



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE PET/BT'NİN KLİNİK ÖNEMİ

Dr.Volkan ÖZKOL

UZMANLIK TEZİ

BURSA, 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE PET/BT'NİN KLİNİK ÖNEMİ

Dr.Volkan ÖZKOL

Danışman: Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA, 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
GİRİŞ.....	1
AKCİĞER KANSERİ.....	2
AKCİĞER KANSERİNDE KONVANSİYONEL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	8
PET İLE METABOLİK GÖRÜNTÜLEME.....	14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
HASTA GRUPLAMA.....	29
FDG-PET/BT GÖRÜNTÜLEME.....	30
DİĞER GÖRÜNTÜLEMELER VE KLİNİK TAKİP.....	32
VERİLERİN YORUMLANMASI VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	34
HASTALAR.....	34
FDG-PET/BT'NİN AKCİĞER KANSERİNDE TANI DOĞRULUĞU.....	37
SOLİTER PULMONER NODÜLLERDE FDG-PET/BT'NİN DEĞERİ.....	38
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN EVRELEMESİNDE FDG-PET/BT'NİN DEĞERİ.....	40
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRMESİNDE FDG-PET/BT'NİN DEĞERİ.....	50
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK İZLEMİNDE FDG-PET/BT'NİN DEĞERİ.....	54
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	65
TEŞEKKÜR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	76

ÖZET

Bu çalışmada akciğer kanserli hastaların tanı, ilk evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve rekürrens izleminde FDG-PET/BT'nin klinik önemi araştırılmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, bölümümüzde Haziran 2006 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı veya şüphesiyle FDG-PET/BT görüntülemesi gerçekleştirilen hastalar dahil edildi. Araştırma için yeterli klinik bilgiye (klinik tanı, klinik evreleme, uygulanan tedavi yöntemleri) ulaşılamayan hastaların ve diabetik hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri çalışma dışı tutuldu. FDG-PET/BT görüntülemeleri tanı/evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve tedavi sonrası izlem aşamalarına göre üç grupta toplandı. FDG-PET/BT bulguları en fazla bir ay öncesi veya sonrasında gerçekleştirilmiş ilgili konvansiyonel görüntülemeler (bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans görüntüleme [MR], ultrasonografi [US] ve kemik sintigrafisi), histopatolojik bulgular (varsa) ve alınan nihai klinik kararlar ile karşılaştırıldı.

Tanımlanan zaman aralığında dahil edilme kriterlerine uyan 186 hastanın 233 FDG-PET/BT çalışması araştırıldı. Yüz dokuz PET/BT çalışması tanı/evreleme, 74 PET/BT çalışması küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavi yanıt değerlendirmesi ve 48 PET/BT çalışması KHDAK klinik izlemi aşamaları kapsamında, sırasıyla Grup-1, Grup-2 ve Grup-3 araştırma gruplarına ayrılarak incelendi. Diğer iki PET/BT görüntülemesi küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastalarda tedavi yanıt değerlendirmesi amaçlı gerçekleştirilmişti, ancak yetersiz olgu sayısı nedeniyle bu iki PET/BT çalışması değerlendirme dışı tutuldu. FDG-PET/BT görüntülemeleri Grup-1 kapsamında incelenen 109 olgunun nihai klinik tanıları 92'sinde primer akciğer kanseri (89 KHDAK, 3 KHAK) ve 16'sında benign patoloji ya da akciğer kanseri dışı neoplazi olarak belirlendi. Bir olguda şüpheli olarak değerlendirilen hiler BT lezyonuna yönelik çok sayıda bronkoskopik biyopsilerde patoloji saptanmadı. FDG-PET/BT'nin akciğer

kanseri tanısında duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve doğruluğu sırasıyla %99, %59, %93, %91 ve %93 bulundu. Seksen dokuz KHDAK evrelemesinde FDG-PET/BT ile %84 hastada doğru TNM evreleme, %18 hastada doğru daha yüksek evreleme, %9 hastada doğru daha düşük evreleme yapıldı. Buna ek olarak, FDG-PET/BT, hastaların klinik değerlendirmesinde konvansiyonel görüntüleme bulgularına %43 oranında ek bilgiler sundu. Malign hiler ve mediastinal lenf nodlarının belirlenmesinde FDG-PET/BT, BT'den daha yüksek duyarlılık (%91'e karşın %27), özgüllük (%92'ye karşın %85), PPD (%88'e karşın %56), NPD (%94'e karşın %63) ve doğruluk (%91'e karşın %62) oranlarına sahipti. Hastaların N evre durumunun belirlenmesinde FDG-PET/BT BT'den daha doğru (%85'e karşın %54) bulundu. KHDAK'inde tedavi yanıt değerlendirmesi amaçlı 74 Grup-2 PET/BT çalışması incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrası FDG-PET/BT görüntülemelerini karşılaştırma yöntemi (22 PET/BT) ve yalnızca tedavi sonrası FDG-PET/BT değerlendirme (52 PET/BT) yönteminin her ikisinde de görüntüleme bulguları ve nihai klinik kararlar genel olarak uyumlu bulundu (sırasıyla %95 ve %98). Buna ek olarak, FDG-PET/BT, hastaların tedavi sonrası bölgesel ve toraks dışı yeniden evrelemesinde konvansiyonel yöntemlere göre sırasıyla %23 ve %15 oranlarında daha yararlı bulundu. Grup-3 kapsamında incelenen 48 FDG-PET/BT bulgularına göre, FDG-PET/BT, tümör rekürrensi izleminde ve hastaların uzun dönem takibinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha yararlı bulundu. Takip FDG-PET/BT ile %14 hastada radyolojik olarak belirlenemeyen malign lezyonlar gösterildi ve %31 hastada radyolojik olarak yeni saptanan ancak tanımlanamayan lezyonların metabolik karakterizasyonu yapıldı. KHDAK'li hastaların %98'inde takip FDG-PET/BT bulguları, hastaların nihai klinik kararları ile uyumlu bulundu.

Sonuç olarak, FDG-PET/BT, akciğer kanserinin tanı, evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve izlem aşamalarında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha güvenilir ve hassas bir girişimsel olmayan tanı aracıdır. KHDAK'li hastaların rutin klinik incelemelerine FDG-PET/BT'nin eklenmesi, girişimsel tanı yöntemlerine olan ihtiyacı ve yararsız tedavilerin maliyetini ve

yan etkilerini azaltabilir. Bununla birlikte KHDAK'li hastaların yalnızca FDG-PET/BT bulgularına dayalı klinik değerlendirmesi hatalı sonuçlara neden olabileceğinden, diğer girişimsel ve girişimsel olmayan tanı araçları ile birlikte kullanımı en etkin klinik yaklaşımı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Akciğer, kanser, PET/BT, evreleme, yeniden evreleme, takip.

SUMMARY

The Clinical Importance of PET/CT in Lung Cancer

This study was performed to demonstrate the clinical value of FDG-PET/CT in the diagnosis, initial staging, assessment of response to treatment and surveillance of tumor recurrence in lung cancer patients.

All FDG-PET/CT examinations of suspected or diagnosed lung cancer patients performed between June 2006 and July 2007 in our center were included to this retrospective study. FDG-PET/CT scans of diabetics and patients without obtained adequate clinical information (clinical diagnosis, clinical staging, applied therapies) were excluded from the study. FDG-PET/CT studies were categorized into three groups according to patients' clinical state; initial diagnosis and/or initial staging, therapy response evaluation, and surveillance of tumor recurrence. FDG-PET/CT findings were compared with relevant conventional imaging data (computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MR], ultrasonography [US] and radionuclide bone scan) performed within a month before or after from the PET/CT scan, histopathologic findings (if present) and final clinical decisions.

Two-hundred-and-thirty-three PET/CT studies of 186 patients that met our inclusion criteria were further investigated. These PET/CT studies were classified into three assessment groups: one-hundred-and-nine PET/CT scans for initial diagnosis/staging of lung cancer (Group-1), seventy-four PET/CT scans for therapy response evaluation of non-small cell lung cancer (NSCLC; Group-2) and forty-eight PET/CT scans for follow-up of NSCLC (Group-3). Remaining two PET/CT studies were performed for post-therapy evaluation of small cell lung cancer (SCLC), but these were excluded because of insufficient study population. Final clinical diagnoses of 109 patients within Group-1 were primary lung cancer in 92 patients (89 NSCLC, 3 SCLC) and benign pathology or other neoplasm in 16 patients. In

remaining patient, several bronchoscopic biopsies revealed no pathology for a suspect CT lesion. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of PET/CT in lung cancer diagnosis were 99%, 59%, 93%, 91%, and 93%, respectively. In the initial staging of 89 NSCLC, PET/CT accurately upstaged 18% and downstaged 9% of patients with an overall TNM staging accuracy of 84%. In addition, PET/CT provided additional valuable information to conventional imaging modalities for patients' clinical management by 43%. In the determination of malignant hilar and mediastinal lymph nodes, PET/CT had higher sensitivity (91% vs. 27%), specificity (92% vs. 85%), PPV (88% vs. 56%), NPV (94% vs. 63%) and accuracy (91% vs. 62%) than CT scan. PET/CT was more accurate (85% vs. 54%) than CT for evaluation of patients' N status. In the assessment of 74 Group-2 PET/CT studies for therapy response evaluation in NSCLC, both pre-therapy–post-therapy PET/CT comparison method and post-therapy alone PET/CT findings were generally concordant with patients' final clinical decision by 95% and 98%, respectively. Besides, PET/CT was found to be more helpful in local (23%) and extrathoracic (15%) post-therapy tumor restaging than conventional imaging modalities. According to the analysis of 48 Group-3 PET/CT scans, PET/CT were found to be a more useful tool in surveillance of tumor recurrence and long-term follow-up than conventional imaging methods. Follow-up PET/CT studies revealed radiologically undetected malignant lesions in 14% of patients and provided metabolic characterization of newly found but undetermined radiologic lesions in 31% of patients. PET/CT evaluation in follow-up of 98% NSCLC patients was concordant with patients' final clinical decision.

In conclusion, FDG-PET/CT is more accurate noninvasive diagnostic tool than conventional imaging methods in diagnostic evaluation, staging, assessment of therapy response and follow-up monitorization of lung cancer. Addition of PET/CT in routine clinical investigation of NSCLC patients may decrease the need for invasive diagnostic applications and reduce the side effects and costs of ineffective therapy. However, since the clinical

management of NSCLC patients relying on PET/CT only may be prone to erroneous results, the use of PET/CT together with other invasive and noninvasive diagnostic methods is the best method for lung cancer management.

Keywords: Lung, cancer, PET/CT, staging, restaging, follow-up

GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde karşılaşılan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı almaktadır ve gelişen teşhis ve tedavi yöntemlerine rağmen sağ kalım oranlarında umut verici gelişme sağlanamamıştır (1, 2). Akciğer kanserli hastalarda uygun tedavi protokolü TNM evrelemesine göre planlanır. Bu evreleme sisteminde primer tümör boyutu, lokalizasyonu ve lokal invazyon durumu (T), bölgesel lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak metastaz varlığı (M) değerlendirilir (3). Hastalar erken evrede tespit edildiğinde hayatta kalma olasılıkları artmaktadır ve en uzun sağ kalım oranlarına cerrahi tedavi ile ulaşılmaktadır. Bu nedenle akciğer kanserinde evrelemenin doğru yapılması, cerrahi tedavinin mümkün olduğu hastaları ayırt etmede ve ileri evre hastalıkta gereksiz girişimsel prosedürleri önlemede en önemli faktördür.

Akciğer kanserinin ilk tanı ve evrelemede direkt radyografi (DR), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve kemik sintigrafisi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılır. BT, üstün rezolüsyon özelliği, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle akciğer kanserinde ilk tercih edilen evreleme yöntemidir (4). Ne var ki, BT primer tümörün tanısında ve metastatik yayılımın değerlendirilmesinde sınırlı güvenilirliğe sahiptir ve cerrahi ya da medikal tedavi uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anatomik görüntülemenin güvenilirliği daha da azalmaktadır (5-10). Bu nedenle bronkoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi, mediastinoskopi ve özefagial ultrason yardımcı mediastinoskopik biyopsi gibi girişimsel tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanser evrelemede moleküler görüntüleme yöntemleri, tümöral dokuların vücutta dağılımını, metabolik aktivitesini ve kanlanmasını girişimsel yöntemlere gerek kalmaksızın gösterebilmektedir ve bu nedenle önemi gittikçe artan tetkik metotlarıdır (11). Tümör hücrelerindeki glukoz tüketiminin sağlıklı hücrelere oranla daha yüksek olması esasına dayanarak

geliştirilen FDG-PET, akciğer kanserinin ilk evrelemede ve tedavi sonrası yeniden evrelemede günümüzde başarıyla kullanılmaktadır (12-15). Modern PET cihazları, daha doğru anatomik korelasyon ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi amacıyla BT ile tümleşik olarak üretilmektedir. Metabolik görüntülemenin diğer bir avantajı da akciğer kanserinde tedavi yanıtının ve rekürrenslerin konvansiyonel yöntemlere göre daha erken gösterilebilmesidir (16-19). Bu bilgilere dayanarak, FDG-PET'in akciğer kanserinde ilk evreleme ve tedavi sonrası yeniden evrelemede seçkin görüntüleme metodu olabileceği fikri oluşmuştur.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri tüm dünyada artan sigara alışkanlığına bağlı olarak günümüzde kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akciğer kanserine bağlı ölümler koroner kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. 2006 yılında ABD'de 174,470 yeni akciğer tanısı konmuş ve bu hastalığa bağlı 162,460 ölüm gerçekleşmiştir (1). Avrupa Birliği ülkelerinde birçok kanser türünde sağ kalım oranları son iki dekada anlamlı artış gösterirken, akciğer kanseri %10,9'luk ortalama beş yıllık sağ kalım oranıyla en öldürücü kanser olarak devam etmektedir (2, 20). Tütün kullanımı akciğer kanseri gelişiminden %80-90 oranında sorumludur. Diğer önemli çevresel faktörler arasında radon gazı, hava kirliliği ve asbest sorumlu tutulmaktadır (21). Bu karsinogen maddelere maruziyetin ortadan kaldırılması ile akciğer kanseri büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. (21, 22).

Akciğer kanseri insidansı yaş ile artar ve 6-7. dekadlarda pik yapar (1). Gençlerde ve kadınlarda adenokanser daha sık izlenmekle birlikte genel popülasyonda en sık yassı epitel hücreli kanser (YEHK) görülmektedir (21, 23). Türk Toraks Derneği'nin retrospektif çalışmasına (24) göre ülkemizde en sık YEHK (yaklaşık %45) görülmekte, bunu benzer oranlarla (yaklaşık %20) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve adenokanser izlemektedir. Büyük

hücreli kanser %2 oranıyla en az görülen kanser tipidir. Primer tümörün yerleşimi sağ akciğerin üst lobunda diğer akciğer alanlarına göre biraz daha sık görülür ve hastaların %90'ından fazlasında tümörün lokal ya da uzak etkilerine ve/veya paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar mevcuttur (25, 26).

Akciğer kanserinde tedavi planı tanı sırasında evreleme, tümörün histolojik tipi ve hastanın performans durumuna göre düzenlenir. Evreleme ile prognoz tahmini, tedavilerin doğru seçimi, farklı tedavilerin etkinliğini karşılaştırma olanağı ve yeni prognostik faktörlerin değerlendirilebilmesi amaçlanır (27, 28). TNM evreleme sistemi dört ana primer akciğer kanser tipi için de uygulanabilir – YEHK, adenokanser, büyük hücreli kanser ve KHAK. Benzer tümör davranışı ve tedavi yöntemleri nedeniyle klinik pratikte ilk üç kanser tipi 'küçük hücreli dışı akciğer kanseri' (KHDAK) olarak gruplanır. KHDAK tüm primer akciğer malignitelerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. KHDAK erken evrede tespit edildiğinde cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir ancak tümörlerin yalnızca %15'i tanı anında sınırlı hastalıktır. Yalnızca cerrahi tedavi gören erken evre hastaların %50'den fazlasında, tanı anında bilinmeyen bölgesel ve uzak yayılım nedeniyle 5 yıl içinde progresyon saptanır (29, 30). İleri evre hastalıkta genellikle kemoterapi veya kemoradyoterapi rejimleri uygulanır (31). KHAK'de hastalar tedavi seçimine göre sınırlı ve ileri evre hastalık olarak iki grupta değerlendirilir. Tümörün ipsilateral mediastinal ve supraklavikuler lenf nodları da dahil olmak üzere bir hemitoraksta sınırlı kaldığı hastalıkta kemoradyoterapi, yaygın hastalıkta yalnızca kemoterapi önerilir (32).

Akciğer Kanserinde TNM Evreleme Sistemi (3)

Primer Tümör (T)

Tx: Belirlenemeyen yerleşimde, ya da balgam veya bronş lavajında malign sitolojiye karşın, görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopi ile gösterilemeyen primer tümör.

T0: Primer tümöre dair kanıt yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: Lober bronşlardan daha proksimale invazyon göstermeyen, akciğer parankimi ya da visseral plevra ile sınırlanmış, en geniş olduğu yerde çapı \leq 3 cm ölçülen primer tümör.

T2: En geniş çapı $>$ 3 cm ve karinanın \geq 2 cm distalinde primer tümör, ya da primer tümörün ana bronş ve/veya visseral plevra invazyonu bulunması

T3: Göğüs duvarı invazyonu (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu yapmış herhangi büyüklükte tümör ya da karinaya $<$ 2 cm uzaklıkta ancak karina invazyonu yapmamış tümör ya da tümörün neden olduğu atelektazi veya obstrüktif pnömoni varlığı.

T4: Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonu yapmış herhangi büyüklükte tümör ya da aynı lobda satellit nodül varlığı.

T Evrelemede Özel Durumlar (3)

- Visseral plevranın direkt invazyonu T2, malign sıvı olmadan parietal plevranın invazyonu ise T3 olarak evrelendirilir. Tümöral komşuluğu bulunmayan visseral veya pariyetal plevra tutulumları (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

- Bronkoalveoler karsinom bir lobda sınırlı olarak multisentrik dağılım gösteriyor ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.

- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

- Rekürren laringeal sinir invazyonu T4, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra nervus vagus invazyonu T3 olarak tanımlanır.

- Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4, perikard dışında invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

- Diafragma ve toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3, tümöral komşuluğu bulunmayan tutulumlar M1 olarak değerlendirilir.

- Sempatik gangliyon invazyonunun bulunduğu süperior sulkus tümörleri (Horner sendromu dahil) T3, rezeke edilemeyen brakial pleksus tutulumu

bulunan gerçek Pancoast sendromu (Horner sendromu, C8-T1 düzeyinde ağrı ve el ve parmak kaslarında atrofi) T4 olarak değerlendirilir.

- Tümörün batin organlarını invaze etmesi T4 olarak değerlendirilir.
- Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4, radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde sadece çevre yumuşak dokuya invazyon (plevra, prevertebral fasya veya periost) varsa bu durumda tümör T3 olarak değerlendirilir. Cerrahi ile periost invazyonu ispatlanırsa lezyon patolojik olarak T4 olarak evrelendirilir.
- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak evrelendirilir.
- Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 olarak değerlendirilir.
- Azigos veni invazyonu T3 olarak evrelendirilir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: İpsilateral intrapulmoner, peribronşial ve hiler lenf nodlarında metastaz var.

N2: İpsilateral mediastinal (Aortopulmoner pencere ve subkarinal bölge lenf nodları dahil) lenf nodu metastazı var.

N3: Kontrateral mediastinal ve/veya hiler lenf nodu metastazı ya da skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı var.

Visseral plevra içinde kalan N1 lenf nodlarını ve mediastinal lenf nodlarını daha doğru ve anlaşılır şekilde tanımlayabilmek amacıyla, anatomik yerleşimlerine göre numaralandırılmış on dört lenfatik istasyon tanımlanmıştır (3).

N2 Lenf nodları (3)

1- Üst mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf nodları.

2- Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile bir numaralı alanın altında kalan lenf nodları.

3- Prevasküler/retrotrakeal: Tümör ile aynı taraf olduğu kabul edilen orta hat lenf nodları.

4- Alt paratrakeal: Sağ tarafta, trakea orta hattının sağında, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altından, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar uzanan ve ana bronşu da kapsayan alanda yer alan, mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri. Sol tarafta ise, trakea orta hattının solunda, aynı üst ve alt sınırlar içinde kalan, ligamentum arteriyozumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf nodları.

5- Subaortik: Ligamentum arteriyozum, aorta ya da sol pulmoner arterin lateralinde yer alan ve sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde kalan, mediastinal plevra içinde yer alan lenf nodları.

6- Paraaortik: Çıkan aortanın ve aort kavsinin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan, üstte aort kavsinin üst sınırından geçen yatay eksenin altında kalan lenf nodları.

7- Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf nodları.

8- Paraözefagial: Özefagusa komşu lenf nodları.

9- Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içinde kalan lenf nodları.

N1 Lenf nodları (3)

10- Hiler: Mediastinal plevranın distali ile lobar bronş ayrımı arasında yer alan proksimal lobar lenf nodları.

11- İnterlobar: Lobar bronşlar arasında kalan lenf nodları.

12- Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf nodları.

13- Segmental: Segmental bronşlara komşu lenf nodları.

14-Subsegmental: Subsegmental bronşların çevresindeki lenf nodları.

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

Akciğer Kanserinde Evre Grupları

Akciğer kanserinde tedavi seçimi ve prognoz tahmini açısından benzer klinik özellikler gösteren TNM kümeleri 7 evre grubunda toplanır. Belirlenemeyen kanser (TXN0M0) için evreleme anlamlı değildir. TNM evrelendirmede uygulanan yöntem de bir harf ile belirtilebilir (klinik [c], cerrahi [s], patolojik [p], tedavi sonrası yeniden evreleme [r], otopsi evrelemesi [a]; örn: sEvreIIA).

Evre 0: TisN0M0

Karsinoma in situ hastalarını tanımlar.

Evre IA: T1N0M0

Nodal ya da uzak metastazı olmayan, lobar bronşlardan daha proksimalde invazyonu bulunmayan 3 cm'den küçük çapta tümörlü hastaları işaret eder. Bu hastalarda prognoz diğer evre gruplarına göre belirgin derecede daha iyidir.

Evre IB: T2N0M0

T2 tümör dışında nodal ya da uzak metastaz bulgusu saptanmayan hastalardır.

Evre IIA: T1N1M0

Küçük boyutlu primer tümör ile intrapulmoner veya hiler lenf nodu metastazı birlikteliğini tanımlar. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile Evre IIA tanısı sık değildir ancak cerrahi uygulanan diğer evrelerdeki hastalarda pEvreleme sıklıkla EvreIIA'ya dönüşür.

Evre IIB: T2N1M0, T3N0M0

Birbirleri ile çok benzer sağ kalım oranlarına sahip olan iki anatomik tümör yayılım tipini temsil eder; T2 tümörün intrapulmoner veya hiler lenfatik metastazını ve nodal ya da uzak yayılımı bulunmayan ancak lokal invaziv T3 tümörü.

Evre IIIA: T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0

İpsilateral mediastinal yayılım gösteren ancak uzak metastaz ya da yaşamsal organlarda invazyon bulgusu saptanmayan tümöral yayılım tiplerini gruplar.

Evre IIIB: T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0, T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0

Uzak metastazı bulunmayan tüm T4 tümörler ve/veya tüm N3 lenf nodu metastazı bulunan tümörleri belirler.

Evre IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Uzak metastatik hastalık varlığını tanımlar. Aksiller, abdominal ya da inguinal lenfatik istasyonlarda metastaz M1 olarak değerlendirilir. Primler tümör ile aynı akciğerde ancak farklı lobda yerleşik olan malign nodül varlığı da M1 kabul edilir.

Akciğer Kanserinde Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Primer Tümör (T)

Akciğer kanserinin ilk bulgusu bir soliter pulmoner nodül (SPN) olabilir. Bir SPN, tümüyle akciğer parankimi ile çevrilmiş, lenfadenopati, atelektazi ya da pnömoni ile birlikteliği bulunmayan 3 cm'den küçük çaptaki radyolojik opasitelerdir. Çoğu SPN, granülom ya da hamartom gibi benign patolojiler ya da akciğer kanseri ile ilişkilidir (25). Malign SPN'lerin erken tanısı ile akciğer kanseri tedavisi mümkün olabilir. Toraks BT'de SPN'de spiküle kontur yapısı, kısmen solid ve kısmen buzlu cam görünümü, üst lob yerleşimi, hava bronkogramları varlığı, kalsifikasyon izlenmemesi ve en geniş olduğu kesitte çapının 1 cm'den büyük olması malignite olasılığını arttıran bulgulardır (33-35). SPN'de kitle boyutu ile malignite potansiyeli doğru orantılıdır. Yine de çoğu SPN'ün BT ile malign-benign ayrımı yapılamaz. Boyut kriteri SPN için güvenilir bir kıstas değildir ve takip görüntülemeyi gerektirir. 1 cm'den küçük çaplı nodüllerde BT bulguları belirsizdir. Henschke ve ark. (35) 1 cm'den küçük SPN'lerin %8'inin malign olduğunu göstermiştir. SPN'lerde lezyon yerleşimi ya da küçük boyutlar nedeniyle histopatolojik verifikasyon yapılamayabilir (36). Radyolojik olarak önemi belirlenemeyen ve patolojik

örnekleme alınamayan nodüllerde konvansiyonel yöntem 3, 6 ve 12 aylık takip BT görüntülemeleri ile boyut değişiminin değerlendirilmesidir (25).

Çoğu akciğer kanseri ilk olarak, hastanın tıbbi yardım başvurusunda çekilen göğüs DR ile fark edilir. Göğüs DR, primer tümörün 3 cm'den büyük olup olmaması, yerleşimi (periferik ya da santal), bölgesel yayılımı, tümöral kitleye eşlik eden atelektazi, plevral effüzyon veya pnömoni varlığı hakkında bilgi vererek evrelemeye yardımcı olabilir ancak BT'ye göre oldukça yetersiz anatomik detay sunması nedeniyle akciğer kanseri evrelemesinde tek başına kullanılmaz (37).

BT, akciğer kanserinin TNM evrelemesinde ilk ve en çok başvurulan standart görüntüleme yöntemidir. Çokkesitli spiral BT cihazları ile birkaç saniyede tüm akciğerler 1 mm gibi ince kesitler halinde görüntülenebilmektedir. BT tümör yerleşimini ve büyüklüğünü, komşu anatomik yapılar ile ilişkisini, büyümüş lenf nodlarını ve uzak metastazları, bu dokuların farklı X-ışını atenüasyonlarına göre gösterir. Histopatolojik olarak tanısı konmuş ve BT ile yaygın uzak metastaz saptanan hastalarda başka evreleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek kalmayabilir. BT, akciğer kanserinde primer tümör evrelemesinde boyut ve lokalizasyon kriterlerini tek başına karşılar. İntravenöz kontrast uygulaması çoğu hastada ek katkı sağlamamakla birlikte, damar invazyonu ve -görüntüleme alanına karaciğer dahil edilecekse- olası metastatik lezyonların saptanabilmesi amacıyla kontrastlı görüntüleme tercih edilir. BT ile mediasten ve göğüs duvarı invazyonu, superior sulkus tümörlerinde brakial pleksus invazyonu gösterilebilir (38).

BT akciğer kanserinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına rağmen tümüyle güvenilir bir tetkik metodu değildir. Bronkoalveolar karsinomlar BT'de infiltratif görünüm verebileceğinden malign olarak tanımlanamayabilir (39). Ayrıca benzer atenüasyon değerleri nedeniyle atelektatik akciğer dokusunda malign kitle lezyonu ayırt edilemez. Klinikte T1 ve T2 tümörler arasında tedavi seçimi açısından belirgin fark bulunmaması nedeniyle T evrelemede temel sorun invazyonun değerlendirmesidir. Aşkar invazyonun (kemik destrüksiyonu veya erozyonu, belirgin mediasten

invazyonu gibi) bulunmadığı olgularda BT'nin sınırlı tanı değeri vardır. Bu durumda mediastinal yağ planlarının izlenmemesi, plevral kalınlaşma ve geniş tümör-göğüs duvarı açısı bulguları invazyon lehine değerlendirilir ancak güvenilir bulunmamaktadır (5, 40). Göğüs duvarı ve mediasten invazyonunun daha doğru değerlendirilmesi için BT'nin belirsiz kaldığı durumlarda MR yararlı olabilir (41, 42). Malign plevral effüzyon tanısında da BT spesifik bulgular vermez, oysa plevral effüzyon akciğer kanserinde nadir olmayan bir bulgudur (43). Literatürde BT'nin T3 tümörlerin gösterilmesinde %38-90, T4 tümörlerde de benzer şekilde %40-94 gibi oldukça değişken doğruluk oranları bildirilmiştir (5-7, 31, 40)

Hiler ve Mediastinal Lenf Nodu (N)

Nodal evrelemede BT ilk ve en sık olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Boyut artışı normal-anormal lenf nodu ayırımında tek radyolojik kriterdir. Genel kabul gören yaklaşım 1 cm ya da daha büyük çaplı lenf nodlarının metastatik olarak yorumlanmasıdır ve bu yaklaşımla malignite açısından özgüllüğün artırılması amaçlanır (44). BT büyümüş lenf nodlarını yüksek doğrulukla belirlese de, yalnızca boyut artışına göre değerlendirmenin lenf nodu metastazı tanısında yeterli olmadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Her 1 cm'den büyük lenf nodu metastatik olmayabilir ya da tersine küçük lenf nodlarında metastatik tutulum olabilir. BT'nin N1 lenf nodu metastazında duyarlılığı %75-79, özgüllüğü %79-82, pozitif prediktif değeri (PPD) %56, negatif prediktif değeri (NPD) %83 oranlarında tanımlanmaktadır (6, 45). Suzuki ve arkadaşları (46) tarafından yapılan bir çalışmada, BT ile N0 ya da N1 olarak evrelenen olguların %18'inde cerrahi olarak N2 hastalık belirlendiği gösterilmiştir. BT ile lenf nodu evrelemesinde genel olarak duyarlılık %57, özgüllük %82, PPD %56, NPD %83'tür (6). MR'ın N evrelemede BT'ye üstünlüğü gösterilmemiştir (7, 47).

Uzak Metastaz (M)

Akciğer kanserinde en sık karşılaşılan metastatik tutulum alanları kemik, beyin, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Yaygın hastalıkta abdominal ve

retroperitoneal lenf nodları, böbrek ve iskelet kası metastazları ve diğer organ tutulumları görülebilir. M evrelemede klinikte iki temel sorun ön plandadır: 1- Klinik evreleme sonucu cerrahi tedavi uygulanan hastaların %75'inde iki yıl içinde uzak metastaz saptanır. 2- Tanı anında varolan uzak metastazların belirlenememesi nedeniyle birçok hasta gereksiz cerrahi tedavi görmektedir. Bu nedenle metastatik lezyonların ilk evrelemede ve tedavi sonrası takipte erken tesbiti, doğru tedavi yaklaşımı ve erken klinik müdahale olanağı sağlamaktadır. Metastatik tutulumların çoğu semptomatiktir. Semptomların bulunmaması durumunda NPV karaciğer, beyin ve adrenal bezde %95, kemik metastazı için %90'dır (48, 49). Toraksta ileri T ve N evre, adenokanser histolojisi, uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları uzak metastaz olasılığını artırır (45, 49).

a. Adrenal bez metastazı:

Benign adrenal nodüller toplumda %9 gibi sık oranda görülür ve genellikle BT ve MR'da tesadüfen saptanır (50, 51). Çoğu adrenal kitle fonksiyon göstermeyen adrenal adenomlardır ancak akciğer kanserinin metastaz taraması sırasında saptanan adrenal kitlelerde adenom-metastaz ayrımı yapmak gerekir. 4 cm'den büyük çaplı kitlelerin metastaz ya da primer adrenal kanser olma olasılığı daha fazladır. Homojen yoğunluk ve düzgün sınırlı görünüm benign lezyon düşündürür ancak bunlar güvenilir kıstaslar değildir (52). Benign adrenal adenomlarda yağ içeriği malign kitlelere oranla daha fazla olduğundan, kontrastsız BT'de bir adrenal lezyonda sayısal olarak tanımlanan ortalama atenüasyon ölçümü (Hounsfield birimi [HU]) ile intrasellüler yağ içeriğinin dolaylı değerlendirilmesi benign-malign ayrımında yararlıdır. 10 HU değeri eşik olarak alındığında, BT'nin adrenal nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı %71-79, özgüllüğü %96-98'dir (53, 54) ancak benign adenomların %30'unda BT'de düşük atenüasyona neden olacak kadar yeterli yağ içeriği bulunmadığı gösterilmiştir (55, 56). Buna ek olarak, akciğer kanserinde BT görüntüleme yalnızca kontrastlı gerçekleştirilmişse adrenal bezlerde HU ölçümü yapılamaz. Yine de, kontrastlı BT'de adrenal kitlelerin perfüzyon karakteristiklerindeki farklılık kullanılarak benign-malign

ayrımı yapılabilir. Benign adenomlar BT'de kullanılan iyotlu kontrast madde ya da MR'da uygulanan gadolinum şelatları ile hızlı boyanma ve hızlı yıkanma özellikleri gösterir. Malign lezyonlarda hızlı ve kuvvetli boyanma izlense de, yıkanma gecikmiştir. Kontrast enjeksiyonundan 30 dakika sonraki görüntülemelerde adrenal kitlede <30 HU ölçüm, yağdan zengin benign adenom lehine tanı koydurur. Buna karşın, çoğu adenomda HU >30 bulunduğundan bu yöntem duyarlı ancak özgül olmayan bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir (57). BT'de daha yararlı olabilen diğer bir yöntem de dinamik ve geç BT görüntülerinde ölçülen kontrast atenuasyonlarına göre hesaplanan kontrast yıkanma oranıdır. Geç görüntülemelerde kontrast maddede %50 ve daha fazla yıkanma saptanması adenom lehinedir (57, 58).

BT ile karakterize edilemeyen adrenal lezyonlarda MR görüntüleme ile T1 ve T2 sinyal karakteristikleri, kontrast ile boyanma özellikleri ve kimyasal shift özellikleri değerlendirilerek, benign-malign lezyon ayrımı yapılabilir. Metastatik tümörler ve primer malign adrenal kitleler adenomlara oranla daha fazla sıvı içerebildiğinden, T1 ve T2 sinyal özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ancak bu yöntem güvenilir değildir ve rutin görüntülemelerde yardımcı bir bulgu olarak dikkate alınır. Kontrastlı MR görüntüleme de kontrastlı BT ile benzer tanısal değeri paylaşır (59, 60). Yağ ve su moleküllerindeki protonların rezonans frekanslarının farklı olması esasına dayalı kimyasal shift MR görüntüleme ise adrenal lezyonların benign-malign ayrımında diğer BT ve MR tekniklerine göre daha yüksek sensitivite (%81-94) ve spesifisiteye (%100-100) sahip olmasıyla en değerli radyolojik yöntem olarak gösterilmektedir (61, 62). Yine de, BT'nin daha ucuz ve kolay ulaşılabilir tetkik metodu olması nedeniyle, adrenal lezyonların girişimsel olmayan tanısal görüntülemesinde BT ilk tercihtir.

b. Karaciğer Metastazı:

Akciğer kanserli hastada karaciğer metastazı genellikle başka organ tutulumları ile birlikte ve yalnızca %3 olguda karaciğer tek başına tutulan organdır (63). Akciğer kanseri şüpheli bir hastada çekilen kontrastlı toraks BT'de karaciğerin görüntülemeye dahil edilmesi birçok olguda karaciğer

metastazını gösterebilir. Kontrastlı BT'nin karaciğer metastazlarında genel olarak duyarlılığı %93, özgüllüğü %75 oranlarındadır (49, 63). BT ile karakterize edilemeyen şüpheli lezyonlarda US ve MR ile doğrulama gerekir. Konvansiyonel yöntemlerle malign-benign ayrımı yapılamayan lezyonlarda yerleşim yeri uygunsa perkütan biyopsi ile histopatolojik doğrulamaya gerek duyulur.

c. Kemik Metastazı:

Çoğu hastada kemik metastazı semptomatiktir ve serum alkalin fosfataz yüksekliği ile birlikte dir. Akciğer kanserinde kemik metastazı litik ya da sklerotik karakterde ve genellikle aksiyel iskelet tutulumu ile seyreder. %5 hastada tanı anında kemik metastazı mevcuttur (64). BT kesitlerinde kemik yapıların dikkatli değerlendirilmesi ile metastaz varlığı gösterilebilse de, kemik matrikste yalnızca %1 değişikliği dahi belirleyebilmesi nedeniyle teknesyum-99^m işaretli fosfonat bileşikleri ile gerçekleştirilen radyonüklid kemik tarama öncelikle tercih edilir. Kemik sintigrafisi yüksek duyarlı (%90) olsa da, lezyon karakterizasyonunun yetersiz olması nedeniyle (bir sintigrafik lezyon, travma ya da inflamasyon gibi osteoblastik reaksiyona yol açan birçok benign etiolojiye de bağlı olabilir ve ek tanısal görüntülemelere ihtiyaç duyulabilir) özgüllüğü düşük (%60) bir tetkik metodudur (65).

d. Beyin Metastazı:

Beyin metastazı tanısında BT ve/veya MR görüntülemeye başvurulur. Klinik semptomu bulunmayan olgularda BT veya MR ile %0-10 oranında metastaz saptanabilmektedir ve bu nedenle evrelemede rutin kullanımları önerilmemektedir (66). Bununla birlikte, agresif kemoradyoterapi ve cerrahi tedavi düşünülen evre III hastalarda, beyin metastazının daha sık görüldüğü adenokarsinomlarda ve metastaz varlığının tedavi seçimini etkileyebileceği KHAK'de nörolojik semptomlar olmasa da kranial BT veya MR görüntüleme tercih edilir (67).

Tedavi Sonrası Yeniden Evrelemede Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer kanserli hastalarda tedavi sonrası yeniden evrelemede tümör boyutlarındaki değişim uzun yıllardır kullanılan tek konvansiyonel ölçüt olmuştur. BT ve MR transaksiyel kesitlerinde tümör boyutlarındaki değişimin değerlendirildiği Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve bu yaklaşımın güncellendiği RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre tüm malign lezyonların kaybolması tam cevap, %30 ve daha fazla boyut küçülmesi kısmi cevap, boyutlarda anlamlı değişimin gözlenmemesi stabil hastalık ve son olarak tümöral kitlede %20 veya daha fazla boyut artışı yeni lezyonların saptanması progresif hastalık olarak kategorize edilir (68). Bununla birlikte diğer kanser türlerinde olduğu gibi akciğer kanserinde de tümör morfolojisine bağlı tedavi yanıt değerlendirmesinin birçok sınırlılığı vardır. Herşeyden önce boyut ölçümü gözlemciye bağlı bir yöntemdir ve sınırların oldukça kesin izlendiği kitlelerde bile farklı gözlemciler arasında %37'ye varan farklılık bulunur. Bu oran spiküle kontur yapısına sahip düzensiz sınırlı kitlelerde %140'a kadar ulaşmaktadır (8). Radyoterapi gören hastalarda sık karşılaşılan radyasyon pnömonitisi, fibrozis ve/veya atelektazi varlığında tümör boyutunu değerlendirmek güçleşmektedir (9). Ayrıca tedaviye tam yanıt alınan tümöral kitle ve metastatik lenf nodlarında bile morfolojik küçülme aylar süren yavaş bir süreçtir ve art arda birçok ölçümü gerektirmektedir (10). Buna ek olarak, lokal rekürrens ve yeni gelişen uzak metastazların erken tespiti konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin hassasiyetleri ile sınırlıdır. Bu nedenlerle BT ve MR gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesinde yetersiz kalabilir (7).

PET ile Metabolik Görüntüleme

PET, dokuların metabolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için geliştirilen girişimsel olmayan tüm vücut görüntüleme modalitesidir. PET'in

geçmiş BT kadar eski olsa da, klinik kullanıma uygun teknolojik gelişimi 1990'larda mümkün olabilmiştir. ABD'de PET'in klinik amaçlı kullanımı myokard perfüzyon çalışmaları için 1995 yılında, akciğer kanseri evrelemesinde ve soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde 1998 yılında resmi olarak onaylanmıştır. Aynı yılda PET tarayıcı ilk kez BT ile birleştirilmiş ve alınan başarılı sonuçlardan sonra hibrid FDG-PET/BT cihazları 2001 yılından itibaren ticari olarak üretilmeye başlamıştır. Günümüzde kanıta dayalı tedavi yaklaşımı doğrultusunda FDG-PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi ve yeniden evrelemesinde, primeri bilimeyen kanserlerde primer odak araştırılmasında, myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmalarında, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi seçiminde girişimsel olmayan metabolik görüntüleme yöntemi olarak ihtiyaç duyulan fonksiyonel değerlendirmeyi karşılamaktadır (11, 69).

PET Görüntüleme Prensipleri

PET görüntüleme, memeli hücrelerinde in vivo araştırılmak istenen biyokimyasal süreçlere uygun moleküllerin pozitron ışınımı yapan belirli radyoizotoplar ile işaretlenerek değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Radyoaktif maddelerin canlı vücudundaki dağılımının deteksiyonu 'sintilasyon', bu yöntemle gerçekleştirilen fonksiyonel görüntüleme ise 'sintigrafi' olarak adlandırılır. Sintigrafik görüntülemede 140 keV saf gamma ışınımı yapan teknesyum-99^m en sık kullanılan radyonükliddir. Kısa anlatımla, bir sintigrafik görüntülemede organizmadan yayılan gamma fotonları kurşun kolimatör aracılığıyla filtre edilir ve sintilasyon detektöründe ışık enerjisine dönüşür. Foton çoğaltıcı tüplerde ışık amplifiye edilerek bilgisayar ortamında görüntü oluşturulur. Radyoaktif kaynağın hedef organizma olduğu bu veri toplama yöntemi (emisyon), direkt grafi ve BT'de olduğu gibi bir katot tüpünden yayılan X-ışınlarının farklı dokulardan geçerken uğradığı değişken atenüasyon değerlerine göre elde edilen görüntülemeye (transmisyon) göre bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Emisyon görüntüleme ile canlı dokularda organ fonksiyonları, perfüzyonları ve doku canlılığı gibi yaşamsal süreçler herhangi bir girişime gerek duyulmaksızın değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, emisyon görüntüleme sintilasyon detektörlerinin sınırlı foton yakalama gücü, doku atenüasyonu ve saçılan fotonların eliminasyonu gibi teknik nedenler ve anatomik veri yetersizliği, görüntü kalitesini etkileyen başlıca faktörlerdir.

Sintigrafik yöntemlerde olduğu gibi PET tarayıcı da temel olarak gamma foton emisyonu prensibiyle çalışır ancak sintilasyon kamerasına göre temel üstünlüğü radyoaktif kaynak olarak pozitron yayan radyoizotopların kullanılması ve çoğu ışını veri toplama dışında tutan kolimatöre ihtiyaç duyulmamasıdır. Pozitron ışını pozitif yüklü olması nedeniyle mikroçevredeki negatif yüklü elektronlar tarafından hızı yavaşlatılır ve durma noktasına geldiğinde bir elektron ile çarpışarak birbirine 180° açıda iki gamma ışını yayar ve yok olur (anihilasyon). Her bir gamma fotonunun enerjisi 511 keV olup, köken aldıkları pozitron ve elektronun statik enerjileri toplamına eşittir. Bu iki zıt foton, görüntüleme alanını 360° saran detektörler ile belirlenen süre içinde tespit edilerek kaydedilir. Elde edilen emisyon verileri bilgisayar aracılığıyla işlenir ve üç boyutlu tomografik kesitler elde edilir. Kurşun kolimatöre ihtiyaç duymayan bu yöntemle çok daha fazla gamma fotonu veri işlemede kullanılır ve bu sayede görüntüleme süresi kısalmaya ve görüntü kalitesi artmaya başlar. PET görüntüleme yüksek enerjili anihilasyon fotonları ile sintilasyon, düşük enerjili tek foton emisyonuna göre daha gelişmiş uzaysal çözünürlük, daha yüksek deteksiyon verimi ve daha doğru saçılım düzeltmesi olanağı sunar (70).

PET tarayıcılarda vücut dokularının atenüasyon katsayıları germanyum-68 ya da sezyum-137 çubukları ile elde edilen transmisyon verileri ile hesaplanır. Yeni nesil kombine FDG-PET/BT tarayıcılarda transmisyon kaynağı olarak BT görüntüleri kullanılır. Bir dakikanın altında gerçekleşen tüm vücut BT görüntüleme ile yalnızca transmisyon süresi %30-40 oranında kısalmakla kalmaz, aynı zamanda daha doğru atenüasyon düzeltmesi ve anatomik lokalizasyon üstünlüğü sağlanır. Fonksiyonel bilginin anatomik olarak desteklenmesi ile tanısal doğruluk artırılmış olur (71, 72).

PET Radyofarmasötikleri

Bir PET radyofarmasötiği, PET tarayıcı için uygun pozitron saçılımı yapan radyoizotop ile işaretli spesifik bir molekül, substrat ya da ilaçtan oluşur. Potansiyel olarak canlı organizmada incelenmek istenen her tür metabolik süreç için uygun bir PET radyofarmasötiği geliştirilebilir. Pratikte ise yüksek maliyet, görüntü kalitesinde karşılaşılan sorunlar ve PET görüntülemeye uygun radyonüklidlerin oldukça kısa yarı ömürleri nedeniyle bu çeşitlilik sınırlı kalmıştır. Günümüzde glukoz metabolizması, kan akımı, hipoksi, hücresel proliferasyon, protein sentezi, lipid biyosentezi, proteinlerin hücre zarından transportu, hormon reseptörleri, tümör reseptörleri, anjiyogenez, apoptozis ve gen ekspresyonunun değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş PET radyofarmasötikleri mevcuttur. Sık kullanılan PET radyofarmasötikleri ve ilgili metabolik süreçleri Tablo 1’de açıklanmıştır.

Tablo-1: Sık kullanılan PET radyoizotopları ve ilgili metabolik süreçleri.

Radyo-izotop	Yarı ömür	Radyofarmasötik	Metabolizma
¹⁸ F	110 dk	¹⁸ F-2-deoksi-D-glukoz	Glukoz metabolizması
		¹⁸ F-florotimidin	Hücre proliferasyonu
		¹⁸ F-Annexin V	Apoptozis
		¹⁸ F-florine	Osteoblastik aktivite
		¹⁸ F-floromisonidazol (FMISO)	Hipoksi
		¹⁸ F- floreoestradiol	Östrojen hormon reseptörü
		¹⁸ F-DOPA	Aminoasit transportu
¹¹ C	20 dk	¹¹ C-timidin	Hücre proliferasyonu
		¹¹ C-glukoz	Glukoz metabolizması
		¹¹ C-metil-metionin	Protein sentezi ve hücre proliferasyonu
		¹¹ C-asetat	Protein sentezi ve hücre proliferasyonu
		¹¹ C-kolin	Lipid sentezi
¹⁵ O	122 sn	¹⁵ O-su	Kan akımı
¹³ N	10 dk	¹³ N-amonyak	Perfüzyon
⁸² Rb	75 sn	⁸² Rb-klorür	Perfüzyon
⁶² Cu	9,7 dk	⁶² Cu-ATSM	Hipoksi

¹⁸F-FDG

¹⁸F-FDG ya da genel kullanımıyla FDG, siklotronda üretilen ¹⁸F ile işaretli glukoz analogudur. Hücre içine endojen glukoz gibi GLUT reseptörleri ile aktif transport yoluyla girer. Hücre içine alımda GLUT-1 reseptörü başlıca rol oynar (73). FDG sitoplazmada glikolitik yola girerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforillenir ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığından glikolitik yolda ilerleyemez ve FDG-fosfat hücre içinde birikir. FDG-fosfat hücre içinde glukoz-6-fosfataz ile tekrar FDG'ye dönüştürülerek böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır ve endojen glukozun aksine tubuler reabsorbsiyona uğramaz. Normal dokularda glukoz tüketimi hormonal ve intrasellüler kontrol mekanizmaları ile düzenlenmektedir ve açlık durumunda, insüline bağımlı glukoz transport mekanizmasına sahip dokularda yağ asidi veya keton cisimleri gibi alternatif enerji substratları kullanılır. Hipoksik dokular başlıca enerji kaynağı olarak anaerobik glikoliz yolunu kullanır ve bu dokularda süreklilik arz eden artmış glukoz tüketimi gözlenmektedir (74). Hızlı replike olan kanser hücrelerinde de glikoliz ana metabolik yoldur (75) ve Warburg'un (76) ilk kez 1930 yılında gösterdiği üzere kanser hücreleri yeterli oksijen varlığında dahi anormal glukoz tüketimi gösterir. Bunun sebebi olarak genetik mutasyonlar sonucu membran glukoz transport reseptörlerinin ve glikolitik enzimlerin artmış ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (77). Kanser hücrelerinde glikolitik yolun ve buna bağlı olarak hücre içine glukoz transportunun artış derecesi, tesadüf olmayarak tümör agresifliği ve metastaz potansiyeli ile doğru orantılıdır. FDG bu prensiple tümör görüntülemeye benzersiz bir metabolik ajan olarak kullanım alanına sahiptir. Açlık fazında intravenöz FDG uygulaması sonrasında gerçekleştirilen PET görüntülemeye tümör dokuları normal dokulara göre artmış tutulum odakları olarak saptanır. Metabolik görüntüleme avantajı yalnızca tümör odaklarının erken tesbiti ile sınırlı değildir; uygulanan cerrahi ve medikal tedavi sonrasında çevre yapıların anatomik değişikliklerinden bağımsız olarak tümör canlılığının da değerlendirilebilmesini sağlar. Tablo-2'de FDG-PET'in sık karşılaşılan bazı kanser türlerinde duyarlılık ve özgüllük oranları sunulmuştur.

FDG-PET görüntülemesinde lezyon yorumu genellikle niteliksel olarak yapılır. İntravenöz enjeksiyondan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerde kan havuzu aktivitesine göre artmış ya da fizyolojik tutulum olarak değerlendirilmeyen FDG tutulum odakları anormal bulgu olarak yorumlanır. Bir PET lezyonunda FDG tutulumunun derecesi, aynı hastanın veya aynı hastalığa sahip farklı hastaların PET görüntülemelerinin karşılaştırılması için ölçülebilir. 'Standart tutulum değeri' veya genel kabul gören İngilizce kısaltması ile 'SUV=Standard Uptake Value' en sık kullanılan ölçüm metodudur. SUV bilgisayar tarafından şu formülle hesaplanır:

$$SUV = \frac{FDG_{\text{alan}}}{(FDG_{\text{doz}} / \text{Vücut kitlesi})}$$

Bu formülde FDG_{alan} , seçilen ilgi alanında Bq/ml ya da mCi/ml cinsinden FDG yoğunluğunu, FDG_{doz} , Bq ya da mCi cinsinden hastaya uygulanan toplam FDG dozunu ve vücut kitlesi de hastanın kg cinsinden ağırlığını temsil eder. SUV ölçümü yarı-niteliksel bir yöntemdir ve esas olarak normalize edilmiş hedef/zemin aktivite oranını yansıtır (78). Eğer verilen FDG tüm vücut dokularında eşit dağılmış olsa, seçilen her ilgi alanında $SUV=1$ olarak hesaplanacaktır. Seçilen bir ilgi alanında SUV_{maks} değeri en yoğun FDG tutulumunun olduğu pikseldeki SUV'u, SUV_{ort} ise ilgi alanındaki tüm piksellerin SUV ortalamasını gösterir. Normal şartlarda SUV_{ort} yumuşak dokularda genellikle 1'in altında, karaciğerde ortalama 2.5 düzeyinde, kan havuzunda ise 1.5-2.0 olarak ölçülür. Malign dokularda SUV_{maks} 2-20 kat artış gösterir. Bununla birlikte SUV, hesaplamasında birçok değişkenin bulunması sebebiyle lezyon yorumlamada tek başına güvenilir bir parametre olarak görülmez. Yağ dokusunda FDG tutulumu oldukça düşük olduğu için obez hastalarda SUV olması gerekenden yüksek hesaplanır (79). Ayrıca FDG, glukoz transport sistemini endojen glukoz ile yarışmalı kullandığından, yüksek serum glukoz düzeyinin SUV ölçümüne doğrudan etkisi vardır. Diğer taraftan, FDG'nin vücut dokularında tutulumu zamanla ilişkili dinamik bir süreçtir ve enjeksiyon sonrası farklı bekleme sürelerinde SUV değişkenlik göstermektedir. Son olarak PET tarayıcının teknik özellikleri (geometrik rezolüsyon, detektör hassasiyeti), kesit kalınlığı ve seçilen ilgi alanının piksel büyüklüğü SUV ölçümüne etki eden diğer değişkenlerdir.

Tablo-2: Sık karşılaşılan bazı kanser türlerinde FDG-PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük oranları (69).

Klinik endikasyon	Duyarlılık	Özgüllük
Baş-boyun tümörleri, yeniden evreleme	%95	%83
Tiroid kanseri, evreleme		
<i>Foliküler/papiller</i>	%75	%90
<i>Medüller</i>	%78	%79
Akciğer kanseri		
<i>Soliter pulmoner nodül</i>	%97	%78
<i>Kemik iliği metastazı</i>	%92	%99
<i>Adrenal metastaz</i>	%100	%80
<i>Yeniden evreleme (KHDAK)</i>	%97-100	%62-100
Kolon kanseri		
<i>Tanı</i>	%74	%84
<i>Evreleme</i>	%82	%94
<i>Yeniden evreleme</i>	%97	%76
Meme kanseri, yeniden evreleme	%97	%92
Özefagus kanseri, evreleme	%51	%94
Lenfoma, evreleme	%90	%93
Pankreas kanseri, evreleme	%79	%86
Serviks kanseri, evreleme	%80	> %95
Over kanseri, evreleme	%90	%86
Renal hücreli kanser, evreleme	%64	%100

Fizyolojik ve Benign FDG tutulumları

FDG'nin tümör spesifik görüntüleme ajanı olmaması, PET doğruluğunu ve özgüllüğünü etkileyebilecek malignite dışı FDG tutulumlarına neden olabilir. Serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus ve serebellumda FDG aktivitesi bu dokuların yüksek glukoz metabolizması nedeniyle fizyolojik olarak yüksektir. Ayrıca myokardda, karaciğerde, dalakta, kemik iliğinde ve renal kortekste FDG diğer yumuşak dokulara göre daha fazla tutulur. Birinci saat PET görüntülemesinde mediastende kan havuzu aktivitesi nedeniyle ılımlı artmış tutulum izlenir. Görüntüleme öncesi yoğun hareket, hiperventilasyon

ya da konuşma, öksürme gibi aktivitelere bağlı olarak, ilgili kaslarda artmış FDG tutulumu görülebilir. Gastrointestinal sistemde düz kas kontraksiyonu, mukozal aktivite, lenfatik hücrelerin aktivitesi veya barsak florasına bağlı değişken düzeylerde diffüz ve fokal fizyolojik FDG tutulumları görülebilir (80, 81). Premenopozal kadınlarda ovulasyon fazında folikül kistine bağlı ovarian FDG aktivitesi ve menstrüasyon fazında endometrial FDG aktivitesi gözlenir (82). Ayrıca Waldeyer halkasında daha belirgin olmak üzere ektranodal ve nodal lenfatik dokularda FDG tutulumunun oldukça değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (83).

Vücut dokularında fizyolojik FDG aktivitesinin yanı sıra birçok benign değişiklikte de artmış FDG tutulumları gözlenmektedir. Tüberküloz, sarkoidoz ve fungal enfeksiyonlar gibi granülomatöz hastalıklarda, dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalıklarında, aktif enfeksiyon odaklarında, vaskülitlerde, mukozal ülserasyonlarda, tiroditlerde, tiroid nodüllerinde ve benign neoplazmlarda patolojik düzeyde artmış FDG tutulumları bulunabilir ve bu odaklar malign olarak yorumlanabilir (80, 81, 83). Diğer taraftan, FDG-PET'in sebebi bilinmeyen ateş, sarkoidoz ya da vaskülit gibi benign hastalıklarda hastalık aktivitesi ve tedavi sonrası değerlendirme için yararlı olabileceği fikri oluşmuştur (83-86).

Akciğer Kanserinde FDG-PET

KHDAK'nin birçok histopatolojik tipinde ve KHAK'de artmış FDG tutulumu mevcuttur. Müsinöz adenokanser ve bronkoalveolar kanserde nispeten düşük GLUT-1 ekspresyonu, düşük metabolik aktivite düzeyi ve düşük malign hücre yoğunluğu ile ilişkili olarak FDG tutulumu normal düzeylerde bulunabilir (73, 87). Akciğer kanserinin evreleme ve yeniden evrelemede FDG-PET'in yararlılığı konusunda birçok araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu KHDAK'leri kapsamaktadır ve TNM evrelemede, radyoterapi planlamasında, tedavi sonrası yeniden evrelemede ve prognoz tahmininde FDG-PET'in konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğu belirtilmektedir (88, 89). KHAK'de FDG-PET'in yararlılığı konusunda ise az sayıda çalışma yayınlanmış olup, özellikle son yıllarda

KHAK'li hastalarda bilinmeyen ekstratorasik metastazların saptanmasında ve tedavi sonrası yeniden evrelemede FDG-PET'in yüksek doğruluk ve özgüllük oranları bildirilse de (90-92), bu yöntemin rutin kullanımının yararı belirsizdir. FDG-PET/BT'nin akciğer kanserinde başlıca klinik endikasyonları Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Akciğer kanserinde PET/BT'nin başlıca klinik endikasyonları

SPN karakterizasyonu
KHDAK'de TNM evrelemesi
KHDAK'de tedavi yanıtı değerlendirilmesi
KHDAK'de rekürrens ve prognoz takibi
KHAK'de ekstratorasik metastaz araştırılması*
Radyasyon tedavisi planı
Malign plevral hastalık tanısı

* Radyolojik olarak sınırlı evre hastalığı bulunan seçilmiş hastalarda.
SPN: soliter pulmoner nodül, KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri

Akciğer Kanseri Evrelemesinde PET

T Evrelemede PET

PET'in sınırlı uzaysal rezolüsyonu (4-8 mm) nedeniyle parankimal lezyonların gösterilmesinde BT seçkin görüntüleme modalitesidir ve PET esas olarak BT ile saptanan parankimal lezyonların metabolik karakterizasyonunu sağlar. PET'in T evrelemeye dört önemli katkısı daha vardır: a) malign plevral effüzyonun ve invazyonun gösterilmesi (iki farklı çalışmada ortalama doğruluk %90 bulunmuştur [93, 94]); b) patolojik örnekleme için en uygun bölgenin seçimi; c) atelektatik ya da konsolide akciğer dokusundan malign kitle lezyonunun ayırt edilmesi; d) satellit nodüllerin değerlendirilmesi (12).

SPN'lerin ayırıcı tanısında PET'in yararlılığını inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar derlendiğinde, boyut kıstası önemsenmeksizin BT ile saptanan tüm fokal pulmoner lezyonlarda genel olarak PET duyarlılığı %83-100 (ortalama %96), özgüllük ise son derece değişken olmak üzere %0-100 (ortalama %75) bulunmuştur (25). BT'de buzlu cam görünümüne sahip nodüllerde ise PET duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça düşüktür (%10 ve %20) (95). Yalnızca solid görünümlü nodüller dikkate alındığında, ortalama duyarlılık %94, ortalama özgüllük %86 oranlarında bildirilmiştir (96, 97). Jeong ve arkadaşlarının (98) FDG-PET/BT görüntüleme sonrasında histopatolojik tanı almış 60 benign ve 40 malign solid ya da kısmen solid görünümlü toplam 100 SPN'lü hasta verileri üzerinden hazırladıkları retrospektif çalışmada, duyarlılık değerleri BT, PET ve FDG-PET/BT için sırasıyla %82, %88 ve %88; özgüllük ise %66, %71 ve %77 bulunmuştur. SPN'de FDG-PET/BT'nin klinik yararı oldukça heterojen olup, esasen lezyon boyutu ve refere edilen hastaların taşıdığı kanser riski ile orantılıdır. Tüberküloz, aspergilloma, romatoid nodüller gibi enfeksiyöz ya da granülomatöz hastalıklar hatalı pozitiflik, bronkoalveolar karsinomlar ve akciğer karsinoid tümörleri ise başlıca hatalı negatiflik nedenleridir (99).

N evrelemede PET

Mediastinal evreleme, metastatik tutulum saptanmayan hastalarda tedavi seçimini doğrudan etkiler. Radyolojik yöntemlerin mediastinal evrelemede düşük duyarlılıkları nedeniyle, PET'in en uygun görüntüleme metodu olabileceği ümit edilmiştir. Çoğu yeni teknolojik gelişmede olduğu gibi bu konuda da yayınlanan ilk çalışmalar fazlaca iyimser sonuçlar (%100 duyarlılık ve özgüllük) sunmuştur (100, 101). Takip eden yayınlardan yapılan bir derlemede PET'in mediastinal evrelemede ortalama duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif beklenen değeri ve negatif beklenen değeri toplam 1045 hastada sırasıyla %84, %89, %79 ve %93 bulunmuştur (6). Buna ek olarak, PLUS (102) ve ACOSOG Z0050 (103) çalışmalarında gösterildiği üzere PET %20 hastada gereksiz torakotomiye önlemektedir. Kombine FDG-PET/BT görüntülemenin ise tek başına PET ve BT'den daha başarılı sonuçlar verdiği

belirlenmektedir (104, 105). FDG-PET/BT'de mediastinal yayılım saptanmayan hastalarda PET/BT'nin cerrahi evreleme (mediastinoskopi veya özefajial ultrason eşliğinde ince iğne biyopsisi) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, mediastinoskopi ile %3, ultrason yardımcı biyopsi ile %4 hastada N2 yayılım saptanmıştır (106). Evre I KHDAK'li hastalarda mediastende negatif PET bulgularının ise yaklaşık %5 hatalı negatiflik oranı gösterilmiştir (107). FDG-PET/BT'nin düşük hatalı negatiflik oranı dikkate alındığında, bu hastalarda girişimsel evreleme yöntemlerinin gereksiz olabileceği tartışılmaktadır. Mediastinoskopi halen genel kabul gördüğü üzere mediastinal evrelemede altın standart yöntemdir.

Mediastinal lenf nodlarında benign ve fizyolojik FDG tutulumları N evrelemede PET'in özgülüğünü düşürmektedir. Sarkoidoz, amiloidoz, Wegener granülomatozisi, antrakozis, tüberküloz, histoplazmoz ve organize pnömoni gibi hastalıklarda lenf nodlarında inflamatuvar makrofaj ve lenfosit aktivitesi hatalı pozitifliklere neden olabilir. Buna ek olarak, PET ile N1 olarak evrelenen hastalarda bilinmeyen N2 yayılım oranı oldukça yüksek (%24) bulunmuş ve PET evresi N0 olan adenokanserlerde ve $SUV_{maks} \geq 10$ ölçülen sağ üst lob tümörlerinde bilinmeyen N2 yayılım oranı %10 olarak gösterilmiştir (12). Bu hastalar tedavi seçimi öncesinde daha doğru evreleme için mediastinoskopiden fayda görebilir.

M Evrelemede PET

PET tüm vücut görüntüleme avantajı ile bir seansta uzak metastatik yayılımın değerlendirilebilmesine olanak tanır. Akciğer kanserinde sık görülen adrenal bez, kemik, karaciğer ve beyin metastazlarında FDG-PET/BT'nin tanısal önemi ayrı ayrı incelenmiştir.

a. Adrenal Bez Metastazi

FDG-PET, adrenal kitlelerin benign-malign ayrımında dinamik BT ve kimyasal shift MR görüntülemeden üstün bulunmuştur (108). Değerlendirmede, adrenal kitlenin FDG tutulumunun ortalama karaciğer aktivitesinin üzerinde olması malignite açısından anlamlı olarak yorumlanır.

Metser ve arkadaşları (109) adrenal lezyonlarda malignite kriteri olarak $SUV_{maks} \geq 3,1$ değerinin kıstas alınmasını önermişlerdir ancak tek başına SUV kriterine dayalı değerlendirme daha önce de açıklandığı üzere bazı hatalı negatiflik ve pozitifliklere neden olabilir ve 1 cm'den küçük lezyonlarda bu yöntemin güvenilirliği azalmaktadır (108). Tablo-4'te adrenal lezyonların malign-benign ayrımında dört ayrı çalışmada belirlenen FDG-PET/BT duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri gösterilmiştir.

Adrenal bezde rastlantısal olarak saptanan lezyonlarda PET yaklaşık %5 hatalı pozitiflik oranına sahiptir. Benign adrenal adenomlar fonksiyon dereceleri ile ilişkili olarak FDG tutulumu gösterebilir ve SUV_{maks} ortalama karaciğer aktivitesinin üzerinde bulunabilir. Ayrıca benign feokromositoma ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösteren adrenal kortikal hiperplazilerde de FDG tutulumu bulunabilir ve metastaz ile karışabilir.

Tablo-4: FDG-PET/BT'nin adrenal kitle lezyonlarının malign-benign ayrımında PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri.

Çalışma / Yıl	Tanısal ölçüt	Lezyon sayısı	Duyarlılık (%)*	Özgüllük (%)*	Doğruluk (%)*
Kumar ve ark. (110) / 2004	\geq karaciğer tutulumu	113	93 (67/72)	90 (37/41)	92 (104/113)
Jana ve ark. (111) / 2006	\geq karaciğer tutulumu	80	93 (28/30)	96 (48/50)	95 (76/80)
Blake ve ark. (112) / 2006	\geq karaciğer tutulumu	41	100 (9/9)	94 (30/32)	95 (39/41)
Metser ve ark. (109) / 2006	\geq karaciğer tutulumu	175	100 (68/68)	98 (105/107)	99 (173/175)

* Parantez içi rakamlar çalışılan lezyon sayılarını belirtmektedir.

b. Karaciğer Metastazı

Akciğer kanserinin karaciğer metastazında FDG-PET'in tanı değerine yönelik bir çalışma bulunmamakla birlikte, genel olarak metastatik karaciğer

tutulmalarında FDG-PET'in doğruluk oranı BT'den yüksek bulunmuştur (113, 114).

c. Kemik Metastazı

FDG-PET kemik metastazlarını göstermede kemik sintigrafisi ile benzer duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte PET'in rezolüsyon üstünlüğü ve tümleşik BT'nin lezyon lokalizasyonu ve benign-malign ayırımına katkısı ile özgüllük ve negatif beklenen değer oranları anlamlı derecede yüksektir. Bu nedenle tüm vücut FDG-FDG-PET/BT çalışılan hastalarda kemik sintigrafisine gerek duyulmayabilir (115-117).

d. Beyin Metastazı

Akciğer kanserinde ilk tanı esnasında %18 oranında beyin metastazı saptanır. Beyinde FDG tutulumu açlık şartlarında dahi oldukça yüksektir ve bu nedenle beyin metastazı araştırılması için FDG-PET görüntüleme önerilmez. Şüpheli beyin lezyonlarında metabolik karakterizasyonun gerekli olduğu durumlarda ¹¹C-metiyonin-PET daha duyarlı bir yöntem olarak gösterilmiştir (118, 119).

Tedavi Yanıt Değerlendirmesi ve İzlemede PET

Metabolik olarak aktif tümör hücrelerinde FDG tutulumu nekrotik dokulardan daha fazladır. Akciğer kanserinin tedavi sonrası değerlendirilmesinde PET, primer tümör ve metastatik lezyonların FDG tutulumundaki değişimi kıstas alır. FDG-PET/BT tarayıcılarda malign lezyonların tedavi sonrası boyut değişimleri morfolojik olarak da değerlendirilebilir. PET görüntülemede SUV ölçümünün tanı aşamasında sınırlı değeri olsa da, tedavi öncesi-sonrası karşılaştırmada konvansiyonel boyut değişimi ölçütüne göre daha güvenilir bir parametre olduğu gösterilmiştir (15, 16, 120). Buna ek olarak, PET, tedaviden yarar görmeyen hastalarda erken klinik müdahaleye olanak sağlamakta veya olumlu metabolik yanıt alınan hastalarda rezidüel viabl tümör odaklı konservatif tedavi yaklaşımını sağlamaktadır (121). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi

Örgütü (The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) PET ile tedavi sonrası tümör metabolik yanıtı değerlendirmesinde şu tanımlamaları getirmiştir (68):

Tam metabolik yanıt: Tümör aktivitesinin mediastinal FDG tutulumu düzeyinde bulunması ya da tümörde FDG tutulumu saptanmaması.

Kısmi metabolik yanıt: Yeni yayılım odaklarının bulunmaması şartıyla tümörün FDG tutulumunda ya da tümör boyutlarında %25'ten fazla azalma (bazı yazarlar %20 değerinin ölçüt alınmasını savunur [17]).

Stabil Hastalık: Yeni malign odak saptanmaması şartıyla; tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında değişiklik saptanmaması ya da <%25 artış veya azalma saptanması.

Progresif metabolik hastalık: Tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında >%25 artış ve/veya yeni malign odakların varlığı.

KHDAK'nde PET ile tedavi yanıtı değerlendirmesinde karşılaşılan bazı sorunlar vardır. Herşeyden önce, PET'in rezolüsyon sınırı nedeniyle mikrometastazlar tesbit edilemez. Ayrıca, uygulanan tedavi ile PET arasındaki süre, duyarlılığı ve özgüllüğü etkilemektedir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası fibrozis süreci, epitelial hücre proliferasyonu ve metaplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve reaktif lenf nodları tümör dışı FDG tutulumlarına neden olmaktadır (122). Bu nedenle PET, tedavi yanıtı değerlendirmesinde tanı aşamasına göre nispeten düşük duyarlı ve özgül bulunsa da, konvansiyonel yöntemlerden daha yüksek doğruluk oranları göstermektedir (16, 120, 121, 123). PET doğruluğunu arttırmak için kemoterapi sonrası en az altı hafta, radyoterapi sonrası üç ay beklenmesi önerilmektedir (124).

KHAK'nin tedavi değerlendirmesinde genellikle konvansiyonel yöntemler yeterli bulunsa da, seçilmiş hastalarda PET yararlı olabilir. Fischer ve arkadaşlarının 20 hastalık sınırlı bir araştırma grubunda kemoterapi sonrası PET ve BT görüntülemelerini karşılaştırdığı çalışmasında PET %11 hastada BT'den daha doğru tedavi yanıtı değerlendirmesi yapmıştır (125).

Bu bilgilerin ışığında, bu araştırma ile akciğer kanseri tanısı ya da şüphesiyle FDG-PET/BT çekilen hastalarda FDG-PET/BT'nin tanı, evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve tedavi sonrası takibi aşamalarında klinik önemi ve tek başına yeterliliği sorgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Gruplama

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2006 ile Temmuz 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda akciğer kanseri tanısı ya da şüphesiyle FDG-PET/BT görüntülemesi gerçekleştirilen ve FDG-PET/BT görüntüleme onam formunu onaylayarak imzalamış olan 221 hasta dahil edildi. Hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri, akciğer kanserinde FDG-PET/BT'nin tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve klinik takip aşamalarındaki katkısını değerlendirmek amacıyla üç alt grupta toplandı:

Grup-1: Görüntüleme öncesinde herhangi bir cerrahi ya da medikal tedavi almamış hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri.

Bu grupta histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış veya akciğer kanseri şüphesi duyulan ancak histopatolojik doğrulaması bulunmayan hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri incelendi. Bu gruba dahil edilen hastalarda şu parametreler değerlendirildi:

- 1- FDG-PET/BT'nin akciğer kanserinde tanısal doğruluğu.
- 2- KHDAK'li hastalarda T, N ve M evre gruplarında FDG-PET/BT bulgularının konvansiyonel görüntülemeler ve varsa histopatolojik bulgularla karşılaştırmalı değerlendirilmesiyle FDG-PET/BT'nin klinik evrelemeye ve tedavi seçimine katkısı.

Grup-2: Cerrahi ve/veya medikal tedavi almış, tedavi sonrasındaki ilk 6 ay içinde tedavi yanıtı değerlendirmesi ve yeniden evreleme amaçlı incelenen KHDAK'li hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri.

Bu gruba dahil edilen hastalarda şu parametreler araştırıldı:

- 1- Tedavi öncesi FDG-PET/BT görüntülemesi de olan hastalarda tedavi sonrası FDG-PET/BT bulgularının tedavi öncesi FDG-PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri karşılaştırılması

ile FDG-PET/BT'nin akciğer kanserli hastalarda klinik tedavi yanıt değerlendirilmesine katkısı.

- 2- Tedavi öncesi FDG-PET/BT görüntülemesi bulunmayan hastalarda tedavi sonrası FDG-PET/BT bulgularının konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırmalı değerlendirmesi ve FDG-PET/BT'nin klinik değerlendirmeye katkısı.

Grup-3: Cerrahi ve/veya medikal tedaviden en az 6 ay sonra prognoz takibi ya da şüpheli yeni lezyonların değerlendirilmesi amaçlı görüntülenen KHDAK'li hastaların FDG-PET/BT bulguları.

Bu hastalarda FDG-PET/BT bulguları konvansiyonel görüntüleme bulguları ile birlikte incelenerek FDG-PET/BT'nin klinik yaklaşıma katkısı değerlendirildi.

Diyabetik hastalar ve araştıma için yeterli klinik bilginin (klinik tanı, histopatolojik bulgular, tedavi seçimi) elde edilemediği hastalar çalışma dışında tutuldu. Histopatolojik tanısı bulunmayan hastalarda FDG-PET/BT görüntüleme sonrasında radyolojik ve klinik izlem kararı alınmışsa, en az 12 ay süre ile takip radyoloji bulgularının bulunması kıstası arandı.

Bu araştırma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

FDG-PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 PET/BT tarayıcı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin FDG-PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz

düzeyi 150'nin üzerinde bulunan hastaların görüntülemesi glukoz regülasyonu önerilerek ertelendi. FDG, 5-7 MBq/kg doz hesaplaması ve uygulama dozu en az 370 MBq olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 45-90 dakika boyunca dinlendirildi. İntravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, entegre 6 kesitli spiral tarayıcı ile 140 kV, 40 mAs, pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi ve hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümünü kapsayan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iterativ rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

Görüntülemelerin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların FDG-PET/BT görüntüleri rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve FDG-PET/BT füzyon kesitleri, ve maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (SyngoMI, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi. Değerlendirmede, görüntüleme öncesinde hasta dosyası ve hasta ile doğrudan görüşme yoluyla elde edilen klinik öykü, mevcut yakınmalar, konvansiyonel görüntüleme bulguları, biyopsi sonuçları ve geçirilmiş operasyon bilgileri göz önünde bulunduruldu. FDG-PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğu yarı-niceliksel SUV_{maks} yöntemi ile hesaplandı.

Bu çalışma kapsamına alınan hastaların FDG-PET/BT raporları ve görüntülemeleri birlikte incelendi. Akciğer parankimi ve mediastende zemin dokuya göre belirgin artmış FDG tutulumları öncelikle BT kesitleri ile karşılaştırıldı. Bir artmış FDG tutulum odağının BT'de yumuşak doku karşılığı bulunması halinde bulgu 'PET lezyonu' olarak kabul edildi. Akciğer parankim

lezyonlarında ve hiler ve mediastinal lenf nodlarında $\geq 2,5$ SUV_{maks} malignite açısından anlamlı kabul edildi. Adrenal bez lezyonlarında karaciğer ortalama FDG aktivitesini aşan düzeyde FDG tutulumu gösteren lezyonlar malignite açısından anlamlı kabul edildi. Vücudun diğer kesimlerinde saptanan PET lezyonlarında malign yorumlama için FDG tutulum artışının zemin dokudan fark edilebilir derecede yüksek bulunması ve hesaplanan SUV_{maks} 'ın $\geq 2,5$ bulunması şartları arandı. Hastaların FDG-PET/BT ile evrelendirmesinde tüm lezyonlar primer tümör (T), lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) evre gruplarına ayrıldı. Tüm PET lezyonlarının SUV_{maks} düzeyleri not edildi.

Diğer Görüntülemeler ve Klinik İzlem

Bu çalışma kapsamına alınan tüm hastaların FDG-PET/BT görüntülemelerinin en fazla bir ay öncesinde ve sonrasında gerçekleştirilen diğer tüm görüntülemelerinde (BT, MR, US, kemik sintigrafisi) belirlenen lezyonlar, hasta dosyaları ve/veya Avicenna hastane bilgi yönetim sistemi yazılımı ile takip edilerek ayrıntılı olarak not edildi. Hastalara FDG-PET/BT görüntüleme sonrasında uygulanan medikal ve cerrahi tedaviler, girişimsel tanı yöntemleri ve sonuçları ayrıca not edildi.

Verilerin Yorumlanması ve İstatistiksel Yöntem

Bu araştırma kapsamında akciğer kanserli hastaların tanı, evreleme, tedavi sonrası yeniden evreleme ve prognoz takibi aşamalarında FDG-PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme bulguları, histopatolojik sonuçlar veya alınan nihai klinik kararlar ile karşılaştırıldı. Klinik kararlara dayalı değerlendirmelerde yüzde oran, histopatolojik verilerin istatistiksel hesaplama için yeterli olduğu değerlendirmelerde ise doğruluk, duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerler hesaplandı.

Duyarlılık: Gerçek pozitif (GP) / Gerçek pozitif (GP) + Yanlış negatif (YN)

Özgüllük: Gerçek negatif (GN) / Gerçek negatif (GN) + Yanlış pozitif (YP)

Negatif prediktif değer (NPD) : GP / GP + YP

Pozitif prediktif değer (PPD) : GN / GN + YN

Doğruluk: GP + GN / GP + GN + YP + YN

BULGULAR

Hastalar

Araştırma grubuna alınan 221 akciğer kanseri tanısı/ön tanısı almış hastanın 30'u FDG-PET/BT görüntüleme sonrasında yeterli klinik ve radyolojik bilgiye ulaşılamadığından, 5'i ise görüntüleme sırasında bilinen diabetes mellitus nedeniyle çalışma dışında tutuldu. 186 hastanın (173 erkek, 13 kadın, ortalama yaş 59 ± 10 , yaş aralığı 25-82) 233 FDG-PET/BT görüntülemesi çalışma kapsamında değerlendirildi. Otuz yedi hastanın ikişer, beş hastanın üçer PET/BT görüntülemesi mevcuttu. Çalışma kapsamına alınan hastalar PET/BT istem endikasyonlarına göre Tablo-5'te sınıflandırılmıştır. Şekil-1'de akciğer kanserli hastaların sınıflandırılmış yaş dağılımı grafikte gösterilmiştir. Yüz altmış dokuz olgu akciğer kanseri tanısına sahipti (Tablo-6). On altı olguda akciğer kanseri dışı hastalık belirlendi. Bir olguda ise herhangi bir akciğer hastalığı saptanmadı.

Grup-1: Görüntüleme öncesinde herhangi bir tedavi almamış 109 olgunun (92 akciğer kanseri [89 KHDAK, 3 KHAK], 16 akciğer kanseri dışı hastalık, 1 akciğer patolojisi saptanmayan olgu) 109 FDG-PET/BT çalışması bu grupta incelendi.

Grup-2: Altmış altı KHDAK'li olgunun tedavi yanıtı ve yeniden evreleme amaçlı 74 FDG-PET/BT çalışması bu grupta incelendi. Yirmi hastanın 22 FDG-PET/BT çalışması tedavi öncesi mevcut olan FDG-PET/BT görüntülemeleri ile karşılaştırmalı değerlendirildi.

Grup-3: Bu gruba 43 KHDAK'li olgunun prognoz takibi veya konvansiyonel yöntemlerle belirlenen şüpheli lezyonların ayırıcı tanısı amacıyla gerçekleştirilen 48 FDG-PET/BT görüntülemesi dahil edildi.

KHAK'li 3 olgunun 5 FDG-PET/BT çalışması (üç evreleme PET/BT, iki tedavi yanıt değerlendirmesi amaçlı PET/BT) çalışması mevcuttu. Evreleme amaçlı görüntülemeler, PET/BT'nin akciğer kanseri tanısında doğruluğunun değerlendirmesinde kullanılsa da, araştırma için yeterli sayıya ulaşamaması nedeniyle KHAK'nin evreleme ve tedavi yanıt değerlendirmesinde FDG-PET/BT'nin katkısı incelenememiştir.

Çalışma kapsamına alınan tüm PET/BT görüntülemelerinin araştırma gruplarına göre sınıflandırılması Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo-5: Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların PET/BT görüntüleme endikasyonları.

PET/BT görüntüleme endikasyonları*	Hasta sayısı
Yalnızca tanı / evreleme	87
Yalnızca tedavi yanıt değerlendirmesi	49
Yalnızca klinik izlem	18
Evreleme ve tedavi yanıt değerlendirmesi	21
Evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve klinik izlem	1
Tedavi yanıt değerlendirmesi ve klinik izlem	10
<i>Toplam</i>	186

* Hastaların her bir klinik endikasyona uyan en az birer PET/BT görüntülemesine göre sınıflandırma yapılmıştır.

Tablo-6: Akciğer kanserli hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri ve histopatolojik tipleri.

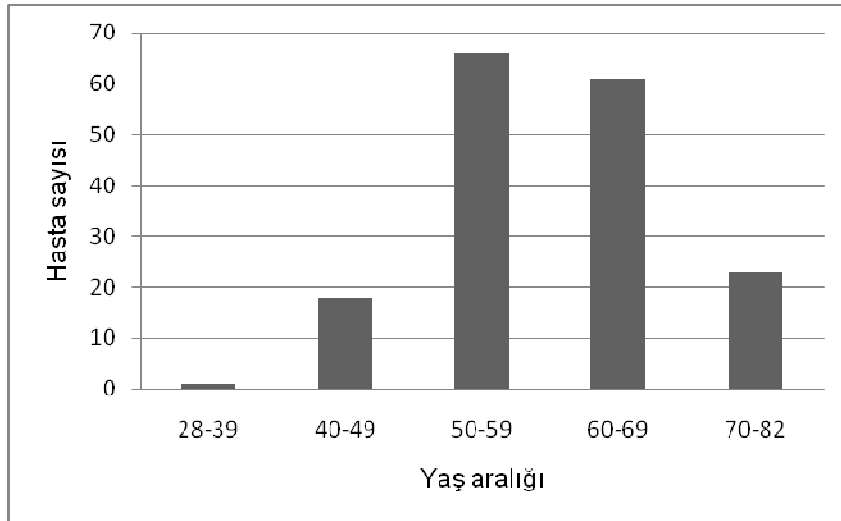
	Yaş ortalaması	Yaş dağılımı	KHDAK			KHAK
			YEHK	AdK.	Tiplendirilmemiş	
Erkek (n=158)	59±8	28-82	80	49	26	3
Kadın (n=11)	60±11	40-74	3	7	1	Yok
<i>Toplam (n=169)</i>	59±10	28-82	83	56	27	3

YEHK: yassı epitel hücreli kanser, AdK: adenokanser, KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri.

Tablo-7: Çalışma kapsamına alınan PET/BT görüntülemelerinin araştırma gruplarına göre sınıflandırılması

PET/BT Görüntülemeleri	Sayı
Grup-1: tanı / evreleme	109
Akciğer kanseri	92
<i>KHDAK</i>	89
<i>KHAK</i>	3
Diğer patolojiler	16
Normal histoloji	1
Grup-2: tedavi yanıt değerlendirme	74
Tedavi öncesi PET/BT ile karşılaştırmalı	22
Yalnızca tedavi sonrası değerlendirme	52
Grup-3: klinik izlem	48
Yetersiz hasta grubu (<i>KHAK</i> tedavi yanıt değerlendirme)	2
Toplam	233

KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, *KHAK*: küçük hücreli akciğer kanseri



Şekil-1: Akciğer kanserli hastaların sınıflandırılmış yaş dağılım grafiği.

FDG-PET/BT'nin Akciğer Kanserinde Tanı Doğruluğu

Yüz dokuz olgunun 109 FDG-PET/BT çalışması değerlendirildi. Bu olguların 106'sında akciğer lezyonlarına yönelik histopatolojik doğrulama yapıldı. Üç olgu toraks BT ile takip edildi.

Doksan iki olgu primer akciğer kanseri (89 KHDAK, 3 KHAK) tanısı aldı. İki olguda akciğer kanseri dışı neoplazi belirlendi (schwannoma ve nodüler sklerozan Hodgkin hastalığı). On dört olgunun akciğer lezyonları benign hastalıklar ya da değişiklikler ile ilişkili bulundu. BT'de şüpheli hiler kitle lezyonu tanımlanan bir olguya uygulanan çok sayıda bronkoskopik biyopsilerin normal bulunması üzerine bu olguda akciğer patolojisi bulunmadığı kararlaştırıldı.

FDG-PET/BT ile 99 olgunun parankimal veya hiler yerleşimli kitle lezyonlarında artmış FDG tutulumu belirlendi. Bu lezyonların tümünde histopatolojik doğrulama mevcuttu. PET pozitif lezyonlar 91 olguda akciğer kanseri (88 KHDAK, 3 KHAK), 2 olguda akciğer kanseri dışı neoplastik hastalık (schwannoma, nodüler sklerozan Hodgkin Hastalığı), 6 olguda benign patoloji (4 olguda sarkoidoz, 1 olguda tüberküloz ve 1 olguda nonspesifik enfeksiyon) ile ilişkiliydi. Hodgkin hastalığı belirlenen olguda toraks BT ile hiler kitle lezyonu ve mediastinal lenfadenomegaliler tariflenmişti, ancak FDG-PET/BT ile bu olguda yaygın hiler, mediastinal, servikal ve abdominopelvik malign düzeyde hipermetabolik lenf nodları, ayrıca yaygın kemik tutulumları gözlenmiş olup, bulgular öncelikle lenfoma ile uyumlu olarak değerlendirildi. FDG tutulumu gösteren akciğer kanseri dışı patolojilerde ölçülen SUV_{maks} düzeyleri Tablo-8'de belirtilmiştir.

On olgunun akciğer lezyonlarında malignite açısından anlamlı düzeyde FDG tutulumu saptanmadı. Bu olguların yedisine histopatolojik doğrulama yapıldı ve bir olguda bronkoalveolar tip adenokanser, bir olguda tüberküloz, iki olguda nonspesifik enfeksiyon/inflamasyon, iki olguda nonspesifik benign nodül ve bir olguda normal histolojik bulgular saptandı. Üç olgu negatif PET bulguları üzerine toraks BT ile takip edildi ve takip süresince herhangi bir boyut artışı göstermeyen lezyonlar benign kabul edildi.

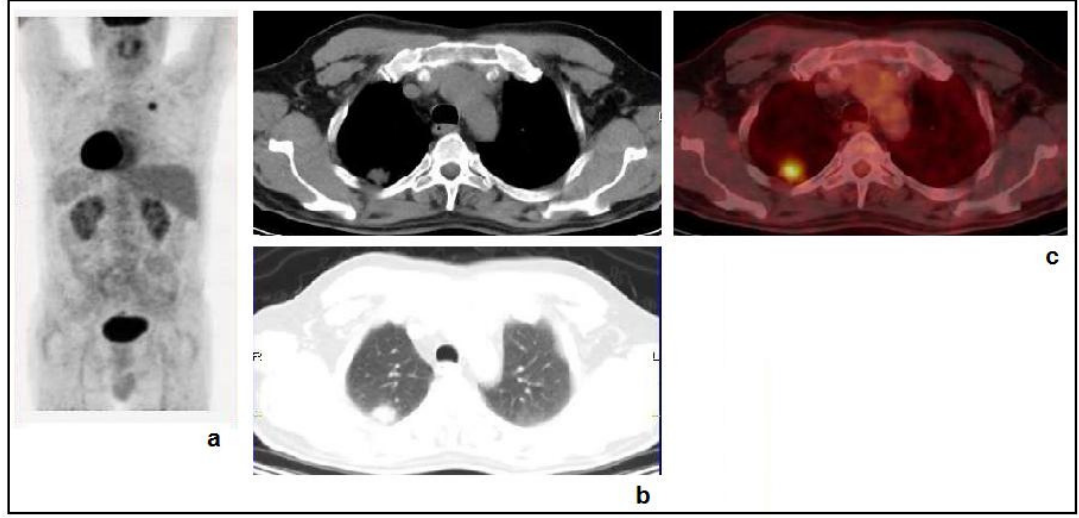
Bu bilgiler ışığında, akciğer kanseri tanısında FDG-PET/BT ile 91 olguda doğru pozitif, 1 olguda hatalı negatif, 10 olguda doğru negatif ve 7 olguda hatalı pozitif değerlendirme yapılmıştır. FDG-PET/BT'nin akciğer kanserinde duyarlılığı %99, özgüllüğü %59, pozitif beklenen değeri %93, negatif beklenen değeri %91, doğruluğu %93 bulunmuştur.

Tablo-8: FDG tutulumu gösteren akciğer kanseri dışı patolojilerde SUV_{maks} düzeyleri.

Tanı	PET SUV _{maks}
Schwannoma (n=1)	3.6
Hodgkin hastalığı (n=1)	9.3
Sarkoidoz (n=4)	2.7, 4.1, 5.2, 12
Tüberküloz (n=1)	17
Enfeksiyon/inflamasyon (n=1)	8.6

Soliter Pulmoner Nodüllerde FDG-PET/BT'nin Değeri

Grup-1 kapsamındaki 109 olgunun 8'inde FDG-PET/BT çalışması toraks BT'de belirlenen SPN'lerin malign-benign ayrımı amacıyla gerçekleştirilmişti. Bu olguların 3'ü malign SPN (2 adenokanser, 1 bronkoalveolar tip adenokanser), 5'i benign SPN tanısı aldı. FDG-PET/BT'de 2 malign SPN'de artmış FDG tutulumu (SUV_{maks}; 7.1 ve 12.4) mevcuttu. Bronkoalveolar tip adenokanser belirlenen olguda ise FDG tutulumu düzeyi malignite açısından anlamlı sınırın altındaydı (SUV_{maks}: 1,4). Benign nodüllerin tümünde FDG tutulumu zemin akciğer aktivitesi ile eşdeğer düzeydeydi ya da tutulum düzeyi malign sınırın altındaydı. SPN'lerin boyutları, yerleşim alanları ve PET bulguları Tablo-9'da gösterilmiştir. Yetersiz olgu sayısı nedeniyle bu hastalarda FDG-PET/BT bulgularının istatistiksel değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil-2: SPN metabolik karakterizasyonu amaçlı PET/BT görüntülemesi gerçekleştirilen 52 yaşındaki hastanın sağ akciğer üst lob yerleşimli ve BT'de (b) spiküle kontur yapısı gösteren nodülünde artmış FDG tutulumu saptandı (a, c). Görüntüleme sonrası transtorasik iğne biyopsisi adenokanser olarak sonuçlandı.

Tablo-9: FDG-PET/BT ile değerlendirilen SPN'lerin yerleşimleri, klinik tanıları ve PET SUV_{maks} düzeyleri.

Olgu no.	Yerleşim	Boyut (cm)	Biyopsi / Tanı	PET SUV _{maks}
13	Sol alt lob	1,2	- / Benign	1,7
42	Sağ alt lob	2,5	+ / Benign	1,4
72	Sağ üst lob	2	+ / Adenokarsinom	12,4
118	Sol alt lob	1,4	+ / Benign	1,2
131	Sol üst lob	0,8	- / Benign	0,8
144	Sağ üst lob	1,5	+ / Adenokarsinom	7,1
159	Sağ alt lob	2,8	+ / Bronkoalveolar karsinom	1,4
182	Sol alt lob	1	- / Benign	1

KHDAK Evrelemesinde FDG-PET/BT'nin Değeri

Primer Tumor (T) Evrelemesi

Primer akciğer tumorü, 89 hastanın 43'ünde üst lob (%48), 19'unda alt lob (%21), 18'inde hiler (%20) ve 5'inde sağ orta lob (%5) yerleşimliydi. Beş hastada iki lobun birden tutulumu (%5), bir hastada ise her iki akciğerde yaygın tümöral yayılım (%1) mevcuttu. Primer tumor yerleşimi en sık sağ akciğer üst lobunda gözlendi (24 hasta, %27). Klinik T evreleme 4 olguda T1 (%5), 39 olguda T2 (%44), 27 olguda T3 (%30) ve 19 olguda T4 (%21) olarak yapıldı. Bu hastalara histopatolojik tanı amacıyla transbronşial iğne/fırça biyopsisi ($n=43$), transtorasik biyopsi ($n=38$), kama biyopsisi ($n=4$), mediastinoskopik biyopsi ($n=3$), plevral sıvı örnekleme ($n=1$), bronşial lavaj ($n=1$), torakotomi ($n=1$) ve video yardımcı göğüs cerrahisi (VATS, $n=1$) uygulandı.

Seksen dokuz olgunun 88'inde (%99) primer tümöral kitlede FDG-PET/BT ile artmış tutulum saptandı. T1N0M0 bronkoalveolar tip adenokanser tanılı olguda primer tümörde FDG tutulumu malign sınırın altındaydı (Tablo-10). Toraks BT ile 87 olguda (% 98) primer akciğer kitlesi tanımlandı. Lober atelektazisi olan bir olguda atelektazi içinde yerleşik tumor, başka bir olguda ise hiler kalsifikasyonlar nedeniyle santral yerleşimli malign kitle lezyonu BT ile tanımlanamadı.

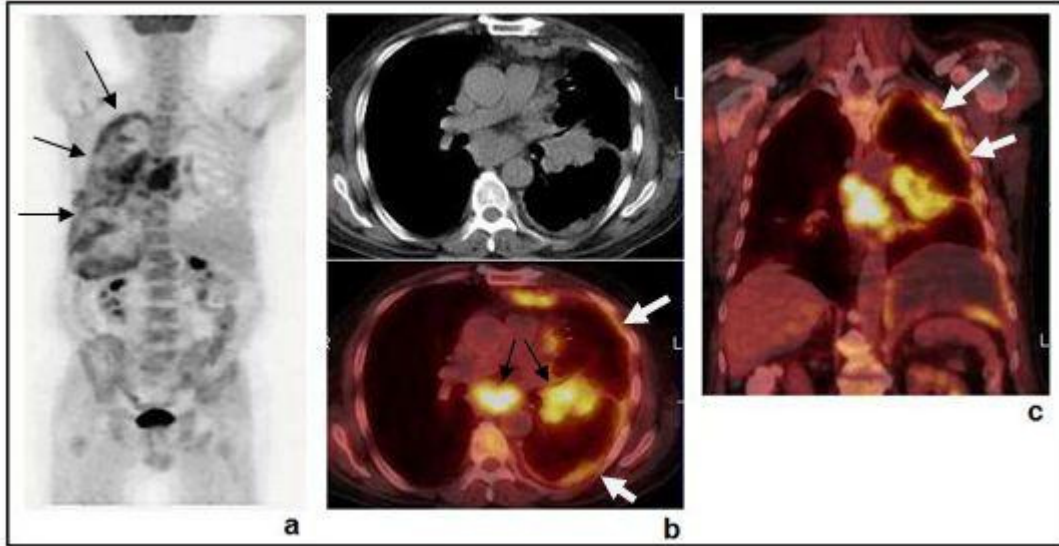
FDG-PET/BT ve toraks BT bulgularına dayalı T evre değerlendirmeleri klinik karar ile karşılaştırıldığında, FDG-PET/BT ile 85 olgunun (%95), toraks BT ile 80 olgunun (%90) T evre bulguları klinik T evre ile uyumlu bulundu. 5 olgunun (%6) klinik T evrelemesi FDG-PET/BT'nin toraks BT'ye ek olarak tanımladığı bulgulara dayandırıldı. Bu olguların dördünde FDG-PET/BT ile sırasıyla, aynı lobda satellit tumor lehine değerlendirilen ve FDG tutulumu primer tumor ile benzer düzeyde bulunan ikinci bir odak, mediasten invazyonu, malign plevral effüzyon ve malign plevral nodüller, ve yaygın parankimal malign yayılım belirlendi. PET/BT ile malign plevral nodül ve malign effüzyon tanıları histopatolojik olarak doğrulandı. Bir olguda tumor

distalinde atelektazi nedeniyle BT'ye göre daha doğru boyut ölçümü yapıldı. Kontrastlı toraks BT ile iki olguda (%2) FDG-PET/BT'den daha doğru tümör değerlendirmesi yapıldı. Bu olgularda BT ile sırasıyla pulmoner arter invazyonu ve sağ atrium invazyonu gösterildi.

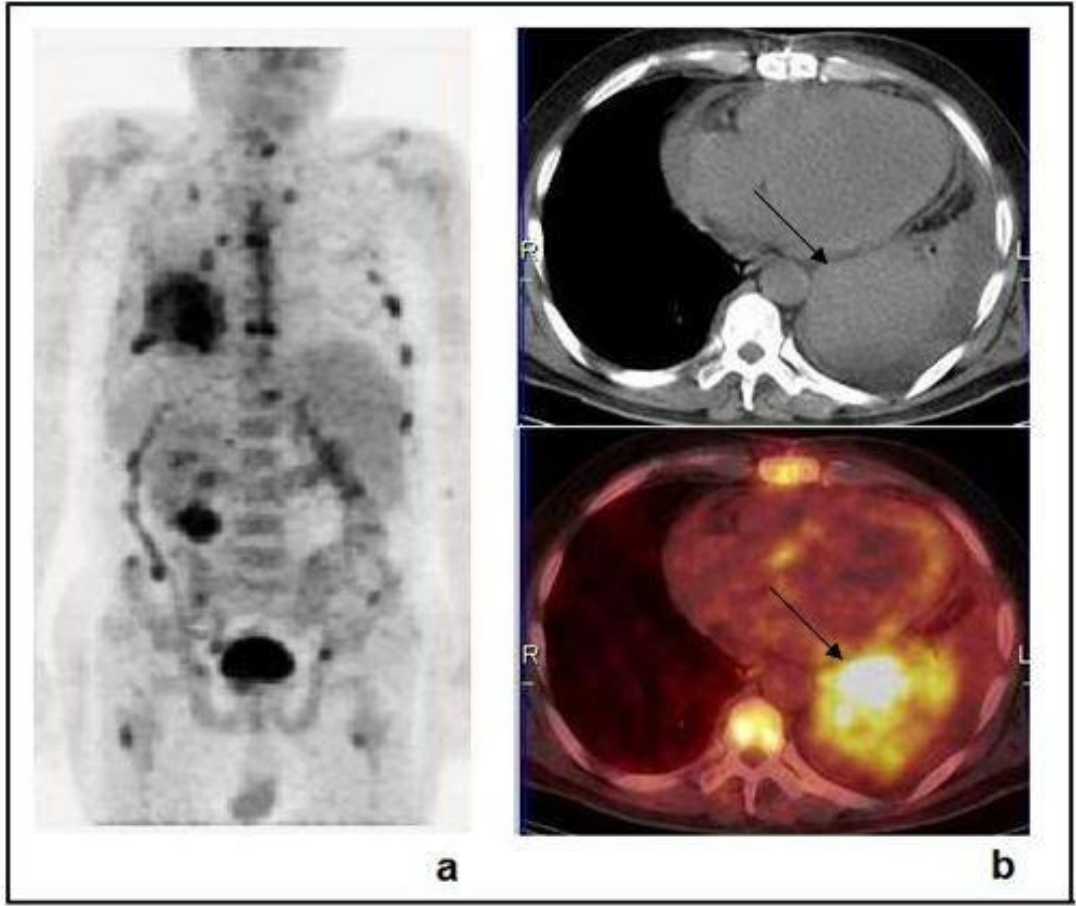
Tablo-10: Seksen dokuz olgunun primer tümör histopatolojik tipleri, ölçülen en düşük, en yüksek ve ortalama SUV_{maks} düzeyleri.

Primer tümör	PET SUV _{maks}		
	Ortalama	En düşük	En yüksek
KHDAK (n=89)	13.9 ± 4.9	1.4	29.4
YEHK (n=40)	15.4 ± 4.9	6.8	29.4
AdK (n=32)	12.4 ± 5.1	1.4	25

KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, YEHK: yassı epitel hücreli akciğer kanseri, AdK: adenokanser



Şekil-3: 70 yaşında erkek hastanın PET-MIP (a), aksiyel BT ve PET/BT füzyon kesitleri (b) ve koronal PET/BT füzyon kesiti (c) ile temsil edilen evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi. Santral yerleşimli kitle lezyonu ve konglomere subkarinal lenf nodlarının yanı sıra, sol akciğer plevrası ve interlobar fissüründe de irregüler kalınlaşmaların eşlik ettiği artmış FDG tutulumu gözlenmektedir. Hastanın plevral sıvı örnekleme adenokanser olarak sonuçlandı.



Şekil-4: Evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi gerçekleştirilen 59 yaşındaki adenokanser hastasının toraks BT'sinde primer tümör boyutları atelettazi nedeniyle değerlendirilememiştir. Aksiyel BT ve PET/BT füzyon kesitlerinde (b) tümöral FDG tutulumu atelettatik akciğer dokusundan ayırt edilebilmektedir, ancak atelettatik alanlarda da beklenenden yüksek FDG tutulumu bulunması, malign parankimal yayılım olasılığını arttırmaktadır. Bu hastada PET/BT yalnızca primer tümör durumunu daha iyi belirlememiş, aynı zamanda PET MIP imajında (a) da görüldüğü üzere, BT ile belirlenemeyen yaygın kemik metastazlarını ve görüntüleme sonrasında alınan biyopsi ile metastaz olduğu belirlenen sol böbrek tutulumunu göstermiştir.

Lenf Nodu (N) Evrelemesi

Kırk olguya FDG-PET/BT sonrası evreleme amaçlı lenf nodu biyopsisi (mediastinoskopi [n=27], lobektomi ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu [n=11], supraklavikuler lenf nodu biyopsisi [n=2]) yapıldı. Mediasteninin büyük kısmını kaplayan tümöral kitleye sahip bir hastaya mediastinoskopi uygulanmasına karşın, BT ve FDG-PET/BT ile mediastinal lenf nodu evrelemesi yapılamadığından bu olgu inceleme dışı tutuldu. Kırk dokuz

hastanın klinik N evrelemesi yalnızca BT ve FDG-PET/BT bulgularına göre yapıldı.

FDG-PET/BT ve Toraks BT'nin pN Evreleme ile Karşılaştırması

Olgu Bazında Değerlendirme

pN evrelemesi bulunan 39 olgunun 16'sı N0, 3'ü N1, 15'i N2 ve 5'i N3 olarak evrelendirildi. FDG-PET/BT 33 olguda (%85), BT ise 21 olguda (%54) doğru evreleme yaptı. BT'nin doğru N evreleme yaptığı olguların 18'inde FDG-PET/BT evrelemesi de doğrudu (11 N0, 6 N2, 1 N3). Üç olguda BT ve FDG-PET/BT birlikte hatalı bulundu (%8). Bu olguların ikisinde görüntüleme yöntemleri ile belirlenemeyen N2 lenf nodu pozitifliği, diğer olguda ise pN0 patolojik evreye karşın BT ile N2, FDG-PET/BT ile N1 lenf nodu pozitifliği tanımlanmıştı. 3 pN0 olguda BT doğru N0 evreleme, FDG-PET/BT ise hatalı N1 (bir olgu; $SUV_{maks}:3.4$) ve N2 (iki olgu; $SUV_{maks}:3.3$ ve 3.9) evreleme yaptı. Histopatolojik olarak lenf nodu metastazı saptanan 14 olguda BT ile patolojik lenf nodu gösterilemedi (%36). FDG-PET/BT ile bu olguların 12'sinde doğru evreleme yapıldı (3 olguda N1, 7 olguda N2, 2 olguda N3). BT ile N2 olarak evrelendirilen 2 olguda FDG-PET/BT ile histopatolojik olarak doğrulanan N3 lenf nodu metastazı gösterildi. BT ile N3 olarak evrelenen bir pN0 olguda FDG-PET/BT ile doğru N0 evreleme yapıldı. Bu bulgulara göre BT ile karşılaştırıldığında FDG-PET/BT 14 hastada doğru daha yüksek N evreleme (%36), 2 hastada doğru daha düşük N evreleme (%6) yapmıştır. Patolojik N evrelemesi bulunan olgularda BT ve FDG-PET/BT bulguları Tablo-11'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Lenf Nodu İstasyonu Bazında Değerlendirme

Otuz dokuz olguda histopatolojik tanı alan toplam 81 lenf nodu istasyonu (20 N1, 59 N2 ve 2 N3 [supraklavikuler lenf nodu]) konvansiyonel BT bulguları ve FDG-PET/BT bulguları ile karşılaştırıldı.

Toplam 81 lenf nodu istasyonundan yapılan biyosilerde 48 istasyonda benign, 33 istasyonda malign lenf nodları saptandı.

Otuz üç malign lenf nodu istasyonundan FDG-PET/BT ile 30'u (%91), BT ile 9'u (%28) malign olarak tanımlandı. PET-pozitif malign lenf nodlarında SUV_{maks} aralığı 3.8-23.4 ve ortalama SUV_{maks} : 9.9 ± 4.9 bulundu. FDG-PET/BT 3 istasyonda, BT ise 24 istasyonda hatalı negatif bulgular gösterdi.

Benign 48 lenf nodu istasyonundan 4'ü FDG-PET/BT ile, 7'si BT ile hatalı pozitif yorumlandı. PET-pozitif benign lenf nodlarında SUV_{maks} aralığı 3.3-4.1, ortalama SUV_{maks} :3.7 bulundu.

Histopatolojik doğrulaması yapılan lenf nodu istasyonlarına yönelik BT ve FDG-PET/BT bulgularının retrospektif değerlendirilmesi sonucu elde edilen doğruluk değerleri Tablo-12'de açıklanmıştır. Lenf nodu istasyonlarının dağılımı, histopatolojik tanıları, BT ve FDG-PET/BT bulguları Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-11: Patolojik N evrelemesi yapılan olgularda pN evrelemenin BT ve FDG-PET/BT bulguları ile karşılaştırılması.

pN evreleme	BT evreleme / FDG-PET/BT evreleme			
	N0	N1	N2	N3
pN0 (n=16)	14 / 12	- / 2	1 / 2	1 / -
pN1 (n=3)	3 / -	- / 3	- / -	- / -
pN2 (n=15)	9 / 1	- / 1	6 / 13	- / -
pN3 (n=5)	2 / -	- / -	2 / -	1 / 5

pN Evrelemesi Bulunmayan Hastalarda FDG-PET/BT ve Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması

Kırk dokuz olguda N evreleme, BT ve FDG-PET/BT bulgularına göre yapıldı. Otuz bir olguda evre IV hastalık, on üç olguda inoperabl tümör mevcuttu. Diğer 5 olgu T2M0 olarak evrelendirilmişti. Bu olguların 2'sine düşük performans durumu nedeniyle girişimsel tanı ve tedavi yöntemleri uygulanamadı. İki olguya BT ve FDG-PET/BT görüntülemelerinin ardından

neoadjuvan kemoradyoterapiyi takiben lobektomi uygulandı (olguların birinde FDG-PET/BT ile saptanan N2 lenf nodu pozitifliği [SUVmaks:11.8] ve diğer olgunun toraks BT'sinde karşı akciğerde şüpheli nodül mevcuttu). T2NXM0 evreli diğer bir olguda ise düşük performans durumu, FDG-PET/BT'de saptanan N3 lenf nodu pozitifliği (SUVmaks:4) ve ikinci primer malignite (larinks kanseri, SUVmaks:10.8) nedeniyle pN evreleme yapılmadı.

Otuz olguda (%61) BT ve FDG-PET/BT N evre bulguları uyumlu oldu (11 N0, 1 N1, 12 N2, 6 N3). On dokuz olguda BT ve FDG-PET/BT farklı bulgular gösterdi. BT ile patolojik mediastinal lenf nodu tanımlanmayan 11 olguda FDG-PET/BT ile pozitif N evreleme bildirildi (3 N1, 5 N2, 3 N3). BT ile N2 evreleme yapılan 7 olgunun 6'sında FDG-PET/BT ile N3 lenf nodu pozitifliği saptandı, bir olguda ise patolojik metabolik aktivite gösteren lenf nodu saptanmadı. BT ile yaygın mediastinal lenfadenomegaliler (N3) saptanan 1 olguda FDG-PET/BT ile N2 evreleme yapıldı.

Tablo-12: pN evreleme yapılan olgularda lenfatik istasyonlara göre BT ve FDG-PET/BT'nin doğruluk değerleri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	NPD (%)	PPD (%)	Doğruluk (%)
FDG-PET/BT	91	92	94	88	91
BT	27	85	63	56	62

NPD: negatif prediktif değer, PPD: pozitif prediktif değer

Tablo-13: pN evreleme yapılan lenf nodu istasyonlarında histopatolojik bulguların BT ve FDG-PET/BT bulgularıyla karşılaştırması.

Lenfatik İst.*	Histopat. tanı malign / benign	FDG-PET/BT				BT			
		GP	GN	YP	YN	GP	GN	YP	YN
N2									
2 (1)	1 / -	1							1
3 (2)	1 / 1	1	1				1		1
4 (25)	10 / 15	9	13	2	1	4	12	3	6
5 (8)	4 / 4	3	4		1	1	4		3
7 (20)	8 / 12	7	12		1	3	10	2	5
8 (2)	- / 2		2				2		
9 (1)	- / 1		1				1		
N1									
10 (11)	4 / 7	4	6	1			6	1	4
11 (8)	2 / 6	2	5	1			5	1	2
12 (1)	1 / -	1							1
N3									
SK (2)	2 / -	2				1			1
Toplam	33 / 48	30	44	4	3	9	41	7	24

* Parantez içindeki rakamlar histopatolojik örnekleme yapılan lenf nodu istasyon sayısını belirtmektedir.

SK: Supraklavikuler lenf nodu, GP: Gerçek pozitif, GN: Gerçek negatif, YP: Yanlış pozitif, YN: Yanlış negatif.

Kranium Dışı Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

Seksen dokuz KHDAK'li olgunun 36'sında FDG-PET/BT ile uzak organ metastazı ile uyumlu artmış FDG tutulum odakları belirlendi. Otuz altı olgunun 34'ünde klinik evreleme evre IV olarak yapıldı. İki olgunun FDG-PET/BT ile belirlenen adrenal bez lezyonları hasta kliniğine katkı sağlamayacağı için (genel durum bozukluğu) değerlendirilmedi. Bunun haricinde, dört olgu FDG-PET/BT görüntüleme alanı dışında kalan organ tutulumu (beyin metastazı, MR görüntüleme) nedeniyle evre IV olarak evrelendirilmişti.

Otuz dört M1 olguda FDG-PET/BT'de en sık iskelet sistemi tutulumu belirlendi (20 olgu). Olgu sayısına göre diğer organ metastazları sırasıyla

ekstratorasik lenf nodları (13; abdominal/retroperitoneal [$n=8$], servikal [$n=4$], aksiller [$n=1$]), adrenal bez ($n=12$), karaciğer ($n=10$), karşı akciğer/aynı akciğerde farklı lob ($n=4$), böbrek ($n=3$), iskelet kası ($n=1$) olarak belirlendi.

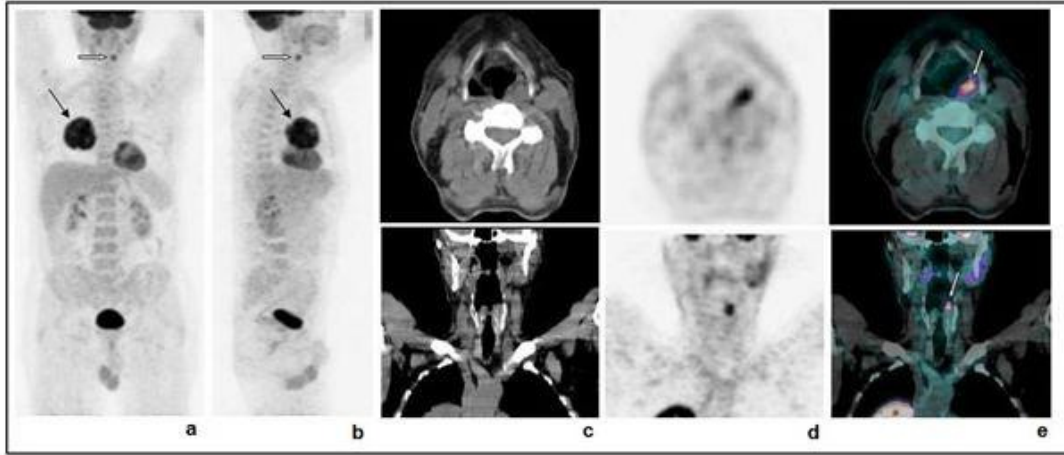
FDG-PET/BT ile iki olguda (%2) akciğer kanserinin beklenen metastatik yayılımı ile uyumsuz (larinks ve pankreas) artmış FDG tutulum odakları saptandı ve histopatolojik doğrulama yapılan lezyonlarda sırasıyla yassı epitel hücreli larinks kanseri ve kötü diferansiye pankreas kanseri belirlendi.

Üç olguda FDG-PET/BT'de izlenen kemik tutulumları, görüntüleme öncesinde alınan klinik öykü yardımıyla benign olarak değerlendirildi. Bu olguların 2'sinde PET lezyonu lokalizasyonunda tariflenen kemik travması, bir olguda görüntüleme öncesi torakotomi öyküsü mevcuttu. Dikkat çekici bir bulgu da abdominopelvik BT'de uzak metastatik tutulum saptanmayan bir olguda FDG-PET/BT'de femur başında malign-benign ayrımı yapılamayan hafif hiperaktif PET odağıydı (SUV_{maks} : 3.4). Bu olgunun FDG-PET/BT sonrası korelatif MR görüntülemesinde metastaz ile uyumlu bulgu saptanmamasına rağmen, hastada gelişen semptomlar üzerine 4 ay sonra çekilen MR'da aynı bölgede metastaz gözlemlendi.

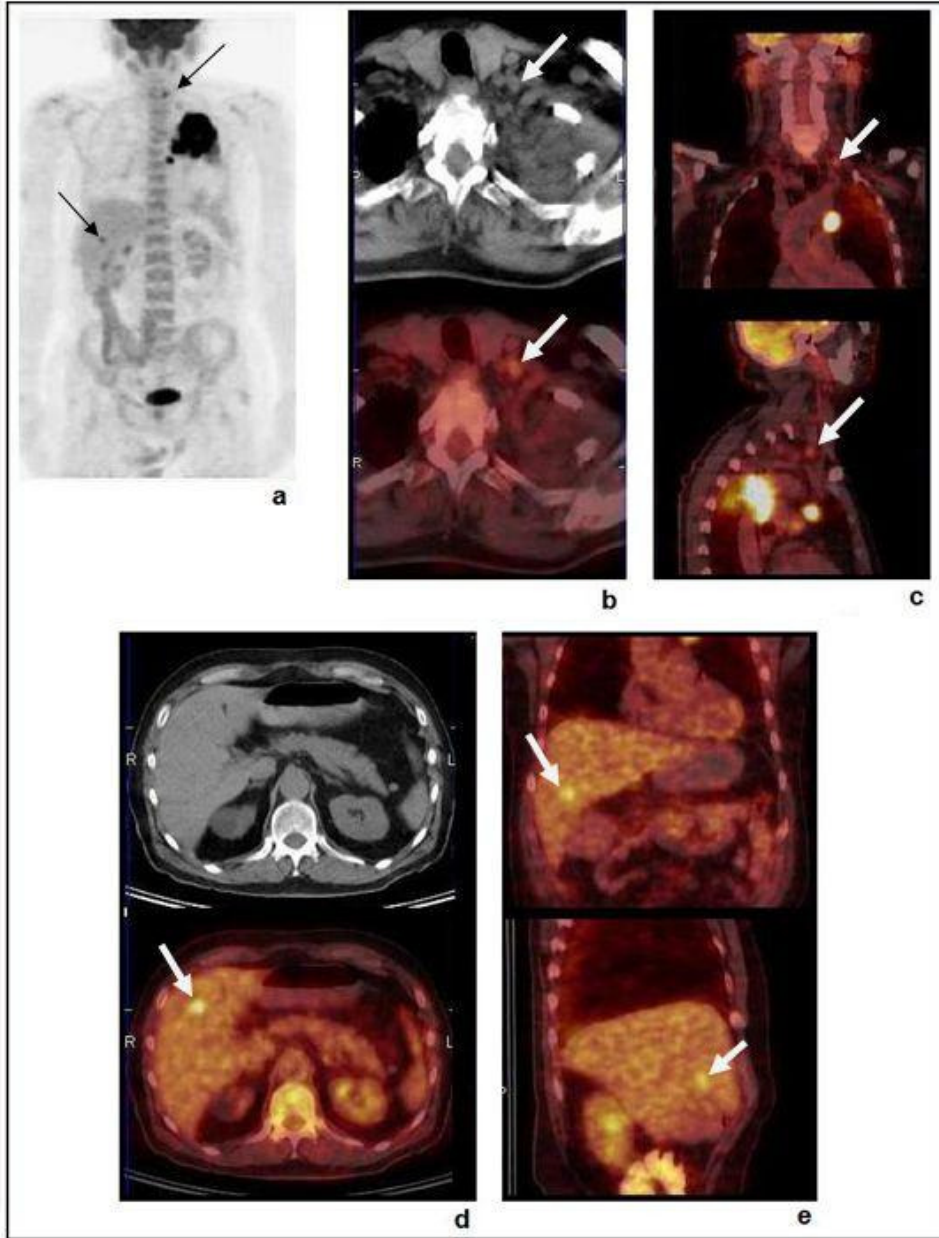
Yetmiş olguda uzak metastaz araştırılması için konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine (70 abdominopelvik BT, 20 MR, 13 US) de başvuruldu. Bu olguların nihai klinik M evrelemesi 25'inde M1, 45'inde M0 olarak yapılmıştı. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile 20 olguda metastaz saptandı (%80). Bu olguların 8'inde radyolojik görüntülemeler FDG-PET/BT lezyonlarının doğrulanması amacıyla gerçekleştirildi. Yirmi olgunun tümünde tanımlanan metastatik odaklar FDG-PET/BT ile de belirlendi. Buna ek olarak, söz konusu 20 olgunun 11'inde FDG-PET/BT'de sayıca daha fazla metastatik odak tanımlandı (%55). FDG-PET/BT ile 5 olguda radyolojik olarak saptanamayan ya da malign-benign ayrımı yapılamayan metastatik lezyonlar gösterildi (%7). Bu olguların ikisinde US ve BT ile karakterize edilemeyen karaciğer lezyonları ve 3'ünde toraks ve abdominopelvik BT'de belirlenemeyen kemik lezyonları mevcuttu. Bir olguda US ile benign-malign

ayrımı yapılamayan hipodens karaciğer lezyonu FDG-PET/BT’de benign olarak yorumlandı ve bu hasta evre III olarak evrelendirildi.

Seksen dokuz KHDAK’li olgunun FDG-PET/BT görüntülemeleri klinik ve konvansiyonel görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, tüm olgularda tedavi seçimi öncesi kranium dışı uzak organ metastazı araştırılması için FDG-PET/BT doğru bulundu (%100). On dört olguda (%16) FDG-PET/BT ile beklenmeyen uzak metastaz gösterildi. Dokuz olguya (%10) FDG-PET/BT görüntüleme sonrasında ekstratorasik metastazlara yönelik ek tedavi yöntemleri uygulandı. Konvansiyonel metastaz taraması bulunan olguların 17’sinde (%24) FDG-PET/BT ile metabolik görüntüleme üstünlüğü sağlandı.



Şekil-5: 71 yaşında YEHK’li erkek hastanın evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi. Sağ akciğer orta zonda santral yerleşimli primer tümör koronal (a) ve sagittal (b) PET MIP imajlarında siyah ok ile gösterilmiştir. Hastada mediasten ve uzak organ metastazı saptanmamakla birlikte, aksiyel ve koronal BT (c), PET (d) ve PET/BT füzyon (e) kesitlerinde izlendiği üzere larinks sol kesiminde ikincil malignite açısından şüpheli bulunan ve BT’de yumuşak doku karşılığı gözlenen bir PET lezyonu dikkati çekmektedir. PET/BT sonrası bu lezyona yönelik biyopsi yassı epitel hücreli larinks kanseri olarak sonuçlandı.



Şekil-6: Altmış yedi yaşında YEHK hastasının evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesinde sol üst lob yerleşimli primer tümör ve aortopulmoner pencerede bir lenf nodunda artmış FDG tutulumu mevcuttu. Ayrıca, PET MIP (a) imajında, aksiyel BT ve PET/BT füzyon kesitlerinde (b ve d) ve koronal/sagittal PET/BT füzyon imajlarında (c ve e) gösterildiği üzere, sol supraklavikuler alanda bir lenf nodunda ve karaciğerde toraks BT ile belirlenemeyen birer PET odağı saptandı. Her iki lezyona yönelik biyopsiler akciğer kanseri metastazını doğrulamıştır.

FDG-PET/BT'nin KHDAK'de Klinik Evrelemeye Genel Katkısı

Seksen dokuz KHDAK'li olgunun 75'inde (%84) FDG-PET/BT evrelemesi klinik evreleme ile uyumlu bulundu (dört evre IV olgu kranial MR ile evrelendirilmişti). Otuz sekiz olguda (%43) evreleme ve/veya hastalık yaygınlığının belirlenmesinde FDG-PET/BT, konvansiyonel yöntemlere katkı sağladı. Buna ek olarak, FDG-PET/BT ile 16 olgunun (%18) evresi doğru olarak yükseltildi ve 7 olgunun (%8) evresi doğru olarak düşürüldü. On olguda (%9) konvansiyonel yöntemler ile belirlenen ancak malign-benign ayrımı yapılamayan lezyonlar FDG-PET/BT ile karakterize edildi.

KHDAK Tedavi Yanıt Değerlendirmesinde FDG-PET/BT'nin Değeri

Tedavi Öncesi ve Sonrası FDG-PET/BT Görüntülemeleri Bulunan Hastalar

Yirmi hastanın 22 tedavi sonrası FDG-PET/BT incelemesi tedavi öncesi FDG-PET/BT görüntülemeleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yirmi olgunun 21 FDG-PET/BT tedavi yanıt değerlendirmesi (%95) nihai klinik karar ile uyumlu bulundu.

Cerrahi tedavi gören 6 olgunun (4 olgu lobektomi, 2 olgu lobektomi ve kemoradyoterapi) 4'ünde FDG-PET/BT ile malign bulgu saptanmadı. Bu olguların tümü tedavisiz klinik izleme alındı. İki olguda FDG-PET/BT ile progresif metabolik hastalık (bir olguda M, diğer olguda N ve M evre progresyonu) belirlendi. Bu olgular ikinci basamak kemoterapi tedavisi aldı.

Kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası değerlendirilen 16 olgunun 5'inde FDG-PET/BT ile primer tümöral kitlede olumsuz tedavi yanıtı, 2'sinde progresif metastatik hastalık saptandı. Bu olguların tümü ikinci basamak tedavi aldı. Ayrıca iki olguda FDG-PET/BT ile belirlenen yeni kemik metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi uygulandı. Dokuz olguda FDG-PET/BT ile olumlu tedavi yanıtı gösterildi. Bu olguların 6'sında kısmi metabolik yanıt (ortalama SUV_{maks} değişimi %60), 3'ünde tam metabolik yanıt (ortalama SUV_{maks} değişimi %87) mevcuttu. FDG-PET/BT ile kısmi metabolik

yanıt değerlendirilen 6 olgunun 4'üne cerrahi tedavi, bir olguya ikinci basamak kemoterapi planlandı (cerrahi tedavi önerilen 4 olgunun 2'si bu tedaviyi kabul etmediği için kemoterapi aldı). Bir olgu ise tedavisiz klinik izleme alındı. Bu olgunun ilk evresi T3N0M0 olup, tedavi sonrası primer tümör SUV_{maks} düzeyi 12.8'den 4.8'e gerilemişti (SUV_{maks} düzeyi %62 azalmıştı) ve tümör boyutunda >%50 küçülme gözlenmişti. FDG-PET/BT ile tedaviye tam metabolik yanıt gözlenen 3 olgunun ikisi cerrahi tedavi gördü, bir olgu tedavisiz klinik izleme alındı. FDG-PET/BT sonrası cerrahi tedavi uygulanan 4 olgunun (2 kısmi metabolik yanıt, 2 tam metabolik yanıt) patolojik bulguları incelendi. FDG-PET/BT ile tam metabolik yanıt değerlendirilen bir olgunun patoloji materyalinde malign hücre gözlenmedi. Diğer olguda ise mikroskopik tümör odağı belirlendi. FDG-PET/BT ile kısmi yanıt değerlendirmesi yapılan olgularda geniş nekroz alanları ile birlikte rezidüel tümör dokusu gözlendi.

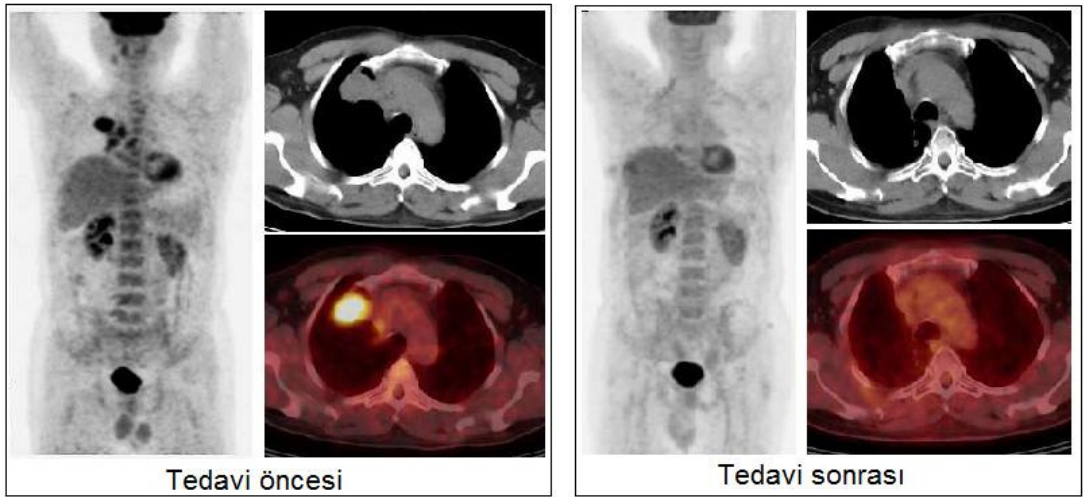
Yalnızca Tedavi Sonrası FDG-PET/BT Görüntülemesi Bulunan Hastalar

Kırk altı olgunun 52 FDG-PET/BT görüntülemesi değerlendirildi. Elli bir olguda FDG-PET/BT bulguları klinik karar ile uyumlu bulundu (%98). Bu olgularda tedavi öncesi görüntülemelerin bulunmaması nedeniyle metabolik yanıt değerlendirmesi yapılamadı.

Cerrahi (veya cerrahi ve medikal tedavi) sonrası görüntülemeleri gerçekleştirilen 14 olgunun 6'sında FDG-PET/BT'de malign bulgu saptanmadı. Bu hastalardan 5'i tedavisiz klinik izleme alındı. Bir olgu ise adjuvan kemoradyoterapi tedavisi aldı. Sekiz olguda FDG-PET/BT ile malign bulgular tanımlandı. Bu olguların 6'sında uzak metastatik yayılım, 2 olguda ise cerrahi tedavi sonrası primer tümör nüksü belirlendi. Sekiz olgunun 7'si klinik olarak progresif hastalık tanısı ile ikinci basamak kemoterapi ve/veya palyatif radyoterapi tedavileri aldı. FDG-PET/BT bir olguda hatalı pozitif bulundu. Bu olgunun toraks BT'sinde şüpheli hiler kitle lezyonu belirlenmiş, FDG-PET/BT'de söz konusu lezyonda artmış FDG tutulumu saptanmıştı

(SUV_{maks}: 4). FDG-PET/BT sonrası alınan biyopsiler benign bulundu, tedavisiz izlem kararı alındı.

Otuz dört olgunun 38 FDG-PET/BT çekimi, kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası yapıldı. Dört olguda, birinci ve ikinci basamak tedavilerinin ardından FDG-PET/BT görüntülemeleri gerçekleştirildi. Altı olgunun 6 FDG-PET/BT görüntülemesinde malign bulgu saptanmadı. Bu olguların tümü, tedaviye tam yanıt alındığı kabul edilerek tedavisiz klinik izleme alındı. Otuz bir olgunun 32 FDG-PET/BT görüntülemesinde malign lezyon varlığı saptandı. Bu olguların 9'unda T evre, 7'sinde T ve N evre, 4'ünde N evre pozitifliği, 12 olguda ise uzak metastatik hastalık belirlendi. Klinik olarak 18 olguda progresif hastalık, 6 olguda stabil hastalık, 8 olguda kısmi tedavi yanıtı değerlendirildi ve cerrahi, medikal ya da palyatif tedaviler uygulandı.



Şekil-7: 64 yaşında adenokanserli erkek hastanın tedavi öncesi PET/BT görüntülemesinde sağ üst lob tümörü ve N2 lenf nodu metastazı mevcuttu. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası lobektomi uygulanan hasta tedavi sonrası PET/BT ile yeniden değerlendirildi ve görüntülemelerde sağ sekizinci kostada travmatik fraktüre bağlı ılımlı artmış FDG tutulumu dışında patoloji bulunmaması üzerine hasta tedavisiz klinik izleme alındı.

Tedavi Yanıtı Değerlendirmesinde Konvansiyonel Görüntülemeler ve FDG-PET/BT'nin Karşılaştırılması

Toraks BT ve FDG-PET/BT

Elli yedi olgunun 61 toraks BT ve FDG-PET/BT görüntülemeleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Klinik tedavi yanıt değerlendirmesinde 14 olguda (%23) FDG-PET/BT toraks BT'den daha doğru bulundu.

T evre: Kırk altı olgunun 50 toraks BT ve FDG-PET/BT görüntülemelerinde uyumlu bulgular tanımlandı (%82). On bir olguda (%18) BT ve FDG-PET/BT bulguları uyumsuzdu. Bu olguların 8'inde BT ile kısmi yanıt tanımlanırken, FDG-PET/BT'de tam metabolik yanıt saptandı. İki olguda morfolojik olarak stabil primer tümöral lezyonlarda FDG-PET/BT ile metabolik progresyon saptandı. Bir olguda kemoradyoterapi sonrası tümör boyutlarında artış saptandı ancak FDG-PET/BT görüntülemesinde primer tümörde canlılık göstermeyen alanlar ve kısmi metabolik yanıt belirlendi.

N evre: Otuz dokuz olgunun 43 toraks BT ve FDG-PET/BT görüntülemeleri uyumlu bulundu (%70). On dört olgunun toraks BT görüntülemesinde patolojik lenf nodu bulgusu saptanmazken, FDG-PET/BT'de malign düzeyde artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları (2 olguda N1, 9 olguda N2, 3 olguda N3) tanımlandı. Bu olguların 3'ünde FDG-PET/BT bulguları histopatolojik olarak doğrulandı. Üç olguda BT ile tanımlanan N2 lenf nodları FDG-PET/BT'de benign olarak değerlendirildi. Bir olguda radyolojik olarak stabil N evre bulgularında FDG-PET/BT'de metabolik progresyon gösterildi.

Uzak Metastaz Araştırılması

Kırk yedi olguda konvansiyonel uzak metastaz taraması (47 abdomen BT, 5 US, 4 MR) mevcuttu. Kırk olguda (%85) radyolojik bulgular FDG-PET/BT ile uyumlu bulundu (27 M0, 6 progresif metastatik hastalık, 3 stabil metastatik hastalık, 4 tam tedavi yanıtı). Yedi olguda (%15) FDG-PET/BT, abdomen BT ile belirlenemeyen uzak organ metastazı gösterdi (6 olguda kemik metastazı, bir olguda karaciğer metastazı belirlendi).

KHDAK'li Hastaların Klinik İzleminde FDG-PET/BT'nin Değeri

Kırk üç olgunun 48 takip FDG-PET/BT görüntülemesi incelendi. Beş olguda ikişer takip PET/BT görüntülemesi mevcuttu. Kırk yedi FDG-PET/BT çalışmasında (%98) görüntüleme sonrası alınan klinik karar ile uyumlu bulgular tanımlandı.

Yirmi bir olgunun 24 FDG-PET/BT görüntülemesinde malign bulgu saptanmamıştı. Bu olguların FDG-PET/BT görüntülemeleri sonrasında tedavisiz klinik izlem kararı alındı.

Beş olgunun 5 FDG-PET/BT görüntülemesinde nüks akciğer malignitesi ile uyumlu artmış FDG tutulumu belirlendi. Bu olguların üçünde operasyon kararı alındı. İki olguya ikinci basamak tedaviler uygulandı.

On sekiz olgunun 18 FDG-PET/BT görüntülemesinde progresyon bulguları saptandı. Üç olguda lokal tümöral yayılım (primer tümör ve N2 lenf nodları), 15 olguda lokal ve uzak metastatik hastalık belirlendi. Bu olguların tümü progresif hastalık kabul edilerek ikinci basamak kemoterapi ve/veya palyatif radyoterapi tedavileri aldı.

Bir olguda FDG-PET/BT hatalı pozitif bulundu. Bu olguda malign düzeyde bronşial FDG tutulumu saptanmıştı (SUV_{maks} : 6) ancak FDG-PET/BT sonrası bronkoskopik biyopsilerde malignite gösterilmedi ve olgu tedavisiz klinik izleme alındı.

KHDAK Klinik İzleminde FDG-PET/BT ve Konvansiyonel Görüntülemelerin Karşılaştırılması

Kırk üç olgunun toplam 48 klinik rekürrens araştırmasında, otuz yedi olguda toplam 42 takip toraks BT ve bu olguların otuzunda toplam 33 konvansiyonel metastaz taraması (bu amaçla 33 abdominopelvik BT, 5 abdomen US, 3 MR görüntüleme gerçekleştirilmişti) mevcuttu. 5 olgunun toplam 6 klinik değerlendirmesinde görüntüleme yöntemi olarak yalnızca FDG-PET/BT kullanılmıştı. 42 FDG-PET/BT görüntülemesi mevcut konvansiyonel görüntüleme bulguları ile karşılaştırıldı.

On üç FDG-PET/BT görüntülemesinde (%31) şüpheli BT bulgularının metabolik karakterizasyonunu sağlandı. Altı FDG-PET/BT görüntülemede (%14) radyolojik olarak belirlenemeyen nüks malignite saptandı ve bu hastalara kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulandı. FDG-PET/BT'nin klinik değerlendirmeye katkısı TNM evre gruplarında incelenmiştir.

T evre: Otuz bir toraks BT ve FDG-PET/BT çalışması (%74) uyumlu bulundu. On olgunun 10 FDG-PET/BT çalışmasında (%24) toraks BT ile belirlenen şüpheli akciğer lezyonlarının metabolik karakterizasyonu sağlandı. Bu olgularda 9 lezyon benign, 1 lezyon malign olarak yorumlandı (nüks malignite histopatolojik olarak doğrulandı). Başka bir olguda FDG-PET/BT BT ile belirlenemeyen malign plevral tutulum gösterdi ve bu bulgu da histopatolojik olarak doğrulandı. Bir olguda (%2) toraks BT doğru negatif, FDG-PET/BT hatalı pozitif bulundu.

N evre: Otuz beş toraks BT ve FDG-PET/BT görüntülemelerinde (%84) uyumlu mediastinal lenf nodu değerlendirmesi yapıldı. FDG-PET/BT, BT ile mediastinal patolojik lenf nodu belirlenmeyen 7 olguda (%16) malign düzeyde FDG tutulumu gösteren lenf nodları gösterdi (1 N1, 4 N2, 2 N3). Bu olguların 6'sında aynı zamanda uzak organ metastazı, kalan bir olguda ise primer tümör nüksü bulunması sebebiyle, FDG-PET/BT'de tanımlanan lenf nodu bulguları klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmemiştir ve bu nedenle istatistiksel yorumlamaya dahil edilmemiştir.

M evre: On beş olgunun 18 konvansiyonel ve FDG-PET/BT taramalarında uzak metastaz bulgusu gözlenmemiştir. Yedi olguda radyolojik olarak belirlenen uzak organ metastazı FDG-PET/BT ile doğrulandı. Bununla birlikte, bu olguların 3'ünde FDG-PET/BT ile sayıca daha fazla metastaz gösterildi. Beş olgunun 5 FDG-PET/BT taramasında (%15), konvansiyonel yöntemlerle belirlenemeyen uzak organ metastazı (3 olguda kemik, 1 olguda retroperitoneal lenf nodları, 1 olguda karaciğer) saptandı. Üç FDG-PET/BT çalışmasında (%1), abdominal BT ile malign-benign ayrımı yapılamayan lezyonların (2 olguda adrenal bez, bir olguda karaciğer lezyonu) metabolik karakterizasyonu yapıldı. Adrenal lezyonlar malign, karaciğer lezyonu ise benign olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanserinin tanı, evreleme, tedavi yanıt değerlendirmesi ve prognoz takibi aşamalarında görüntüleme yöntemlerinin doğruluğu, daha etkin tedavi ve klinik takip sağlamakta ve girişimsel tanı yöntemlerine ihtiyacı azaltmaktadır. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tümör yayılımı ve tedavi yanıtının belirlenmesi organlardaki strüktürel değişikliklerin gözlemine dayalı olup, birden fazla görüntüleme modalitesinin birlikte kullanımını ve doğrulayıcı girişimsel yöntemlere başvurulmasını gerektirebilmektedir. FDG-FDG-PET/BT, birçok onkolojik hastalıkta metabolik olarak aktif tümöral lezyonları yüksek doğrulukla göstererek klinik değerlendirmeye katkıda bulunmaktadır.

Akciğer kanseri şüphesi duyulan olgularda kontrastlı toraks BT standart görüntüleme modalitesidir. Buna ek olarak, BT teknolojisindeki iyileşmeler ve BT tarayıcılarının yaygınlığı, asemptomatik olgularda tesadüfen saptanan akciğer nodüllerinin sayısında artışı da beraberinde getirmiştir. Malign SPN'lerin erken dönemde ayırt edilmesinde FDG-PET/BT pratik bir yöntem olarak klinik değerlendirmeye katkıda bulunmaktadır. SPN'lerin ayırıcı tanısında FDG-PET, ortalama %96 duyarlılık ve %75 özgüllük değerleri ile BT'den daha değerli bulunmuştur (95). Hashimoto ve arkadaşlarının (126) bir çalışmasında, SUV_{maks} alt sınır değeri dikkate alınmaksızın FDG tutulumunun vizüel olarak değerlendirildiği tüm SPN'lerde malignite olasılığı %60 bulunmuştur. SPN'lerin ayırıcı tanısında BT ve PET bulgularının birlikte değerlendirilmesi tanı değerini arttırmaktadır. PET ve BT ile benign olarak tanımlanan nodüllerde ileri tanısal yöntemler gerekmebilir, ancak BT ile benign bulunan ya da benign-malign ayrımı yapılamayan solid ve semisolid nodüllerde zemin dokudan ayırt edilebilen FDG tutulumu lezyonun büyük olasılıkla malign olduğunu işaret eder ve patolojik doğrulama önerilmektedir. BT'de malign olarak değerlendirilen BT-PET uyumsuz nodüllerde de doku örneklemesine ihtiyaç vardır (126, 127). Bizim çalışmamızda 8 olguda SPN metabolik değerlendirmesi yapılmış olup, iki

olguda T1N0M0 akciğer kanseri gösterilmiş, altı olguda doğru negatif değerlendirme yapılmıştır. Bronkoalveolar tip adenokanser belirlenen olguda FDG-PET beklendiği üzere hatalı negatiflik göstermiştir, ancak tüm akciğer kanserlerinin yalnızca %4'ünün bronkoalveolar tip adenokanser olduğu (39) göz önüne alındığında, T1 tümörlerin erken tesbitinde ve benign SPN olgularının gereksiz girişimsel tanı yöntemlerinden korunmasında FDG-PET/BT görüntülemenin seçkin tetkik metodu olabileceği görüşündeyiz.

FDG-PET/BT düşük metabolik aktivitesi olan tümörlerde, bazı fizyolojik değişikliklerde ve benign hastalıklarda hatalı pozitif ve negatif bulgular gösterebilir. Müsinöz adenokarsinomlarda, karsinoid tümörlerde ve bronkoalveolar karsinomlarda düşük FDG tutulumu nedeniyle PET görüntülemenin yararlı olmadığı bilinmektedir (12, 15). Bununla birlikte, bu patolojiler diğer akciğer kanser tiplerine oranla daha iyi prognoza sahiptir (127). Çalışmamızda, FDG-PET/BT'nin akciğer kanseri tanısında duyarlılığı %99, özgüllüğü %59, pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %91 ve doğruluğu %93 bulunmuştur. Çalışmamızda bazı granülomatöz/inflamatuar hastalıklarda ve neoplastik lezyonlarda (schwannoma ve Hodgkin hastalığı) akciğer kanseri dışı FDG tutulumları gözlenmiştir. Parankimal lezyonların benign-malign ayrımında FDG-PET/BT duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise nispeten düşük bir görüntüleme yöntemidir. Buna karşın, Pauls ve arkadaşları (128), 276 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmaları sonucunda akciğer lezyonlarının benign-malign ayrımında FDG-PET/BT ile şüpheli olarak değerlendirilen lezyon sayısının BT'den belirgin derecede daha düşük olduğu ve lezyon karakterizasyonunda FDG-PET/BT görüntülemenin BT'den daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Söz konusu araştırmada duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları BT için sırasıyla %99, %37 ve %86, FDG-PET/BT için sırasıyla %98, %68 ve %92 bulunmuştur. Metabolik tümör tarama yönteminin patolojik tanı almış olgularda daha etkin rolü olsa da, FDG-PET/BT'nin yüksek duyarlılığı dikkate alındığında, akciğer kanseri şüphesi duyulan ancak histopatolojik değerlendirmenin riskli olduğu hastalarda FDG-PET/BT'nin oldukça yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

KHDAK'li hastaların tedavi öncesi tümör yaygınlığının belirlenmesine dair yayınlanan birçok çalışma PET ve FDG-PET/BT'nin konvansiyonel BT göre daha duyarlı ve özgül bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir (48, 129). Ayrıca akciğer tümörlerinde FDG tutulum düzeyinin sağ kalım beklentisi için bağımsız bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (130, 131). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 2003 yılında, göğüs DR ve kontrastlı toraks BT (karaciğer ve adrenal bezleri de kapsayacak şekilde) ile lokal evreleme yapılan ve uzak organ metastazı saptanmayan KHDAK'li hastalara FDG-PET tarama yapılmasını önermiştir (67). Akciğer kanserli hastalarda primer tümör (T), hiler ve mediastinal lenf nodu (N) ve uzak organ metastazı (M) evre durumlarının her biri tedavi seçimi ve prognoz tayininde belirleyici rol oynamaktadır.

PET tarayıcılar BT'ye göreceli olarak düşük çözünürlüğü ve anatomik veri yetersizliği nedeniyle primer tümör evrelemesinde belirleyici role sahip olmamakla birlikte, entegre FDG-PET/BT tarayıcılarla bu sorun önemli ölçüde giderilmiştir. KHDAK'li hastaların T evre durumunun belirlenmesine dair yayınlanan prospektif çalışmalar FDG-PET/BT ile %86-97, toraks BT ile %58-79 doğruluk oranları tanımlamaktadır (132-135). Bu bulgulardan oldukça farklı olarak, Pauls ve arkadaşlarının (136) cerrahi tedavi görmüş 80 KHDAK'li hastanın toraks BT ve FDG-PET/BT görüntülemelerini incelediği prospektif çalışmasında, doğru T evreleme oranlarını BT için %50, FDG-PET/BT için %64 bulmuştur. Bizim çalışmamızda FDG-PET/BT %95 olguda, toraks BT ise %90 olguda klinik T evreleme ile uyumlu primer tümör değerlendirmesi yapmıştır, ancak bu değerlendirme klinik evreleme esas alınarak yapılmış olup, inoperabl olguları da kapsadığından, gerçek doğruluk oranlarını yansıtmamakta, klinik evrelemeye katkıyı işaret etmektedir. Çalışmamızda %6 hastada FDG-PET/BT'nin T evrelemeye katkısı belirlenmiştir. Kontrastlı toraks BT ise %2 hastanın primer tümör evrelemesinde FDG-PET/BT'den daha verimli bulunmuştur. Bulgularımıza dayanarak FDG-PET/BT ve toraks BT'nin KHDAK'li hastaların T evre değerlendirmesinde anlamlı farklılığının bulunmadığını söyleyebiliriz. PET, benign parankimal değişikliklerin tümöral lezyonlardan ayırt edilebilmesinde

ve malign plevral effüzyonun gösterilmesinde metabolik görüntüleme avantajı sunsa da, düşük rezolüsyonu nedeniyle çevre yapılara invazyonun belirlenmesinde sınırlı kalmaktadır. Ek olarak, entegre BT görüntülemenin kontrastsız gerçekleştirilmesi, tümörün vasküler yapılar ile ilişkisinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bununla birlikte, göğüs duvarı ve mediastinal yapılara ince invazyonun gösterilmesinde kontrastlı BT ve MR da sınırlı duyarlılığa sahiptir (7, 137).

KHDAK'li hastalarda uzak organ metastazı bulunmaması durumunda mediastinal lenf nodu evrelemesi kritik öneme sahiptir çünkü tedavi seçimini ve prognozu belirgin şekilde değiştirmektedir. N3 evreli hastaların yalnızca %3'ünde 5 yıllık sağ kalım mümkün olabilmektedir. N2 evre hastalığa sahip olgularda ise tutulan lenf nodlarının sayısı, büyüklükleri ve yerleşimleri prognoz beklentilerini etkilemektedir (21). FDG-PET ve FDG-PET/BT'nin mediastende konvansiyonel BT ve MR'dan belirgin derecede daha başarılı bulunmasının sonucu olarak, girişimsel yöntemlerin yerini alabilme potansiyeli üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Yayımlanmış çalışmalarda FDG-PET/BT'nin N evre değerlendirmesinde duyarlılığı %71-89, özgüllüğü %73-96, PPD'i %70-89, NPD'i %90-94 ve doğruluğu %74-94 aralığında bulunmuştur (104, 105, 133-135, 138). Bunun sonucu olarak, uzak organ metastazı saptanmayan KHDAK'li olgularda FDG-PET (veya FDG-PET/BT) sonrası selektif mediastinoskopi uygulamasının rutin mediastinoskopiden daha kost-efektif olduğu ve girişimsel evreleme yöntemlerinin sayısını %12-20 oranında azalttığı bildirilmiştir (102, 103, 139-141). Yayımlanan araştırmaların hemen tamamında FDG-PET'in mediastinal evrelemede konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğu belirtilse de, doğruluk oranlarının geniş aralığa sahip olması yüksek olasılıkla farklı hasta grupları ve değerlendirme kriterleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (142). Mediastende hatalı pozitif PET bulguları benign veya fizyolojik değişiklikler (benign foliküler hiperplazi, granülomatöz/inflamatuar patolojiler, akciğer enfeksiyonları), hatalı negatif PET bulguları ise mikrometastatik lenf nodu tutulumları ve malign hücrelerin düşük membranöz GLUT-1 ekspresyonu ile ilişkili görünmektedir (73, 81, 83). Çalışmamızda, FDG-PET/BT'nin hilar ve mediastinal lenf nodu

metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı %91, özgüllüğü %92, PPD'i %88, NPD'i %94 ve doğruluğu %91 olup, yayınlanmış araştırmalar ile benzer oranlardadır. Toraks BT ise %27 duyarlılık, %85 özgüllük, %56 PPD, %63 NPD ve %62 doğruluk oranları ile nodal evrelemede oldukça yetersiz kalmıştır. FDG-PET/BT ve toraks BT bulgularına dayalı N evreleme sırasıyla %85 ve %54 hastada doğru bulunmuştur. Bulgularımıza dayanarak, KHDAK'li hastaların hiler ve mediastinal evrelemede FDG-PET/BT'nin en iyi rutin görüntüleme yöntemi olduğunu söyleyebiliriz. FDG tutulumuna dayalı lenf nodu değerlendirmesi boyut değişimi kriterine göre daha güvenilir bir yöntemdir. Bir başka bulgu da, doğru pozitif lenf nodlarında ortalama SUV'un yanlış pozitif nodlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Dolayısıyla, belirgin derecede artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodlarında PET güvenilirliğinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Buna ek olarak, bulgularımızın FDG-PET/BT sonrası uygulanan lenf nodu örneklemelerine dayalı olması ve selektif biyopsileri de kapsamına rağmen hatalı pozitiflik oranının oldukça düşük kalması da FDG-PET/BT'nin mediastinal evrelemede önemli rol oynayabileceğini işaret etmektedir. FDG-PET/BT, patolojik lenf nodu örneklemesinden fayda görmeyecek hastaların seçiminde veya daha az invaziv yöntemlerin tercih edilmesinde oldukça yararlı bir yöntem olarak klinik değerlendirmeye katkıda bulunabilir, ancak çalışmamızda %15 hastada hatalı N evreleme yapması nedeniyle FDG-PET/BT'nin mediastinal girişimsel evreleme yöntemlerinin yerini tümüyle alamayacağı kanaatindeyiz.

KHDAK'li hastalarda uzak organ metastazı saptanması kötü prognoz ve inoperabiliteyi işaret etmektedir. Konvansiyonel tarama yöntemleri ile yalnızca bir odak saptandığında farklı görüntüleme teknikleri ile yeniden değerlendirme ve histopatolojik doğrulama gerekebilir (142). FDG-PET/BT, KHDAK'de sık karşılaşılan kemik, adrenal bez, karaciğer ve santral sinir sistemi dışı diğer organ metastazlarında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden belirgin derecede daha başarılı bulunmuştur (109-114, 133, 143). PET ve BT'nin birlikte kullanımı lezyon yorumlamasında özgüllüğü arttırmaktadır. Örneğin, kemik metastazlarında PET ve BT'nin birlikte pozitif olması durumunda PPD %98 iken, BT negatif PET odaklarında bu oran

%60'lara düşmektedir (115, 144). Çalışmamız dahilindeki tüm KHDAK'li hastaların kranium dışı ekstratorasik metastazlarının değerlendirilmesinde FDG-PET/BT klinik incelemeye katkıda bulunmuştur. Buna ek olarak FDG-PET/BT ile radyolojik olarak metastaz saptanan hastaların %55'inde tümöral yayılım daha doğru belirlenmiş, %16 hastada bilinmeyen uzak metastaz saptanarak gereksiz invaziv tanı ve tedavi uygulamaları önlenmiş, %7 olguda BT ile benign-malign ayrımı yapılamayan lezyonların karakterizasyonu sağlanmış ve %2 olguda ikinci primer malignite gösterilmiştir. FDG-PET/BT görüntüleme öncesinde alınan klinik öykü ve anamnez, lezyonların daha doğru yorumlanmasını sağlamıştır. Bulgularımıza dayanarak, FDG-PET/BT'nin KHDAK'li olguların ekstratorasik metastaz taramasında konvansiyonel yöntemlerden daha yararlı olduğu ve toraks/abdomen BT'de metastaz saptanmayan veya metastaz açısından belirsiz bulgular tanımlanan hastalarda metabolik görüntülemenin kullanışlı bir yöntem olduğu düşüncesindeyiz. Yine de, FDG-PET/BT bulguları malign-benign ayrımı açısından belirsiz bulunabilir ya da hasta kliniği ile uyumsuz olabilir ve bu durumda korelatif BT ve MR gibi radyolojik görüntülemelere ve histopatolojik doğrulamaya ihtiyaç vardır.

KHDAK'li hastaların doğru evrelemesi, T, N ve M evre durumlarının doğru tesbitine dayanır. Literatürde FDG-PET/BT'nin TNM evrelemede genel olarak doğruluğu %70-89 arasında gösterilmektedir (48, 129, 132, 134, 135, 140). Bizim çalışmamızda FDG-PET/BT ile %84 hastanın TNM evrelemesi klinik evreleme ile uyumlu bulunmuş olup, literatürde belirtilen oranlar arasındadır. Bu sonuç, FDG-PET/BT'nin klinik evrelemeye belirgin derecede olumlu katkıda bulunduğunu işaret etmektedir. Buna ek olarak, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen hastaların %43'ünde FDG-PET/BT'nin katkısı dikkat çekicidir. Çalışmamız dahilindeki KHDAK'li hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerine FDG-PET/BT'nin eklenmesi %18 hastada daha yüksek evreleme ve %8 hastada daha düşük evreleme olmak üzere %26 oranında klinik evre değişikliğine neden olmuştur. Yine de, FDG'nin özgül bir tümör belirteci olmaması ve hatalı negatiflikleri

göz önüne alındığında, yalnızca FDG-PET/BT bulgularına dayalı evreleme ve tedavi seçimi şüphesiz yetersiz bir yaklaşım olacaktır.

Potansiyel olarak rezektabl, ancak cerrahi için uygunsuz evre durumu bulunan KHDAK'li hastalarda, planlanan cerrahi tedavi öncesi evre küçültme amaçlı kemoterapi/radyoterapi uygulamasına olumlu yanıt alınması gerekir. Olumsuz tedavi yanıtı gösterilen hastalar da kemoterapötik ilaç değişikliğinden fayda görebilir ya da bu hastaların yararsız toksik ve pahalı tedaviler görmesi sonlandırılabilir. FDG-PET görüntüleme, tümöral kitlelerde metabolik aktivite azalmasına dayalı tedavi yanıt değerlendirme yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Tümöral FDG tutulum değişiminin değerlendirildiği bu yöntem konvansiyonel anatomik görüntülemelerden daha yararlı bulunmuş ve sağ kalım beklentisi için uygun bir prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır (6, 131, 145, 146). Eschmann ve arkadaşları (147), evre III KHDAK'li hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası primer tümör SUV'unda %60'tan fazla düşüşün uzun dönem sağ kalımın güçlü bir göstergesi olabileceğini belirtmiştir. Aynı araştırmacıların bir diğer çalışmasında (16), evre III KHDAK'li hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası primer tümörün yeniden değerlendirilmesinde PET ve toraks BT ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarını sırasıyla %95 ve %77; %80 ve %68; %91 ve %73 bulunmuştur. Buna karşın, kemoterapi/kemoradyoterapi sonrası mediasteninin yeniden değerlendirmesinde FDG-PET/BT hatalı pozitiflik ve negatiflik oranlarının ilk evrelemeye göre artış gösterdiği belirtilmektedir (123). Bizim çalışmamızda, FDG-PET/BT'nin tedavi sonrası yeniden evreleme ve kemoterapi/kemoradyoterapi yanıtı değerlendirmesinde hasta kliniğine katkısı incelenmiş, hastaların uzun dönem sağ kalımları ile karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda FDG-PET/BT, tedavi yanıtının tesbitinde ve yeni malign odakların belirlenmesinde konvansiyonel yöntemlerden daha üstün bulunmuş ve hasta kliniğinde etkin rol oynamıştır. FDG-PET/BT ile olumsuz tedavi yanıtı ya da progresif metabolik hastalık belirlenen tüm olgulara ikinci basamak tedavi protokolleri ya da palyatif tedaviler uygulanmıştır. Klinik olarak tedavi yanıtı değerlendirme ve erken dönem takibinde FDG-PET/BT, %23 hastada toraks BT'den, %15 hastada

ise konvansiyonel metastaz tarama yöntemlerinden daha doğru bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, primer tümörde FDG tutulum değişimi ve tümleşik BT görüntülemenin birlikte değerlendirmesine dayalı tüm vücut FDG-PET/BT görüntülemenin KHDAK'li hastaların tedavi sonrası klinik değerlendirmesinde kullanışlı ve güvenilir bir yöntem olduğu kanaatini taşımaktayız. Buna karşın bu saptama, rutin FDG-PET/BT ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin klinik karar ile karşılaştırılmasına dayalı olup, birçok olguda histopatolojik doğrulama yapılmamış olması lezyon bazında olası hatalı pozitif ya da negatif bulguların sayıca daha az bulunmasına yol açmış olabilir.

Akciğer kanserli hastalarda radikal tedavi sonrası rekürrenslerin erken dönemde saptanması, cerrahi rezeksiyon, kurtarma kemoterapisi veya radyoterapi tedavileri ile daha uzun sağ kalımı sağlayabilir (148, 149). Cerrahi ve/veya medikal tedaviler sonrası bronş distorsiyonu, nekrotik dokular, parankimal ve mediastinal fibrotik değişiklikler gibi nedenlerle nüks malign lezyonların radyolojik olarak ayrımı güçleşmektedir ve bu durumda takip görüntülemelere ya da doku örneklemesine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, metabolik PET görüntüleme KHDAK'li hastaların takibinde de önemli bir role sahiptir. Yayınlanmış birçok prospektif araştırmalarda (18, 19, 150, 151), KHDAK'inde cerrahi ya da medikal tedavi sonrası rekürren malign odakların tesbitinde PET'in oldukça duyarlı (%98-100) ve özgül (%62-92) bir yöntem olduğu ve klinik değerlendirmeye %63'e varan oranda katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda %98 hastada FDG-PET/BT bulguları ve görüntüleme sonrası alınan klinik karar uyumlu bulunmuştur. Buna ek olarak FDG-PET/BT, %31 hastada konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karakterize edilemeyen lezyonların metabolik karakterizasyonunu sağlamış ve %14 olguda radyolojik olarak saptanamayan nüks malignite göstermiştir. Bu bulgulara göre, KHDAK'li hastaların klinik takibinde FDG-PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme metodlarından daha üstün olduğunu, rekürren malign lezyonları daha erken saptayabildiğini ve hasta kliniği ile oldukça paralel bulgular gösterdiğini söyleyebiliriz. KHDAK'li hastaların rutin takibine tüm vücut FDG-PET/BT'nin eklenmesi ile daha erken klinik müdahale mümkün olabilir. Ayrıca, takip radyolojik görüntülemelerde şüpheli bulunan

lezyonların FDG-PET/BT ile karakterizasyonunun da oldukça güvenilir ve doğru ileri tanı/tedavi yöntemlerinin seçimi açısından yararlı olduğu düşüncesindeyiz. Ne var ki, bu değerlendirme FDG-PET/BT sonrası alınan klinik kararlar ile karşılaştırmalı incelemeye dayalıdır ve hastaların büyük bir kısmında histopatolojik doğrulama bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile FDG-PET/BT'nin akciğer kanserinin tanı, evreleme, tedavi sonrası yeniden evreleme ve uzun dönem takibinde hasta kliniğine önemli katkılar sağladığı gösterilmiştir. KHDAK'in tüm klinik aşamalarında FDG-PET/BT ile konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha doğru tümör değerlendirmesi yapılabilir. FDG-PET/BT'nin KHDAK'li hastaların rutin klinik değerlendirmesine eklenmesi, uygun tedavi protokollerinin daha doğru seçimine, gerek duyulan girişimsel tanı yöntemlerinin sayıca azaltılmasına ve yararsız tedavilerin daha erken sonlandırılmasına yardımcı olabilir. Bir metabolik belirteç olarak FDG, tümör spesifik bir ajan değildir ve FDG-PET/BT ile hatalı pozitif ya da negatif bulgular tanımlanabilir. Bu nedenle yalnızca FDG-PET/BT bulgularına dayalı bir klinik yaklaşım hatalı sonuçlar doğurabilir. FDG-PET/BT'nin maliyeti ve ulaşılabilirliği göz önüne alındığında, akciğer kanserli hastaların tanı, tedavi ve takip aşamalarında konvansiyonel görüntülemeler ve laboratuvar bulguları ile birlikte kullanımının en etkin uygulama olduğunu düşünmekteyiz.

Bu araştırma bazı sınırlılıklara sahiptir. Öncelikle, bu çalışma bir retrospektif inceleme olup, bölümümüze refere edilen akciğer kanserli hastaların görüntüleme ve klinik bilgilerine dayalıdır. Bu nedenle, akciğer kanseri epidemiyolojisine dair istatistiksel veriler sunmamaktadır. KHAK'de FDG-PET/BT'nin klinik önemi yetersiz hasta sayısı nedeniyle araştırılmamıştır. Daha önce de belirtildiği üzere, birçok hastada FDG-PET/BT lezyonları histopatolojik olarak doğrulanmamış ve uzun dönem hasta takibi yapılamamış olup, çalışma kapsamındaki hastaların FDG-PET/BT bulguları, görüntüleme sonrası varolan histopatolojik bulgular, ilgili radyolojik görüntüleme bulguları ve klinik kararlar eşliğinde değerlendirilmiştir ve bu değişkenlerin olası hatalarını da içermektedir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006. 5-6.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8:784–96.
3. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
4. Fossella FV, Komaki R, Putnam JB. Lung cancer. New York: Springer; 2003.
5. Pearlberg JL, Sandler MA, Beute GH, et al. Limitations of CT in evaluation of neoplasms involving chest wall. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:290–3.
6. Toloza, EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137–46.
7. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging nonsmall cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1991;178:705-13.
8. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003;21:2574-82.
9. Lever AM, Henderson D, Ellis DA, et al. Radiation fibrosis mimicking local recurrence in small cell carcinoma of the bronchus. *Br J Radiol* 1984;57:178-80.
10. Werner-Wasik M, Xiao Y, Pequignot E, et al. Assessment of lung cancer response after nonoperative therapy: tumor diameter, bidimensional product, and volume. A serial CT scan-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:56-61.
11. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
12. Rankin SC. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2008; Oct 4;8 Suppl A:S27-31.
13. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2006;21:123-36.
14. Gamez C, Rosell R, Fernandez A, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006;1:74–7.
15. Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, et al. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. *Arch Bronconeumol* 2007;43:562-72.
16. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant

- radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:463-71.
17. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003;21:2651-7.
 18. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999;14:1376-80.
 19. Ukena D, Hellwig D, Palm I, et al. Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in diagnosis of recurrent bronchial carcinoma. *Pneumologie* 2000;54:49-53.
 20. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *European Journal of Cancer* 2004;40:96-125.
 21. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-99.
 22. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
 23. Belani CP, Marts S, Schiller J, et al. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 2007;55:15-23.
 24. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
 25. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239-49.
 26. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80.
 27. Hayat M. *Cancer Imaging, volume 1, lung and breast carcinomas*. New York: Springer; 2008. 163-4.
 28. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-68.
 29. Mountain CF, Hermes KE. Surgical treatment of lung cancer. Past and present. *Methods Mol Med* 2003;75:453-87.
 30. Downey RJ. Surgical management of lung cancer. *J Thorac Imaging* 1999;14:266-9.
 31. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. *Lung cancer: principles and practice* 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
 32. Laurie SA, Logan D, Markman BR, et al. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43, 223-40.
 33. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *Am J Roentgenol* 2002;178:1053-7.

34. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*: 2006;239:34-49.
35. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99–105.
36. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160:319–27.
37. Hayat M. *Cancer Imaging, Volume 1, lung and breast carcinomas*. New York: Springer; 2008. 165-6.
38. Patz EF, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology* 1999;212:56-60.
39. Raz DJ, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer* 2006;7:313-22.
40. Pennes DR, Glazer GM, Wimbish KJ, et al. Chest wall invasion by lung cancer: limitations of CT evaluation. *Am J Roentgenol* 1985;144:507–11.
41. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002;44:172–81.
42. Shiotani S, Sugimura K, Sugihara M, et al. Diagnosis of chest wall invasion by lung cancer: useful criteria for exclusion of the possibility of chest wall invasion with MR imaging. *Radiat Med* 2000;20:697–713.
43. Jeremic B, Brady LW, Heilmann PH, Molls M. *Advances in radiation oncology in lung cancer*. Springer, Verlag Berlin Heidelberg 2005. 48-9.
44. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:261–5.
45. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320–32.
46. Suzuki K, Naga K, Yoshida J, et al. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J. Thorac. Surg.* 1999;117:593–8.
47. Grover FL. The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest* 1994;106:391-6.
48. Silvestri G, Littenberg B, Colice G. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225–30.
49. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2003;123(Suppl. 1):147S–56S.
50. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, et al. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology* 1982;143:121–8.
51. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant masses. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:861-7.
52. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, et al. State-of-the-art adrenal imaging. *RadioGraphics* 2001;21:995–1012.

53. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *Am J Roentgenol* 1996;166:531–6.
54. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998;171:201–4.
55. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT of lipid poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1411–5.
56. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217:798–802.
57. Schwartz LH, Panicek DM, Louthcer JA, et al. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo and chemical-shift MR imaging. *Radiology* 1995;197:421–5.
58. Boland GW, Hahn PF, Pena C, et al. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1997;202:693–6.
59. Krestin GP, Friedmann G, Fishbach R, et al. Evaluation of adrenal masses in oncologic patients: dynamic contrast-enhanced MR vs CT. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:104–10.
60. Ichikawa T, Ohtomo K, Uchiyama G, et al. Contrast-enhanced dynamic MRI of adrenal masses: classification of characteristic enhancement patterns. *Clin Radiol* 1995;50:295–300.
61. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, et al. Characterization of adrenal masses (<5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *Am J Roentgenol* 1995;165:91–5.
62. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: volume of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:637–42.
63. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med Oncol* 2003;20:25–8.
64. Little AG, Stitik FP. Clinical staging of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1990;97:1431–8.
65. Murray IPC, Eil PJ, Strauss HW, (eds.) *Bone Scintigraphy: the procedure and interpretation. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Volume 2.* New York: Churchill Livingstone;1994. 909–34.
66. Macbeth FR, Abratt RP, Cho KH. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care. *Radiotherapy and Oncology* 2007;82:123–31.
67. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli GC, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:330–53.
68. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
69. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003;23:315–40.

70. Zaidi H. Quantitative analysis in nuclear medicine imaging. New York: Springer; 2006.
71. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968–74.
72. Israel O, Mor M, Gaitini D, et al. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using FDG. *J Nucl Med*. 2002;43:1129–36.
73. Chung J-H, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *EJSO* 2006;32:989-1095.
74. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:24S-42S.
75. Wu R, Racker E. Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. IV. Pasteur effect and Crabtree effect in ascites tumor cells. *J Biol Chem*. 1959;234:1036-41.
76. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Tumoren. London: Constable; 1930.
77. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004;84:1014-20.
78. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or over-simplification? *J Nucl Med* 1994;35:1308-12.
79. Zsadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-50.
80. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *RadioGraphics* 2004;24:1411–31.
81. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 1999;19:61-77.
82. Lerman H, Metser U, Grisaru D, et al. Normal and abnormal FDG endometrial and ovarian uptake in pre-and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:266–71.
83. Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al. FDG PET of infection and inflammation. *RadioGraphics* 2005;25:1357–68.
84. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, et al. Evaluation of FDG uptake and arterial wall calcifications using FDG PET/ CT. *J Nucl Med* 2004;45:1816–21.
85. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, et al. Changing patterns of abnormal vascular wall F-18 fluorodeoxyglucose uptake on follow-up PET/CT studies. *J Nucl Cardiol* 2006;13:791–800.
86. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694–703.

87. Brown RS, Leung JY, Kison PV, et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human nonsmall cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999;40:556–65.
88. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, et al. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-34.
89. Devaraj A, Cook GJR, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62:97-108.
90. Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A, et al. Can positron emission tomography be used as staging tool for small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer* 2008;9:30-4.
91. Niho S, Fujii H, Murakami K, et al. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET [corrected] scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2007;57:328-33.
92. Kut V, Spies W, Spies S, et al. Staging and monitoring of small cell lung cancer using [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Am L Clin Oncol* 2007;30:45-50.
93. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000;175:245–9.
94. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002;122:1918–24.
95. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004;45:19–27.
96. 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.
97. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285:914–24.
98. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules *Lung Cancer* 2008;61:186-94.
99. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 1: defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest.* 2004;125:2294–9.
100. Bury T, Paulus P, Dowlati A, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:2560–4.
101. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10:2529–34.

102. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388–93.
103. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943–51.
104. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1017–23.
105. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526–33.
106. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with nonsmall cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006;130:1791-5.
107. Gould MK, Kuschner WG, Ryzak 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.
108. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *RadioGraphics* 2006;26:1811–26.
109. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. FDG PET-CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006;47:32–7.
110. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058–62.
111. Jana S, Zhang T, Milstein DM, et al. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:29–35.
112. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy—initial experience. *Radiology* 2006;238:970–7.
113. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510–5.
114. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14:818–26.
115. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of wholebody FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004;44:317–25.
116. Gayed I, Vu T, Johnson M, et al. Comparison of bone and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2003;5:26–31.
117. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m

- methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267–71.
118. Ishimori T, Saga T, Nagata Y, et al. FDG and 11C-methionine PET for evaluation of treatment response of lung cancer after stereotactic radiotherapy. *Ann Nucl Med* 2004;18:669-74.
 119. Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H, et al. Usefulness of PET with 11C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. *J Nucl Med* 2000;41:283–90.
 120. Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2007;48:1592-8.
 121. Hayat M. *Cancer Imaging, Volume 1, lung and breast carcinomas*. New York: Springer; 2008. 244.
 122. Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al. Intratumoral distribution of F18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972–80.
 123. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229–35. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:565–7.
 124. Lynch TB. *PET/CT in clinical practice*. New York: Springer; 2007. 42.
 125. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. PET/CT imaging in response evaluation of patients with small cell lung cancer *Lung Cancer* 2006;54:41-9.
 126. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006;47:426–31.
 127. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1129–32.
 128. Pauls S, Buck AK, Halter G, et al. Performance of integrated FDG-PET/CT for differentiating benign and malignant lung lesions-results from a large prospective clinical trial. *Mol Imaging Biol* 2008;10:121-8.
 129. Yang W, Fu Z, Yu J. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;61:35-43.
 130. van Baardwijk A, Doms C, Suylen RJ, et al. The maximum uptake of 18F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1392-8.
 131. Davies A, Tan C, Paschalides C, et al. FDG-PET maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2007;55:75—8.
 132. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005;128:2289-97.

133. de Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007;17:23-32.
134. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005;236:1011-9.
135. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
136. Pauls S, Buck AK, Hohl K, et al. Improved non-invasive T-staging in non-small cell lung cancer by integrated FDG PET/CT. *Nuklearmedizin*. 2007;46:9-14.
137. Bandi V, Lunn W, Ernst A, et al. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest* 2008;133:881-6.
138. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, et al. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:294-9.
139. Yap KK, Yap KSK, Byrne AJ, et al. Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared to routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1033-40.
140. Hayashi K, Abe K, Yano F, et al. Should mediastinoscopy actually be incorporated into the FDG PET strategy for patients with non-small cell lung carcinoma? *Annals of Nuclear Medicine* 2005;19:393-8.
141. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-402.
142. Detterbeck FC. Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:217-24.
143. de Wever W, Vankan Y, Stroobants S, et al. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007; 29:995-1002.
144. Taira AV, Herfkens RJ, Gambhir SS, et al. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology* 2007;243:204-11.
145. Choi NC, Fischman AJ, Niemierko A, et al. Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1024-35.
146. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1285-92.
147. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Repeat FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;55:165-71.

148. Curran WJ Jr, Herbert SH, Stafford PM, et al. Should patients with post-resection locoregional recurrence of lung cancer receive aggressive therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:25–30.
149. Milton DT, Miller VA. Advances in cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:299–314.
150. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002;35:179–87.
151. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med*. 2001;42:1605–13.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki her aşamada yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgilerini ve değerli vakitlerini esirgemeyen, hoşgörülü ve anlayışlı yaklaşımlarıyla araştıran ve sorgulayan uzman hekimler yetiştirme yolunda engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER, Sn. Prof. Dr. Tayyar AKPINAR ve Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma ve tüm diğer nükleer tıp personeline teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın güzel ve zor anlarında ilgi, sevgi ve anlayışlarıyla bana destek olan sevgili eşime, anneme ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Volkan ÖZKOL

ÖZGEÇMİŞ

31 Temmuz 1978'de İzmir'de doğdum. İlkokulu İzmir Cemil Midilli İlkokulunda, ortaokul ve liseyi Buca Anadolu Lisesi'nde okudum. 1996 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2002 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. Altı ay süresince Karabük Eflani Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 8 Ocak 2004'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Evliyim.