

Malign Plevral Mezotelyomada Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme

Prof. Dr. Kerim SÖNMEZOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp anabilim Dalı, İSTANBUL

Malign mezotelyoma (MPM), serozal membranların mezotel hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen, agresif seyirli malign bir tümör olup en sık plevradan (%90), daha az sıklıkla periton (%6-10) ve perikarddan ve çok nadiren de testiste tunika vaginalisten gelişebilmektedir. Histolojik olarak epitelyal, sarkomatöz ve mikst olmak üzere üç tipe sınıflanır (1). Tümör hem paryetal hem de viseral plevrayı tutar ve komşuluk yoluyla göğüs duvarı, diyafram ve mediastene yayılmaya eğilim gösterir. Lenfatik yayılım da nadir değildir. Otopsi çalışmalarında hiler ve mediastinal lenf nodlarında %40-45 oranında metastaz tariflenmiştir (2). Hematojen yayılımla uzak organlara da metastazlar oluşabilmektedir. Erken evrelerde ekstraplevral pnömonektomi ile sağkalım kısıtlı olarak uzatılabilir de hastaların büyük çoğunluğu genellikle tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde kaybedilir. Sadece küçük bir azınlık 5 yıllık sağkalım gösterebilmektedir (3). İntratorasik lenfatik yayılım olması, uzak metastaz bulunması ve yaygın plevra tutulumu sağ kalımı azaltan önemli faktörlerdir (4).

Mezotelyoma asbest maruziyeti ile çok yakın bir ilişki göstermekte ve coğrafik insidansı da buna bağlı olarak değişkenlikler göstermektedir. Yoğun asbest maruziyeti olanlarda hayat boyu MPM gelişme riski %10 olarak verilmektedir. Türkiye'de ise Orta ve Güneydoğu Anadolu'da MPM önemli bir halk sağlığı problemi oluşturur (5). Ayrıca Kapadokya bölgesinde 3 köyde (Tuzköy, Karain ve Sarıhıdır) asbest olmayan diğer bir mineralin (erionit) MPM epidemisine yol açtığı bulunmuştur (6).

Kompleks morfolojik yapısı nedeniyle görüntüleme yöntemleri için zor bir hastalık olmasına rağmen, MPM'da gerek tanı ve evrelemede, gerekse takipte hem radyolojik (direkt röntgen, BT ve MRG), hem de sintigrafik (PET, PET/BT ve SPECT/BT) yöntemlere sıklıkla gereksinim duyulur. Tüm plevral ve diyafragmatik yüzeylerin morfolojisi detaylı olarak ortaya koyan multiplanar görüntü veren çok kesitli BT, MPM'da genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tek taraflı plevral efüzyon, mediastinal plevrada kalınlaşma, 1 cm'den büyük plevral nodülasyonlar ve interlober fissürlerin kalınlaş-

ması en sık rastlanan BT bulgularıdır (7). Kalsifiye plevral plaklar da izlenebilir. Ancak tüm bu görünümpler plevranın diğer malignitelerinde ve benign plevral hastalıklarda da (asbestoz, enfeksiyon, tüberküloz vb. gibi) gözükebilir (8). Bu nedenle BT özellikle hastalığın tedavi edilebilir olduğu erken safhalarda malign-benign ayırımında yetersizdir. Daha önceden plörödez veya cerrahi girişim uygulanmış olan hastalarda da oluşan enflamatuvar ve fibrotik değişiklikler nedeniyle BT'nin tanısıl etkinliği belirgin olarak azalmaktadır.

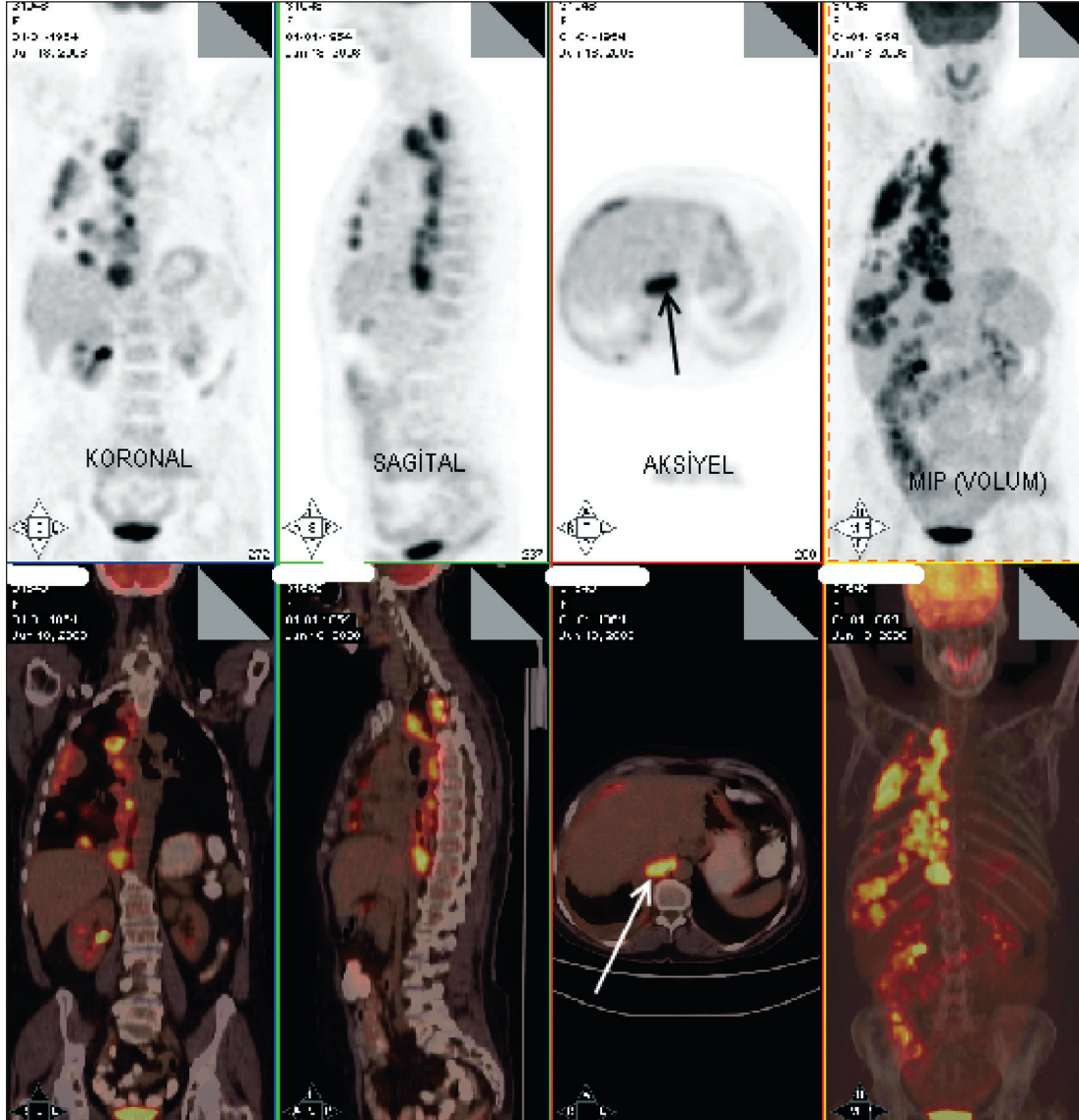
Morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ile PET/BT görüntüleme malin plevral tutulumun tanısında BT'den daha başarılıdır. MPM'ların çoğunlukla artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG afinitesine sahip olmaları FDG-PET'ini tanıdaki etkinliğini artırır. Genellikle hastalığın tuttuğu kalınlaşmış plevral yüzeyler orta-yüksek derecede FDG birikimi ile PET görüntülerinde kendini gösterir (Resim 1). Sarkomatöz tip MPM, diğer tiplerden genellikle daha yüksek yoğunlukta FDG tutar (9). Tüm plevrayı çevreleyen veya fokal nodüler ya da fokal lineer tarzda FDG tutulum alanları görülebilir (10). Üçüncü saat geç görüntülemelerde FDG tutulumu birinci saat standart görüntülemeye göre daha belirginleşir (10). FDG tutulum yoğunluğuna veya şekline göre MPM alt tiplerinin ayırıcı tanısı, MPM ile adenokarsinom ya da sarkom ayırıcı tanısı mümkün değildir. Malign-benign plevral lezyon ayırımında FDG-PET'in duyarlılığı %90-95, özgüllüğü %75-80 olarak verilmektedir (11). Ancak aktif granülomatöz ve enflamatuvar süreçler de yüksek metabolik aktivite göstererek tümörü taklit edebilir. Talk plörödez uygulanması, enflamatuvar plörit, benign asbest plakları ve tüberküloz plörit en sık rapor edilen yalancı pozitiflik nedenleridir (bir önceki). Özellikle talk plörödez uygulanması yıllar süren yalancı FDG-PET pozitifliğine yol açmaktadır (12). Ayrıca, PET teknolojisinin kısıtlı uzaysal rezolüsyona sahip olması nedeniyle bu yöntemde küçük hacimli tümörler atlanabilmektedir. Bunun

haricinde epitelyal tip MPM'nin FDG afinitesinin diğer ait tiplerden daha düşük olduğu ve nadiren de olsa yanlış negatif PET sonucuna neden olabileceği bilinmektedir (13).

MPM'de kesin tanı görüntüleme rehberliğinde yapılan perkütan biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi ile konur. Yeterli örnekleme ve immunohistokimyasal incelemeye rağmen tanı koymak zor olabilmektedir. FDG-PET görüntülemelerde metabolik olarak en aktif olan bölgelerden biyopsi yapılması örnekleme doğruluğunu önemli ölçüde artırır.

Doğru tedavi seçimi için doğru evreleme yapılması elzemdir. Enternasyonal Mezotelyoma İlgili Grubu (IMIG) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi potansiyel olarak rezektabl hastalığı bulunan hastalarda kullanılır, ancak bu sistem ağırlıklı olarak cerrahi bulgulara göre tasarlanmış olup, görüntüleme yöntemlerine tam uyarlanabilir durumda değildir (4). Evre IV hastalık (T4 veya N3 veya M1 olması) hastalığın rezeke edilebilir olmadığını belirtir.

T evrelemede genellikle çok detektörlü BT ilk tercih edilen yöntemdir (14). Göğüs duvarı, mediasten, diyafram, abdomen ve retroperitoneal alan invazyonları BT ile genellikle kolayca belirlenir. Yağ planların silinmesi, interkostal kasların invazyonu ve kostaların infiltrasyonu veya kemik destrüksiyonu izlenmesi ile göğüs duvarı invazyonunu düşündürür. Mediasten invazyonu da aradaki yağ planların silinmesi veya mediastinal yapılarda direkt invazyon görülmesi ile ortaya konur. MRG BT'nin şüphede kaldığı durumlarda göğüs duvarı, diyafram ve perikard invazyonunu ayırmada önemli katkı sağlayabilmektedir (14). T evrelemede görüntüleme yöntemlerinin esas rolü inoperabl olan T4 hastalığı potansiyel olarak operabl olan T1-3 grubundan ayırmaktır. Göğüs duvarına difüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok) olması, periton yayılımı, karşı taraf plevraya direkt yayılım, mediastinal yapılara direkt yayılım, vertebral kolona direkt ya-



Resim 1. Ellidört yaşında malin mezotelyoma tanısı almış bayan hastanın üç plandaki kesit ve en solda MIP görüntüleri (üst sıra=FDG-PET) ve (alt sıra=PET-BT füzyon) gösterilmiştir. Sağ hemitoraks kostal, mediastinal ve diyafragmatik plevral yüzeylerde bariz artmış metabolik aktivite gösteren yaygın kalınlaşma ve nodülasyonlar izlenmektedir. Ayrıca transdiyafragmatik yayılım şüphesi (okla işaretli) mevcuttur.

yılım ve perikardın iç yüzeyine yayılım veya myokard tutulumu T4 tümörü gösterir.

N evrelemede N3 hastalık (karşı taraf mediastinal, internal mammarian; aynı veya karşı taraf suprak-

lavikular lenf bezlerine metastaz) olması inoperabilite kriteridir. BT ve MRG'de 1 cm'den büyük lenf nodu görülmesi metastaz düşündürür. Ancak boyut yaklaşımının yanıltıcı olduğu pekçok araştır-

mada ortaya konmuştur. FDG-PET ile 1 cm'den küçük olduğu metastatik olan yada mediastinoskopi ile ulaşılamayan istasyonlardaki lenf nodu metastazları ortaya konabilir. Ancak N evrelemede FDG-PET/BT ile de hayal kırıklığı yaratan sonuçlar elde edilmiştir (15,16). Yine de atipik lenfatik metastazların (internal mamarian, kardiyofrenik, retrorural vb.) nispeten sık görülmesi nedeniyle PET/BT invaziv evrelemeye yol gösterme açısından çok yararlıdır (17).

M evrelemede uzak metastaz olması inoperabilite kriteridir. MPM'de akciğer, karaciğer, böbrek, surrenal ve beyin metastazları görülebilmektedir. Bir tüm vücut görüntüleme modalitesi olan FDG-PET/BT, M evrelemede diğer yöntemlere bariz üstünlük göstermektedir (15). FDG-PET ile önemli oranda hastada bilinmeyen uzak metastazlar ortaya konarak gereksiz cerrahi girişimlere engel olabilmektedir (16).

Evrelemede PET ve PET/BT Sonuçları

Lokal tümör invazyonu saptanmasında (T evreleme) konvansiyonel FDG-PET'in duyarlılığı %19 olarak verilirken (16); entegre PET/BT ile yapılan çalışmalarda ise duyarlılık %67 ve %78 bulunmuştur (15,18). Kısıtlı fokal nodüler veya fokal lineer tutulum alanları erken evre hastalığı, tüm plevrayı çevreleyen diffüz tutulum ise ileri evre hastalığı düşündürür. T evrelemede PET/BT'nin yapabileceği en önemli katkı hastalığın metabolik olarak en aktif yerini tespit ederek biyopsi yerinin seçilmesidir (Resim 2). Yüksek rezolusyonlu multiplanar rekonstrüksiyona rağmen gerek çok kesitli BT'lerde gerekse çok kesitli BT entegre edilmiş PET/BT'lerde MPM'nin transdiyafragmatik yayılımını belirlemede doğruluk suboptimaldir. Rice ve grubunun çalışmasında görüntülemelerle 109 hastanın sadece 3'ünde (%3) transdiyafragmatik invazyon bulunurken, preoperatif laporoskopiye 10/109 (%9) hastada transdiyafragmatik metastaz ortaya konmuştur (19).

Mediastinal lenfatiklerde metastaz varlığı kötü prognoz işareti olup birçok merkezde ekstraplevral

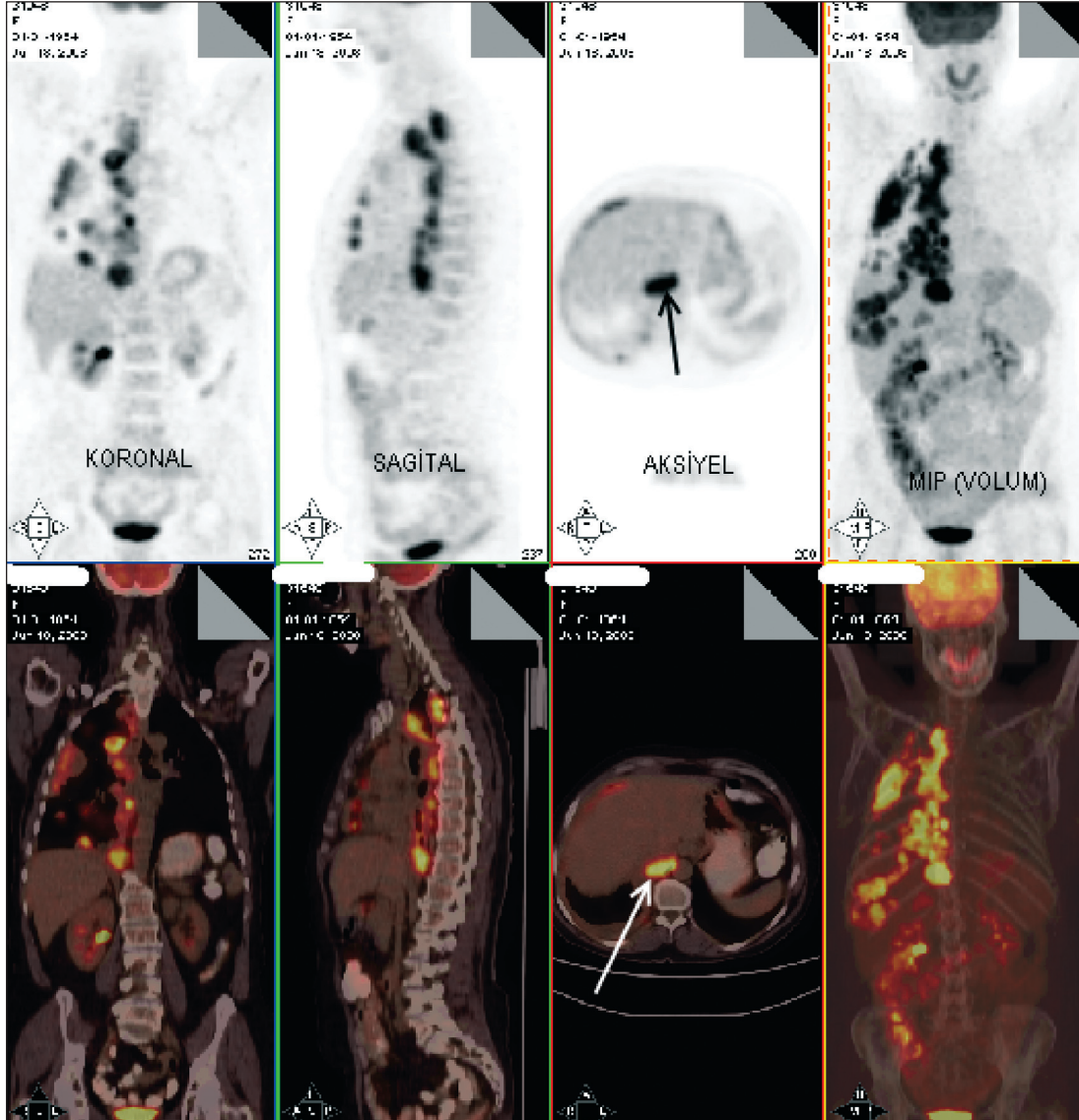
pnömonektomi için kontraendikasyon kabul edilmektedir. N evrelemede PET duyarlılığı yetersiz olup, konvansiyonel PET için %11, entegre PET/BT için ise %38 ve %50 bulunmuştur (15,18). Bu nedenle ekstraplevral pnömektomi planlanan hastalarda invaziv N evreleme gereklidir.

MPM'da PET ve PET/BT'nin esas rolü ekstratorasik metastazların tespit edilmesidir (20). Son dönem yapılan bir çalışmada preoperatif değerlendirilmede hastaların %25'inde PET/BT ile uzak metastazlar tespit edilmiş ve bu hastaların yarısından fazlasında bu metastazlar diğer yöntemlerle bulunamamıştır (15). Diğer bir çalışmada 12/49 (%29) hastada uzak metastazlar ve T4 nedeniyle PET/CT sonuçları gereksiz cerrahi girişimi önlemiştir (18).

PET ile evrelemenin yaşam süresini tahmin etmede de bir rolü olmadığı; ancak metabolik olarak aktif tümör volümünün kötü prognozu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaştığı bildirilmiştir (21).

Kemoterapiye Yanıtın Öngörülmesinde FDG-PET

Birçok tümörde kemoterapi ve radyoterapiye yanıtın belirlenmesinde FDG-PET gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bazı tümörlerde veriler kemoterapinin erken döneminde elde edilen PET bulguları ile sonuçtaki tedavi yanıtının önceden tahmin edilebileceğini ortaya koymuştur. Mezotelyoma da bu konuda bir prospektif çalışma yapılmıştır (22). Çoğunluğu (%91) epitelyal tip olan 20 mezotelyomalı hastada ikinci kür kemoterapi sonrası FDG-PET'de izlenen metabolik yanıt ile tedavi bitimindeki (genellikle 6 kür sonrası) BT ile elde edilen nihai morfolojik yanıt karşılaştırılmıştır. Yanıt belirlemede PET için EORTC kriterleri (tümör FDG tutulumunda tedavi öncesi çalışmaya göre >%25 azalma), BT için ise RECIST kriterleri kullanılmıştır. BT kriterlerine göre 3 (%14) hastada parsiyel yanıt, 13 (%59) hastada stabil hastalık ve 6 (%27) hastada progresyon tespit edilirken, PET'de 8 (%40) hasta "erken metabolik yanıt", 12 (%60) hasta ise "metabolik olarak yanıtı" bulunmuştur. Radyolojik



Resim 2. Mezotelyoma şüphesi olan orta yaşlı bayan hastada toraks BT'de sağ hemitoraks plevral yüzeylerde yaygın kalınlaşma ve düzensizlikler olmasına rağmen, FDG-PET görüntülerinde alt zon dorsal plevrada ve diyafragmatik plevral yüzeylerdeki lezyonların metabolik olarak en aktif oldukları izlenmektedir. Histolojik örneklemenin buralardan yapılması işlemin tanisal doğruluğu açısından önemlidir.

olarak tedaviye yanıt veren tüm hastalar metabolik yanıt veren grupta iken, radyolojik yanıt veremeyenlerin tümü metabolik olarak da yanıt veremeyen grup içinde yer almıştır. Radyolojik olarak stabil hastalık olan

grupta ise PET ile değişken SUV değerleri elde edilmiştir. (\geq %53 ile +%148). Erken metabolik yanıt ile progresyon zamanı arasında iyi korelasyon (yanıtlılarda ortalama 14 ay'a karşın yanıtızsızlarda 7 ay)

gösterilirken, BT'ye dayalı yanıt ile progresyon zamanı arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca metabolik yanıt gösteren hastalarda genel sağ kalım (ortalama 15.1 ay) diğer gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0.07).

Sonuç

MPM'ların çoğunlukla yüksek FDG afinitesi göstermesi nedeniyle bu tümörlerin PET ile kolayca ve yüksek doğrulukla görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan FDG-PET görüntüleme, hem malign-benign plevral lezyonların ayırımında hem de evrelemede (özellikle uzak evreleme), tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nüks belirlemede yüksek klinik etkinlik göstererek MPM'lı hastaya yaklaşımda giderek önemi artan bir modalite olmuştur. Özellikle çok kesitli BT'nin entegre edildiği yeni nesil PET (PET/BT) tarayıcıların devreye girmesi ile birlikte hastalığın metabolik aktivitesi ile birlikte aynı anda morfolojik detayların da daha etkin bir şekilde değerlendirilebilmesi sonucunda yöntemin klinik doğruluğunda (özellikle özgüllük açısından) iyileşmeler sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986; 58: 1540-51.
2. Huncharek M, Smith K. Extrathoracic lymph node metastases in malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1988; 93: 443-4.
3. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107: 332-44.
4. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
5. Barış YI. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Ankara: Semih Ofset Matbaacılık, 1987: 62-109.
6. Barış YI, Bilir N, Artvinli M, et al. An epidemiological study on an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. *Br J Ind Med* 1988; 45: 838-40.
7. Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 965-9.
8. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 487-92.
9. S. Krüger S. Pauls, F .M. Mottaghy, A.K.Buck, H.Schelzig, V.Hombach S.N.Reske. Integrated FDG PET-CT imaging improves staging in malignant pleural mesothelioma. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 239-43.
10. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic sign? Cance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2003; 58: 1077-82.
11. Masaki Yamamuro, Victor H. Gerbaudo, Ritu R. Gill, Francine L. Jacobson, David J. Sugarbaker, Hiroto Hatabu. Review Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma *Eur J Radiol* 2007; 64: 356-66.
12. Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004; 125: 2356-60.
13. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fu-orodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713-22.
14. Wang ZJ, Reddy GP, GotwayMB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *RadioGraphics* 2004; 24: 105-19.
15. Erasmus JJ, Truong MT, SmytheWR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364-70.
16. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography de?nes metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 11-6.
17. Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, Muller LM. Malignant pleural mesothelioma: Computed tomography and correlation with histology. *European Journal of Radiology* 2008 (Baskıda).
18. Sorensen JB. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-?uoro-2-deoxy-D-glu positron emission tomography/computed tomography fused imaand mediastinoscopy compared to pathological ?ndings after extrapleural pneumonectomy *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34: 1090-6.

19. Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW, et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1988-92.
20. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, et al. Positron emission tomography with f18-²urodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-33.
21. Nowak AK, Francis RJ, Byrne MJ, et al. Use of 18F-FDG PET imaging in staging and prediction of survival for malignant pleural mesothelioma (MPM). *Lung Cancer* 2006; 54 (Suppl. 1): 19.
22. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with 18F-²urodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4587-93.