

AKCİĞER KANSERLERİNİN TANI VE EVRELEMESİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN TANISAL DEĞERİ

Gürsel ÇOK¹, İnanç KARAPOLAT², Kutsal TURHAN³, Tuncay GÖKSEL¹, Alpaslan ÇAKAN³, Deniz NART⁴, Kamil KUMANLIOĞLU⁵

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova Şifa Hastanesi, İZMİR

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemede noninvaziv tanı yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda lezyonların malign-benign ayrımının yapılmasında ve kanserlerin evrelendirmesinde tümör dokusunun aşırı glukoz alması esasına dayanan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaya başlanmıştır.

Amaç: PET'in akciğer kanseri tanı ve evrelemedeki rolünü araştırmak amacıyla retrospektif bir çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2003 ile Eylül 2004 tarihleri arasında akciğer kanseri ön tanısıyla değerlendirilen ve PET uygulanan 41 erkek 11 kadın olmak üzere toplam 52 hasta incelemeye alınmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 59.5 (±12.4) olan hastalardan 42'sinin (%88.8) sigara içtikleri belirlenmiştir. Hastalardan 43'ünün küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 7 hastanın benign patoloji, 2 hastanın ise küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı aldıkları görülmüştür. PET tetkikinde 2.5 SVU değerinin üzerindeki tutulumlar patolojik olarak kabul edilmiştir. PET yapıldıktan sonra saptanan tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık % 95.4, özgüllük ise % 87.5 olarak saptanmış, ayrıca pozitif prediktif değerinin % 97.6, negatif prediktif değerinin ise % 77.7 olduğu görülmüştür.

Sonuç: PET akciğer kanserinin tanı ve evrelemede seçilmiş olgularda uygulanabilecek bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, evreleme, PET, tanı

SUMMARY

Diagnostic Value of Positron Emission Tomography in Staging of lung cancers

Noninvasive diagnostic methods have an important role in the diagnosis and staging of lung cancers. In recent years, positron emission tomography (PET) was introduced for use in the differentiation of malignant and benign lesions, and also in staging cancers.

Objective: A retrospective study was designed with the aim of examining the role of PET in the diagnosis and staging of lung cancers.

Materials and Methods: A total of 52 patients including 41 males and 11 females who were assessed with an initial diagnosis of lung cancer between April 2003 and September 2004 were analyzed.

Findings: The mean age was 59.5 (±12.4) years. Forty two (88%) of the patients were found to smoke. Forty three of

the patients had been diagnosed as having non-small cell lung cancer, 7 were found to have benign pathology, and 2 had been diagnosed as having small cell lung cancer. In PET analysis, involvements above the value of 2.5 SVU were accepted as being pathologic. Overall assessment of the lesions which were detected after PET revealed a sensitivity and specificity of 95.4% and 87.5%, respectively. In addition, the positive predictive value was found as 97.6 whereas the negative predictive value was 77.7%.

Conclusion: In selected cases, PET is a useful method for the diagnosis and staging of lung cancer.

Key words: diagnosis, lung cancer, PET, staging

Akciğer kanserlerinin tedavisinde doğru evrelemenin önemli bir yeri bulunmaktadır. Evrelemede sadece uzak metastazlar değil, aynı zamanda mediastinal lenf bezi tutuluşu da tedavi kararının verilmesinde belirleyici olmaktadır. Uzak metastazların saptanmasında çeşitli radyolojik yöntemler yardımcı olabilmektedir. Ancak mediastinal lenf bezi tutuluşunun gösterilmesinde radyolojik yöntemlerin katkısı azalmaktadır. Son yıllarda tümör dokusunun aşırı glukoz tutması esasına dayanan ve fluorodeoksiglukoz kullanılarak uygulanan pozitron emisyon tomografisi (PET), onkoloji alanında ve özellikle de akciğer kanserlerinde kullanılmaya başlanmıştır^(1, 2).

Toraks BT veya MR ile patolojik olarak yorumlanan mediastinal lenf bezlerinin %40'ında metastaz saptanmazken, normal olarak değerlendirilenlerin de %15'inde aslında N2 veya N3 hastalık mevcut olabilmektedir⁽³⁾. Bu nedenle mediastinoskopiye ihtiyaç duyulmakta, ancak mediastinoskopinin ulaşamadığı yerlerde sorunlar yaşanmaktadır. Mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi için kullanılan ve altın standart olarak değerlendirilen mediastinoskopi ihtiyacının PET uygulamasından sonra azaldığı ve PET'in akciğer kanseri evrelemesinde değişiklik yapabildiği bildirilmektedir^(4,5). Ancak özellikle enfeksiyonlarda yanlış pozitifliklerin, bronkoalveoler karsinom ve tipik karsinoidlerde ve 1 cm'nin altındaki tümörlerde yanlış negatifliklerin görülebilmesi PET'in akciğer kanseri tanı ve evrelemesindeki değerini nispeten azaltmaktadır^(1, 6). Ülkemizde 2004 yılı sonu itibarıyla toplam 10 merkezde PET bulunmaktadır⁽¹⁾. Ancak yüksek maliyetli bu yöntemin hangi alanlarda kullanılabileceğine ilişkin henüz kesin kriterler oluşturulmamıştır. Bu nedenle PET'in akciğer kanseri tanı ve evrelemesindeki rolünü araştırmak amacıyla retrospektif bir çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Nisan 2003 ile Eylül 2004 tarihleri arasında akciğer kanseri ön tanısıyla değerlendirilen ve PET uygulanan 41 erkek 11 kadın olmak üzere toplam 52 hasta incelemeye alınmıştır.

PET Uygulaması

Açlık kan glukoz düzeylerinin ölçülmesinin ardından, kan glukoz düzeyleri 60-150 arasında olan hastalara 10 mci F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) intravenöz yolla enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 45 dk sonra Siemens ECAT EXACT PET kamerası ile tüm vücut ve beyinin üç boyutlu tomografik görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler nükleer tıp uzmanı tarafından yorumlanmış ve rapor edilmiştir.

PET tetkikinde 2.5 SVU değerinin üzerindeki tutulumlar patolojik olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

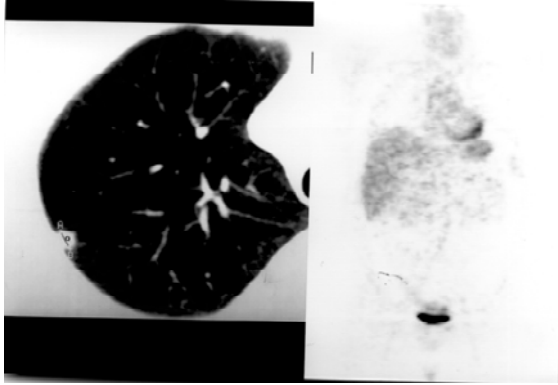
Yaş ortalaması 59.5 (± 12.4) olan hastalardan 42'sinin (%88.8) sigara içtikleri belirlenmiştir. Kesin tanı olarak hastalardan 43'ünün küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 7 hastanın benign hastalık, 2 hastanın ise küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı aldıkları görülmüştür. Malignite tanısı histopatolojik olarak konmuş, benign hastalıklarda ise radyolojik ve klinik izlemlerine göre karar verilmiştir. Demografik veriler Tablo I.'de yer almaktadır. Opere edilen 11 hastanın tamamı KHDAK tanısı almış, bu hastalardan 2'sinin PET tetkikinde benign tanısı aldıkları görülmüştür. Yanlış negatif olarak değerlendirilen bu 2 hastadan bir tanesi 1 cm çaplı bir adeno karsinom, diğeri ise yavaş büyüyen bronkoalveoler karsinom olarak değerlendirilmiştir

(Resim 1 ve 2.). PET'te malign olarak değerlendirilen 1 hastanın klinik ve radyolojik takipleri sonucunda akciğer absesi tanısı aldığı görülmüş ve bu nedenle PET'in yanlış pozitif sonuç verdiği yorumu yapılmıştır (Tablo 2).

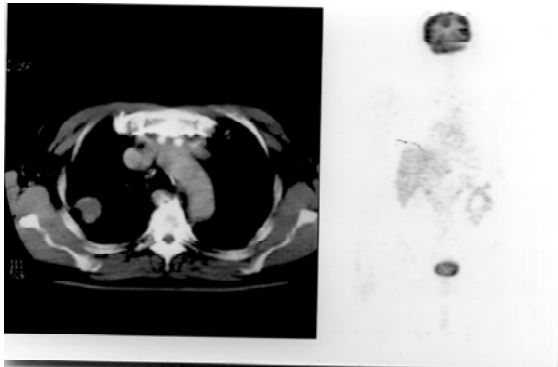
Tablo I: Demografik veriler

Hasta Sayısı	52
Yaş	59.5 (±12.4)
Cinsiyet (E/K)	41/11
Sigara (n / %)	42/88.8
KHDAK	43
KHAK	2
Benign	7

Resim 1: Soldaki BT kesitinde sağ üst lobda 1 cm çapında nodül izlenen hastanın PET tetkiki normal olarak değerlendirilmiştir. Opere edilen hastada akciğer adeno karsinom saptanmıştır.



Resim 2: Soldaki BT kesitinde sağ üstte 4 cm çaplı bir kitle lezyonu izlenen ve 2 yıllık takipte yavaş büyüme gösterdiği öğrenilen hastanın PET tetkikinin normal olduğu görülmüş, ancak operasyon sonucunda bronkoalveoler karsinom tanısı aldığı saptanmıştır.



Tablo II: Akciğer lezyonları yönünden PET sonuçları

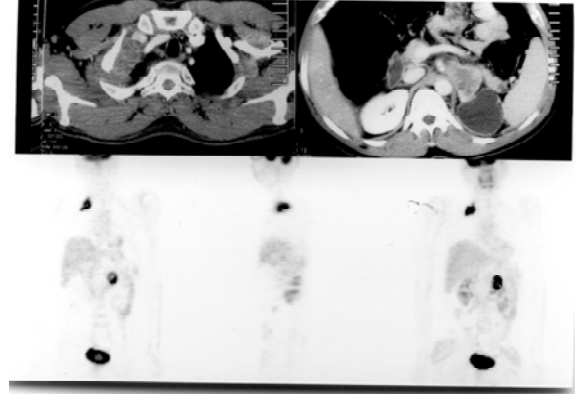
Sonuç	n
Doğru Pozitif	42
Doğru Negatif	7
Yanlış Pozitif	1
Yanlış Negatif	2

Primer akciğer lezyonları açısından değerlendirildiğinde PET' in duyarlılığı % 95.4, özgüllüğü ise % 87.5 olarak saptanmış, ayrıca pozitif prediktif değerinin % 97.6, negatif prediktif değerinin ise % 77.7 olduğu görülmüştür.

Histopatolojik doğrulamanın olması nedeniyle mediastinal LAP yönünden değerlendirme operasyona verilen 11 hasta üzerinde yapılmış ve PET ve Toraks BT ile operasyon öncesi 8 hastada patolojik LAP bulunduğu, 3 hastanın LAP yönünden negatif olduğu ve operasyon sonunda bunun doğrulandığı belirlenmiştir.

Metastazlar açısından bakıldığında 3 hastada MR ile beyin metastazı saptandığı, ancak bunlardan sadece 2'sinin PET ile görüntülenebildiği görülmüştür. Ayrıca radyolojik olarak kesin karar verilemeyen 1 sümrenal ve 1 dalak lezyonunun PET sonucunun malign olduğu ve bunların histopatolojik sonuçlarının da malign olarak geldiği görülmüştür. Bunların dışında 17 farklı yerde saptanan metastazlar açısından radyolojik yöntemler ve PET'in doğru sonuç verdiği belirlenmiştir (Resim 3).

Resim 3: Üstteki BT kesitlerinde sağ akciğer apeksinde ve sol sümrenalde kitle lezyonları izlenen hastanın PET tetkikinde her iki lezyonun da malign karakterde olduğu görülmüştür.



TARTIŞMA

Akciğer kanseri tedavisinin belirlenmesinde en önemli basamak doğru tanı ve evreleme yapılmasıdır. Özellikle evreleme aşamasında konvansiyonel radyolojik yöntemler yetersiz kalabilmektedir. İnvazif tanı yöntemleri de çeşitli nedenlerle her zaman uygulanamamaktadır. Son yıllarda bu alandaki boşluğu doldurabilmek amacıyla

PET kullanılmaya başlanmıştır. Ancak özellikle ülkemizde, maliyeti yüksek olan bu yöntemin hangi alanda ve ne zaman kullanılacağına ilişkin kesin kriterler oluşturulamamıştır.

Çalışmamızda bronş karsinomu düşünülerek tanı ve evreleme amacıyla PET istenen 52 hastanın retrospektif incelemesi sonucu primer akciğer lezyonları açısından PET'in duyarlılığı % 95.4, özgüllüğü ise % 87.5 olarak bulunmuştur. Bu konuda yapılan ve 1474 hastayı içeren bir meta-analitik değerlendirmede duyarlılığın % 83-100 (ortalama % 93), özgüllüğün ise % 50-100 (ortalama % 73.5) arasında değiştiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Oranlardaki düşüklük ve yanlış pozitifliklerin granümatöz hastalıklar başta olmak üzere aktif makrofaj içeren hastalıklarda olabileceği belirtilmektedir. En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz ve bazı enfeksiyon hastalıkları gelmektedir. Çalışmamızda PET ile yanlış pozitif tanı alan 1 hastanın aslında akciğer absesi olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan tipik karsinoid ve bronkoalveoler karsinom gibi düşük metabolik aktiviteli tümörlerin ve 1 cm'nin altındaki lezyonların PET ile yanlış negatif sonuç verebilecekleri bilinmektedir^(6, 8, 9). Çalışmamızda yanlış negatif sonuç veren 2 hastadan birinin 1 cm çaplı bir adenokarsinom olgusu, diğerinin ise yavaş ilerleyen bir bronkoalveoler karsinom olgusu oldukları görülmüştür. Bu nedenle özellikle 1 cm altındaki lezyonlarda ve bronkoalveoler karsinomda PET sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve yanlış negatiflik olasılığı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi için histopatolojik doğrulamanın gerekli olduğu düşünülerek sadece operasyona verilen 11 hastanın sonuçları değerlendirmeye alınmış ve 8 hastada hem PET hem de BT ile patolojik LAP olduğu ve operasyon sonunda bunun doğrulandığı görülmüştür. Hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme bu aşamada yapılmamıştır. Bu konuda yapılan geniş bir meta-analizde mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi açısından toraks BT'nin duyarlılığı % 61, özgüllüğü ise % 79 bulunmuş, aynı değerlerin PET için sırasıyla % 85 ve % 90 olduğu görülmüş ve PET'in toraks BT'ye üstün olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Kelly ve arkadaşları⁽¹¹⁾ ise opere edilen akciğer kanserli 69 hastanın 63'ünde (%91) PET'in doğru evreleme yaptığını, ancak N2 hastalığı bulunan 13

hastanın 8'inin (% 62) PET ile görüntülenebildiğini, mediastinoskopinin maliyet etkinlik açısından PET'e üstün olduğunu ve özellikle adeno karsinomlu ve 1 cm'den küçük mediastinal lenf bezi bulunan hastalarda PET'in henüz mediastinoskopinin yerini alamayacağını bildirmişlerdir. Genel olarak mediastinal lenf bezi değerlendirmesinde PET'in BT'ye üstün olduğu^(12, 13), ancak henüz mediastinoskopiye üstünlük sağlayamadığı gösterilmiştir^(14, 15). Metastazların değerlendirilmesi açısından bakıldığında çalışmamızda 17 metastaz odağının hem PET hem de konvansiyonel radyografik yöntemlerle gösterilebildiği, ancak bunların dışında birisi surrenal, diğeri dalak metastazı olmak üzere konvansiyonel radyografik yöntemlerle metastaz ya da benign lezyon ayırımı yapılamayan iki hastada PET sonucunun malign olduğu görülmüştür. Bu iki hastada histopatolojik olarak bu lezyonların malign oldukları gösterilmiştir. Kumar ve arkadaşları, surrenal metastazları açısından PET'in duyarlılığını % 93, özgüllüğünü ise % 90 olarak bildirmişler ve özellikle nekrotik metastazların yanlış negatif sonuç verebileceğini belirtmişlerdir⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde Kamel ve arkadaşları da küçük hücreli akciğer kanserli 42 hastanın 12'sinde (% 29) PET sonucunda hastalıkla ilgili yaklaşım değişikliği yapıldığını ve 5 hastada (%12) konvansiyonel radyografik yöntemlerle kuşkulu olarak yorumlanan lezyonların PET ile malign olmadığını gösterildiğini belirtmişlerdir⁽¹⁷⁾.

Beyinde gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET beyin metastazlarını göstermede yetersiz kalmaktadır⁽¹⁾. Çalışmamızda da MR ile beyin metastazı saptanan toplam 3 hastanın sadece 2'sinin PET sonucunun malign olduğu görülmüştür.

İtalya ve Hollanda'dan bildirilen ve maliyet etkinlik analizlerinin yapıldığı 2 çalışmada akciğer kanserli hastalarda PET'in maliyet etkin bir yöntem olduğu bildirilmiştir^(18, 19). Ancak ülkemiz koşulları dikkate alındığında oldukça yüksek maliyete sahip olan bu yöntemin rutin tanı ve evrelemede kullanılmasının doğru olmayacağı, akciğer kanserlerinde özellikle operasyon düşünülen ve konvansiyonel radyografik yöntemlerle metastaz açısından kuşkulu lezyonların bulunduğu seçilmiş olgularda PET'in yardımcı olabileceği, ancak beyin metastazlarının tanısında kullanılmasının uygun olmayacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sönmezöğlü K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53:94-112.
2. Verhagen AFT, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VCG, et al. FDG-PET in staging lung cancer. How does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44:175-81.
3. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300-8.
4. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16: 2142-9.
5. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
6. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for PET imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004;125:2294-99.
7. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285:914-24.
8. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, et al. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112:416-22.
9. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659-66.
10. Gould MK, Kuschner WD, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-92.
11. Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of (18F)-2-fluoro-deoxy-D-glucose-Positron Emission Tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2004; 125:1413-23.
12. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42:1-92.
13. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-6.
14. Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46.
15. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1598-609.
16. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 2058-62.
17. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, et al. Whole-body 18F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 1911-17.
18. Verboom P, Tinteren H, Hoekstra OS, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1444-49.
19. Gugiatti A, Grimaldi A, Rosetti C, et al. Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:49-61.