

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN
BENİGN-MALİGN AYRIMINDA F-18 FDG PET İLE
ERKEN-GEÇ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

Dr. Pınar TARI

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DANIŞMAN
PROF. DR. GÜNER ERBAY**

**ANKARA
2008**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof.Dr.Gülseren Aras, Prof.Dr.K.Metin Kır, Prof.Dr.Erkan İbiş ve Doç.Dr.N.Özlem Küçük ile tez danışman hocam Prof.Dr.Güner Erbay'a teşekkürlerimi sunarım.

Hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tez çalışmalarım sırasında verdikleri destek için başta Dr.Emel Tokmak olmak üzere Uzm.Dr.Elgin Özkan'a ve araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr.Reyhan Köroğlu, Dr.Seda Laçın, Dr.Şule Gülşah Yağcı ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni her konuda destekleyen aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANATOMİ	3
2.2. EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ	4
2.3. AKCİĞER KANSERLERİ	5
2.4. SOLİTER PULMONER NODÜL	11
2.4.1.RADYOLOJİK BULGULAR	13
2.4.1.1. Nodül Boyutu	13
2.4.1.2. Nodülün Lokalizasyonu	13
2.4.1.3. Nodülün Kenar Özelliği	14
2.4.1.4. Nodülün İç Yapı Özellikleri	14
2.4.1.4.1. Kalsifikasyon	14
2.4.1.4.2. Kavitasyon	15
2.4.1.4.3. Yağ İçermesi	15
2.4.1.4.4. Hava Bronkogramı	15
2.4.1.4.5.Nodülün Tomografik Görünümü	15
2.4.1.4.6. Kontrast Tutulumu	16
2.4.2. NODÜLÜN BÜYÜME HIZI	16
2.4.3. BAYES ANALİZİ	17
2.4.4. F-18 FDG PET/CT	18
2.4.4.1.Soliter Pulmonar Nodül Değerlendirilmesinde F-18FDG PET/CT'nin Yeri	19

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. HASTA GRUBU	22
3.2. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	24
3.3. GÖRÜNTÜ DEĞERLENDİRMESİ	26
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	48
8. SUMMARY	51
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ark.	Arkadaşları
CT	Bilgisayarlı tomografi
DM	Diabet
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
F-18	Flor 18
FDG	Florodeoksiglukoz
MBq	Mega Bekerel
mCi	miliküri
PET	Pozitron emisyon tomografisi
SUV	Standardize edilmiş uptake değeri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1	Akciğerin lobları ve segmentleri	3
Tablo 2.2	Akciğer kanserlerinin sıklık ve 5 yıllık sağ kalım oranları	6
Tablo 2.3	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesi	9
Tablo 2.4	Soliter pulmoner nodül etyolojisi	12
Tablo 3.1	Hasta Özellikleri	22
Tablo 3.2	Her hasta için FDG enjeksiyonu sonrası erken ve geç görüntüleme için geçen süre	25
Tablo 3.3	Discovery ST PET/CT teknik özellikleri	26
Tablo 4.1	Malignite pozitif ve negatif lezyon oranları	28
Tablo 4.2	Malignite pozitif ve negatif lezyonların boyutlarına göre dağılımı	28
Tablo 4.3	Lezyonların SUVmax1 ve SUVmax2 değerleri	29
Tablo 4.4	SUVmax1 için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları	35
Tablo 4.5	SUVmax2 için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları	35
Tablo 4.6	% artış için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları	35
Tablo 4.7	Hastaların SUVmax1 , SUVmax2, %artış değerleri ile histopatolojik değerlendirme sonuçları	36

1. GİRİŞ

Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme kanser hastalarının izleminde giderek artan sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda F18-FDG-PET görüntülemenin pek çok malignitenin tanısında ve evrelendirilmesinde sensitif ve spesifik bir metod olduğu gösterilmiştir.

Malign hücreler genel olarak glukoz taşıyıcı proteinlerde ve glikolizde görevli heksokinaz ve fosfofruktokinaz enzim seviyelerinde artışa bağlı hipermetabolizma gösterirler. FDG tutulumunda artış malign hücrelerdeki metabolik hızlanmayı yansıtmaktadır.

Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde F18-FDG-PET yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda soliter pulmoner nodül hastalarında F18-FDG-PET'in sensitivitesi %83-97, spesifitesi %69-100 arasında bildirilmektedir.

Genel olarak standart uptake değeri(SUV değeri) 2,5 'in üstünde olan lezyonlar malign olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı benign durumlarda da SUV değeri 2.5'in üstünde ölçülmektedir IV uygulamayı takiben birkaç saat içinde malign tümörlerde F18-FDG tutulumunun artarak devam ettiği gösterilmiştir. Bazı tümörlerde SUV değeri enjeksiyon sonrası 130-500 dakika içinde maksimuma ulaşmaktadır. Bunun aksine normal dokular ve inflamatuvar lezyonlarda uzamış periyodda FDG tutulumunda nadiren artış olmaktadır. Bu nedenle yapılan bazı yayınlarda FDG enjeksiyonu sonrası erken ve geç görüntüleme ile benign durumlar ile malign tümörlerin ayrımının yapılabileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, konvansiyonel metodlarla soliter pulmoner nodül tanısı konulan hastalarda lezyonun malignite potansiyelinin değerlendirilmesine F18-FDG-PET/CT ile erken ve geç görüntülemenin katkısının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Anatomi

Akciğerler, kolumna vertebralis, kostalar ve diafragmanın oluşturduğu göğüs kafesinin içinde yerleşmiş olup plevra ile çevrilidir. Plevra iki kısımdan oluşur: akciğere ve interlober fissüre sıkıca yapışık olan visseral plevra ile kostaların ve interkostal kasların iç, diafragmanın üst, mediasteninin yan yüzlerini örten parietal plevra. Her iki plevra yaprağı hilusta birleşir ve aralarında ancak patolojik hallerde ortaya çıkan potansiyel bir boşluk meydana getirirler.

Üst solunum yolları burun, yüz sinirleri, östaki borusu, farenks ve larenksten oluşmakta ve solunum sisteminin savunma mekanizmasında bariyer olarak görev almaktadır. Ayrıca larenks hava titreşimini ve ses düzenlenmesini sağlar. Alt solunum yolları ise trakea ve bronş ağacından oluşmaktadır. Trakea VI. ve VII. servikal vertebra düzeyinden başlayarak önde sternum açısı (Louis açısı) , arkada IV. ve V. torakal vertebra düzeyinde ana bronşlara ayrılır. Bu ayrım noktasına bifurkasyon ve bu alanda trakea içinde iki ana bronşu ayıran çıkıntıya da karina adı verilmektedir.

Sağ akciğer oblik ve transvers fissürler ile üç loba, sol akciğer ise oblik fissürle iki loba ayrılmaktadır. Loblar segmentlere ayrılmaktadır(Tablo2.1). Her segment bronş ve damar yatağıyla ayrı bir ünite olup tabanı periferde, tepesi hilusa doğru bakan koni biçimindedir Bu anatomik durum cerrahi girişimlerde önem kazanmaktadır. Bir terminal bronşiolün distalindeki akciğer ünitesi asinüs olarak adlandırılmaktadır. Asinüs terimi respiratuar bronşial, alveoler kanalları ve alveolleri kapsamakta ve her respiratuar bronşiole 5-6 alveol kanalı, her alveol kanalına 3-6 adet alveol kesesi açılmaktadır.

SAG AKCIĞER	SOL AKCIĞER
A- ÜST LOB :	A- ÜST LOB:
1- Apikal segment	1,2 – Apikal segment
2- Posterior segment	3- Anterior segment
3- Anterior segment	B-LİNGULA:
B- ORTA LOB:	4- Süperior lingular segment
4- Lateral segment	5- İnferior lingular segment
5- Medial segment	
C- ALT LOB:	C-ALT LOB:
6- Süperior bazal segment	6-Süperior bazal segment
7- Medial bazal segment	7- Anterior bazal segment
8- Anterior bazal segment	8- Lateral bazal segment
9- Lateral bazal segment	9-Posterior bazal segment
10- Posterior bazal segment	

Tablo 2.1. Akciğerlerin lobları ve segmentleri

2.2. Embriyoloji ve histoloji

Solunum sisteminin ilk taslağı 22-24 günlük embriyoda, ilkel barsağın (intestinal trakt) ventral kısmında belirmektedir. 25-27. günlerde ise ilkel larenks-trakea çıkıntısıyla gelişerek uzunlamasına büyür ve laringotrakeal oluk adını alır. Solunum sisteminin içini döşeyen epitel ile birlikte endoderm mukoza glandlarını yapmakta; laringotrakeal oluk çevresinde bulunan mezoderm kaynaklı mezenkim ise solunum sisteminin damarlar ve bağ dokusunu meydana getirmektedir. Yine bu günlerde ilkel laringotrakeal çıkıntınının kuyruk kısmı trakeayı oluşturmak üzere uzar. Bu uzantıdan sırasıyla trakea ve bronşlar oluşur, apikal bölgeden ise larenks oluşmaktadır.

Pulmoner lob gelişimi 33. günde görülebilir, solunum sisteminin intrauterin gelişmesi 36 haftada tamamlanmakta ve ilk 6 haftalık embriyoner dönem, 16 haftaya kadar psödoglandüler ve glandüler dönem, 17. haftadan itibaren

kanaliküler dönem, 29. haftadan itibaren sakküler dönem, 36. haftada alveolar dönem olmak üzere beş dönemi kapsamaktadır. Bu arada da 32-35. haftada alveollerde sürfaktan yapımına başlanmakta ve postnatal dönemdeki alveol kollapsı önlenmektedir. Solunum sisteminin gelişimi doğum olayından sonra da devam etmektedir. Akciğerlerin gelişirken kendilerini çevreleyen coelomu arkaya ve yanlara itmesi sonucu splanik alandan visseral; somatik alandan parietal plevra oluşmaktadır.

2.3. AKCİĞER KANSERLERİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır (erkeklerde %32, kadınlarda % 25). Ancak son 30 yılda kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavideki gelişmelere bağlı olarak 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık iki katına çıkmıştır(%14)(2,3).

Akciğer kanseri terimi respiratuar epitelden kaynaklanan tümörleri (bronş, bronşiol ve alveol) kapsamakta olup mezotelyoma, lenfoma ve stromal tümörler (sarkomlar) epitelyal akciğer kanserinden ayrı gruplanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre dört ana grup hücre kökenli tümörler tüm akciğer kanserlerinin %88'ini oluşturmaktadır(Tablo 2.3). Bunlar yassı ya da epidermoid hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Geri kalan kısmı diferansiye olmayan karsinomlar, karsinoid tümörler, bronşial gland tümörleri (adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid tümörler) oluşturmaktadır.

Farklı hücre tiplerinin yapısı ve tedaviye yanıtı farklı olduğundan doğru tedavi için öncelikle deneyimli bir patolog tarafından doğru histolojik tanının konulması önemlidir(2).

Akciğer kanseri hastalarının %90'ında sigara kullanımı öyküsü bulunmakta olup lokal tümör büyümesi, komşu yapıların invazyon yada obstrüksiyonu, bölgesel lenf bezlerine doğrudan lenfatik yayılım, kan yoluyla yayılım sonrası uzak metastaz izlenen odakların büyümesi ve tümörden salınan hormonların neden olduğu etkiler (paraneoplastik sendrom) nedeniyle çeşitli belirti ve bulgular meydana gelmektedir. Ancak hastaların %5-15'ne hiçbir belirti ve bulgusu olmaksızın rutin olarak yapılan akciğer grafisi ile tanı konulmaktadır(2).

Tablo 2.2. Akciğer kanserlerinin sıklık ve 5 yıllık sağ kalım oranları (Travis ve ark. , Cancer 75: 191, 1995 (ABD için))

HİSTOLOJİK TİP	SIKLIK (%)	5 YILLIK SAĞKALIM ORANI (%) (TÜM EVRELER İÇİN)
ADENOKARSİNOM (tüm alt tipleri dahil)	32	17
BRONŞİOLVEOLER KARSİNOM	3	42
YASSI HÜCRELİ (EPİDERMOİD) KARSİNOM	29	15
KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM	18	5
BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM	9	11
KARSİNOİD TÜMÖR	1	83
MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM	0.1	39
ADENOİD KİSTİK KARSİNOM	<0.1	48
SARKOM VE DİĞER YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ	0.1	30
DİĞER SINIFLANDIRILAMAYAN KARSİNOMLAR	11	BİLİNMIYOR
TOPLAM	100	14

Primer tümörün santral olması veya bronş içine büyümesi öksürük, hemoptizi, solunum güçlüğü, nefes darlığına neden olurken; periferik büyüme, plevra ya da göğüs duvarı invazyonuna bağlı ağrı, öksürük, nefes darlığına yol açmaktadır. Tümörün toraks içinde bölgesel yayılımı, trakeal tıkanıklık, özofagus basısı sonucu disfaji, rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, frenik sinir paralizisine bağlı aynı taraf diafragma yükselme ve sempatik sinir paralizisine bağlı Horner Sendromu(enoftalmi, ptozis, miyozis ve aynı tarafta terlemenin kaybı) ile sonuçlanmaktadır. Paraneoplastik sendromlar akciğer kanseri hastalarında görülebilmekte hatta hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. Hipertrofik osteoartropati ve çomak parmağı içeren iskelet sistemi ve bağ dokusu sendromları hastaların %10-30'unda görülebilmektedir(2).

Akciğer kanserleri akciğer grafisinde sıklıkla soliter pulmoner nodül olarak izlenir. Akciğer grafisi genellikle solunum yolları ile ilgili şikayeti olmayan hastalara rutin fizik muayene ya da operasyon öncesi değerlendirme amacıyla uygulanmaktadır. Akciğer grafisinde nodül ya da kitle izlenen hastalara tümör büyüklüğünün ve lenf nodu invazyonunun değerlendirilmesi amacıyla toraks tomografisi mutlaka yapılmalıdır. Toraksın ve üst abdomen bölgesinin tomografik incelemesi ile mediastinal lenf nodlarının, plevral yayılımın ve abdominal (karaciğer, adrenal bezler vb.) hastalığın değerlendirilmesi ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinin cerrahi ve küratif radyoterapi öncesi değerlendirilmesi yapılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde radyoterapinin planlanması sırasında, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde CT sıklıkla kullanılmaktadır. Beyin ya da kemik metastazına ait olabileceği düşünülen semptomları olan hastalara beyin CT ve kemik sintigrafisi ile metastaz taraması yapılmaktadır(2,4).

CT ya da akciğer grafisi ile kitle saptanan hastalarda küratif yaklaşım açısından kontrendikasyon yoksa lenf nodu yayılımının belirlenmesi amacıyla mediasten mutlaka mediastinoskopi veya mediastinostomi ile değerlendirilmektedir(2).

Akciğer kanserinin evrelemesi iki bölümden oluşmaktadır: ilk olarak tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi (anatomik evreleme), ikinci olarak da hastanın uygulanacak tedavilere yanıt verme durumunun değerlendirilmesi (fizyolojik değerlendirme). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin standart cerrahi uygulamalar(lobektomi ya da pnömonektomi) ile tamamen temizlenmesi yani rezektabilite olasılığı tümörün anatomik evresine bağlıken; hastanın cerrahi tedaviyi tolere etme olasılığı yani operabilite şansı hastanın kardiyopulmoner fonksiyon durumuna bağlıdır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri için hastaların cerrahi yada radyoterapi ile kür şanslarının değerlendirilmesi amacıyla uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre hastalar T(tümör boyutu) , N (bölgesel lenf nodu yayılımı) ve M (uzak metastaz varlığı ya da yokluğu) gibi değişik faktörler gözönünde bulundurularak farklı evrelere ayrılmaktadır.

Hastaların yaklaşık üçte biri küratif tedavinin mümkün olduğu lokalize hastalık (evre I ya da II hastalık ve bazı evre IIIA hastalık) şeklinde tanı almaktadır; üçte biri uzak metastazın izlendiği evre IV hastalığa sahiptir; geri kalan üçte birinde ise küratif tedaviden yarar görebilecek veya göremeyecek lokal ya da bölgesel hastalık(evre IIIA ve IIIB) mevcuttur.(Tablo-2.3)(2)

<u>EVRE</u> <u>ORANI</u>	<u>TNM SINIFLAMASI</u>	<u>5 YILLIK SAĞKALIM</u>
IA	T1 N0 M0	%61-67
IB	T2 N0 M0	%38-57
IIA	T1 N1 M0	%34-55
IIB	T2 N1 M0	%24-39
IIB	T3 N0 M0	%22-38
IIIA	T3 N1 M0	%9-25
	T1-2-3 N2 M0	%13-23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	%5-7
	T1-2-3-4 N3 M0	%≤3
IV	herhangi bir T ve N M1	%≤1

Tablo 2.3.Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesi

TÜMÖR(T) SINIFLAMASI:

T0: primer tümöre ait kanıt yok.

Tx: Radyolojik ve bronkoskopik olarak gösterilebilen tümör yok. Bronkopulmoner sekresyonlarda malign hücre mevcut.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: Tümörün en büyük çapı 3 cm 'den küçük akciğer veya visseral plevra ile sınırlı, bronkoskopide lob bronşunun proksimaline invazyon yapmayan tümör

T2: tümörün en büyük çapı 3 cm 'den büyük veya herhangi bir büyüklükte fakat aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren tümör:

-Visseral Plevra invazyonu

-Hiler bölgeye uzanan atelektazi ve/veya pnömoni

-Bronkoskopide lob bronşunun proksimaline yayılmış ancak ana karinadan en az 2 cm uzaklıkta tümör

-Bir akciğer alanından daha az büyüklükte atelektazi ve/veya pnömoni. (Plevra sıvısı olmamalı.)

T3: Parietal plevra, göğüs duvarı, diafragma veya perikard invazyonu gösteren herhangi bir boyutta tümör ya da mediastinal plevrayı invaze etmiş fakat mediastene girmemiş tümör Bronkoskopide tümör karınaya 2 cm 'den daha yakın fakat invazyon yapmayan tümör . Bir akciğerin tümünde atelektazi ve/veya pnömoni mevcut

T4: Mediastinal plevrayı geçip aorta, vena cava superior, myokard, özefagus, vertebra, ana pulmoner arter invazyonuna yol açan tümör.

-Bronkoskopide karına invazyonu.

-Tümörün bulunduğu lobda satellit nodül.

LENF NODU (N) SINIFLAMASI:

N0: Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yok.

N1: Peribronşiyal veya aynı taraf hiler lenf bezlerinde veya primer tümörün direk yayılımı sonucu intrapulmoner lenf nodlarında metastaz mevcut.

N2: Aynı taraf mediasten veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3: Karşı taraf hiler veya mediastinal; aynı veya karşı taraf supraklaviküler ya da servikal lenf bezlerine metastaz mevcut

UZAK METASTAZ(M) SINIFLAMASI :

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var

Küçük hücreli akciğer kanserleri için ise iki evreli sistem kullanılmaktadır: tek hemitoraksta ve bölgesel lenf nodları (mediastinal, karşı taraf hiler ve genellikle aynı taraf supraklaviküler lenf nodları) ile sınırlı lokal evre hastalık ve bu sınırları aşan yaygın hastalık.

Akciğer kanserlerinin histopatolojik tanısı için pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan en az invaziv olanı balgam sitolojisidir ancak küçük periferik lezyonlarda duyarlılığı düşüktür. Patolojik tanı için plevral sıvı sitolojisi, servikal veya supraklaviküler lenf nodu biopsisi ya da aspirasyon sitolojik analizi ve daha invaziv yöntemler olan fiberoptik bronkoskopi, transtorasik ince iğne biopsisi, video torakoskopi, servikal mediastinoskopi ve torakotomi de kullanılabilir(3).

Akciğer kanserleri için tedavinin planlanmasında rol oynayan en önemli faktör tümörün histolojik tipidir. Küçük hücreli karsinomlarda tanı anında sıklıkla yayılım izlendiğinden cerrahi tedavi küratif olmamaktadır, bu nedenle primer tedavi yaklaşımı radyoterapi ile birlikte veya tek başına kemoterapidir. Aksine küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı anında yayılım beklenmediğinden cerrahi tedavi veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri kemoterapiye küçük hücreli karsinomlar kadar iyi yanıt vermemektedir(2,3).

2.4. SOLİTER PULMONER NODÜL

Soliter pulmoner nodül, sınırları kendisini çevreleyen akciğer parankiminden net olarak ayrılabilen, tek, yuvarlak veya oval, çapı 3-4 cm veya daha küçük, birlikte lenfadenopati, atelektazi, pnömoni , göğüs duvarı patolojisi içermeyen lezyon olarak tanımlanmaktadır(2-7).

Soliter pulmoner nodüllerin akciğer grafisi ile ancak %0.2'si saptanabilmektedir. Çoğunlukla granüloma, akciğer kanseri yada hamartoma kökenli olmakla birlikte soliter pulmoner nodül etyolojisinde benign ve malign pek çok hastalık yer almaktadır(5) (Tablo-2.4). Klinik olarak saptanan soliter pulmoner nodüllerin %40-50'si malign , %50-60'ı ise benign lezyonlardan oluşmaktadır. Benign olan lezyonların %80'ini infeksiyöz granümatöz nedenler, %10'unu hamartomlar ve geriye kalan %10'unu ise infeksiyöz olmayan granülomlar veya benign tümörlerin yer aldığı nadir rastlanan nedenler oluşturur. Soliter pulmoner nodül olarak gözlenen malign lezyonların en sık rastlanan nedeni primer bronkojenik karsinomdur(8-11).

Tablo-2.4 Soliter pulmoner nodül etyolojisi

<u>NEOPLASTİK NEDENLER</u>	
MALİGN	Primer pulmoner karsinom Primer pulmoner lenfoma Primer pulmoner karsinoid Metastatik lezyonlar (melanom, osteosarkom, testis, meme , prostat , kolon , renal hücreli kanser)
BENİGN	Hamartoma, Kondroma Arteriovenöz malformasyonlar Fibroma Nöral tümörler(schwannoma, nörofibroma) Sklerozan hemanjioma
<u>ENFEKSİYÖZ NEDENLER</u>	Granüloma (tüberküloz, histoplazmoz vb.) Bakteriyel nedenler (nokardiya, aktinomikoz) Abse Septik emboli
<u>ENFEKSİYÖZ OLMAYAN NEDENLER</u>	Sarkoidoz Lipoid pnömoni Amiloid Subplevral lenf nodu Romatoid artirit Wegener granülomatozis Pulmoner skar İnfarkt
<u>DOĞUMSAL NEDENLER</u>	Bronkojenik kist
<u>DİĞER NEDENLER</u>	Cilt nodülü Kosta kırığı

Soliter pulmoner nodüllerin radyolojik olarak değerlendirilmesindeki amaç benign lezyonlar ile malign lezyonların noninvaziv olarak ayrımının yapılmasıdır. Morfolojik değerlendirme tipik olarak benign ya da malign özellikler gösteren nodüllerin ayrımında yardımcı olmaktadır. Ancak benign veya malign olduğu konusunda net ayırım yapılamayan lezyonlarda morfolojik değerlendirmeye ek olarak kullanılabilecek bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu amaçla lezyonun büyüme hızının ölçümü, Bayes analizi, dinamik helikal CT ile hemodinamik inceleme ve F18-FDG PET ile metabolik inceleme kullanılabilmektedir.

2.4.1. Radyolojik Bulgular

2.4.1.1. Nodül Boyutu

Soliter pulmoner nodüllerin boyutuna bakılarak benign ve malign lezyon ayrımı yapmak güçtür. Ancak genel olarak büyük nodüllerin (3cm ve üstünde) malign olma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Çapı 2 cm'in altında olan nodüllerin %90'dan fazlası benigndir(12).

2.4.1.2. Nodülün Lokalizasyonu

Akciğer kanserlerinin %70'inin üst loblarda lokalize olduğu ve sağ akciğerde sola oranla 1.5 kat daha fazla bulunduğu saptanmıştır(13). Benign nodüller ise üst ve alt loblarda lokalize olabilirler. Bu nedenle yalnızca lokalizasyona bakılarak malignite olasılığı hakkında yorum yapmak mümkün değildir. Pulmoner adenokarsinomların yaklaşık olarak yarısı izole periferik soliter pulmoner nodül olarak izlenirken, yassı hücreli karsinomlar daha ziyade santral lokalizasyonlarda saptanmaktadır(5).

2.4.1.3. Nodülün Kenar Özelliği

Soliter pulmoner nodüller dört farklı kenar özelliğine sahip olabilirler:

Tip I: Düzgün kenarlı, lobülasyon ve spikülasyon göstermeyen tip.

Bu tip nodüller sıklıkla benign nedenli olmakla birlikte, malign soliter pulmoner nodüllerin %21.2'si bu tip kenar özelliğine sahiptir(14).

Tip II: Nodül kenarının lobülasyon gösterdiği tip.

Lobülasyon, nodülün düzensiz büyümesinin bir sonucu olup sıklıkla maligniteyi düşündürmektedir.

Tip III: Nodülün kenarı düzensiz olup az sayıda spiküler uzantılara sahip olabilir. Bu tip kenar yapısına sahip nodüllerin %83'ü maligndir(14).

Tip IV: Nodül kenarı çok sayıda spiküler uzantı içerir. Kenar düzensizliği ve spiküler çıkıntılar malign hücrelerin interlobüler septa, lenfatikler, küçük havayolları ve kan damarlarına uzanımı sonucu oluşmaktadır. Bu tip nodüllerin yaklaşık %90'ı maligndir. Ancak düzensiz sınırlı nodüller granülomatöz hastalıklarda, lipoid pnömonide ve ilerleyici masif fibroziste de görülebilmektedir. Benzer şekilde düzgün sınırlı nodüllerin çoğu benign özellikte olmasına rağmen malign lezyonların üçte biri düzgün sınırlı olup çoğunlukla metastatik kaynaklıdır(6,14).

2.4.1.4. Nodülün İç Yapı Özellikleri

2.4.1.4.1. Kalsifikasyon

Lezyon çapı 3 cm'den küçük ve santral nidus şeklinde, laminar, popcorn ya da diffüz kalsifikasyon özelliği izleniyorsa büyük olasılıkla benign karakterde olduğu düşünülmektedir. Popcorn kalsifikasyonların üçte biri hamartomlarda saptanırken diğer kalsifikasyon türleri ise histoplazmozda ve tüberkülozda izlenmektedir. Diffüz amorf, eksentrik ve nokta kalsifikasyonlar ise sıklıkla malign nodüllerde görülmektedir. Ancak benign nodüllerin %45'nin kalsifikasyon içermemesi nedeniyle soliter pulmoner nodüllerin benign ve malign ayrımının yapılması amacıyla kalsifikasyon özelliklerinin değerlendirilmesi uygun değildir(5,6,10-14).

2.4.1.4.2. Kavitasyon

Hem benign hem malign nodüllerde görülebilmektedir. İnce ve düzgün duvarlı kaviter lezyonlar genellikle benign iken kalın ve düzensiz duvarlı kaviter lezyonlar sıklıkla malign özelliktedir. Kavite duvar kalınlığının artması ile nodülün malign olma olasılığı artmaktadır. Duvar kalınlığı 4mm veya daha az olan nodüllerin %95'i benign iken duvar kalınlığı 16mm ve üstünde olan nodüllerin %84-95'i maligndir(5,14,15).

2.4.1.4.3. Yağ İçermesi

Nodül küçük ise yağ içeriğini saptamak güçtür. Nodülde yağ mevcutsa büyük olasılıkla hamartoma ya da lipoma söz konusudur. Ancak liposarkom ya da renal hücreli kanser metastazlarında da yağ içeriği izlenmektedir. Bilinen kanser öyküsü olmayan hastalarda saptanan fokal yağ içeriği (-40-120 HU) hamartomayı akla getirmektedir(5,14).

2.4.1.4.4. Hava Bronkogramı

Yaklaşık olarak malign tümörlerin %30'unda, benign lezyonların ise %6'sında hava bronkogramı izlenmektedir(5).

2.4.1.4.5. Nodülün Tomografik Görünümü

Tomografik özelliklerine göre nodüller solid olmayan, yarı-solid ve solid nodüller olarak sınıflandırılmaktadır. Havalanan akciğer parankiminin izlendiği nodüllerde solid olmayan nodül terimi kullanılırken, havalanan akciğer parankiminin yer yer solid alanlarla maskelendiği nodüller ise yarı-solid nodül grubuna girmektedir(5).

Solid olmayan nodüllerin yaklaşık %34'ü maligndir ve malignite riski nodül çapı 1.5 cm'nin üstünde ise ya da nodül yuvarlaksa artmaktadır. Bronkoalveoler karsinom veya invaziv adenokarsinomlar solid olmayan nodül şeklinde izlenmektedir(16). Yarı solid nodüller solid olmayan nodüllere oranla daha yüksek oranda malignite riski taşımaktadır. Solid nodüller en çok rastlanan tip olup daha az olasılıkla maligndirler. Genellikle akciğerin inflamatuvar hastalıklarında, özellikle de tüberküloz ve mikoz da izlenirler. Ancak çoğu akciğer kanseri solid nodül şeklinde izlenmektedir.(6,17).

2.4.1.4.6. Kontrast Tutulumu

Kontrast tutulumu tamamen nodülün vasküler durumu ile ilişkilidir ve benign nodüllere oranla malign tümörlerde kan akımı genellikle artmıştır. Kontrast madde uygulamasından sonra nodül dansitesinde artış 15 HU(Hounsfield Unit)'in altında ise büyük olasılıkla benign olduğu düşünülmektedir. Nadiren adenokarsinomlar santral nekroz nedeniyle bu şekilde izlenebilir. Dansite artışı 15 HU'in üstünde ise %58 olasılıkla maligndir. Kontrast madde uygulanması sonrası nodül davranışı malignite değerlendirilmesi açısından duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük olan bir yöntemdir(5, 13).

2.4.2. Nodülün Büyüme Hızı

Nodülün çapının iki katına çıkması için geçen süreye ikilenme zamanı adı verilmektedir. İkilenme zamanı = zaman aralığı. $\log 2/3(\text{ilk ölçülen çap} / \text{ikinci ölçülen çap})$ formülüne göre hesaplanmaktadır(18). İkilenme zamanı 7 günden kısa ve 450 günden uzun olan lezyonların büyük olasılıkla benign karakterde olduğu gösterilmiştir(5). Çoğu akciğer kanseri için ikilenme zamanı 1 ila 18 ay arasındadır. 2 yıllık takipte lezyon boyutunda artış olmaması durumunda lezyonun %40 duyarlılık ve %63 özgüllükle benign olduğundan bahsedilebilir(5,18).

2.4.3. Bayes Analizi

Soliter pulmoner nodüllerin malignite olasılıklarını saptamak amacıyla pek çok metod kullanılmasına rağmen halen geçerli olan yöntem klinik değerlendirmedir. Bu nedenle hastanın bilinen klinik ve radyolojik risk faktörlerine göre Bayes analizi kullanılarak malignite olasılığı hesaplanmaktadır. Bu risk faktörleri hastanın hemoptizi şikayeti, kanser öyküsü veya sigara kullanım öyküsü olması, yaşının 70'ten büyük olması, nodül boyutunun 20-30mm olması, CT'de kavite duvarının 16 mm'den kalın olması veya düzensiz veya spiküle kenarlı lezyon olması ve nodül büyüme hızının 7-450 gün arasında olması gibi belirti ve bulguları içermektedir. Olasılık hesaplanması ile malignite tahminin doğruluk oranı %53-96 arasında değişmektedir. Ancak klasik Bayes analizi dinamik helikal CT ve PET gibi daha gelişmiş metodları kapsamamaktadır(4,6,12).

2.4.4. F18-FDG PET/CT

Pozitron emisyon tomografisi(PET) ; pozitron yayan radyofarmasötiklerin uygulamasını takiben radyoaktif maddenin dağılım ve kinetiğinin görüntülenmesini içeren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir ve sıklıkla lezyonların anatomik lokalizasyonunun yapılabilmesi amacıyla tomografi ile birlikte kullanılmaktadır(19). Pozitron yayan pek çok izotop siklotronlarda (oksijen-15, nitrojen-13, karbon-11, flor-18) yada jeneratör sistemlerinde (rubidyum-82) üretilmektedir. Ancak günümüzde PET/CT çalışmalarında en yaygın olarak kullanılan radyonüklid flor-18'dir. Yarıömrü 110 dakika olup siklotronda oksijen-18'in protonla bombardımanı sonucunda oluşmaktadır. Bu şekilde elde edilen flor-18, D-glukoz analoguyla bağlanarak 2- floro-2-deoksi-D-glukoz(FDG) üretilmektedir.

F18-FDG'un intravenöz enjeksiyonu sonrasında in vivo olarak glukoz analogu gibi davranır ve malign hücreler gibi metabolik olarak aktif ve artmış

glukoz kullanımı izlenen alanlarda lokalize olur. F18-FDG glukozu benzer şekilde glukoz taşıyıcı proteinler(GLUT) ile hücre içine alınarak glikolize katılır, hekzokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek F18-FDG-6-fosfat oluşturulur. Ancak bu aşamadan sonraki glikolitik reaksiyonlara katılmaz ve glikoliz hızıyla orantılı olarak hücre içinde birikir. F18-FDG pozitron yayarak ortamda bulunan serbest bir elektron ile birleşir ve enerjiye dönüşerek birbiri ile 180 derece açı yapan 511 keV enerjiye sahip iki anihilasyon fotonu oluşturur. Oluşan bu fotonları tespit etmek amacıyla sodyum iodid ya da bizmut germanat sintilasyon kristalleri içeren dedektörler kullanılmaktadır(20, 21).

Normal ve patolojik dokulardaki F18-FDG tutulumunun saptanması için görsel değerlendirme, standardize edilmiş tutulum değeri(SUV) ve metabolik glukoz hızı hesaplanması gibi yöntemler kullanılmaktadır. Genellikle PET ve CT görüntüleri ayrı ayrı incelenerek görsel olarak karşılaştırma yapılmakta ve hem PET hem CT görüntülerinden oluşan füzyon çalışması değerlendirilmektedir. SUV değeri, F18-FDG tutulumunun sayısallaştırılması ile elde edilmektedir. Bu amaçla kullanılacak olan bir diğer yöntem de dinamik PET çalışması ile hesaplanabilen metabolik glukoz hızı ölçümüdür. Ancak metabolik glukoz hızı ölçümü daha karmaşık olması ve yapılan çalışmalarda SUV değeri ile yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle günlük pratikte kullanılmamaktadır(22). SUV değeri = seçilmiş bir ilgi alanındaki ortalama aktivite(mCi/ml) / enjekte edilen aktivite(mCi/kg)/vücut ağırlığı (kg) formülüne göre hesaplanmaktadır(20). SUV değerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri bilgisayar tarafından otomatik olarak verilmektedir. Genel olarak SUV değeri 2.5'un üstünde olan lezyonlar malign olarak kabul edilmekle birlikte akut enfeksiyon gibi pek çok durumda da yüksek F18-FDG tutulumu izlenebilmektedir.

2.4.4.1. SOLİTER PULMONER NODÜL DEĞERLENDİRİLMESİNDE F18-FDG PET/CT' NİN YERİ

F18-FDG PET/CT soliter pulmoner nodüllerin morfolojik olarak değerlendirilmesinin yanında fonksiyonel ve metabolik durumu hakkında da bilgi vermektedir. Malign nodüller benign nodüllere oranla daha fazla miktarda F18-FDG tutulumu gösterirler. Genel olarak ortalama SUV değeri 2.5 ya da daha yüksek olan lezyonlar malign kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yöntemin duyarlılığı %97, özgüllüğü %82 ve doğruluğu % 92 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca tümörün ikilenme zamanı ile SUV değeri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur(4).

Soliter pulmoner nodüllerin tanısında F18-FDG PET/CT'nin kullanılması ile girişimsel tanı yöntemleri giderek daha az tercih edilmektedir. Bu nedenle bu yöntemlere bağlı komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır.

Diğer önemli bir noktada F18-FDG PET/CT ile saptanabilen nodüllerin boyutudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda çapı 10mm'nin üstünde olan malign lezyonların tanısında F18-FDG PET/CT'nin duyarlılığı yaklaşık olarak %95 bulunmuştur. Ancak bu oran kullanılan sistemin uzaysal çözünürlüğüne bağlıdır(23).

SUV değeri 2.5'un üstünde olan lezyonlar malign olarak kabul edilmekle birlikte pek çok benign durumda da yüksek F18-FDG tutulumu izlenebilmektedir. Bu nedenle benign lezyonların malign olanlardan ayrımı için farklı kriterler kullanılabilir. Bunlardan biri F18-FDG uygulanmasından yaklaşık olarak bir saat sonra yapılan statik tüm vücut görüntülemeye ek olarak yaklaşık 2 saat sonra geç görüntü alınmasıdır. Bu yöntemde malign lezyonlarda SUV değerinde zaman içerisinde artış izlenirken, benign lezyonlarda SUV değeri zamanla azalmaktadır. Bu durum

malign hücreler ile benign hücreler arasındaki glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim düzeylerindeki farklılık ile açıklanmaktadır(24).

Bazı malign durumlarda da düşük metabolik aktiviteye bağlı olarak düşük F18-FDG tutulumu izlenmektedir. Fokal bronkoalveolar hücreli karsinomlar periferik nodül olarak izlenirler ve diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine oranla daha yavaş çoğalma potansiyeline sahip olup ortalama ikilenme zamanları uzundur. Bu nedenle F18-FDG PET/CT ile yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır.. Bronkoalveolar karsinomların çok sayıda nodülden oluşan multifokal formları ise yüksek oranda F18-FDG tutmaktadır. Karsinoid tümörlerde F18-FDG tutulumu düşük orandadır. F18-FDG PET/CT ile fokal bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümör tanısının duyarlılığı diğer akciğer kanserlerine oranla düşük olup %50 'nin de altındadır(4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya konvansiyonel toraks tomografisi ile farklı merkezlerde soliter pulmoner nodül saptanan ve malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilen, ayırıcı tanı için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.B.D.'na F-18 FDG PET/CT yapılmak üzere yönlendirilen hastalar arasından PET tetkikinde FDG tutulumu izlenen 4'ü kadın, 16'sı erkek toplam 20 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen şekilde çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldı ve gönüllü onam formu ile yazılı izinleri alındı. Çalışma protokolü 17/09/2007 tarihli 118-3125 nolu karar numarası ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma için seçilen hastaların tamamında tomografide izlenen pulmoner nodülde malignite kriterleri mevcuttu ve nodülün karakterinin belirlenmesi amacıyla uygulanan F-18 FDG PET/CT tetkikinde lezyonda F-18 FDG tutulumu izlendi. Hastaların tümüne tüm vücut görüntülemenin yanında toraks bölgesinden geç statik görüntüler alındı.

Tüm PET/CT çalışmaları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.B.D.'nda yapıldı ve PET/CT konusunda deneyimli iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm vücut incelemesinde soliter pulmoner nodülde saptanan F-18 FDG tutulumu, geç statik incelemede aynı lezyondaki F-18 FDG tutulumu ile hem görsel hem de kantitatif olarak karşılaştırıldı. Geç görüntülerde F-18 FDG tutulumunda artış izlenen olgular malignite açısından yüksek olasılıklı olarak değerlendirildi. Bu hastalarda mevcut nodülden biopsi veya operasyonla elde edilen materyallerin histopatolojik incelemesi yapıldı. Hastaların biopsi ve cerrahi girişimleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi,

histopatolojik değerlendirilmesi ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D'lerinde yapıldı.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Eylül 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında soliter pulmoner nodül tanısıyla kliniğimizde yapılan F-18 FDG PET/CT tetkikinde lezyonda FDG tutulumu izlenen 20 hasta dahil edildi. Hastaların 4'ü kadın, 16'sı erkek, yaş ortalaması 62 ± 8.3 (52-80) idi. Hastaların tümü, toraks tomografisi ile soliter nodül tanısı almış ve tomografide malignite kriterleri ya da lezyon boyutunda artış izlenmesi nedeniyle ileri inceleme amacıyla kliniğimize yönlendirilmişti.

Hastaların tümünde tomografi ile saptanan tümör boyutu 3.5 cm ve altında olup lenfadenopati, atelektazi, pnömoni, göğüs duvarı patolojisi bulunmamaktaydı. 5 hastada ek olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 4 hastada hipertansiyon, 3 hastada koroner arter hastalığı ve 2 hastada da diyabet öyküsü mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1 Hasta Özellikleri

Hasta No	Hasta Adı	Yaş	Cinsi yet	Ek Hastalık	Kan Glukoz Düzeyi (mg/dl)	TORAKS CT SONUCU
1	MK	63	E	KOAH	95	Sol lingulada 12 mm.'lik nodül
2	ÜA	57	E	-	103	Sağ akciğer apekte 25 x 30 mm boyutlu lezyon
3	OB	68	E	-	80	Sağ akciğer üst lobda 35 x 27 mm boyutlu lezyon
4	RC	53	E	-	101	Sağ akciğer üst lobda 35 x 35 mm boyutlu lezyon
5	MA	52	K	-	108	Sağ akciğer alt lobda 30x34 mm boyutlu lezyon

Hasta No	Hasta Adı	Yaş	Cinsi yet	Ek Hastalık	Kan Glukoz Düzeyi (mg/dl)	TORAKS CT SONUCU
6	HB	76	E	KOAH, HT	102	Sağ akciğer üst lobda 10 mm boyutlu lezyon
7	YU	67	E	-	120	Sağ akciğer üst lobda 20 mm boyutunda lezyon
8	AS	61	K	KOAH, HT	93	Sol akciğer üst lobda 28 x 23 mm boyutlu lezyon
9	MK	62	E	KAH	82	Sağ akciğer alt lobda 34 x 20 mm boyutlu lezyon
10	ME	57	E	KOAH	104	Sağ akciğer üst lobda 12 x 8 mm boyutlu lezyon
11	BG	61	E	DM	147	Sağ akciğer orta lob lateral segmentte 7 x 29 mm boyutlu lezyon
12	YS	80	E	KOAH, HT	141	Sol akciğer alt lobda 27 x 23 mm boyutlu lezyon
13	FA	66	E	-	94	Sol akciğerde hiler yerleşimli 32 x 22mm boyutlarında lezyon
14	MT	51	E	-	81	Sağ akciğer üst lobda fissüre invaze 25mm çaplı lezyon
15	TÖ	47	E	-	83	Sağ akciğer üst lobda 20 x 15 mm boyutlu lezyon
16	RT	60	E	HT	96	Sağ akciğer alt lobda 31 x 30 mm boyutlu lezyon
17	İT	59	E	DM, KAH	79	Sağ akciğer orta lobda 16 mm çaplı lezyon
18	AB	55	K	-	88	Sol akciğerde 20 x 30mm boyutlu lezyon
19	SÖ	71	K	HT, KAH	113	Sol akciğer alt lobda 15 mm çaplı lezyon
20	MS	60	E	-	86	Sağ akciğer üst lobda 35 x 30 mm boyutlu lezyon

3.2. Görüntüleme Protokolü

Uygun açlık kan glukoz düzeyinin sağlanabilmesi için hastalardan en az 6 saat aç kalmaları istendi. Diabetik olan iki hastanın da kan glukoz düzeyleri 6-8 ünite kristalize insülin verilmek suretiyle 150 mg/dl'nin altına düşürüldükten sonra F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. Hastaların tümünde F-18 FDG enjeksiyonu sırasında bakılan kan glukoz düzeyleri 150 mg/dl'nin altında(79-147 mg/dl)ydı. Hastalara kan glukoz düzeyi ve kan basıncı ölçümünden sonra vücut ağırlıklarına göre (0.15 mCi/kg) hesaplanan 340-495 MBq (9,17-13.4 mCi) F-18 FDG dozu intravenöz olarak uygulandı.

Enjeksiyonu takiben ortalama 65.7 dakika (en az 40 dakika –en fazla 90 dakika) boyunca bekleme odasında bulunan yarı yatar pozisyondaki koltuklarda, uygun oda sıcaklığında dinlenmeleri sağlanan hastalar görüntüleme öncesinde mesanenin boşalması sağlandıktan sonra tüm vücut görüntüleme amacıyla çekime alındı. Tüm hastalara verteksten uyluk orta kesimine kadar 5-7 yatak pozisyonunda 4-5dk/yatak olacak şekilde tüm vücut görüntüleme yapıldı.

Çekim sonrasında görüntüler değerlendirilerek akciğerde toraks tomografisinde saptanan lezyonda F18 FDG tutulumu görsel ve kantitatif olarak izlenen hastalar tekrar bekleme odasına alınarak ortalama 73 dakika (en az 50 dakika –en fazla 110 dakika) daha bekletildi. Bu sürenin sonunda tüm vücut görüntülerinde akciğerde F-18 FDG tutulumu saptanan bölgeyi içerecek şekilde 1-2 yatak pozisyonunda 4-10 dk boyunca toraks bölgesinden geç statik görüntüler alındı.

Hasta no	Tüm vücut görüntüleme (enjeksiyon sonrası) (dk.)	Geç statik görüntüleme (enjeksiyon sonrası)(dk.)
1	87	147
2	71	147
3	52	128
4	73	160
5	57	168
6	50	124
7	46	126
8	78	147
9	70	130
10	59	142
11	60	120
12	78	134
13	81	133
14	88	154
15	77	164
16	53	131
17	40	90
18	50	127
19	80	151
20	64	134

Tablo 3.2 Her hasta için FDG enjeksiyonu sonrası erken ve geç görüntüleme için geçen süre

Tüm hastaların tüm vücut ve geç statik toraks görüntüleri için helikal sekiz kesitli(slice) tomografi ünitesi ile bizmut germenat(BGO) blok detektörü içeren pozitron emisyon tomografi ünitesinin kombinasyonu olan PET/CT cihazı (G.E.Discovery ST) kullanıldı. BGO kristalleri 24 adet halka şeklinde dizilmiş olup aksiyel görüntü alanı(FOV) 15.7cm olacak şekilde 47 adet görüntü toplanmasını sağlamaktaydı. Cihazın teknik özellikleri Tablo 3.3'te özetlenmiştir.

Görüntüleme için enerji penceresi 375-650 keV aralığında saçılımı engellemek için septa kullanılarak iki boyutlu (2D) veriler elde edildi. Sistem kalibrasyonu ve günlük kalite kontrol testleri için 55.5 MBq Ge-68 nokta kaynağı kullanıldı(25).

Atenüasyon düzeltmesi CT görüntüleri kullanılarak yapıldı. Görüntü rekonstrüksiyonu için OSEM iteratif rekonstruction metodu kullanıldı.

Tablo 3.3 Discovery ST PET/CT teknik özellikleri

Gantry açıklığı	70 cm
CT dedektör materyali	Polikristalin seramik
PET Dedektör materyali	BGO
Dedektör halka sayısı	24
Kristal boyutu	6.3x6.3x30 mm ³
Aksiyel görüntü alanı (FOV)	15.7 cm
Transaksiyel görüntü alanı	70 cm
Enerji penceresi	375-650 keV
İnternal nokta kaynağı	Ge-68

3.3. Görüntü Değerlendirmesi

Tüm vücut görüntüleri transvers, koronal ve sagittal kesitlerde ayrı ayrı değerlendirildi. Görüntüler öncelikle görsel olarak incelendi ve her hasta için hem tüm vücut görüntüleme hem de geç statik toraks görüntülerinde izlenen lezyondan ilgi alanı belirlenerek aşağıdaki formüle göre standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUV) bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı(26):

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanındaki ortalama aktivite (MBq/g)}}{\text{uygulanan doz (MBq) / vücut ağırlığı (g)}}$$

Hem tüm vücut görüntülerinde hem de geç statik görüntülerden ayrı ayrı hesaplanan SUVmax değerleri ile iki görüntü arasındaki SUVmax değerlerindeki artış % olarak kaydedildi.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

PET/CT ile akciğerdeki lezyonda patolojik F-18 FDG tutulumu izlenen hastalar operabilite açısından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi A.B.D. 'larında değerlendirildi. Operasyonu kabul etmeyen hastalarda bronkoskopide elde edilen lavaj ya da fırçalama yaymaları ile histopatolojik doğrulama yapıldı.

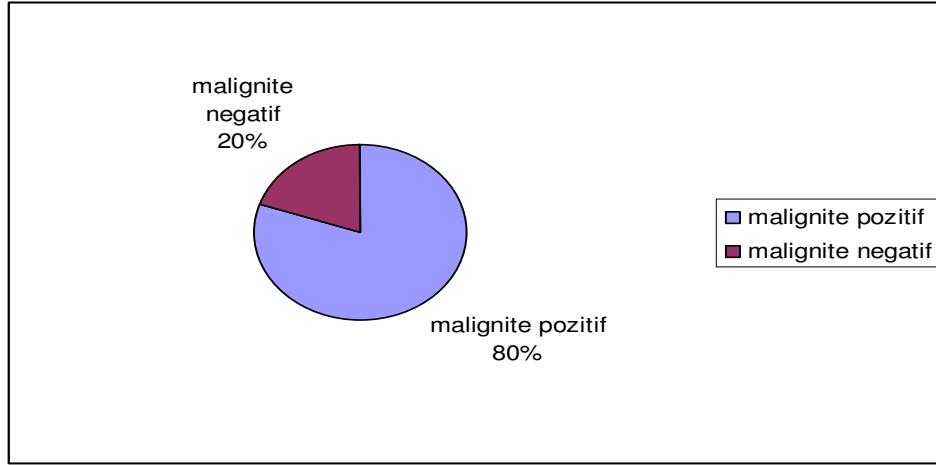
Hastaların 11'ine lobektomi, 1'ine pnömonektomi, 1'ine wedge rezeksiyon uygulandı. 2 hastada bronkoskopik biopsi, 2 hastada transtorasik ince iğne aspirasyonu ve 3 hastada da bronkoskopik fırçalama ile elde edilen materyaller Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D. tarafından incelendi.

3.5.İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaş , SUVmax1 ve SUVmax2 değerleri hesaplandı. Malignite kriteri olarak SUVmax1 ve SUVmax2 için 2,5 eşik değer olarak alınarak elde edilen veriler histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılarak doğru pozitif, doğru negatif , yanlış pozitif ve yanlış negatif lezyonlar değerlendirildi, her iki değer için duyarlılık ve özgüllük oranları bulundu. Erken ve geç görüntüler arasındaki yüzde artış değerleri hesaplanarak %10 ve üstündeki değerler malignite kriteri olarak kabul edildi, doğru pozitif, doğru negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları saptanarak bu yöntemin duyarlılığı bulundu. Hasta sayısının az olması ve seçilmiş hasta grubunun değerlendirilmesi nedeniyle doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerin hesaplanmasının uygun olmayacağı düşünüldü.

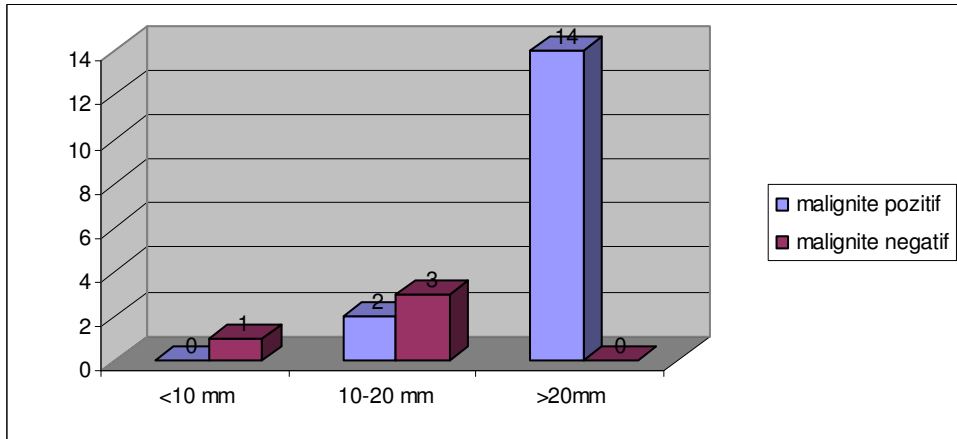
4.BULGULAR

Bu çalışmada 20 hastada toplam 20 lezyon değerlendirildi. Bu lezyonların 16(%80)'sı histopatolojik olarak malign, 4(%20)'ü malignite açısından negatif olarak rapor edildi(Tablo4.1).



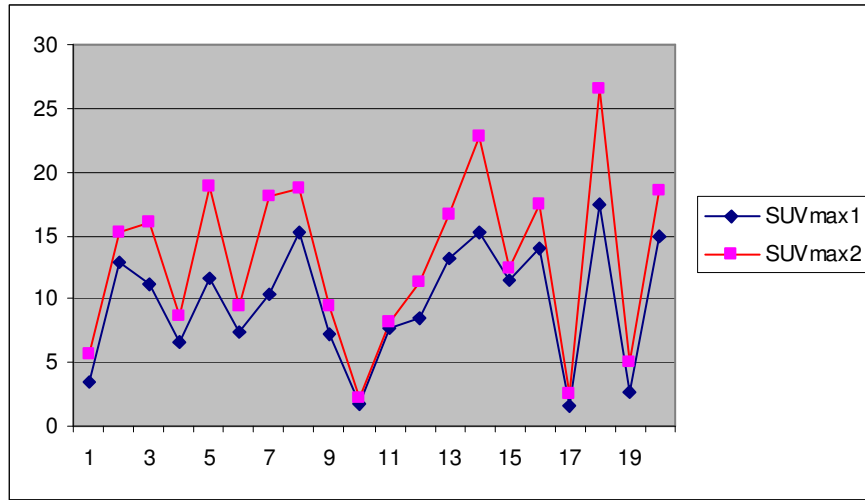
Tablo 4.1 Malignite pozitif ve negatif lezyon oranları

Tümör boyutuna göre incelendiğinde malignite saptanmayan grupta yer alan 4 hastanın 1'inde lezyon boyutu 10mm iken 3 hastada 10-20 mm arasındaydı. Bu grupta 20mm'nin üstünde lezyon saptanmadı. Histopatolojik olarak malignite yönünde değerlendirilen grupta ise 2 hastada tümör boyutu 10-20 mm arasında iken, 14 hastada 20 mm'nin üstündeydi(Tablo 4.2).



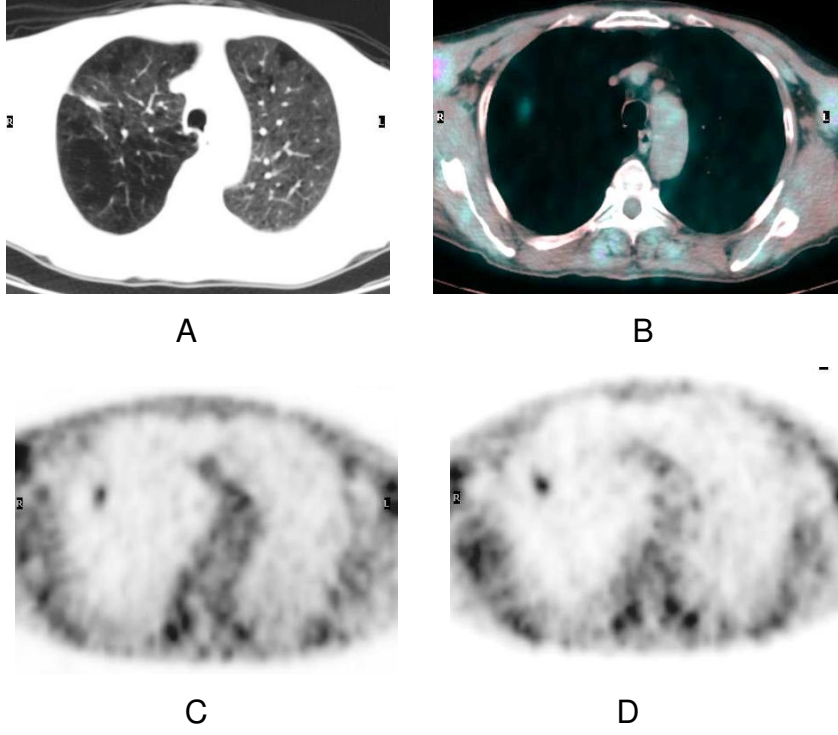
Tablo 4.2 Malignite pozitif ve negatif lezyonların boyutlarına göre dağılımı

Malignite saptanan grupta tüm lezyonlarda SUVmax değeri, malignite için eşik değer olarak kabul edilen 2,5'un üstündeydi(Tablo 4.3). Bu hastalarda tüm vücut görüntülerden elde edilen ortalama SUVmax (SUVmax1) $10,82 \pm 4,38$ olarak, geç statik görüntülerden elde edilen ortalama SUVmax (SUVmax2) $14,46 \pm 6,14$ olarak hesaplandı. Aynı şekilde malignite açısından negatif kabul edilen grup için de ortalama SUVmax1 $5,30 \pm 4,34$ ortalama SUVmax2 $8,05 \pm 7,48$ olarak bulundu.



Tablo 4.3 Lezyonların SUVmax1 ve SUVmax2 değerleri

Malignite saptanmayan grupta 2 hastada tüm vücut görüntülerinde SUVmax1 $< 2,5$ idi(hasta 10 ve 17). Bu iki hastadan birinde (hasta 10) geç statik görüntüde SUVmax2 $< 2,5$ kalmaya devam ederken, diğer hastada (hasta 17) SUVmax2: 2,54 olarak bulundu. Bir hasta (hasta 10) operasyonu kabul etmediği için bronkoskopik fırçalama biopsisi ile(figür1) diğer hastada da (hasta17) wedge rezeksiyon ile elde edilen materyalin patolojik incelemesi sonucunda(figür2) malignite açısından negatif olarak değerlendirildi.



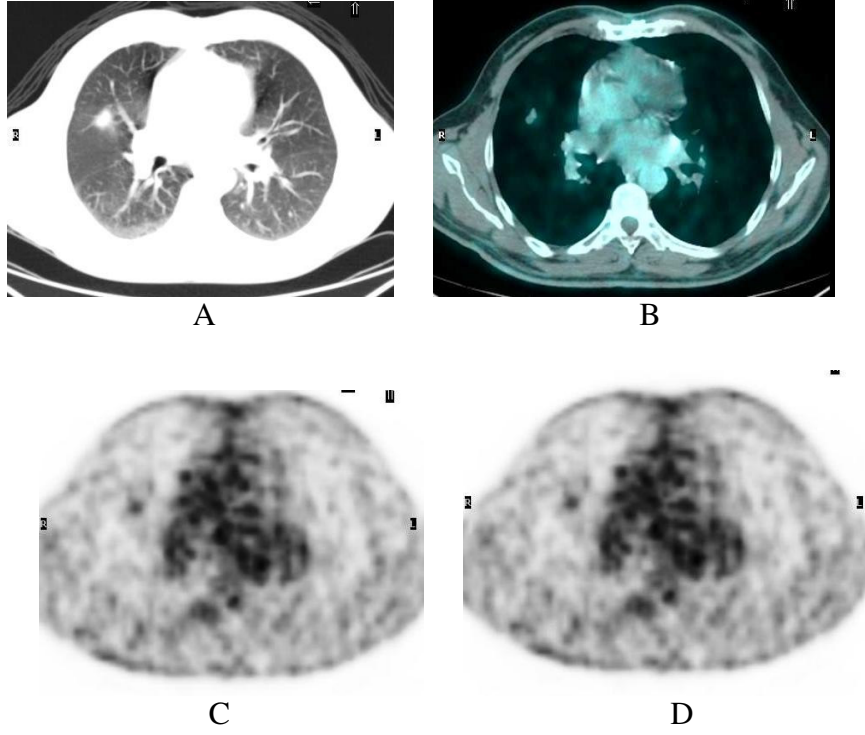
Figür1: 72 yaşında erkek hastada sağ akciğer üst lobda 12x8 mm boyutlu nodüler lezyon, bronkoskopik biopsi sonucu malignite yönünden negatif olarak rapor edildi.

A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,

B.PET/CT füzyon görüntüleri,

C.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1:1.78,

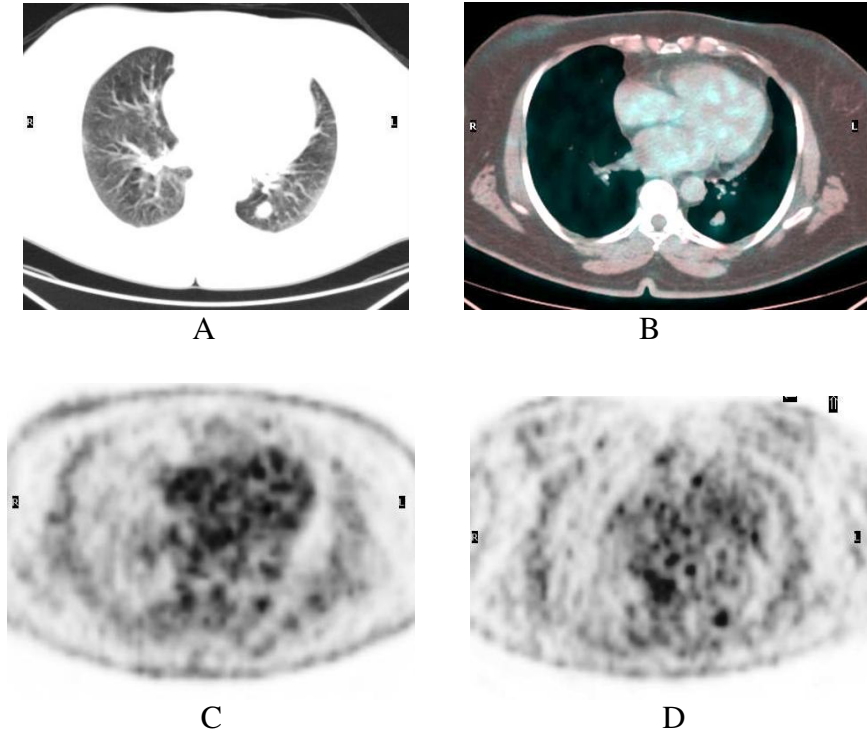
D.Geç PET görüntüleri SUVmax2:2.16



Figür2: 59 yaşında erkek hastada sağ akciğer orta lobda 16mm çaplı lezyon, sağ akciğer wedge rezeksiyon uygulanan hastanın histopatoloji sonucu malignite açısından negatif olarak rapor edildi.

- A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,
- B.PET/CT füzyon görüntüleri,
- C.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1:1.6,
- D.Geç PET görüntüleri SUVmax2: 2.54

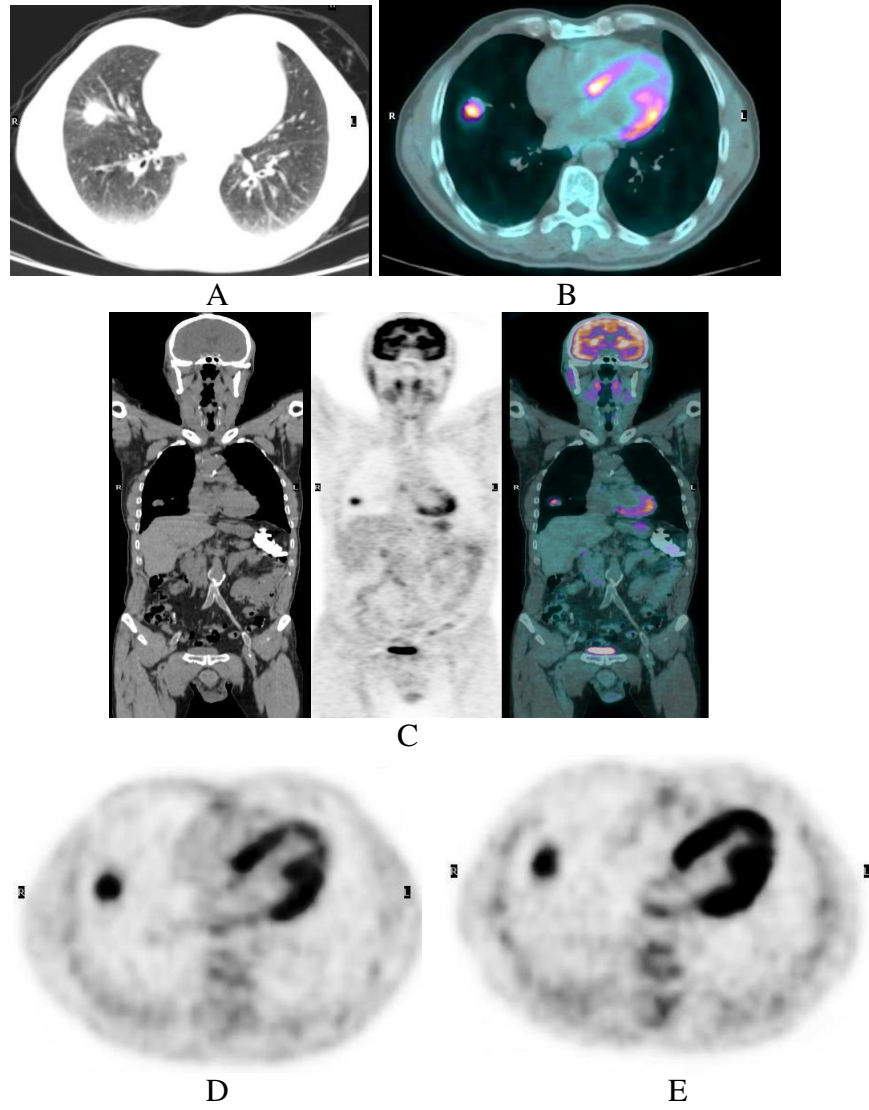
Malignite saptanan grupta en düşük SUVmax1 değeri 2,6 idi (hasta 19)(figür3). Bu hastanın geç statik görüntülerinde SUVmax2 5,0 olarak hesaplandı. SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki artış %92 bulundu. Lobektomi sonrası bronşial karsinom tanısı aldı.



Figür3: 71 yaşında bayan hastada sol akciğer alt lobda 15mm çaplı lezyon

- A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,
- B.PET/CT füzyon görüntüleri,
- C.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1:2.6,
- D.Geç PET görüntüleri SUVmax2: 5.0

SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki artış yüzde olarak değerlendirildiğinde malign lezyonlar için ortalama artış % 36 ± 0.225 malignite saptanmayan lezyonlar için % $44.75 \pm 25,47$ olarak bulundu. Tüm vücut görüntüleri ile geç statik görüntüler arasındaki SUVmax'ta %10'dan fazla artış malignite kriteri olarak kabul edildiğinde malignite saptanmayan nodüllerin tümünde artışın %10'dan fazla olduğu görüldü. Malign lezyonların çoğunda SUVmax1 ve SUVmax2 arasındaki artış %10'un üstünde bulunmakla birlikte 2 hastada %6 ve %8 oranında bulundu (hasta 11 ve 15)(figür 4 ve5). Bu iki hastada SUVmax1 > 2,5 olup lobektomi sonrası sırasıyla adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olarak rapor edildi.



Figür 4: 61 yaşında erkek hastada sağ akciğer orta lob lateral segmentte 7x 29mm boyutlu lezyon

A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,

B.PET/CT füzyon görüntüleri,

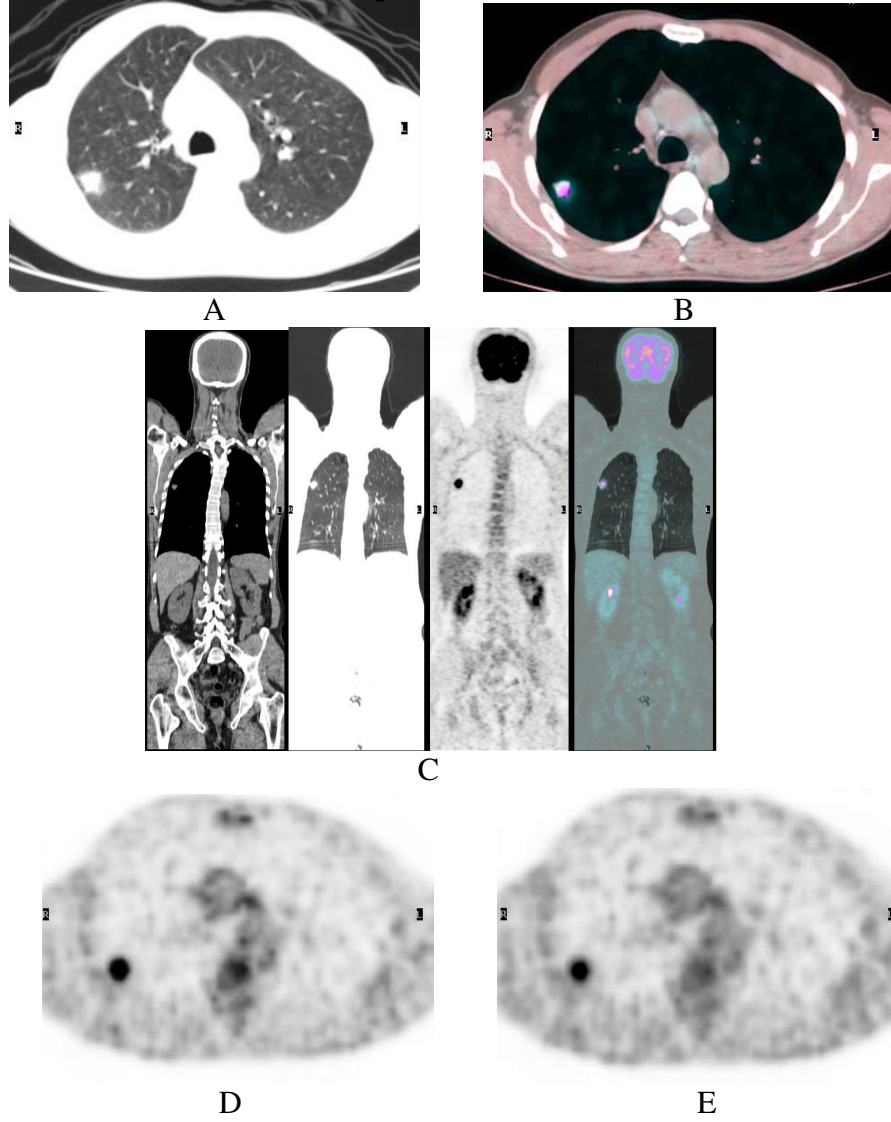
C. Tüm vücut CT, PET ve füzyon görüntüleri

D.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1: 7.7

E.Geç PET görüntüleri SUVmax2: 8.17

Erken ve geç SUVmax değerleri arasında fark % 6

Sağ akciğer orta lobektomi uygulanan hastanın patoloji sonucu papiller adenokarsinom olarak rapor edildi.



Figür 5: 47 yaşında erkek hastada sağ akciğer üst lobda 20x15mm boyutlu lezyon

- A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,
- B.PET/CT füzyon görüntüleri,
- C. Tüm vücut CT, PET ve füzyon görüntüleri
- D.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1: 11.4,
- E.Geç PET görüntüleri SUVmax2: 12.4

Erken ve geç SUVmax değerleri arasında fark % 8

Sağ akciğer üst lobektomi uygulanan hastanın patoloji sonucu yassı hücreli karsinom olarak rapor edildi.

SUVmax için eşik değeri 2,5 alındığında tüm vücut görüntüleme için duyarlılık %100, özgüllük %50; geç statik görüntüler için duyarlılık %100, özgüllük %25 ve olarak hesaplandı(Tablo 4.4 ve 4.5)

	POZİTİF	NEGATİF	TOPLAM
DOĞRU	16	2	18
YANLIŞ	2	0	2
TOPLAM	18	2	20

Tablo 4.4 SUVmax1 için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları

	POZİTİF	NEGATİF	TOPLAM
DOĞRU	16	1	17
YANLIŞ	3	0	3
TOPLAM	19	1	20

Tablo 4.5 SUVmax2 için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları

SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki artışın %10 ve üstünde olması malignite kriteri olarak kabul edildiğinde 16 malign lezyonun 14'ünde lezyon doğru tanımlanırken, benign lezyonların hepsinde %20'nin de üstünde bulundu. Bu kriterin duyarlılığının %87,5 olduğu görüldü(Tablo 4.6).

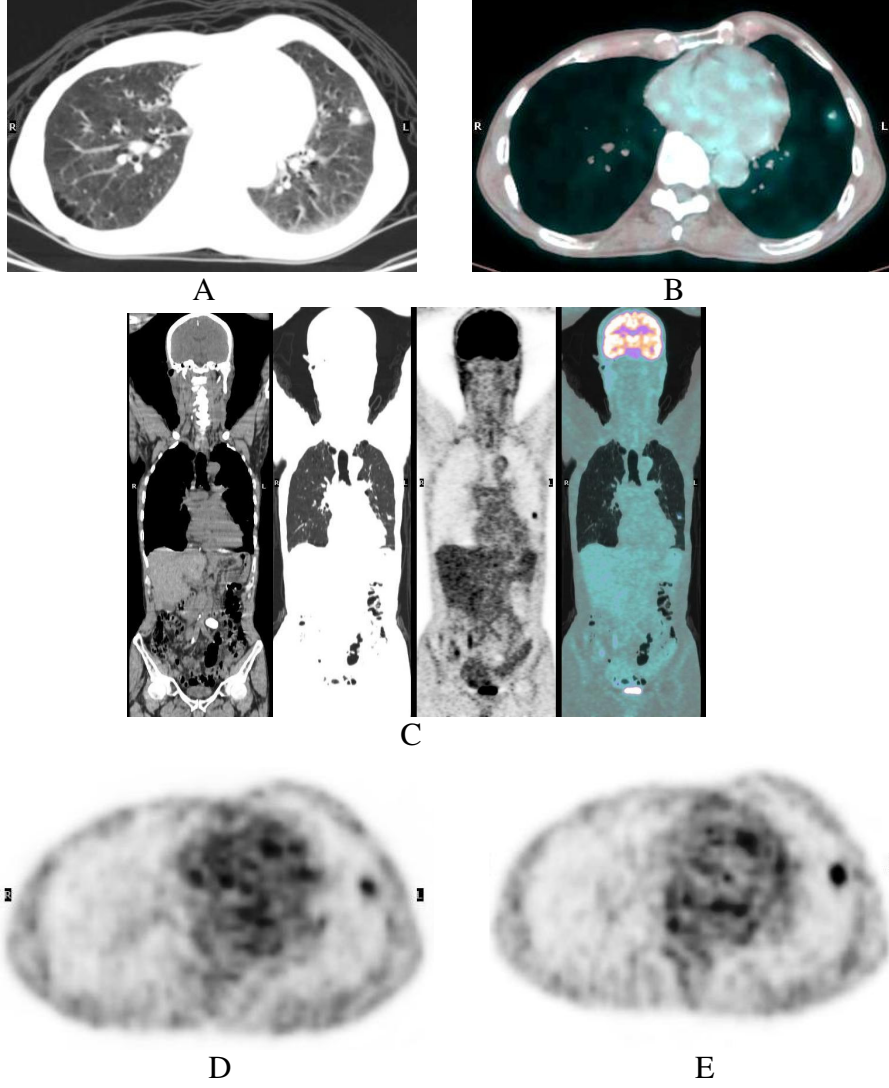
	POZİTİF	NEGATİF	TOPLAM
DOĞRU	14	0	14
YANLIŞ	4	2	6
TOPLAM	18	2	20

Tablo 4.6 % artış için doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif, yanlış negatif hasta sayıları

Hastaların 11'ine lobektomi, 1'ine pnömonektomi, 1'ine wedge rezeksiyon uygulandı. Operasyonu kabul etmeyen 5 hastaya bronkoskopi ile 2 hastaya da transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisi ile histopatolojik değerlendirme yapıldı. Bronkoskopi ile tanı konulan hastaların 3'ü malignite açısından negatif olarak raporlanırken, 2'sinde malignite ile uyumlu bulgular saptandı. Transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisi yapılan 2 hastada da lezyonların malign karakterde olduğu belirtildi.

Tablo 4.7. Hastaların SUVmax1 , SUVmax2, %artış değerleri ile histopatolojik değerlendirme sonuçları

Hasta no	Erken SUVmax	Geç SUVmax	% artış	Operasyon	PATOLOJİ
1	3.5	5.7	62	Sol üst lobektomi	Büyük hücreli karsinom
2	12.9	15.21	17	Sağ üst lobektomi	Büyük hücreli karsinom
3	11.1	15.95	43	Sağ üst lobektomi	Müsinöz Adenokarsinom
4	6.6	8.7	31	Sağ üst lobektomi	Müsinöz Adenokarsinom
5	11.6	18.77	61	Sağ alt lobektomi	Müsinöz Adenokarsinom
6	7.45	9.4	26	Bronş fırçalama biopsisi	Malignite yönünden negatif
7	10.4	18.1	74	Bronş fırçalama biopsisi	Malignite yönünden negatif
8	15.3	18.7	22	Bronş fırçalama biopsisi	KHDAK düşündüren bulgular
9	7.2	9.4	30	Transtorasik İİAB	Bronkoalveolar karsinom
10	1.78	2.16	21	Bronkoskopik biopsi	Malignite yönünden negatif
11	7.7	8.14	6	Sağ orta lobektomi	Adenokarsinom
12	8.52	11.27	32	Sol alt lobektomi	Yassı hücreli karsinom
13	13.2	16.66	26	Bronkoskopik biopsi	Yassı hücreli karsinom
14	15.2	22.8	50	Sağ pnömonektomi	Yassı hücreli karsinom
15	11.4	12.4	8	Sağ üst lobektomi	Yassı hücreli karsinom
16	14.0	17.5	25	Sağ alt lobektomi	Yassı hücreli karsinom
17	1.6	2.54	58	Sağ torakotomi wedge rezeksiyon	Malignite yönünden negatif
18	17.4	26.6	52	Transtorasik İİAB	Adenokarsinom
19	2.6	5.0	92	Sol alt lobektomi	Adenokarsinom
20	14.9	18.6	24	Sağ üst lobektomi	Adenokarsinom



Figür 6: 63 yaşında erkek hastada sol akciğer lingulada 12mm çaplı nodül

A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,

B.PET/CT füzyon görüntüleri,

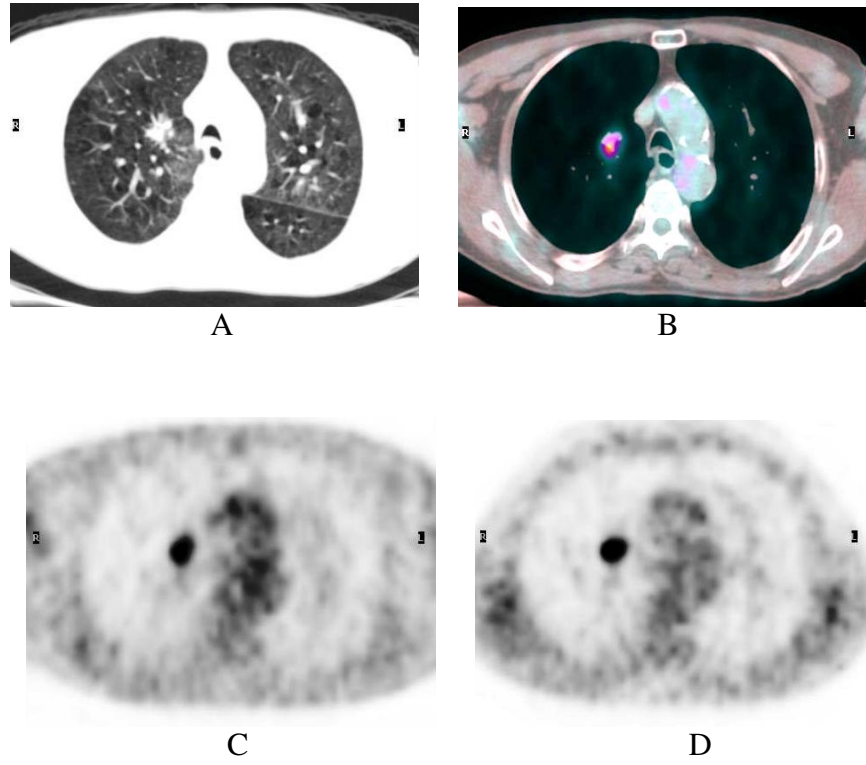
C. Tüm vücut CT, PET ve füzyon görüntüleri

D.Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1: 3.5,

E.Geç PET görüntüleri SUVmax2: 5.7

Erken ve geç SUVmax değerleri arasında fark % 62

Sol üst lobektomi uygulanan hastanın patoloji sonucu büyük hücreli karsinom olarak belirtildi.(Hasta1)



Figür 7: 76 yaşında erkek hastada sağ akciğer üst lobda 10mm çaplı lezyon

- A. CT'de akciğer penceresinde lezyon,
 - B. PET/CT füzyon görüntüleri,
 - C. Erken PET görüntüleri, lezyonun SUVmax1:7.45,
 - D. Geç PET görüntüleri SUVmax2: 9.4
- Erken ve geç SUVmax değerleri arasında fark % 26

Operasyonu kabul etmeyen hastaya bronkoskopi uygulandı, bronş fırçalama yaymaları değerlendirilen hastanın patoloji raporu malignite açısından negatif olarak değerlendirildi.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en çok görülen kanser türü olup her yıl tanı konulan tüm kanserlerin %12.3'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca kanserden ölüm nedenleri arasında meme, kolon ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından fazla oranda rapor edilmektedir. Yaklaşık %90 oranında sigara kullanımı ile ilişkilidir (27). Tedavi edilmeyen olgularda ortalama yaşam süresi küçük hücreli dışı akciğer kanseri için 6 ay, küçük hücreli akciğer kanseri için ise 2 aydır. Tüm akciğer kanserleri için 5 yıllık sağkalım oranı erkeklerde %17, kadınlarda %9'dur(28).

Erken dönemde tanı alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında cerrahi rezeksiyon ile küratif tedavi mümkünken, lokal ileri hastalık varlığında hastalar cerrahi öncesi kemoterapiyi takiben rezeksiyon ile tedavi edilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise tanı anında genellikle metastaz izlenmesi ve kemoterapiye duyarlı olması nedeniyle primer tedavi yaklaşımı sistemik kemoterapidir. Tanı anında adenokarsinom ve büyük hücreli kanserlerde %30, yassı hücreli kanserde ise %15 oranında okkült metastaz saptanmaktadır. En sık rastlanan ekstratorasik metastaz bölgesi adrenal glandlar ve karaciğerdir(27).

Akciğer kanseri sıklıkla soliter pulmoner nodül şeklinde izlenir ve nonspesifik semptomlara sahip hastalarda akciğer grafisi ile tanı konulur. 35 yaş üstü hastalardaki nodüllerin yaklaşık %30'u maligndir. Ancak radyolojik olarak malign-benign ayrımı yapılamayıp torakoskopi uygulanan nodüllerin yaklaşık %50'si benign olarak rapor edilmektedir(29).

Pulmoner nodüllerin yaklaşık %75'i akciğer grafisi ile tesadüfen saptanmaktadır ve bu hastaların sadece %20-25'i semptomatiktir(27,30). Radyografi ile nodül saptandığında ilk yapılacak işlem malignite olasılığının dışlanmasıdır(27). CT ile nodülün şekli, kenar özellikleri ve dansitesi hakkında bilgi edinilmektedir. Spiküle kenarı olan, sınırları net ayırt

edilemeyen, pulmoner venlere uzanım gösteren, komşu plevrada çekilme oluşturan ve endobronşial yayılım izlenen nodüller sıklıkla maligndir. Homojen olmayan görünüm ve santral nekroz varlığı da maligniteyi desteklemektedir. Ancak bazen lenfoma ve bronkoalveoler karsinomlar benign özellikler taşıyabilmektedir(4). Bu özellikler göz önüne alındığında malign nodüllerin %25-39'u benign olarak sınıflandırılmaktadır(31-32). Bu nedenle akciğer kanseri tanısında PET gibi alternatif yöntemler geliştirilmiştir(29,33-34). Glukoz analogu olan F-18 florodeoksiglukoz kullanılarak yapılan PET çalışmasında, FDG'nin glukoz ile aynı mekanizmalarla tümör hücrelerinde tutulduğu, fosforile olduğu, ancak bu aşamadan sonraki glikolitik reaksiyonlara katılmadığı ve buna bağlı olarak da hücre içinde biriktiği bilinmektedir(35).

FDG-PET görüntülemenin başlıca avantajı tüm vücudun görüntülenmesine olanak vermesidir. Bu şekilde hem primer lezyon değerlendirilmekte hem de lenf nodu metastazları ve uzak metastazlar hakkında bilgi edinilmektedir. Pek çok çalışmada FDG-PET'in akciğer kanserine bağlı uzak metastaz tanısında CT ve diğer konvansiyonel tekniklere üstün olduğu gösterilmiştir(36,37,38). Akciğer kanseri tanısında ise konvansiyonel(akciğer grafisi, CT) ve metabolik(PET) görüntüleme metodları birbirini tamamlayıcı role sahiptir(27).

Malign pulmoner nodül tanısında bronkoskopinin duyarlılığı %65, transbronkoskopik biopsinin duyarlılığı %79'dur(39). Transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisinin ise duyarlılığı %94-98, özgüllüğü %91-96 arasında olup pnömotoraks gelişim oranı %19-26 civarındadır(40).

Soliter pulmoner nodüllerin karakterinin belirlenmesinde ve malignite olasılığının değerlendirilmesinde tek başına PET, klinik ve morfolojik kriterlere göre daha iyi bilgi vermektedir(37,41). 42 Soliter pulmoner nodül hastasını içeren retrospektif bir çalışmada CT, PETve PET/CT'nin duyarlılığı

sırasıyla %93, %69, %97 ve özgüllüğü sırasıyla %31, %85, %85 olarak hesaplanmış olup PET/CT'nin soliter pulmoner nodül sınıflandırmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir(49).

PET malign pulmoner lezyonların benign olanlardan ayrımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak büyük, hızlı büyüme gösteren ve metabolik olarak aktif olan lezyonlarda FDG tutulumu fazladır. Tersine yavaş büyüyen, iyi differansiye ya da küçük lezyonlarda FDG tutulumu çok azdır veya hiç yoktur(42). Yapılan meta-analizlerde FDG-PET'in soliter pulmoner nodüller için benign-malign ayrımında duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %69-95 olarak hesaplanmıştır (37,38,41,43-47). Bizim çalışmamızda da duyarlılık %100, özgüllük %50 oranında bulunmuştur. Özgüllüğün diğer çalışmalara oranla daha düşük olması hasta sayısının azlığına ve malignite yönünden kuvvetli bulgulara sahip seçilmiş hasta grubunun değerlendirilmiş olmasına bağlanmıştır.

FDG tutulumunun objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla SUVmax için eşik değer 2.5 olarak kabul edilmektedir. Ancak vücut ağırlığı, kan glukoz düzeyi, enjeksiyon sonrasında geçen süre ve lezyon boyutu gibi pek çok faktör SUV değerini etkilemektedir. Yine de malign nodüllerde SUVmax ortalama 5.5-10.1 civarındadır(48). Bu çalışmada da SUVmax değeri malign nodüllerde ortalama 10.82 ± 4.48 ; benign nodüller için ise 5.30 ± 4.34 olarak bulunmuştur.

Soliter pulmoner nodül değerlendirilmesinde görüntüleme yönteminin tanısal doğruluğunu etkileyen en önemli parametre nodülün boyutudur. Yapılan çalışmalarda CT ile çapı 5 mm'den küçük izlenen nodüllerin benign özellik gösterdiği bulunmuştur(32,33,37,41,44,46). PET için duyarlılık, 5-10 mm arasında çapa sahip nodüllerde %69 ve 10mm 'den büyük nodüllerde ise %95 bulunmuştur(23,50). Lowe ve ark. çapı 1.5cm'nin altındaki nodüllerde

duyarlılığın %80, 1.5 cm'nin üstündeki nodüllerde ise %90 olduğunu ve çapı 15mm ve altındaki nodüllerde sistem çözünürlüğünün yetersizliğinden kaynaklanan nedenlerle malignite olasılığının değerlendirilmesinde farklı kriterlere ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (46). F-18 FDG ile işaretlenmiş fantom kullanılarak yapılan bir çalışmada 7 mm'nin altındaki nodüller tanımlanamamıştır (56). Bizim çalışmamızda 10mm'nin altında lezyon bulunmamakta olup malignite yönünden negatif kabul edilen grupta lezyon boyutu 10-20mm arasında iken malign lezyonların çoğunda(%87) 20mm'nin üstünde bulunmuştur.

Bryant ve Cerfolio 585 hastayı içeren geniş bir seride 2.5 cm'nin altındaki nodüllerde SUVmax'ın 0-2.5 arasında olması durumunda malignite olasılığının %24 olduğunu göstermişlerdir. SUVmax 2.6-4 arasında ise %80, 4.1'in üstünde ise %96 olasılıkla maligndir(51). Ancak görsel olarak izlenemeyen, SUVmax değeri 2.5'un altında olan solid pulmoner lezyonlarda malignite olasılığının düşük olması beklenirken %60 civarında bulunmuştur(52).

Nomori ve ark. 3 cm'nin altındaki 136 nodülden, 1cm'nin altında olan 20'sinde FDG PET çalışmasında tutulum izlememiş olup bu nodüllerin 8'inde malignite tespit etmişlerdir.(44). Yine aynı araştırmacılar 1-3 cm arasında boyuta sahip nodüllerden zayıf FDG tutulumu izlenen 17 nodülün 15'inde (%88) histopatolojik olarak iyi ya da ılımlı derecede diferansiye adenokarsinom rapor etmişlerdir(48). Bu çalışmada da üç olguda ılımlı FDG tutulumu (SUVmax 1.6-2.6) izlenmiş olup ikisi malignite açısından negatif olarak değerlendirilirken birinde adenokarsinom tanısı konulmuştur.

Gould ve ark. FDG PET'i soliter pulmoner nodül tanısında yüksek duyarlılık(%96.8) ve özgüllük(%77.8) oranlarına sahip noninvaziv metod olarak kabul etmişlerdir(43). Ancak buzlu cam dansitesinde izlenen nodüllerde duyarlılık %10, özgüllük %20'lere kadar düşmektedir(44). Bu tip nodüllerin tanısında nodül boyutunun küçük olması ve bronkoalveoler karsinomlardan

kaynaklanan yanlış negatif bulgular nedeniyle FDG-PET'in rolü sınırlı bulunmuştur(4).

Cerfolio ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında evreleme, rekürrens ve sağkalım tahmininde SUVmax değerinin rolü incelemiş olup SUVmax değerinin önemli bir gösterge olduğunu kanıtlamışlardır(57).

Düşük metabolik aktiviteye sahip olduğu bilinen malignitelerde çok az F-18 FDG tutulumu izlenir. Bu duruma en iyi örnek fokal bronkoalveoler karsinomlar ve karsinoid tümörlerdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin diğer tipleri karşılaştırıldığında fokal bronkoalveoler karsinomların büyüme potansiyelleri az ve ortalama ikilenme zamanları uzundur(53-54). Fokal bronkoalveoler karsinomlar periferik nodül veya buzlu cam görünümü şeklinde izlenirler, bu nedenle FDG-PET ile yanlış negatif sonuçlara yol açarlar. Karsinoid tümörlerin de mitotik aktivitesi düşüktür ve PET'te benzer sonuçlar izlenir(55). Bu çalışmada sadece bir hastada histopatolojik olarak bronkoalveolar karsinom tanısı mevcut olup nodülün SUVmax değeri 9.4 olarak hesaplanmıştır.

Soliter pulmoner nodül tanısı amacıyla FDG-PET çalışması değerlendirilirken yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular dikkate alınmalıdır. Kas dokusu, kahverengi yağ doku, kemoterapi sonrası hiperplazi gibi durumlarda timus tutulumu ve benzeri çeşitli fizyolojik tutulumlar, akciğer ya da mediastinal infeksiyon ve ya inflamasyonlar ve malign olmayan tümörlere bağlı tutulumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır(58). Tüm bu tutulumların malign lezyonlardan ayırt edilebilmesi için yapılan çalışmalarda Zhuang ve ark. malign lezyonların SUV değerinin zaman içerisinde giderek arttığını, benign lezyonlarda ise azaldığı ya da sabit kaldığını bildirmişlerdir(67). Lowe ve ark. ise pulmoner lezyonu olan 14 hastada benign malign ayrımının en iyi enjeksiyon sonrası 50.dakika yapılabildiğini göstermişlerdir(72). Ponzio ve ark. bu farklılığın benign ve malign

hücrelerdeki glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim seviyelerindeki farklılıktan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bu durum aktif tümör hücrelerindeki glukoz-6-fosfataz enzimi sayısında azalmaya, heksokinaz/glukoz-6-fosfataz oranındaki artışa ve bunun neticesinde tümörde giderek artan FDG-6-fosfat tutulumuna bağlanmaktadır. Buna karşın normal dokularda ve mononükleer hücrelerde glukoz-6-fosfataz ekspresyonu daha fazla olup heksokinaz/ fosfataz oranı düşüktür. Dolayısıyla FDG-6-fosfat hızla defosforile olmaktadır(59)

Hustinx ve ark. 21 baş boyun tümörü hastasında rekürrens değerlendirilmesinde PET/CT ile geç görüntünün duyarlılığa katkısını incelemişlerdir. Tüm vücut tarama sonrası ortalama 28 dk sonra geç görüntü olarak her iki görüntü için ortalama SUVmax ve iki SUVmax değeri arasındaki %artış değerini hesaplamışlardır. Araştırmacılara göre %artış için eşik değer %10 olarak alındığında duyarlılık %80'den %100'e çıkmaktadır. Özgüllük ise %94'ten %89'a gerilemektedir(69).

Zhuang ve ark. 76 pulmoner nodül hastasında FDG enjeksiyonu sonrası 43-63. ve 95-115. dakikalarda görüntüleme yaparak malign lezyonlarda iki görüntü arasındaki SUV değerindeki artışın %19'dan fazla, benign lezyonlarda ise %6'nın altında olduğunu göstermişlerdir(59). Bizim çalışmamızda ise SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki malign lezyonlar için ortalama artış % 36±0.225 malignite saptanmayan lezyonlar için %44.75±25,47 olarak bulundu. Bu durum tüm vücut görüntülemeye malign lezyonlardaki tutulumun yüksek olmasına (ortalama 10,82±4,38) bağlandı.

Yapılan çalışmalarda baş boyun ve meme lezyonlarında malign-benign ayrımında iki fazlı görüntülemenin yararlı olduğu gösterilmiştir. Kumar ve ark. meme tümörlerinin zamanla artan FDG tutulumu gösterdiğini, normal meme dokusunda ve inflamatuvar lezyonlarda ise FDG tutulumunda azalma izlendiğini bildirmişlerdir.(61,62,63)

Hamberg ve ark. tedavi edilmemiş tümörlerde plato değerinin %95'nin 298 ± 42 dakikada saptandığını bu nedenle enjeksiyon sonrası 45-60 dakika sonra alınan görüntülerde SUV değerinin düşük ölçüldüğünü rapor etmişlerdir.(70). Lodge ve ark. geç görüntü için uygun zaman aralığının belirlenmesi için yaptıkları çalışmada yumuşak doku tümörü tanısı amacıyla PET/CT uygulanan hastalarda benign lezyonlarda 30 dk sonra maksimum tutulum izleniyorken, malign lezyonlarda çok daha geç vakitte (4 saat) maksimum FDG tutulumu olduğunu rapor etmişlerdir(71). Yamada ve ark.ise inflamatuvar lezyonlarda FDG tutulumunun 60 dakikaya kadar arttığını, bundan sonra ise dereceli olarak azaldığını belirtmişlerdir(68). Bu çalışmada ise tüm vücut görüntüleme ortalama 65. , geç görüntüleme ise ortalama 134. dakikalarda uygulanmıştır.

Matthies ve ark. bilinen ya da şüphelenilen 36 malign pulmoner nodül hastasında toplam 38 lezyonu değerlendirerek ortalama 70. ve 123. dakikalarda görüntüleme yapmışlardır. Malign tümörlerde erken görüntülerde ortalama SUVmax $3,66\pm1.95$ iken geç görüntülerde ortalama SUVmax 4.43 ± 2.43 'e yükselmiştir. Bu hasta grubunda her iki SUV değeri arasında ortalama $\%20.5\pm\%8.1$ 'lik artış mevcuttur. Benign lezyonlarda ise erken ve geç görüntülerde ortalama SUV değeri 1.14 ± 0.64 ile 1.11 ± 0.70 olup iki değer arasında bir miktar azalma olduğu görülmüştür. SUV için 2.5, eşik değer olarak alarak tek görüntülemenin duyarlılığını $\%80$, özgüllüğünü $\%94$; iki fazlı görüntülemenin ise duyarlılığını $\%100$ ve özgüllüğünü $\%89$ olarak hesaplamışlardır. Erken ve geç görüntüler arasındaki SUV değeri artışı için ise $\%10$ 'u eşik olarak aldıklarında 20 malign lezyonun hepsi, 18 benign lezyonun 16'sı doğru olarak tanımlanmıştır. Bu yöntemin duyarlılığı $\%100$, özgüllüğü $\%89$ olarak bulunmuştur(26). Bizim çalışmamızda ise hem malignite tespit edilen hastalarda (ortalama SUVmax 10.82 ± 4.38), hem de malignite saptanmayan hastalarda (ortalama SUVmax 5.30 ± 4.34) SUVmax değeri eşik kabul edilen 2.5'in oldukça üstündeydi. Bu nedenle bu çalışmada hem tek fazlı hem de iki fazlı görüntüleme için duyarlılık $\%100$ olarak

bulunurken, hasta seçimindeki kısıtlılık nedeniyle (hastaların sadece üçünde SUVmax 1.6-2.6 arasındaydı) özgüllük daha düşük bulunmuştur. Sonuçta iki fazlı görüntülemenin ılımlı FDG tutulumuna sahip lezyonlarda daha yararlı olacağı düşünülmektedir(64). Bununla birlikte ılımlı FDG tutulumuna sahip benign lezyonlardan alınan geç görüntülerde SUV değerinde artış olabileceği, tersine malign lezyonlarda SUV değerinde azalma izlenebileceği akılda tutulmalıdır(64,65,66). Chen ve ark.'nın 60.dakikada tüm vücut, 150. dakikada geç görüntüleme yapılan iki olgusunun birinde SUVmax1 4.2, SUVmax2 4.6 olarak hesaplanmış olup iki değer arasında %10 artış saptanmıştır, yapılan biopsi sonucu organize pnömoni ile uyumlu değerlendirilmiştir. İkinci olguda ise SUVmax1 4.6, SUVmax2 3.7 bulunmuş, iki değer arasında %20 oranında azalma olduğu gösterilmiştir, biopsi sonucu mikst tip adenokarsinom olarak rapor edilmiştir(26). Bizim çalışmamızda ılımlı FDG tutulumu izlenen üç olgunun birinde geç görüntüde SUV değerinde %92 oranında artış izlenmiş olup histopatolojik olarak adenokarsinom olarak rapor edilmiştir. Diğer 2 olguda %21 ve %58 oranında artış saptanmasına karşın malignite açısından negatif olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ OLARAK;

- 1- Geç görüntüleme her hasta için gerekli olan bir metod değildir. Örneęin tüm vücut görüntülerinde SUVmax değeri 10 ve üstünde olan lezyonlar yüksek olasılıkla malignite potansiyeline sahiptir. Bu hastalarda geç görüntüleme yapmanın ek katkısı bulunmamaktadır.
- 2- Ayrıca bronkoalveolar karsinom gibi metabolik hızı düşük olduğu bilinen bazı akciğer kanser tiplerinde geç görüntüleme ile ek bilgi sağlanamadığı bilinmektedir.
- 3- Lezyon boyutu, histolojik tip, tümörün metabolik aktivitesi FDG tutulumunu etkileyen faktörlerdir.
- 4- Yüksek derecede FDG tutulumu izlenen lezyonlar büyük olasılıkla malign özelliktedir, ancak yanlış pozitif bulgular akılda tutulmalıdır. Bu lezyonların ayrımı için daha geç görüntüleme yapmanın yararlı olabileceği düşünölmüştür.
- 5- Geç görüntüleme özellikle ılımlı FDG tutulumu olan lezyonların malign-benign karakterde olduğunun ayrımında yararlı bir metoddur. Bu nedenle seçilmiş hasta grubunda uygulanması önerilmektedir.

ÖZET

SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN BENİGN MALİGN AYRIMINDA F-18 FDG PET İLE ERKEN-GEÇ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

Soliter pulmoner nodül, sınırları kendisini çevreleyen akciğer parankiminden net olarak ayrılabilen, tek, yuvarlak veya oval, çapı 3-4 cm veya daha küçük, birlikte lenfadenopati, atelektazi, pnömoni, göğüs duvarı patolojisi içermeyen lezyon olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde benign ve malign pek çok hastalık yer almakta olup sadece %20-25'i semptomatiktir. Klinik olarak saptanan soliter pulmoner nodüllerin %40-50'si malign, %50-60'ı ise benign lezyonlardan oluşmaktadır. Radyografi ile nodül saptandığında ilk yapılacak işlem malignite olasılığının dışlanmasıdır. Bu amaçla F18-FDG-PET yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak soliter pulmoner nodül tanısı amacıyla FDG-PET çalışması değerlendirilirken yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular dikkate alınmalıdır. Bu nedenle yapılan bazı yayınlarda FDG enjeksiyonu sonrası erken ve geç görüntüleme ile benign durumlar ile malign tümörlerin ayrımının yapılabileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, konvansiyonel metodlarla soliter pulmoner nodül tanısı konulan hastalarda lezyonun malignite potansiyelinin değerlendirilmesine F18-FDG-PET/CT ile erken ve geç görüntülemenin katkısının araştırılmasıdır.

MATERYAL- METOD: Çalışmaya konvansiyonel toraks tomografisi ile soliter pulmoner nodül saptanan ve malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilen ve PET tetkikinde FDG tutulumu izlenen 4'ü kadın, 16'sı erkek toplam 20 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 62 ± 8.3 (52-80) idi. Hastalara 340-495 MBq (9,17-13.4 mCi) F-18 FDG dozu intravenöz olarak uygulandı. Enjeksiyon sonrası ortalama 65.7(40-80) dakika sonra tüm

hastalara verteksten uyluk orta kesimine kadar 5-7 yatak pozisyonunda 4-5dk/yatak olacak şekilde tüm vücut görüntüleme yapıldı. Çekim sonrasında görüntüler değerlendirilerek enjeksiyon sonrası ortalama 137(90-168) dakika sonra tüm vücut görüntülerinde akciğerde F-18 FDG tutulumu saptanan bölgeyi içerecek şekilde geç statik görüntüler alındı. Her hasta için hem tüm vücut görüntüleme hem de geç statik toraks görüntülerinde izlenen lezyondan ilgi alanı belirlenerek standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUV) olarak hesaplandı. Hem tüm vücut görüntülerinde hem de geç statik görüntülerden ayrı ayrı hesaplanan SUVmax değerleri ile iki görüntü arasındaki SUVmax değerlerindeki artış % olarak kaydedildi ve histopatolojik doğrulama yapıldı.

BULGULAR: 20 hastada toplam 20 lezyon değerlendirildi. Bu lezyonların 16(%80)'sı histopatolojik olarak malign, 4(%20)'ü malignite açısından negatif olarak rapor edildi. Malignite saptanan grupta tüm lezyonlarda SUVmax değeri, malignite için eşik değer olarak kabul edilen 2,5'un üstünde olup, bu hastalarda tüm vücut görüntülerden elde edilen ortalama SUVmax (SUVmax1) $10,82 \pm 4,38$ olarak, geç statik görüntülerden elde edilen ortalama SUVmax (SUVmax2) $14,46 \pm 6,14$ olarak hesaplandı. Aynı şekilde malignite açısından negatif kabul edilen grup için de ortalama SUVmax1 $5,30 \pm 4,34$ ortalama SUVmax2 $8,05 \pm 7,48$ olarak bulundu. SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki artış yüzde olarak değerlendirildiğinde malign lezyonlar için ortalama artış % $36 \pm 0,225$ malignite saptanmayan lezyonlar için $44,75 \pm 25,47$ olarak bulundu.

SUVmax için eşik değer 2,5 alındığında tüm vücut görüntüleme için duyarlılık %100, özgüllük %50; geç statik görüntüler için duyarlılık %100, özgüllük %25 ve olarak hesaplandı. SUVmax1 ile SUVmax2 arasındaki artışın %10 ve üstünde olması malignite kriteri olarak kabul edildiğinde duyarlılığının %87,5 olduğu görüldü.

SONUÇ: Yüksek derecede FDG tutulumu izlenen lezyonlar büyük olasılıkla malign özelliktedir, ancak yanlış pozitif bulgular akılda tutulmalıdır. Bu lezyonların ayrımı için daha geç görüntüleme yapmanın yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak geç görüntüleme her hasta için gerekli olan bir metod olmayıp özellikle ılımlı FDG tutulumu olan lezyonların malign-benign karakterde olduğunun ayrımında yararlıdır. Bu nedenle seçilmiş hasta grubunda uygulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Soilter pulmoner nodül , F-18 FDG PET , erken-geç görüntüleme

SUMMARY

THE ROLE OF DUAL TIME POINT F18-FDG PET IMAGING TO DIFFERENTIATE MALIGN-BENIGN SOLITARY PULMONARY NODULES

A solitary pulmonary nodule is a round or oval opacity smaller than 3-4 cm in diameter that is completely surrounded by pulmonary parancyhma and is not associated with lymphadenopathy, atelectasis or pneumonia. Many malignant and benign processes occur in solitary pulmonary nodules' etiology and only 20-25% of them are symptomatic. F18-FDG PET has reached widespread application in the assessment of pulmonary nodules. 40-50% of these clinically detected nodules are malign lesions where as 50-60% are benign. When a nodule is detected by radiograms malignity must be excluded. F18-FDG PET is mostly used for excluding malignancy but false positive and false negative results must be considered in the diagnosis. Therefore, the usefulness of dual time PET imaging after F18 injection to distinguish benign processes from malignant lesions is reported in some studies. This recent study compares the diagnostic accuracy of standard F18-FDG PET scanning with those of dual time point PET scanning.

MATERIAL- METHOD: 20 patients (16 men, 4 women, mean age 62 ± 8.3 (52-80)) with 20 known or suspected malignant pulmonary nodules underwent PET of the thorax at 2 time points : scan 1 at 65.7(40-80)min and scan 2 at 137(90-168)min after the intravenous injection of 340-495 MBq (9,17-13.4 mCi) F-18 FDG. Regions of interest were overlaid onto each fully corrected image in the areas of the radiographically known lung densities. The standardized uptake values(SUV) were calculated for both time points.

RESULTS: 20 lesions were evaluated in this 20 patients. 16/20 (80%) of this lesions were malignant where as 4/20 (20%) were negative for malignancy according to the histopathologic examination. The SUVmax values in malignity positive group were more than accepted threshold value(>2.5). The mean SUVmax value for whole body images (SUVmax 1) was calculated 10.82 ± 4.38 and 14.46 ± 6.14 for delayed static images (SUVmax 2).

Additionally, SUVmax 1 was calculated 5.3 ± 4.34 and SUVmax 2 was 8.05 ± 7.48 in malignity negative group. The percentage between SUVmax 1 and SUVmax 2 values increased $36\%\pm 0.225$ for malignant lesions and $44.75\%\pm 25.47$ for non-malignant lesions.

For standard whole body PET scanning with a threshold SUV of 2.5, the sensitivity was 100% and spesifity was 50%. For static delayed images sensitivity and spesifity was %100 and 25% respectively. The sensitivity was calculated 87.5% when the difference between SUVmax 1 and SUVmax 2 was more than 10%.

CONCLUSION: The lesions with increased FDG uptake are mostly malignant but false positive results must be considered. In these cases, delayed images can be useful to differentiate malign lesions from benign ones. On the other hand, dual time imaging is not always necessary and it is more helpful to distinguish the lesions with mild FDG uptake. Thus, this method may be suggested only in selected patients.

Keywords: Solitary Pulmonary Nodule, F18-FDG PET, Dual time point

KAYNAKLAR

1. Numanođlu N , Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları , Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yayınları 1997 , s:1-8
2. Kaper DL , Braunwald E, Fauci S , Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine , 16. Edition , s:506-516
3. Goldman L , Ausiello D, Cecil Textbook of Medicine 22. Edition , s:1201-1208
4. Bunyaviroch T , Coleman E , PET Evaluation of Lung Cancer , The Journal of Nuclear Medicine , 2006 , Vol.47 , No.3 ,s:451-469
5. Winer-Muram HT, The Solitary Pulmonary Nodule , Radiology , 2006 Vol.239 No.1, s:34-49
6. Jeong YJ , Yi CA, Lee KS, Solitary Pulmonary Nodules : Detection , Characterization and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment , American Journal of Radiology , 2007 , Vol.188 , s: 57-58
7. Midthun DE , Swensen SJ , Jett JR , Approach to the solitary pulmonary nodule , Mayo Clinic 1993 , Vol.68 , s: 378-385
8. Yıldız F , Arslan A , Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım , Toraks Dergisi 2001 , Cilt 2, Sayı 3 , s: 85-90
9. Ost D , Fein AM, Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule , American Journal of Critical Care Medicine 2000 , Vol.162 , s: 782-787

10. Tang AWK ,Moss HA, Robertson RJH , The solitary pulmonary nodule , European Journal of Radiology 2003 , Vol. 45 , s:69-77
11. Ost D , Fein AM , Feinsilver SH , The solitary pulmonary nodule New England Journal of Medicine 2003 , Vol.348 , s: 2535-2542
12. Gurney JW , Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis I. Theory , Radiology 1993 , Vol.186 , s: 405-413
13. Swensen SJ, Viggiano RW , Midthun DE, et al ,Lung nodule enhancement at CT : multicenter study , Radiology 2000 , Vol.214 ,s: 73-80
14. Yılmaz A, Damadoğlu E, Aybatlı A, Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım , Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005 , Vol.53 , s:307-318
15. Woodring JH , Fried AM , Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung : a follow up study , American Journal of Roentgenology 1983 , Vol.140 , s: 473-474
16. Henschke CI , Yankelevitz DF , Mirtcheva R , CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and nonsolid nodules , American Journal of Roentgenology 2002 , Vol. 178 , s: 1053-1057
17. Libby DM , Smith JP , Altorki NK , Pasmantier MW , Yankelevitz DF , Henschke CI, Managing the small pulmonary nodule discovered by CT , Chest 2004 , Vol.125 , s: 1522-1529
18. Jennings SG , Winer-Muram HT , Tarver RD , Farber MO , Lung tumor growth : as assessment with CT – comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements , Radiology 2004 , Vol. 231 , s: 866-871

19. Henkin R, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM, Nuclear Medicine 2nd edition, s: 257-285
20. Kapoor V, McCook , BM , Torok FS, An Introduction to PET-CT Imaging , Radiographics 2004 , Vol.24 ,s: 523-543
21. Berry JD , Cook GJR , PET in oncology ,British Medical Bulletin 2006 , Vol. 79 s: 171-186
22. Geus-Oei LF , van der Heijden HFM , Visser E, Hermsen R, Van Hoorn BA, Timmer-Bonte JNH , Willemsen AT , Chemotherapy Response evaluation with F18-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer , The Journal of Nuclear Medicine , Vol. 48 , s: 1592-1598
23. Bastarrika G , Garcia-Velloso MJ , Lozano MD , Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography , American Journal of Critical Care Medicine 2005 , Vol.171 , s: 1378-1383
24. Zhuang H , Pourdehnad M , Lambright ES , Dual time point F18-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes , The Journal of Nuclear Medicine 2001, Vol. 42, s: 1412-1417
25. Bettinardi V, Dona M , Savi A , Lecchi M , Castiglioni I , Gilardi MC , Bammer H , Lucignani G , Fazio F , Performance evaluation of the new whole-body PET/CT scanner: Discovery ST , European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2004 , Vol. 31, s: 867-881
26. Matthies A , Hickeson M , Cuchiara A , Alavi A , Dual time point F-18 FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules , The Journal of Nuclear Medicine 2002, Vol.43, s: 871-875

27. Bombardieri E, Buscombe J, Lucignani G, Schober O, Advances in Nuclear Oncology Diagnosis and Therapy 2007,Chapter 5: Lung Cancer s: 62-80
28. Ruhlman J, Oehr P, Biersack H-J, PET in Oncology1999, s.102-117
29. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneu RJ, Acuff TE, Toracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule, Annals of Torasic Surgery 1993, Vol. 56, s:825-832
30. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS, Solitary pulmonary nodules: detection, characterization and guidance for further diagnostic workup and treatment , American Journal Of Roentgenology 2007, Vol. 188, s:57-68
31. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer, American Journal Of Roentgenology 2000, Vol. 175, s:245-249
32. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE , Solitary pulmonary nodules: part II , Evaluation of the indeterminate nodule, Radiographics 2000, Vol. 20, s:59-66
33. Fischer BM, Mortensen J, The future in diagnosis and staging of lung cancer : positron emssion tomography , Respiration 2006, Vol.73, s:267-276
34. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ , Chacterization of the solitary pulmonary nodule: F18-FDG PET versus nodule- enhancement CT, American Journal Of Roentgenology 2006, Vol. 187, s:1361-1367

35. Schrevens L, Lorent N, Doods C, Vanteenkiste J, The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer , The Oncologist 2004, Vol.9, s:633-643
36. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography, New England Journal of Medicine 2000, Vol.343, s: 254-261
37. Gupta NC, Maloof J, Gunel E, Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET , Journal of Nuclear Medicine 1996, Vol. 137, s: 943-949
38. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA , Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer, Annals of Surgery 1999, Vol.220, s: 286-291
39. Salathe M, Soler M, Bollinger CT, Transbronchial needle aspiration in routine fiberoptic bronchoscopy, Respiration , Vol. 59, s:5-8
40. Wang KP, Kelly SJ, Britt JE, Percutaneous needle aspiration biopsy of chest lesion. New instrument and new technique, Chest 1988, Vol. 93, s:993-997
41. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K, Likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodule, Chest 1997, Vol.112, s:416-422
42. Higashi K, Ueda Y, Yagishita, FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer, Journal of Nuclear Medicine 2000, Vol.41, s:85-92

43. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK, Accuracy of position emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesion: a meta-analysis, *JAMA* 2001, Vol.285, s:914-924
44. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K, Evaluation of F-18 FDG PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter with special reference to the CT images, *Lung Cancer* 2004, Vol.45, s:19-27
45. Herder GJ, Golding RP, Gobar L, The performance of F-18 PET in small solitary nodules, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004, Vol.31, s:1231-1236
46. Lowe VJ, Fletcher JW, Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules, *Journal of Clinical Oncology* 1998, Vol.16, s:1075-1084
47. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Differential diagnosis of lung tumors with positron emission tomography: a prospective study, *Journal of Nuclear Medicine* 1990, Vol.31, s:1927-1932
48. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K, Visual and semiquantitative analyses for F-18 FDG PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size, *Annals of Thoracic Surgery* 2005, Vol. 79, s:984-989
49. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, Czernin J, Schiepers C, Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesion, *Journal of Nuclear Medicine* 2007. Vol.48, s:214-220

50. Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Validation of FDG PET for differentiation of unknown pulmonary lesions, *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2001, Vol.20, s: 324-329
51. Bryant AS, Cerfolio RJ, The maximum standardized uptake values on integrated FDG- PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules, , *Annals of Thoracic Surgery* 2006, Vol. 82, s:1016-1020
52. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Masako M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K, Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with F-18 FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5, *Journal of Nuclear Medicine* 2006, Vol.47, s:426-431
53. Higashi K, Ueda Y, Seki H, F-18 FDG PET imaging is negative in bronchioalveolar lung carcinoma , *Journal of Nuclear Medicine* 1998, Vol.39, s:1016-1020
54. Kim BT, Kim Y, Lee KS, Localized form of bronchioalveolar carcinoma: FDG PET findings, *American Journal Of Radiology* 1998, Vol.170, s: 935-939
55. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC, Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose, *American Journal Of Radiology* 1998, Vol,170, s:1369-1373
56. Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG, FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera based PET and dedicated PET , *Radiology* 1999, Vol.210, s:823-828

57. Cerfolio R, Bryant A, Ohja B, The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of non-small cell lung cancer predict stage, recurrence and survival, Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery 2005, Vol.130, s: 151-159
58. Bakheet SM, Saleem M, Powe J, F-18 FDG chest uptake in lung inflammation and infection, Clinical Nuclear Medicine 2000, Vol.25, s:273-278
59. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright E, Yamamoto A, Lanuti M, Li P, Mozley PD, Rossman MD, Albeda SM, Alavi A, Dual time point F18-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes, Journal of Nuclear Medicine 2001, Vol.42, s:1412-1417
60. Conrad GR, Sinha P, Narrow time window dual time point F-18 FDG PET for the diagnosis of thoracic malignancy, Nuclear Medicine Communications 2003, Vol.24, s:1129-1137
61. Mavi A, Urhan M, Yu JQ, Zhuang H, Houseni M, Cermik TF, Thiruvengadasamy D, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A, Dual time point F-18 FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes, Journal of Nuclear Medicine 2006, Vol.47, s:1440-1446
62. Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A, Potential of dual time point imaging to improve breast cancer diagnosis with F-18 FDG PET, Journal of Nuclear Medicine 2005, Vol. 46, s:1819-1824
63. Sanghera B, Wong WL, Lodge MA, Hain S, Stott D, Lowe J, Lemon C, Goodchild K, Saunders M, Potential novel application of dual time point SUV measurements as a predictor of survival in head and neck cancer, Nuclear Medicine Communications 2005, Vol.26, s:861-867

64. Xiu Y, Bhutani C, Thiruvengatasamy D, Yu JQ, Dadparvar S, Reddy S, Kumar R, Yang H, Alavi A, Zhuang, Dual time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity, , Clinical Nuclear Medicine 2007, Vol. 32, s:101-105
65. Nunez R, Kalapparabath A, Varela J, Improvement in sensitivity with delayed imaging of pulmonary lesions with FDG PET , Rev Esp Med Nucl 2007, Vol. 26, s: 196-20
66. Alkhaldeh K, Bural G, Kumar R, Alavi A, Impact of dual time point F-18 FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules, , European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2007, Vol.23 s: 191-203
67. Zhuang HM, Duarte PS, Pourdahnad M, Li PY, Alavi A, Standardized uptake value as an unreliable index of renal disease on FDG- PET imaging , Clinical Nuclear Medicine 2000, Vol. 25, s:358-360
68. Yamada S, Kubota R, Ido T, Tamahashi N, High accumulation of F-18 FDG in turpentine-induced inflammatory tissue, Journal of Nuclear Medicine 1995, Vol. 36, s:1301-1306
69. Hustinx R, Smith RJ, Bernard F, Dual time point F-18 FDG PET: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck, European Journal of Nuclear Medicine 1999, Vol. 26, s:1345-1348
70. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ, The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? Journal of Nuclear Medicine 1994, Vol. 35, s:1308-1312

71. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA, A PET study of F-18 FDG uptake in soft tissue masses, European Journal of Nuclear Medicine 1999, Vol. 25, s:22-30

72. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE, Optimum scanning protocol for FDG- PET evaluation of pulmonary malignancy , Journal of Nuclear Medicine 1995, Vol. 36, s:883-887