

LENFOMALARIN TAKİP VE TEDAVİSİNDE F-18 FDG PET'İN YERİ

Dr. İlknur AK

Positron Emisyon Tomografi (PET) lenfomayı da içeren birçok malign hastalığın tanı, evreleme ve takibinde kullanılan fonksiyonel bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Yöntem, pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş glukoz, amino asit, H₂O gibi bileşiklerin in vivo olarak dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanmaktadır (1).

Normal dokulara göre malign tümörlerde artmış glukoz uptake ve metabolizması PET'in temelini oluşturmaktadır. Radyoaktif (F-18, yarı ömrü 110 dk) işaretli bir glukoz analogu olan 2-fluoro-2-deoksi-D-glucose (FDG) tümör hücreleri tarafından glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine alınır. Hexokinase enzimi ile fosforile olur ve hücrede FDG-6 PO₄ olarak tutulur. Ancak glukozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez, hücreden atılımı da oldukça yavaştır. Bu aşamada, hücre içinde uptake olan F-18 FDG PET kameraları ile görüntülenir. Malign hücrelerde artmış glukoz transporter (GLUTs) ekspresyonu ve hexokinaz aktivitesi de bunlardaki artmış FDG uptake'ine neden olurlar (2).

FDG PET lenfomalarda başlangıç evreleme, prognoz belirleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve relaps hastalığın belirlenmesinde oldukça yüksek bir doğruluk oranı ile rutin klinik uygulamaya girmiş durumdadır. Bununla birlikte, farklı histolojik tip lenfomalarda duyarlılığın farklı olduğu da akılda tutulmalıdır (3-6).

Hodgkin's hastalığı ve Non-Hodkin's lenfoma

Son yıllarda Hodgkin's hastalığı (HD) ve Non-Hodkin's lenfoma (NHL) lı hastaların survive'ında gelişen yeni görüntüleme yöntemleri ve kemoterapi ajanları ile önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır.

NHL'da tümörün FDG uptake'inin malignensi grade'i ile direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Low-grade NHL larda FDG uptake'i high-grade olanlara göre daha düşük olarak gözlenmektedir (7). Bu nedenle base-line çalışma şart olup, takipte bu durum dikkate alınmalıdır. Yine malign lenfomaların proliferatif aktivitesi ile FDG uptake'i de korele olarak saptanmıştır. Başlangıçta yüksek metabolik rate - yüksek FDG uptake'i - gösteren tümörlerde tedaviye yanıt ve ortalama yaşam süresinin daha düşük olduğu görülmüştür (8).

Lenfoma evrelemesinde fizik muayene, toraks, abdomen ve pelvis CT, kemik sintigrafisi ve kemik iliği biyopsisi gibi konvansiyonel yöntemler kullanılmaktadır. CT ve MRI ya da USG gibi yöntemler anatomik olarak detaylı bilgi verseler de lenfadenopati tanımlaması sadece "boyut" kriterine göre yapılmaktadır. Küçük boyutta ancak metastatik lenf nodları ile inflamasyon nedeniyle büyümüş lenf nodlarında ve önceden tedavi görmüş (örneğin RT) lezyonlarda viable hücrelerin saptanmasında limitasyonları mevcuttur. Ayrıca CT dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumunun saptanmasında oldukça düşük duyarlılık göstermektedir (1).

F-18 FDG PET çalışmasının aynı seansta tüm vücut tarama yapabilmesi en önemli avantajlarından biridir. Bir cm'nin altındaki (6 mm) lenf nodlarının bile eğer metabolik aktiviteleri yüksek ise saptanması mümkün olabilmektedir (1). Lenfomalı hastalarda PET çalışmasında patoloji kriteri lenf nodu alanlarında tek ya da multifokal artmış FDG uptake'lerinin izlenmesidir. Normal biyodağılım alanları dışında kemik iliği ya da yumuşak doku uptake'leri de patolojik olarak kabul edilir. Dalak tutulumu diffüz ya da multi fokal hiperaktif odaklar şeklinde olabilir.

Evreleme

Lenfoma evrelemesinde PET'in duyarlılığı % 80 – 100 arasında değişmekte olup en az CT kadar iyidir. Toraks ve özellikle abdominal bölgede CT'ye üstün olarak bilinmektedir. Yine ektranodal lenfoma saptanmasında da CT'ye üstündür. Laparotomi ile değerlendirilen 100 hastalık HL grubunda CT karaciğer ve dalak tutulumunda ancak % 37 duyarlılık göstermektedir. Kemik iliğini değerlendirmede invaziv aspirasyon ve biyopsi uygulanmakta ancak örnekleme hatası nedeniyle duyarlılık düşük olmaktadır. Kemik iliğini değerlendirmede MRI en duyarlı yöntem olmakla birlikte tüm vücut taraması pratik olarak mümkün olmamaktadır. FDG PET oldukça yüksek duyarlılık oranıyla birlikte kemik iliği tutulumunu belirlemede uygun bir yöntem gibi görünmektedir (5, 9-11).

Primer evrelendirme esnasında konvansiyonel yöntemlere göre PET ile daha yaygın hastalık bulunması HL'de evrelemeyi değiştirir, evre yukarı çıkarılmalıdır. Bununla birlikte makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerde tutulan FDG (sarkoidoz, sinüzit, tiroidit...) yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Yalancı pozitiflikten ziyade PET negatif olup CT pozitif olgularda evrelemeyi aşağı çekmek konusunda dikkatli olunmalı, biopsi ile doğrulanmalıdır. Düşük grade lenfomalarda PET'in duyarlılığının düşük olması problem oluşturabilir. Bu nedenle küçük lenfositik ve mantle hücreli lenfomalarda PET kullanımında dikkatli olunmalıdır. Son zamanlarda PET/CT sistemlerinin kullanıma girmesi ile diğer kanserlerde olduğu gibi lenfoma evrelemesinde de yanlış pozitif ve negatif sonuçlar azalmaktadır.

Tedaviye yanıtın belirlenmesi

Komplet remisyona first-line kemoterapinin esas amacı olup uzun bir hastalıksız sağ kalım ile ilişkilidir. Tedavi sonrası rezidüel anormallikler lenfomalı hastaların % 64'ünde görülmektedir (12). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi morfolojik görüntüleme yöntemlerinde tümörün boyutunda azalma ile değerlendirilmektedir. Tedavi cevabı ya da progresyonun bu şekilde belirlenmesi sadece boyuta bağlı olup aktif tümör ve fibrozis ayırımını da yapamaz, rezidüel tümör kitlesi skar dokusundan ayrılamaz. Bu durum özellikle mediastinal ve abdominal bulky hastalığı olanlarda problem oluşturmaktadır. MRI da malign ve fibrotik/nekrotik lenfoma dokusunu ayırt edemez. CT yada MRI ile ölçülen tümör volüm azalması da efektif tedavinin geç bir bulgusudur. Metabolik bir görüntüleme yöntemi olan FDG PET dokunun fonksiyonel durumunu gösterdiğinden tedavi sonrası değişikliklerin tanımlanmasında ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha doğrudur.

First-line tedavi sonrası persistant FDG uptake'i kalan hastalar salvage terapisi ve autoge hematopoietik stem cell (ASCT) transplantasyonu uygun gibi görünmektedir. Bununla birlikte FDG PET, kemoterapi sonrası mikroskopik rezidüel hastalığı ekarte edemez. Rezistans ya da erken dönemde cevap vermeyen olguların belirlenmesi önem kazanmaktadır. Efeitoif tedavi günler içinde metabolik tümör aktivitesini keskin bir şekilde azaltırken persistant FDG uptake'i genellikle tedavi yetmezliği olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle 1 ya da 2 siklus kemoterapi sonrası yapılan PET çalışması relapsız sağ kalımı post tedavi PET çalışmasına göre daha doğru şekilde ayırabilir (13).

ASCT ile kombine edilmiş yüksek doz kemoterapi konvansiyonel kemoterapiden sonra relaps olan ancak hala kemoterapi duyarlılığı olan olgularda efektif bir tedavi yöntemidir. Pretransplantasyon FDG PET çalışması pozitif olan olgularda transplantasyon sonrası da tümör progresyonu gözlenmektedir.

Radyoterapi sonrası 6 aydan itibaren pozitif PET çalışması rekürrens olarak değerlendirilmelidir. Ancak RT sonrası erken dönem PET'in spesifitesi düşüktür (14). Radyoimmünoterapi (Zevalin)'ye tümör cevabını belirlemek için de 2-3. aylarda PET çalışması önerilmektedir .

Yanlış pozitif bulgular

F-18 FDG tümöre spesifik değildir, sadece dokuda artan glukoz uptake ve metabolizmasını gösterir. İnflamasyon odaklarında artmış FDG uptake'i (KT sonrası pnömöni, selülit, enterokolit...) en sık yanlış pozitiflik sebebidir. Özellikle Bleomisin kemoterapisi sonrası hastaların %5'inde görülebilen akciğer toksisitesinde de akciğerlerde diffüz tarzda artış F-18 FDG uptake'i görülür. CSF gibi kemik iliğini stümüle eden medikasyonlar dalak ve kemik iliği tutulumunu arttırmakta olup bu ilaçlar kesildikten en az 3 hf sonra PET çalışması uygulanmalıdır. Radyoterapi sonrası oluşan inflamatuvar reaksiyonlar da sıklıkla değerlendirme zorluğu yaratmaktadır (15-17). Bu nedenle RT'den 3 ay sonra yapılan çalışma önerilmekler birlikte 6 aya kadar dikkatli olmak gerekir. Negatif sonuçlar daha değerlidir.

Yanlış negatif bulgular

PET kameraların uzaysal rezolüsyonu nedeniyle 1 cm'den küçük lezyonlar genellikle saptanamaz. Low-grade lenfomaların çoğunda FDG uptake'i görülse de periferik T-cell lenfomalar gibi bazı indolent lenfolamalar da saptanamayabilir. Özellikle GIS trakt ve kemik iliğinde lenfoma tutulumları fizyolojik uptake ile karışabilir.

FDG'ye alternatifler

PET uygulamalarında en sık kullanılan ajan F-18 FDG olmakla birlikte tümör dokusuna spesifik olmaması, beyin gibi bazı organlarda yüksek oranda tutulması ve inflamatuvar hücrelerde de tutulum göstermesi spesifitesini düşürmektedir. Radyoaktif işaretli amino asitler (metionin) önemli bir alternatif gibi görünmektedir. Tümör hücrelerinde artmış glukoz metabolizması yanında artmış protein metabolizması nedeniyle bunun görüntülenmesi de mümkün olabilmektedir (18). Uptake, viyable hücre ile doğru orantılıdır. İnflamatuvar odaklarda uptake gözlenmemesi ve beyin tutulumunun da az olması bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Referanslar:

1. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000 Oct;126(10):560-74. Review.
2. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The Role of FDG-PET Imaging in the Management of Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004 Feb;2(2):115-21.
3. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):522-9.
4. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):482-9.
5. Advani R, Ai WZ, Horning SJ. Management of advanced stage Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Mar;4(3):241-7. Review.
6. Meignan M, Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Reyes F. Value of [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in managing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jan;6(4):306-13. Review.
7. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998;19:1055-63.
8. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992;33:325-9.
9. Munker R, Glass J, Griffeth LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M, Shi R, Lilien DL. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2004 Nov;15(11):1699-704.
10. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-33.

11. Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y, Nishimura T. Wholebody hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 2001;42: 601-8.
12. Radford JA, Cowan RA, Flanagan M, Dunn G, Crowther D, Johnson RJ, Eddleston B. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1988 Jun;6(6):940-6.
13. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zee H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002 Aug;43(8):1018-27.
14. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005 Jul;35(3):186-96. Review.
15. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol.* 2005 Sep;33(3):145-55; quiz 162-3. Review.
16. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Alinari L, Zinzani P, Stefoni V, Battista G, Valentini D, Pettinato C, Marengo M, Boschi S, Canini R, Baccarani M, Monetti N, Franchi R, Rampin L, Fanti S, Rubello D. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun.* 2005 Aug;26(8):689-94.
17. Ak I, Gulbas Z. Intense F-18 FDG accumulation in stomach in a patient with Hodgkin lymphoma: Helicobacter pylori infection as a pitfall in oncologic diagnosis with F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med.* 2005 Jan;30(1):41.
18. Barthel H, Perumal M, Latigo J, He Q, Brady F, Luthra SK, Price PM, Aboagye EO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Mar;32(3):257-63. The uptake of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine into L5178Y tumours in vivo is dependent on thymidine kinase 1 protein levels.