

Bölüm 2

AKCİĞER KANSERİNDE METABOLİK EVRELEME

Elife AKGÜN¹

GİRİŞ

Akciğer kanseri en sık görülen kanserlerden biri olup kansere bağlı ölüm nedenleri arasında batı ülkelerinde 1. sıradadır. Akciğer kanserlerinin %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %15'ini küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluşturur. Akciğer kanserlerinde evreleme TNM sınıflamasına dayanır.(Tablo1,2'de) Erken evre KHDAK'nde cerrahi şansı yüksek olup olguların sadece %25'lik kısmını oluşturan evre 1-2'de yapılan cerrahi genellikle küratif iken evre 3 olguların sınırlı bir kısmı cerrahiye uygundur. KHAK vakaları genelde ileri evrede tanı alıp cerrahiye uygun değildir. Doğru evreleme ile gereksiz operasyonların ve buna sekonder morbidite, sağlık harcamalarının önüne geçilip olguların tedavisi doğru bir şekilde planlanlanır.

Akciğer kanseri klinik evrelemesinde anamnez ve fizik muayeneden sonra akciğer grafisi ilk adım olup üst abdomen dahil kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) bundan sonra yapılır. ¹⁸F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (¹⁸F-FDG/PET) evrelemede yardımcı en önemli görüntüleme modalitesidir. Transtorasik ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) evrelemede ikinci plandadır.

Çoğu akciğer kanseri FDG afiniteli olup ¹⁸F-FDG/PET KHAK ve KHDAK'nde evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmede ve 1 cm'den büyük soliter pulmoner nodüler

lezyonların metabolik karakterizasyonunda endikasyonu vardır.

1. F-18 FLORODEOKSİGLUKOZ BİYOLOJİSİ

Pozitron bozulumu yapan radyoaktif çekirdeğin (¹⁸F gibi) bu bozunum sırasında protonlarından biri nötron ve pozitif yüklü elektrona (pozitron) dönüşürken bir nötrino salınır. Pozitron yolu üzerindeki bir elektron ile çarpışıp ikisi birden yok olur (Anihilasyon). Anihilasyonda çarpışan elektron ve pozitronun kütleleri enerjiye dönüşüp birbiri ile yaklaşık 180 derecede her biri 511 keV'lik anihilasyon fotonu ortaya çıkar. PET dedektörlerinin algıladığı bu anihilasyon fotonlarıdır. Pozitronun dokuda kat ettiği yol maddenin yoğunluğuna, atom numarasına ve pozitronun enerjisine bağlıdır olup ¹⁸F için bu mesafe oldukça kısadır.

FDG insülin bağımsız çalışan GLUT1 ile hücre içine alınır. Hücre içine giren FDG glukoz metabolizmasında hız sınırlayıcı adım olan heksokinazII ile fosforile edilip hücre içinde tuzaklanır ancak glikolizde daha ileri basamaklara ilerleyemez. Tümörlerdeki artmış kan akımı, hücre membrandaki GLUT1 artışı, heksokinazII aktivitesindeki artış ve azalmış glukoz-6-fosfataz aktivitesi FDG'nin tümöral dokuda artmış tutulumuna neden olur. Miyokart ve iskelet kaslarında bulunan insülin duyarlı GLUT4 de FDG PET görüntülemede önemli bir taşıyıcı olup bu taşıyıcı özellikle hasta açlığı

¹ Uzman Doktor, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi elifekaymak@hotmail.com

mayı gösteren, yeni bir hibrid görüntüleme teknolojisi olan PET/MR sayesinde FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon dozu ile çekim mümkün olup ayrıca beyin metastazlarını tespit etmede ek MR görüntülemenin de önüne geçilmektedir. Ancak beyin metastazlarını tespit etmede MR'a ek katkısı yoktur.³¹ Solunum artefaktını önlemek için PET/MR'da solunum tetiklemeli çekim mümkün olup küçük nodüllerin tespit edilmesi amacıyla da ultra short echo time (UTE) gibi yeni sekanslar geliştirilmiştir.³²

5. DİĞER RADYOFARMASÖTİKLER

PET kanser hücrelerinde artmış nükleik asit, protein sentezi ve glikolizisi çeşitli radyofarmasötikler kullanılarak tespit edilebilir. En yaygın kullanılan radyofarmasötik ¹⁸F-FDG/PET'tir.

¹⁸F işaretli florotimidin timidin analogu olup hücre bölünmesi S aşamasında timidin kinaz ile fosforile edilip hücre içerisinde tuzaklanır. Bu tutulum hücre proliferasyon hızı ile orantılıdır. Ancak sadece S fazındaki tümöral dokuyu gösterdiğinden FDG'ye göre tutulum yoğunluğu, hem primer tümörü hem de lenf nodu metastazını göstermede duyarlılığı düşük bulunmuştur.³³⁻³⁵

Aminoasit metabolizmasını gösteren metiyoninin ¹¹C/¹⁸F ile işaretlenmesi sonucunda hücre proliferasyon hızını gösterir.³⁶ Özgünlüğü FDG/PET'ten yüksektir.³⁷ Aminoasit metabolizmasını gösteren diğer bir ajan olan dihidroksifenilalenin (FDOPA) F-18 ile işaretlenmesi ile nöroendokrin komponenti olan tümörler tespit edilebilse de günümüzde bu amaçla somatostatin reseptörlerini gösteren ⁶⁸Galyum ile işaretli DOTA yaygın olarak kullanılmaktadır.^{38,39} Ayrıca bu ajanla yapılan görüntüleme sayesinde ¹⁷⁷Lutesyum DOTA tedavisine uygun adaylar belirlenip tedaviye yanıt da değerlendirilebilir.

Tedaviye direnç ile ilişkili hipoksinin F-18 işaretli floromizonidazol (FMISO) ile görüntülenmesi yapılabilir. FMISO pasif difüzyon ile hücre içine girip hipoksik dokuda birikir ancak yavaş uptake, tümör/background oranı düşük olması kullanımı sınırlamaktadır.⁴⁰

CXCR4 solid tümörlerde artmış ekspresyon gösteren kemokin reseptörü olup radyoaktif işaretli pentixafor hematolojik malignitelere, ak-

ciğer kanseri dahil solid tümörlerde kullanılabilir.^{41,42}

SONUÇ

¹⁸F-FDG/PET akciğer kanseri evrelemesinde en doğru noninvaziv yöntem olarak kabul edilmekte olup evreleme ve tedavi planlamada kritik öneme sahiptir. İnisiyal evrelemede KHDAK'nde mutlaka FDG/PET görüntüleme yapıp tedavi buna göre planlanmalı, metastatik hastalık tespit edilen olgularda sağkalıma katkısı olmayan gereksiz cerrahiler planlanmamalıdır. Lenf nodu metastazında ise PET negatif olgularda invaziv evreleme yapılmaksızın küratif cerrahi yapılabileceği ancak pozitif olgularda invaziv evrelemeye gerek duyulabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanser, FDG/PET, evreleme

KAYNAKÇA

1. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell LungCancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw, 2016;14:255-264.
2. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. LungCancer. 2008;61:186-194.
3. Daniels CE, Lowe VJ, AubryMC, et al. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. Chest, 2007;131:255-260.
4. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The maximum Standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. J ThoracCardiovasc Surg, 2005;130(1):151-159
5. Cerci JJ, TakagakiTY, Trindade E et al. 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography is cost-effective in the initial staging of non-small cell lung cancer patients in Brazil Radiologia Brasileira, 2012 Jul/Ago;45(4):198-204.
6. Travis WD, Asamura H, Bankier A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 1204-1223.
7. Kitajima K, Doi H, Kanda T, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. Jpn J Radiol, 2016;34:387-399.
8. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, et al. PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. Semin Nucl Med, 2015;45:268-281.
9. Kajiwaru N, Akata S, Uchida O, et al. Cine MRI enables better therapeutic planning than CT in cases of possible

- lung cancer chest Wall invasion. Lung Cancer 2010; 69: 203–208.
10. Bandi V, Lunn W, Ernst A, et al. Ultrasound vs. CT in detecting chest Wall invasion by tumor: a prospective study. Chest 2008; 133: 881–886.
11. Pass, HL.(1996).Lungcancer: principles and practice.Philadelphia: Lippincott-Raven.
12. 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.
13. Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? J Surg-Res, 2012; 178: 304–314.
14. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. Chest, 2000;117:773–8.
15. Gould MK, Kuschner WG, 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;139:879–892.
16. Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. Ann Nucl Med, 2015;29:409–419.
17. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017;28:1–21.
18. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;84:177–181.
19. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. Chest, 2006;130(6):1791–1795.
20. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardio thorac Surg, 2006;29(1):26–29.
21. Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. J Clin Oncol, 2006;24:1800–1806.
22. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. Pneumologie, 2001;55(8):367–377.
23. Marom EM, Mc Adamss HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. Radiology, 1999;212(3):803–809.
24. Duysinx BC, Nguyen D, Louis R, et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. Chest, 2004;125(2):489–493.
25. Lardinois D, Weder W, Roudas M, et al. Etiology of solitary extra-pulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patient with lung cancer. J Clin Oncol, 2005;23(28):6846–6853.
26. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. Eur Resp J, 1999;14(6):1376–1380.
27. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patient with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 2004;78(6):1903–1909.
28. Janne PA, Fredilin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. Cancer, 2002;95:1528.
29. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun, 2014;35:697–703.
30. Azad A, Chionh F, Scott AM, et al. High impact of 18F-FDGPET on management and prognostic stratification of newly diagnosed small cell lung cancer. Mol Imaging Biol, 2010;12:443–451.
31. Millon D, Byl D, Collard P, et al. Could new reconstruction CT techniques challenge MRI for the detection of brain metastases in the context of initial lung cancer staging? Eur Radiol 2018; 28: 770–779.
32. Burris NS, Johnson KM, Larson PE, et al. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. Radiology, 2016;278:239–246.
33. Buck AK, Schirrmeister H, Hetzel M, et al. 3-deoxy-3-[(18)F]fluorothymidine positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. Cancer Res, 2002;62:3331–3334.
34. Yang WF, Zhang YM, Fu Z, et al. Imaging of proliferation with 18F-FLT PET/CT versus 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010;37:1291–1299.
35. Tian JH, Yang XF, Yu LJ, et al. A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine and 18F-FDG. J Nucl Med, 2008;49:186–194.
36. Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, et al. Transport of 3-fluoro-L-α-methyl-tyrosine by tumor-up-regulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET. J Nucl Med 2012;53:1253–1261.
37. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, et al. The feasibility of 11C-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18F-FDG-PET. Ann Nucl Med, 2008;22:533–538.
38. Koopmans KP, De Vries EGE, Kerna IP, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective,

- diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*, 2006;7:728-734.
39. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008;35:1431-1438.
 40. Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med*, 2007;37:451-461.
 41. Vag T, Gerngross C, Herhaus P, et al. First Experience with Chemokine Receptor CXCR4-Targeted PET Imaging of Patients with Solid Cancers. *J NuclMed*, 2016;57:741-746.
 42. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J NuclMed* 2017;58:77s-82s.