



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

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE RADYOTERAPİ HEDEF
VOLÜMLERİNİ BELİRLEMEDE PET/BT'NİN KATKISI

Dr. Süreyya GÖNÜL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE RADYOTERAPİ HEDEF
VOLÜMLERİNİ BELİRLEMEDE PET/BT'NİN KATKISI

Dr. Süreyya GÖNÜL

Danışman: Prof. Dr. Tayyar AKPINAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
1. Akciğer Kanseri.....	2
1.1. Akciğer Kanserinde TNM Evreleme Sistemi.....	3
1.2. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesinde Görüntüleme Yöntemleri.....	7
2. Radyoterapide Planlama İlkeleri.....	12
2.1. Radyoterapide Hedef Volüm Tanımlamaları.....	13
3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyoterapi.....	16
4. Pozitron Emisyon Tomografi ve Radyoterapi Tedavi Planlama..	18
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	45
Özgeçmiş.....	46

ÖZET

Radyoterapi planlamada hedef volümlerin doğrulukla belirlenmesinde pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve sadece simülasyon bilgisayarlı tomografi (BT)'si görüntüleri kullanılarak saptanan tedavi volüm farklılıklarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri 30 hastaya ait veriler retrospektif değerlendirildi. PET/BT ve simülasyon BT görüntüleri tedavi pozisyonunda elde edildi. Hastaların görüntüleri önce sadece simülasyon BT görüntüleri kullanılarak oluşturulan gross tümör volüm (GTV) ve planlanan tedavi volüm (PTV)'ler daha sonra PET/BT'den elde edilen atenüasyon düzeltilmiş PET görüntüsünün simülasyon BT ile füzyonundan elde edilen GTV ve PTV'ler belirlendi. BT ve PET/BT'den elde edilen planlama volümleri karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar BT ve PET/BT'ye göre evrelendirilip evre değişimleri karşılaştırıldı.

PET ile 21 hastada GTV'nin azaldığı, 9 hastada arttığı saptandı. PTV ise 23 hastada azalırken, 7 hastada artış gösterdi. Planlama volümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p0.05).

PET/BT ile yapılan evreleme 9 hastada evre değişikliğine neden oldu. Planlama ve evre değişiklikleri çoğunlukla lenf nodu aktivitesi ve atelektazi/pnömoni ile tümör sınır ayrımı ile ilgiliydi.

Radyoterapi tedavi planlamasında PET/BT kullanımı, tümör yerleşiminin ve patolojik lenf nodlarını daha doğrulukla belirlenmesinde ve atelektazik akciğerden tümör ayrımına yardım etmekte yardımcıdır.

Anahtar Sözcükler: PET/BT; radyoterapi; tedavi planlaması; hedef belirleme.

SUMMARY

Contribution of PET/CT in Determination of Radiation Therapy Volumes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

The aim of this study was to evaluate differences of therapy volumes between the positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) –based and planning computed tomography (CT) –based ones.

In this study, data of 30 patients of with non-small cell lung cancer were retrospectively reviewed. Both CT and PET images were obtained in treatment position in a simulan fashion. Gross tumor volume (GTV)'s and planning target volume (PTV)'s were initially defined by using planning CT. PET images then corrected with planning CT images and the same volumes were obtained on this fused slices. CT-based and PET/CT-based volumes were compared. PET/CT-based and CT-based stages were also compared in order to find the existence of differences.

Both GTVs and PTVs changed when PET data was taken into account. Statistically significant decreases (GTV in 21 patients; PTV in 23 patients) and increases (GTV in 9 patients; PTV in 23 patients) were found ($p < 0.005$).

PET/CT changed the clinical stage in nine (33%) patients. Stage changes as well as planning volume changes were mostly related to the lymph node metabolic activities and tumor boundaries in atelectasis/pneumonia areas.

Using PET/CT is very helpful for defining of tumor contours, pathological lymph nodes and separation tumors from atelectatic lung tissues, more accurately in the radiotherapy treatment planning.

Key words: PET/CT; radiation therapy; treatment plannig; target definition

GİRİŞ

Radyoterapide tedavi planlamanın amacı hedef volümde homojen doz dağılımını sağlarken çevre normal dokuya da en az dozu vermek, dolayısıyla en yüksek tümör kontrolüne karşın en az normal doku hasarı oluşturmaktır. Radyasyon, normal doku ile tümör dokusuna aynı şekilde etki etmekte ve iyonizan radyasyonun zararları irreversibl olmaktadır. Planlama, tedavinin amacına göre yapılır ve öncesinde klinik değerlendirme, tedavi kararı gibi ön hazırlıklara gereksinim vardır. Üç boyutlu tedavi planlaması için geleneksel görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) dir. BT, hastanın iç ve dış anatomik yapılarını net bir şekilde gösterdiğinden, anatominin üç boyutlu olarak yaratılmasını sağlar. BT görüntüsü geometrik bozulmaya uğramaz ve üç boyutlu doz hesaplama algoritması kullanarak elektron yoğunluğunu gösterir. BT üç boyutlu planlama sisteminde kritik organların sınırlarını belirlemesi ve *Hounsfield Unit* olarak fiziksel dansite bilgisini vermesi bakımından çok yararlıdır. Ancak BT nodal hastalığın değerlendirilmesinde zayıftır (1). Ayrıca BT, aynı zamanda radyoterapi için önemli bir prognostik faktör olan lezyonun canlılığı ile ilgili bilgi vermez (2). Radyoterapide hedef hacimlerin ve kritik organların doğrulukla görüntülenebilmesi ve tanımlanması için gerekli görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi için sürekli çalışılmaktadır.

Flor-18 Deoksiglukoz (FDG) ile gerçekleştirilen pozitron emission tomography (PET) son on yılda onkolojide geniş olarak kullanılmaya başlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Tümör hücrelerindeki glukoz tüketiminin sağlıklı hücrelere oranla daha yüksek olması esasına dayanarak geliştirilen FDG-PET, akciğer kanserinin ilk evrelemesinde ve tedavi sonrası yeniden evrelemesinde günümüzde başarıyla kullanılmaktadır (3). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ya da küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) şüphesi olan ya da kanıtlanmış hastalığı bulunan hastalarda tümör yayılımının ve pulmoner nodüllerin diyagnostik değerlendirilmesi, mediasteninin evrelemesinde ve uzak metastazların ortaya

çıkarılmasında öncelikli olarak kullanılmaktadır (1, 4). Tanı için sadece PET kullanıldığında tümör yüksek belirginlikte görünür, bu da karsinomanın yerinin ve evrelemesinin yüksek doğrulukla belirlenmesini sağlar (2). Metabolik görüntülemenin diğer bir avantajı da akciğer kanserinde tedavi yanıtının ve rekürrenslerin konvansiyonel yöntemlere göre daha erken gösterilebilmesidir (5-8). Modern PET cihazları, daha doğru anatomik korelasyon ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi amacıyla BT ile tümleşik olarak üretilmektedir (PET/BT).

Akciğer kanserinde tedavi planı, tanı sırasında evreleme, tümörün histolojik tipi ve hastanın performans durumuna göre düzenlenir. Akciğer kanserli hastalarda uygun tedavi protokolü TNM evrelemesine göre planlanır. Bu evreleme sisteminde primer tümör boyutu, lokalizasyonu ve lokal invazyon durumu (T), bölgesel lenf bezlerine yayılım (N) ve uzak metastaz varlığı (M) değerlendirilir (9). Evreleme ile prognoz tahmini, tedavilerin doğru seçimi, farklı tedavilerin etkinliğini karşılaştırma olanağı ve yeni prognostik faktörlerin değerlendirilebilmesi amaçlanır (10, 11).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda PET/BT ile saptanan tedavi volümlerinin radyoterapi planlamasını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (12-16).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda radyoterapi tedavi planlamasında fonksiyonel bilgi veren PET/BT'nin hedef organ volümlerinin belirlenmesine katkısı değerlendirilmesi amaçlandı.

1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, kanser kaynaklı ölüm nedenlerinin başında gelir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri insidansı artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır (17).

Akciğer kanserinin ilk tanı ve evrelemesinde direkt radyografi (DR), BT, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve kemik sintigrafisi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve FDG-PET gibi metabolik

görüntüleme yöntemleri kullanılır. BT, üstün rezolüsyon özelliği, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle akciğer kanserinde ilk tercih edilen evreleme yöntemidir (18). BT primer tümörün tanısında ve metastatik yayılımın değerlendirilmesinde sınırlı güvenilirliğe sahiptir ve cerrahi ya da medikal tedavi uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anatomik görüntülemenin güvenilirliği daha da azalmaktadır (19-23). Bu nedenle bronkoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi, mediastinoskopi ve özefagial ultrason yardımcı mediastinoskopik biyopsi gibi girişimsel tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tümör hücrelerindeki glukoz tüketiminin sağlıklı hücrelere oranla daha yüksek olması esasına dayanarak geliştirilen FDG-PET, akciğer kanserinin ilk evrelemesinde ve tedavi sonrası yeniden evrelemesinde günümüzde başarıyla kullanılmaktadır (24-27). Modern PET cihazları, daha doğru anatomik korelasyon ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi amacıyla BT ile tümleşik olarak üretilmektedir. Metabolik görüntülemenin diğer bir avantajı da akciğer kanserinde tedavi yanıtının ve rekürrenslerin konvansiyonel yöntemlere göre daha erken gösterilebilmesidir (5-8). Kanser evrelemesinde metabolik görüntüleme yöntemleri, tümöral dokuların vücutta dağılımını, metabolik aktivitesini ve kanlanmasını girişimsel yöntemlere gerek kalmaksızın gösterebilmektedir ve bu nedenle önemi gittikçe artan tetkik metotlarıdır (28).

1.1. Akciğer Kanserinde TNM Evreleme Sistemi

“American Joint Committee on Cancer” ve *“Union Internationale Contre le Cancer”* tarafından Akciğer Kanserinin Uluslararası Evrelemesi 1997 yılında kabul edilmiştir. *“International Association for the Study of Lung Cancer”* (IASLC) tarafından malign tümörlerin 7. TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler *“Journal of Thoracic Oncology”* dergisinde 2007 yılında yayınlanmış (9) ve Eylül 2007’de Güney Kore’de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı’nda tartışılmıştır.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (9).

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 ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn., ana bronşda invazyon yok)*.

- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm

- T1b tümörün en büyük çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm

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

• Ana bronş tutulmuş, ancak karınaya uzaklık ≥ 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 ≤ 5 cm

- T2b tümörün en büyük çapı >5 cm ancak ≤ 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 karınaya 2cm'den daha yakın, ancak karınayı 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.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

N (Bölgesel lenf bezleri):

- Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf 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.

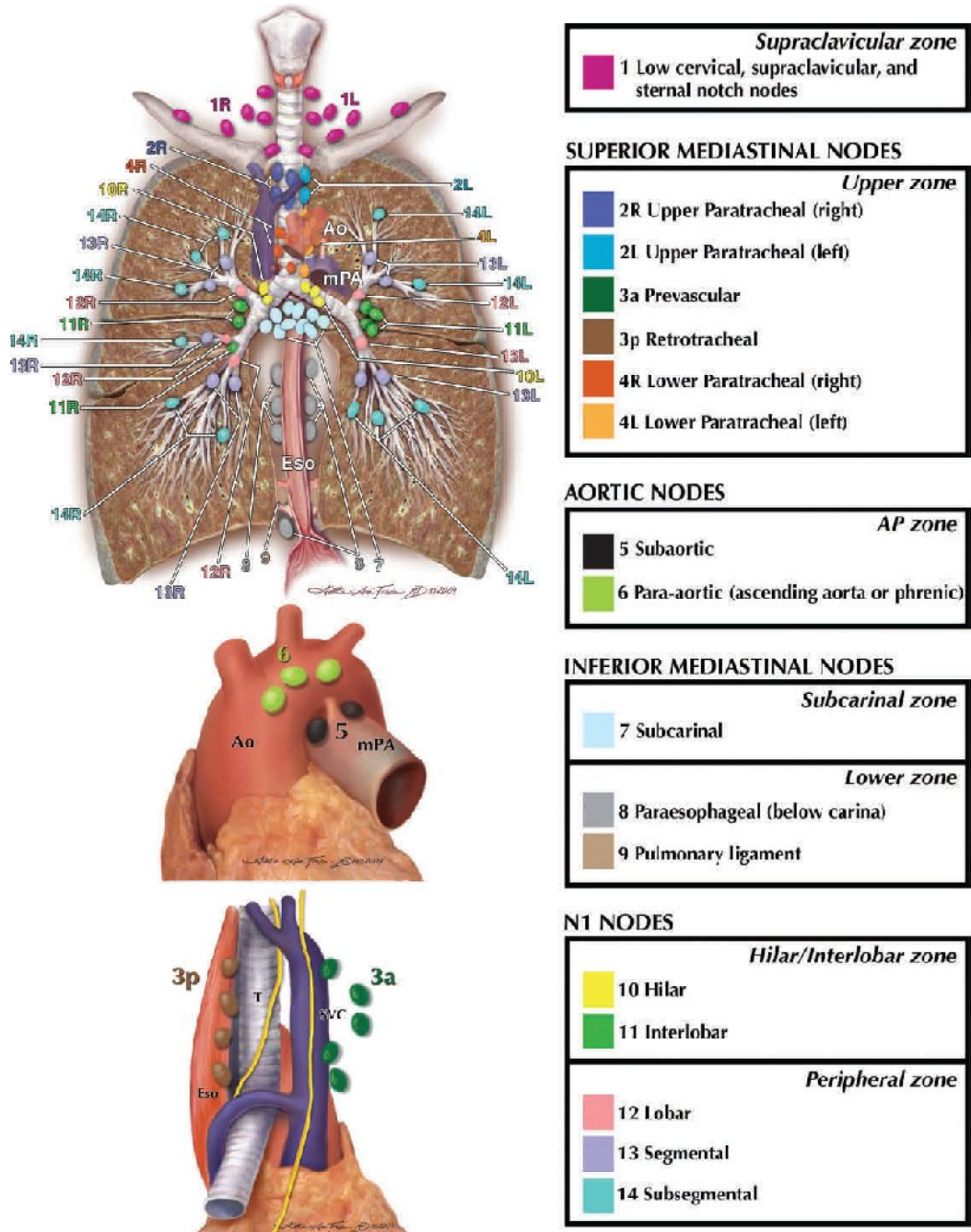
Şekil-1'de lenf nodu (LN) istasyonları şematik olarak gösterilmiştir (26).

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*.
- M1b uzak metastaz.

Bu veriler sonucunda IASLC tarafından önerilen evreleme sistemi Tablo-1'de verilmiştir.

* 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 eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.



Şekil-1: Mediastinal lenf nodu istasyonları.

Tablo-1: Akciğer Kanserlerinde IASLC tarafından önerilen evreleme sistemi.

Gizli karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1a N0 M0
	T1b N0 M0
Evre IB	T2a N0 M0
Evre IIA	T1a N1 M0
	T1b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Evre IIB	T2b N1 M0
	T3N0 M0
Evre IIIA	T1 N2 M0
	T2N2 M0
	T3N1 M0
	T3N2 M0
	T4N0 M0
	T4N1 M0
Evre IIIB	T4 N2 M0
	Herhangi T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1a
	Herhangi T Herhangi N M1b

T: Primer Tümör, **N:** Lenf Nodu, **M:** Uzak Metastaz

1.2. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesinde Görüntüleme Yöntemleri

Primer Tümör

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 (30). Malign SPN'lerin erken tanısı ile akciğer kanseri tedavisi mümkün olabilir. Toraks BT'de SPN'de spiküle kontur yapısı, kısmen solid ve kısmen buzlu cam görünümü, üst lob yerleşimi, hava bronkogramları varlığı, kalsifikasyon izlenmemesi ve en geniş olduğu kesitte çapının 1 cm'den büyük olması malignite olasılığını arttıran bulgulardır (31). SPN'de kitle boyutu ile malignite potansiyeli doğru orantılıdır. Yine de çoğu SPN'ün BT ile malign-benign ayrımı yapılamaz. Boyut kriteri

SPN için güvenilir bir kıstas değildir ve takip görüntülemeyi gerektirir. 1 cm'den küçük çaplı nodüllerde BT bulguları belirsizdir. Henschke ve ark. (31) 1 cm'denküçük SPN'lerin %8'inin malign olduğunu göstermiştir. SPN'lerde lezyon yerleşimi ya da küçük boyutlar nedeniyle histopatolojik verifikasyon yapılamayabilir (32). Radyolojik olarak önemi belirlenemeyen ve patolojik örnekleme alınamayan nodüllerde konvansiyonel yöntem, 3, 6 ve 12 aylık takip BT görüntülemeleri ile boyut değişiminin değerlendirilmesidir (33).

Çoğu akciğer kanseri ilk olarak, hastanın tıbbi yardım başvurusunda çekilen göğüs DR ile fark edilir. Göğüs DR, primer tümörün 3 cm'den büyük olup olmaması, yerleşimi (periferik ya da santal), bölgesel yayılımı, tümöral kitleye eşik eden atelektazi, plevral effüzyon veya pnömoni varlığı hakkında bilgi vererek evrelemeye yardımcı olabilir ancak BT'ye göre oldukça yetersiz anatomik detay sunması nedeniyle akciğer kanseri evrelemede tek başına kullanılmaz (34).

BT, akciğer kanserinin TNM evrelemede ilk ve en çok başvurulan standart görüntüleme yöntemidir. Çok kesitli spiral BT cihazları ile birkaç saniyede tüm akciğerler 1 mm gibi ince kesitler halinde görüntülenebilmektedir. BT, tümör yerleşimini ve büyüklüğünü, komşu anatomik yapılar ile ilişkisini, büyümüş lenf nodlarını ve uzak metastazları, bu dokuların farklı X-ışını atenüasyonlarına göre gösterir. Histopatolojik olarak tanısı konmuş ve BT ile yaygın uzak metastaz saptanan hastalarda başka evreleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek kalmayabilir. BT, akciğer kanserinde primer tümör evrelemede boyut ve lokalizasyon kriterlerini tek başına karşılar. Ancak benzer atenüasyon değerleri nedeniyle atelektazik akciğer dokusunda malign kitle lezyonu ayırt edilemez. İntravenöz kontrast uygulaması çoğu hastada ek katkı sağlamamakla birlikte, damar invazyonu ve görüntüleme alanına karaciğer dahil edilecekse olası metastatik lezyonların saptanabilmesi amacıyla kontrastlı görüntüleme tercih edilir. BT ile mediasten ve göğüs duvarı invazyonu, superior sulcus tümörlerinde brakial plexus invazyonu gösterilebilir (35). BT, akciğer kanserinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına rağmen tümüyle güvenilir bir tetkik metodu değildir. Bronkoalveolar karsinomlar BT'de infiltratif görünüm

verebileceğinden malign olarak tanımlanamayabilir (36). Klinikte T1 ve T2 tümörler arasında tedavi seçimi açısından belirgin fark bulunmaması nedeniyle T evrelemede temel sorun invazyonun değerlendirmesidir. Aşıkır invazyonun (kemik destrüksiyonu veya erozyonu, belirgin mediasten invazyonu gibi) bulunmadığı olgularda BT'nin sınırlı tanı değeri vardır. Bu durumda mediastinal yağ planlarının izlenmemesi, plevral kalınlaşma ve geniş tümör-göğüs duvarı açısı bulguları invazyon lehine değerlendirilir, ancak güvenilir bulunmamaktadır (19, 37). Göğüs duvarı ve mediasten invazyonunun daha doğru değerlendirilmesi için BT'nin belirsiz kaldığı durumlarda MR yararlı olabilir (38, 39). Malign plevral effüzyon tanısında da BT spesifik bulgular vermez, oysa plevral effüzyon akciğer kanserinde nadir olmayan bir bulgudur (40).

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 (41). Ayrıca PET/BT evrelemede önemli olan akciğerde saptanabilen satellit veya metastatik nodüllerde malign tutulumu belirlemede ve malign plevral efüzyonu saptamada oldukça faydalıdır. Yüksek çözünürlük ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeniyle MR, T evrelemede (özellikle süperior sulkus tümörleri gibi bazı özel durumlarda) diğer yöntemlere üstünlük sağlar.

Lenf Nodları

Maligniteye bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden birisi olan KHDAK'nde uzak metastaz saptanmayan hastalarda, mediastinal lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktör olup, tedavi yöntemini belirlemede önemlidir (9, 42, 43). Bu nedenle mediastinal evrelemenin mutlaka doğru yapılması gereklidir. KHDAK'ın mediastinal evrelemesinde standart başlangıç metodu olan toraks BT'nin anatomik olarak büyümüş LN varlığını iyi bir

şekilde gösterirken, metastaz olup olmadığını göstermede sınırlı sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Toraks BT'de genel olarak kısa çapı 1 cm'den büyük olan LN patolojik kabul edilirken, büyümüş LN'ü olan hastaların %40'ında metastaz saptanamamakta, patolojik boyutta LN saptanmayan hastaların ise %15'inde maling LN metastazı saptanmaktadır (44-47). Bu nedenle mediastinal evreleme için hastaların çoğuna mediastinoskopi yapılması gerekmektedir. Tümör hücrelerinin biyolojik aktivitelerini göstermekte olan PET'nin KHDAK'lı hastaların mediasten evrelemede toraks BT'den üstün olduğu gösterilmiştir. Birim ve ark.'nın (48) yaptığı bir meta-analizde mediastinal hastalığın saptanmasında PET/BT'in duyarlılığı %88, özgüllüğü %92 tespit edilmiştir. BT'nin duyarlılığı ise %59, özgüllüğü %78 olup PET'e oranla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tanısal doğrulukta PET'in BT'ye üstünlüğü meta-analize katılan tüm çalışmalarda gösterilmiştir. PET ile BT görüntülerinin üst üste getirilerek eşleştirilmesini (füzyon) sağlayan yeni teknolojiler sayesinde radyoterapide kullanılan hedef hacimler yüksek doğrulukla belirlenebilmektedir. Bundan dolayı malign LN metastazı'nı belirlemede noninvaziv yöntem olan PET'in, invaziv olan mediastinoskopinin yerini alabileceği ve mediastinoskopi kullanımını azaltabileceği bildirilmiş olmakla birlikte (49) yüksek yanlış pozitif sonuç (%13-22) nedeniyle PET, mediasten evrelemede mediastinoskopinin yerini tutamamaktadır (49-50). Buna karşın PET negatifliği daha değerlidir (49-50).

Uzak Metastaz

Akciğer kanserinde en sık karşılaşılan metastatik tutulum alanları kemik, beyin, karaciğer ve böbreküstü bezleridir. Yaygın hastalıkta abdominal ve retroperitoneal lenf nodları, böbrek ve iskelet kası metastazları görülebilir. Metastatik tutulumların çoğu semptomatiktir. Semptomların bulunmaması durumunda negatif öngörü değeri karaciğer, beyin ve adrenal bezde %95, kemik metastazı için %90'dır (51, 52). Toraksta ileri T ve N evresi, adenokanser histolojisi, uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları uzak metastaz olasılığını artırır (52). Yeni tanı almış akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ında uzak metastaz bulunduğu tahmin edilmekte, rutin klinik ve laboratuvar değerlendirme ile bunların ancak yarısının tespit edilebildiği öne

sürülmektedir (53). Bir seferde tüm vücudu görüntülemesi ve malignitelerde yüksek lezyon kontrastı vermesi nedeniyle FDG-PET akciğer kanserlerinin toraks dışı uzak metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir. Üstelik FDG-PET, kemik sintigrafisinde olduğu gibi belli bir organ sistemine bağımlı kalmaksızın metastazları tespit eder. Karışık evreli hastaları içeren serilerde PET ile uzak metastaz bulma oranları %10-40 arasında değişmektedir (54). Bir araştırmada PET ile evre I tümörlerde %8, evre II tümörlerde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir (12). Evre III 100 hastada yapılan bir çalışmada PET ile %24 oranında uzak metastaz bulunmuş ve bu metastazların sadece %19'unun iskelete lokalize olduğu gösterilmiştir (55). Başka bir araştırmada da evre III hastalarda PET ile %25 oranında beklenmeyen ekstratorasik metastazlar ortaya konmuştur (56). Lokalizasyona göre yapılan değerlendirmelerde beyin ve akciğer hariç bütün lokalizasyonlardaki metastazları ortaya koymada PET'in konvansiyonel incelemelere üstün olduğu ortaya konmuştur (12, 55, 56). Bu araştırmalara göre akciğer metastazlarında PET, BT'ye eşdeğer duyarlılık vermiştir. Beyinde ise gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET metastazları göstermede yetersiz kalabilmektedir. Beyin metastazı tanısında kontrastlı BT ve/veya MR görüntülemeye başvurulur. Klinik semptomu bulunmayan olgularda BT veya MR ile %0-10 oranında metastaz saptanabilmektedir ve bu nedenle evrelemede rutin kullanımları önerilmemektedir (57). Bununla birlikte, agresif kemoradyoterapi ve cerrahi tedavi düşünülen evre III hastalarda, beyin metastazının daha sık görüldüğü adenokarsinomlarda ve metastaz varlığının tedavi seçimini etkileyebileceği KHAK'de nörolojik semptomlar olmasa da BT veya MR görüntüleme tercih edilir (58). Özellikle adrenal ve kemik metastazlarının ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. Evreleme esnasında BT'de tespit edilen adrenal kitlelerinde malign-benign ayrımında FDG-PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiştir (59). Dolayısıyla FDG-PET'in normal olduğu hastalarda perkütan biyopsiye gerek kalmamakta ve direkt küratif akciğer cerrahisine geçilebilmektedir. FDG tutulumu gösteren adrenal kitlelerin ise biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir. Karşılaştırmalı

araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgülüğü ise daha yüksek bulunmuştur (55).

2. Radyoterapide Planlama İlkeleri (60)

Radyoterapide tedavi planlamanın amacı hedef volümde homojen doz dağılımını sağlarken çevre normal dokuyada en az dozu vermek, dolayısıyla en yüksek tümör kontrolüne karşın en az normal doku hasarı oluşturmaaktır. Planlama, tedavinin amacına göre yapılır ve öncesinde klinik değerlendirme, tedavi kararı gibi ön hazırlıklara gereksinim vardır. Klinik değerlendirmede hastalık yayılımı, TNM evresi öncelikle saptanır. Tedavi kararı evrelere göre verilir. Radyoterapi amacı radikal, adjuvan veya palyatif ve tedavi öncesi bu karar net olarak verilmelidir. Amaca göre hedef volümler ve tedavi dozları farklıdır. Radikal radyoterapi tümörü tamamen kontrol altına almak için uygulanan tedavi şeklidir. Adjuvan radyoterapi radikal radyoterapinin bir parçası olup primer tedavi cerrahi veya kemoterapidir. Adjuvant radyoterapi mikroskopik kalıntı kontrolü için yapılır. Palyatif radyoterapi ise kür şansı olmayan hastalarda var olan hastalık belirtilerini azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik tedavi şeklidir.

Radyoterapide, planlama ve kayıtlarda merkezler arası ortak dil oluşturabilmek amacıyla "International Commission on Radiation and Measurements" (ICRU) tanımları kullanılır. Eksternal ve intrakaviter tedavilerde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve gelişen teknoloji ile değişiklikler yapılmıştır. Radyoterapide ICRU raporlarının gelişimi aşağıda özetlenmiştir.

1973 ICRU 23: Tek yönlü fotonla fantom ışınlaması

1976 ICRU 24: Fotonla hasta ışınlamasında doz tanımlamaları

1978 ICRU 29: Foton ve elektron ışınlamaları doz tanımlaması

1985 ICRU 38: Jinekolojik brakiterapi

1984 ICRU 35: 1-50 MeV elektron dozimetrisi

1987 ICRU 42: Yüksek enerji foton elektron ışınlamada bilgisayar kullanımı

1993 ICRU 50

- **GTV:** (Gross tumor volume)
- **CTV:** (Clinical target volume)
- **PTV:** (Planning target volume)
- **TV :**(Treated volume)
- **IV :**(Irradiated volume)
- **OR :**Organ at risk

1999 ICRU 62

- **IM:** Internal Margin
- **ITV:**Internal Target Volume
- **SM:**Set-up margin
- **PRV:**Planning organ at risk volume'leri tanımlar

Günümüzde eksternal radyoterapide ICRU 50 ve 62 kullanımı önerilmektedir.

2.1. Radyoterapide Hedef Volüm Tanımlamaları (60)

Gross Tümör Volüm (GTV)

Görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalığı tanımlar.GTV primer (GTV_{PR}), GTV nodal, (GTV_{LN}) GTV metastatik bölgeler ayrı ayrı tanımlanmalıdır. Evreleme, doz tayini ve yanıt değerlendirilmesi için bu tanımlamaların her tedavi endikasyonu ve türünde yapılması gerekir. GTV, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu bölgedir, tanımlanması en kolay volümdür, ancak her zaman kesin değildir.Yeni yöntemlere açıktır (MR, PET, diğer sintigrafik yöntemler...).

Klinik Hedef Volüm (Clinical Target Volume- CTV)

GTV'e subklinik hastalık olan bölgenin eklenmesidir. Hücre demetleri, mikroekstansiyonlar, lenfatik alanları içerir. Tümör tipine ve yerleşime bağlı olarak değişmekle birlikte klinisyenin deneyimleri oldukça önemlidir.

Planlanan Tedavi Volüm (Planning Target Volume- PTV)

Geometrik bir kavram olup CTV'yi içermelidir.Doku yapısı, boyut, şekil, tedaviler arası hasta pozisyonu değişikliklerine göre saptanır.PTV, bazen kemik kontur, hatta hasta konturu dışına taşabilir.

Internal Margin-Internal Target Volume (IM-ITV)

Saptanan hedef volüm planlama aşamasında, fizyolojik nedenlerle daha geniş sınırlarla alınır. Solunum, yutkunma, mesane veya rektumun boş veya dolu olması, kalp atımı, bağırsak hareketleri gibi nedenlerde hedefte yer değişiklikleri olabilir, bu nedenle tedavi volümü bu hareketlenmeler gözönünde bulundurularak hedef volümden daha geniş seçilir.

Set up Margin (SM)

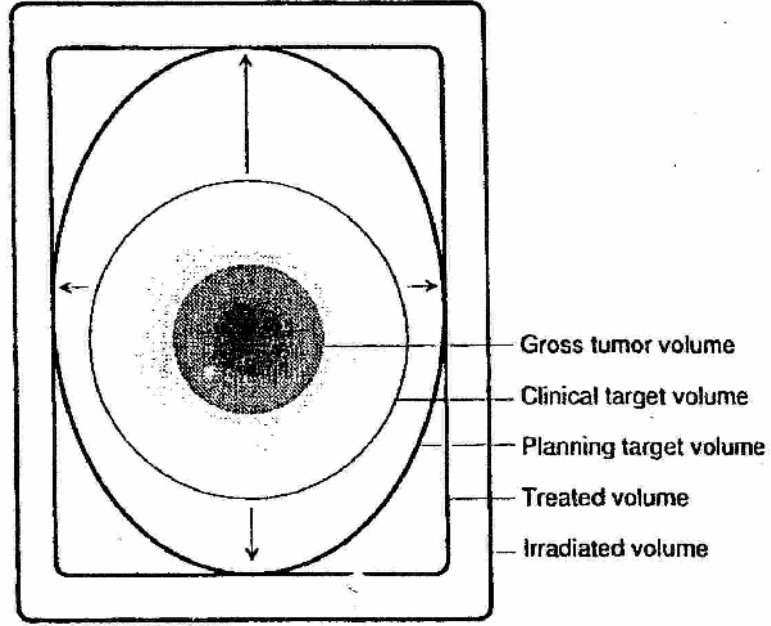
Hasta pozisyon değişikliği, aygıtların mekanik farklılığı, dozimetrik farklılıklar, set-up hatalar (BT/simülatör/televizyon aygıtı-koordinat hataları), insan faktörüne bağlı değişir. Üç boyutlu olarak tasarlanmalı-planlanmalıdır. $PTV=CTV+SM+IM$ 'dir.

Treated Volume (TV)

Planlanan tedavi volümünde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsadığı volüm, tedavi edilen volüm olarak tanımlanır.

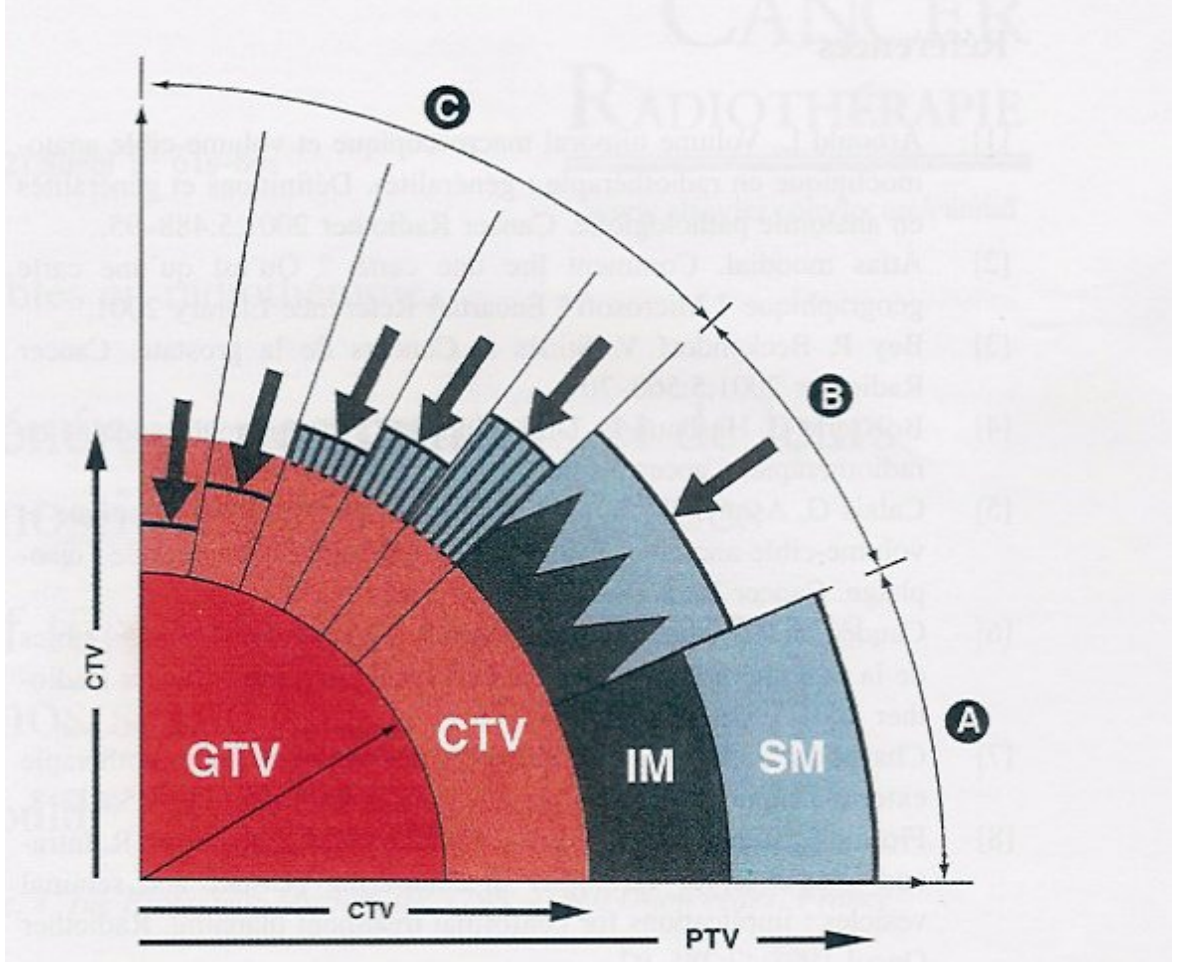
Irradiated Volume (IR)

Normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan volüm olarak tanımlanır. Bunlara göre radyoterapi planlamada önce GTV ve CTV tanımlanır, bunlara bağlı olarak IM ve SM eklenerek PTV oluşturulur (Şekil-2) (60).



Şekil-2: Radyoterapide volüm tanımlamaları.

Uygulamada volümlerin saptanmasında tüm bu tanımlamalara rağmen zorluklar mevcuttur. Hasta, bölgelere göre düzenlemeler gerekir ve burada radyoterapi ekibinin bilgi ve deneyim birikimine gereksinim vardır. Şekil-3'de aşağıdaki senaryolarda PTV'nin değişik düzenlemelerine ait örnekler sunulmuştur (60).



Şekil-3: Radyoterapide volüm düzenlemeleri ve senaryolar.

- Senaryo A:** SM ve IM aritmetik olarak toplanmış, PTV saptamada en kolay yol. Ancak geniş hacimlerin ışınlanmasına neden olabilir.
 - Senaryo B:** IM ve SM aritmetik toplam değil, birbirinin çakışmasıdır. Her ikisinin belirsizliklerini içine alacak şekilde düzenleme yapılmıştır. IM ve SM birbirinden bağımsız olduğu fraksiyone tedaviler için uygundur.
 - Senaryo C:** Riskli organ varlığında PTV, hatta CTV sınırları azaltılıp, GTV'yi yeterli içerecek planlama yapılabilir. Normal doku tolerans dozuna göre alan kısılr.
- SM:** Set-up marjin, **IM:** Irradiated Volume, **PTV:** Planlanan tedavi volümü, **CTV:** Klinik hedef volümü, **GTV:** Gross tümör volümü.

3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyoterapi

Tedavi yaklaşımları ve doğal davranış özellikleri açısından temel olarak KHAK ve KHDAK olarak iki ana grupta incelenmektedirler. KHDAK'de cerrahi çıkarımın olanaklı olduğu her koşulda tümör çıkarılmalıdır. Tümörün bir hemitoraks dışına taşmış olması, supraklavikular lenf nodu varlığı, malign plevral effüzyon, rekürren larinjeal sinir paralizisi, mediastinal LN varlığı,

medikal sorunlar küratif cerrahi tedavi için kontraendikasyon oluşturmaktadır. Ancak bazı cerrahlar sınırlı mediastinal LN metastazlarını çıkarabilmektedirler. Erken evre hastalarda medikal sorunlar nedeniyle cerrahi yapılamıyorsa definitif radyoterapi yapılabilir. Performans durumları iyi olan ileri evre olgularda da yüksek dozlarda definitif radyoterapi uygulanabilir. Mediastinal veya hiler LN tutulumu ve cerrahi sınırlarda tümör saptanan post-operatif olgularda post-operatif radyoterapi uygulanmaktadır. Metastatik hastalarda palyatif radyoterapi akciğere veya diğer semptomatik metastazlara yönelik düşünülmelidir.

CTV: GTV sınırlarına olası mikrouzanımlar için 0.5-1 cm eklenmesiyle oluşturulur. Mediastinal lenf nodu tutulumu varlığında CTV'e 0.5 cm kadar eklemek gerekir.

PTV: Akciğerler organ hareketinin en önemli olduğu alanlardan biridir. Planlama ve tedavi sırasında hastanın derin solunum yapması önlenmeye çalışılır. Ancak yine de solunumla tümörün yer değiştirme miktarını skopi ile izlemek uygundur. Üst lobda kraniyo kaudal yönde 0.5-1 cm kadar olan hareket, alt lobda 1.5-2 cm'ye ulaşabilir. Ön-arka ve lateral yönlerde bu hareketler 1 cm'in altındadır. Bu nedenle CTV'ye internal marjin için 1-2 cm, setup hataları için de 0.5-1 cm eklemek uygundur.

Riskli organlar: Sağlam akciğer, medulla spinalis, kalp, perikard, özefagus, brakial pleksus korunur.

Toraks konturu, BT veya MR ile elde edilen kesitlere göre dozimetrik çalışma yapılır, planlamada doku düzeltme faktörleri gözönünde bulundurulmalıdır. Üç boyutlu konformal tedaviler ile tümör dozu artırılabilir. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) bu alanda gelişmekte olan tedavi seçeneklerindedir.

Palyatif radyoterapi: Amaç semptomları gidermektir. Akciğer kanserlerinde sıklıkla karşılaşılan semptomlar nefes darlığı, hemoptizi, öksürük, sırt ağrısı, göğüs ağrısıdır. Semptoma neden olan tümör alanı 1 cm emniyet ile alana dahil edilir.

4. Pozitron Emisyon Tomografi ve Radyoterapi Tedavi Planlama

Radyoterapide amaç sağlıklı dokuyu korurken, hastalıklı dokuyu da yeterli radyasyon dozu ile ışınlamaktır. Bu amaca uygun bir radyoterapi planlaması yapılmazsa, hem yeterli tümör kontrolü sağlanamaz hem de sağlıklı dokuda istenilmeyen erken ve geç etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle yayınlanan uluslararası çalışmalarda radyoterapi planlaması açısından kritik volümler ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (60). Bu yapılar tedavi planlama bilgisayarlarında BT ve manyetik rezonans görüntüleme MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri aracılığı ile oluşturulmaktadır. Özellikle, BT teknolojisi radyoterapi tedavi planlama sistemlerinde vazgeçilmez bir önem taşımaktadır. Son dönemlerde BT teknolojisinin oldukça gelişmiş olmasına rağmen, yinede bazı durumlarda BT görüntüleri hastalıklı yapıyı sağlam dokudan ayırt edecek kadar yeterli kontrast oluşturamamaktadır. Bu durum radyoterapi planlama için gerekli hedef volümlerinin tanımlanması açısından önemli bir engeldir. Tıbbi görüntüleme de yaygın kullanım alanları bulan PET cihazları ile anormal anatomik yapıların vücut içerisindeki yerleri yüksek bir kesinlikle tespit edilebilmektedir. Modern PET cihazları, daha doğru anatomik korelasyon ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi amacıyla BT ile tümleşik olarak üretilmektedir. Bu tür cihazlarda 20-25 dakikalık kısa süreler içerisinde vücudun aynı şartlar altında PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı elde edilebilmekte ve bunların üst üste çakıştırılmış görüntüleri bilgisayar ortamında kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Bu yönü ile PET/BT cihazları radyoterapi gibi tedavi planlama açısından tümör lokalizasyonun doğru tespit edilmesinin önemli olduğu tedavi modelleri için çok faydalı bilgiler sağlamaktadır. Anatomik detaylardan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması açısından bu teknik, ultrasound, planar X ışını görüntülemesi, planar nükleer tıp görüntülemesi, BT ve MR gibi geleneksel görüntüleme tekniklerinden ayrılmaktadır (61). Biyolojik görüntüleme (ya da moleküler, fonksiyonel görüntüleme) olarak da adlandırılabilen bu uygulamanın klinikteki en yaygın uygulama alanı vücuttaki glukoz metabolizmasının görüntülenmesi işlemidir. Bu işlemde en yaygın kullanılan

biyokimyasal ajan ise Flor-18 ile işaretlenmiş glukozdan oluşan FDG dir. PET görüntülerinin radyoterapi planlama bilgisayarlarına adaptasyonu ile artık BT, MR gibi anatomik görüntüler ile PET'den elde edilen bu metabolik görüntüler beraber değerlendirilebilmektedir (13, 62-65). Son dönem radyoterapi tedavi planlama bilgisayarları geleneksel görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra PET görüntülerinin de kullanılmasına olanak sağlayacak yazılımlar içermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada 01.01.2008 ve 05.06.2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda akciğer tanısı ile radyoterapi uygulanan ve planlama öncesi rutin PET/BT görüntülemesi yapılan 30 hastada (29 erkek, 1 kadın, ortalama yaş: 59,2±9,2; yaş aralığı: 44-75) radyoterapi planlamada PET/BT'nin rolü değerlendirildi. (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu, 09 Haziran 2009, Karar No: 2009-11/45). Etik kurul Çalışmaya katılan hastaların tamamı histopatolojik olarak KHDAK (16 skuamöz hücreli kanser, 6 adenokanser ve 8 alt sınıflaması yapılamayan KHDAK) tanısı almış olgulardı. Hastalar radyoterapi öncesi cerrahi tedavi yapılmayan olgulardan seçildi. Radyoterapi planlaması öncesi BT ile evrelemeye göre 30 hastanın 2'si evre 2, 1'i evre 4, diğerleri evre 3'dü.

Çalışmaya katılan hastalara radyoterapi planlaması; BT, MR, mediastinoskopi bulguları ve PET/BT bulguları dikkate alınarak planlanmıştır. Çalışma için hastaların simülasyon BT görüntüsü ile PET/BT'den elde edilen atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntüsünün, simülasyon BT'si ile eşleştirilmiş görüntüsü DICOM dataları kullanılmıştır. Çalışmada çizilen hedef volümlerden oluşan planlamalar hasta üzerinde uygulanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların PET/BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Siemens Biograph-6 LSO PET/BT tarayıcı ile gerçekleştirildi. 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 150'nin üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi regülasyon amacıyla ertelendi. FDG, 5-7 MBq/kg doz hesaplaması ve uygulama dozu en az 370 MBq olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 45-90 dakika boyunca dinlendirilip bu

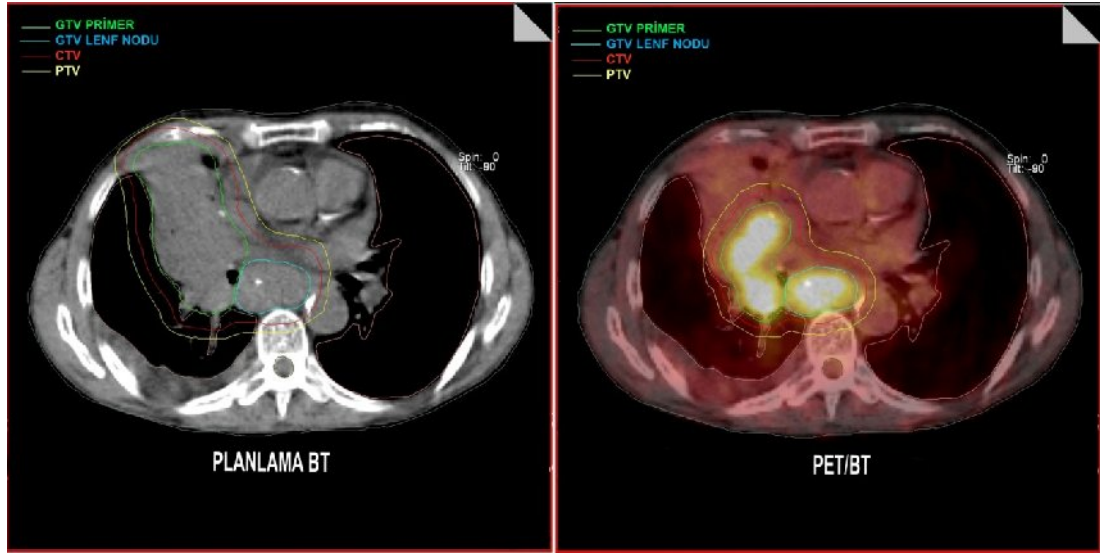
sırada oral yoldan hidrasyonları sağlandı. İntravenöz ya da oral kontrast madde uygulanması yapılmadı. Hastaların görüntüleri alınmaya başlanmadan önce radyoterapi simülasyon BT cihazı ve radyoterapi tedavi odasıyla aynı şartları sağlaması amacıyla PET/BT cihazında rutin olarak karbon fiber düz planlama masası, boyun altı destek köpüğü ve kolların stabilizasyonu için karbonfiber wingboard kullanıldı. BT görüntüleme, 6 kesitli çok detektörlü spiral tarayıcı ile 140 kV, 40 mAs, pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi ve hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümünü kapsayan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Hastaların tarama sırasında normal olarak nefes alıp vermelerine izin verildi. Elde edilen PET verileri iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü. Tüm hastaların PET/BT görüntüleri rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, ve maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, Siemens SyngoMI bilgisayar yazılım programı kullanılarak 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 Standard Uptake Value (SUV) yöntemi ile hesaplandı ve raporlandı. Hastanın atenüasyon düzeltilmiş PET görüntüleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki Siemens Syngo RT Dosimetrist konturlama yazılımına DICOM formatında aktarıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların simülasyon BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Siemens SOMATOM Emotion Duo BT ve simülatör ünitesi ile gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyonunda tomografi görüntüleri

alınmak üzere cihazın masasına yatırıldı. Görüntüleme sırasında, tedavi cihazı ile aynı şartları sağlanması amacıyla simülasyon BT cihazında düz karbonfiber tedavi masası kullanıldı. Hastanın boyun bölgesine destekleyici köpük konuldu. Hastanın kolları karbon fiber wingboard ile stabilize edildi. Her bir hasta için BT simülatör cihazında tedavi odasındakine eş olarak monte edilmiş lazer sisteminin yatay, dikey ve boylamsal lazerlerinin çakıştıkları referans merkezi tarama alanının merkezi olarak seçilmiş ve hasta cildinde lazerlerin çakıştıkları noktalara BT kesitlerindeki referans kesiti belirlenmesi için küçük kurşun belirleyici yerleştirildi. Görüntüleme işlemine geçilmeden ilgili alanı belirlemek için topogram görüntüleri alındı. Ardından, mid-inspiryumda, kesit kalınlığı 3 mm aralıklarla tüm toraks boyunca 2 kesitli çok detektörlü spiral tarayıcı ile 130 kV, 30 mAs, pitch 6 değerlerinde spiral BT görüntüleri alındı ve bu görüntüler Siemens Syngo RT Dosimetrist konturlama yazılımına DICOM formatında aktarıldı.

Kişiye bağlı olan değişiklikleri ortadan kaldırmak için konturlama işlemi aynı radyasyon onkoloğu tarafından iki ayrı bölümde yapılmıştır. Radyasyon onkoloğu tarafından hasta konturları, akciğerler, özefagus, spinal kanal, kalp konturlandıktan sonra tedavi planlaması için gerekli GTV, ve PTV'ler önce PET bilgisi olmadan sadece BT taraması dikkate alınarak primer kitlenin GTV'si (GTV_{PR-BT}), mediastinal lenf nodlarının GTV'si (GTV_{LN-BT}) ve PTV (PTV_{BT}) konturlandı. Daha sonra simülasyon tomografisinden gelen BT görüntüleri ile PET/BT cihazından gelen atenüasyon düzeltilmiş PET imajları radyasyon onkoloğu ve Nükleer Tıp uzmanınca Syngo RT Dosimetrist konturlama yazılımında imagefusion seçeneği kullanılarak eşleştirildi. Ardından yine aynı radyasyon onkoloğu ve Nükleer Tıp uzmanınca PET ile planlama BT'nin eşleştirilmesinden elde edilen görüntüden yararlanılarak primer kitlenin GTV'si ($GTV_{PR-PET/BT}$), mediastinal lenf nodlarının GTV'si ($GTV_{LN-PET/BT}$) ve PTV ($PTV_{PET/BT}$) konturlandı. BT ve/veya PET/BT görüntülerinde primer kitle ile metastatik lenf nodlarının sınır ayrımının net yapılamadığı durumlarda olası LN'larına ait tedavi volümleri GTV_{PR-BT} veya $GTV_{PR-PET/BT}$ volümüne dahil edildi. BT ve PET/BT'den yararlanılarak çizilen GTV'ler, ICRU-62'ye (60) göre gross olarak gözle

görülebilen bölge olarak konturlandı. Daha sonra klinik olarak riskli mikroskopik bölge ve lenfatik alanlar dahil edilerek konturlanan BT ve PET/BT'den elde edilen CTV'ler çizildi. Tedaviler arası olası hasta hareketleri ve akciğerlerde solunum hareketleri göz önünde tutularak CTV sınırlarına kraniokaudal ekseninde 10 mm, anterior-posterior ve lateral eksenlerde 5 mm, marj verilerek otomatik olarak PTV_{BT} ve $PTV_{PET/BT}$ konturları belirlenmiştir. Tanımlanan tedavi volümleri Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil-4: Planlama BT ve PET/BT'ye göre çizilen radyoterapi planlama volümleri. **GTV:** Gross tümör volüm, **CTV:** Klinik hedef volüm, **PTV:** Planlanan hedef volüm, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

Planlama BT görüntüsünden yararlanılarak belirlenmiş GTV_{PR-BT} , GTV_{LN-BT} , PTV_{BT} ile PET/BT'den yararlanılarak konturlanmış $GTV_{PR-PET/BT}$, $GTV_{LN-PET/BT}$, $PTV_{PET/BT}$ 'den elde edilmiş hacimleri içeren DICOM datalar tedavi planlama bilgisayarına transfer edildi ve volümler hesaplanarak cm^3 cinsinden kaydedildi. Ayrıca GTV_{PR-BT} ve GTV_{LN-BT} hacimlerinin toplanmasıyla oluşan GTV (GTV_{BT}) ile $GTV_{PR-PET/BT}$ ve $GTV_{LN-PET/BT}$ hacimlerinin toplanmasıyla oluşan GTV ($GTV_{PET/BT}$) hacimleri cm^3 cinsinden kaydedildi. GTV ve PTV hacimleri yalnızca BT bilgisinden yararlanılarak çizilen ile PET'in verdiği fonksiyonel bilgi doğrultusunda belirlenen volümlerle

karşılaştırılması SPSS programında Paired sample t-test kullanılarak belirlenmiştir.

Ayrıca hastaların IASLC tarafından önerilen 7. TNM (9) sınıflandırmasına göre BT ve PET/BT ile ayrı ayrı evrelendirildi ve aralarındaki ilişki incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hasta'nın planlama BT ve PET/BT görüntülemelerinden elde edilen tedavi volümleri Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: 30 hastanın BT ve PET/BT'ye göre çizilen tedavi volümleri.

NO	GTV PR (cm ³)*		GTV LN (cm ³)*		GTV (cm ³)		PTV (cm ³)	
	BT	PET/BT	BT	PET/BT	BT	PET/BT	BT	PET/BT
1	186,8	130,2	6,4	3,4	193,2	133,6	566,7	373,3
2	88,1	23,4	52,3	77,2	140,4	100,6	532,2	412,6
3	76,4	34,8	0,0	13,1	76,4	47,9	318,4	260,6
4	185,7	210,7	32,3	97,4	218,0	308,1	681,3	922,3
5	55,8	97,2	44,2	161,7	100,0	258,9	473,5	788,1
6	156,9	127,0	60,0	80,0	216,9	207,0	702,4	632,0
7	223,8	80,7	0,0	0,0	223,8	80,7	572,5	238,9
8	74,0	20,5	24,8	20,7	98,8	41,2	344,3	206,1
9	58,9	36,7	39,3	23,0	98,2	59,7	404,9	258,1
10	197,8	182,9	13,7	2,1	211,5	185,0	570,2	456,1
11	815,6	490,6	101,5	93,5	917,1	584,1	1908,3	1328,3
12	204,3	193,3	0,0	0,0	204,3	193,3	566,8	448,9
13	89,7	118,8	91,9	133,7	181,6	252,5	528,7	748,9
14	96,1	109,6	31,5	53,0	127,6	162,6	506,7	573,9
15	625,8	465,3	136,7	197,6	762,5	662,9	1664,8	1486,7
16	611,5	895,7	11,6	19,1	623,1	914,8	1305,0	1656,5
17	501,9	430,6	7,8	17,2	509,7	447,8	1148,5	928,2
18	353,5	168,7	0,0	0,0	353,5	168,7	905,3	432,8
19	72,0	74,3	31,3	16,0	103,3	90,3	402,0	350,0
20	718,3	769,0	0,0	0,0	718,3	769,0	1347,0	1455,6
21	168,8	218,6	138,9	112,9	307,7	331,5	933,2	901,2
22	218,0	86,8	24,9	13,2	242,9	100,0	832,4	492,8
23	259,0	121,9	32,9	184,8	291,0	306,7	783,5	732,9
24	149,7	64,2	42,1	41,5	191,8	105,7	639,2	357,5
25	502,8	339,6	0,0	13,8	502,8	353,5	1065,3	854,9
26	155,8	141,9	0,0	2,5	155,8	144,4	451,9	416,9
27	705,7	132,0	3,4	0,0	709,1	132,0	1397,5	357,9
28	171,0	132,7	0,0	10,0	171,0	142,7	524,9	462,3
29	160,2	305,1	0,0	0,0	160,2	305,1	547,7	687,6
30	584,9	45,5	0,0	0,0	584,9	45,5	1353,2	173,7

GTV PR: Primer tümörün hesaplanan Gross tümör volümü, **GTV LN:** Mediastinal lenf nodlarından elde edilen Gross tümör volümü, **PTV:** Planlanan hedef volüm

*Görüntüleme yöntemlerince primer tümör, lenf nodu sınır ayırımı yapılamadığında toplam sınır GTV PR olarak çizilmiştir.

Özetle, çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 21'inde (%70) $GTV_{PET/BT}$ hacmi GTV_{BT} hacmi'ne göre düşük bulundu (Şekil 5c). Otuz hastanın 23'ünde (%77) $PTV_{PET/BT}$ hacmi PTV_{BT} hacmi'ne göre düşük bulundu (Şekil 5d). Yedi hastada (hasta no:4,5,13,14,16,20,29) $GTV_{PET/BT}$ hacmi GTV_{BT}

hacminden ve bununla orantılı olarak $PTV_{PET/BT}$ hacmi PTV_{BT} hacminden büyük bulunmuştur. 21,23 numaralı hastalarda $GTV_{PET/BT}$ hacmi GTV_{BT} hacminden büyük iken $PTV_{PET/BT}$ hacmi PTV_{BT} hacminden küçük bulunmuştur.

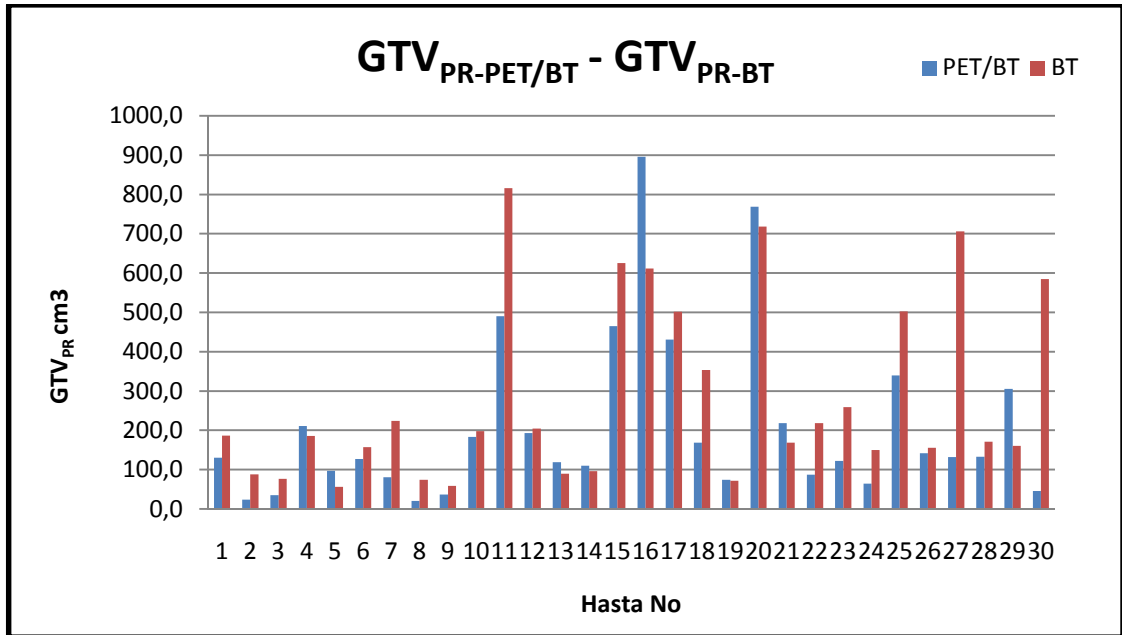
Çalışmada GTV hacminin alt grupları GTV_{PR} ve GTV_{LN} hacimleri üzerinden de karşılaştırmalı değerlendirme yapılmıştır (Şekil 5a-b). Görüntüleme tetkiklerince primer tümörden sınırları net olarak ayıramayan LN'larına ait GTV nod hacimleri GTV primere eklenerek çizildi ve hacimleri tespit edildi. $GTV_{PR-PET/BT}$ hacmi $GTV_{PR BT}$ hacminden otuz hastanın 8'inde büyük, 22'sinde küçük saptandı. $GTV_{LN-PET/BT}$ hacmi GTV_{LN-BT} hacminden otuz hastanın 14'ünde (%47) büyük, 10'unda (%33) küçük saptandı. Beş hastada (%24) görüntüleme tetkiklerince mediasten LN'larının primer kitleden sınır ayrımı net yapılamadığından $GTV_{LN-PET/BT}$ ve GTV_{LN-BT} hacimleri çizilememiş olup lenf nodlarının hacimleri GTV primer hacmine dahil edilmiştir. Bir hastada (hasta no:29) her iki görüntüleme yönteminde de patolojik mediastinal LN saptanmadı.

GTV_{PR} , GTV_{LN} , GTV ve PTV' nin BT ve PET/BT arasındaki hacimsel karşılaştırmalar her bir hasta için şekil-5a-d'de, toplam hacimler şekil-6'de gösterilmiştir.

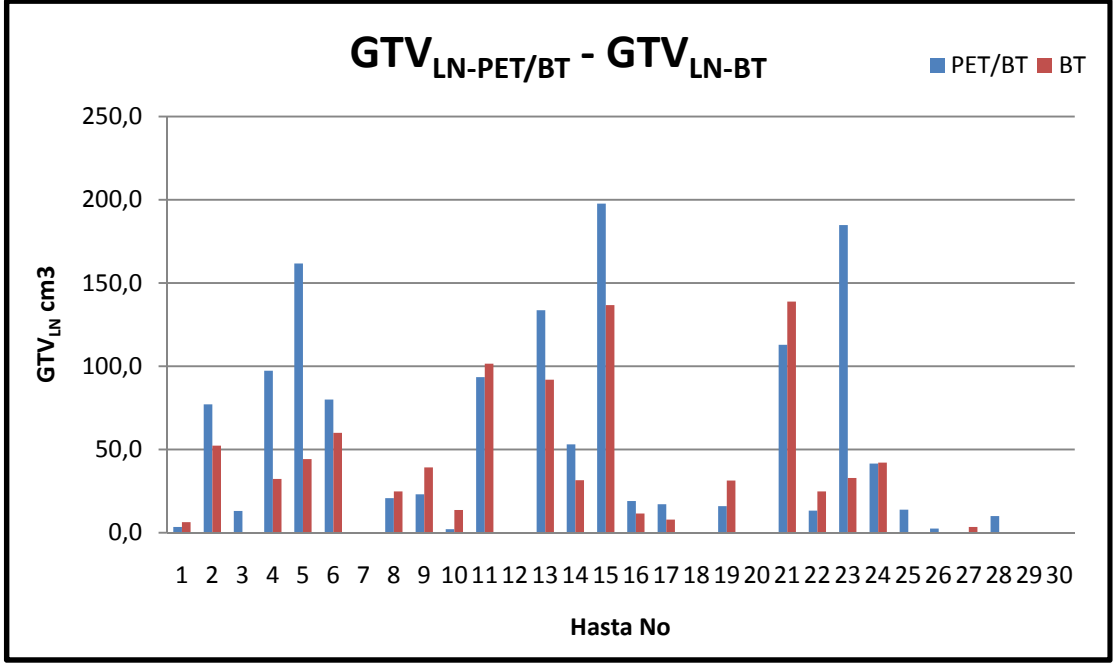
Olguların TNM evreleme sistemine göre BT ve PET/BT ile ayrı ayrı evrelendirilip, PET/BT bulguları BT bulgularıyla kıyaslandığında PET/BT'nin T evresini 30 hastanın 27'sinde değiştirmedeği, 2'sinde (hasta no: 23, 24) azalttığı, ve 1'inde (hasta no:28) arttırdığı saptandı. PET/BT'nin N evrelemede 21 hastada değişikliğe yol açmazken, 8 hastada arttırdığı, 1 hastada azalttığı değerlendirildi. Bu değişikliklere ilave olarak PET/BT 8 hastada (hasta no: 2, 4, 8, 14, 15, 23, 25, 28) N evresini değiştirmedeği halde tedavi planlamasına yeni LN alanları eklediği görüldü. Beş hastada (hasta no:10, 11, 19, 21, 24) BT'ye göre patolojik boyutlara ulaşmış LN'ları PET'de metabolik aktivite artışı olmaması nedeniyle tedavi planı alanından çıkartıldı. PET/BT 1 numaralı hastanın BT görüntülemesinde primer tümörün bulunduğu akciğerin karşı tarafında saptanan akciğer nodülünde metabolik aktivite artışının olmadığını göstererek hastayı M1a evresinden M0 evresine

geriletmiştir. Yirmi iki numaralı hastanın BT görüntülemesinde primer tümörün bulunduğu akciğerin karşı taraf akciğer alanları normal olarak değerlendirilirken, PET/BT karşı akciğer üst lob anterior segment boyunca uzanan malignite derecesinde artmış metabolik aktivite (maksimum SUV değeri: 4,25) gösteren alan tespit ederek hastayı evre IV'e yükseltmiş ve radyoterapi planlamasını küratif tedaviden palyatif tedaviye çevirmiştir.

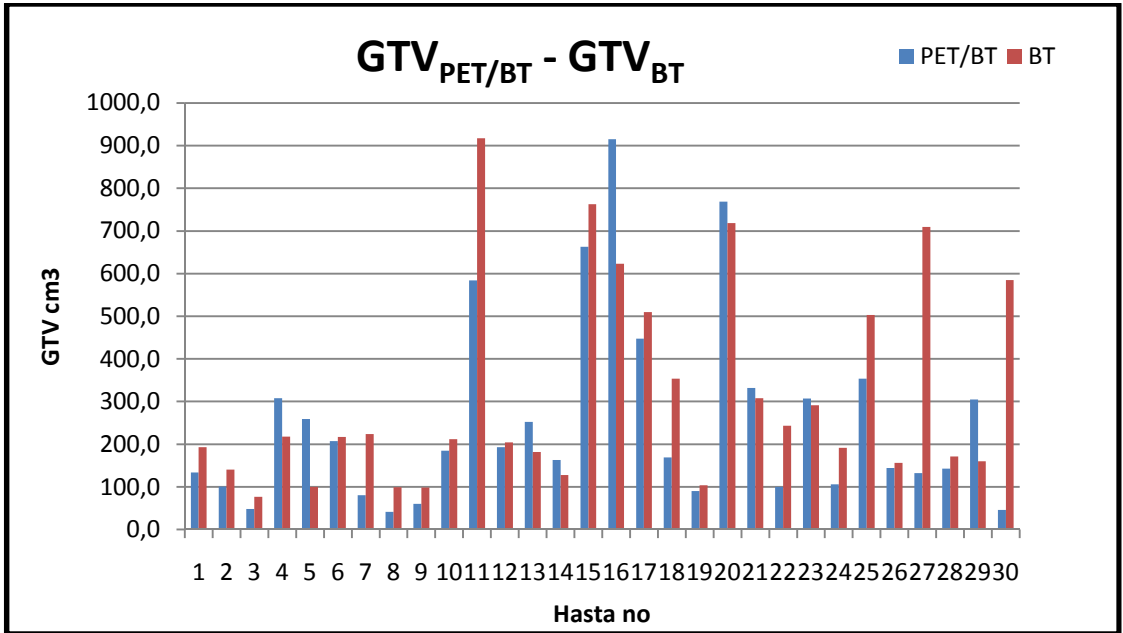
TNM evrelemesinde PET/BT, BT'ye göre 7 hastada (%23; hasta no: 5, 9, 13, 17, 22, 26, 28) evreyi yükseltmiş, 2 hastada (%7; hasta no: 1, 27) evreyi düşürmüş, 21 hastada (%70) evre değişikliğine neden olmamıştır. Bu evre değişiklikleri ve evre değişikliği olmasa bile yayılım farklılıkları nedeniyle çalışmaya katılan tüm hastalarda tedavi planlaması PET/BT bulgularına göre farklılık göstermiştir. Hastaların TNM evreleme bilgileri Tablo-3'de verilmiştir.



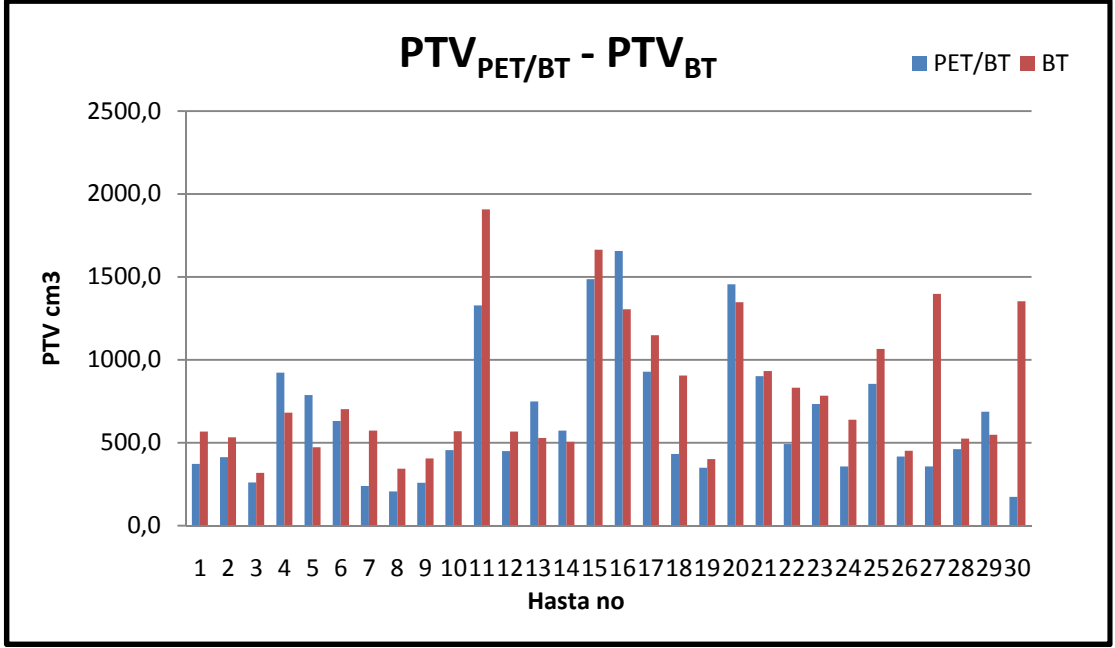
Şekil-5a: GTV_{PR} 'nin 30 hasta için PET/BT ve BT arasındaki hacimsel karşılaştırması. $GTV_{PR-PET/BT}$: PET/BT'ye göre çizilen primer kitlenin Gross tümör volümü, GTV_{PR-BT} : BT'ye göre çizilen primer kitlenin Gross tümör volümü.



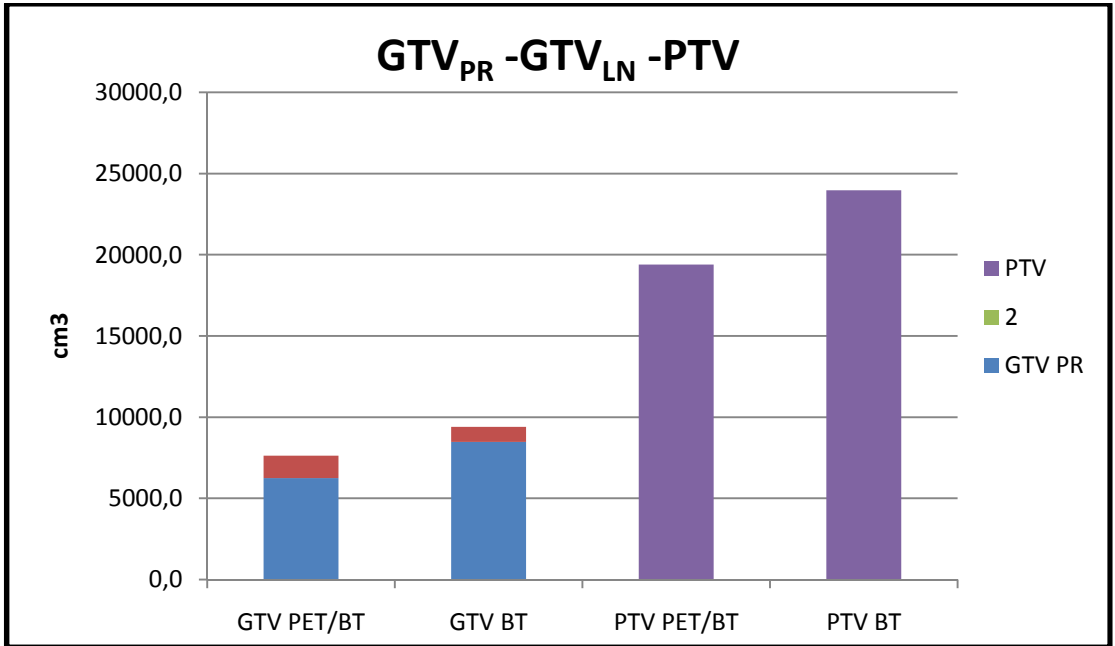
Şekil-5b: GTV_{LN} 'nin 30 hasta için PET/BT ve BT arasındaki hacimsel karşılaştırması $GTV_{LN-PET/BT}$: PET/BT'ye göre çizilen lenf nodlarının Gross tümör volümü, GTV_{LN-BT} :BT'ye göre çizilen lenf nodlarının Gross tümör volümü.



Şekil-5c: GTV'nin 30 hasta için PET/BT ve BT arasındaki hacimsel karşılaştırması $GTV_{PET/BT}$: PET/BT'ye göre çizilen Gross tümör volümü, GTV_{LN-BT} : BT'ye göre çizilen Gross tümör volümü.



Şekil-5d: PTV'nin 30 hasta için PET/BT ve BT arasındaki hacimsel karşılaştırması **PTV_{PET/BT}**: PET/BT' ye göre çizilen planlanan hedef volüm, **PTV_{LN-BT}**:BT' ye göre çizilen planlanan hedef volüm.



Şekil-6: Otuz hastanın GTV_{PR}, GTV_{LN}, PTV hacimleri toplamalarının PET/BT ve BT arasındaki karşılaştırması **GTV PR**:primer kitle gross tümör volüm, **GTV LN**: lenf nodlarının gross tümör volümü, **PTV**: Planlanan hedef volüm, **GTV PET/BT**:PET/BT'ye göre hesaplanan gross tümör volüm **GTV BT**: BT'ye göre hesaplanan gross tümör volüm, **PTV PET/BT**: PET/BT'ye göre hesaplanan planlanan hedef volüm, **PTV BT**: BT'ye göre hesaplanan planlanan hedef volüm.

Çalışmanın istatistik analiz sonuçları Tablo 4’de verilmiştir. İstatistik sonuçları Paired sample t-test kullanılarak yapıldı. İstatistik sonuçlarına göre planlama BT görüntüleri kullanılmasıyla konturlanan GTV_{PR-BT}, GTV_{LN-BT}, GTV_{BT}, PTV_{BT} ile PET bilgisinin ilave edildiği görüntülerin kullanılmasıyla konturlanan GTV_{PR-PET/BT}, GTV_{LN-PET/BT}, GTV_{PET/BT}, PTV_{PET/BT} hacimleri arasında fark her biri için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Anlamlılık değeri p<0,05 kabul edildi.

Tablo-3: Otuz hastanın TNM evreleme sistemine göre evreleri.

NO	TNM BT				TNM PET/BT				PET/BT sonrası fark
	T	N	M	EVRE	T	N	M	EVRE	
1	4	2	1A	IV	4	2	0	IIIB	Aşağı evreleme
2	2B	3	0	IIIB	2B	3	0	IIIB	Değişiklik yok
3	3	1	0	IIIA	3	2	0	IIIA	Değişiklik yok
4	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
5	3	2	0	IIIA	3	3	0	IIIB	Yukarı evreleme
6	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
7	3	1	0	IIIA	3	1	0	IIIA	Değişiklik yok
8	4	2	0	IIIB	4	2	0	IIIB	Değişiklik yok
9	3	2	0	IIIA	3	3	0	IIIB	Yukarı evreleme
10	3	2	0	IIIA	3	2	0	IIIA	Değişiklik yok
11	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
12	3	2	0	IIIA	3	2	0	IIIA	Değişiklik yok
13	3	2	0	IIIA	3	3	0	IIIB	Yukarı evreleme
14	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
15	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
16	4	2	0	IIIB	4	3	0	IIIB	Değişiklik yok
17	3	2	0	IIIA	3	3	0	IIIB	Yukarı evreleme
18	4	1	0	IIIA	4	1	0	IIIA	Değişiklik yok
19	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
20	4	3	0	IIIB	4	3	0	IIIB	Değişiklik yok
21	3	3	0	IIIB	3	3	0	IIIB	Değişiklik yok
22	3	2	0	IIIA	3	3	1A	IV	Yukarı evreleme
23	3	2	0	IIIA	2A	2	0	IIIA	Değişiklik yok
24	3	3	0	IIIB	2B	3	0	IIIB	Değişiklik yok
25	4	3	0	IIIB	4	3	0	IIIB	Değişiklik yok
26	3	0	0	IIB	3	1	0	IIIA	Yukarı evreleme
27	3	2	0	IIIA	3	0	0	IIB	Aşağı evreleme
28	3	2	0	IIIA	4	2	0	IIIB	Yukarı evreleme
29	3	0	0	IIB	3	0	0	IIB	Değişiklik yok
30	3	2	0	IIIA	3	2	0	IIIA	Değişiklik yok

T: primer tümör, **N:** Bölgesel lenf nodu **M:**uzak metastaz **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

Tablo-4: GTV_{PR-BT} , GTV_{LN-BT} , GTV_{BT} , PTV_{BT} ile $GTV_{PR-PET/BT}$, $GTV_{LN-PET/BT}$, $GTV_{PET/BT}$, $PTV_{PET/BT}$ hacimleri arasında istatistiksel değerlendirme sonuçları.

		Ortalama (cm^3)	Standart Sapma (cm^3)	Korelasyon	P
GTV_{PR}	PET/BT	208,28	±211,95	0,71	0,012
	BT	282,30	±230,71		
GTV_{LN}	PET/BT	46,25	±59,73	0,78	0,019
	BT	30,92	±39,58		
GTV	PET/BT	254,53	±220,89	0,70	0,040
	BT	313,18	±235,21		
PTV	PET/BT	646,52	±400,57	0,66	0,009
	BT	799,28	±416,51		

GTV PR: primer kitle gross tümör volümü, **GTV LN:** lenf nodlarının gross tümör volümü, **GTV:** Gross tümör volüm, **PTV:** Planlanan hedef volüm, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

TARTIŞMA VE SONUÇ

PET-BT'nin kullanılmasıyla hastaların evrelemelerinde değişiklik olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (66-71). Litaratürde PET/BT'nin KHADK'lerin evrelemesinde Van Tinderen ve ark.'nın (68) yaptığı preoperatif 188 hastadan oluşan çok merkezli bir araştırmada, konvansiyonel algoritmalara PET'in eklenmesi her beş hastadan birinde gereksiz cerrahiye önleyebileceğini bildirmişlerdir. Pieterman RM ve ark. (69) ise 102 hastadan oluşan bir seride yaptığı çalışmada hastaların yarısından fazlasında konvansiyonel yöntemlerle belirlenmiş olan evrelerin PET ile değişeceğini belirtmişlerdir. De Ruyscher ve ark. (70) KHDAK tanısı alan 44 hastalık bir grupta, vakaların %25'inde PET/BT hastalığın evrelemesini değiştirdiğini saptamışlardır. Czernin ve ark. (71) yaptığı bir litaratür taramasında T evrelemede PET/BT'nin PET'den daha üstün olduğunu, PET/BT'nin BT bileşeni tümör boyutu ve komşu yumuşak doku yayılımını belirlemesi için olanak sağladığı ve PET/BT'nin göğüs duvarı ve mediastinal invazyonu değerlendirmesinde ideal yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda 30 hastadan 9'unda (%30) evre değişikliği saptandı. Bulgular litaratür bilgileriyle büyük oranda benzerlik göstermektedir. Akciğer kanserinden şüphelenilen ya da tanı konmuş hastalarda uzak metastaz varlığının bilinmesi (M evreleme) ve mediastinal lenfatik yayılım (N evreleme) araştırılması, izlenecek tedavi stratejisinin seğilmesi ve prognoz tahmini açısından çok önemlidir. Beklenen yaşam süresi düşük olan metastazlı hastalarda gereksiz invaziv girişimlerden kağınmak ve diğer tedavi seğeneklerini uygulamak kabul edilen bir görüştür. Yine de FDG-PET'in glukoz metabolizmasını gösteren bir ajan olduğu, malignensilerle birlikte enfeksiyöz/inflamatuvar patolojiler gibi yüksek glukoz tüketimi olan durumlarda da yanlış pozitif sonuçlar verebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Hebert ve ark. (14) KHDAK'nin radyoterapi planlamasında volüm tanımlamaları için X ışını grafisi, BT ve PET görüntülerini karşılaştırmalı olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, PET görüntüleri dikkate alındığında

çalışmaya alınan 20 hastanın 3'ünün (%15) planlamada çizilen tümör volümlerinin büyüdüğü, buna karşın 4 hastanın (%20) ise planlamada çizilen tümör volümlerinin küçültüldüğü tespit edilmiştir. Bradley ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada 24 hastanın 14'ünde (%58) GTV'de önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Aynı çalışmada PET 3 hastada atelektazik bölgeyi ayırarak tümörün rahat görünmesini sağlayarak GTV hacmini küçültmüştür. PET 11 hastada GTV hacmini arttırmıştır. Vanuytsel ve ark. (72) yaptıkları çalışmada PET'in katkısıyla 73 hastanın 45'inde (%62) tedavi volümlerinin değiştiğini göstermişlerdir. Daha fazla hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada Mac Manus ve ark. (12) radikal radyoterapi uygulanan 102 hastanın BT ve PET görüntülerini yine karşılaştırmalı olarak değerlendirdiklerinde, PET sonuçlarının dikkate alınması durumunda 22 hastanın (%21) tümör volümlerinin büyüdüğü, 16 hastanın (%15) GTV'lerinin ise küçüldüğünü saptamışlardır. Diğer çalışmalarda da benzer olarak PET'in katkısıyla tedavi planlarındaki tedavi hacimlerinin değiştiği gösterilmiştir (73-78). Bradley ve ark.'larının (15) yaptığı literatür taramalarında KHDAK olan hastalarda yapılan çalışmalarda PET/BT ile yapılan biyolojik hedeflemenin hastaların %30-%60 kadarında tedavi hacimlerinin belirgin şekilde değiştirdiğini saptamışlardır. Benzer literatür taraması Greco ve ark. (16) derleme çalışmasında da detaylı olarak verilmiştir. Çalışmamızda 30 hastanın 21'inde (%70) $GTV_{PET/BT}$ hacmi GTV_{BT} hacmi'ne göre düşük bulundu. dokuz (%30) hastada ise PET/BT ile hesaplanan GTV yi arttırdığı saptandı. Ayrıca PTV_{BT} ve PTV_{BT} ortalamalarına göre hesaplanan hacmi %19 oranında azaltığı hesaplanmış olup çalışmaya katılan hastaların tamamında tedavi volümlerinin değiştiğini saptadık.

Çalışmada GTV hacminin alt grupları GTV_{PR} ve GTV_{LN} hacimleri üzerinden de karşılaştırmalı değerlendirme yapıldığında PET/BT'nin GTV_{PR} ortalamasını %24 oranında düşürürken, GTV_{LN} ortalamasını %50 oranında arttırdığını değerlendirdik. PET/BT anatomik görüntüleme yöntemlerince fark edilme zor olan santral tümörlerde ve atelektazik zeminlere gizlenmiş olan tümör odaklarının tespit edilebilmesi nedeniyle primer tümörü çevre atelektatik alanlardan sınır ayırımı yapılabilenekte böylece, primer tümörün

hedef hacmini azaltmaktadır (13, 15, 34, 75). GTV_{LN} ortalamasındaki artış ise PET/BT'nin mediastinal lenf nodlarını tespit etmekteki duyarlılığının ve özgülüğünün daha yüksek olması ile açıklanabilir (48).

Yapılan bazı çalışmalarda GTV gibi hedef hacimlerin PET/BT üzerinden farklı radyasyon onkologlarıyla belirlenmesindeki farklılığın, BT ile belirlenmesindeki farklılığa göre önemli şekilde artış gösterdiğini göstermişlerdir. Caldwell ve ark. (77) yaptığı bir araştırmada 30 KHDAK tanılı hastada, 3 radyasyon onkoloğu tarafından yapılan konturlamaları karşılaştırdıkları bir çalışmada en büyük GTV / en küçük GTV oranını BT ile yapılan konturlamada 2.31, PET/BT ile 1,56 tespit etmiştir. Fox ve ark. (79) yaptıkları 19 KHDAK hastasında, 2 radyasyon onkoloğu tarafından yapılan konturlamada PET ve BT' nin ayrı ayrı çizildiklerinde kişiler arası uyumu %61 saptarken, PET/BT ile uyumun %70'e çıktığını hesaplamışlardır. Bu çalışmalarda PET/BT ile hekimler arası uyumun arttığını göstermektedir. Çalışmamızda kişiye bağlı değişikliği önlemek amacıyla BT görüntülerinde elde edilen görüntüler aynı radyasyon onkoloğu tarafından, PET görüntülerinin eklenerek elde edilen verilerden konturlanan tedavi volümleri yine aynı radyasyon onkoloğu ve bir Nükleer Tıp uzmanınca konturlandı.

PET'de önemli bir problem de akciğer gibi organların çekim sırasında hareket etmeleri sonucunda tümör yerleşimi ve boyutlarında ortaya çıkabilecek hatalardır. Son dönem BT'lerin helikal yapıları BT çekim sürelerini birkaç dakikaya kadar indirmiştir. PET/BT ünitelerinde, elde edilen BT görüntüleri PET görüntüleri ile birleştirilmek suretiyle tümörlerin vücut içindeki yerlerinin yüksek bir kesinlikle tespiti amaçlanmaktadır. BT'nin aksine bir hastanın PET görüntülemesi ise 20-25 dakikalık sürelerde yapılabilmektedir. PET çekim sürelerinin uzun olması akciğer gibi hareketli organların tümörlerinin yerlerinin tespitinde belirsizlikler yaratmakta ve hatta boyutları açısından yanılgılara sebep olabilmektedir (62, 80). İleride daha hızlı cevap sürelerine sahip sintilasyon malzemeleri imal edilmek suretiyle PET görüntüleme sürelerinin kısaltılması bu sorunun çözümüne yardımcı olabilir. Bu sorunun çözümüne yönelik diğer önemli bir yaklaşımda 4 boyutlu görüntüleme ile PET uygulamasıdır (respiratory gated technique) (81, 82).

Böyle bir uygulama, çekim sırasında hastanın üzerine yerleştirilen algılama sisteminin, odaya yerleştirilen kamera yardımıyla takibi prensibine dayanmaktadır. Burada nefes almanın yarattığı olumsuzluklardan kurtulmak amacıyla, göğüs kafesinin hareketlerinin izin verilen sınırlar dışına çıkması durumunda, PET tarafından veri toplanmasının durdurulması amaçlanmıştır. Bu şekilde tümör sınırlarının daha keskin olarak ortaya çıkması ve tümörün gerçek boyutlarının elde edilmesi sağlanabilir.

Çalışmamızda farklı zamanlarda gerçekleştirilen simülasyon BT görüntüleri ile PET/BT görüntüsünden elde edilen atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerinin füzyonu ile oluşturulan görüntüler ve sadece simülasyon BT görüntüleri tedavi volüm hesaplaması için kullanıldı. Görüntülemeler arası hasta hareketi gibi nedenlerle oluşabilecek farkları en aza indirmek amacıyla PET/BT görüntülemesi öncesi PET/BT cihazına rutin olarak radyoterapi tedavi ünitesindeki gibi karbon fiber düz planlama masası eklendi. Ayrıca simülasyon BT çekimi öncesi kullanılan boyun altı köpük ve wing board cihazı PET/BT görüntülerinde de rutin olarak kullanıldı. Çalışmamızda kullandığımız PET/BT cihazında radyoterapi tedavi odalarındaki eş lazer sisteminin olmayışı gibi teknik yetersizlikler nedeniyle konturlama işleminde sadece PET/BT görüntüleri kullanılmamış ayrı ayrı elde edilmiş görüntülerin bir konturlama programında füzyon edildikten sonra kullanılmıştır. Sadece PET/BT tarayıcısından elde edilen görüntülerin planlamada kullanılmasıyla pozisyonlama ve zamana bağlı olan birçok problem çözülebileceği ve daha doğru sonuçlar verebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (66, 83-85).

PET/BT ile GTV sınırlarını konturlama sırasında tam anlamıyla uzlaşılan bir standartizasyon henüz sağlanmamıştır. Günümüzde PET/BT ile GTV sınır tanımlamada başlıca dört yöntem belirlenmiştir (86, 87) Bu tanımlamalar: 1. Görsel değerlendirme 2. Belirli bir SUV izokonturu (SUV=2,5) üzerinden konturlama 3. Maksimum SUV değerinin belirli bir yüzdesi üzerinden yapılan konturlama 4. Kaynak/zemin aktivite oranı üzerinden yapılan konturlama. şeklindedir. Çalışmamız hekimin görsel değerlendirmesi üzerinden yapıldı.

GTV'nin görsel olarak konturlanmasında sorun değerlendiriciler arasında değişkenlik göstermesidir. Görsel konturlamada bir başka problemde görüntüleme yöntemlerinde kullanılan pencere düzeyidir. Paulino ve ark. (87) yaptıkları bir çalışmada pencere aralığı ve düzeyi değiştirildiğinde tedavi hacimleri %50'ye yakın değiştiğini hesaplamışlardır. Ancak SUV bilgisinin DICOM formatının bir parçası olmaması önemli bir sorun olup PET/BT için pencere aralığı ve düzeyi için bir standardizasyon geliştirilmesi gerekmektedir.

GTV'nin SUV değeri 2.5 üzerinde olan hipermetabolik alanları otomatik konturlama modelinde Paulino ve ark. (87) yaptıkları bir araştırmada iyi differansiye tümörlerin düşük metabolik aktivite göstermesi, pozitif küçük boyutlu lenf nodlarında parsiyel volüm etkisi nedeniyle daha düşük SUV değerleri hesaplanması nedeniyle yanlış negatifliğin ve bazı inflamatuvar olaylarda SUV'un 2.5'in üzerinde olabileceğinden yanlış pozitifliğin olabileceğini belirtmişlerdir.

GTV belirlemede sabit SUV yüzdesi birçok klinik çalışmada kullanılmıştır. Ancak Erdi ve ark. (88) kendi çalışmalarında eşik değerin sabit olmaması, hedefin büyüklüğüne göre değişiklikler olabileceğini vurgulamıştır. Hedef büyüklüğünün etkisi bir çok çalışmada vurgulanmıştır (89, 90).

Kaynak/zemin aktivite oranı baz alınarak yapılan konturlamada ise oldukça karışık algoritmalar gerekmektedir. Background SUV değerinin yüksek olduğu bölgelerde ve ortalama $SUV \leq 2$ olan tümörlerde kullanılamamakta olup bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tüm bu çalışmalar PET/BT ile GTV hacimini belirlemede her yöntemin kendi içinde sorunları olup GTV sınırlarını nasıl çizilebileceği üzerine tam fikir birliğine varılamamıştır. GTV sınırlarını belirlemek için geliştirilecek bir algoritma için daha çok sayıda progresif araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Tümörlerin metabolik olarak da görüntülenebilmelerinin sonucu olarak Ling ve ark. (65) radyoterapi planlamada kullanılan GTV, CTV, PTV kavramlarına ilave olarak Biyolojik Target Volüm (BTV) tanımlamasının da yapılabileceğini söylemişlerdir. Bu yeni hedef tanımlaması, GTV olarak tanımlanan bölgenin içerisinde ayrı bir tümör volümünün (BTV)

tanımlanabileceği bir durumu ifade etmek amacıyla oluşturmuştur. Bu yeni tanımlama PET'in, tümörün vücut içindeki yerleşiminin doğru olarak tespitinde kullanımının yanında, aynı zamanda radyasyon onkoloğuna da IMRT (91) ile GTV'nin bazı bölgelerine daha yüksek doz uygulayabilme imkânı da sağlayabileceği belirtilmiştir (92).

Radyoterapide PET/BT'nin, 'metabolik aktivite gösteren tümör hücrelerinde doz modifikasyonu' bağlamındaki klinik rolü ve hastalık sonucuna etkisine ilişkin literatür çoğalmakta olsa da daha çok klinik çalışmaya gerek duyulmaktadır. Detaylı morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme verisi, normal dokuların gereksiz radyasyon maruziyetini en aza indirerek ve tümöral sınır belirlemede hata riskini azaltarak radyoterapi planlamayı geliştirebilir. PET'in metabolizmayı ölçme ve tümör dokusu içinde hücrel proliferasyon, hipoksi, tümör reseptör ve gen ekspresyonu gibi yeni görüntüleme hedeflerini tespit ederek, doz dağılımının biyolojik olarak optimize edilmesine yardımcı olma potansiyeli heyecan verici bir araştırma konusudur (93-97). PET/BT tabanlı IMRT ile farklı yoğunluklarda doz uygulanan radyoterapi planlamanın tümör kontrolüne ve klinik sonuçlara etkisi, ancak yapılacak prospektif çalışmalarla belirlenecektir.

Otuz olguluk çalışma gurubumuzdan elde ettiğimiz bulgular, FDG PET/BT'nin KHDAK radyoterapi planlamasında önemli ölçüde değişikliğe yol açabileceğini ortaya koymuş olup literatürle uyumludur. Bu değişiklikler hastalık evresindeki PET bulgularına bağlı değişiklikler veya lezyon/lenf nodu lokalizasyonlarındaki farklılıklara bağlı kontur değişikliklerinden kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:741-7.
2. Bujenovic S. The role of positron emission tomography in radiation treatment planning. *Semin Nucl Med* 2004;34:293-9.
3. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:294-301.
4. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-7.
5. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:463-71.
6. 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.
7. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999;14:1376-80.
8. Ukena D, Hellwig D, Palm I, et al. Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in diagnosis of recurrent bronchial carcinoma. *Pneumologie* 2000;54:49-53.
9. 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.
10. Hayat M. *Cancer Imaging. Volume 1. Lung and breast carcinomas.* New York: Springer; 2008. 163-4.
11. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-68.
12. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 287-93.

13. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
14. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996;19:416-21.
15. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, Siegel BA. Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45(Suppl 1):96S-101S.
16. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. 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.
17. Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip Antakya Konsensus Raporu. İstanbul: 2010.
18. Fossella FV, Komaki R, Putnam JB. Lung cancer. New York: Springer; 2003.
19. 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.
20. Toloza, EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46.
21. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging nonsmall cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1991;178:705-13.
22. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003;21:2574-82.
23. Lever AM, Henderson D, Ellis DA, et al. Radiation fibrosis mimicking local recurrence in small cell carcinoma of the bronchus. *Br J Radiol* 1984;57:178-80.
24. Rankin SC. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2008;4;8 Suppl A:27-31.
25. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2006;21:123-36.
26. Gamez C, Rosell R, Fernandez A, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006;1:74-7.
27. Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, et al. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. *Arch Bronconeumol* 2007;43:562-72.
28. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.

29. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics*. 2010;30:1163-81.
30. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239–49.
31. 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.
32. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160:319–27.
33. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239–49.
34. Hayat M. *Cancer Imaging. Volume 1. Lung and breast carcinomas.* New York: Springer; 2008. 165-6.
35. Patz EF, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology* 1999;212:56-60.
36. Raz DJ, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer* 2006;7:313-22.
37. 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.
38. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002;44:172–81.
39. 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.
40. Jeremic B, Brady LW, Heilmann PH, Molls M (eds). *Advances in radiation oncology in lung cancer.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2005. 48-9.
41. 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;348:2500-7.
42. Johnston MR. Invasive staging of the mediastinum. *World J Surg* 1993;17:700.
43. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan D, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19.
44. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:157-66.
45. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al. (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer an Evidencebased Guide for the Practicing Clinician.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. 73-93.

46. Guyatt GH, Lefcoe M, Walter S, et al. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. *Chest* 1995; 107:116-9.
47. Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma, comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988;167:367-72.
48. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375-82.
49. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDGPET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-402.
50. 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.
51. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. 2nd edition. *Chest* 2003;123(Suppl. 1):147-56.
52. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF, et al. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology* 1982;143:121-8.
53. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extra thoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990;97:1052-8.
54. 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.
55. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-9.
56. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:886-93.
57. Macbeth FR, Abratt RP, Cho KH. Lung cancer management in limited resource settings: guidelines for appropriate good care. *Radiotherapy and Oncology* 2007;82:123-31.
58. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli GC, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:330-53.
59. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997;168:1357-60.
60. ICRU report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. (Suppl. to ICRU report 50) Bethesda, MD: The International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.

61. Elliott A. Medical imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 2005;546:1-13.
62. Nestle U, Weber W, Hentschel M, Grosu AL. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2009;54:R1-25.
63. Bentzen SM. Radiation therapy: intensity modulated, image guided, biologically optimized and evidence based. *Radiother Oncol* 2005;77:227-30.
64. Tanderup K, Olsen DR, Grau C. Dose painting: art or science? *Radiother Oncol* 2006;79:245-8.
65. Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MDCRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:551-60.
66. De Ruyscher D, Wanders S, Minken A, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005;77:5-10.
67. Özkol V. Akciğer Kanserinde PET/BT'nin Klinik Önemi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2009.
68. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;20;359:388-93.
69. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
70. De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:988-94.
71. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literature-based evidence as of September 2006. *J Nucl Med*. 2007;48(Suppl1):78-88.
72. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:317-24.
73. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:649-55.
74. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62:51-60.

75. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62:51-60.
76. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, et al. The impact of (18) FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339-50.
77. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:923-31.
78. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, et al. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1392-9.
79. Fox JL, Rengan R, O'Meara W, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:70-5.
80. Halpern BS, Dahlbom M, Quon A, et al. Impact of patient weight and emission scan duration on PET/CT image quality and lesion detectability. *J Nucl Med* 2004;45:797-801.
81. Pönisch F, Richter C, Just U, Enghardt W. Attenuation correction of four dimensional (4D) PET using phasecorrelated 4D-computed tomography. *Phys Med Biol* 2008;53:259-68
82. Park SJ, Ionascu D, Killoran J, et al. Evaluation of the combined effects of target size, respiratory motion and background activity on 3D and 4D PET/CT images. *Phys Med Biol* 2008;53:3661-79.
83. Messa C, Ceresoli GL, Rizzo G, et al. Feasibility of [18F]FDG-PET and coregistered CT on clinical target volume definition of advanced non-small cell lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:259-66.
84. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, et al. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1392-9.
85. Ayata HB, Güden M, Berberoğlu et al. Akciğer tümörlü hastalarda hedef volümün belirlenmesinde PET-BT ve BT görüntü karşılaştırılması. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010;25:11-9.
86. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1342-8.
87. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5.
88. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, Humm JL. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2505-9.

89. Drever L, Robinson DM, McEwan A, Roa W. A local contrast based approach to threshold segmentation for PET target volume delineation. *Med Phys* 2006;33:1583-94.
90. Brambilla M, Matheoud R, Secco C, et al. Threshold segmentation for PET target volume delineation in radiation treatment planning: the role of target-to-background ratio and target size. *Med Phys* 2008;35:1207-13.
91. Yu CX, Amies CJ, Svatos M. Planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys* 2008;35:5233-41.
92. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1171-82.
93. Wang Y, Baghaei H, Li H, et al. A Simple respiration gating technique and its application in high resolution PET. *IEEE Medical Imaging Conference records*. Piscataway, NJ: IEEE; 2003.
94. Guivarc'h O, Turzo A, Visvikis D, et al. Synchronisation of pulmonary scintigraphy by respiratory flow and by impedance plethysmography. *Proc SPIE Medical Imaging 5370*. Bellingham WA: SPIE; 2004:1166-75.
95. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET measured SUV's. *J Nucl Med* 2004;45:1287-92.
96. Gregoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M. PET-based treatment planning in radioteherapy: a new standart? *J Nucl Med* 2007;48(Suppl 1):68-77.
97. Senan S, De Ruyssher D. Critical review of PET-CT for radiotherapy planning in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:345-351.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki her aşamada yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Tayyar AKPINAR ve Sn. Prof. Dr. Lütfi ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sn. Uzm. Dr. Feyza ŞEN'e, tüm araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma ve tüm diğer nükleer tıp personeline teşekkürlerimi sunarım.

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

Dr. Süreyya GÖNÜL

ÖZGEÇMİŞ

24 Temmuz 1979'da Mersin'in Erdemli İlçesi'nde doğdum. İlkokulu Erdemli Akdeniz İlkokulunda, ortaokul'u Erdemli Sultan Akın İlköğretim Okulunda ve liseyi Antalya Aksu Anadolu Öğretmen Lise'sinde okudum. 1998 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2004 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. İki yıl süresince Diyarbakır Çermik Alabuğday Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 14 Ağustos 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimime başladım. Evliyim.