

MEME KANSERİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ/ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET/BT) KULLANIMI

Use of Positron Emission Tomography / Computed Tomography (PET/CT) in Breast Cancer

Umut Elboğa¹, Seyhan Karaçavuş², Ebuzer Kalender¹

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kanserden olan ölümlerde ikinci sıradadır. Yaygın olarak kullanılan görüntüleme metodları mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans (MR), sintimamografi, tek foton emisyon tomografi ve pozitron emisyon tomografisidir (PET). En etkin kullanılan tarama tekniği mamografidir. Fakat 50 yaş altı kadınlarda % 22 oranında yanlış pozitif sonuca sahiptir. Ultrasonografi ve MR zor vakalarda tamamlayıcı metodlar olmakla birlikte, memedeki kitlelerin iyi veya kötü huylu olduğunu belirlemek için daha duyarlı yöntemlere ihtiyaç vardır. Meme kanserinin evrelemesinde ve tedaviye cevabı takip etmede PET giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu derlemede meme kanserinin tanısında ve takibinde PET'in faydaları anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Meme kanseri, Pozitron emisyon tomografisi, Bilgisayarlı tomografi*

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in women and is the second lethal malignancy. Commonly used imaging modalities include mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging (MRI), scintimammography, single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). The most effective screening technique at this time is X-ray mammography. However X-ray mammography has a 22% false positive rate in women under 50. Ultrasonography and MRI are complementary methods for the difficult cases but there is still need to more sensitive methods for determining the benign or malignant nature of the breast masses. PET is increasingly used in staging advanced or recurrent breast cancer and in monitoring response to therapy. In this review the benefits of PET in the diagnosis and following of breast cancer are reported.

Key words: *Breast cancer, Positron emission tomography, Computed tomography*

¹Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı
Gaziantep

²Bozok Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı
Yozgat

Umut Elboğa, Uzm. Dr.
Seyhan Karaçavuş, Yrd. Doç. Dr.
Ebuzer Kalender, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Umut Elboğa
Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı
Gaziantep

Tel: 0 342 3603910

e-mail:

umutelboga@hotmail.com

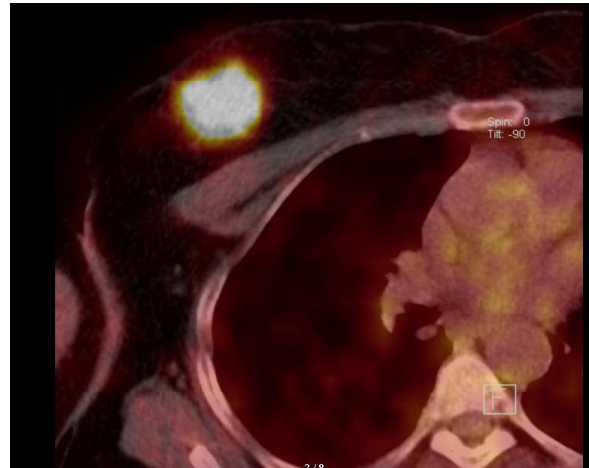
GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan (% 23) ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelen meme kanseri insidansının son yıllarda yıllık 100 binde 102'ye çıktığı belirtilmektedir (1). Genellikle erken dönemde lenfatik yol ile geç dönemde ise hematojen yol ile metastaz yapan meme kanseri olgularının uzak metastaz ve lokal nüks yönünden rutin takibinde klinik muayene ile birlikte akciğer grafisi, ultrasonografi, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve serum tümör belirteç seviyeleri en sık başvurulan yöntemlerdir. Solid tümörler genellikle sistemik terapiye iyi yanıt vermezken meme kanseri en kemosenitif solid tümörlerden biridir (2). Bölgesel hastalığı olan olgularda 5 yıllık yaşam süresi oranı % 80 iken uzak metastatik hastalıkta bu oran %25 civarındadır (3). 1990'lı yılların başında 18F-fluorodeoxyglucose Pozitron Emisyon Tomografisi (18F-FDG-PET) klinik onkoloji ile tanışmıştır (4). O dönemden günümüze, 18F-FDG-PET meme kanserinde lenf nodu evrelemesi, sistemik evreleme, rekürren-metastatik hastalıkta yeniden evreleme, tedavi cevabı takibinde etkin ve doğruluğu yüksek bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (5-7). Bilgisayarlı tomografinin (BT) anatomik rehberliğinde, hibrid PET/ BT cihazlarında 18F-FDG-PET'in doğruluğu artmaktadır (8). 18F-FDG-PET çalışması tek seansta tüm vücut tarama imkanı verdiği için metastaz taramasında kullanılacak etkin bir yöntemdir. 18F-FDG-PET meme kanserli hastaların tanı ve takibinde maliyeti düşüren, gereksiz tetkik ve tedavileri önlenmesi açısından etkin bir yöntem olarak klinik pratikte yer almaktadır.

Pozitron-emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan izotopların kullanıldığı non-invazif bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntemde normal veya patolojik dokuların fonksiyonlarını veya metabolik durumlarını değerlendirmek için oksijen, karbon, azot veya florin izotopları kullanılmaktadır (9). Özellikle onkolojide, 18F-FDG-PET yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 18F-FDG'nin bazı tip kanserlerde normal organ ve dokulara göre çok fazla tutulduğu gözlenmektedir (10,11). 18F-FDG hücreye glukoz gibi girer, heksokinaz enzimi yardımı ile fluorodeoksiglukoz-6-fosfataza dönüşür

ve daha fazla metabolize olamadan hücrede tutulur ve yarılanma ömrü süresince kalır. Erken evre meme tümörlerinde geç evrelilere göre daha az glikoliz olur (12). Bu nedenle 18F-FDG-PET'in erken tanı değeri düşük olup seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır. Çapı 1 cm'den küçük tümörlerde PET'in rezolüsyonundan dolayı duyarlılık %57 iken, 1 cm'den büyük tümörlerde %90'ı geçer (Şekil 1). Düşük evreli meme kanserinde ve tubuler karsinom gibi iyi differansiye tümörlerde 18F-FDG tutulumu azalır (13). Bunun yanında fibroadenom, duktal adenom ve enflamasyon gibi selim lezyonlarda yanlış pozitiflik görülebilir (14).

Meme tümörlerinin birçoğu östrojen reseptörü içerir. 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 ve metastazları belirlemede yüksek duyarlılığa sahiptir (15).



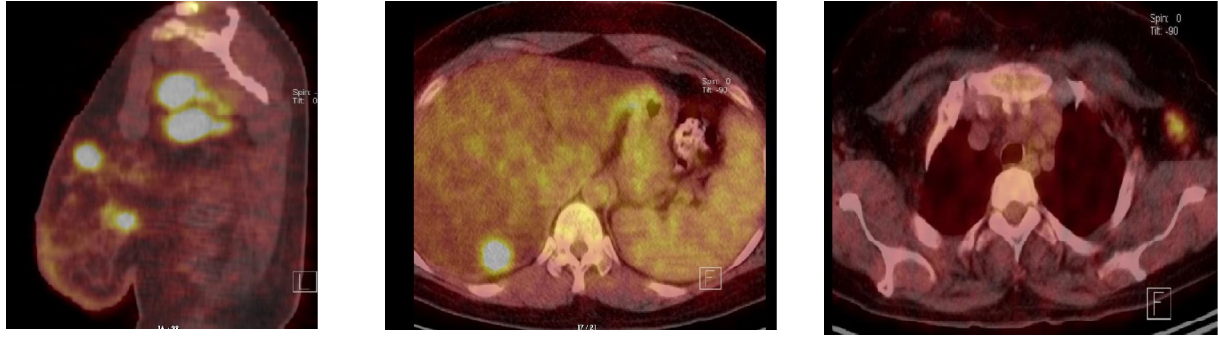
Şekil 1. Sağ meme kanseri olan hastada PET/BT görüntüsü (SUV max:16,9).

EVRELEME VE PROGNOZ

Meme kanserinde en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı % 90 iken, bu oran 1-3 lenf nodu tutulumu varsa % 70'e, > 10 lenf nodu tutulumu varsa % 30'a düşmektedir. PET/BT'nin lenf nodu tespitindeki sensitivitesi % 70, spesifitesi % 100'dür. Özellikle N III (infraklavikular, supraklavikular ve internal mamarian lenf nodları) ve ekstraaksiller bölge lenf nodu tutulumunu gösterebilmesi önemli bir avantajdır (16). 18F-FDG-PET aksiller lenf

bezlerini göstermekle birlikte mikroskopik lenf bezi metastazlarını gösteremediği için sentinel lenf bezi biyopsisinin yerini alamaz. Palpe edilebilen tümörlerde sentinel lenf bezi haritalamasına yardımcı rolü vardır (17).

PET/BT'nin bir diğer üstünlüğü de aynı seansta multifokal hastalığı gösterebilmesidir. Ayrıca tek incelemede olası bir aksiller yayılımı ya da uzak organ ve kemik metastazlarını da gösterebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Sol memede multifokal hastalığı olan hastada karaciğer metastazı (SUV max: 11,2) ve sol aksilla metastazı (SUV max: 5,6).

Uzak metastaz tespitinde sensitivitesi ve spesifitesi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (% 60, % 83) ile karşılaştırıldığında oldukça iyidir (% 100, % 98) (18). Prospektif bir çalışmada 18F-FDG PET/BT, 160 meme kanserli hastanın % 36'sında klinik evreyi değiştirmiş (% 28 alt evreleme; % 8 üst evreleme), % 58'inde ise tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (% 28 intermodalite; % 30 intramodalite) (19).

18F-FDG-PET hastalığın prognozunu saptamak için de kullanılabilir. Yüksek 18F-FDG tutan tümörler daha agresif davranış sergiler. İnternal mamarian ve mediastinal lenf bezlerinde görülen FDG tutulumu kötü prognozu gösterir (20). Primer tümörün standart uptake value (SUV) değeri tümörün alt grupları, histolojik grade, proliferasyon endeksi ve erken nüks ile ilişkilidir. Daha önce cerrahi veya radyoterapi uygulanmış olgularda da 18F-FDG PET önemli bilgiler sağlar. Konvansiyonel görüntülemenin yetersiz veya negatif olduğu durumlarda hastalığın yaygınlığını gösterir. Lezyon başına değerlendirildiğinde PET ile konvansiyonel görüntül-

emeye oranla daha fazla lenf bezi ve kemik lezyonu saptanmıştır. İskelet sistemi meme kanserinin en sık metastaz yaptığı yerdir (erken evrelerde % 8, ileri hastalıkta % 70). Lezyonlar çoğunlukla osteolitik ve osteoblastiklere oranla daha fazla 18F-FDG tutar. PET, kemik sintigrafisini tamamlayıcı rol oynar (Şekil 3). Litik lezyonların artması kötü prognoz göstergesidir. Kemik



sintigrafisi ile 18F-FDG PET/BT'yi karşılaştıran bir çalışmaya göre meme kanserinin kemik metastazlarını göstermede PET/BT daha duyarlı bulunmuştur (21).

Şekil 3. Multipl kemik metastazları olan meme kanserli hastanın PET/BT görüntüsü (SUV max: 11,7).

TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRMESİ

Bölgesel nüks şüphesi ile agresif tedavi düşünülen % 44 hastada ve metastazları bilinen ve tedaviye yanıtı değerlendirilen % 33 hastada 18F-FDG PET/BT sonuçları tedavi planını değiştirmiştir (22). Neoadjuvan kemoterapi, tümörün daha etkin rezeksiyonu ve kemoterapiye yanıtın in-vivo değerlendirilmesi amacını taşır. Erken yanıt alınmışsa etkili kemoterapiye devam edilir, alınmamışsa tedavi şemasında değişikliğe gidilir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan fizik muayene, mammografi veya ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemler, morfolojiye dayalı olup malign değişiklikleri saptamada hatalı ve az değerlidir. 18F-FDG PET/BT ile metabolik görüntülemenin bu amaçla başarı ile kullanılabilceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Tedaviye iyi yanıt verenlerde SUV değeri yaklaşık 1 haftada belirgin azalırken vermeyenlerde aynı kalır veya hafifçe artar. Uzak metastazlarda da neoadjuvan kemoterapi ile SUV değerlerinde düşüş görülmesi iyi prognozun göstergesidir. Karaciğer, akciğer ve yumuşak doku lezyonlarında SUV değerleri tedaviye yanıt alınanlarda %72 azalırken, yanıt alınmayanlarda değişmez.

Östrojen reseptörleri mevcudiyeti prognoz göstergesi olup antiöstrojen tedaviye cevap açısından önemlidir. Hormonal tedaviye yanıt için ön fikir verir. Primer tümörde östrojen reseptörü blokajı (SUV değerinin %50 azalması) iyi prognoz göstergesidir (15). HER2 salınması hormon tedavisine direnç göstergesidir. I-124 anti-HER2 antikorları ile görüntüleme yapılır (23). Doxorubicine ve taxan'lara karşı gelişen P-gp direnci ise C-11 Verapamil PET ile gösterilebilir (24). İleri evre meme kanserlerinin %30'u hipoksik özelliktedir. Hipoksik tümörler radyoterapiye ve kemoterapiye direnç gösteren agresif tümörlerdir. Hipoksik tümörlerin görüntülenmesinde F-18 fluoromisonidazole (F-MISO) daha spesifiktir. Bu sayede tümörün tedaviye dirençli olup olamayacağı önceden belirlenebilir (25).

Tedavi seçenekleri arttıkça tedaviye yanıtın erken değerlendirilmesi önem kazanmıştır. 18F-timidin ile hücre proliferasyonu gösterilebilir (26). Ayrıca etkili

tedavi apopitozu artırır. Apoptoz ise, annexin ile işaretli pozitron yayıcılar ile gösterilebilir (27).

SONUÇ

Onkolojide etkin bir görüntüleme metodu olan PET ve PET/BT, meme kanserinin evrelendirilmesi, yeniden evrelendirilmesi, tedavi sonrası klasik radyolojik yöntemlerle tespiti güç olan rezidüel kitlelerin/ nüks şüphesinin değerlendirilmesi ve erken dönemde kemo+/-hormonoterapiye cevabın değerlendirilmesinde oldukça başarılıdır. Bu nedenle PET, yakın gelecekte yeni radyofarmasötiklerin yaygınlaşması ile tümör biyolojisinin anlaşılmasında, meme kanseri tedavisinde yeni ilaç ve tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında ve böylece kişiye özgü tedavi yöntemlerinin seçiminde kullanılabilceği yönünde ümit vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Can N, Kapucu LÖ, Üner A, ve ark. İleri Evre Meme Kanserinin Takibinde 18F- FDG PET/ BT'nin Katkısı. UHOD 2008; 1 (18): 9-15.
2. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. Cancer 2000; 80:3073-79.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer statistics Review, National Cancer Institute, Bethesda, 2004;1975-2001.
4. Wahl R, Cody R, Hutchins G, et al. Positron emission tomography scanning of primary and metastatic breast cancer with radiolabelled glucose analogue 2-deoxy-2(18F)fluoro-D-glucose. N Engl J Med 1991;324(3):200.
5. Avril N, Schelling M, Dose J, et al. Utility of PET in breast cancer. Clin Positron Imag 1999;2:261-271,

6. Czernin J. 18F-FDG PET in breast cancer: A different view of its clinical use. *Mol Imag Biol* 2002;4:35-45.
7. Flanagan F, Dehdasti F, Siegel B. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998;28:290-302.
8. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-9.
9. Anthony Visoni, Julian Kim. Positron Emission Tomography (PET) for benign and malignant disease. *Surg Clin North Am.* 2011; 91(1): 249–266.
10. Hendricks J. The frequency and consequences of false negative mammograms. *Eur J Cancer.* 2000;36:44.
11. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998; 209:511-8.
12. Isidoro A, Casado E, Redondo A, et al. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis* 2005; 26:2095-2104.
13. Nieweg OE, Kim EE, Wong W, et al. Positron Emission Tomography with Fluorine- 18- Deoxyglucose in the Detection and Staging of Breast Cancer. *Cancer*, 1993; 71:3920-3925.
14. Avril N, Rose CA, Schelling M, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18:3495-3502.
15. Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol. *J Nucl Med* 2008; 49: 367-74.
16. Groheux D, Hindié E, Delord M, et al. Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1879–1887.
17. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-478.
18. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4746-51.
19. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:84-99.
20. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J et al. 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-3523.
21. 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. *J Nucl Med.* 2007;48:368.
22. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001;42:1334-7.
23. Olafsen T, Kenanova VE, Sundaresan G, et al. Optimizing radiolabeled engineered anti-p185HER2 antibody fragments for in vivo imaging. *Cancer Res* 2005; 65: 5907-16.

24. Miller KD, Soule SE, Calley C, et al. Randomized phase II trial of the anti-angiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as Biomarker Discovery Laboratory. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(2):187-97.
25. Rajendran JG, Hendrickson KR, Spence AM, et al. Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:44-53.
26. Contractor K, Challapalli A, Tomasi G, et al. Imaging of cellular proliferation in liver metastasis by [18F] fluorothymidine positron emission tomography: effect of therapy. *Phys Med Biol.* 2012; 7;57(11):3419-33.
27. Yagle KJ, Eary JF, Tait JF, et al. Evaluation of 18F-annexin V as a PET imaging agent in an animal model of apoptosis. *J Nucl Med* 2005; 46: 658-66.