



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

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE  
ERKEN TEDAVİ YANITININ PET/BT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
PET/BT'NİN TEDAVİ YÖNETİMİNE KATKISI**

**Dr. Ümit OĞUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa–2012**



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE  
ERKEN TEDAVİ YANITININ PET/BT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
PET/BT'NİN TEDAVİ YÖNETİMİNE KATKISI

Dr. Ümit OĞUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR

Bursa-2012

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi.....	2
Akciğer Kanseri Etiyolojisi.....	2
Akciğer Kanseri İmmunohistopatolojisi.....	3
Akciğer Kanserinde Klinik.....	5
Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	8
Akciğer Kanserinde Evreleme.....	15
KHDAK'de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT.....	23
Gereç ve Yöntem.....	31
Bulgular.....	36
Tartışma ve Sonuç.....	55
Kaynaklar.....	64
Teşekkür.....	76
Özgeçmiş.....	77

## ÖZET

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), kanser nedenli ölümlerin başlıca nedenidir. Temel tedavi yöntemi kemoterapi (KT), radyoterapi ve kombinasyonlarıdır. Günümüzde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde bir metabolik görüntüleme yöntemi olan PET/BT'nin vazgeçilmez bir rol oynadığı kabul görmüştür. Retrospektif özellikteki bu çalışmada 2. veya 3. kür KT sonrası erken dönem tedavi yanıtının PET/BT ile değerlendirilmesi ve tedavi yönetimine katkısının araştırılması amaçlandı.

Histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış, 27'si 2 kür KT sonrası (Grup 1), 67'si 3 kür KT sonrası (Grup 2) ara PET/BT ile erken dönem tedavi yanıtı değerlendirilen toplam 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 12 ile 44 ay süreyle takip edildi. Gruplar kendi aralarında progresif metabolik hastalık (PMH), stabil metabolik hastalık (SMH), kısmi metabolik yanıtlı hastalık (KMYH) ve belirgin metabolik yanıtlı hastalık (BMYH) olarak 4 metabolik yanıt sınıfına ayrıldı. Progresyonsuz sağkalım (PSK) ve toplam sağkalım (TSK) açısından gruplar ve grup içi metabolik yanıt sınıfları Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Bağımsız değişkenler için regresyon analizi kullanıldı. Ara PET/BT sonrası KT'si değiştirilmeyen ve sağkalım gösteren hastalara tedavi bitiminde ve tedavi değişikliği yapılan bazı hastalara daha sonra üçüncü PET/BT yapılarak nihai metabolik yanıtlar değerlendirildi.

Gruplar arasında PSK açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Daha çok sayıda evre IV hasta içeren Grup 2'de daha kısa TSK saptandı. Her iki grupta da PMH ve SMH'a sahip "metabolik yanıtı olmayan hastalar" ile KMYH ve BMYH'a sahip "metabolik yanıtlı hastalar" arasında hem PSK hem de TSK açısından anlamlı ilişki saptandı ( $P < 0,001$ ). KT'si değiştirilmeden tedavisi tamamlanan hastalarda son PET/BT'de ara PET/BT'de saptanamayan metabolik progresyonlar saptanarak hastaların metabolik sınıf yanıtlarının değiştiği görüldü ve gerekli tedavi değişiklikleri yapıldı. Ara PET/BT sonrası ikinci seçim KT'ye geçilen hastalarda üçüncü PET/BT ile yeniden

metabolik yanıt değerlendirmesi yapılarak gereken hastalarda tedavi yeniden dñzenlendi.

Bu retrospektif araştırmanın verilerine gñre PET/BT'nin KHDAK'de metabolik yanıt sınıflarını doğru bir şekilde ñngñrebileceęi, cerrahiden yara gñrebilecek hastaların tespitinde yararlı olabileceği ve tedavi yñnetimini bñyñk bir oranda değiştirebilme gñcñne sahip bir yñntem olduğu gñrñlmektedir. Buna ek olarak tedavi bitiminde veya tedavi değişikliği sonrası yapılan ùçñncñ PET/BT'deki metabolik değişikliklerin gñrñlebilmesi ve doğru yñnetilebilmesi iēin ara PET/BT gñrñntñlemesinin hasta yñnetimi aēısından ēok değerli bir yeniden evreleme ve takip yñntemi olduğu aşıkardır.

**Anahtar Kelimeler:** KHDAK; PET/BT; metabolik yanıt; tedavi yñnetimi.

## **SUMMARY**

### **PET/CT in The Evaluation of Early Treatment Response and Its Contribution to Patient Management in Advanced Stage Non Small Cell Lung Cancer**

Advanced stage non small cell lung cancer (NSCLC) is a leading cause of cancer-related deaths. The main treatment method was chemotherapy or radiation therapy alone or in combination. Currently, as a molecular imaging modality, PET/CT has been accepted to have an essential role in the evaluation of treatment response. The aim of this retrospective study was to evaluate the early treatment response after 2 or 3 cycles of chemotherapy by PET/CT and to investigate the potential contribution of PET/CT to treatment strategies.

A total of 94 patients with histopathologically proven NSCLC, were included in this study in whom the early treatment response evaluation was made by PET/CT after 2 cycles (group 1; n=27), or 3 cycles of chemotherapy (group 2; n=67). Patients were followed-up for 12 to 44 months. The groups were classified into four metabolic response categories such as progressive metabolic disease (PMD), stable metabolic disease (SMD), disease with partial metabolic response (DPMR) and disease with marked metabolic response (DMMR). Both groups and metabolic response subgroups were analyzed with Kaplan-Meier method for progression-free survival and overall survival, statistically. Regression analysis was used for independent variables. In patients that still survived and had no change in chemotherapeutic regimen after interim PET/CT and in patients that had an alteration in treatment, a third PET/CT scan were undertaken afterwards to evaluate the final metabolic responses.

No statistically significant difference was found between groups for PFS. In group 2, with a great number of stage 4 patients, shorter OS was determined. There was a statistically significant relationship between

metabolic non-responders with PMD and SMD and metabolic responders with DPMR and DMMR for PFS and OS ( $P < 0,001$ ). When metabolic progression, that was not apparent on interim PET/CT, was detected on final PET/CT in patients in whom the chemotherapy finished without a change in regimen, it led to a change in metabolic response categories and necessary treatment modifications were made thereafter. A third PET/CT imaging was performed to reevaluate the metabolic response in patients receiving second-line chemotherapy after interim PET/CT and a third-line chemotherapy was planned.

According to the data of this retrospective study, it appears that PET/CT can accurately predict the metabolic responses, be useful to detect which patient will benefit from surgery, and change patient management significantly. It is obvious that interim PET/CT is a valuable method with its potential predictive value of metabolic response on the third PET/CT performed at the end of the treatment or after alteration in treatment.

**Key Words:** NSCLC; PET/CT; metabolic response; treatment management.

## GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada ve Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir. Yeni tanı akciğer kanserlerinin %80-85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır (1, 2). Eken evre KHDAK cerrahi ile tam tedavi edilebilirken, ileri evre KHDAK'leri ise genellikle cerrahi şansını yitirmiş olmaktadır. İleri evre KHDAK'lerinin temel tedavi prensibi maliyet etkin bir kemoterapi (KT) rejimi veya kemoradyoterapi kombinasyonudur (3, 4).

Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), kanser tedavisinde KT'ye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan ve ilk tercih olarak kabul gören, tümöral hücrelerin fazla glukoz tüketmesi esasına dayanarak bir seferde tüm vücudun metabolik ve anatomik görüntülemesini sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (5-8). Son yıllarda yurtdışında yapılan araştırmalarda ileri evre KHDAK'lerinde PET/BT'nin KT'ye erken yanıtın değerlendirilmesinde potansiyel bir görüntüleme yöntemi olduğu kabul görmeye beraber tedavinin hangi aşamasında kullanılması gerektiği ve tedaviye erken yanıt kriterlerinin neler olması gerektiği hakkında bir görüş birliğine varılmış değildir. Bazı araştırmacılar erken yanıtın 1. kür KT'den sonra değerlendirilmesi gerektiğini savunurken bazı araştırmacılar ise 2. veya 3. Kür KT'den sonra değerlendirme yapılmasının daha doğru olacağını savunmuşlardır (9-15). Tedaviye erken yanıtın kriteri olarak tam metabolik yanıt olması gerektiğini savunanlar olduğu gibi tedavi öncesine göre %20-30'luk bir metabolik yanıtın yeterli olduğunu savunan araştırmalar da vardır (9-15). PET/BT ile erken dönemde tedavi yanıtının belirlenebilmesi durumunda, tedaviye yanıt vermeyen hastalar kemoterapotiklerin toksik etkilerinden korunmuş olacak, KT rejimi erken dönemde değiştirilerek hastaya daha etkin bir tedavi uygulanabilecek ve ulusal kaynakların daha etkin bir şekilde kullanılmasına katkı sağlanabilecektir.



## 1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri sıklığı yaş ile artar ve 50-60'lı yaşlarda en üst seviyelere çıkar. Akciğer kanseri dünyada ve Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir (1, 2). Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4'ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır ve 2002 verilerine göre yılda 1,35 milyon yeni olgu ve 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir. Bu rakam aynı zamanda kanserden ölümlerin % 17,6'sını temsil etmektedir (16).

Akciğer kanseri olgularının %80-85'ini KHDAK oluşturmaktadır (17). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım %15'in üstüne çıkamamaktadır (1).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2005 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde yüz binde 53, kadınlarda ise yüz binde 7'dir. Aynı verilere göre erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, kanserden ölümlerde de ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise görülme sıklığı ile 4. sırada, kanserden ölümlerde 1. sırada yer almaktadır (18).

ABD'de 2007 verilerine göre akciğer kanseri görülme sıklığı erkek ve kadınlar için %15 iken, mortalite hızının erkeklerde %31, kadınlarda ise %26 oranında olduğu belirtilmektedir (19).

## 2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sigara sorumludur. Sigara içmek, akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Risk; kullanılan sigara sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır (20). Bofetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riski % 25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise % 17'dir (21). Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri oluşma riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir risk

düzeyine inmektedir. Bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir (22).

Türkiye’de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Asbest; hava yoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir kanserojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (23).

Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etiolojisinde rol oynayan bir radyoaktif maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir (24).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, tekrarlayan akciğer enflamasyonu ve akciğerdeki skar dokularında kanser gelişimi artmaktadır. Özellikle baş-boyun kanseri olan kişilerde akciğer kanseri daha sık olarak görülmektedir. Bu, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeye etki yapmasına bağlıdır.

Ek risk faktörleri olarak, aile öyküsü ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikleri gibi diğer kanserojenlere maruziyet sayılabilir (25, 26).

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörlerini ortadan kaldırmak için gerekli önlemler alındığında akciğer kanseri gelişiminin %85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir (27). Bu konuda en önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldırabilecek önlemlerin alınmasıdır. Ülkemizde ortak kullanıma sahip kapalı alanlarda sigara içiminin tümüyle yasaklanmış olması bu konuda atılmış en büyük adımdır.

### **3. Akciğer Kanseri İmmünohistopatolojisi**

KHDAK, tüm akciğer kanseri olgularının %80-85 kadarından sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; Skuamöz hücreli karsinom (SHK),

adenokarsinom (AK) ve büyük hücreli karsinom. Geriye kalan %15-20'lik oranı küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve diğerleri oluşturur.

Primer tümörlerin % 95'i AK, SHK, KHAK, büyük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Bir tümörün kombine tümör olarak tiplendirilebilmesi için minör komponentin % 10'dan az olmaması gerekmektedir (28).

AK genellikle periferik yerleşimli alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Akciğer enfeksiyonlarına ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı gelişen fibrozise ikincil olarak da gelişebilir. Gelişmiş ülkelerde ilk sırada izlenen tümör tipi AK'lardır. Genç kadın hastalarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tümör tipi de AK'dur. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) AK'ları asiner, papiller, bronkoalveoler ve solid tip olmak üzere 4 ana gruba ayırmakta; ayrıca nadir görülen varyantlarını tanımlamaktadır.

Bronkoalveoler karsinom (BAK); stromal, lenfatik ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, akciğer AK'unun önemli bir alt tipidir. BAK son yıllarda tedavi biçimi nedeni ile özellikle önem kazanmıştır. Akciğer kanserinde EGFR mutasyonun bronkoalveolar differansiyasyon ile bağlantısına dair kanıtlar nedeni ile giderek daha çok dikkat çekmektedir (29).

Akciğer AK genellikle Sitokeratin (CK) 7 pozitif, CK 20 negatiftir. Kolorektal AK'lar, CK 7 negatif / CK 20 pozitif boyanmaları ile kolaylıkla ayırt edilebilir. Nonmüsinöz tip BAK TTF-1 ve CK 7 pozitif, CK 20 negatif iken; müsinöz tip BAK, sıklıkla TTF-1 negatif olup, CK 7 ve CK 20 pozitifdir (30, 31).

SHK; proksimal segment bronşlarından köken alır. En erken formu karsinoma insitu'dur. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma insitu'ya ve invaziv karsinoma gidiş 5-15 yıl alabilir. Skuamöz displazi ve karsinoma insitu normal mukozaya geri dönebilir. Radyolojik olarak merkezi kavite ve mikroskobik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilir (32, 33). Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen

KHDAK alt tipidir. SHK alt tipleri olarak; papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid morfoloji tanımlanmıştır (34). SHK'lar TTF-1, CK 7 ve 20 negatif iken; AK'lar genel olarak TTF-1 ve CK 7 pozitif, CK 20 negatif immünreaktivite göstermektedir. SHK'larda p63 ve CK 5-6 pozitifdir ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir (35, 36).

Büyük hücreli karsinom periferik veya santral yerleşimli olabilir. Kötü diferansiye özellik gösterirler ve özellikle nöroendokrin özellik taşıyanlar kötü prognozludur.

KHAK sıklıkla peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltrate eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Primer akciğer kanserleri içinde hızlı seyirli olması, erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahiden çok medikal tedavi uygulanması nedeniyle diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedirler (28, 37). KHAK ve KHDAK ayrımı salt nöroendokrin belirleyicilerle olmamalı mutlak morfoloji ile birleştirilmelidir. KHDAK'ların %10 oranında en az bir belirteç için immünoreaktif olduğu da unutulmamalıdır (38).

Operasyon sırasında frozen section inceleme ya da peroperatif TBİA, mediastinal LN örnekleme, bronş rezeksiyon hattı ve diğer rezeksiyon sınırları, plevraperikardial sıvı incelemesi yapılabilir (34, 39).

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması WHO tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiş olup invaziv malign olanlar Tablo-1'de sunulmuştur (40).

#### **4. Akciğer Kanseri Klinik**

Akciğer kanserli hastaların kliniği tümörün evresi ile ilişkili olup çok değişkendir. Hastalar en sık öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı ve/veya kemik ağrıları ile başvurur (41). Yapılan çalışmalarda, hastaların % 27'sinde primer tümörle ilgili semptomlar mevcutken, % 34'ünde metastaz düşündürülen iştahsızlık, kilo kaybı ve

yorgunluk gibi sistemik semptomlar, % 32'sinde metastaz alanına spesifik semptomlar olduğu bildirilmiştir. Asemptomatik olup tesadüfen radyolojik tanı alanların oranı sadece % 6'dır. 1227 hastayı kapsayan bir çalışmada sadece 154 hastanın (%13) tanı anında asemptomatik olduğu bildirilmiştir (42, 43). Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağ kalım % 18 iken primer tümöre ait semptomu olanlarda bu oran % 12'dir. Nonspesifik semptomları olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 6 iken metastaz bölgesi ile ilgili semptomu bulunanlarda 5 yıllık sağ kalım söz konusu değildir.

Tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak bulgular değişkenlik gösterir. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulursa ses kısıklığı, özefagusa yayılım veya bası olursa yutma güçlüğü gelişebilir. Tümör vena kava superioru invaze eder ya da bası yaparsa vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık KHAK'de, daha az SHK'da görülebilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak SHK'da görülmektedir. Tümör invazyonuna bağlı olarak kardiyomegali, aritmi, tamponat, hıçkırık ve diyafragma paralizi de görülebilir.

Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının % 15-50'sinde plevral efüzyon görülebilmektedir.

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlere olmaktadır. Genellikle osteolitik olmakla birlikte AK'da osteoblastik tipte kemik metastazları da görülebilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilir. Sürrenal tutulumu genellikle asemptomatiktir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi fokal nörolojik semptomlarla ortaya çıkabilir (44, 45).

Akciğer kanserlerinin %7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tümörün boyutundan bağımsız olup bir kısmında tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler, bir

kısımında ise tümör dokusuna cevaben normal dokulardan salınan maddeler sorumludur. Hiperkalsemi SHK'da, uygunsuz antidiüretik hormon

**Tablo-1:** WHO-2004'e göre akciğer kanserleri histolojik sınıflaması

<b>SKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOM</b>	<b>KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Papiller</li><li>• Berrak hücreli</li><li>• Küçük hücreli</li><li>• Bazaloid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kombine küçük hücreli karsinom</li></ul>

<b>ADENOKARSİNOM</b>	<b>BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenokarsinom, mikst subtip</li><li>• Asiner adenokarsinom</li><li>• Papiller adenokarsinom</li><li>• Bronkoalveoler karsinom</li><li>• Müsinöz</li><li>• Nonmüsinöz</li><li>• Mikst</li><li>• Müsin salgılayan solid adenokarsinomlar</li><li>• Fetal</li><li>• Kolloid</li><li>• Müsinöz kistadenokarsinom</li><li>• Taşlı yüzük hücreli</li><li>• Berrak hücreli</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>• Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom</li><li>• Bazaloid karsinom</li><li>• Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li><li>• Berrak hücreli karsinom</li><li>• Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</li></ul>

<b>ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM</b>	<b>SARKOMATOİD KARSİNOM</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pleomorfik karsinom</li><li>• İğ hücreli karsinom</li><li>• Dev hücreli karsinom</li><li>• Karsinosarkom</li><li>• Pulmoner blastom</li></ul>

<b>KARSİNOİD TÜMÖR</b>	<b>TÜKRÜK BEZİ TİPİNDEKİ KARSİNOMLAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipik karsinoid</li><li>• Atipik karsinoid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mukoepidermoid karsinom</li><li>• Adenoid kistik karsinom</li><li>• Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</li></ul>

salınımı, ektopik adrenokortikotropik hormon salınımı, nörolojik paeraneoplastik sendromlar, Eaton Lambert sendromu sıklıkla KHAK'de görülürken, çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati KHDAK'de görülmektedir. Nonbakteriyel trombotik endokardit ve gezici tromboflebit AK'larda görülebilir (41, 44).

## **5. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri**

### **5.1 Non-İnvaziv Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri**

#### **5.1.a Direkt Radyografi**

Direkt göğüs radyografisi akciğer kanseri tanısında kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir. Akciğer kanserlerinin çoğu bu yöntem ile tespit edilir. Mutlaka posteroanterior ve lateral görüntüler alınmalıdır. İleri evre kanserlerde lezyonlar net bir şekilde seçilebilirken, özellikle erken dönemde bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Erken dönem radyolojik bulgular direkt tümörün kendisi tarafından oluşturulur. En önemli erken bulgular; akciğer parankimi içerisinde izlenen homojen dansite artışı, tümör içerisinde düzensiz ve kalın duvarlı kavite, sınırları net ayırt edilemeyen dansite artışı, segmental konsolidasyon, hiler genişleme, lobar ya da segmental atelektazi, plevral efüzyon ve daha az sıklıkla mediastinal genişlemedir (46).

#### **5.1.b Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Akciğer grafisi ve toraks BT akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisini ayrıntılı olarak gösterebilmektedir. Ayrıca mediastinal lenf nodları (LN) değerlendirilmesinde de kullanılmakta olup sıklıkla bir LN'nun kısa aksının bir cm'nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (47). BT lokal invazyon ve uzanımın saptanmasında oldukça yararlıdır. 3 boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleriyle göğüs duvarı ve mediasten hakkında çok daha iyi bilgi sağlanır. Asemptomatik olguların % 3-10'unda metastatik hastalık olasılığı nedeniyle BT protokollerine sürrenal bezler de girmelidir (48).

Toraks BT'nin en önemli handikapı mediastinal LN'nin değerlendirilmesindeki yetersizliğidir. Gould ve ark.'larının (49) yaptığı meta-analizde mediastinal malign LN'larının tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %79 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda ortaya çıkan iki problem, mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının %40'nın aslında benign olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Suzuki ve ark.'ları (50) da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Nodal metastaz olup olmaması hastalığın evresini arttırabilir veya azaltabilir (51).

İntravenöz kontrast uygulaması çoğu hastada ek katkı sağlamamakla birlikte, damar invazyonu ve görüntüleme alanına sürrenal ve karaciğer dahil edilecekse olası metastatik lezyonların saptanabilmesi amacıyla tercih edilir. BT ile mediasten ve göğüs duvarı invazyonu, superior sulkus tümörlerinde brakial pleksus invazyonu gösterilebilir (47).

#### **5.1.c Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG iyonizan radyasyon içermeyen, her üç düzlemde de görüntü elde edebilen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Pancoast tümörleri ve iyotlu kontrast maddeye karşı allerjisi olanlarda akciğer kanserinin evrelemesinde primer modalite olabilir. Pancoast tümörlerinin rezektabilitesinde ve tümörün mediasten, göğüs duvarı ve diyafragmaya invazyonunun değerlendirilmesinde belirgin tanısal değere sahiptir (52). MRG'nin BT'den üstünlüğü daha yüksek doku rezolüsyonuna sahip olmasıdır. MRG'nin hiler-mediastinal LN görüntülemesinde ve primer lezyon boyutunun saptanmasında toraks BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. LN'ları ile damarsal yapı ayrımı BT'ye göre daha üstün olduğundan hiler ve aortikopulmoner bölgedeki LN'larını değerlendirmede daha kesin sonuçlar verebilmektedir (53).

#### **5.1.d Kemik Sintigrafisi**

Kemik metastazının varlığı tedavi protokolünü önemli ölçüde değiştireceğinden erken dönemde tespiti önemlidir. Difosfonat



bileşiklerinin (metilen difosfonat, hidroksi metilen difosfonat vb) Teknesyum 99-m ile işaretlenerek intravenöz yoldan hastaya verildikten 2-4 saat sonra tüm vücut görüntülerinin elde edildiği kemik sintigrafisi bu amaçla kullanılır. Dışardan verilen difosfonat bileşiklerinin hidroksiapatit kristallerindeki kalsiyum ile yer değiştirmesi sonucu kemik yapılar görüntülenir. Başta metastazlar olmak üzere osteoblastik aktivitenin arttığı tüm kemik patolojilerinde artmış difosfonat tutulumu saptanır. KHDAK, kemik metastazı yapan maligniteler arasında ilk sıralarda yer alır. Kemik sintigrafisi özgül olmamakla birlikte diğer görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı olması ve tek seferde tüm vücudu değerlendirebilmesi nedeniyle erken dönem kemik metastazı odağının saptanmasında oldukça değerli bir tanı aracıdır. Ancak, kemik sintigrafisi bulguları tek başına malign/benign ayırımı yapmak için yeterli değildir ve genellikle diğer görüntüleme yöntemleriyle veya histopatolojik olarak teyit edilmesi gerekir.

## **5.2 İnvaziv Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri**

### **5.2.a Bronkoskopi ve Bronkoskopik Biyopsi**

Bronkoskopi ile akciğer kanserlerinin tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Santral lezyonu olan 4507 hastayı değerlendiren bir meta-analizde tanı duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek başına tanısal duyarlılığı %74'tür. Lavaj ve fırçalamanın ise duyarlılığı %60'ın altındadır (54). Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşmekle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. TBİİA submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün dıştan bası durumlarında bronkoskopinin duyarlılığını arttırmaktadır (55).

### **5.2.b Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu (TTİİA)**

Periferik akciğer kanserlerinde TTİİA, ultrasonografi (US), floroskopi veya BT eşliğinde kullanılabilir. BT eşliğinde %92, floroskopi eşliğinde ise %88 ortalama %90 tanı duyarlılığı mevcuttur. Yanlış pozitiflik oranı çok düşük (% 1-2) olduğundan pozitifliği kanser tanısı için yüksek derecede

güvenilirdir (54). Pnömotoraks riski nedeniyle deneyimli bir radyolog yapılmalıdır.

### **5.2.c Mediastinoskopi ve Mediastinotomi**

Mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonu tanı koyma ve mediasten LN biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Bir çalışmaya göre tanısal duyarlılığı %95, özgüllüğü %100 bulunmuştur (56). Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur. Yalancı negatiflik paratrakeal alanda çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Mediastinoskopi ile ulaşılamayan lezyon ve LN'larında mediastinotomi ve video yardımcı torasik cerrahi (VATS) kullanılabilir. Akciğer kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak küçük boyutlu LN varlığında non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin (BT ve PET) yetersiz kalabileceği ve invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Sadece evre I periferal tümörlerde PET'te hipermetabolik mediastinal LN yoksa invaziv evrelemeye gerek olmayabileceği belirtilmektedir (57).

### **5.2.d Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS)**

Göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak değerlendirilebilmektedir. Aynı zamanda plevral metastazlarla birlikte, pulmoner metastazlar, göğüs duvarı invazyonu ve aynı taraf LN'larını da değerlendirebilen ve şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Böylece VATS ile preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu malign plevral efüzyondan şüphelenilen durumlarda da VATS kullanılabilir (58).

### **5.3 Akciğer Kanseri PET/BT**

PET'in radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel metabolik görüntüleme sağlamasıdır. Görüntüleme için uygun pozitron saçılımı yapan bir radyoizotopla işaretli, incelenecek metabolizmaya spesifik bir molekül, substrat ya da ilaçtan oluşan

radyofarmasötik kullanılır. Onkolojik çalışmalarda en sık Flor-18 işaretli glukoz analogu olan Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır.

FDG hücre içine endojen glukoz gibi glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile aktif transport yoluyla girer. Bu işlemde GLUT-1 başlıca rolü oynar (59). Hücre içine giren FDG sitoplazmada glukolitik yola girerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforillenir. Ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığı için glukolitik yolda ilerleyemez ve FDG-6-fosfat hücre içinde birikir. FDG-6-fosfat hücre içinde glukoz-6-fosfataz ile tekrar FDG'ye dönüştürülerek hücre dışına çıkabilir ve böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Glukozdan farklı olarak tubuler reabsorpsiyona uğramaz.

Normal dokularda açlık durumunda, insüline bağımlı glukoz transport mekanizmasına sahip dokularda yağ asidi veya keton cisimleri gibi alternatif enerji yolları kullanılır. Hipoksik dokular süreklilik arzeden artmış glukoz tüketimini karşılamak için enerji kaynağı olarak anaerobik glukolizi kullanır (60). Yeterli oksijen varlığında bile hızlı replike olan kanser hücrelerinde glukoliz ana metabolik yoldur (61). Bu durum ilk kez 1930 yılında Warburg (62) tarafından gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak genetik mutasyonlar sonucu membran glukoz transport reseptörlerinin ve glukolitik enzimlerin artmış ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (63). Kanser hücrelerinde glukolitik yolun ve buna bağlı olarak hücre içine glukoz transportunun artış derecesi, tümörün 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 dokularında normal dokulara göre artmış tutulum odakları saptanır. Saptanan bu odakların malignite açısından değerlendirilmesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerin görsel olarak değerlendirilmesi ve görüntülerden hesaplanan, normalize edilmiş hedef/zemin aktivite oranını yansıtan ve yarı niceliksel bir değer olan  $SUV_{max}$  ile birlikte elde edilen görüntülerin niteliğinin görsel olarak yorumlanması ile yapılır.  $SUV_{max}$

FDG'ye ait standart tutulum değerinin İngilizce karşılığı olan "Standard Uptake Value" ifadesinin kısaltılmış halidir.  $SUV_{max}$  PET veya PET/BT cihazlarının içerdęi yazılım tarafından aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$SUV_{max} = C / (ID / w)$$

Bu formülde **C**: seçilen ilgi alanında Bq/ml ya da mCi/ml cinsinden FDG konsantrasyonunu, **ID**: Bq ya da mCi cinsinden hastaya enjekte edilen toplam FDG dozunu ve **w**: hastanın kg cinsinden ağırlığını ifade etmektedir. Genelde  $SUV_{max}$  değeri 2,5'tan büyükse, kesinlik taşıyamamakla birlikte malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir. Çeşitli çalışmalar  $SUV_{max}$  değerinin malignite potansiyeli ve prognozu tahmin etmede bağımsız bir öngörü aracı olduğunu ve kullanıcılar arası değişkenliğinin diğer yöntemlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (64-66).

PET akciğer kanseri evrelemesinde ve soliter pulmoner nodüllerin (SPN) değerlendirilmesinde 1998 yılında ABD'de klinik kullanım onayı almıştır. Aynı yıl PET tarayıcı BT ile birleştirilmiş, yapılan çalışmalarda alınan başarılı sonuçlardan sonra kombine PET/BT cihazları 2001 yılından itibaren ticari olarak üreilmeye başlamıştır. Böylece vücudun kafa tabanı ile uyluk proksimali arasında kalan kesimi 15-25 dakika gibi kısa süre içerisinde tek seferde ve aynı şartlar altında PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı elde edilebilmekte ve bunların kombine edilmiş görüntüleri (füzyon görüntüleri) bilgisayar yardımıyla kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Yapılan çalışmaların ışığında günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak araştırılması, myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmaları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (67, 68).

KHDAK'nin birçok histopatolojik tipinde ve KHAK'de artmış FDG tutulumu mevcuttur. Müsinöz AK'da ve BAK'da nispeten düşük GLUT-1 ekspresyonu, düşük metabolik aktivite düzeyi veya düşük malign hücre yoğunluğu ile ilişkili olarak FDG tutulumu normal düzeylerde bulunabilir (59, 69). Akciğer kanserinin evreleme ve yeniden evrelemesinde PET'in

yararlılığı konusunda genellikle KHDAK'lerini konu alan birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu; 1. SPN ayırıcı tanısında, 2. TNM evrelemesinde, 3. Radyoterapi planlamasında, 4. Tedavi sonrası yat değerlendirmede ve 5. Yeniden evrelemede ve porgnoz tahmininde PET'in konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğunu belirtmektedir (70, 71). KHAK'de PET'in yararlılığı konusunda ise daha az sayıda çalışma yapılmış olup, bilinmeyen ekstratorasik metastazların saptanmasında ve tedavi sonrası yeniden evrelemede PET'in yüksek doğruluk ve özgüllük oranları bildirilmektedir (72-74), PET/BT'nin akciğer kanserinde başlıca endikasyonları Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** Akciğer kanserinde PET/BT endikasyonları

- 
- Soliter pulmoner nodüllerin metabolik karakterizasyonu
  - TNM evrelemesi
  - Tedavi yanıtı değerlendirilmesi
  - Rekürrens tespiti ve yeniden evreleme
  - Sınırlı evredeki KHAK'de ekstratorasik metastaz araştırılması
  - Radasyon tedavisi planlama
  - Malign plevral hastalık tanısı
- 

## 6. Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserlerinin evrelemesinde TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. "International Association for the Study of Lung Cancer" (IASLC) Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin 7. TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Toracic Oncology'de 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarında düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcısında bir

değişiklik yapılmamıştır. T, N ve M yeni sınıflandırması aşağıda belirtilmiştir (75).

**T (Primer tümör):**

- Tx primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

- T0 primer tümör kanıtı yok.

- Tis karsinoma in situ.

- T1 en büyük çapı  $\leq 3$  cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşda invazyon yok. Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır).

- T1a tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm

- T1b tümörün en büyük çapı  $> 2$  cm ancak  $\leq 3$  cm

- T2 tümörün en büyük çapı  $> 3$  cm ancak  $\leq 7$  cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

• Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık  $\geq 2$  cm

• Visseral plevra invazyonu.

• Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstruktif pnömoniye neden olması.

- T2a tümörün en büyük çapı  $> 3$  cm ancak  $\leq 5$  cm

- T2b tümörün en büyük çapı  $> 5$  cm ancak  $\leq 7$  cm

- T3 tümörün en büyük çapı  $> 7$  cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan, atelektazi veya obstruktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).

- T4 tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren larengeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

**N (Bölgesel lenf bezleri):**

- Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

- N0 bölgesel lenf bezi metastazı yok.

- N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

- N2 aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

- N3 karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

**M (Uzak metastaz):**

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

- M0 uzak metastaz yok.

- M1 uzak metastaz var.

- M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör (Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir).

- M1b uzak metastaz.

IASLC'ın önerdiği TNM evrelemesine göre akciğer kanseri evreleri ve T, N, M tanımlayıcıları Tablo-3'te verilmiştir.

Çoğu akciğer kanseri ilk olarak, hastanın tıbbi yardım başvurusunda çekilen direkt akciğer grafisi ile fark edilir. BT, akciğer kanserinin TNM evrelemede ilk ve en çok başvurulan standart görüntüleme yöntemidir.

**Tablo-3:** IASLC tarafından önerilen akciğer kanseri evreleme sistemi.

<b>Gizli karsinom</b>	<b>Tx N0 M0</b>
<b>Evre 0</b>	Tis N0 M0
<b>Evre IA</b>	T1a N0 M0 T1b N0 M0
<b>Evre IB</b>	T2a N0 M0
<b>Evre IIA</b>	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
<b>Evre IIB</b>	T2b N1 M0 T3 N0 M0
<b>Evre IIIA</b>	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
<b>Evre IIIB</b>	T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T Herhangi bir N M1a Herhangi bir T Herhangi bir N M1b

Histopatolojik olarak tanısı konmuş ve BT ile yaygın uzak metastaz saptanan hastalarda başka evreleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek kalmayabilir. BT, akciğer kanserinde primer tümör evrelemesinde lezyon boyutu ve lokalizasyonunu doğru şekilde tespit eder. Ancak benzer atenüasyon değerleri nedeniyle atelektazik akciğer dokusunda malign kitle lezyonu ayırt edilemez. İntravenöz kontrast uygulaması damar invazyonunu değerlendirmek ve görüntüleme alanına karaciğer dahil



edilecekse olası metastatik lezyonların saptanabilmesi için tercih edilir (47).

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 (76). 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. SPN'de lezyon boyutu ile malignite potansiyeli doğru orantılıdır. Yine de çoğu SPN'ün BT ile malign-benign ayrımı yapılamaz. Henschke ve ark.'ları (77) 1 cm'den küçük SPN'lerin %8'inin malign olduğunu göstermiştir. SPN'lerde lezyon yerleşimi ya da küçük boyutlar nedeniyle histopatolojik verifikasyon yapılamayabilir (78). Radyolojik olarak önemi belirlenemeyen ve patolojik örnekleme alınamayan nodüllerde genel yaklaşım, 3, 6 ve 12 aylık takip BT görüntülemeleri ile boyut değişiminin değerlendirilmesidir (76).

Klinikte T1 ve T2 tümörler arasında tedavi seçimi açısından belirgin fark bulunmaması nedeniyle T evrelemede temel sorun invazyonun değerlendirmesidir. Kemik destrüksiyonu veya erozyonu, belirgin mediasten invazyonu gibi aşık bulguların bulunmadığı olgularda BT'nin tanı değeri sınırlıdır. Bu durumda mediastinal yağ planlarının izlenmemesi, plevral kalınlaşma ve geniş tümör-göğüs duvarı açısı bulguları invazyon lehine değerlendirilir, ancak güvenilir bulunmamaktadır (79, 80). Göğüs duvarı ve mediasten invazyonunun daha doğru değerlendirilmesi için BT'nin belirsiz kaldığı durumlarda MRG yararlı olabilir (81, 82). Malign plevral effüzyon tanısında da BT spesifik bulgular vermez, oysa plevral effüzyon akciğer kanserinde nadir olmayan bir bulgudur (83). Yüksek çözünürlük ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeniyle MR, T evrelemede (özellikle süperior sulkus tümörleri gibi bazı özel durumlarda) diğer yöntemlere üstünlük sağlar.

BT ve MR gibi mükemmel morfolojik detay verebilen görüntüleme yöntemleri T evrelemede vazgeçilemeyecek araçlardır. Tek başına PET, morfolojik detayı iyi gösteremediğinden T evrelemede primer yöntem olamaz. Ancak yine de PET, BT'de farkedilmesi zor olan santral tümörler ve atelektazik zeminlere gizlenmiş olan tümöral odakları ortaya koyarak T evrelemede rol oynayabilir. Ayrıca aynı anda morfolojik ve biyolojik verileri ortaya koyan entegre PET/BT sistemleri ile T evrelemede daha yüksek doğruluk değerleri elde edilmektedir (84). Ayrıca PET/BT evrelemede önemli olan, akciğerde saptanabilen satellit veya metastatik nodüllerde malign tutulumu belirlemede ve malign plevral efüzyonu saptamada oldukça faydalıdır (85). Direkt akciğer grafisi ve BT'de malignite açısından belirsiz olan nodüllerin patolojik yapısını tahmin etmede PET/BT %91-97 arasında hassasiyet ve %78-88 arasında özgüllüğe sahiptir (86, 87). Genelde  $SUV_{max}$  değeri 2,5'tan büyükse malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir; fakat bu limit değeri kesinlik taşımaz PET/BT'den elde edilen  $SUV_{max}$  değeri 2,5'tan az olsa bile malign gelme ihtimalinin %24 olduğu Cerfolio ve ark.'ları (88) tarafından gösterilmiştir. Bu durum hastanın klinik senaryosu ve lezyonun BT karakteristiğinin PET bulgularından sıklıkla baskın çıkabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu yüzde oranı  $SUV_{max}$  değeri 2,6-4,0 arası olduğunda %80'e,  $SUV_{max}$  değeri 4,1 ve daha büyük olduğu durumlarda %96'ya kadar çıkmaktadır. Mediastinal LN'ları  $SUV_{max}$  değerlerinde de benzer bir ilişki bulunmuştur. Mediastinal N2 LN'nun  $SUV_{max}$  değeri 5,3'ten büyükse bunun malign olması daha muhtemeldir (89). Prospektif olarak yapılan çalışmalarda, PET ve BT'nin ayrı ayrı görsel korelasyonlarına oranla, PET/BT hastaların %41'inde fazladan bilgi sağlamıştır (84, 90). Benzer şekilde, tüm hastaların biyopsi ile histopatolojik olarak verifiye edildiği prospektif başka bir çalışmada KHDAK'lı hastalarda T, N, M evrelerinin doğruluğunda PET/BT'nin, PET'e göre daha üstün olduğu saptanmıştır (88). Özellikle çalışmanın BT komponenti yüksek dozda, iv kontrast verilerek ve soluk tutturularak yapıldığında T evrelemedeki PET/BT'nin doğruluğu en azından diagnostik toraks BT'ye eşdeğer düzeye gelmektedir (84, 91-93). Ancak, günümüzde

çoğu merkezde PET/BT çalışmasının BT komponenti genellikle düşük dozda, hastaya soluk tutturulmadan ve çoğunlukla iv kontrast verilmeden yapıldığı için T evrelemede PET/BT genellikle diagnostik toraks BT çalışmasının yerini dolduramaz. Yine de primer tümörü atelektaziden daha iyi ayırdığı, atelektazik zeminlere gizlenmiş diğer satellit tümöral odakları gösterebildiği ve plevra metastazlarını veya malign plevral efüzyonları ortaya koyabildiği için PET/BT uygulanan BT protokolünden bağımsız olarak birçok durumda T evrelemeye katkı sağlayabilmektedir (92, 93).

Mediastinal LN evrelemesinde BT ile benign ve malign ayırımını yapmada 1 cm kritik sınırdır (47). Görüntüleme yöntemi olarak sadece toraks BT kullanıldığında T1 tümör, yassı hücreli karsinom hücre tipi ve BT'de 1 cm'den küçük LN haricindeki hastalara invaziv mediastinal evreleme önerilmiştir (94). Bazı lenf bezleri benign bir olaydan dolayı büyümüş olabilir ya da boyutu küçük olduğu halde lenf bezlerinde tümör infiltrasyonu olabilir. PET'in nodal evrelemede BT'den daha etkin olduğunu bildiren birçok çalışma yapılmıştır. 14 çalışma ve 2226 hastayı içeren bir meta analizde PET'in duyarlılığı % 91, özgüllüğü %77 bulunurken, BT'nin duyarlılığı % 79, özgüllüğü %60 bulunmuştur (95). 39 çalışmayı içeren başka bir meta analizde de benzer sonuçlar bulunmuştur (49).

Günümüzde pek çok merkezde PET veya PET/BT akciğer kanserli hastaların ilk değerlendirmesinde kullanılmakta ve cerrahiden yarar görecektir hastalar belirlenmektedir (91). Genel olarak BT negatif olsa bile PET'i pozitif olan hastalara invaziv evreleme yapılır. PET/BT'de mediastinal lenf bezinde tutulum olmayan periferik tümörlü evre 1 hastalara invaziv evrelemenin gerekli olmadığı kabul görmüştür (96, 97). Ancak, santral tümör varlığı, PET/BT'de N1 hastalık, primer tümörde düşük FDG tutulumu ve BT'de 16 mm'den büyük LN varlığında invaziv evreleme önerilmektedir (94).

N evrelemede konvansiyonel BT'ye oranla daha iyi sonuçlar vermesine rağmen, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması (%13-44) nedeniyle PET/BT'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri (PPD) yeterli etkinliğe ulaşmamaktadır (98-102). PET/BT'de mediastinal lenfatik

istasyonlarda tespit edilen lenf nodu pozitifliklerinin invaziv evreleme ile doğrulanması gerekmektedir. Yine de tüm istasyonları ortaya koyan PET/BT invaziv evrelemeye rehberlik etme açısından önem taşımaktadır. Ayrıca PET/BT konvansiyonel yaklaşımda gözden kaçabilen, ancak N evrelemeyi etkileyen supraklaviküler LN metastazlarını da başarıyla ortaya koyar. Diğer yandan PET/BT santral yerleşimli tümörlerde kitlenin çok yakınındaki LN'nu ayırt edemediği veya mikroskopik metastatik LN'larını gözden kaçırdığı için N evrelemede %5-13 oranında yalancı negatiflik değerleri rapor edilmektedir. Bu nedenle PET/BT'nin duyarlılık ve negatif prediktif değer (NPD) değerleri bazı serilerde invaziv evrelemeyi ekarte edecek düzeyde yetkin bulunmamıştır (52, 103). Son dönemde yapılan bir meta analizde BT'de mediastende 16 mm'den büyük lenf nodu olan, ancak PET'i negatif olan hastalarda test sonrası N2 bulunma olasılığı %21 bulunmuştur (104) .

M evrelemede bir seferde tüm vücudu görüntüleyebilen ve yüksek lezyon kontrastı veren PET/BT beyin hariç akciğer kanserlerinin toraks dışı metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir ve tümörün evresine bağlı olarak konvansiyonel yöntemlere PET veya PET/BT eklendiği zaman %5-40 oranında uzak metastaz tespit edildiği bildirilmiştir (105-107). PET/BT'nin uzak metastaz saptamadaki başarısını değerlendiren bir metaanalizde FDG PET'in duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur (108). En sıklıkla kemik iliği, kemik ve adrenal metastazları tespit edilmektedir. Entegre PET/BT sistemlerinde şüpheli bazı metastazların konfirme edilmesi veya PET negatif metastazların (özellikle akciğer parankim) görülebilmesi mümkün olmakta ve tanısal doğruluk artmaktadır (88). Kemik metastazlarının gösterilmesinde PET/BT daha yüksek tanısal doğruluk sağlayarak kemik sintigrafisinin yerini almıştır (109-111). Adrenal metastazların gösterilmesinde PET/BT'nin doğruluğu yüksektir (112). Karaciğer metastazlarının gösterilmesinde PET en az BT kadar etkin bulunmuştur (113). Beyinde ise gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET yaklaşık %60 duyarlılık vererek metastazları göstermede yetersiz kalmaktadır (113, 114). Konvansiyonel evrelemeye

PET eklendiğinde yaklaşık olarak 1/3 hastada evrelemenin değiştiği ve bunların da önemli bir kısmında hastaya tedavi yaklaşımının değiştiği ortaya konmuştur (115, 116). Prospektif randomize bir çalışmada rezektabl olduğu düşünülen 188 hastada gereksiz torakotomi oranları karşılaştırılmış ve sadece konvansiyonel evreleme yapıldığında gereksiz torakotomi oranı %41 bulunurken, evrelemeye PET eklendiğinde bu oranın %21'e düştüğü ortaya konmuştur (117).

2010 yılında Antakya'da gerçekleştirilen Akciğer Kanseri Konsensusu'nda (118) KHDAK'nin evrelemesinde PET/BT'nin önemi yeniden vurgulanmıştır. Konsensus sonuçlarına göre KHDAK evrelemesinde PET/BT'nin rolü hakkında bazı öneriler sunulmuştur:

- Küratif tedavi planlanan KHDAK tanısı almış tüm hastalarda evreleme amaçlı PET/BT yapılması önerilir.
- Atelektazi yapmış santral yerleşimli tümörlerde veya plevral kalınlaşma ya da efüzyon bulunması durumunda PET/BT, T evrelemeye katkı sağlayabilir.
- PET/BT'de tespit edilen mediasten pozitiflikleri invaziv evreleme ile doğrulanmalıdır.
- Santral yerleşim, FDG afinitesi düşük primer tümör, peribronşial lenf nodu tutulumu (N1 hastalık) varlığı ve bariz hiperglisemi (> 180 mg/dl) gibi PET'te yanlış negatifliklere yol açan faktörlerin herhangi birinin varolması durumunda PET/BT sonucuna bakılmaksızın invaziv evreleme yapılmalıdır.
- Toraks BT'de veya PET/BT'nin BT komponentinde mediastende 1 cm'den büyük lenf nodu olması durumunda PET N0 olsa bile invaziv evreleme yapılmalıdır.
- PET/BT'de özellikle soliter uzak metastaz bulunması durumunda olası yalancı pozitifliklerden kaçınmak için MR veya BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri ve/veya biyopsi ile doğrulama yapılmalıdır.
- PET/BT bulguları metastaz için karakteristik ise (multipl metastazlar, eşlik eden tipik BT bulguları vb. gibi) histopatolojik doğrulama yapılmayabilir.

## 7. KHDAK'de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

Akciğer kanseri tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına ya da kombine olarak kullanılır. KHDAK'de en iyi tedavi seçeneği küratif cerrahidir. Ancak bu seçenek sadece evre I, II ve bazı evre III vakalarında uygulanabilir. Ayrıca, KHDAK'li hastaların yalnızca %30'una erken evrede tanı konmuştur ya da rezeke edilebilir durumdadır (119, 120). Sitotoksik KT, KHDAK tedavisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Operabil erken evre hastalıkta adjuvan KT uygulanması kür şansını yükseltir. İnoperabil İleri evre KHDAK'lerinin temel tedavi prensibi maliyet etkin bir KT rejimi veya kemoradyoterapi kombinasyonudur (3, 4, 121, 122). İleri evre KHDAK'te platin bazlı KT rejimleri kullanılır. Sisplatinli rejimler tercih edilmekle beraber karboplatinli rejimlerde alternatifir (123,124). Evre IV akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler de kullanılabilir (125-127). 2009'da güncellenen American Society of Clinical Oncology rehberinde evre IV KHDAK için tedavi önerileri aşağıdadır (128).

- Birinci basamak tedavide, performans statüsü 0 veya 1 olan hastalarda platin bazlı ikili sitotoksik rejim önerilir. Genel durumu platin almaya uygun olmayan hastalarda platin dışı ikili rejimler uygulanabilir. Platin ile beraber 3. kuşak sitotoksik ajan (doksetel, gemesitabin, irinotekan, paklitaksel, pemetreksed ve vinorelbin) kullanımının karboplatinli rejimlere oranla cevap oranı ve genel sağkalım oranı açısından üstün bulunmuştur.
- Performans statüsü 2 olan hastalarda tek sitotoksik ajanlı tedaviler önerilir.
- Hastalık progresyonunda veya 4 kürün sonunda cevapsız olan hastalarda birinci basamak tedavi sonlandırılır. Cevap verenlerde ikili sitotoksik tedavi 6 kürün sonunda durdurulur. Cevap verenlerde veya stabil hastalık varlığında herhangi bir ajanla progresyona kadar devam edilmesine ait kanıt mevcut değildir.

- EGFR mutasyonu olduğu bilinen hastalarda birinci basamakta oral tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib önerilebilir. EGFR mutasyonu olmayan veya bilinmeyen hastalarda sitotoksik tedavi tercih edilir.
- Klinik özellikleri uygun olan hastalarda paklitaksel ve karboplatinle kombine bevasizumab kullanılabilir. Cevaplı hastalarda progresyona kadar bevasizumaba devam edilebilir.
- Setüksimab, immunohistokimya ile EGFR-pozitif tümörü olan hastalarda sisplatin-vinorelbin ile birlikte kullanılabilir. Cevaplı hastalarda setüksimaba progresyona kadar devam edilebilir.
- İkinci basamak tedavide kullanıma uygun olan tedavi seçenekleri tek ajan olarak, dosetaksel, erlotinib, gefitinib veya pemetreksed'tir. Genel sağkalım açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmamıştır.
- Erlotinib, daha önce gefitinib ve erlotinib kullanmayanlarda, EGFR durumuna bakılmaksızın 3. Basamakta, performans statüsü 3 ve üstü olan hastalarda tercih edilebilir. Üçüncü basamakta sitotoksik tedavi kullanımına ait yeterli veri mevcut değildir.
- Kemoterapi seçimine yönelik moleküler biyobelirteçlerin rutin kullanımına ait veri yeterli değildir.

Birçok kanserde yapılan çalışmalarda kemoterapi veya radyoterapi sonrası tümörün kullandığı glukozdaki düşüşün PET ile görüntülenmesi, histopatolojik regresyon ve hastalığın gidişatı ile uyumlu bulunmuştur. Tedaviden kısa bir süre sonra glukoz metabolizmasındaki değişiklik tedaviye cevabı öngörebilir (129-133). PET bulgusu pozitiften negatife dönen hastalarda, pozitif kalanlara göre genellikle daha fazla patolojik tam yanıt, daha uzun hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süreleri gözlenir. Tedaviye cevabın değerlendirmesinde, FDG tutulumundaki azalma oranının hangi eşik değere göre değerlendirileceği belli değildir. Bu eşik değer hastalığa bağlı olarak değişebilir.

KHDAK'li hastaların 1/3'ünde, KT başlangıcı sonrası tümör progresyonu olabilir (134, 135). Bu durumu olduğunca erken fark etmek, tedavinin durdurulması ve alternatif bir tedavi uygulaması açısından önemlidir (134). Böylece hastalar haftalarca süren gereksiz toksik

tedavilerden korunmuş olur. Toksikite dışında gereksiz maliyet artışları da önlenmiş olacaktır (9). Tedavi yanıtını belirlemek için, sıklıkla tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutunun seri imaj ölçümleri, WHO ya da Katı Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri (RECIST) kullanılır (136, 137). BT gibi morfolojik değişiklikler ile değerlendirme yapılan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sunduğu veriler, patolojik yanıt ve tümör canlılığını yansıtmayabilir. Ayrıca yeni KT rejimlerinin birçoğunda anti tümör etkiler sitostatik ve sitotoksik ajanlardan farklı olarak tümör boyutunda regresyona yol açmazlar. PET, FDG tutulumunun proliferatif aktiviteye ve ayrıca canlı tümör hücre sayısına bağlı olması ile KT'nin etkinliğini erken ve doğru olarak belirleyebilir (12, 134).

PET ile tedavi cevabının değerlendirmesinde çok sayıda yöntem tartışılmıştır.  $SUV_{max}$  bunlar arasında en çok kullanılan, daha karmaşık analitik yaklaşımlarla da uyum gösteren yöntem olarak görülmektedir (10,138-140). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) PET çalışma grubu, metabolik cevabın raporlanması ve değerlendirmesinde tekrarlanan PET ölçümlerinin kullanımı ve uygulanması hakkında bir rehber geliştirmiştir. EORTC önerileri; hastanın hazırlığı, PET tarama zamanlaması, FDG tutulumu ölçme yöntemleri ve tümör yanıtı tanımlarını içerir (12). Buna göre tümörün metabolik yanıtı 4 grupta sınıflanmıştır:

- **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 yazarlara göre bu değer %20 olmalıdır.) (9).
- **Stabil metabolik 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.

FDG tutulumu ve SUV, plazma glikoz ve insülin seviyesi, FDG enjeksiyonu ile görüntünün elde edilmesi arasında geçen zaman, tedavi sırasında vücut ağırlığındaki anlamlı değişimler gibi birçok faktöre bağlıdır. Ayrıca, çekim ve rekonstrüksiyon protokollerine, ilgili bölge analizine ve PET tarayıcı ve veri analiz yazılımı arasındaki farklılıklar gibi konulara da bağlıdır. Bu sebeple, FDG PET tedavi yanıtını belirlemek için kullanıldığında, her hasta için ilk çekimde kullanılan tarayıcı, görüntü rekonstrüksiyonu ve veri analiz koşulları kullanılmalıdır (141, 142).

Mayıs 2009'da Richard L. Wahl ve ark.'ları (143) RECIST'i referans olarak metabolik yanıtın değerlendirilmesi ile ilgili olarak "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST) kriterlerini yayınlamışlardır. EORTC önerilerine benzerlik gösteren PERCIST kriterlerine göre:

- **Tam metabolik yanıt:** Tüm metabolik aktivitenin görsel olarak kaybolmasıdır.
- **Kısmi metabolik yanıt:** Tedavi öncesi en yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde tedavi sonrası %30 azalma olması.
- **Progresif metabolik hastalık:** En yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde % 30'dan fazla artış veya yeni lezyon gelişimi.
- **Stabil metabolik hastalık:** Tam metabolik yanıt, kısmi metabolik yanıt ve progresif metabolik hastalık kapsamına girmeyen diğer durumları kapsar.

### 7.1 Evre I ve II KHDAK'de Tedavi ve PET/BT

Evre I ve II KHDAK'li hastalarda tedavinin temelini küratif cerrahi rezeksiyon oluşturur. Bu hasta grubunda adjuvan KT uygulanmamış ise yaklaşık %50'sinde nüks gelişir. Söz konusu nükslerin çoğu uzak metastaz olarak ortaya çıkar (141, 144). Birçok çalışma (145-147) tedavi öncesi yapılan PET çalışmasında farklı eşik SUV değerleri saptamalarıyla birlikte kendi içlerinde yüksek SUV gösteren grupların adjuvan KT'den daha az yarar gördüğü, daha çok nüks tespit edildiği ve hastalısız sağ kalım sürelerinin anlamlı derecede farklı olduğunu göstermiştir.

## 7.2 Lokal İleri Evre (IIIA) KHDAAK'de Tedavi ve PET/BT

Lokal ileri KHDAAK'li hastalarda (özellikle mediastinokopik olarak N2 saptanan evre IIIA) küratif cerrahi ile 5 yıllık sağkalım %10'nun altında olup, bu oran yüz güldürücü değildir. Tedaviye platin bazlı KT eklendiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (148, 149). Bunun için KT sonrası patolojik yanıt görmek için yeniden mediastinoskopik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Ancak evreleme amaçlı mediastinoskopi ve başlangıç KT sonrası gelişen fibrotik dokular ve yapışıklıklar teknik zorluklara neden olmaktadır. Bu durumda PET veya PET/BT ile yapılan yeniden mediastinal değerlendirmenin BT'den daha üstün ve umut verici olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (14, 150). Birçok çalışmada (13, 14, 150-155) PET ile belirlenen metabolik yanıtın patolojik yanıt ile bağlantılı olduğu ve sağkalımı doğru öngördüğü saptanmıştır. Vansteenkiste ve ark.'ları (13) tarafından yapılan bir çalışmada, KHDAAK'li 15 hastada başlangıç tedavi öncesi ve sonrası PET uygulaması yapılmış, primer tümör ya da mediastinal FDG tutulumunun en az %50 oranında azalmasının, standart WHO kriterlerine göre yapılan BT yerine uzun dönem sağkalım tahmini için PET'in daha kullanışlı olacağına karar verilmiştir. Eschmann ve ark.'ları (15) tarafından yapılan prospektif çalışmada evre IIIA (patolojik N2) KHDAAK'li 65 hasta başlangıç KT öncesi ve sonrasında PET taraması yapılmıştır. İlk PET taraması ile başlangıç KT sonrası uygulanan PET arasındaki FDG tutulum farkının, uzun dönem sağ kalım için yüksek öngörü değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Başlangıç KT sonrası SUV değerinde görülen %60'lık azalma, 5 yıllık genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi. SUV değerinde %25'in altında azalma görülen hastaların %5'inden daha azında 5 yıllık sağkalım görüldü. Cerfolio ve ark.'ları (156) tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi olarak çıkarılabilir tümörlerde SUV değerindeki değişim ile canlı olmayan tümör hücresi yüzdesi arasındaki ilişki incelendi ve doğrusal yakın bir ilişki bulundu. PET ile saptanan metabolik yanıt patoloji ile, BT'deki tümör boyutu değişiminden daha iyi korelasyon sağlamıştır. Cerfolio ve arkadaşları (157) tarafından yapılan başka bir çalışmada, biyopsi ile evre

IIIA patolojik N2 olarak evrelendirilmiş 93 KHDAK'li hasta prospektif olarak incelenmiş, yeniden evreleme medityastinoskopi, PET/BT ve BT ile ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Yeniden evreleme, başlangıç KT'sinden 4-12 hafta sonra yapılmıştır. Kemoterapi sonrası değerlendirilmede, PET/BT, BT'den daha iyi tanısal performans sağlamıştır. Çalışma sonunda, primer tümör  $SUV_{max}$ 'da, % 75 ya da daha fazla azalmanın tam patolojik yanıt ihtimaline işaret ettiğini belirtmişlerdir. N2 LN'da  $SUV_{max}$ 'da %50 ya da daha fazla azalma, LN'larında rezidüel metastatik hastalık olmadığı anlamına gelmektedir. Diğer araştırmacılar (149, 158, 159) da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sağkalımı öngörme ve patolojik yanıtı tahmin etme konusunda PET/BT'nin ayrı ayrı PET ve BT'den daha üstün ve tekrarlanan mediastinoskopiye yakın oranda başarılı olduğunu yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuşlardır.

### **7.3 İleri Evre (IIIB ve IV) KHDAK'de Tedavi ve PET/BT**

Evre IIIB ve IV tanılı ileri evre KHDAK'li hastalarda tedavi yanıtının erken tahmini oldukça önemlidir. Çünkü hastaların %30'unda ilk kür KT sırasında tümörde progresyon görülür. Bu, hastaların önemli bir kısmının haftalar boyunca toksik tedaviye maruz kalması demektir (119). İleri evre hastalar için ikinci basamak tedaviler ve yeni hedefe yönelik tedavilerin gelişim ve kullanılabilirliği, güvenilir tedavi yanıt görüntüleme yöntemlerinin kullanımını daha da gerekli kılmaktadır (119). Ancak, FDG PET'in bu yönde kullanımı ile ilgili uygun olarak yapılan çok az sayıdaki çalışmalardan biri olan, Weber ve ark.'larının (9) çalışmasında ileri evre KHDAK'li (evre IIIB ve IV) 57 hastaya platin bazlı 1 kür KT öncesi ve sonrası PET taraması uygulanmıştır. Bir kür KT sonrası %20 azalan SUV değeri, uzun süreli progresyon (163 güne karşı 54 gün) ve uzun median genel sağkalım ( 252 güne karşı 151 gün) ile bağlantılıdır. Bir yıllık genel sağ kalım, metabolik yanıt alınan hastalarda, alınamayanlara göre anlamlı fazladır (%44'e karşı %10). Bu sonuçlar, metabolik aktivitede ilk kür KT sonrası azalmanın uygulanan tedavi sonucunu öngörebileceğini işaret eder (9, 119). Ayrıca, bu durum PET'in, KT uygulamasının her hasta için, hastaya uygun hale getirilmesinde kullanımını önerir. Böylece, KT

rejimleri; daha faydalı sonuçlar elde etmek ve morbititeyi azaltmak için erkenden değiştirilebilir. Bir diğer çalışmada, Dimitrakopoulou-Strauss ve ark.'ları (10), 42 metastatik lezyonu olan ve palyatif KT uygulanan ileri evre KHDAK'li 14 hasta ile yaptıkları çalışmada dinamik PET'i incelemişlerdir. Sağkalım verileri PET sonuçları için referans olarak kullanıldı. PET başlangıç KT'den önce ve 15-21 gün sonra yapıldı. SUV ve dinamik parametreler hesaplandı. Sağkalımın daha uzun ya da kısa olması düşünülerek iki gruba ayrılan hastalar için median sağkalım 193 gün bulundu. SUV kombinasyonu ve diğer parametreler, sağkalım tabanlı sınıflandırma ve tahmini sağkalım ile ilişkilendirildi (10). Çalışmacılar, FDG tutulumunun tam kinetik analizinin, kısa ya da uzun dönem sağkalım sınıflandırması ve palyatif KT'den faydalanan hastaları tanımlamak için yardımcı olacağını bildirdiler (10). Lee ve arkadaşları (160), evre IIIB-IV olan 31 KHDAK'li hastada anatomik kriterler ile metabolik kriterleri karşılaştırmıştır. Hastalar KT öncesi ve bir kür KT sonrası değerlendirilmiş, erken metabolik değerlendirme ile progresif hastalığın, öngörülebileceğini böylece etkin olmayan sistemik tedavilerin konvansiyonel radyografik incelemelere göre daha erken durdurulabileceği sonucuna varılmıştır. Nahmias ve ark.'larının (161) ileri evre KHDAK'li 16 hasta ile yaptıkları çalışmada ise KT sonrası, 7 hafta boyunca, haftalık PET görüntülemesiyle SUV ölçümleri yapılmıştır. Birinci ve üçüncü haftada 0.5'lik SUV azalmasının tedaviye cevabı ve sağkalımı öngördüğünü ortaya koymuşlardır.

İleri evre KHDAK'lerinin erken dönemde KT'ye verdiği yanıtı araştıran yurtdışı çalışmalar olmakla birlikte yapılan çalışmaların az sayıda hasta ile yapılmış olması, konu ile ilgili bir fikir birliğine varılmamış olması ve ülkemizde konuyla ilgili yeterli çalışma yapılmamış olması nedeniyle bu araştırmada Ocak 2008-Haziran 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tedavi planlanmak üzere tedavi öncesi ve 1., 2. veya 3. kür KT sonrası erken tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla rutin PET/BT çekilen ileri evre KHDAK'li hastalarda erken dönem tedavi yanıtının FDG PET/BT ile

belirlenmesi ve PET/BT'nin tedavi yönetimine katkısının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Hastalar ve Özellikleri

Retrospektif özellikteki bu çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer tıp Anabilim Dalı'nda KT öncesi tanı ve/veya evreleme amaçlı PET/BT (bazal PET/BT) çalışmasından 1 ay öncesi ile 1 ay sonrasındaki zaman dilimi içerisinde histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış, uygulanan KT'nin 1., 2. veya 3. küründen sonra tedavi etkinliğini değerlendirme amaçlı rutin olarak PET/BT (ara PET/BT) görüntülemesi yapılmış olan, özgeçmişinde KT, radyoterapi (RT) veya onkolojik cerrahi öyküsü olmayan, 88'i erkek 6'sı kadın, tamamı inoperabil ya da potansiyel inoperabil olan, toplam 94 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 59,1 yaş aralığı ise 37-80 arasında idi. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır.

Birinci kür KT sonrası ara PET/BT yapılan 1 hasta dışında başka hasta olmaması nedeniyle hastalar 2 kür KT sonrası ara PET/BT yapılanlar (Grup 1) ve 3 kür KT sonrası ara PET/BT yapılanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ara PET/BT'den sonraki tedavi ve takip sürecinde, tedavi bitiminde veya başka bir nedenle 15'i Grup 1'den, 32'si Grup 2'den toplam 47 hastaya üçüncü PET/BT görüntülemesi (son PET/BT) yapıldı ve hastalar 12 ile 44 ay arasında takip edildi. Grup 1'de bulunan 3 hastada ve Grup 2'de bulunan 1 hastada olmak üzere toplam 4 hastada antidiabetiklerle regüle diabetes mellitus mevcuttu. Bu hastalara ait toplam 10 PET/BT çalışmasında ölçülen açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması 126 mg/dl (72-178 aralığında) olup, çalışmaya dahil edilen 94 hastaya ait 235 PET/BT çalışmasında AKŞ ortalaması 106 mg/dl'dir (68-180 aralığında). Hastalara ait diğer bilgiler Tablo-4'te yer almaktadır.

**Tablo-4:** Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri.

		<b>Grup 1 (n=27)</b>	<b>Grup 2 (n=67)</b>	<b>Toplam (n=94)</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	2	4	6
	Erkek	25	63	88
<b>Evre</b>	Evre 3A	10	8	18
	Evre 3B	5	15	20
	Evre 4	12	44	56
<b>KHDAK'nin Histopatolojik tipi</b>	Adenokarsinom	4	30	34
	Skuamoz hücreli	21	28	49
	Diğer alt tipler	1	1	2
	Tiplendirilemeyen	1	8	9
<b>Tümörün yerleşim yeri</b>	Sağ santral	8	17	25
	Sağ periferik	9	24	33
	Sol santral	6	13	19
	Sol periferik	4	13	17
<b>Uygulanan kemoterapi rejimi</b>	Paklitaksel&Karboplatin	10	35	45
	Dosetaksel&Sisplatin	10	24	34
	Gemsitabin&Sisplatin	6	8	14
	Vinorelbin&Sisplatin	1	0	1

## 2. Tedavi

Tüm hastalar platin bazlı 2 ya da 3 kür KT'yi tamamladı. Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği ara PET/BT sonuçları, varsa diğer görüntüleme, laboratuvar ve klinik verilerle birlikte hastanın tedavi ve takibini yapan klinisyenler tarafından multidisipliner yaklaşımla değerlendirilerek, mevcut tedavinin devamına, değiştirilmesine ya da diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilmesine karar verildi. Ara PET/BT görüntülemeleri 2. ya da 3. kürün bitiminden 14-21 gün sonra yapılmıştır. Hastalara uygulanan KT protokolleri Tablo-4'te yer almaktadır.

### 3. PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların PET/BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 LSO FDGPET/BT tarayıcı (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin 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 180'nin üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi kan şekeri regülasyonu amacıyla ertelendi. FDG dozu 0,15 mCi/kg olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-70 dakika boyunca dinlendirildi. Hastalara herhangi bir medikasyon, intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, 6 kesitli, çok detektörlü spiral tarayıcıda, 130 kV, 40-110 mAs (bu değer üretici firmanın kullandığı yazılım tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir), pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi. BT görüntülemesinin hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut kesimini içine alan 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.

Tüm hastaların PET/BT görüntüleri en az bir nükleer tıp uzmanı ve bir kıdemli nükleer tıp asistanı tarafından rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (e.soft Workstation, 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. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğu yarı-niceliksel  $SUV_{max}$  yöntemi ile hesaplandı.

#### 4. Tedaviye Metabolik Yanıt Değerlendirme

Ara PET/BT verileri ile bazal PET/BT verileri karşılaştırılarak ve bugüne kadar kabul görmüş tedaviye metabolik yanıt değerlendirme kriterleri göz önüne alınarak hastaların 2. ya da 3. kür KT'ye verdikleri metabolik yanıt, progresif metabolik hastalık (PMH), stabil metabolik hastalık (SMH), kısmi metabolik yanıtı hastalık (KMYH) ve belirgin metabolik yanıtı hastalık (BMYH) olarak sınıflandırıldı. Bu çalışmada 2. veya 3. kür KT sonrası primer tümörün ve/veya mevcut lezyon ve/veya LN'larının  $SUV_{max}$  değerinde %15'ten fazla artış, ve/veya yeni hipermetabolik lezyon ve/veya LN saptanması PMH; yeni hipermetabolik lezyon gelişmeksizin veya mevcut lezyonlarda ve/veya primer tümörün  $SUV_{max}$  değerinde %15'ten az artış ile %25'e kadar azalma SMH; primer tümörün  $SUV_{max}$  değerinde %25 ile %50'ye kadar azalma KMYH; primer tümörün  $SUV_{max}$  değerinde %50 veya daha fazla azalma BMYH olarak tanımlandı. Ayrıca Grup1'deki hasta sayısının görece olarak azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme için PMH ile SMH "**metabolik yanıtı hastalık**", KMYH ile BMYH de "**metabolik yanıtı hastalık**" olarak yeniden sınıflandırıldı.

#### 5. İstatistiksel Analiz

Gruplar içerisindeki her bir sınıfta yer alan hastaların takip süresi içindeki progresyonsuz sağkalımları (PSK), toplam sağkalımları (TSK), ilk 12 ay içindeki progresyonsuz sağkalımları (PSK12) ve ilk 12 ay içindeki toplam sağkalımları (TSK12) istatistiksel olarak analiz edildi. Hasta grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı incelendi. PSK bazal

PET/BT'nin çekilmesi ile takip süresi içinde ortaya çıkan klinik, radyolojik ve/veya metabolik progresyon bulgusu ya da ölüm arasındaki zaman olarak tanımlandı. TSK ise bazal PET/BT ile takip süresi içinde meydana gelen ölüm arasındaki zamanı ifade etmektedir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. TSK ve PSK analizi "cinsiyet, yaş, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tipi, evresi, bazal PET/BT'deki tümör  $SUV_{max}$  değeri ve uygulanan KT protokolü" değişkenleri Cox regresyon analizi ile incelendi. Ayrıca "Kaplan-Meier" yöntemiyle "Log-rank" testi kullanılarak değişkenler tek tek karşılaştırılarak TSK ve PSK'ya ait grafikler oluşturuldu. İstatistiksel anlamlılığın ifadesi olan "p" değerinin 0,05'ten küçük olması ( $p < 0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### 1. Erken Metabolik Yanıtın Değerlendirilmesi ve Tedavi Yönetimine Etkisi

Toplam 94 hastadan oluşan bu çalışmada Grup 1’de 27, Grup 2’de 67 hasta yer almaktadır. Ara PET/BT sonrası yapılan erken metabolik yanıt değerlendirmesine göre Grup 1, Grup 2 ve tüm hastaların birinci seçim platin bazlı KT’ye verdikleri metabolik yanıt Tablo-5’te özetlenmiştir.

**Tablo-5:** Ara PET/BT sonrası erken metabolik yanıt değerlendirme.

	<b>Grup 1 (n=27)</b>	<b>Grup 2 (n=67)</b>	<b>Toplam (n=94)</b>
<b>PMH</b>	8 (%29,6)	16 (%23,8)	24 (% 25,5)
<b>SMH</b>	9 (%33,3)	18 (%26,9)	27 (%28,7)
<b>KMYH</b>	3 (%11,2)	15 (%22,4)	18 (%19,2)
<b>BMYP</b>	7 (%25,9)	18 (%26,9)	25 (%26,6)
<b>Toplam</b>	27 (%100)	67 (%100)	94 (%100)
<b>Metabolik Yanıtsız Hastalık (PMH+SMH)</b>	17 (%62,9)	34 (%50,7)	51 (%54,3)
<b>Metabolik Yanıtlı Hastalık (KMYH+BMYP)</b>	10 (%37,1)	33 (%49,3)	43 (%45,7)
<b>Toplam</b>	27 (%100)	67 (%100)	94 (%100)

Hastalar bu metabolik yanıt sonuçları, laboratuvar, klinik ve varsa diğer görüntüleme bulgularıyla birlikte multidisipliner bir yaklaşımla klinisyenler tarafından yeniden değerlendirildi ve bundan sonraki tedavileri bu değerlendirmeye göre düzenlendi.

Buna göre 6’sı Grup 1’den, 25’i Grup 2’den olmak üzere toplam 31 hastada (%33) tedavi değişikliği yapılmaksızın mevcut tedavinin devamına karar verildi. Bu hastalardan Grup 1’deki 4 hastaya ve Grup 2’deki 19 hastaya 6 kür KT bitiminde son PET/BT çekildi ve nihai metabolik yanıt değerlendirildi. Ara PET/BT’ye göre grup 1’deki 1 hasta stabil seyrederken 3 hastada metabolik progresyon gelişti. Metabolik progresyon gelişen 2 hastaya RT, bir hastaya ikinci seçim KT ile beraber RT uygulandı. Stabil seyreden hastada ise ikinci seçim KT’ye geçildi. Grup 2’de yer alan 19

hastanın 10'unda ara PET/BT'ye göre progresyon gelişti, 3 hastada metabolik regresyon devam ederken 6 hasta metabolik olarak stabil kaldı. Stabil kalan hastalardan 1'i RT sonrası, 1'i cerrahi sonrası olmak üzere 5'i ve regresyon saptanan 3 hasta (toplamda 8 hasta) ilaçsız takibe alındı. Diđer hastalara ikinci seşim KT başlandı. Eđer bu hastalara ara PET/BT çekilmemiş ve sadece 6 kūr KT sonrasında metabolik yanıt değerlendirmesi yapılmış olsaydı Grup 1'deki 2 hasta SMH, 1 hasta KMYH ve diğer hasta BMYH olarak sınıflanacaktı. Grup 2'deki hastaların 6'sı SMH, 5'i KMYH ve 9'u BMYH olarak sınıflanacak ve ara PET/BT ile kıyaslandığında son PET/BT'de 13 hastada (%56,5) saptanmış olan metabolik progresyon gözden kaşacak ve gerekli tedavi değerlikleri doğru bir şekilde yapılamayacaktı.

Erken dönem tedavi yanıtı değerlendirme sonrası tüm hastaların %67'sinde (63 hasta) tedavi değerliğine gidildi. Buna göre hastaların 21'inde (%22,4) mevcut KT bırakılarak ikinci seşim KT'ye geşildi (Grup1'den 3, Grup 2'den 18 hasta). Grup 1'den 4 ve Grup 2'den 13 hasta olmak üzere 17 hastada (%18,1) mevcut KT protokolü değeritilmeksizin tedaviye RT eklendi. Yedisi Grup 1'den, 8'i Grup 2'den olmak üzere toplam 15 hasta (%15,9) mevcut KT'si cerrahiye kadar devam ettirilerek (genellikle birer kūr daha verildi) elektif şartlarda opere edildi. Hastaların 7'si Grup 1'den, 3'ü Grup 2'den, toplam 10 hastada (%10,6) ise mevcut KT terkedilmiş ikinci seşim KT'ye RT eklenmiştir.

Hastaların 31'inde (%33 hasta) mevcut KT protokolü terk edildi ve ikinci seçim KT'ye geçildi. Hastaların 27'sinde (%28,7) mevcut veya değerşen KT'ye RT eklendi (27 hasta). KT'si değeritirilen hastaların 18'i PMH, 12'si SMH ve 1 tanesi BMYH sınıfındaydı. BMYH sınıfındaki hastada KT'nin değeritirme nedeni tedaviye bağlı yan etkilerdi. Bu hastada KT değerliği ile birlikte RT uygulandı. Bu hastalardan 10 tanesine ikinci seçim KT sonrası tekrar PET/BT ile metabolik yanıt değerlendirmesi yapıldı. KT değerliği yapılan 10 hastanın 4'ünde (%40) metabolik progresyonun durmasını sağladı (3 hasta SMH, 1 hasta KMYH). Tedavisine RT eklenen diğer 26 hastanın 9'u PMH, 10'u SMH, 4'ü KMYH

ve 3'ü BMYH sınıfındaydı. KT sonrası cerrahi uygulanan 15 hastanın 1'i PMH, 3'ü SMH, 4'ü KMYH ve 7'si BMYH olarak sınıflandırılmıştı.

## **2. Tümör Evresine Göre Erken Metabolik Yanıt ve Tedavi Yönetimi**

Tüm hastaların 18'i (%19,1) evre 3A, 20'si (%21,3) evre 3B ve 56'sı (%59,6) evre IV hastalardan oluşmaktadır. Evre 3A hastaların 2'si T4N0, 3'ü T4N1 ve geriye kalan 13'ü N2 hastalığa sahipti. Onsekiz hastanın 10'u (1 tane T4N0, 1 tane T4N1 ve 8 tane N2) Grup 1'de ve 8'i (1 tane T4N0, 2 tane T4N1 ve 5 tane N2) Grup 2'de yer almaktaydı. Evre 3B hastaların 5'i Grup 1'de 15'i ise Grup 2'de yer alırken, Grup 1'de yer alan 12 hasta ve Grup 2'de yer alan 44 hasta evre IV hastalığa sahipti. Sahip olunan hastalık evresine göre erken dönemde gruplar içinde elde edilen metabolik yanıtlar Tablo-6'da özetlenmiştir.

Erken metabolik yanıt değerlendirmesinden sonra evre 3A hastalığa sahip Grup 2'de bulunan bir hasta mevcut KT'si 6 küre tamamlandıktan sonra opere edildi. Grup 1'de bulunan 2 hasta ve Grup 1'de bulunan 1 hasta olmak üzere toplam 3 hastada mevcut KT'ye RT eklendi. 9 hasta erken metabolik yanıt değerlendirmesinden sonra opere edildi (4'ü Grup 1'den, 5'i Grup 2'den). Grup 1'den 3 hasta, Grup 2'den de 1 hastanın KT'si değiştirildi ve RT ile kombine edildi. İkinci seçim KT ve RT kombinasyonuna geçilen ve Grup 1'de yer alan 2 hasta tedavi bitiminde opere edildi.

Evre 3B hastalığı olan hastaların 5'i Grup 1'de yer almaktadır. Ara PET/BT sonrası bu grupta yer alan bir hastada KT 6 küre tamamlandı, bir hastada RT eklendi, bir hastaya cerrahi uygulandı, bir hastada ikinci seçim KT'ye ve bir hastada ikinci seçim KT ile beraber RT'ye geçildi. Grup 2'de yer alan 15 hastanın 6'sında tedavi değişikliği yapılmadı. Bir hastada ikinci seçim KT'ye geçilirken, 5 hastanın mevcut KT'sine RT eklendi. Hastalardan 2'si ara PET/BT sonrası opere edilirken, 1 hastaya ikinci seçim KT ile beraber RT uygulandı.

**Tablo-6:** Tümör evresine göre elde edilen erken metabolik yanıtların gruplara dağılımı.

<b>Evre</b>	<b>Erken Metabolik Yanıt Sınıfı</b>	<b>Grup 1 (n=27)</b>	<b>Grup2 (n=67)</b>	<b>Toplam (n=94)</b>
<b>Evre 3A (n=18)</b>	PMH	1	1	2
	SMH	5	0	5
	KMYH	0	2	2
	BMYH	4	5	9
<b>Evre 3B (n=20)</b>	PMH	1	3	4
	SMH	1	6	7
	KMYH	2	1	3
	BMYH	1	5	6
<b>Evre 4 (n=56)</b>	PMH	6	12	18
	SMH	3	11	14
	KMYH	1	13	14
	BMYH	2	8	10
<b>Toplam (n=94)</b>		<b>27</b>	<b>67</b>	<b>94</b>

Evre 4 hastalıklı Grup 1’de yer alan 4 hasta ile Grup 2’de yer alan 19 hastada (toplam 23 hasta) ara PET/BT sonrası mevcut tedaviye devam edildi. Grup 1’den 3 ve grup 2’den 16 olmak üzere 19 hastada ikinci seçim KT’ye geçildi. Grup 2’de bulunan 3 hastanın mevcut KT’sine RT eklendi. Grup 1’den 2 hasta metastazlarının kaybolması nedeniyle ve Grup 2’den 1 hasta primer tümör ve metastazında regresyon gelişmesi üzerine opere edildi. Grup 1’den 3, grup 2’den de 2 olmak üzere toplam 5 hastada ikinci seçim KT RT ile kombine edilmiştir.

### **3. Değerlendirmeye Alınan Prognozu Etkileyebilecek Çeşitli Değişkenlerin Toplam Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım ile İlişkisi**

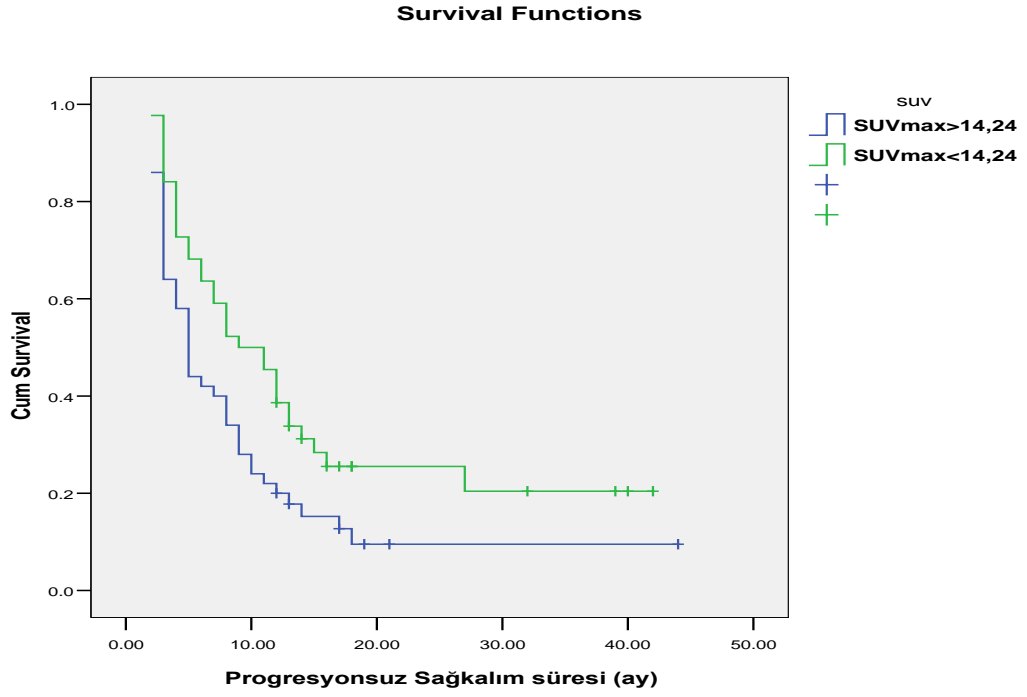
Bazal PET/BT ile ara PET/BT görüntülemelerinde elde edilen primer tümöre ait  $SUV_{max}$  değerleri her grup için analiz edildi. İki görüntüleme arasındaki primer tümör  $SUV_{max}$  ( $T-SUV_{max}$ ) değerindeki azalma anlamlıydı. İstatistiksel anlamlılığı ifade eden p değerleri Grup 1 ve grup 2 için sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p<0,001$  olarak hesaplandı.

Grup 1 için bazal PET/BT’de  $T-SUV_{max}$  ortalama 13,98 (3,40-23,58 aralığında; ortanca 13,89) ve ara PET/BT’de  $T-SUV_{max}$  ortalama 9,60

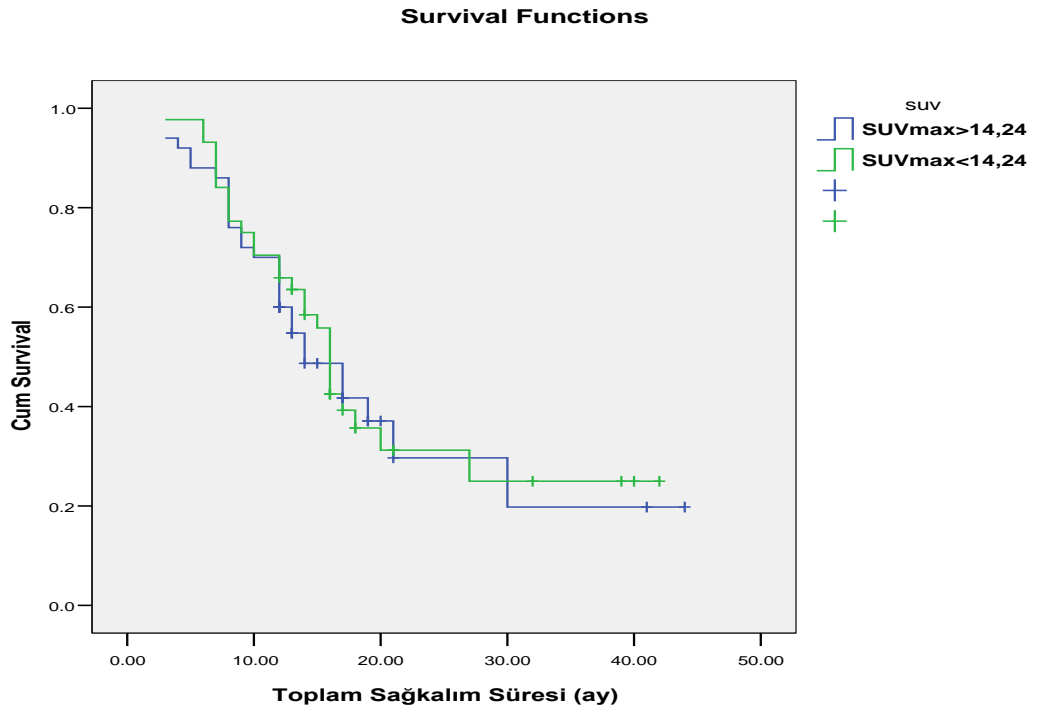
(2,49-19,64 aralığında; ortanca 8,87) olarak hesaplanırken, Grup 2 için bu değerler bazal PET/BT için T-SUV<sub>max</sub> ortalama 14,34 (4,72-38,90 aralığında; ortanca 13,90), ara PET/BT için ortalama 10,77 (1,35-35,55 aralığında; ortanca 8,40) olarak hesaplandı. Her iki çalışma arasındaki T-SUV<sub>max</sub> yüzde (%) değişim oranı Grup 1 için ortalama -% 26,25 iken Grup 2 için -%23,62 olduğu bulundu.

Tüm hastalar için bazal T-SUV<sub>max</sub> ortalaması 14,24 olarak gerçekleşti. Bazal T-SUV<sub>max</sub> değerinin PSK ve TSK durumlarını etkileyip etkilemediği ROC analizi kullanılarak test edildi. Bazal T-SUV<sub>max</sub> için istatistiksel olarak anlamlı olabilecek eşik değer bulunamadı. TSK için p=0,327 iken, PSK için p=0,088 olarak hesaplandı. Bazal PET/BT'de saptanan T-SUV<sub>max</sub> ortalaması eşik değer olarak alındığında Kaplan-Meier yöntemi ile ortalamanın üstünde SUV<sub>max</sub> değerine sahip olan tümörlerde (T-SUV<sub>max</sub>>14,24) ortalamanın altında SUV<sub>max</sub> ölçülen tümörlere göre (T-SUV<sub>max</sub><14,24) daha kısa PSK gösterdiği (Şekil-1) ortaya çıkarken (p=0,018 ; ortalama 9,8 ve 15,6 ay ; ortanca 5 ve 9 ay) TSK için (Şekil-2) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,797). PSK açısından tüm hastalar için elde edilen istatistiksel anlamlılık gruplar için ayrı ayrı incelendiğinde elde edilemedi (Grup 1 için p=0,056 ve Grup 2 için p=0,196).

İki grup arasındaki TSK, TSK12, PSK ve PSK12 Kaplan-Meier yöntemi ile Log-Rank testi kullanılarak analiz edildi. Buna göre Grup 1'de bulunan hastaların %81,5±7,5'i TSK12 gösterirken, Grup 2'de bulunan hastaların %65,7±5,8'i TSK12 göstermektedir. Grup 1'deki TSK oranı %36,9±14,9 iken grup 2'ye ait TSK oranı %17,3±6,5'tir. Bu değerlerden grup 2'deki hastaların daha kötü TSK (p=0,034) ve TSK12 (p=0,033) değerlerine sahip olduğu anlaşılmaktadır. PSK12 (p=0,298) ve PSK (p=0,218) oranları Grup 1 için sırasıyla %40,7±9,5 ve %30,2±9,6 iken Grup 2 için sırasıyla %23,9±5,2 ve %10,2±4,0 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grubun TSK ve PSK durumlarını gösteren eğriler Şekil-3 ve Şekil-4'de gösterilmiştir.

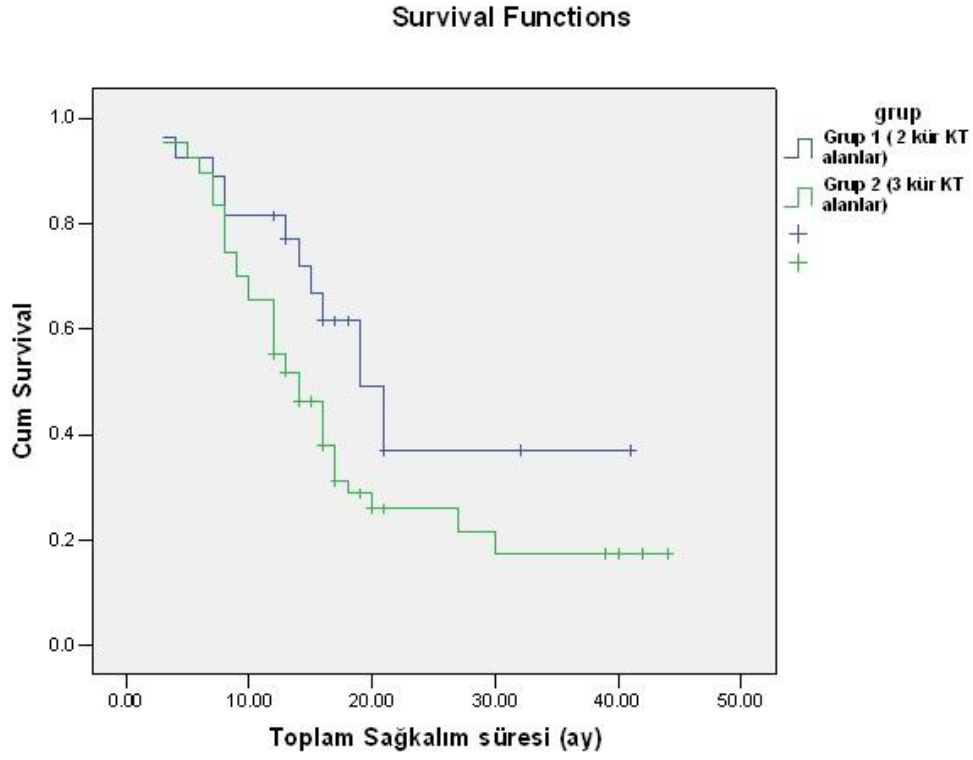


**Şekil-1: Bazal PET/BT'deki SUVmax ortalamasına göre PSK süresi (p=0,018).**

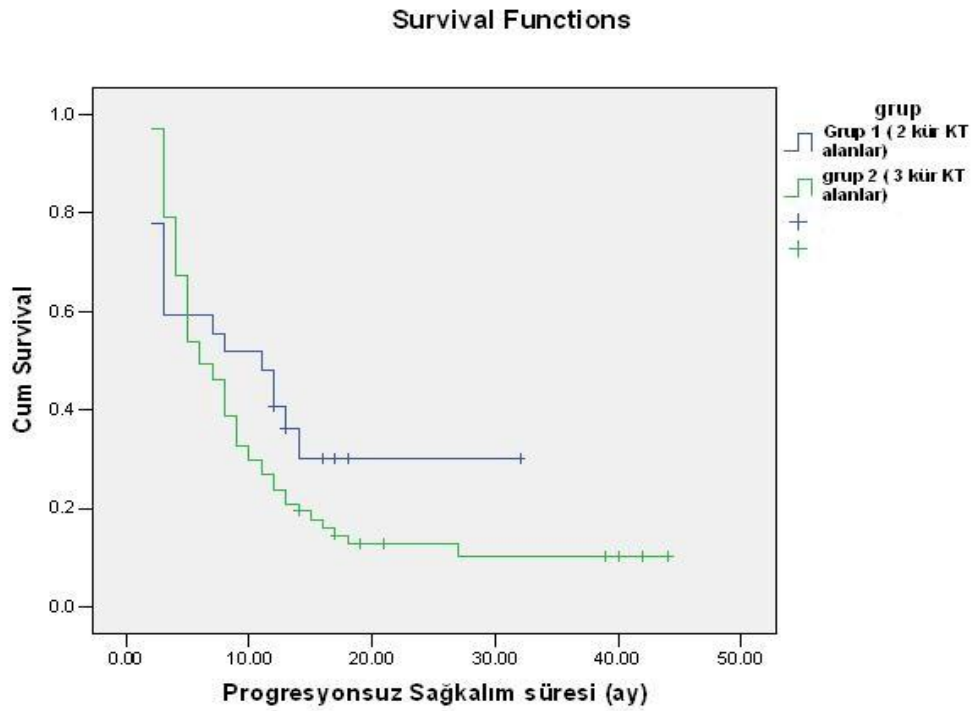


**Şekil-2: Bazal PET/BT'deki SUVmax ortalamasına göre TSK süresi (p=0,797).**





**Şekil-3: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki toplam sağkalım (TSK) ilişkisi ( $p=0,034$ ).**



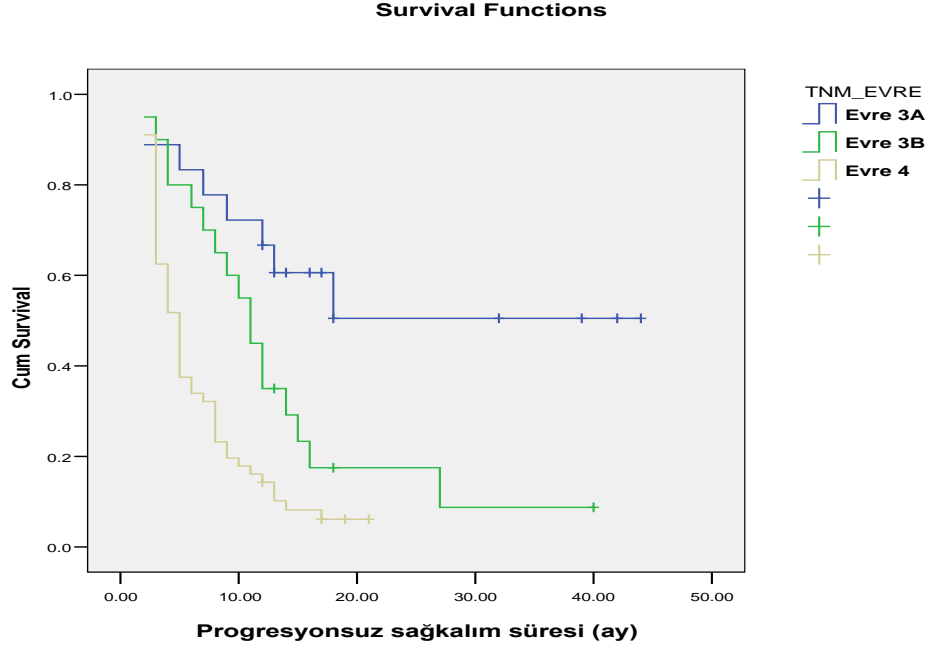
**Şekil-4: Grup 1 ve Grup 2 arasındaki progresyonsuz sağkalım (PSK) ilişkisi ( $p=0,218$ ).**

Cox Regression analizine göre yaş, cins, tümörün yerleşim yeri, tümörün histopatolojik tipi, bazal T-SUV<sub>max</sub>, T-SUV<sub>max</sub>'taki yüzde değişim oranı ve başlangıçta uygulanan KT protokolü ile TSK, TSK12, PSK ve PSK12 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak TSK ve TSK12 ile TNM evre 3A arasında olumlu (p=0,029), evre 4 ile olumsuz (p=0,04; Hazart Ratio katsayısı [HR] :3,46) bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ara PET/BT sonrası tedavi değişikliğine ihtiyaç duyulmayan hasta grubu (p=0,009) ile tedaviye operasyon ile devam edilenler (p=0,038) TSK ve TSK12'yi olumlu yönde etkilerken mevcut KT'ye RT eklenenler (p=0,017; HR:3,06), ikinci seçim KT'ye geçilenler (p=0,05; HR:2,85) ile ikinci seçim KT'nin RT ile kombine edildiği gruplar (p=0,016; HR:4,38) ise TSK ve TSK12'yi olumsuz yönde etkilemektedir. TNM evre 3A olmak PSK ve PSK12'yi olumlu yönde etkilerken (p=0,014), evre 4 olmak olumsuz yönde etkilemektedir (p=0,008; HR:3,71). Ayrıca ara PET/BT sonrası tedavi değişikliğine ihtiyaç duyulmaması PSK ve PSK12'ye olumlu yönde etki ederken (p=0,02), ikinci seçim KT'ye geçilen hasta sınıfı PSK ve PSK12'ye olumsuz yönde etki etmektedir (p=0,015; HR:3,11).

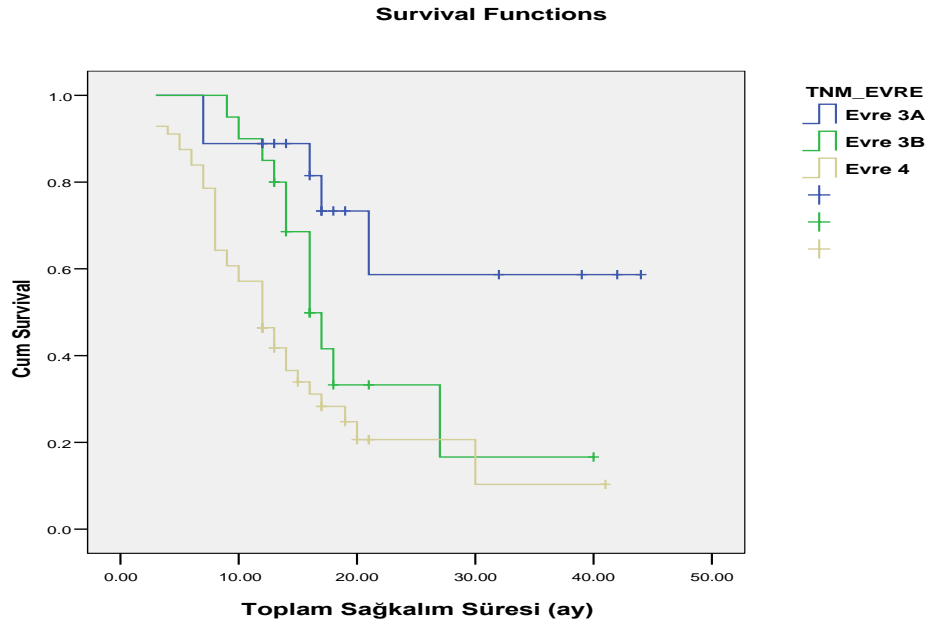
KHDAK'de PSK ve TSK'yı belirleyen en önemli faktörlerden biri TNM evresidir. Çalışmamızda Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan TSK12, TSK, PSK12 ve PSK oranları evre 3A hastalarda sırasıyla %88,9±7,4 , %58,7±16,1 , %66,7±11,1 ve %50,5±13,4'dir. Bu değerler evre 3B'de sırasıyla %85,0±8,0 , %16,6±13,3 , %35,0±10,7 ve %8,8±7,6 iken evre 4 hastalarda sırasıyla %46,4±6,7 , %10,3±8,0 , %14,3±4,7 ve %6,1±3,3'tür (p=0,001). TNM evresi ile PSK arasındaki ilişki Şekil-5'te, TSK arasındaki ilişki Şekil-6'da gösterilmiştir

Kaplan-Meier yöntemiyle uygulanan Log-Rank testine göre tümörün histopatolojik tipi ile TSK arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,324). Ancak tümörün histopatolojik tipi ile PSK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014). Buna göre AK tanılı hastalar SHK ve alt tiplendirmesi yapılamayan KHDAK'lerine göre daha hızlı progresyon göstermektedir. PSK12 ve PSK oranları sırasıyla AK için %11,8±5,5 ve

%7,8±4,9 iken SHK için %36,7±6,9 ve %11,9±5,7 olup alt tipi belirlenemeyen KHDAK için ise her iki değer için %44,4±16,6 olarak hesaplanmıştır.



**Şekil-5: TNM evresi ile PSK arasındaki ilişki (p=0,001).**



**Şekil 6. TNM evresi ile TSK arasındaki ilişki (p=0,001).**

Şe

#### 4. Tüm hastalarda, Grup 1 ve Grup 2’de Saptanan Metabolik Yanıtlar ve Bu Yanıtların Sağkalım ile İlişkisi

Bazal PET/BT’ye göre tüm hastalar (n=94) bir arada değerlendirildiğinde 24 hasta PMH, 27 hasta SMH, 18 hasta KMYH ve 25 hasta BMYH olarak sınıflandı. Tüm hastaların 57’si (%60,6) takip süresi içinde yaşamını yitirdi ve 77’sinde (%81,9) progresyon gelişti. Ölümlerin 35’i (%61,4), progresyonların 67’si (%87) ilk 12 aylık takip süresi içinde gerçekleşti. Yaşamını yitirenlerin 21’i (%36,8) PMH, 19’u (%33,3) SMH, 9’u (% 15,8) KMYH ve 8’i (%14,1) BMYH sınıfında yer almaktaydı. PMH’lı hastaların tamamında (24 hasta; %31,2) bazal PET/BT’den sonraki ilk 8 ayda progresyon saptandı. Progresyon saptanan diğer hastaların 22’si (%28,6) SMH, 16’sı (%20,7) KMYH ve 15’i (%19,5) BMYH sınıfındadır.

Metabolik yanıt sınıfına göre tüm hastalarda saptanan TSK, TSK12, PSK ve PSK12 süreleri Tablo-7’de özetlenmiştir.

**Tablo-7:** Tüm hastaların genel ve 12 aylık sağkalım süreleri

Tüm Hastalar	TSK (ay)	TSK12 (ay)	PSK (ay)	PSK12 (ay)
PMH	10,7±1,1 (3-20)	9,0±0,6 (3-12)	3,5±0,3 (2-8)	3,6±0,3 (2-8)
SMH	16,6±2,3 (3-40)	10,5±0,5 (3-12)	11,7±2,5 (2-40)	7,1±0,8 (2-12)
KMYH	15,7±1,5 (3-21)	10,6±0,8 (3-12)	9,6±1,2 (3-19)	8,4±0,8 (3-12)
BMYH	32,2±3,3 (8-44)	11,8±0,2 (8-12)	23,2±3,4 (5-44)	10,6±0,5 (5-12)
PMH+SMH	13,8±1,4 (3-40)	9,8±0,4 (3-12)	7,9±1,4 (2-40)	5,5±0,5 (2-12)
KMYH+BMYH	28,3±2,9 (3-44)	11,3±0,3 (3-12)	18,2±1,4 (3-44)	9,8±0,5 (3-12)

Tüm hastalarda metabolik yanıt sınıfına göre (PMH, SMH, KMYH ve BMYH) saptanan TSK (Şekil-7) ve PSK (Şekil-8) eğrileri aşağıda yer almaktadır. Hastalar metabolik yanıtlı ve metabolik yanıtızsız olarak iki sınıfa ayrıldığında oluşan eğriler ise Şekil-9 ve Şekil-10’da gösterilmiştir.

Grup 1’de bazal PET/BT sonrası 2 kür KT alan toplam 27 hasta yer almaktadır. Hastalar 12-41 ay takip edilmiştir. Bu hastaların erken

dönemde KT'ye verdikleri yanıtı göre 8 hasta PMH, 9 hasta SMH, 3 hasta KMYH ve 7 hasta BMYH olarak sınıflandı. Yani 17 hastada metabolik yanıtı olmayan hastalık (%63,0), 10 hastada ise metabolik yanıtı olan hastalık (%37,0) mevcuttu. Metabolik yanıt sınıfına göre TSK, TSK12, PSK ve PSK12 süreleri Tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8:** Grup 1'de yer alan hastaların genel ve 12 aylık sağkalım süreleri.

Grup 1	TSK (ay)	TSK12 (ay)	PSK (ay)	PSK12 (ay)
<b>PMH</b>	11,7±1,5 (3-17)	10,0±1,1 (3-12)	2,5±0,2 (2-3)	2,5±0,2 (2-3)
<b>SMH</b>	17,4±2,7 (3-21)	10,4±1,3 (3-12)	10,9±2,3 (2-18)	8,2±1,6 (2-12)
<b>KMYH</b>	19±0,0 (3-19)	12,0±0,0 (12-12)	10,7±1,2 (8-13)	10,3±0,9 (8-12)
<b>BMYH</b>	36,8±3,8 (12-41)	12,0±0,0 (12-12)	22,8±3,8 (12-32)	12,0±0,0 (12-12)
<b>PMH+SMH</b>	14,8±1,7 (3-21)	10,2±1,2 (3-12)	6,9±1,6 (2-18)	5,5±1,1 (2-12)
<b>KMYH+BMYH</b>	33,1±4,7 (12-41)	12,0±0,0 (12-12)	20,6±3,5 (8-32)	11,5±0,5 (8-12)

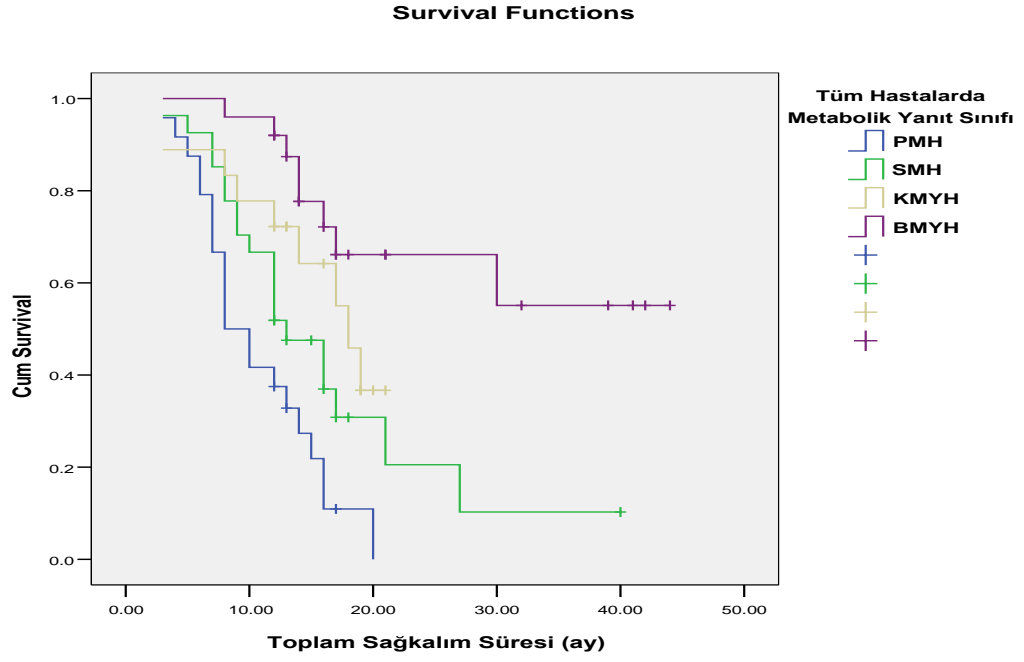
Grup 2'de yer alan ve 12-44 ay takip edilen 67 hastanın bazal PET/BT sonrası 3 kür KT aldıktan sonra ara PET/BT ile tedaviye verdikleri erken metabolik yanıtlar incelendi. Buna göre 16 hasta PMH, 18 hasta SMH, 15 hasta KMYH ve 18 hasta BMYH olarak sınıflandı. Sonuç olarak 34 hastada metabolik yanıtı olmayan hastalık (50,7) ve 33 hastada metabolik yanıtı olan hastalık (%49,3) saptandı. Metabolik yanıt sınıfına göre Grup 2'ye ait TSK, TSK12, PSK ve PSK12 süreleri Tablo-9'da sunulmuştur.

Grup 1 ve Grup 2'ye ait TSK eğrileri Şekil-11 ve 12'de, TSK12 eğrileri Şekil-13 ve 14'te, PSK eğrileri ise Şekil-15 ve 16'da verilmiştir.

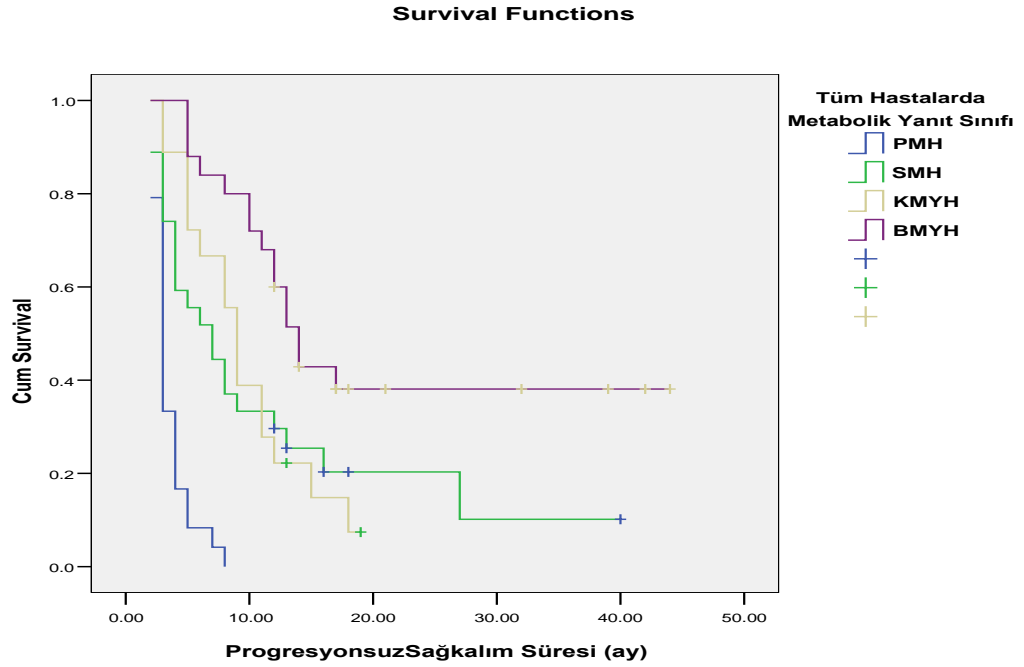
TSK ve PSK açısından hasta gruplarında metabolik yanıt sınıfları için anlamlı istatistiksel farklılığı ifade eden "p" değerleri Tablo-10 ve Tablo-11'de sırasıyla ayrı ayrı verilmiştir. Bu değerlerden metabolik yanıt oranı ne kadar büyük ise metabolik yanıt sınıfları arasındaki istatistiksel anlamlılığın o kadar belirginleştiği anlaşılmaktadır. Bu durum hasta sayısının daha fazla olduğu Grup 2'de ve tüm hastalarda daha da belirginleşmektedir.

**Tablo-9:** Grup 2'de yer alan hastaların genel ve 12 aylık sağkalım süreleri.

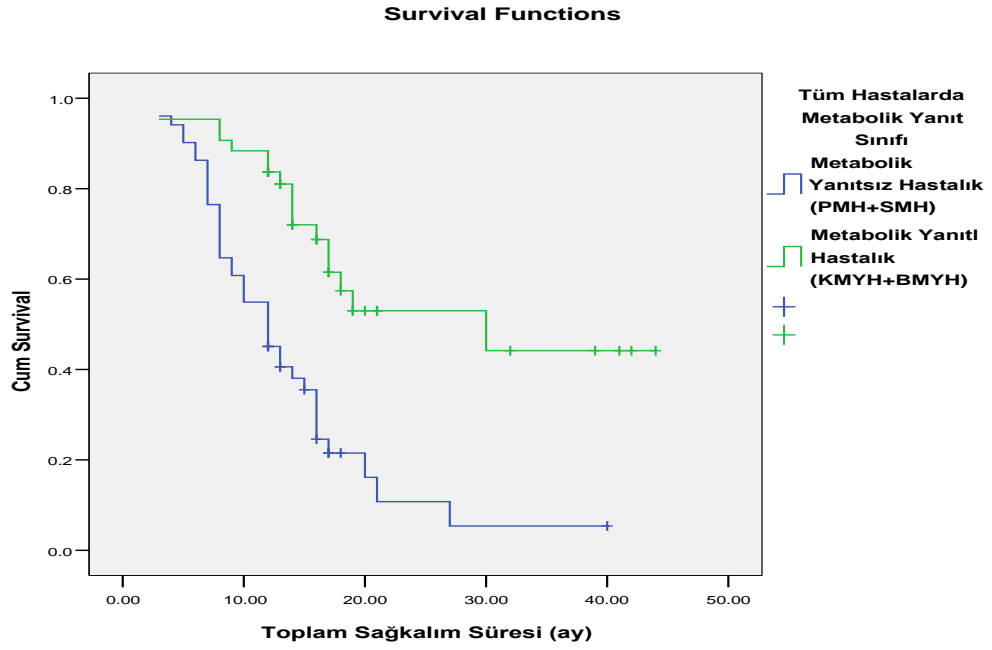
<b>Grup 2</b>	<b>TSK (ay)</b>	<b>TSK12 (ay)</b>	<b>PSK (ay)</b>	<b>PSK12 (ay)</b>
<b>PMH</b>	9,9±1,3 (3-20)	8,5±0,7 (3-12)	4,2±0,4 (2-8)	4,2±0,4 (2-8)
<b>SMH</b>	14,2±2,1 (5-40)	10,5±0,5 (5-12)	9,2±2,2 (2-40)	6,6±0,8 (2-12)
<b>KMYH</b>	15,0±1,7 (3-21)	10,3±0,9 (3-12)	9,1±1,3 (3-19)	8,1±0,9 (3-12)
<b>BMYH</b>	29,4±4,0 (8-44)	11,8±0,3 (8-12)	20,8±3,9 (5-44)	10,0±0,7 (5-12)
<b>PMH+SMH</b>	12,2±1,3 (3-40)	9,6±0,5 (3-12)	6,8±1,3 (2-40)	5,4±0,5 (2-12)
<b>KMYH+BMYH</b>	25,9±3,2 (8-44)	11,1±0,4 (3-12)	16,0±2,6 (3-44)	9,1±0,6 (3-12)



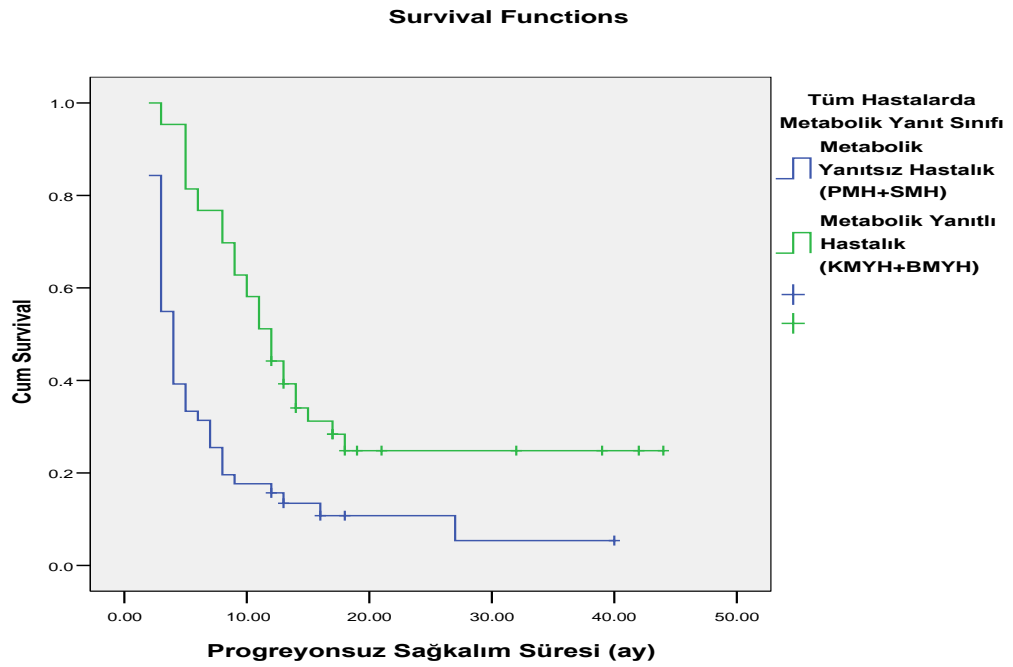
**Şekil-7: Tüm hastaların metabolik yanıt sınıfına göre Toplam Sağkalım eğrisi ( $p < 0,001$ )**



**Şekil-8: Tüm hastaların metabolik yanıt sınıfına göre Progresyonsuz Sağkalım eğrisi ( $p < 0,001$ )**

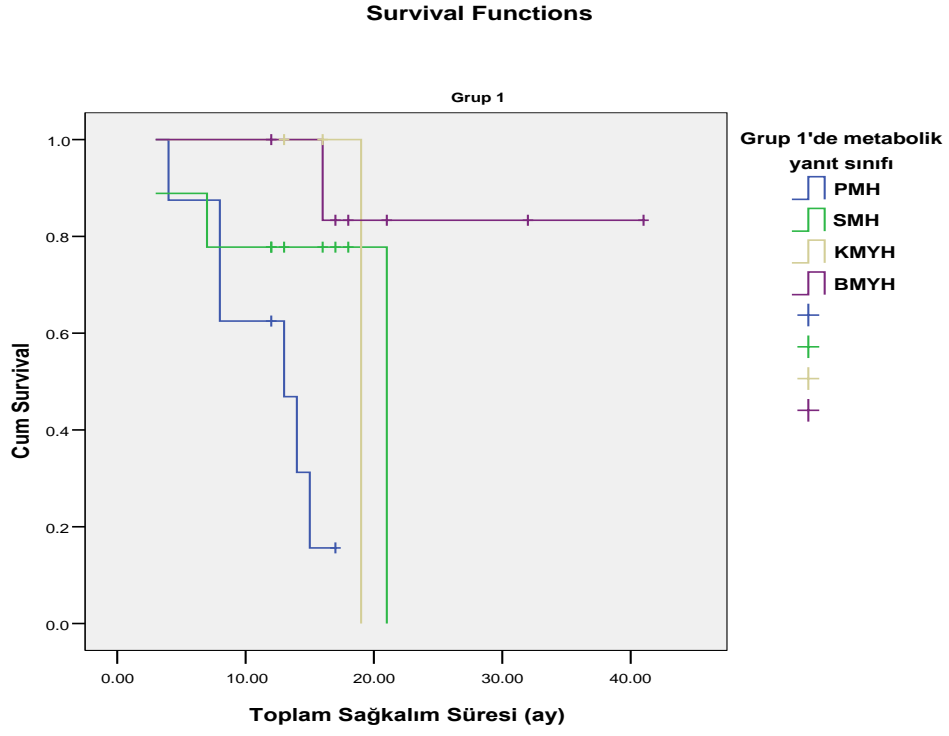


**Şekil-9: Tüm hastaların "metabolik yanıtsız" ve "metabolik yanıtlı" hastalıkta TSK eğrisi ( $p < 0,001$ )**

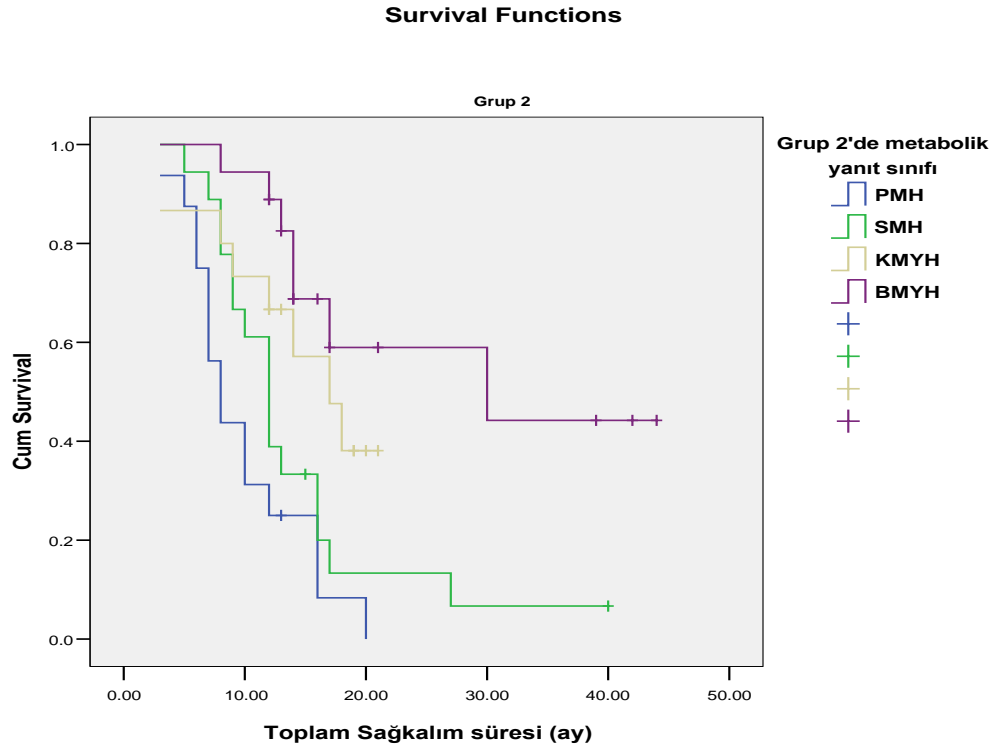


**Şekil-10: Tüm hastaların "metabolik yanıtsız" ve "metabolik yanıtlı" hastalıkta PSK eğrisi ( $p < 0,001$ ).**



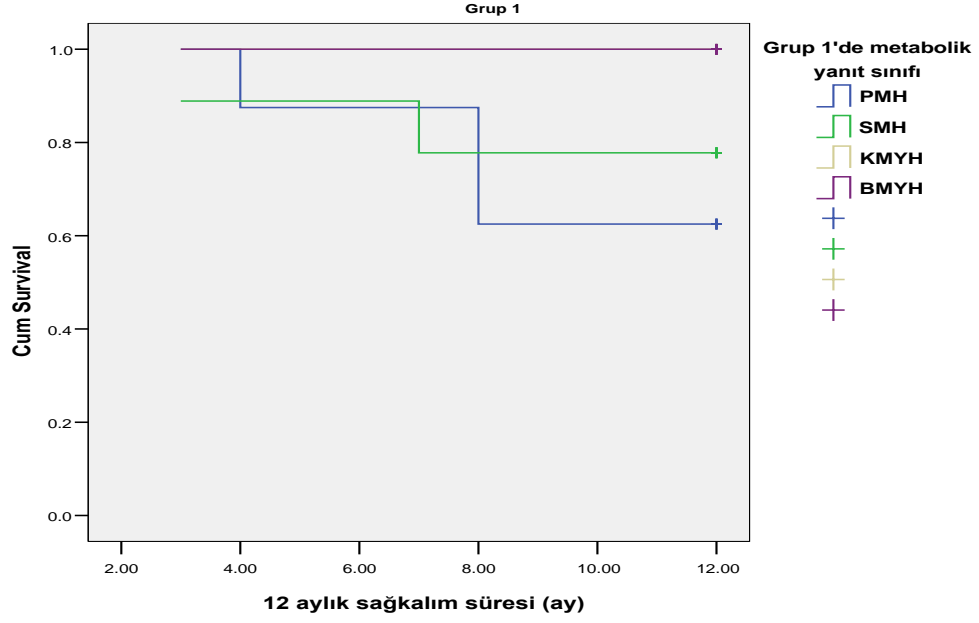


**Şekil-11: Grup 1'de Toplam sağkalım (TSK) eğrisi ( $p=0,010$ )**



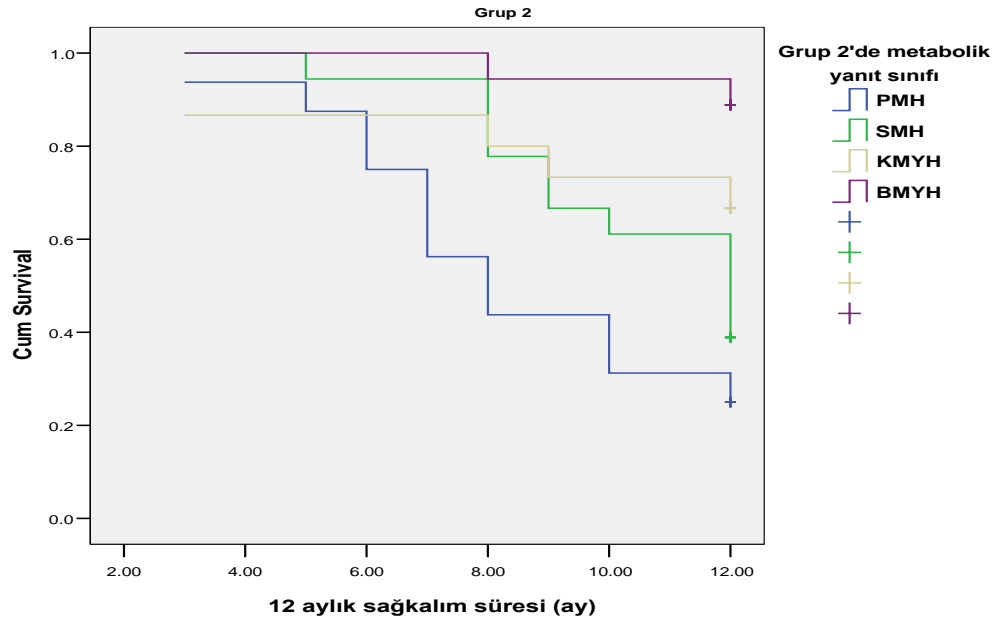
**Şekil-12: Grup 2'de Toplam sağkalım (TSK) eğrisi ( $p<0,001$ ).**

### Survival Functions

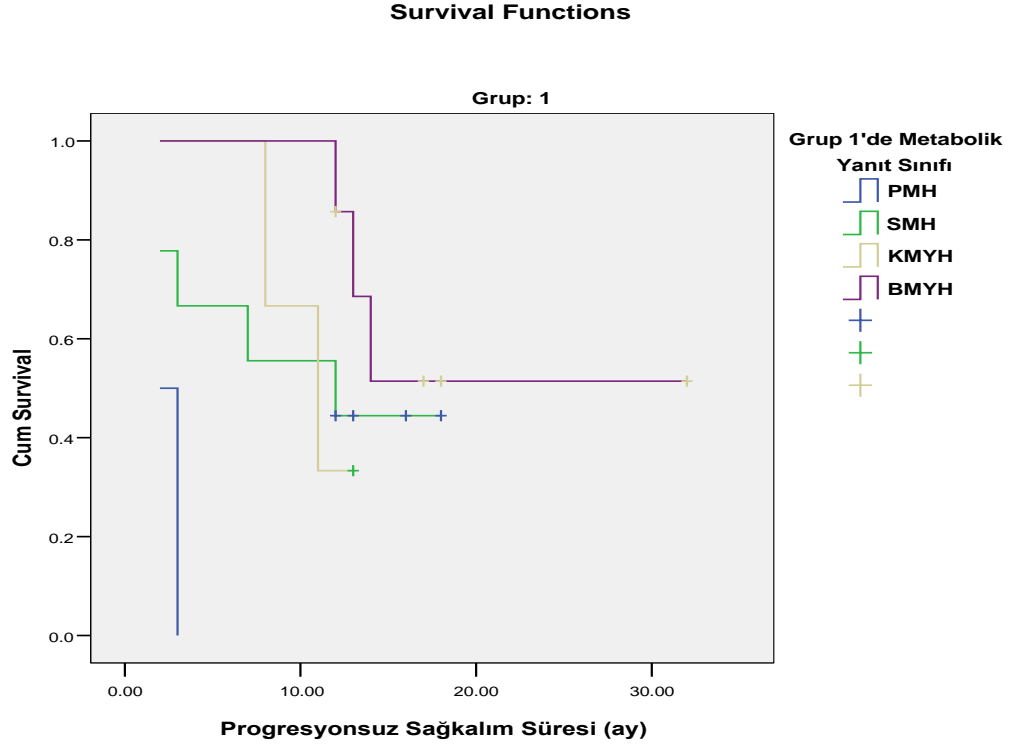


Şekil-13: Grup 1'de 12 aylık sağkalım (TSK12) eğrisi ( $p=0,284$ )

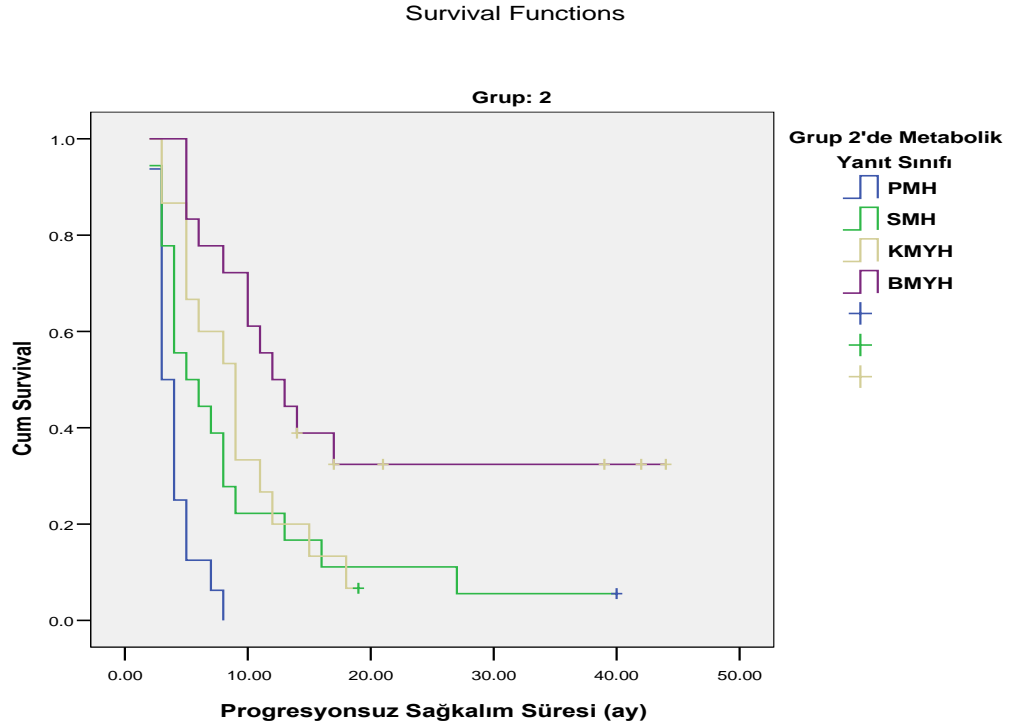
### Survival Functions



Şekil-14: Grup 2'de 12 aylık sağkalım (TSK12) eğrisi ( $p<0,001$ )



**Şekil-15: Grup 1'de progresyonsuz sağkalım (PSK) eğrisi ( $p < 0,001$ ).**



**Şekil-16: Grup 2'de progresyonsuz sağkalım (PSK) eğrisi ( $p < 0,001$ ).**

**Tablo-10:** Grup 1, Grup 2 ve tüm hastalarda TSK için metabolik yanıt sınıfları arasındaki anlamlı istatistiksel farklılığı ifade eden “p” değerleri.

<b>Grup 1 (n=27)</b>	PMH	SMH	KMYH	BMYH	PMH+SMH	KMYH+BMYH
PMH	-	0,089	0,054	<b>0,006</b>		
SMH	0,089	-	0,997	0,192		
KMYH	0,054	0,997	-	0,414		
BMYH	<b>0,006</b>	0,192	0,414	-		
PMH+SMH					-	<b>0,018</b>
KMYH+BMYH					<b>0,018</b>	-
<b>Grup 2 (n=67)</b>	PMH	SMH	KMYH	BMYH	PMH+SMH	KMYH+BMYH
PMH	-	0,113	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>		
SMH	0,113	-	0,105	<b>0,009</b>		
KMYH	<b>0,009</b>	0,105	-	0,228		
BMYH	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,228	-		
PMH+SMH					-	<b>&lt;0,001</b>
KMYH+BMYH					<b>&lt;0,001</b>	-
<b>Tüm Hastalar (n=94)</b>	PMH	SMH	KMYH	BMYH	PMH+SMH	KMYH+BMYH
PMH	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		
SMH	<b>&lt;0,001</b>	-	0,715	<b>0,005</b>		
KMYH	<b>&lt;0,001</b>	0,715	-	<b>0,007</b>		
BMYH	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,007</b>	-		
PMH+SMH					-	<b>&lt;0,001</b>
KMYH+BMYH					<b>&lt;0,001</b>	-

**Tablo-11:** Grup 1, Grup 2 ve tüm hastalarda PSK için metabolik yanıt sınıfları arasındaki anlamlı istatistiksel farklılığı ifade eden “p” değerleri.

<b>Grup 1 (n=27)</b>	PMH	SMH	KMYH	BYH	PMH+SMH	KMYH+BYH
PMH	-	<b>0,010</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>		
SMH	<b>0,010</b>	-	0,973	0,314		
KMYH	<b>0,006</b>	0,973	-	0,135		
BYH	<b>&lt;0,001</b>	0,314	0,135	-		
PMH+SMH					-	<b>0,033</b>
KMYH+BYH					<b>0,033</b>	-
<b>Grup 2 (n=67)</b>	PMH	SMH	KMYH	BYH	PMH+SMH	KMYH+BYH
PMH	-	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		
SMH	<b>0,009</b>	-	0,534	<b>0,008</b>		
KMYH	<b>&lt;0,001</b>	0,534	-	<b>0,045</b>		
BYH	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,045</b>	-		
PMH+SMH					-	<b>&lt;0,001</b>
KMYH+BYH					<b>&lt;0,001</b>	-
<b>Tüm Hastalar (n=94)</b>	PMH	SMH	KMYH	BYH	PMH+SMH	KMYH+BYH
PMH	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>		
SMH	<b>&lt;0,001</b>	-	0,885	<b>0,008</b>		
KMYH	<b>&lt;0,001</b>	0,885	-	<b>0,009</b>		
BYH	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,009</b>	-		
PMH+SMH					-	<b>&lt;0,001</b>
KMYH+BYH					<b>&lt;0,001</b>	-

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri Dünya'da ve Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir (1, 2, 18). Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4'ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır ve 2002 verilerine göre yılda 1,35 milyon yeni olgu ve 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir(16). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım %15'in üstüne çıkmamaktadır (1). Akciğer kanseri olgularının %80-85'ini KHDAK oluşturmaktadır (17). Akciğer grafisi ve toraks BT akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. MRG akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır. PET'in radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel metabolik görüntüleme sağlamasıdır. Onkolojik çalışmalarda en sık Flour-18 işaretli glukoz analogu olan FDG kullanılmaktadır. FDG hücre içine endojen glukoz gibi GLUT proteinleri ile aktif transport yoluyla girer. Bu işlemde GLUT-1 başlıca rolü oynar (59). PET akciğer kanseri evrelemesinde ve SPN'lerin değerlendirilmesinde 1998 yılında ABD'de klinik kullanım onayı almıştır. Günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak araştırılması, myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmaları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (67, 68).

Akciğer kanserinin evreleme ve yeniden evrelemesinde PET'in yararlılığı konusunda genellikle KHDAK'lerini konu alan birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu TNM evrelemesinde, RT planlamasında, tedavi sonrası yeniden evrelemede ve prognoz tahmininde PET'in konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğu belirtilmektedir (70, 71). Akciğer kanseri tedavisi cerrahi, KT, RT ve bunların kombinasyonundan oluşur. KHDAK'de en iyi tedavi seçeneği küratif cerrahidir. Ancak bu seçenek sadece evre I, II ve bazı evre III vakalarında uygulanabilir. Ayrıca,

KHDAK'li hastaların yalnızca %30'una erken evrede tanı konmuştur ya da rezeke edilebilir durumdadır (119, 120). İnoperabil İleri evre KHDAK'lerinin temel tedavi prensibi maliyet etkin bir KT rejimi veya kemoradyoterapi kombinasyonudur (3, 4, 121, 122). İleri evre KHDAK'te platin bazlı KT rejimleri kullanılır. Sisplatinli rejimler tercih edilmekle beraber karboplatinli rejimlerde alternatiftir. Evre IV akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler de kullanılabilir (123-127).

KHDAK'li hastaların yaklaşık %30'unda, KT başlangıcı sonrası tümör progresyonu olabilir. Bu durumu olduğunca erken fark etmek, tedavinin durdurulması ve alternatif bir tedavi uygulaması açısından önemlidir (134, 135). Böylece hastalar haftalarca süren yararsız toksik tedavilerden korunmuş ve gereksiz maliyet artışları da önlenmiş olacaktır. Retrospektif özellikteki çalışmamızda 2 kür KT sonrası ara PET/BT yapılan hastalar Grup1'i, üç kür KT sonrası ara PET/BT yapılan hastalar Grup 2'yi oluşturdu. Ara PET/BT'ye göre tüm hastaların %25,5'inde metabolik progresyon saptadık. Bu oran Grup 1'de %29,6 iken Grup 2'de %23,8 olarak gerçekleşmiş olup bu hastaların KT rejimleri erken dönemde değiştirilebilmiştir. Çalışmamızda ara PET/BT sonrası hastaların %67'sinde tedavi değişikliğine gidildi. Buna göre hastaların 21'inde (%22,4) mevcut KT bırakılarak ikinci seçim KT'ye geçildi (Grup1'den 3, Grup 2'den 18 hasta). Grup 1'den 4 ve Grup 2'den 13 hasta olmak üzere 17 hastada (%18,1) mevcut KT protokolü değiştirilmeksizin tedaviye RT eklendi. Yedi'si Grup 1'den, 8'i Grup 2'den olmak üzere toplam 15 hasta (%15,9) mevcut KT'si cerrahiye kadar devam ettirilerek elektif şartlarda opere edildi. Opere olan hastalardan sadece 2'si (takiplerinin 12. ve 18. aylarında) yaşamını yitirmişti. Hastaların %10,6'sında (7'si Grup 1'den, 3'ü Grup 2'den, toplam 10 hasta) ise mevcut KT terkedilmiş ikinci seçim KT'ye RT eklenmiştir.

Literatürde hemen tamamı prospektif olarak gerçekleştirilen PET ile tedavi yanıtı değerlendirilen çalışmalarda, seçilen hasta grubuna ve çalışmanın amacına göre önemli derecede değişiklik gösteren tedavi değişikliklerine gidildiği görülmektedir. De Geus-Oei ve ark.'ları (138)

evresine bakılmaksızın KT endikasyonu olan KHDAK'li 51 hasta ile prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada ikinci PET sonrası 15 hastada (%29,4) tedavi değişikliğine gitmişlerdir. 15 hastanın 10'u radikal RT, 3'ü palyatif RT ve 2'si cerrahi ile tedavi görmüştür. Hoekstra ve ark.'larının (14) çok merkezli prospektif çalışmalarında tedavi öncesi, 1. ve 3. kür KT'den sonra tedavi yanıtını değerlendikleri evre IIIA-N2 KHDAK'li 47 hastanın 25'ine (%53) KT sonrası cerrahi tedavi uygulamışlardır. 15 hastaya radikal RT, 6 hastaya ise palyatif RT vermişler ve 1 hastayı tedavisiz izleme almışlardır. Cerrahi tedavi uyguladıkları 25 hastanın 4'üne postoperatif RT uygulamışlardır. Evre IIIA ve IIIB KHDAK tanısı ile operasyon planlanan 70 hastayı içeren bir çalışmada indüksiyon KT'si ve RT sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmiş, ortaya çıkan sonuçlara göre 20 hastada (%28,5) operasyondan vazgeçilmiştir (11). Çalışmamızda 18'i Evre 3A, 20'si Evre IIIB olmak üzere toplam 38 Evre III hastası vardı ve bunların 12'si ara PET/BT sonrası opere edildi. Ara PET/BT sonrası opere edilen diğer 3 hasta Evre IV hastalığa sahipti. Evre IIIB hastalığı olan iki hasta ikinci seçim KT ve RT sonrası opere edildi. Decoster ve ark.'ları (162) inoperabil evre III KHDAK'li 31 hasta ile yaptıkları faz II çalışmasında 3 kür KT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmişler ve takiben hastalara RT uygulamışlardır. Tam metabolik yanıt gözledikleri 10 hastanın 5'inde ve tam metabolik yanıt gözlenmeyen 21 hastanın 14'ünde olmak üzere toplamda 19 hastada takipte nüks saptadılar ve hastalardan 10 tanesine (%32) sistemik tedavi başladılar. Hutchings ve ark.'larının (133) hodgkin lenfomalı 85 hasta ile 2 ya da 3 kür KT sonrası tedavi yanıtını değerlendirdikleri çalışmada, 12 hastada (%14) ikinci seçim KT'ye geçildi. Bu hastaların 8'i PET pozitif, 3'ü PET negatif, 1'i ise minimal rezidüel hastalık olarak sınıflanmıştı. Retrospektif özellikteki çalışmamızda muhtemelen hastaların büyük çoğunluğunun evre IV oluşu nedeniyle tedavi değişikliğine gidilen hasta sayısı ve oranı ile kullanılan tedavi çeşitliliği literatüre göre biraz daha fazladır.

KHDAK'de 5 yıllık sağkalım evre IIIA'da %13, evre IIIB'de %5 ve evre IV hastalıkta %1'dir. Bu oranlar yüz güldürücü değildir. Bizim



çalışmamızda hastalar 12 ile 44 ay arasında takip edilmişti ve TSK oranlarının bu sınırlı takip süresi içinde evre IIIA'da %58,7±16,1 evre IIIB'de %16,6±13,6 ve evre IV'te %10,3±8,0 olduğu bulundu (p=0,001). Bugüne kadar yapılmış karışık evre (evre I-IV) hastaları içeren çalışmalarda (89, 147, 163) saptananın aksine, bazal PET/BT'ye göre tedavide cerrahi düşünülmeyen ileri evre hastaları içeren çalışmamızda T-SUV<sub>max</sub> ile sağkalım parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek SUV<sub>max</sub> eşik değeri saptayamadık. Bu durum muhtemelen bazı hastaların takip süresinin diğerlerine göre oldukça kısa olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların T-SUV<sub>max</sub> ortalaması hesaplandığında ortaya çıkan 14,24±5,82 değerinin üstünde SUV<sub>max</sub> ölçülen tümöre sahip hastalarda diğer hastalara göre PSK süresinin anlamlı derecede ( ortalanca PSK süresi sırasıyla 5 ve 9 ay, p=0,018) daha kısa olduğunu gördük. Bununla birlikte aynı istatistiksel anlamlılığı TSK için (14 ve 16 ay, p=0,797) saptayamadık. Bu sonuçlar ileri evre KHDAK'li hastalarda sağkalım parametreleri için TNM evresinin T-SUV<sub>max</sub>'a göre daha fazla prognostik değere sahip olduğunun ifadesi olabileceği gibi retrospektif özellikteki çalışmamızda takip süresinin kısıtlı olmasından ve hastalar arasında farklılık göstermesinden kaynaklanabilir.

Vansteenkiste ve ark.'ları (13) tarafından yapılan bir çalışmada, evre IIIA KHDAK'li 15 hastada başlangıç tedavi öncesi ve sonrası PET uygulaması yapılmış, primer tümör ya da mediastinal FDG tutulumunun en az %50 oranında azalmasının, uzun dönem sağkalımı öngörmede PET'in BT'ye göre daha kullanışlı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda FDG tutulumunda %50 ve üzeri azalma olan yani BMYH'a sahip hastalarda diğer hastalara göre (PMH, SMH ve KMYH) TSK ve PSK sürelerinin yaklaşık 2-3 kat daha uzun olduğunu gördük ( Tablo-9, Şekil-7 ve 8) . Eschmann ve ark.'ları (15) tarafından yapılan prospektif çalışmada evre IIIA (patolojik N2) KHDAK'li 65 hastaya KT öncesi ve sonrasında PET taraması yapılmıştır. İlk PET taraması ile başlangıç KT sonrası uygulanan PET arasındaki FDG tutulum farkının, uzun dönem sağ kalım için yüksek öngörü değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Başlangıç KT sonrası SUV

değerinde görülen %60'lık azalma, 5 yıllık genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkiliydi. SUV değerinde %25'in altında azalma görülen hastaların %5'inden daha azında 5 yıllık sağkalım görüldü. Toplam 94 hasta içeren çalışmamızda, ara PET/BT sonrası  $SUV_{max}$  değerlerinde %25'ten az düşüş olan hastaların (PMH ve SMH), %25'ten daha fazla düşüş olan hastalara (KMYH ve BMYH) göre, 12-44 aylık takip süresi içinde daha kısa TSK (ortanca 12 aya karşı 30 ay,  $p<0,001$ ) ve PSK (ortanca 4 aya karşı 12 ay,  $p<0,001$ ) sahip olduklarını saptadık ( Tablo-9, Şekil-9 ve 10).Bu sonuçlara göre 2 ya da 3 kür KT sonrası erken dönem tedavi yanıtı değerlendirilen hastalarda  $SUV_{max}$  değerinde düşüş ne kadar fazla ise TSK ve PSK'nın o kadar uzun olduğunu ve literatürle paralellik gösterdiğini saptadık.

Weber ve ark.'larının (9) çalışmasında ileri evre KHDAK'li (evre IIIB ve IV) 57 hastaya platin bazlı 1 kür KT öncesi ve sonrası PET taraması uygulanmıştır. Bir kür KT sonrası %20 azalan SUV değeri, uzun süreli progresyon (163 güne karşı 54 gün) ve uzun median genel sağkalım ( 252 güne karşı 151 gün) ile bağlantılıdır. Bir yıllık genel sağ kalım, metabolik yanıt alınan hastalarda, alınamayanlara göre anlamlı fazladır (%44'e karşı %10). Bu sonuçlar, metabolik aktivitede ilk kür KT sonrası azalmanın uygulanan tedavi sonucunu öngörebileceğini işaret eder (9, 119). Ayrıca, bu durum PET'in, KT uygulamasının her hasta için, hastaya uygun hale getirilmesinde kullanımını önerir. Böylece, KT rejimleri; daha faydalı sonuçlar elde etmek ve morbititeyi azaltmak için erkenden değiştirilebilir. Nahmias ve ark.'larının (161) ileri evre KHDAK'li 16 hasta ile yaptıkları çalışmada ise KT sonrası, 7 hafta boyunca, haftalık PET görüntülemesiyle SUV ölçümleri yapılmıştır. Birinci ve üçüncü haftada 0.5'lik SUV azalmasının tedaviye cevabı ve sağkalımı öngördüğünü ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda 1 kür KT sonrası değerlendirilen sadece bir hasta vardı ve bu hastada metabolik progresyon gelişmişti. Çalışmaya aldığımız hastalarda 2 ya da 3 kür KT sonrası erken dönem tedavi yanıtı değerlendirildi. Metabolik yanıt alınan hastalarda (KMYH ve BMYH) metabolik yanıt alınamayan (PMH ve SMH) hastalara göre 1

yıllık TSK (%84 ve %41,  $p<0,001$ ) ve PSK (%44 ve %16,  $p<0,001$ ) oranlarının anlamlı derecede daha fazla olduğunu bulduk. Bundan daha önemlisi ara PET/BT sonrası tedavi değişikliği yapılmaksızın mevcut tedavinin devamına karar verilen 6'sı Grup 1'den, 25'i Grup 2'den olmak üzere toplam 31 hastadan 23'üne (Grup 1'den 4 hasta ve Grup 2'den 19 hasta) 6 kür KT bitiminde son PET/BT çekildi ve nihai metabolik yanıt değerlendirildi. Ara PET/BT'ye göre grup 1'deki 1 hasta stabil seyrederken 3 hastada metabolik progresyon gelişti. Metabolik progresyon gelişen 2 hastaya RT, bir hastaya ikinci seçim KT ile beraber RT uygulandı. Stabil seyreden hastada ise ikinci seçim KT'ye geçildi. Grup 2'de yer alan 19 hastanın 10'unda ara PET/BT'ye göre progresyon gelişti, 3 hastada metabolik regresyon devam ederken 6 hasta metabolik olarak stabil kaldı. Stabil kalan hastalardan 1'i RT sonrası, 1'i cerrahi sonrası olmak üzere 5'i ve regresyon saptanan 3 hasta (toplamda 8 hasta) ilaçsız takibe alındı. Diğer hastalara ikinci seçim KT başlandı. Eğer bu hastalara ara PET/BT çekilmemiş ve sadece 6 kür KT sonrasında metabolik yanıt değerlendirilmesi yapılmış olsaydı Grup 1'deki 2 hasta SMH, 1 hasta KMYH ve diğer hasta BMYH olarak sınıflanacaktı. Grup 2'deki hastaların 6'sı SMH, 5'i KMYH ve 9'u BMYH olarak sınıflanacak ve ara PET/BT ile kıyaslandığında son PET/BT'de 23 hastanın 13'ünde (%56,5) saptanmış olan metabolik progresyon gözden kaçacak ve gerekli tedavi değişiklikleri doğru bir şekilde yapılamayacaktı. Ara PET/BT'de olmayan ve son PET/BT ile saptanan metabolik progresyon tümör hücrelerinin mevcut KT protokolüne geliştirdiği direncin habercisi olabilir. Tüm hastaların %33'ünde (31 hasta) mevcut KT protokolü terk edildi ve ikinci seçim KT'ye geçildi. KT'si değiştirilen hastaların 18'i PMH, 12'si SMH ve 1 tanesi BMYH sınıfındaydı. BMYH sınıfındaki hastada KT'nin değiştirilme nedeni tedaviye bağlı yan etkilerdi. Bu hastada KT değişikliği ile birlikte RT uygulandı. Bu hastalardan 10 tanesine ikinci seçim KT sonrası tekrar PET/BT ile metabolik yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Bu hastaların %40'ında KT değişikliği metabolik progresyonun durmasını sağladı (3 hasta SMH, 1 hasta KMYH). Bu durum PET/BT'nin KT rejimlerinin her hasta için uygun

hale getirilmesini sağlamak, gerekirse erkenden tedaviyi değiştirmek ve morbiditeyi azaltmak konusundaki rolünün ne kadar önemli olduğunu ve bu konuda daha çok çalışma yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Dimitrakopoulou-Strauss ve ark.'ları (10), palyatif KT uygulanan evre IV KHDAK'li 14 hasta ile yaptıkları çalışmada dinamik PET'i incelemişlerdir. Sağkalım verileri PET sonuçları için referans olarak kullanıldı. PET başlangıç KT'den önce ve 15-21 gün sonra yapıldı. SUV ve dinamik parametreler hesaplandı. Sağkalımın daha uzun ya da kısa olması düşünülerek iki gruba ayrılan hastalar için median sağkalım 193 gün bulundu. Bizim alışmamızda toplam 52 hasta evre IV hastalığa sahipti ve median sağkalım 12 ay olarak hesaplandı. Çalışmacılar, FDG tutulumunun tam kinetik analizinin, kısa ya da uzun dönem sağkalım sınıflandırması ve palyatif KT'den faydalanan hastaları tanımlamak için yardımcı olacağını bildirdiler (10). Ancak çalışmaya aldıkları hastaların genel durumlarının kötü olması sebebiyle hastalara dördüncü kr KT sonrası nc PET çalışmasını yapamamışlardır. Römer ve ark.'ları (164) non-hodking lenfomada, Hutchings ve ark.'ları (133) hodking lenfomada nc PET (son PET) uygulamasındaki SUV değerinin uzun dönem sonuçları tahminde üstün olduğunu vurgulamışlardır. Yukarıda belirttiğimiz gibi çalışmamızda tedavi değişikliği yapılmaksızın toplam 23 hastaya 6 kr KT sonrası son PET/BT alışması yapıldı. Bu çalışmada elde edilen son metabolik değişimler hastaların KT'ye karşı sergiledikleri nihai metabolik yanıtı ortaya ıkrarak, ara PET/BT'de görülemeyen metabolik progresyonlar tespit edilmiş ve tedavi yönetiminde gerekli düzenlemelerin yapılmasına olanak sağlamıştır.

Grup 1 ve Grup 2 hastalarımızı karşılaştırdığımızda gruplar arasında PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık (ortalama 13,9 ay ve 11,2 ay,  $p=0,218$ ), ancak TSK süresi Grup 2'de anlamlı olarak daha kısıydı (ortalama 24 ay ve 18 ay,  $p=0,034$ ). Bu durumun nedenleri Grup 1'deki hasta sayısının göreceli olarak azlığı, Grup 2'de yer alan hastaların büyük çoğunluğunun evre IV olması ve hastaların takip sürelerinin eşit olmaması olabilir. Hutchings ve ark.'larının (133)

hodking lenfomalı 85 hastada yaptıkları çalışmada 2 kür ve 3 kür KT sonrası ara değerlendirme yapılan hastalar arasında PSK açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

KHDAK'lerinin büyük bir kısmı tanı konulduğunda operasyon şansını yitirmiş olan evre III ve evre IV hastalardır. Bu hastaların PSK ve TSK süre ve oranları erken evre hastalığı olanlara göre belirgin şekilde azdır. Platin bazlı KT protokollerinin kullanılmaya başlanmasından ve hedefe yönelik tedavilerin de kullanıma girmesinden sonra ileri evre KHDAK'lerinin prognozunda azda olsa iyileşmeler sağlandı (123-128). KT protokolü seçiminin hastaya özel olarak belirlenmesi ve tedavi yanıtının PET/BT ile morfolojik değişiklikler yanında metabolik değişikliklerin de değerlendirilebilmesi prognozdaki iyileşmelere büyük katkı sağlamıştır (129-133).

Evre III ve evre IV KHDAK tanılı 94 hasta içeren retrospektif özellikteki bu çalışma ile 2 kür ve 3 kür KT sonrası erken metabolik yanıt değerlendirilen hastalardan metabolik yanıt verenlerin metabolik yanıt vermeyenlere göre literatürle uyumlu olarak daha iyi prognoz gösterdikleri, daha uzun PSK ve TSK sürelerine sahip olduklarını saptadık. Yine literatürle benzer şekilde PMH'a sahip olan hastalarda prognozun en kötü ve  $SUV_{max}$  değerinde %50'ın fazla düşüşün gerçekleştiği BMYH grubunda sağkalımın en iyi olduğunu gösterdik. Ayrıca KT öncesi operabilite kararı verilemeyen potansiyel opere edilebilir evre IIIA ve IIIB hastaların seçiminde ara PET/BT'nin önemli rolü olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Bir kür KT sonrası metabolik yanıt değerlendirilen yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle sadece 2. ve 3. kür sonrası erken metabolik yanıt değerlendirmesi yapabildik. Çalışmamızdaki gruplar arasında PSK açısından fark olmadığını ancak Grup 2'de yer alan hastaların daha kısa TSK gösterdiğini saptadık. Bu durumun gruplarda yer alan hasta sayısının ve hastalık evrelerinin sayısal olarak belirgin farklılıklar arz etmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu tespitlerimizi literatürle birlikte tekrar değerlendirdiğimizde erken metabolik yanıtın değerlendirilmesi açısından 1., 2. veya 3. kür KT sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmesi arasında

belirgin anlamlı bir farklılık olmayacağı kanısındayız. Bu nedenle hastaların metabolik yanıt açısından mümkün olan en erken zamanda ara PET/BT ile değerlendirilmesini öneriyoruz.

Ara PET/BT sonrası erken metabolik yanıt değerlendirmesi ile ikinci seçim KT'ye geçilen hastaların ikinci seçim 1., 2. veya 3. kürden sonra ve tedavisi değiştirilmeden tamamlanan hastaların tedavi bitiminde mutlaka PET/BT ile yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamız söz konusu her iki durumda da PET/BT'nin tedavi yönetimine büyük katkılar sağlayacağını göstermektedir. Özellikle tedavisi 6 küre tamamlanan hastalarda ara PET/BT ile saptanamayan metabolik progresyonların son PET/BT ile saptanabileceğini ve bu durumun tümörün KT'ye geliştirdiği direncin ifadesi olabileceğini vurgulamak istiyoruz.

İleri evre KHDAK'lerinde KT'ye erken metabolik yanıtı değerlendirdiğimiz bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları çalışmanın retrospektif olması, birinci kür KT sonrası tedavi yanıt değerlendirilen bir hasta dışında başka hasta olmayışı, Grup 1'de yer alan hasta sayısının az olması, gruplar içindeki hastalık evrelerinin homojen olmaması ve hastaların takip sürelerinin kısıtlı olması olarak sıralanabilir. Yeterli hasta sayılarından oluşan, 1. kür, 2. kür ve 3. kür KT sonrası değerlendirilecek üç gruplu prospektif randomize çalışmalar yapılabilmesi durumunda ileri evre KHDAK'de KT'ye erken metabolik yanıtın ne zaman değerlendirilmesi gerektiği ve tedavi yönetimine katkısı hakkında çok daha yararlı sonuçların ortaya çıkacağı kanısındayız.

## 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 EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8:784–96.
3. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:523–9.
4. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123 (1 suppl): 226–43.
5. Rankin SC. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2008; Oct 4;8 Suppl A:27-31.
6. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2006; 21:123-36.
7. Gamez C, Rosell R, Fernandez A, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol*. 2006; 1:74–77.
8. Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, et al. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. *Arch Broncopneumol*. 2007; 43:562-72.
9. 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.
10. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, et al. Prediction of short-term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer following chemotherapy based on 2-deoxy-2-[F18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography: A feasibility study. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 308-17.
11. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al: 18 F-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.
12. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999; 35:1773-82.
13. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung

- cancer: a prospective pilot study—The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol.* 1998; 9:1193-8.
14. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8362-70.
  15. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007; 55:165-71.
  16. Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
  17. Grene FL, Page DL, Fleming ID, AJCC cancer staging manual. 6th edition. New York: Springer; 2002.
  18. T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanser İstatistikleri 2005. Erişim: [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr) Erişim tarihi: 15.12.2011
  19. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:43-66.
  20. Wald NJ, Nanchahal K, Tompson SG et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986; 293:1217-1222.
  21. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28:30–40.
  22. Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer* New York, NY: Marcel Dekker 1994; 71–108.
  23. Omenn GS, Merchant J, Boatman E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986; 70:51-56.
  24. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:925-83.
  25. Janerich DT, Tompson WD, Varela LR et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-6.
  26. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-46.
  27. Spiro SG, Porter JC, Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:1166-96.
  28. Zeren EH. Akciğer Kanseri Patolojik Yaklaşım. İçinde: Hastürk S, Yüksel M, Eds. *Akciğer Kanseri.* İstanbul: Bilmedya Grup, 2000; 2: 29–45.
  29. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26:1472-78.



30. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: A review of the epidemiology, pathology and treatment. *Sem Resp Critical Care Med* 2005;342-52.
31. Blons H, Cote JF, Le Corre D, et al. Epidermal Growth Factor Mutation in Lung Cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1309-15.
32. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-35.
33. Riviera MP, Metha CA, Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:131-48.
34. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) .*Chest* 2007; 132:79-93.
35. Zhang H, Liu J, Cagle PT: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol.* 2005;18:111-8.
36. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma. *APMIS* 2008; 116: 526-9.
37. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, (eds.) *Lung cancer principles and practice*. 2nd edition Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins; 1996; 361–89.
38. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, et al. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology.* 2003;42:156-66.
39. Osella FV, Putnam JV, Komaki V. *Lung Cancer*, Springer, New York, 2003.
40. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Pres* 2004; 1:344-57.
41. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149-60.
42. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73:1003–24.
43. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24:898–904.
44. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, (eds.) *Lung cancer*. 2nd edition. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-34.

45. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–96.
46. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Resp J*. 2002; 19:722-42.
47. Patz EF Jr, 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.
48. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging lung cancer. *Eur Resp J*. 2002; 19:40-48.
49. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:879-92.
50. 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.
51. Gerard A, Silvestri GA, Michael K, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178-201.
52. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123:147-56.
53. Kramer H, Harry J.M. Groen. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg*. 2003;238:180-8.
54. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007; 132; 131-48.
55. Shulman L. Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:271–7.
56. Porte H, Roulmilhac L, Eraldi L. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:196-9.
57. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:202-220.
58. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shields TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic surgery*, 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2005: 314-26.
59. 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.
60. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:24-42.

61. 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.
62. Warburg O. *Über den Stoffwechsel der Tumoren.* London: Constable; 1930.
63. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004;84:1014-20.
64. Nabi HA, Zubeldia JM: Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002; 30:3-9.
65. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al: Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3837-44.
66. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-14.
67. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
68. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003;23:315–40.
69. 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.
70. 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.
71. Devaraj A, Cook GJR, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62:97-108.
72. 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;9:30-34.
73. 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.
74. 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.
75. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067-77.

76. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239–49.
77. 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.
78. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160:319–27.
79. 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.
80. 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.
81. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002;44:172-81.
82. 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.
83. Jeremic B, Brady LW, Heilmann PH, Molls M (eds). *Advances in radiation oncology in lung cancer*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2005. 48-49.
84. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of nonsmall cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-07.
85. 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.
86. Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, et al: Performance of sodium iodide based (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol* 2002; 75:114-21.
87. Coleman RE: PET in lung cancer staging. *Q J Nucl Med* 2001; 45:231-4.
88. 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 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1017-23.
89. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al: Maximum standard uptake Value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts Pathology in patients with non-smal lcell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:417-23.
90. Steinert HC, von Schulthess GK: Initial experience using a new integrated in-line PET/CT system. *Br J Radiol* 2002; 75:36-8.

91. 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.
92. 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.
93. De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, et al. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol*. 2007; 17:467-73.
94. Leyn DP, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for nonsmall cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 32:1-8.
95. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL: Metastases from non-small cell lung cancer. Mediastinal staging in the 1990s: meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999; 213:530-8.
96. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, Part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125:2300–8.
97. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000; 215:886-90.
98. Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137–46.
99. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598–609.
100. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, et al. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med*. 2007;32:607-12.
101. 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.
102. 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 soft ware image fusion. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2289-97.
103. Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2:659–66.
104. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic

- involvement: a meta-analysis [Review]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
105. Lowe VJ: Positron emission tomography scanning in lung cancer. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:119-27.
  106. Mac Manus MP, Hicks RJ: PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin surg Oncol*.2003; 21:149-60.
  107. Hickeson M, et al: Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDGPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1639-49.
  108. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *Br Med J* 2005; 330: 439.
  109. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178-201.
  110. Gayed I, et al. Comparison of bone and 2-deoxy-2(18F) floro-D-glucose positron emission tomography in the evaloation on of bony metastases in lung cancer. *Mol imaging Biol* 2003;5:26-34.
  111. Min JW, Um SW, Yim JJ, Han SK. The role of whole body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J. Korean Med. Sci* 2009;24:275-280-9.
  112. Gupta NC, et al: Clinical utility of PET-FDG imaging in diferentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001;3:59-67.
  113. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803–9.
  114. Ludwig V, et al: Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2(18F) floro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluted for baody malignancies. *Mol imaging Biol* 2002;4:359-67.
  115. Hicks R, Kalff V, MacManus M, et al. 18-F FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed small-cell cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42:1596–604.
  116. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, et al. T e usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 2000;118:1610-5.
  117. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assesment of patients with suspected non-small-cell lung cancer. The PLUS multicentre rabdomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-92.
  118. Aydiner A, Ece T, Topuz E ve ark.: Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip. Antakya konsensus raporu Nobel tıp kitapcevleri, Istanbul 2010; 34-6.

119. De Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Cortens FHM, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-64.
120. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1247-55.
121. Strauss G, Herndon JE, Maddaus M. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621.
122. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.
123. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-8.
124. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
125. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
126. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al: Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007; 12:90-8.
127. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al: Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as firstline therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:362-9.
128. Baldini E, Ardizzoni A, Prochilo T, et al: Gemcitabine, ifosfamide and Navelbine (GIN): a platinum-free combination in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49:25-28.
129. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:931-8.
130. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676-88.
131. Weber WA, Ott K, Becker K, et al: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-65.
132. Johnson EA, Marks RS, Mandrekar SJ, et al: Phase III randomized, double-blind study of maintenance CAI or placebo in

- patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after completion of initial therapy (NCCTG 97-24-51). *Lung Cancer* 2008; 60:200-7.
133. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al: Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16:1160-8.
  134. Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. Positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 2155-68.
  135. Sekine I, Tamura T, Kunitoh H, et al. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 731-3.
  136. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
  137. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1031-9.
  138. De Geus-Oei LF, Van der Heijden HFM, Visser Eric P. et al. Chemotherapy Response Evaluation with 18F-FDG PET in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:1592–8.
  139. Krak NC, van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, et al: Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:674-81.
  140. Graham MM, Peterson LM, Hayward RM: Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 2000; 27:647-55.
  141. De Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Cortens FHM, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-64.
  142. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 392-404.
  143. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1:122-50.
  144. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 10907-15.
  145. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 39-45.
  146. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, et al. Prognostic significance of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake on positron



emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 107: 2468-73.

147. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 130: 151-9.
148. Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with respectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-11.
149. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333-9.
150. 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.
151. Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 769-74.
152. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 892-9.
153. Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, et al. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 938-44.
154. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDGPET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35: 179-87.
155. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 259-64.
156. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1903-9.
157. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha 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.
- 158.** Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, et al. Value of 18Ffluoro-2deoxy-D-glucose-positron emission tomography / computed tomography in non-small cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 2: 97-106.
- 159.** Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Metabolic (FDGPET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer* 2005; 49: 95-108.
- 160.** Lee DH, Kim SK, Lee HY, et al: Early prediction of response to firstline therapy using integrated 18F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4:816-21.
- 161.** Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, et al: Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48:744-51.
- 162.** Decoster L, Schallier, Everaert H, et al: Complete metabolic tumour response, assessed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET), after induction chemotherapy predicts a favourable outcome in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008; 62: 55-61.
- 163.** Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al: Preoperative F-18 flourodeoxyglycose positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3255-60.
- 164.** Römer W, Hanauske A-R, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with Fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 12:4464-71.

## TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda almakta olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sabır ve yardımlarını esirgmeden paylaşan saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER'e, Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ'a, Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR'a ve Sn. Yard. Doç. Dr. Feyza ŞEN'e emeklerinden dolayı teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin hazırlanmasının her aşamasında yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR'a, katkılarından dolayı Sn. Yard. Doç. Dr. Feyza ŞEN'e, katkı sağlayan araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve istatistiklerin yapılmasında büyük emeği geçen Sn. Dr. Güven ÖZKAYA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum başta meslektaşlarım olan asistan arkadaşlarıma, teknik personele ve diğer tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı personeline anlayışlarından ve paylaşımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her koşulda desteklerini esirgemeyen saygıdeğer anneme, babama ve sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olarak, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yoldaşım, sevgili eşim Gülbahar'a ve varlıklarıyla hayatımın en güzel duygularını yaşatan oğullarım Nidal Hevi ile Ardıl Beşer'e sabır ve anlayışlarından ötürü teşekkür ederim.

Dr. Ümit OĞUR  
Şubat 2012-BURSA

## ÖZGEÇMİŞ

22 Haziran 1978'de Hatay-Samandağ'da doğdum. İlkokulu Çöğürlü Köyü İlkokulu'nda, ortaokulu Samandağ Ortaokulu'nda ve liseyi Samandağ Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2000 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. 2000-2007 yılları arasında Adıyaman, Sincik, Yarpuzlu, Amasya, Bismil ve Diyarbakır'da çeşitli birinci basamak sağlık kurumlarında görev yaptım. Diyarbakır Toplu Konut Sağlık Ocağı'nın kurucu hekimliğini yaptıktan sonra 2 Nisan 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Türk Tabipler Birliği ve Türkiye Nükleer Tıp Derneği üyesiyim. Evliyim, biri 4, diğeri 7 yaşında iki oğlum var.