

İleri Evre Meme Kanserinin Takibinde 18F- FDG PET/ BT'nin Katkısı

Nalan CAN¹, L. Özlem KAPUCU², Aytağ ÜNER³, Mustafa ÜNLÜ²

¹ Visart Tıbbi Görüntüleme Merkezi

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada 18F- FDG PET/ BT'nin ileri evre meme kanseri olgularının değerlendirilmesinde hasta takibine katkısı, klinik parametreler, tümör belirteçleri ve 99mTc-Metildifosfonat kemik sintigrafisi bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Meme kanseri nedeniyle takip edilen 26 bayan olgunun (ortalama yaş 50 ± 9 ; 17'si evre IIIA, 3'ü evre IIIB, 6'sı evre IV) 11'i tümör belirteç yüksekliği nedeniyle, diğer 15 olgu ise klinik yüksek risk nedeniyle 18F- FDG PET/ BT çalışmasına gönderilmişti. Olguların tümünde kemik sintigrafisi, tümör belirteçleri (CA15-3 veya CEA) tayini ve PET/ BT çekimi arasında geçen süre 3 aydan kısaydı.

Olguların %30'unda (8/26) kemik sintigrafisinde metastaz saptanmıştı. Kemik sintigrafisinde metastaz düşündüren toplam lezyon sayısı 27, PET/ BT'de kemik yapılar da saptanan patolojik lezyon sayısı 45 idi. Kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli 6 olguda, PET / BT çalışmasında patolojik 18F- FDG tutulumu saptanmadı. 26 olgunun %46'sında (12/ 26) PET/ BT ile progresyon saptandı, bu olguların yalnızca %50'sinde tümör belirteçleri yüksekti. PET/ BT ile progresyon saptanan olguların 3 tanesinde tümör belirteçleri yüksek olmasına rağmen kemik sintigrafisi bulguları normaldi. PET/ BT ile progresyon saptanmayan olguların %35'inde (5/14) tümör belirteçleri yüksek idi. Kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli 6 olguda, PET / BT çalışmasında patolojik 18F- FDG tutulumu saptanmadı.

18F-FDG PET meme kanseri olgularının yeniden değerlendirilmesinde tümör belirteçleri ve kemik sintigrafisi gibi parametrelerden daha güvenilir, doğruluğu daha yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Meme, Metastaz, 18F-FDG , PET/ BT

ABSTRACT

The Role of 18F-FDG PET/ CT in Follow up of Advanced Stage Breast Cancer

We studied the role of 18F-FDG PET/ CT in the follow up of advanced stage breast cancer in comparison with clinical parameters, tumor markers (CEA, CA15-3) and bone scan findings.

Twenty-six female patient with breast cancer (mean age 50 ± 9 ; 17 patients with stage IIIA, 3 with stage IIIB and 6 with stage IV) were referred for the PET scan due to raised tumor markers (11) and high clinical risk (15). All patients had blood level of tumor markers, bone scan and PET/ CT scan in 3 months.

In the PET/ CT scan, 46% of the patients (12/26) had progression. Eight of these cases were progressed from stage II-IA/ B to stage IV. Three of patients with progression having high tumor marker had normal bone scan findings. Metastatic bone scan findings were detected in 35% of patients (27 metastatic lesion). In the PET/ CT scan, the number of pathological bone activity (probably metastatic) was 45. Six patients with suspicious metastatic findings in bone scan had normal PET/ CT scan. Eight cases with progression had pathological extraskkeletal findings in the PET/ CT scan (20 visceral lesion).

For restaging of the breast cancer patients, 18F-FDG PET scan is more reliable than bone scan and tumor markers, and more accurate to detect disease progression.

Key Words: Breast, Metastasis, 18F-FDG, PET/ CT

GİRİŞ

Son yıllarda meme kanseri insidansının yıllık 100 binde 102'ye çıktığı gözlenmektedir ve meme kanseri kadınlar arasında kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gelmektedir. Solid tümörler genellikle sistemik terapiye iyi yanıt vermezken meme kanseri en kemosensitif solid tümörlerden biridir (1). Ancak erken evre hastalıkta dahi, adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen, birçok olgu cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı relaps veya metastaz ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle erken teşhis, relaps ve metastazların tespitinde doğru hasta takibi büyük önem kazanmaktadır. 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 laboratuvar testlerdir.

Kemik sintigrafisi meme kanseri olgularında kemik metastazlarının belirlenmesinde kullanılan noninvasiv bir nükleer tıp tekniğidir. Metastatik lezyonda meydana gelen artmış metabolik kemik turnover'a dayanan çok duyarlı bir tetkik olarak kullanılmaktadır (2). Ancak kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür, özellikle dejeneratif hastalıklarda yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

18F-Floro-2-deoksi-D glukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 1990'lı yılların başında, klinik onkoloji ile tanışmış ve o yıllarda meme kanseri olgularında da ilk sonuçlar alınmaya başlanmıştır (3). O dönemden günümüze, 18F-FDG PET meme kanserinde lenf nodu evrelemesi, sistemik evreleme, rekürren- metastatik hastalıkta yeniden evreleme, tedavi cevabı takibinde etkin ve doğ-

ruluğu yüksek bir görüntüleme yöntemi olarak rol oynamaktadır (4,5,6,7). Hibrid PET/ BT cihazlarında bilgisayarlı tomografi (BT)'nin anatomik rehberliğinde 18F- FDG PET'in doğruluğu artmaktadır (8). 18F- FDG PET/ BT çalışması tek bir seansta tüm vücudu tarama imkanı verdiği için metastaz taramasında kullanılabilecek etkin bir yöntemdir.

Bu çalışmada 18F- FDG PET / BT'nin ileri evre meme kanseri olgularının değerlendirilmesinde hasta takibine katkısı, klinik parametreler, tümör belirteçleri ve 99mTc-Metilendifosfonat (MDP) kemik sintigrafisi bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Meme kanseri nedeniyle takip edilen 26 bayan olgu (infiltratif duktal karsinom) retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı 50 ± 9 idi. TNM sınıflamasına göre olgular : 17 olgu evre IIIA, 3 olgu evre IIIB, 6 olgu evre IV olarak sınıflanmıştı. Açıklanamayan tümör belirteç yüksekliği ile 11 olgu, yüksek klinik risk nedeniyle ise 15 olgu 18F-FDG PET/ BT incelemesi için gönderilmişti (Tablo 1). Olguların tümünde kemik sintigrafisi, tümör belirteçleri (Ca 15-3, CEA) tayini, PET/BT çekimi yapılmıştı ve bu tetkikler arasında geçen süre 3 aydan kısaydı.

Viseral ve kemik metastazları klinik takip, diğer radyolojik incelemeler ve tedavi yanıtı ile doğrulandı.

18F-FDG PET/ BT: En az 4 saatlik açlık süresi sonrası, olguların kan glukoz seviyesi belirlendi (<200 mg/ dl) ve 18F-FDG ($\dot{V}$ 0.15 mCi/ kg) enjeksiyonu standart protokole göre yapıldı. Enjeksiyon sonrası 45-60. dakikalarda, PET/ BT incelemesi (Discovery ST; GE Healthcare, 4 kesitli multidetektör

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların belirli klinik ve sintigrafik verilerinin özeti

55	Tümör belirteç ↑, CEA	8	5	1	Progresyon
44	Tümör belirteç ↑, CA15-3	3	2	0	Progresyon
43	Tümör belirteç ↑, CA15-3	0	3	0	Progresyon
39	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
56	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
64	Klinik risk	1	0	0	Değişiklik yok
43	Tümör belirteç ↑, CEA	0	4	1	Progresyon
35	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
66	Klinik risk	0	0	1	Progresyon
46	Klinik risk	2	6	4	Progresyon
60	Klinik risk	0	4	4	Progresyon
45	Tümör belirteç ↑, CA15-3	2	4	3	Progresyon
70	Klinik risk	0	13	3	Progresyon
47	Tümör belirteç ↑, CEA	0	0	0	Değişiklik yok
31	Klinik risk	1	1	0	Değişiklik yok
70	Tümör belirteç ↑, CEA	1	0	0	Değişiklik yok
41	Tümör belirteç ↑, CEA	0	0	0	Değişiklik yok
47	Tümör belirteç ↑, CEA	0	0	0	Değişiklik yok
51	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
61	Tümör belirteç ↑, CEA	0	0	0	Değişiklik yok
37	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
56	Klinik risk	4	3	1	Progresyon
53	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
45	Klinik risk	0	0	0	Değişiklik yok
46	Klinik risk	0	0	6	Progresyon
40	Tümör belirteç ↑, CEA15-3	5	7	0	Progresyon

* Lezyon sayısı

helikal BT tarayıcısı ve BGO kristaline sahip PET sistemi) kafa kaidesinden başlayarak uyluk proksimaline kadar uzanan vücut alanını kapsayacak şekilde yapıldı.

99mTc-Metilendifosfonat (MDP) Kemik Sintigrafisi : Kemik sintigrafileri çift başlıklı, geniş görüntüleme alanına sahip gama kamera ile genel amaçlı kolimatör kullanılarak elde edildi (Maxxus, GE Healthcare). 99mTc-MDP (İV 25 mCi) enjeksiyonundan 2-3 saat sonra anterior ve posterior tüm vücut tarama görüntüleri elde edildi.

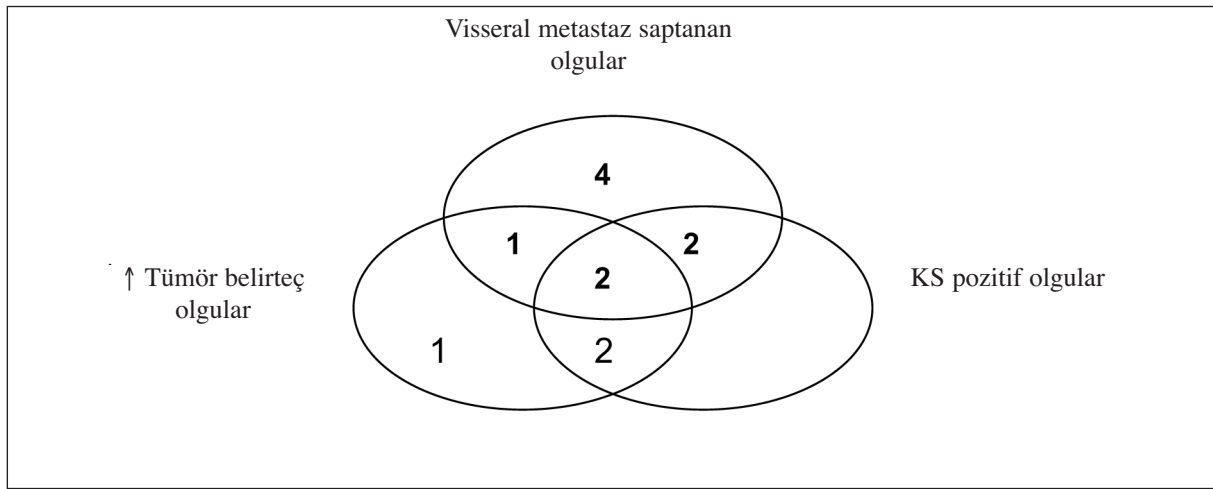
Tüm olgulardan FDG PET çalışması öncesi 1 hafta içinde tümör belirteçleri (CEA veya CA 15-3) için serum örneği alınmıştı. Bu serumlar immüno-radyometrik assay ile çalışılmıştı.

Olgular tümör belirteç yüksekliği, kemik sintigrafisinde metastatik bulgu varlığı, 18F- FDG PET'te visceral ve kemik metastaz bulguları yönünden karşılaştırılarak değerlendirildi.

Tablo 2. Olguların evrelere, tümör belirteç yüksekliğine göre PET/ BT ile progresyonun değerlendirilmesi

Klinik evre	Tümör belirteç ↑	*	PET/ BT ile progresyon
Evre IIIA (n=17)	7	2	5
Evre IIIB (n=3)	1	1	3
Evre IV (n=6)	3	3	4
Toplam (n=26)	11	6	12

* Tümör belirteç yüksekliği olan ve PET/ BT ile progresyon saptanan olgu sayısı



Şekil1. PET/ BT ile progresyon saptanan 12 olgu

BULGULAR

Olguların % 46'sında (12/ 26) PET/ BT ile progresyon saptandı, bu olguların yalnızca % 50'sinde tümör belirteçleri yüksekti (Şekil 1, Tablo 2). PET/ BT ile progresyon saptanan olguların 2 tanesinde tümör belirteçleri yüksek olmasına rağmen kemik sintigrafisi bulguları normaldi (Şekil 2).

PET/ BT ile progresyon saptanmayan olguların % 35'inde (5/14) CEA tümör belirteçi yüksekti (Şekil 3).

Klinik progresyon saptanan olguların %30'unda (8/26) kemik sintigrafisinde metastaz saptanırken, olguların % 42'sinde (11/26) PET/ BT ile kemik metastazı saptandı. Kemik sintigrafisinde metastaz düşündürülen toplam lezyon sayısı 27, PET/ BT'de kemik yapılarında saptanan patolojik lezyon sayısı 45 idi (Tablo 3).

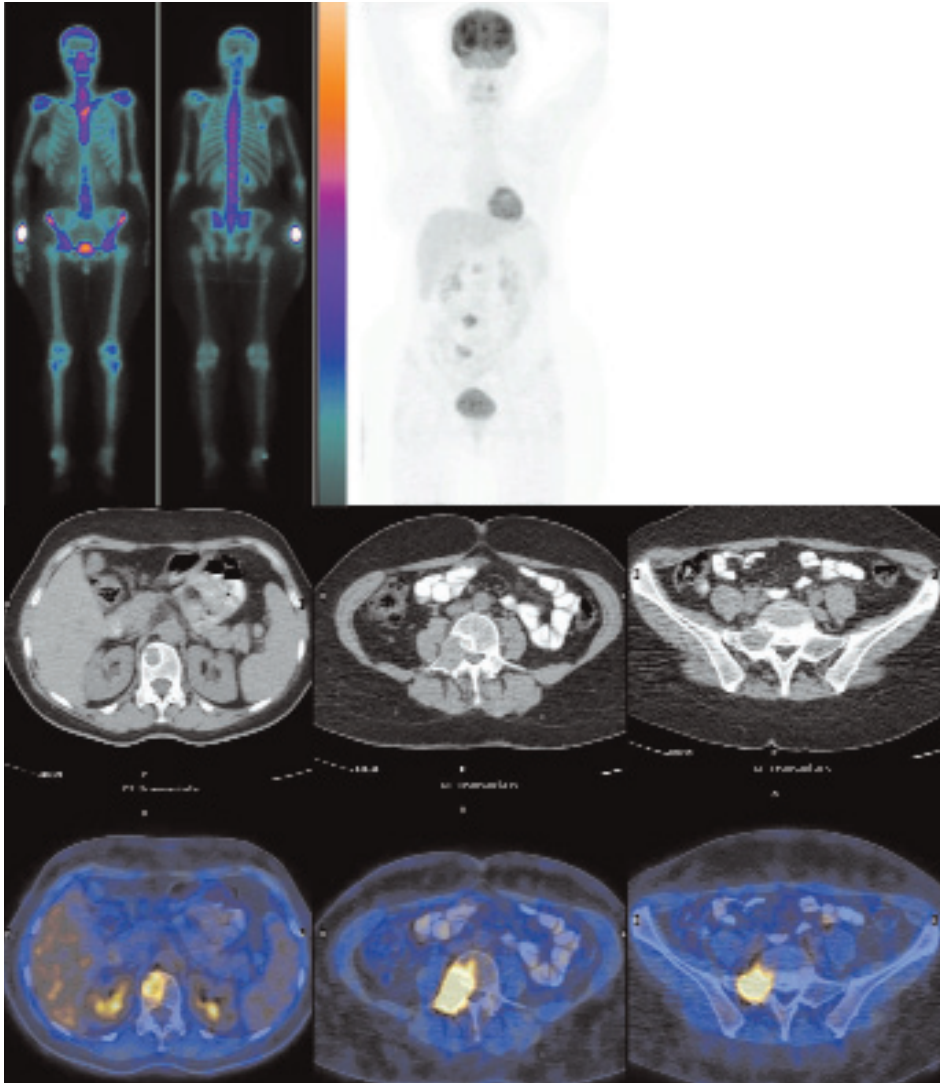
Kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli 6 olguda, PET / BT çalışmasında patolojik 18F-FDG tutulumu saptanmadı.

Progresyon saptanan 9 olguda PET/BT ile metastaz ile uyumlu toplam 24 viseral lezyon saptandı. Bu 9 olgunun 7'sinde PET/ BT ile hem viseral hem de kemik metastazı tespit edildi.

TARTIŞMA

Meme kanserinde rekürens ve uzak metastazların belirlenmesi kritik bir öneme sahiptir. Bu olgularda beklenen yaşam süresi çarpıcı bir şekilde farklılık göstermektedir. Bölgesel hastalığı olan olgularda 5 yıllık yaşam süresi oranı %80 iken uzak metastatik hastalıkta bu oran %25'lerdedir (9).

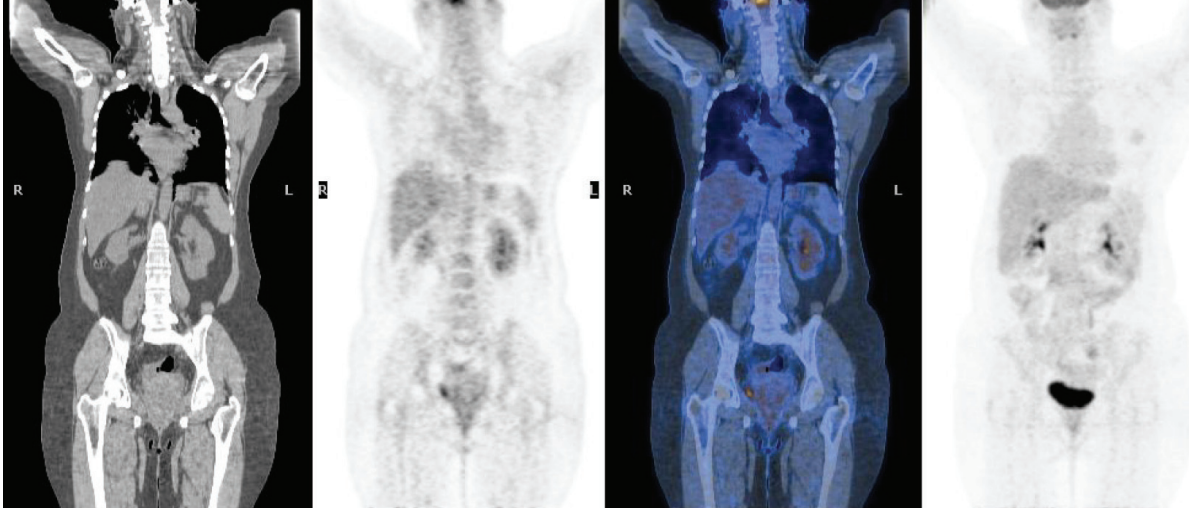
Çalışmamızda olguların %46'sında PET/BT ile progresyon saptandı, bu olguların yalnızca %50'sin-



Şekil 2. Bayan hasta, 43 yaşında, opere meme Ca, Ca15-3 yüksekliği, kemik sintigrafisi normal. Transaksiyel FDG PET/ BT kesitlerinde osteolitik lezyonlarda artmış FDG tutulumu izlenmektedir.

de tümör belirteçleri yüksekti. Liu ve arkadaşları ise asemptomatik tümör belirteç yüksekliği nedeniyle değerlendirdikleri 30 olgunun 28'inde rekürens saptamışlar (10). Bu olgularda CA 15-3 yüksekliği mevcutmuş. Bizim çalışmamızda 26 olgunun sadece 11'i tümör belirteç yüksekliği nedeniyle başvurmuştu ve bu 11 olgunun 6'sında progresyon izlenmişti. Progresyon izlenen olguların yarısında CA15-3, diğer yarısında ise CEA yüksekliği mevcuttu. Bu çalışmada tümör belirteç yüksekliği nedeniyle değerlendirilen olgu sayısının az olması nedeniyle, literatür ile karşılaştırıldığında tümör belirteç yüksekliği olan olgularda daha az patoloji saptanmış olabilir. Kandaki tümör belirteç seviyesi

tümör kitlesi ile doğru orantılı görüldüğü için belirli kanserlerin teşhis ve takibinde tümör belirteçleri yararlıdır. Ancak bu belirteçler özgül olmadığı için kan seviyesindeki yükseklikleri her zaman kanser tanısını ya da rekürensini göstermeyebilir. Ayrıca tümör belirteç yüksekliği kanserin lokalizasyonunu ya da odak sayısını da gösteremez. Asemptomatik meme kanseri olgularının takibinde CEA ve CA 15-3 en sık kullanılan tümör belirteçleridir. Bu çalışmada PET/BT ile progresyon saptanan olguların yalnızca % 50'sinde tümör belirteçleri yüksekti ve bu olguların yarısında CA 15-3 yüksekti. PET/BT ile progresyon saptanmayan olguların %35'inde tümör belirteçleri yüksekti ve bu olguların hepsinde



Şekil 3. Bayan hasta, 52 yaşında, opere meme Ca, CEA yüksekliği, FDG PET/ BT normal.

CEA yüksekti. Bu çalışmada serum CA15-3 yüksekliğinin rekürens için duyarlılığı, literatür ile uyumlu olarak serum CEA seviyesinden daha yüksektir (11,12,13).

Meme kanserinde kemik metastazı erken evrelerde olguların %8'inde gelişmekle birlikte, bu oran ileri hastalıkta %70'lere kadar çıkmaktadır (14). Kemik metastazlarının ve komplikasyonlarının tedavisi sağlık giderlerine önemli bir yük getirmekte olup meme kanserinde iskelet sisteminin rutin olarak değerlendirilmesi bu nedenle önem kazanmaktadır. Kemik sintigrafisinin osteoblastik metastazları belirlemede duyarlılığı yüksek olmasına rağmen osteolitik metastazlar için duyarlılık düşüktür (15). Bu çalışmada kemik yapılarında, 18F- FDG PET/ BT ile kemik sintigrafisinden daha fazla metastatik lezyon saptanması (45'e 27) osteolitik metastazlardan kaynaklanmaktaydı. Uematsu ve arkadaşlarının 15 meme kanseri olgusunda 18F- FDG PET ve kemik sintigrafisi bulgularını karşılaştırmalı olarak değerlendirdikleri çalışmalarında kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını değerlendirmede duyarlılığını ve doğruluğunu 18F- FDG PET'ten daha üstün bulmuşlar (duyarlılık %85'e %17, doğruluk %96'ya, %85), (15). Olgularda 143'ü osteoblastik, 20'si osteolitik olmak üzere 163 kemik metastazı saptanmış, bu nedenle de 18F- FDG PET'in duyarlılığı düşük bulunmuş. Kemik metastazlarında hem osteoblastik hem de osteolitik prosesler önemli olduğu için kemik sintigrafisi ve 18F- FDG PET tamamlayıcı tetkik olarak kullanılabilir.

Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, özgülüğü düşüktür (16). Bizim çalışmamızda kemik sintigrafisi bulguları metastaz açısından şüpheli 6 olguda, PET / BT çalışmasında patolojik 18F- FDG tutulumu saptanmadı. Kemik sintigrafisinde en sık karşılaşılan yalancı pozitiflik nedenleri dejeneratif değişiklikler, enflamatuvar prosesler, mekanik stres ve travmadır.

18F- FDG PET/BT tek bir seansta tüm vücutun değerlendirilmesine olanak sağlamakta olup bu çalışmada değerlendirilen olguların bir kısmında hem viseral hem kemik metastazları saptanmış ve progresyon saptanan olguların tedavi planı bu yönde düzenlenmiştir. Bu çalışmada kemik sintigrafisinde metastaz saptanan 3 olgunun PET/BT de viseral metastazı da mevcuttu, kemik sintigrafisi normal olan 4 olguda ise PET/BT ile viseral metastaz saptanmıştır. Bu 4 olgunun sadece 1 tanesi tümör belirteç yüksekliği nedeniyle incelemeye alınmış, diğerleri yüksek klinik risk nedeniyle başvurmuştu. Tanımlanan viseral metastazlar karaciğer, akciğer ve mediastendeydi. PET/BT hasta takibinde maliyeti düşüren, gereksiz tetkik ve tedavileri önlenmesi açısından etkin bir yöntem olarak klinik pratikte yer almaktadır.

Bu çalışma retrospektif bir ön çalışma olduğu için olgu sayısının az olması temel limitasyondur. Histopatolojik doğrulama yerine klinik ve tedavi yanıtı takibi ile doğrulama yapılması ise bir diğer kısıtlamayıdır.

Tablo 3. Evreler, kemik sintigrafisi bulgularına göre ve PET/ BT’de progresyon gösteren olgu sayıları

Klinik evre	Pozitif KS	Negatif KS	PET/ BT ile progresyon
Evre IIIA (n=17)	5	12	5
Evre IIIB (n=3)	0	3	3
Evre IV (n=6)	4	2	4
Toplam (n=26)	9	17	12

SONUÇ

18F-FDG PET/BT meme kanseri olgularının yeniden değerlendirilmesinde tümör belirteçleri ve kemik sintigrafisi gibi parametrelerden daha güvenilir, doğruluğu daha yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer* 80:3073-79 (suppl 12), 2000
2. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A et al. Bone Scintigraphy: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:BP99-106, 2003
3. Wahl R, Cody R, Hutchins G, Mudgett E. 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* 324:200, 1991
4. Avril N, Schelling M, Dose J, et al. Utility of PET in breast cancer. *Clin Positron Imag* 2:261-271, 1999
5. Bombardieri Y, Crippa F. PET imaging in breast cancer. *O J Nucl Med* 43:245- 256, 2001
6. Czernin J. 18F-FDG PET in breast cancer: A different view of its clinical use. *Mol Imag Biol* 4:35-45, 2002
7. Flanagan F, Dehdasti F, Siegel B. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 28:290- 302, 1998
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* 44:1200-9, 2003.
9. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer statistics Review, 1975- 2001 National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2004
10. Liu CS, Shen YY, Lin CC. Clinical impact of 18F-FDG PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: Preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 32:244-247, 2002
11. Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, et al. CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 70:2831-4, 1992
12. Gion M, Mione R, Nascimben O, et al. The tumor associated antigen CA 15-3 in primary cancer: Evaluation of 667 cases. *Br J Cancer* 63:809-13, 1991
13. Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger H. The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer: A comparative study with CEA. *Cancer* 68:574-82, 1991
14. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 55:61-66, 1987
15. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, et al. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 184:1266-73, 2005.
16. Jacobson AF. Bone scanning in metastatic disease. In: Colier BD Jr, Fogelman I, Rosenthal L, skeletal nuclear medicine. Mosby, St. Louis. 1996, p 87-123.

Yazışma Adresi:

Dr. Nalan CAN
Tunus Cad. No:15
06680 Kavaklıdere - ANKARA

Tel: (0.312) 425 73 01
Faks: (0.312) 425 82 04
nalanacan@yahoo.com