasyonu tipik olarak 14 gün içinde başlar, 2 gün-4 hafta arasında başlayabilir. Etki süresi ortalama 5,1±2,6 aya tekrarlayan dozlarla en uzun gösterilen etki süresi 16,8±9,4 ay olarak bildirilmiştir. Diğer radyofarmasötiklere göre en yüksek toksite oranları P-32'de görüldüğü için günümüzde nadiren ağrı palyasyonunda kullanılır (49).

Stronsiyum-89

Sr-89, bir kalsiyum analogudur. Yarılanma ömrü 50,5 gün olup maksimum β enerjisi 1,49 MeV ola Sr-89'un terapötik dozu 148 MBq (4 mCi) veya 1,48 MBq/kg'dır (40 mCi/kg). İntravenöz uygulandıktan sonra %30-35'i 10-14 güne kadar kemik matriksteki hidroksiapatit

kristallerine bağlanır ve %20'si 3 aya kadar kalır. Geri kalan radyofarmasötik böbreklerle (%80) ve fekal yolla (%20) atılır. Biyolojik yarı ömrü 4-5 gündür (50,51,52). Tedavi yanıtı %60-90 oranında görülür (53). Etkisi 4-28 gün arasında başlar ve ortalama 3-6 ay, maksimum 15 aya kadar sürer. Tedaviye yanıt veren hastalarda tekrarlayan tedavi gerekirse 3 aylık aralıklara uygulanabilir. Ağrının tamamen geçmesi ve miyelosüpresyon etkisi doz ile ilişkili bulunmuştur (47,54). En yaygın yan etkisi hematolojik toksisitedir. Hastaların bir kısmında beyaz küre sayısında %11-65, platelet sayısında %29 azalma olur. Eritrosit sayısında belirgin değişiklik görülmez. Lökopeni ve trombositopeni tedavi sonrası 5-8 haftada oluşur ve 10-16. haftada düzelir (12).

Renyum-186 HEDP ve Renyum-188 HEDP

Re-186, hem β (1,07 MeV) hem de %9 oranında γ (137 keV) ışıması yapar. Dolayısıyla gama kamerada görüntülenmeye uygundur (55). Yarı ömrü 3,8 gündür. Re-186 HEDP (Re186-etidronat) intravenöz olarak uygulandıktan 72 saat sonra %70'i üriner yol ile atılır. Enjeksiyon sonrası ağrı palyasyonu etkisi 1-3 hafta arasında başlar ve 5-12 hafta sürer. Yapılan bir çalışmada 1221 MBq (33 mCi) tedavi dozu uygulanan 20 prostat kanseri hastasında %80 tedavi yanıtı ile sadece orta seviyede ve geçici kemik iliği toksisitesi görülmüştür. Bir başka çalışmada 1110-2590 MBq (30-70 mCi) dozlarında uygulandığında tedaviye yanıt oranı %55-80 bildirilmiştir (56,57).

Re-188'in yarı ömrü 16,9 saattir. Maksimum β enerjisi 212 MeV ve %15 oranında γ ışımasının maksimum enerjisi 155 keV'dir, gama kamerada görüntülenmeye uygundur. Tedavi etkinliği ve yan etkileri Re-186 ile benzerdir (58).

Samaryum-153 EDTMP

Sm-153'ün yarı ömrü 1,9 gündür. Maksimum β enerjisi 0,810 MeV'dir ve %28 oranında oluşturduğu 103 keV'lik γ ışını ile gama kamerada görüntülenebilir. Birlikte en yaygın kullanıldığı bileşik EDTMP'dir. Enjekte edilen radyofarmasötüğün %50-65'i kemikte metastatik lezyon alanlarında kemi-absorbsiyona uğrar ve normal kemik dokusunun 5 katı tutulum olur. Uygulamadan 8 saat sonra üriner yol ile tamamına yakını atılır. Önerilen uygulama dozu 37 MBq/kg'dır. Tedavi sonrası 1 hafta içinde hastaların %60-85'inde ağrı palyasyonu sağlanır. Yaklaşık 2-17 hafta sürer. En yaygın yan etkisi geçici miyelosüpresyondur (45). Ardışık tedavi uygulamada düşük doz uygulamasından sonra trombositopeni ve lenfopeni, yüksek doz sonrasında nötropeni ve

enfeksiyöz komplikasyonlar bildirilmiştir (59). Grade 4 toksisite nadiren bildirilmiştir.

Holmiyum-166

Ho-166, yarı ömrü 1,12 gün, maksimum β ışını enerjisi 1,87 MeV, doku penetrasyonu kemikte 3,8 mm olan bir ajandır. Ayrıca 81 keV γ enerjisi ile gama kamerada görüntülenebilir (60). Ho-166, 1,2-propilen di-amino tetra metil-1-enefosfonik asit gibi fosfonat grubu bileşiklerle bağlanarak kullanılır ve Sm-153 EDTMP'ye benzer şekilde kemiklerde tutulur, vücutta benzer dağılım gösterir (61). Enjeksiyon sonrası serbest kalan kısmı üriner yol ile hızlıca temizlenir. Doku penetrasyon mesafesinin fazla olması nedeniyle Sm-153 EDTMP'ye kıyasla daha yüksek oranda kemik iliği supresyonu yapar. Uygulanan dozun %19-39'u kemiklerde tutulur (62). Bir diğer bileşik Ho-166-1,2-propylene di-amino tetranin (metilen-1-fosfonik asit) avantajı ise neredeyse hiç böbrek, karaciğer ve dalak birikiminin olmamasıdır (63).

Ağrı Palyasyonunda β Yayıcı Yeni Radyonüklit: Lu-177 EDTMP Tedavisi

Lu-177 orta enerjili β -radyasyonu oluşturan radyonüklitlerden olmaya beraber malign tümörlerin selektif yıkımında başarılıdır. Yarılanma ömrü 6,73 gün olan Lu-177'nin orta düzeyli β -enerjisinin yanısıra (497 keV: %78,6; 384 keV: %9,1; 176 keV %12,2) düşük enerjili iki gama emisyonu da (208 keV: %11; 113 keV: %6,6) bulunmaktadır. Bu gama emisyonu aracılığıyla radyonüklit bileşiğin vücuttaki dağılımı sintigrafi ile takip edilebilir. Avantajlı bozunum spektrumu sayesinde Lu-177, hem tedavi hem de tanı amaçlı kullanılabilen radyonüklitlere örnek teşkil etmektedir (64). Lu-177'nin diğer β emisyonu yapan radyonüklitlerden farklı olarak Orta düzey enerji oluşturması düşük yan etki potansiyeli açısından ön plana çıkmaktadır.

Radyonüklitler ile kararlı kompleksler oluşturduğundan fosfonat bazlı bir ajan olan etilen diamin tetrametilen fosfonik asid (EDTMP), ağrılı kemik metastazı olan hastaların internal radyoterapisinde ligand olarak kullanılabilir. EDTMP ile oluşturulan komplekslerin biyodistribüsyon çalışmalarında kemik dokuya yüksek oranda geçebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında EDTMP'nin osteoblastik kemik metastazlarına da yüksek afinitesi mevcuttur (65). Lu-177 EDTMP kompleksinin bütün hastalarda izlenen iyi kemik retansiyonunun yanında IV enjeksiyonu takiben 4. saat itibarıyla kemik dışı dokularda aktivite tutulumu

saptanmamış olup radyofarmasötüğün çoğunluğunun renal yolla elimine edildiği ortaya konulmuştur (65).

Yuan ve ark. (66) kemik metastazı olan meme kanseri ve mKDPK olan 16 hasta ile yürüttüğü faz 2 çalışmasında tedavi yanıtı vizüel ağrı skorlaması (VAS), Karnofsky indeksi ve analjezik kullanım skorlaması ile değerlendirilmiş olup hastaların 8'i meme kanseri 8'i ise prostat kanseri olan hastalardan oluşmaktadır. Hastalar, düşük doz grubu ve yüksek doz grubu olarak sekizer kişilik gruplara ayrılmış sırasıyla ortalama 1290 MBq ve 2626,4 MBq dozlarında tedavi almışlardır. Hastalar tedavi sonrası 2., 4., 6., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş olup her iki grupta da ağrı yanıtı alınmış ve yaşam kalitesinde artış izlenmiştir. İkinci haftada hastaların %91'inde ağrı yanıtı alınmaya başlanmış ve 6. haftada tüm hastaların %62,5'inde tam ağrı yanıtı gözlenmiştir. Doza göre yapılan değerlendirmede 1290 MBq sabit doz ile tedavi edilen 1. grubun %55'inde; 2626,4 MBq sabit doz ile tedavi edilen 2. grubun %80'inde komplet ağrı yanıtı gözlenmiştir. Analjezik kullanan 5 hastadan dördü 4. hafta itibarı ile analjezik kullanmayı bırakmış bir hasta da 2-12 haftalar arasında kullanılan analjezik dozunda düşüş tespit edilmiştir. Altıncı haftanın sonunda her iki grupta da ağrı yanıtı izlenmesine karşın iki grup arasında bazal ağrı skorlarına göre doza bağlı anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Karnofsky skorlarında her iki grupta da olumlu yanıt alınmış ağrı yanıtına paralellik gözlenmiştir. Kemik iliği depresyonu bağlamında 2. hafta itibarıyla hasta gruplarında hemoglobin, platelet ve lökosit sayımlarında düşüş izlenmiş 4-8 haftalar arasında maksimum seviyeye ulaşmış ve 12. haftada tekrardan düzeldiği izlenmiştir. Bununla birlikte kan sayımında her iki doz grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Lu-177-EDTMP tedavisinin kemik metastazı olan meme kanseri ve KDPK hastaları üzerine palyatif etkisi ortaya konulan çalışmada bu etkinin 3 aydan daha fazla sebat ettiği belirtilmiştir. Öte yandan Lu-177 EDTMP'ye ilişkin yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları günümüzde halen yeterli düzeye erişememiştir. Bunun yanı sıra Lu-177 EDTMP, tedavi veren kurumlar tarafından majistral olarak sentezlenmektedir. Dolayısıyla üretim süreci iyi üretim uygulamaları (GMP) sistemi kapsamı dışında gerçekleşmekte olup kalite kontrol ve radyoliz verileri tamamlanmış değildir.

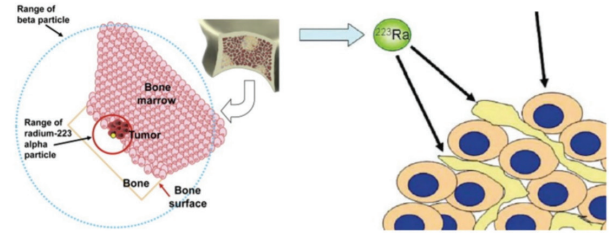
Ağrı Palyasyonunda α Yayıcı Yeni Radyonüklit: Ra-223 Diklorid

Farklı bozunum karakteristiği ile ön plana çıkan Ra-223, kemik metastazı olan KDPK hastalarında aktif kemik

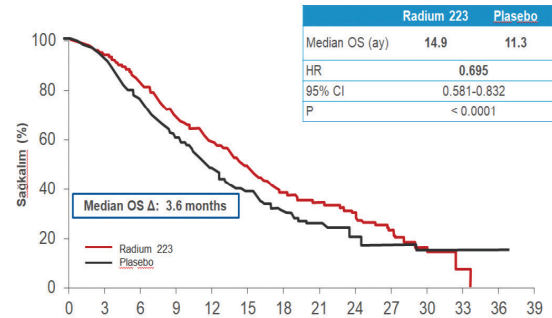
turnover alanlarına α partikül radyasyonu aracılığı ile etki gösteren bir kalsiyum mimetiktir (Şekil 1). Kalsiyum-mimetik özelliği sayesinde kemik mineral dokusu ile kompleks oluşturur ve %25'i kemik metabolizmasına paralel olarak iskelet sisteminde tutulur (67). Ra-223 özellikle osteoblastların mikro çevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Yarılanma ömrü 11,4 gün ve bir α yayıcı izotop olan Ra-223 ($\alpha = 5850$ keV) oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/ μ m) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır (68). α partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermez. Tedavi dozlarında enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık olarak %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır. Yirmi dört saat sonrasında enjekte edilen miktarın %1'inden azı kanda bulunmaktadır (67). Yapılan dozimetrik çalışmalarda, terapötik doz (70 kg'lık bir hasta için 50 kBq/kg'dan 6 siklus Ra-223 enjeksiyon) sonrasında en yüksek doza kemik endosteumu (16 Gy) maruz kalırken kemik iliğinin maruz kaldığı doz değeri 1,6 Gy olarak bulunmuştur (69). Ra-223'ün radyobiolojik etkileri esas olarak α partikülleri ile tümör hücresinin DNA'sında çift sarmal kırıklarına yol açarak onarılamayacak hasarlar meydana getirmesidir. Yüksek LET sayesinde, α partikülleri dezenteasyon alanında yoğun iyonizasyona yol açıp oksijen konsantrasyonundan bağımsız sitotoksik etki yaratır (70).

Ra-223, bir prospektif, uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo grubu ile karşılaştırmalı faz 3 çalışması olan ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarına dayanarak, semptomatik mCRPC ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır (5). Bu çalışmada mCRPC'li ve kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinliği ve güvenilirliğinin plasebo grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 921 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 614'üne 4 hafta arayla 50 kBq/kg'dan 6 enjeksiyon şeklinde Ra-223 diklorid, 307'sine de plasebo olarak NaCl verilerek en iyi bakım şartları sağlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım, ikincil sonlanım noktası ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmada sadece dozetaksel kullanımı sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalar dahil edilmiş olup visceral organ metastazı olan hastalar çalışma dışı

birakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşın 11,3 ay; HR: 0,7, %95 CI) (Şekil 2). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (15,6 aya karşın 9,8 ay; HR: 0,66, %95 CI) (Şekil 3). Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıya palyatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve ishal olmuştur. ALSYMPCA çalışmasının temel limitasyonu Ra-223 tedavisi öncesinde veya eş zamanlı olarak, hastaların abiraterone ve enzalutamid gibi yeni anti hormonal tedavi ajanları ile tedavi edilmemesidir. Diğer bir tek kollu faz-3b çalışmasında ise hastalara eş zamanlı yeni anti-tümör ilaçlar ve hastaların yaklaşık %60'ına öncesinde dozetaksel tedavisi uygulanmıştır. ALSYMPCA çalışmasındaki benzer aktivite miktarlarında Ra-223 4 hafta aralıklarla 6 enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları genel sağkalım süresi 16 ay ile ALSYMPCA'ya

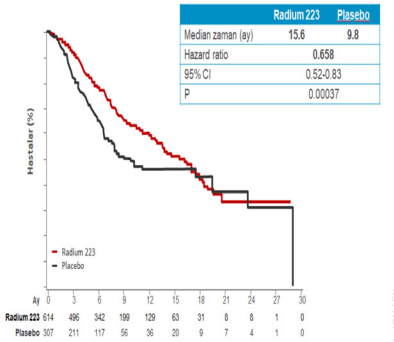


Şekil 1. Radyum-223 periyodik cetvelde kalsiyum ile aynı grupta yer alır ve benzer yapısı ile kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır



Şekil 2. ALSYMPCA-Plaseboya göre Radyum-223'ün genel sağkalım üstünlüğü

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer



Şekil 3. ALSYMPCA-Radyum-223'ün semptomatik iskelet ile ilişkili olaya kadar geçen sürede plaseboya üstünlüğü

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer

benzer bulunmuştur. Genel sağkalım süresi eş zamanlı anti-androjen tedavisi alan grupta anti-androjen tedavisi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (71). Önceden doksetaksel kullanmış olan veya olmayan mKDPK ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinlik ve güvenliliği ile ilgili diğer bir alt grup analiz çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım doksetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'ün öncesinde doksetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir (72). Aynı çalışmada semptomatik kemik metastazlı mKDPK'li hastalarda, öncesinde doksetaksel kullananlarda Ra-223'ün, iskelet ile ilişkili semptomatik olayların gelişimini uzattığı bildirilmektedir. Literatürde ALSYMPCA alt grubu altında yapılan iki çalışmada Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas hastaların yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (71,72,73). Hoskin ve ark. (72) mKDPK'li ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda öncesinde doksetaksel kullanımından bağımsız olarak Ra-223'ün genel sağkalımı uzattığını ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Nilsson ve ark. (73) Ra-223'ün hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesindeki düşüşün daha yavaşladığını göstermişlerdir. Günümüzde visceral organ metastazlı hastalarda Ra-223 endikasyonu bulunmamaktadır. Benzer sonuçlar kemik metastazlı ve bilinen organ metastazı olmayan radyum öncesinde doksetaksel tedavisi alan hastalarda da bulunmuştur (68). Literatürde doksetaksel tedavisini takiben verilen Ra-223'ün etkinliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sartor ve ark. (74) abiraterone ve enzalutamide ile uygulanan eş zamanlı tedavinin Ra-223

ile birlikte güvenli bir şekilde kombine edilebileceğini göstermişler ve güvenlik profillerini eş zamanlı uygulanan ve uygulanmayan hastalarda benzer bulmuşlardır. Ve yine aynı çalışmada grade 2-4 yan etki görülme olasılığını eş zamanlı uygulanan hastalarda %40, uygulanmayan hastalarda %38 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak, Ra-223 mCRPC için FDA onayı almış 6 ilaçtan biridir. Günümüzde Ra-223 tedavisi visceral organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metastazlara bağlı yoğun kemik ağrı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Ra-223'ün endikasyonlarını genişletecektir. Ra-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz ve hastalar rutin günlük yaşamını sürdürebilmektedir.

Kaynaklar

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-66.
2. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.
3. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.
4. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
6. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM Guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;45:824-845.
7. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med* 2000;41:688-691.
8. Edwards GK, Santoro J, Taylor AJR. Use of bone scintigraphy to select patients with multiple myeloma for treatment with strontium-89. *J Nucl Med* 1994;35:1992-1993.
9. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993;34:1839-1844.

10. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW, Singh A. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med* 1992;33:1451-1458.
11. De Klerk JM, Zonnenberg BA, Blijham GH, et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical re-186-HEDP. *Anticancer Res* 1997;17:1773-1377.
12. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
13. Taylor Jr AJ. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med* 1994;35:2054.
14. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846-859.
15. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-1581.
16. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med* 1999;26:2-7.
17. Dolezal J. Systemic radionuclide therapy with samarium-153-EDTMP for painful bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000;3:161-163.
18. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL, Zhu M. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Med Princ Pract* 2003;12:97-101.
19. Sapienza MT, Ono CR, Guimarães MI, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59:321-328.
20. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J* 2004;122:208-212.
21. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-945.
22. Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer* 2006;43:86-92.
23. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregini E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007;15:339-342.
24. Olea E, Gil MC, Tomicic M, et al. Nationally produced 153SmEDTMP in the palliative treatment of metastatic bone cancer pain. *Rev Med Chil* 1996;124:805-812.
25. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846-859.
26. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27:954-958.
27. Kraeber-Bodéré F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1487-1493.
28. Turner SL, Gruenewald S, Spry N, Gebiski V. Metastron users group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2001;84:297-302.
29. Zorga P, Birkenfeld B. Strontium-89 in palliative treatment of painful bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:369-373.
30. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:788-798.
31. Ashayeri E, Omogbehin A, Sridhar R, Shankar RA. Strontium 89 in the treatment of pain due to diffuse osseous metastases: a university hospital experience. *J Natl Med Assoc* 2002;94:706-711.
32. Baczyk M, Milecki P, Baczyk E, Sowinski J. The effectiveness of strontium 89 in palliative therapy of painful prostate cancer bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:364-368.
33. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-526.
34. Gunawardana DH, Lichtenstein M, Better N, Rosenthal M. Results of strontium-89 therapy in patients with prostate cancer resistant to chemotherapy. *Clin Nucl Med* 2004;29:81-85.
35. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007;28:623-630.
36. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2014;19:739-743.
37. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:538-543.

38. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003347.
39. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis - a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75:258-270.
40. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:164-171.
41. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678-686.
42. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:805-813.
43. Kurosaka S, Satoh T, Chow E, et al. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med* 2012;26:485-491.
44. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-341.
45. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-1591.
46. Paszkowski AL, Hewitt DJ, Taylor AJR. Disseminated intravascular coagulation in a patient treated with strontium-89 for metastatic carcinoma of the prostate. *Clin Nucl Med* 1999;24:852-854.
47. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26:345-348.
48. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, et al. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med* 2000;41:682-687.
49. Cheung A, Driedger AA. Evaluation of radioactive phosphorus in the palliation of metastatic bone lesions from carcinoma of the breast and prostate. *Radiology* 1980;134:209-212.
50. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2000;21:623-626.
51. Chopra A. ¹⁷⁷Lu-Labeled methylene diphosphonate. 2011 May 24 [Updated 2011 Jun 30]. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013.
52. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-454.
53. Fettich J, Padhy A, Nair N, et al. Comparative clinical efficacy and safety of phosphorus-32 and strontium-89 in the palliative treatment of metastatic bone pain: results of an IAEA coordinated research project. *World J Nucl Med* 2003;2:226-231.
54. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol* 1993;16:238-242.
55. Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (¹⁸⁶Re)-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study. J Nucl Med* 2002;43:1150-1156.
56. Sartor O. Overview of samarium sm 153 leixidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 10):S3-S12.
57. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-158.
58. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000;27:123-130.
59. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010;116:5470-5478.
60. Breitz HB, Wendt RE 3rd, Stabin MS, et al. ¹⁶⁶Ho-DOTMP radiation-absorbed dose estimation for skeletal targeted radiotherapy. *J Nucl Med* 2006;47:534-542.
61. Pedraza-López M, Ferro-Flores G, de Murphy CA, et al. Preparation of (¹⁶⁶Dy)/(¹⁶⁶Ho)-EDTMP: a potential in vivo generator system for bone marrow ablation. *Nucl Med Commun* 2004;25:615-621.
62. Agarwal KK, Singla S, Arora G, et al. (¹⁷⁷Lu)-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
63. Zolghadri S, Jalilian AR, Naseri Z, et al. Production, quality control and biological evaluation of ¹⁶⁶Ho-PDTMP as a possible bone palliation agent. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:719-725.
64. Pillai MR, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of Lu-177 for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot* 2003;59:109-118.
65. Chakraborty S, Das T, Banerjee S, et al. Lu-177 EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:202-213.

66. Yuan J, Liu C, Liu X, et al. Efficacy and safety of Lu-177 EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med* 2013;38:88-92.
67. Nilsson S, Larsen RH, Foss SD, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
68. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
69. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212.
70. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250-6257.
71. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1306-1316.
72. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406.
73. Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
74. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.

2020 KONU DİZİNİ - 2020 SUBJECT INDEX

1-123 MIBG/1-123 MIBG.....	198	İyi imalat uygulamaları (GMP)/	
177Lu-DOTATATE/177Lu-DOTATATE	406	Good manufacturing practice (GMP)	288
Ağrı görüntüleme/Pain imaging	2	İyi radyofarmasi uygulamaları (GRP)/Good	
Ağrı palyasyonu/Pain palliation	20	radiopharmacy practice (GRP).....	288
Ağrı tedavisi/Pain management	5	İyi radyofarmasi uygulamaları/	
Alfa yayıcı radyonüklid/Alfa-emitting radionuclide	28	Good radiopharmacy applications	256
Beta yayıcı radyonüklidler/		İyi radyofarmasi uygulamaları/	
Betaemitting radionuclides	28	Good radiopharmacy practice	284
cGRPP/cGRPP	269	İyi üretim uygulamalar/	
DMSA/DMSA	237	Good manufacturing practices	295
Dopamin taşıyıcı/Dopamine transporters	243	Kabul ve kalite kontrol testleri/	
EE/EE	220	Acceptance and quality control tests	52
Enflamasyon/Inflammation	211	Kalite güvencesi/Quality assurance	269
Enfosintigrafi/lymphoscintigraphy	321	Kalite güvenliği/Quality assurance	288
Evreleme/Staging	370	Kalite kontrol testleri/Quality control tests	39
F-18 FDG PET/BT/F-18 FDG PET/CT.....	211, 339	Kalite kontrol/Quality control.....	275
F-18 FDG, F-18 DOPA/F-18 FDG, F-18 DOPA.....	229	Kalite yönetimi/Quality management	295
F-18 FDG/F-18 FDG.....	171	Kalite/Quality	256
F-18 florodeoksiglukoz/F-18 fluorodeoxyglucose.....	220	Kanser ağrısı/Cancer pain.....	5
FDG PET/BT/CT	358	Kardiyak amiloidoz/Cardiac amyloidosis	190
Ga-68 DOTA bağlı peptid/		Kardiyak inervasyon/	
Ga-68 DOTA conjugated peptide	397	Cardiac sympathetic innervation.....	198
Ga-68 DOTA peptid/Ga-68 DOTA peptide.....	229	Kardiyak sarkoidoz/Cardiac sarcoidosis	211
Ga-68 PSMA/Ga-68 PSMA.....	370	Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanser/	
Gamma prob, gamma kamera/		Castrate-resistant metastatic Prostate cancer	385
Gamma probe, gamma camera	321	Kemik metastazı/Bone metastases.....	11, 17, 20, 28, 423
Hibernasyon/Hibernation.....	171	Kılavuz/Guideline.....	171, 385
I-123 MIBG sintigrafisi/I-123 MIBG scintigraphy	229	Lu-177/Lu-177	385
In-111 oksin/In-111 oxine.....	220	Majistral üretim/Magistral production.....	275
İşaretli lökosit sintigrafisi/		Malign melanom/Malignant melanoma	307
Abeled leukocyte scintigraphy.....	220	Manyetik rezonans görüntüleme/	
İtriyum-90/Yittrium-90	416	Magnetic resonance imaging	2
		Meme kanseri/Breast cancer	321

2020 KONU DİZİNİ - 2020 SUBJECT INDEX

Metastatik kemik ağrısı/Metastasis bone pain.....	5	Radyofarmasi laboratuvarı/ Radiopharmacy laboratory.....	284
Mikroküre tedavisi/Mikroküre tedavisi	416	Radyofarmasi teknisyeni/ Radiopharmacy technician.....	288
Miyokardiyal canlılık/Myocardial viability	171	Radyofarmasist/Radiopharmacist	288
Miyokart perfüzyon/Myocardial perfusion	90, 135	Radyofarmasötik üretimi/ Radiopharmaceutical production.....	295
NET/NET	397	Radyofarmasötik/Radiopharmaceutical....	256, 269, 275
Nöroblastom/Neuroblastoma	229	Radyonüklid tedavi/Radionuclide therapy	20, 28, 423
Nöroendokrin tümörler/Neuroendocrine tumors.....	406	RECIST, PERCIST/RECIST, PERCIST.....	358
Nükleer tıp/Nuclear medicine	307, 339	Renal kortikal hasar/Renal cortical damage	237
Onkoloji/Oncology.....	339	RLT/RLT	385
Opioid türevleri, adjuvan analjezikler/ Opioids, adjuvant analgesic.....	11	Sentinel lenf nodu/Sentinel lymph node.....	307, 321
Opioid/Pain	11	Sintigrafi/Scintigraphy	190, 198
Palyatif radyoterapi/Palliative radiotherapy.....	17	Sıcak laboratuvar/Hot laboratory	284
Parkinsonyen sendromlar/ Parkinsonian syndromes	243	SPECT gama kamera/SPECT gamma camera	39
Pediyatri/Pediatrics	229	SPECT/SPECT.....	39, 90, 135
Peptid reseptör radyonüklid tedavi/ Peptide receptor radionuclide therapy	406	SPECT/BT/SPECT/CT	90
Personel/Personnel	288	Spinal kord basısı/Spinal cord compression	17
PET sistemi/PET equipment	52	Standardize raporlama/Standardized reporting.....	135
PET/BT/PET/CT.....	52, 171, 220, 370, 397	Tc-99m heksametilpropilenamin oksim/ Tc-99m hexamethylpropyleneamine oxime	220
PET/PET	269	Tc-99m pirofosfat/Tc-99m pyrophosphate	190
Piyelonefrit/Pyelonephritis	237	Tc-99m/Tc-99m.....	237
Pozitron emisyon tomografisi/Positron emission tomography	2	Tedavi yanıtı/Response assessment	358
PSMA/PSMA.....	385	Tek foton emisyon tomografisi/ Single photon emission computed tomography	243
Radyasyon alanı/Radiation area	72	Yeniden evreleme/Restaging.....	370
Radyasyondan korunma/Radiation protection.....	72	α yayıcı radyonüklid/ α -emitting radionuclide	423
Radyoaktivite/Radioactivity	72	β yayıcı radyonüklidler/ β -emitting radionuclides.....	423
Radyoembolizasyon/Radioembolization	416		

2020 YAZAR DİZİNİ - 2020 AUTHOR INDEX

Aslı Ayan	38, 58, 71	Lütfiye Özlem Atay.....	243
Ayfer Asiye Akit	284	Mehmet İnce	51
Bağnu Uysal	71	Meral Hiçürkmez	38, 51
Bedriye Büşra Demirel.....	321	Meryem Kaya.....	243
Bilal Kovan	38, 51, 71	Mine Araz	1, 20
Bilge Volkan Salancı.....	229, 237, 243	Murat Fani Bozkurt.....	321, 339, 358
Burcu Dirlik Serim	198	Murat Nedim Gülaldı.....	229, 237
Cengiz Taşçı	135	Mustafa Demir.....	38, 51, 71
Cüneyt Türkmen	370, 385, 397, 406, 416	Nalan Alan Selçuk	370, 385, 397, 406, 416, 423
Çiğdem Soydal	1, 307, 321, 339, 358	Nami Yeyin.....	51, 71
Elif Özdemir	90, 135, 171, 190, 198, 211, 220	Olga Yaylalı.....	243
Emel Ceylan Günay.....	229, 237	Pınar Akkuş.....	20
Emre Demirci.....	307, 321, 339, 358, 370, 385, 397, 406, 416	Pınar Özgen Kıratlı	229, 237
Emre Yekedüz	11	Pınar Pelin Özcan.....	229, 237
Enver Özgencil	5	Semra Dönmez	38, 51, 71, 90, 135, 171, 190, 198, 211, 220
Esra Çiftçi.....	229	Serap Teksöz	269
F. Suna Kıraç.....	38, 51, 71	Süheyla Aytaç Arslan	17
Fani Bozkurt.....	307	Suna Erdoğan.....	288
Fazilet Zümrüt Biber Müftüler	275	Tamer Aksoy	229, 237
Fevziye Canbaz Tosun ...	90, 135, 171, 190, 198, 211, 220	Tamer Atasever.....	307, 321, 339, 358
Feyza Şen	90, 135, 171, 190, 198, 211, 220	Tansel Çakır.....	243
Funda Aydın.....	243	Tarık Başoğlu	171
Gamze Kaya Çapa	385	Tuğba Haciosmanoğlu	38, 51
Gülay Durmuş Altun	90, 135, 171, 190, 198, 211, 220	Türkan Ertay.....	256, 269, 275, 295
Gülin Uçmak.....	307, 321, 339, 358, 370, 385, 397, 406, 416	Türkay Toklu.....	38, 51
Güngör Utkan	11	Ümit Akkemik	5
Hakan Demir.....	90, 135, 171, 190, 198, 211, 220	Ümit Özgür Akdemir.....	243
İlknur Ak Sivrikoz	307, 321, 339, 358, 370, 385, 397, 406, 416	Umut Elboğa.....	28, 370, 385, 397, 406, 416, 423
İnci Alıç Özaslan.....	38, 51, 71	Yasemin Parlak.....	38, 51, 71
Kamil Köseoğlu	71	Yıldız Güney	17
Levent Kabasakal	370, 385, 397, 406, 416	Yüksel Ürün.....	11
Leyla Poyraz.....	38, 71	Zehra Pınar Koç.....	243
		Zeynep Burak.....	307, 321, 339, 358