

# POZİTRON-EMİSYON TOMOGRAFİ (PET): ONKOLOJİDE VE MEME KANSERİNDE KULLANILMASI

**Dr. Vahit Özmen**

*İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

**P**ositron-emission tomografisi (PET), pozitron yayan izotopların kullanıldığı bir non-invazif görüntüleme tekniğidir. Normal veya patolojik dokuların fonksiyonlarını veya metabolik durumlarını değerlendirmek için oksijen, karbon, azot veya florin izotopları kullanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle onkolojide, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) - PET yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Klinik olarak çok sayıda tümörün tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde, baş-böğüm ve akciğer gibi değişik kanserlerde radyoterapinin planlanmasında kullanılmaktadır. Özellikle tedavi sonrası kanserin değerlendirilmesi, tümörün yeniden evrelendirilmesi ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesi en önemli kullanım alanıdır.

<sup>18</sup>F-FDG'nin bazı tip kanserlerde normal organ ve dokulara göre çok fazla tutulduğu gözlenmektedir (1,2). Akciğer, kolon ve rektum, özofagus, mide, baş-boyun, serviks, over ve meme, kanserinde, melanom ve bazı lenfoma tiplerinde orta ile yüksek derecede <sup>18</sup>F-FDG tutulumu olmaktadır. Prostat, tiroid, testis, karaciğer, böbrek ve mesane kanserinde, sarkomlarda ve nöroendokrin tümörlerde tutulum değişken olup, kullanımı sınırlıdır(2,3). Tümörün <sup>18</sup>F-FDG'yi fazla tutması, birçok tümörde heksokinaz enziminin aktivitesinin arttığını, hücre yüzeyinde glüköz taşıyıcı proteinlerin fazlalığını ve tümör hücreleri tarafından glüközün fazla tüketildiğini göstermektedir (4).

<sup>18</sup>F-FDG tümörü lokalize eden bir madde olmasına rağmen, tümör spesifik değildir. Dokuda <sup>18</sup>F-FDG'nin tutulumu glüköz kullanımını yansıtır, ancak tümörlerdeki aşırı tutulumu glüközün artmış ve dengesiz kullanımı ile ilgilidir. İnflamatuvar hücreler, hiperplastik kemik iliği, timus hücreleri fazla glüköz kullanmakta olup bunlarda da <sup>18</sup>F-FDG tutulumu artmaktadır. Böylece infeksiyöz ve inflamatuvar olaylarda, cerrahi veya radyoterapi sonrası inflamasyonlarda, timus ve kemik iliği hiperplazilerinde de pozitif PET bulguları ile karşılaşılabilmektedir. Bu durumun tedavi sonrası yapılacak PET'lerde göz önünde bulundurulması gereklidir.

## **PET veya konvansiyonel radyolojik görüntüleme**

Kanserin değerlendirilmesinde PET ile diğer klasik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG vs.) arasındaki en önemli fark, PET'in tümörün

fonksiyonel ve metabolik özelliklerini; diğerlerinin ise tümörün yoğunluk, volüm ve şekil gibi anatomik ve morfolojik özelliklerini değerlendirmesidir. Morfolojik özelliklerin büyük oranda non-spesifik olması, malign ve benign lezyonların ayırımında metabolik değerlendirme yapan PET'e avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle PET, morfolojik olarak saptanamayan minimal değişiklikleri belirleyebilir. Çoğu olgularda bu özellik, tedaviye cevabın değerlendirilmesini ve erken kanser lezyonlarının saptanmasını sağlamaktadır.

## *Tedaviye cevabın değerlendirilmesi*

PET'in amacı; çok yönlü tedaviye cevabın erken ve kesin olarak belirlenmesi ve elde edilen bulgulara göre tedavinin yeniden planlanmasıdır. Böylece tedaviye cevap veren hastalarda tedavi devam edecek, vermeyenlerde ise tedavi değiştirilecektir. Bu konuda yakın zamanda kanıtlanmış olan tek indikasyon, PET'in meme kanseri tedavisine olan cevabın değerlendirilmesindeki yeridir.

Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalar, sadece bir kür kemoterapi veya kemo-hormonoterapiye cevap veren hastalarda <sup>18</sup>F-FDG tutulumunda nispeten hızlı bir azalma olduğunu göstermektedir. Tedaviye cevap vermeyen tümörlerde ise, <sup>18</sup>F-FDG tutulumunda artma, değişmeme veya çok düşük oranda azalma gözlenmektedir(5,6,7). Tedaviye erken cevabın gözleendiği çalışmalarda, tedaviden birkaç hafta veya ay sonra yapılan klinik, radyolojik veya patolojik değerlendirme sonuçları ile PET bulguları arasında paralellik saptanmıştır.

## *Yeniden evrelendirme (re-staging)*

Meme, kolon-rektum, özofagus, baş-boyun ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, melanom ve lenfoma hastalarının yeniden evrelendirilmesinde PET'in kullanılabilceği gösterilmiştir.

1993-2000 yılları arasında yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, PET'in yeniden evrelendirmedeki duyarlılığı %85-90, spesifikliği %75-90, kesinliği %80-90 arasında bulunmuştur(8). Daha yeni çalışmalar daha yüksek çözünürlüğü olan PET ve PET-CT sistemleri ile daha iyi sonuçlar alındığını göstermektedir(9-12). PET-CT'nin kullanımı, PET'in tanıdaki kesinliğini artırmakta, tümörün lokalizasyonunun daha iyi belirlenmesini sağlamaktadır (10).

### Asemptomatik hastalarda nüksün saptanması

Birçok çalışma PET'in asemptomatik veya tümör belirteçleri yüksek (kolo-rektal kanserde CEA yüksekliği gibi) hastalarda hastalık nüksünü gösterebileceğini belirtmektedir (13-16). PET yine hastalığın rezektabl olup olmadığı konusunda da (izole pelvik nüks veya birlikte karaciğer metastazları?) yardımcı olmakta olup, bu özelliği gelecekte rutin olarak kullanımını sağlayabilecektir (13-18).

Weir ve arkadaşlarının (19) 165 meme kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada; PET'in aksiller metastazları saptamadaki duyarlılığı %28 spesifikliğı %86 olarak bulunmuştur. Hastaların %5'inde tanı sırasında uzak metastaz saptanmıştır. Nüks şüphesi olan hastalarda PET'in nüksü yakalama duyarlılığı %89, spesifikliğı %88 olarak bulunmuştur. Sadece lokal-bölgesel nüksü olduğu düşünülen hastaların %30'unda uzak metastaz olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacıların yaptıkları literatür incelemesi sonucunda meme kanserinde PET için 2 indikasyon belirlenmiştir: 1.Tümör nüksü şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi, 2.İzole, tedavi edilme şansı olan lokal-bölgesel nüksü olan meme kanserli hastalarda multifokal veya uzak metastaz olup olmadığının belirlenmesi.

İsasi ve arkadaşlarının meme kanserinde PET'in kullanımı konusunda yaptıkları bir meta-analizde (20), 18 çalışma değerlendirme kapsamına alınmış ve PET'in meme kanserinin nüks ve metastazlarının tespitindeki duyarlılığı %90, spesifikliğı %82 olarak bulunmuş ve PET'in bu amaç için kullanılabilir değerli bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

Kumar ve Alavi'nin yaptıkları bir incelemede (21), PET'in meme kanserinin ve nükslerinin tanısında ve tedavisindeki yeri araştırılmıştır. Yoğun meme, ciddi fibrokistik değişiklikler, radyoterapi sonrası fibrozis gibi durumlarda primer meme kanserinin tanısı için mamografi, USG ve MR ile karar verilemiyor ise FDG-PET'in yapılabileceği belirtilmiştir. PET'in preoperatif evrelemede bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmesinde duyarlılığının düşük olduğu, mikro-metastazları yakalayamadığı, ancak nükslerin ve uzak metastazların saptanmasında diğer tanı yöntemlerine göre daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, kemoterapi veya hormonoterapiye erken cevabın değerlendirilmesinde oldukça yararlı olduğu saptanmıştır.

*PET ile yeniden evrelemede (re-staging) yanlış pozitif bulgular*  
PET ile yeniden evrelemede (re-staging) genellikle doğru sonuçlar elde edilmesine rağmen, zaman zaman yanlış pozitif sonuçlarla da karşılaşmaktadır. Bu yanlışlardan, kolonik ve siklik jinekolojik aktivite, yoğun kahverengi yağ dokusu, infeksiyöz ve inf-

lamatuvar olaylar (pnömoni, histoplazmozis ve sarkoidozis gibi), çocuklarda ve gençlerde timus hiperplazisi sorumlu olmaktadır.

İnfeksiyöz ve inflamatuvar olayların çoğu, 18F-FDG'yi çok yoğun olarak tutmamakta ve önemli bir sorun oluşturmamaktadır, ancak bazen bu olayların çok yoğun olması ve benzer tutulum göstermesi rezidüel veya nüks tümörden ayırıldığını güçleştirir. Bu durumlarda dikkatli anamnez alınması yardımcı olabilir. İnfeksiyonlarda yoğun antibiyotik tedavisi sonrası veya inflamatuvar olaylarda 2-4 ay sonra PET tekrarlanabilir.

### PET ile yeniden evrelemedenin (re-staging) maliyeti

ABD'de bir PET'in maliyeti 1,800 ile 1,900\$ arasındadır (22,23). PET ile yeniden evrelemedenin (re-staging) ekonomik olup olmadığını değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Nüks kolo-rektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, PET ile BT karşılaştırılmış ve PET 4 kat daha ekonomik bulunmuştur. Çünkü PET rezeksiyon yapılamıyacak hastaları daha kesin olarak belirlemiş ve gereksiz cerrahi girişimleri önlemiştir (23). Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Klinik ve biyokimyasal olarak nüks kanser düşülmeyen hastalarda PET istenmesinden kaçınılmalıdır.

### PET sintigrafinin radyasyon dozu

Yapılan bir PET sintigrafisi ile verilen radyasyon dozu nispeten küçük 10 mSv kadardır. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile verilen radyasyon ise yaklaşık 8 mSv'dir. PET-BT'nin etkin dozu ise PET'in iki katı kadardır (20 mSv). Bu sonuçlara göre, PET'in oluşturacağı risk yararılarından (tanı, yaşam kalitesi ve prognoza katkı) çok daha azdır.

### Sonuçlar

PET ve PET-BT onkolojide güçlü bir görüntüleme yöntemi olarak, kanserin kesin evrelelendirmesi ve yeniden evrelelendirmesi, gizli tümörlerin tespit edilmesi ve tedavi sonrası klasik radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi güç olan rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. PET yine kanserli hastalarda erken dönemde kemo+/-hormonoterapiye cevabın ölçülmesinde oldukça başarılı olmaktadır. Bu nedenle PET, kanser tedavisinde yeni ilaç ve tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında kullanılabilir önemli bir görüntüleme yöntemi olacaktır. Bu şekilde etkisiz bir tedavi daha hızlı sonlandırılacak ve farklı daha etkili bir tedaviye geçilebilecektir. Meme kanserinde de PET; tümör belirteçlerinin yükseldiği, metastaz varlığına rağmen primer tümörün klasik radyolojik yöntemlerle saptanamadığı durumlarda veya kemoterapiye cevabın erken değerlendirilebilmesi için yapılabilir.

## Kaynaklar

1. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. *Nucl Med Biol* 1996; 23:717-735.
2. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assesment of cancer therapy. *N Eng J Med* 2006; 354:496-507.
3. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996; 155:994-998.
4. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002; 20:379-387.
5. Wahl RL, Zasadny KR, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11:2101-2111.
6. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [(18)F] fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1689-1695.
7. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676-1688.
8. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42:Suppl:15-93S.
9. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-2507.
10. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6:411-416.
11. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22:4357-4368.
12. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45:Suppl 1:66S-71S.
13. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:779-786.
14. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:319-323.
15. Arulampalam THA, Ledermann J, Costa DC. Asymptomatic patient with an increasing concentration of CEA. *Lancet Oncol* 2001; 2:172-172.
16. Israel O, Mor M, Guralnik L, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? *J Nucl Med* 2004; 45:2045-2051.
17. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134:503-511.
18. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232:815-822.
19. Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 2005; 11:204-209.
20. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Mar; 90:105-12.
21. Kumar R, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 2004 Nov; 42:1113-22.
22. Berger M, Gould MK, Barnett PG. The cost of positron emission tomography in six United States Veterans Affairs hospitals and two academic medical centers. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:359-365.
23. Valk PE, Abella-Columna E, Tesar RD, Pounds TR, Haseman MK, Myers RW. Cost-effectiveness of FDG PET imaging in pre-operative staging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 1997; 38:90P-90P.