

MEME KANSERİ TANISINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

Haluk Burçak Sayman

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserinden sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Tanısında tarama mamografisi kullanımı yaygındır ancak yanlış negatiflik oranı oldukça yüksektir. Mammografinin duyarlılığı birçok faktörden etkilenir ve özgüllüğü de düşüktür. MRI ve ultrason zor vakalarda başvurulan tamamlayıcı yöntemler olmakla beraber memedeki kitlelerin benign, malign ayırımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere gereksinim vardır. Nükleer tıp bu alanda Tc-99m MIBI gibi daha spesifik maddeleri kullanarak başlattığı yararlı katkıları, SPECT Sintimammografi ile sürdürerek Pozitron Emisyon Tomografisi kullanımı ile daha da geliştirmiştir. Bu derlemede meme kanserinin tanısında PET kullanımının sağladığı yararlar ve kullanım yöntemleri anlatılmaktadır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, nükleer tıp, PET

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IN BREAST CANCER DIAGNOSIS

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in women and is the second lethal malignancy after lung cancer. Screening mammography is widely used for its diagnosis, but it has a considerably high false negativity rate. Various factors has effects on the sensitivity of mammography and its specificity is low. MRI and ultrasonography are complementary methods for the difficult cases but there is still need for determining the benign or malignant nature of the breast masses. In this respect, nuclear medicine extended its useful contributions by scintimammography after the use of specific substances such as Tc-99m MIBI and further improved with the Positron Emission Tomography. In this review the benefits of PET in the diagnosis of breast cancer and its methods are reported

Key words: breast cancer, nuclear medicine, PET

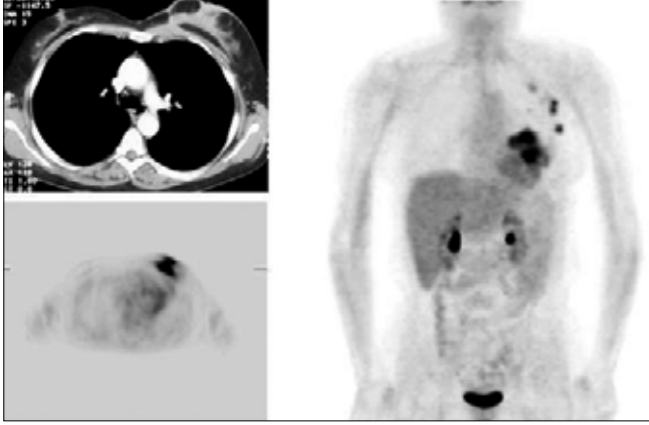
Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society) 2008 verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup akciğer kanserinden sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Meme kanserini araştırmak için tanısız görüntüleme yöntemlerinin en önemli katkıları erken tanı, daha doğru ve girişim gerektirmeyen evreleme, tedaviyi takip ve prognozu belirlemede daha etkinlik sağlamak olabilir. Tanısında tarama mamografisi kullanımı yaygındır. Ancak yanlış negatiflik oranı %17 ile 30 arasında değişir (1). Duyarlılığı ırk, östrojen tedavisi, meme yoğunluğu, ve yaşla yakın ilgilidir. Duyarlılık 40 yaş altında %54, 40-49 yaş arasında % 77, 50-64 yaş arasında % 78, 64 yaştan büyük kadınlarda ise %81'dir⁽²⁾. Mammografinin özgüllüğü de düşük olup yapılan biyopsilerin %75-80'i benign çıkar. MRI ve ultrason zor vakalarda başvurulan tamamlayıcı yöntemler olmakla beraber memedeki kitlelerin benign, malign ayırımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere gereksinim vardır. Nükleer tıp bu alanda Tc-99m MIBI gibi daha spesifik maddeleri kullanarak başlattığı yararlı katkıları, SPECT Sintimammografi ile sürdürerek %92.8 duyarlılık, %100 özgüllük ve %95.1 doğruluğa ulaştırmıştır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) son

zamanlarda tek başına diğer yöntemlerin birlikte kullanımına eşit veya daha üstün doğruluğa sahip bir yöntem olarak ümit vermektedir (3,4).

PET pozitif yüklü parçacıklar olan pozitronları yayan radyonüklidlerin kullanıldığı görüntüleme tekniğidir. Pozitronlar vücutta rastladıkları elektronlarla birleştiklerinde oluşan reaksiyon sonucunda iki gamma ışını oluşur (annihilation) ve bunlar birbirine tam zıt doğrultuda hareket ederek vücuttan uzaklaşır. Bu ışınlar PET dedektörleri ile karşılıklı olarak saptanır ve çeşitli işlemlerden sonra kesitsel görüntüler oluşturulur.

Birçok onkolojik hastalığın tanı ve takibinde olduğu gibi meme kanserinde de, PET klinisyene büyük kolaylıklar sağlamıştır.

Hastanın tanı anındaki durumu tedavi yaklaşımını belirlemede kilit rol oynar. Meme kanseri kemoterapiye duyarlı bir solid tümördür. Bunlar gözönüne alındığında PET incelemeleri ile hastanın o andaki durumunu belirledikten sonra tedavinin gidişini anlamak için kullanıldığında büyük yararlar sağlanır.



Şekil 1. CT ile sol memede yumuşak doku kalınlaşması cerrahi ve radyoterapi sonrası skar dokusundan ayırtedilememiştir. PET ile bu bölgede nüks ve koltuk altında lenf bezi yayılımı saptanmıştır.

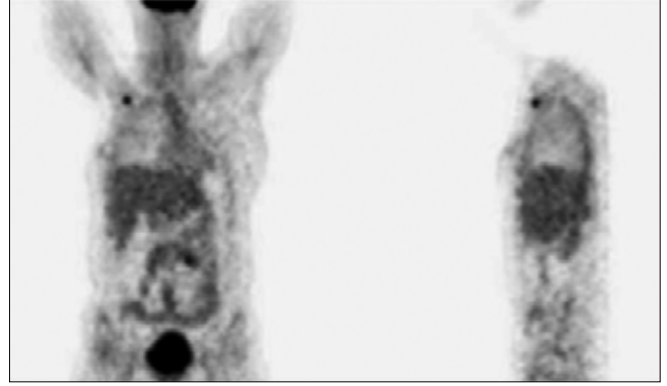
F-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) hücreye glukoz gibi girer, heksokinaz enzimi yardımı ile fluorodeoksiglukoz-6-fosfataza dönüşür ve daha fazla metabolize olmadan hücrede tutulur. Erken evre meme tümörlerinde geç evrelilere göre daha az glukoliz olur (5). Bu nedenle FDG PET'in erken tanı değeri düşük olup seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır (6). Çapı 1 cm'den küçük tümörlerde duyarlılık %57 iken, büyüklükte %90'ı geçer. Düşük Grade'li ve tubuler karsinom gibi iyi differansiye tümörlerde FDG tutulumu azalır (7). Fibroadenom, duktal adenom ve enflamasyon gibi selim lezyonlarda yanlış pozitiflik görülür. Genel olarak %89 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahiptir (8).

FDG-PET'in bir diğer üstünlüğü de multifokal hastalığı gösterebilmesidir. Bunun yanısıra tek incelemede olası bir aksiller yayılımı ya da uzak organ ve kemik metastazlarını da gösterebilir. FDG-PET aksiller lenf bezlerini göstermekle birlikte sentinel lenf bezi biyopsisinin yerini alamaz. Çünkü mikroskopik lenf bezi metastazlarını gösteremez. Palpe edilebilen tümörlerde sentinel lenf bezi haritalamasına yardımcı rolü vardır.

SUVmax lezyon içindeki maksimum aktivite yoğunluğunun kilo başına enjekte edilen FDG dozuna oranıdır. İki zamanlı görüntüleme, yani yaklaşık 2 saat ara ile alınan iki FDG görüntüsündeki lezyona ait SUV_{max} artışı kitlelerin malignitesi ile uyumlu bulunmuştur.

Pozitron emisyon mammografisi, yani konvansiyonel mammografiye entegre iki plantar dedektör daha küçük ve az FDG tutan lezyonları görüntüleyebilir.

FDG-PET prognozu saptamak için de kullanılabilir. Yüksek FDG tutan tümörler daha agresif davranış sergiler. İnternal mamary ve mediastinal lenf bezlerinde görülen FDG tutulumu kötü prognoz gösterir. Primer tümörün SUV değeri tümörün alt grupları, histolojik grade, proliferasyon endeksi ve erken nüks ile doğru orantılıdır.



Şekil 2. Asemptomatik hastada artan Ca-15-3 oranı sonrası konvansiyonel görüntülemeye saptanamayan R aksiller lenf bezinde FDG tutulumu.

Daha önce cerrahi veya radyoterapi uygulanmış olgularda FDG-PET önemli bilgiler sağlar. Konvansiyonel görüntülemenin yetersiz veya negatif olduğu durumlarda hastalığın yaygınlığını gösterir. Lezyon başına değerlendirildiğinde PET ile konvansiyonel görüntülemeye oranla daha fazla lenf bezi ve kemik lezyonu saptanmıştır. Lokal nüks ile tedaviye bağlı skar dokusunu ayırtetmede MR'a göre daha değerlidir (Şekil 1).

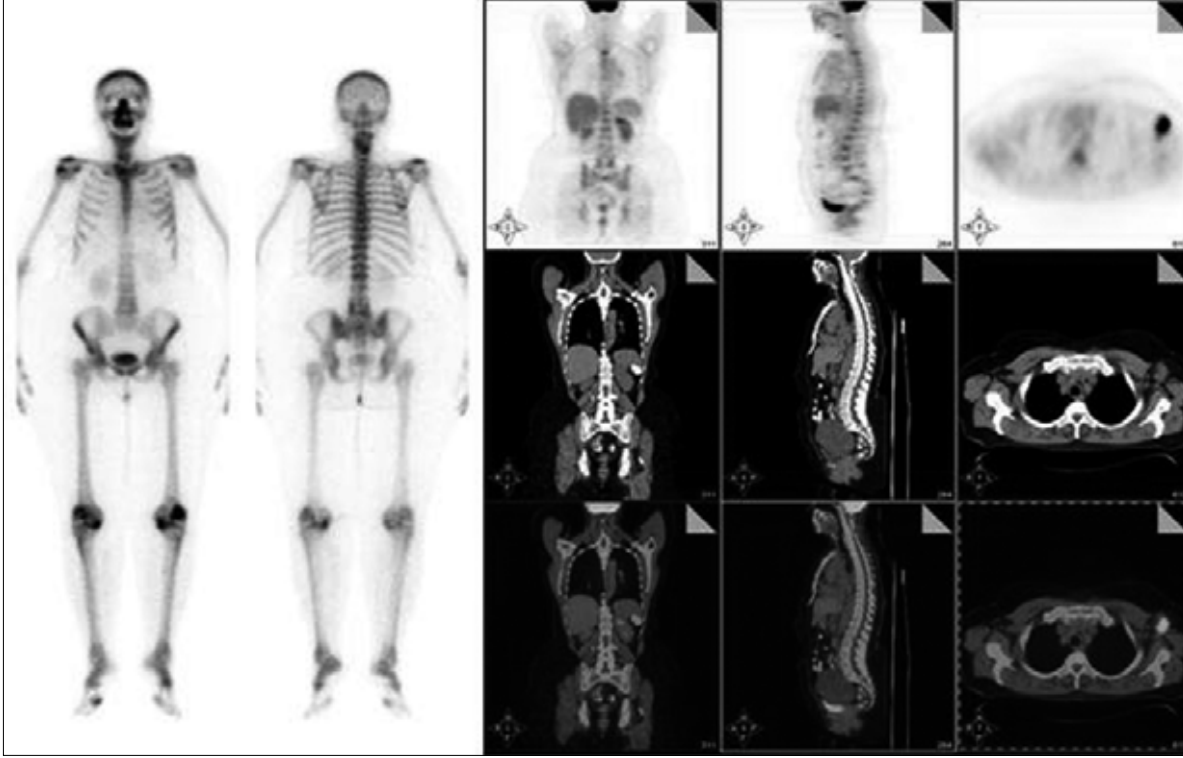
PET, biyokimyasal parametrelerde değişim ve konvansiyonel görüntülemeye şüphe oluşunca yeniden evrelemeye yarar. Nüksün gerçek sınırlarının saptanması, metastatik nüks ve brakial pleksopatinin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tümör belirteçlerinde yükselme farkedilen asemptomatik hastalarda PET kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük artar (Şekil 2).

Kemik sistemi meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yerdir (Genelde %8, ileri hastalıkta %70). Lezyonlar çoğunlukla osteolitik ve osteoblastiklere oranla daha fazla FDG tutar. PET, kemik sintigrafisini tamamlayıcı rol oynar (Şekil 3). Litik lezyonların artması kötü prognoz göstergesidir. Kemik sintigrafisi ile FDG PET/BT'yi kıyaslayan bir çalışmaya göre meme kanserinin kemik metastazlarını göstermek için PET/BT daha duyarlı bulunmuştur (9).

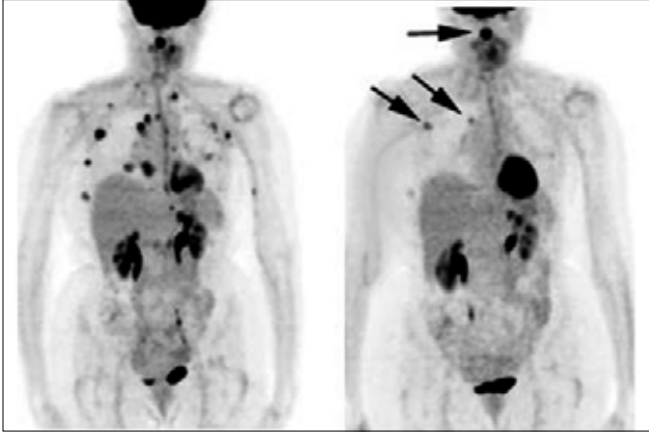
160 kişilik prospektif bir çalışmada PET hastaların %36'sında klinik evreyi değiştirmiş (%28 alt evreleme; %8 üst evreleme), %58'inde ise tedaviyi değiştirmiştir (%28 intermodalite; %30 intramodalite) (10).

Bölgesel nüks şüphesi ile agresif tedavi düşünülen %44 hastada ve metastazları bilinen ve tedaviye yanıtı değerlendirilen %33 hastada FDG-PET sonuçları tedavi planını değiştirmiştir (11).

Neoadjuvan kemoterapi, tümörün daha etkin rezeksiyonu ve kemoterapiye yanıtın in-vivo değerlendirilmesi amacını taşır. Şayet erken yanıt alınmışsa etkili kemoterapiye devam edilir, alınmamış-



Şekil 3. İnvazif duktal meme Ca: Kemik sintigrafisi met düşündürmüyor. FDG-PET ile sadece T3 vertebra değil aynı zamanda sol aksiller lenf bezi metastazı da saptanmıştır.



Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası FDG-PET: Tedavinin sürdürülmesi planlanmıştır.

sa tedavi şemasında değişikliğe gidilir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan fizik muayene, mammografi veya ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemler morfolojiye dayalı olup malign değerşiklikleri saptamada hatalı ve az değerlidir. FDG-PET ile metabolik görüntülemenin bu amaçla başarı ile kullanılabilceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Yanıt verenlerde SUV değeri yaklaşık 1 haftada belirgin azalırken vermeyenlerde aynı kalır veya hafifçe artar.

Uzak metastazlarda da neoadjuvan kemoterapi ile SUV değerlerinde düşüş iyi prognozun göstergesidir. Karaciđer, akciğer ve yumuşak doku lezyonlarında SUV değerleri yanıt alınanlarda %72 azalırken, alınmayanlarda değermez (Şekil 4).

Antiöstrojen (Tamoxifen) tedavide 7-10 gün gibi erken dönemde yanıt verenlerde: SUV artarken (Δ %28) (Flare belirtisi), vermeyenlerde anlamlı değerşiklik görülmez (Δ %10).

Meme tümörlerinin birçoğu östrojen reseptörü içerir. Östrojen reseptörleri prognoz göstergesi olup antiöstrojen tedaviye cevap açısından önemlidir. İn-vitro ölçüm ile fonksiyonel, non-fonksiyonel ayrımı yapılamadığı gibi heterojen dağılım örneklemede hataya yol açabilir. [F-18] fluoroestradiol (FES) PET östrojen reseptörü durumunu kantitatif olarak saptar, metastazları saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Hormonal tedaviye yanıt için önfikir verir. Primer tümörde östrojen reseptörü blokajı (SUV %50 azalması) iyi prognoz göstergesidir.

HER2 salınması hormon tedavisine direnç göstergesidir. [124I] anti-HER2 antikorları ile görüntüleme yapılır. Doxorubicine ve taxan'lara karşı gelişen P-gp direnci ise [11C] Verapamil PET ile gösterilir.

Hipoksik tümörler radyoterapiye ve kemoterapiye direnç gösteren agresif tümörlerdir. İleri evre meme kanserlerinin %30'u hipoksik özelliktedir. Hipoksik tümörlerin görüntülenmesinde [18F] fluoromisonidazole (FMISO) daha spesifiktir. Bu sayede tümörün tedaviye dirençli olup olamayacağı önceden belirlenebilir (12).

Tedavi seçenekleri arttıkça tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Bu amaçla FDG kullanımı ümit vermektedir. Ayrıca

[F-18] timidin ile hücre proliferasyonu gösterilebilir. Etkili tedavi apoptozu artırır. Bu da annexin ile işaretli pozitron yayıcılar ile gösterilir.

Anlaşılmaktadır ki PET günümüzde etkin olarak kullanıldığı evreleme dışında aynı zamanda tedavinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Yakın gelecekte ise yeni radyofarmasötiklerin yaygınlaşması ile tümör biyolojisinin anlaşılmasında ve böylece kişiye özgü tedavi yöntemlerinin seçiminde de kullanılabilecektir.

Kaynaklar

1. Hendricks J. The frequency and consequences of false negative mammograms. Eur J Cancer. 2000;36(suppl 5):S44. Abstract 9.
2. Rosenberg RD; Hunt WC; Williamson MR; Gilliland FD; Wiest PW; Kelsey CA; Key CR; Linver MN Radiology. 1998; 209(2):511-8.
3. Hoh Ck, Hawkins RA, Glaspy JA, et al. Cancer detection with whole body PET using 2-(18-F) fluoro-2-deoxy-d-glucose. JCAT 1993;17:582-9.
4. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in Oncology. Nucl Med Biol 1994;21:739-47.
5. Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso A M, Cejas P, Hardisson D, Vara J A F, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva J M. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. Carcinogenesis 2005; 26(12):2095-2104.
6. McDonough M D, DePeri E R, Mincey B A. The role of positron emission tomographic imaging in breast cancer. Volume 6, Number 1 / February, 2004.
7. Nieweg O E, Kim E E, Wong W, Broussard W F, Singletery S E, Hortobagyi G N, Tilbury R S. Positron Emission Tomography with Fluorine- 18- Deoxyglucose in the Detection and Staging of Breast Cancer. Cancer 1993, Volume 71, Issue 12 (p 3920-3925)
8. FDG Positron Emission Tomography-Breast Cancer, #CAG-00094A, Decision Memorandum, Washington DC: CMS; Feb 28, 2002.
9. Cho D, Ahn B, Lee S, et al. Assessment of bone metastasis in breast cancer: comparison between F-18 FDG PET-CT and Tc-99m MDP bone scan. Program and Abstracts of the Society of Nuclear Medicine 54th Annual Meeting; June 3-6, 2007; Washington, DC. Abstract 1575. J Nucl Med. 2007;48(Suppl 2):368P.
10. Yap CS, et al. JNM, 2001 Sep;42(9):1334-7
11. Eubank WB et al. Sem Nucl Med. 2005 Apr;35(2):84-99
12. Rajendran, J.G. (2006) Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 33(s1).

İletişim

Haluk Burçak Sayman
Tel : 0(212) 414 31 05
E-Posta : hbsayman@yahoo.com