

Primeri Bilinmeyen Kanselerde Primer Odak Tespitinde PET/BT'nin Etkinliği

Fikri Selçuk ŞİMŞEK^{al}, Emre ENTOK²

¹Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı primeri bilinmeyen karsinom tanısı almış hastalarda primer odak saptamada PET/BT'nin etkinliğinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primeri bilinmeyen karsinom tanısı almış ve sonrasında primer odak tespiti amacıyla PET/BT çekimi yapılmış 51 hasta dahil edildi. Görüntüleme artmış FDG uptake'i gösteren bölgeler görsel ve semikantitatif analizle değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların açlık kan glukoz seviyeleri 82 ile 149 mg/dl (ortalama 105.14) arasındaydı. SUVmax değerleri 0 ile 17.50 (ortalama 8.126) olarak hesaplandı. Hastaların 23'ünde (%45.1) adenokarsinoma, 16'sında (%31.4) karsinoma, 4'ünde (%7.8) malign epitelyal tumor, 3'ünde (%5.9) küçük hücreli dışı akciğer kanseri 2'sinde (%3.9) skuamöz hücreli karsinoma, birer hastada ise (%2) küçük hücreli akciğer kanseri, iğsi hücreli karsinoma ve böbrek hücreli karsinoma histopatolojik olarak saptandı. Görüntüleme sonucunda 13 hastada (%25.5) primer odak saptanamadı. Hastaların 15'inde (%29.4) akciğer, 8'inde (%15.7) kolon, 5'inde (%9.8) pankreas, 3'ünde (%5.9) karaciğer, 2'sinde (%3.9) mide, birer hastada ise (%2) plevra, uterus, böbrek, nazofarinx ve primer peritoneal karsinom tespit edildi.

Sonuç: Sonuçta PET/BT 51 hastanın 38'inde (%72.5) primer odağı ortaya koymuştur. Biz primeri bilinmeyen karsinomlu hastalarda primer odağın ortaya konmasında PET/BT görüntülemenin umut vaat ettiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, Primeri bilinmeyen karsinom, Primer odak.

ABSTRACT

PET/CT Efficacy in Determination of Primary Focus in Carcinoma of Unknown Primary

Objective: The aim of this study is to define primary focus detection efficiency of PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary.

Material and Method: Fifty one patients- who diagnosed with carcinoma of unknown primary detected with PET/CT to define the primary focus- were included in this study. Increased F-18 FDG foci were evaluated by visual and semiquantitative analysis.

Results: Fasting blood glucose levels were between 82 and 149 mg/dl(average 105.14). SUVmax values calculated from 0 to 17.50 (average8.126). In 23 patients (%45.1) adenocarcinoma, 16 patients (%31.4) carcinoma, 4 patients (%7.8) malignant epithelial tumor, 3 patients (%5.9) non small cell carcinoma, 2 patients (%3.9),squamous cell carcinoma, 1 patient (%2) small cell carcinoma,1 patient spindle cell carcinoma and 1 patient renal cell carcinoma were detected histopathologically. In 13 patients (%25.5) there was no evidence of primary focus, 15 patients (%29.4) lung, 8 patients (%15.7) colon, 5 patients (%9.8) pancreas, 3 patients (%5.9) liver, 2 patients (%3.9) stomach, 1 patient (%2) pleura, 1 patient (%2) uterus, 1 patient (%2) kidney, 1 patient (%2) nasopharynx and 1 patient (%2) primary peritoneal lesion has detected as primary according to PET/CT results.

Conclusion: As a result, PET/CT has been identified the primary focus in 38/51 (%72.5) patients. We think PET/CT has a promising future in patients with carcinoma of unknown primary to determine the primary focus.

Key Words: PET/CT, Carcinoma of unknown primary, Primary focus.

Primeri bilinmeyen kanserler (PBK) anamnez, fizik muayene, çeşitli laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerine rağmen primer odağı saptanamamış tümörlerdir. Histopatolojik olarak adenokarsinoma en çok görülen tiptir. PBK tanısı almış vakaların % 80'inde prognoz kötüdür (1). Ortalama yaşam süresi 7-11 aydır (2).

Primeri bilinmeyen odağın saptanması; uygun kemoterapi rejimlerinin uygulanması ve hedefe dönük tedavilerin yapılabilmesi açısından avantaj sağlar.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen primeri bilinmeyen kanserlerde primer odağın tespiti hala ciddi bir problem olarak ortada durmaktadır. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile bu hastaların % 30-40'da primer odak saptanabilir (3, 4). Otopsi serilerinde ise primer odak %50-75 oranında tespit edilebilir (3). Primeri tespit edilen kanserler içinde en sık akciğer (%27), pankreas (%24) ve hepatobilier sistem (%8) kanserleri gözlenmektedir (5). Primer odağın saptanmasında; FDG-PET %24.5-41 başarılı olurken, FDG PET/BT ile bu oran %22-73 arasında

^a Yazışma Adresi: Dr. Fikri Selçuk ŞİMŞEK, Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Elazığ, Türkiye

e-mail: fselcuksimsek@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2014

değişir (6).

Bu çalışmada bizim amacımız primeri bilinmeyen kanser odağının saptanmasında, FDG-PET/BT'nin etkinliğinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına Eylül 2009 – Ocak 2011 tarihleri arasında PBK şüphesi ile başvuran toplam 51 hasta çalışma programına alındı.

Tüm hastalara çalışma öncesi sözel olarak bilgi verildi ve yazılı onayları alındı. Çalışma; Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik kurulu tarafından değerlendirildi ve etik kurulu kararlarına uygun bulunarak onaylandı. Bu aşama sonrası primer odak tespitinde hastalara PET/BT yapıldı.

Hastalara en az 6 saat açlık sonrası kan şekeri 200mg/dl'nin altındayken 8–15 mCi (I/V) FDG enjeksiyonu yapıldı. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. Enjeksiyon öncesi 500 ml %0.9'luk NaCl ile hasta hidrasyonu sağlandı ve 30 dakika sonra IV 20 mg furosemide uygulandı. Hastalar 18F-FDG enjeksiyonunu takiben 45–60 dakika yarı yatar pozisyonunda koltuklarda dinlendirildikten sonra çekime alındı. Kafa tabanından uyluk orta kesimine kadar 8-9 yatak pozisyonunda (3 dk/yatak) tüm vücut görüntüleme (Biograph 6 Hires PET/CT Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) yapıldı. Tümör kitlelerin etrafına 3 boyutlu ilgi alanları çizilerek SUVmax değerleri saptandı. SUVmax değeri 2.5 üzerinde olan lezyonlar patolojik kabul edildi.

Hastalar medikal onkolog tarafından muayene bulguları, serum tümör belirteçleri, radyoloji bulguları, PET/BT sonuçları ile klinik olarak değerlendirildi. Klinik karar altın standart kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı (Descriptive) istatistik yapıldı, ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Yaş ortalaması (61.96±12.20) olan ve yaşları 27 - 89 arasında değişen 33'ü erkek (%64.7), 18'i kadın(%35.3) toplam 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara PET/BT çekimi yapıldı. Sonuçta PET/BT ile 38 hastada lezyon tespit edilirken (%74.5), 13 hastada (%25.5) lezyon saptanamadı.

Lezyon tespit edilen 38 hastadan, 15'inde (%29.4) akciğer, 8'inde (%15.7) kolon, 5'inde pankreas (%9.8), 3 hastada karaciğer (%5.9) 2 hastada (%3.9) mide, 1 hastada (%2) plevra, 1 hastada (%2) uterus, 1 hastada

böbrek (%2), 1 hastada (%2) nazofarenks ve 1 (%2) hastada peritonda primer lezyonla uyumlu olabilecek aktivite tutulumları tespit edildi. Lezyon tespit edilen vakalar ve lokalize oldukları organlar, Tablo 1'de gösterildi.

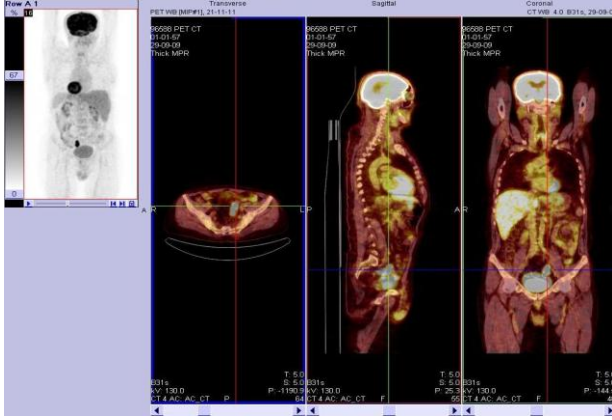
Tablo 1. PET/BT görüntüleme yapılan PBK'lı hastaların primer odak lokalizasyonları ve sayıları

Primer odak lokalizasyonları	Hasta sayısı
Akciğer	15
Primer odak yok	13
Kolon	8
Pankreas	5
Karaciğer	3
Mide	2
Plevra	1
Uterus	1
Böbrek	1
Nazofarenks	1
Periton	1

PET/BT negatif 13 hastanın 9'unda primer odak saptanamadı. Bu hastalar primeri bilinmeyen karsinom kabul edildi. Hastaların 3'ünde çekilen meme MR sonucunun pozitif gelmesi üzerine yapılan biyopsi ile meme karsinomu tanısı kondu. Hastaların 1'inde ise PET/BT negatif olmasına rağmen abdominal BT'de sağ böbrek üst polde lezyon saptandı ve bu lezyondan alınan biyopsi ile böbrek karsinomu tanısı kondu.

PET/BT ile hastaların 15'inde şüpheli akciğer karsinomu ile uyumlu görünüm tespit edildi. Bu hastalara çekilen toraks BT'ler retrospektif olarak incelendi, 13'ünde kitle tespit edildi. Hastaların 8'inde PET/BT'de kolon karsinomu ile uyumlu olabilecek lezyon saptanırken bu hastaların retrospektif olarak incelenebilen abdominopelvik BT'lerinde tümör oluşum varlığını düşündürecek odak bulunamadı. PET/BT ile 5'inde pankreas karsinomu ile uyumlu olabilecek kitlesel oluşum saptandı. Bu hastaların retrospektif olarak incelenebilen abdominal BT'lerinde 1'inde pankreas karsinomunu düşündüren görünüm izlendi. Hastaların 3'ünde PET/BT'lerinde şüpheli karaciğer karsinomu ile uyumlu görünüm tespit edildi. Bu hastalardan 2'sinin retrospektif olarak incelenen abdominal BT ve birinin abdominal MR'ında da lezyonlar ortaya kondu. Hastaların 2'sinde PET/BT'de mide kanseri ile uyumlu olabilecek duvar kalınlaşması saptanırken bu hastaların birinde abdominal BT tarafından primer odak tespit edilmiş, ancak 1 hastada midedeki lezyon BT ile ortaya konamamıştır. Biyopsi ile böbrek malignitesi tespit edilen 2 hastadan birinde PET/BT pozitif abdominal BT negatifti. Diğer hastada ise PET/BT negatiftken abdominal BT ile lezyon saptandı. Bir hastada PET/BT ile plevrada malignite ile uyumlu olabilecek görünüm tespit edildi. Hastaların birinde hem PET/BT'de hem de pelvik BT'de uterusu primer odakla uyumlu görünüm saptandı. Bir hastada PET/BT'de primer peritoneal karsinom ile uyumlu görünüm tespit edilirken bu hastanın retrospektif olarak incelenen abdominal BT'sinde lezyon saptanamadı.

Bir hastada ise PET/BT'de nazofaringeal bölgede primer odakla uyumlu olabilecek lezyon tespit edilirken bu bölgeden alınan multipl biyopsilerde malignite saptanmadı.



Resim 1. Beyin metastazı olan ve primeri tespit edilemeyen hastanın PET/BT görüntüsünde sigmoid kolon tutulumu. (Beyin metastazı: Denge kaybı ve yürüyememe şikayeti ile başvuran hastanın çekilen cerebral MR'ında cerebellar kitle saptanması üzerine kitle eksize edilmiş ve patoloji sonucu karsinom metastazı olarak gelmiş. Yapılan rutin tetkiklerinde primer odak bulunamayan hastanın PET/BT görüntüsünde sigmoidde artmış tutulum izlendi ve primer sigmoid kolon karsinomu tanısı aldı)

TARTIŞMA

Primer odağın saptanması, uygun kemoterapi rejimlerinin uygulanması ve hedefe dönük tedavilerin yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Primeri bilinmeyen karsinomlarda immünperoksidaz markerları ile tümörün tipini belirlemek hatta zaman zaman primer odağı ortaya koyabilmek mümkün olabilmektedir (7).

Primer odağın belirleme çalışmalarında öncelik temel biyokimyasal testlerin uygulanmasıdır. Bu amaçla en sık CA 19-9, CA 125, CA 15-3 ve CEA gibi tümör markerları kullanılmaktadır (8).

Ancak serum tümör markerlarının benign durumlarda da artış göstermesi ve spesifik olmamaları nedeniyle primer tümör odağının saptanmasında ziyade tedavi sonrası hasta takibinde kullanımı önerilmektedir (9). Ancak prostat spesifik antijen (PSA), alfa fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (hCG) gibi daha spesifik marker değerlerinin yüksekliği, klinik bulgular da mevcut ise prostat Ca ve germ hücreli tümör varlığını düşündürür (10).

İçer boş organları değerlendirmedeki yetersizliği ve kişiye bağımlı olması nedeniyle sonuçların güvenilirliğinin düşüklüğü ultrasonografinin dezavantajlarını oluşturur. Bilgisayarlı Tomografi (BT), PBK'larda primer odak tespitinde sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak yüksek doz radyasyon içermesi, kullanılan kontrast maddeye bağlı olarak alerjik reaksiyonlar ve nefrotoksisite gelişebilmesi, tek seansta tüm vücut görüntülemesinin yapılamaması

dezavantajlarıdır. Ayrıca BT anatomik bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle lezyonun metabolik karakterleri ile ilgili bilgi verememekte, bu da yorumda yanlışlıklara yol açabilmektedir. Abdominal ve pelvik BT'nin ise primer odak tespitindeki etkinliği %30-35'ler düzeyindedir (11).

PET/BT, hem tek seansta tüm vücut görüntülemeye imkân tanınması, hem de biyokimyasal fonksiyonları ortaya koyabilmesi bakımından diğer yöntemlerden ayrılmaktadır.

Hu ve ark'nın (12) yaptıkları PBK tanısı almış 149 hastadan oluşan bir çalışmada PET/BT ile 50 hastada (%33.6) malignite ile uyumlu FDG uptake'i saptanmış, bunların 37'sinde (%24.8) PET/BT ve histopatolojik inceleme ile primer odak tespit edilebilmiştir. Vakaların 13'ü ise (%8.8) yanlış pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Yanlış negatiflik ise 6 hastada (%4.4) ortaya konmuştur. Çalışma sonucunda PET/BT ile sensitivite %86, spesifite %87.7 olarak saptanmıştır. Fencl ve ark'nın (13) 2007 yılında yaptıkları PBK tanısı olan 190 hastadan oluşan bir çalışmada primer odak saptanabilme oranı %47, sensitivite %94 ve spesifite %86 olarak ortaya konmuştur. Pelosi ve ark. (14) 39 lenf nodu ve 29 visseral biyopsi ile metastatik karsinom olduğu kanıtlanmış 68 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 24 hastada (%35,2) PET/BT'nin primer odağı ortaya koyabildiğini söylemişlerdir. Bu çalışmada pozitif prediktif değer (PPD), %82 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise PPD %97,4 olarak saptanmıştır.

Kwee ve Kwee (15) 433 hastadan meydana gelen toplam 11 çalışmanın metaanalizi sonucunda PET/BT ile primer tümör saptanma aralığını %22-73 olarak ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada primer tümör deteksiyon oranı ise 433 hastada 162 olarak tespit edilmiştir. Sonuçta primer tümör deteksiyon oranı %37 olarak bulunmuştur. Total sensitivite ve spesifite ise %84 olarak tespit edilmiştir. Bu metaanalize göre akciğerler %33 ile en çok primer tümör tespit edilen organken, akciğerleri %16 ile orofarinks ve %5 ile pankreas kanserleri takip etmektedir (15). Bizim çalışmamızda PET/BT'nin primer lezyonu saptayabilme oranı 37/51 vaka (%72,5) olarak ortaya konmuştur. Sensitivitesi %90,2, spesivitesi %90 olarak saptanmıştır. Akciğerler %29,4 ile en çok primer odak tespit edilen organdır. Akciğerleri %15,7 ile kolon ve %9,8 ile pankreas takip etmektedir.

Sonuç olarak, PET/BT'nin primer odak tespitindeki rolüyle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasına rağmen genel kanaat PET/BT'nin primer odak saptanmasında kullanılabilecek bir tetkik olduğudur. Biz de çalışmamızda PET/BT'nin primer odak saptanmasında etkinliği %72,5 olarak bulduk. Bu sonuca göre PET/BT'nin, PBK tumor odağının tespitinde kullanımı önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835-49.
2. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012; 379: 1428-35.
3. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *The Oncologist* 2007; 12: 418-25.
4. Pentheroudakis G, Goulinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray *Eur J Cancer* 2007; 43: 2026-36.
5. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. MN: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2094-103.
6. Pentheroudakis G, Greco FA, Pavlidis N. Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 221-7.
7. Jong SP, Yim J, Kang WJ, et al. Detection of primary sites in unknown primary tumors using FDG-PET or FDG-PET/CT *BMC Research Notes* 2011; 4: 56.
8. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary. *Clinical reviews in Oncology/Hematology* 2009; 69: 271-8.
9. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilias G, et al. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34: 693-700.
10. Pouesse D, Thezenas S, Culine S, et al. Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site: Experience of the montpellier cancer center. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1224-32.
11. Sikorska HM, Fuks A, Gold P. Carcinoemryonic antigen In: Sell Sed. *Serological cancer markers*. Totowa NJ: Humana Pres 1992; 47-97.
12. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connel MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA* 1982; 248: 340-3.
13. Hu M, Zhao W, Zhang P, et al. Clinical applications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of unknown primary *Chin Med J* 2011; 124: 1010-4.
14. Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, et al. Prognostic and diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in 190 patient with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1783-92.
15. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site Q. *J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 15-2.
16. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19: 731-44.