

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER LEZYONLARININ TANI VE TAKİBİNDE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ – BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ FÜZYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN
DİAGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sinan AKPINAR

Samsun
Ocak 2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**AKCİĞER LEZYONLARININ TANI VE TAKİBİNDE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ – BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ FÜZYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİN
DİAGNOSTİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sinan AKPINAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU

Samsun
Ocak 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve görgüsünden sürekli faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, içten ve keyifli sohbetlerine eşlik etmekten mutluluk duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken ve tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır ve hoşgörüsü nedeniyle bölüm başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Tarık BAŞOĞLU'na; engin tecrübelerini aktarırken candan yaklaşımları ve sohbetlerinden büyük keyif aldığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, eğitim ve öğretimimde büyük emekleri olan öğretim üyelerimiz sayın Prof. Dr. Murathan ŞAHİN'e, sayın Prof. Dr. Fevziye CANBAZ TOSUN'a, sayın Doç. Dr. Oktay YAPICI'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel UÇAK SEMİRGİN'e; tez aşaması ve asistanlık eğitimim boyunca zamanlı zamansız yardımına, her ihtiyacım olduğunda benden desteğini esirgemeyen kıdemlim Uzm. Dr. Zeliha ŞAHİN'e; eğitimim süresince beraber uyum içinde çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım ve bölümümüzün değerli personeline, son olarak da bugünlere ulaşmamda her türlü fedakarlıkta bulunan aileme sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	V
TABLO İÇERİĞİ	VII
ŞEKİL İÇERİĞİ	IX
ÖZET	XIV
ANAHTAR KELİMELELER	XVIII
ABSTRACT	XIX
KEY WORDS	XXII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Akciğer Kanseri Etiyolojisi	4
2.1.1.1. Sigara	4
2.1.1.2. Beslenme	6
2.1.1.3. Mesleki Maruziyet	7
2.1.1.4. Asbest	7
2.1.1.5. Radyasyon	8
2.1.1.6. Hava Kirliliği	8
2.1.1.7. Genetik Duyarlılık	9
2.1.1.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	10
2.1.2. Akciğer Kanseri Sınıflaması	10
2.1.2.1. Epidermoid Karsinom	12
2.1.2.2. Adenokarsinom	12
2.1.2.2.1. Akciğer Adenokarsinomunda Yeni Sınıflama	13
2.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom	15
2.1.2.4. Küçük Hücreli Karsinom	16
2.1.3. Akciğer Kanseriinde Klinik	17
2.1.3.1. Primer Tümör ile İlgili Semptomlar	17
2.1.3.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular	18
2.1.3.3. Paraneoplastik Sendromlar	19
2.1.4. Akciğer Kanseriinde Tanı	21
2.1.4.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri	21
2.1.4.1.1 Radyografi	21
2.1.4.1.2. Balgam Sitolojisi	21
2.1.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	22
2.1.4.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	23
2.1.4.1.4. Ultrasonografik Görüntüleme (USG)	24
2.1.4.1.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	25
2.1.4.1.5.1. Tanım ve Temel Prensipleri	25
2.1.4.1.5.2. PET'in Tarihçesi	26

2.1.4.1.5.3. PET Tarayıcı (Kamera)	26
2.1.4.1.5.4. PET/BT Görüntüleme	27
2.1.4.1.5.4.1. PET/BT'nin Donanımı ve Görüntü Füzyon	28
2.1.4.1.5.5. PET ile İncelenebilen Parametreler ve FDG'nin Tümörde Tutulum Mekanizması	28
2.1.4.1.5.6. PET Görüntüleme, Uygulama ve Yorumlama	29
2.1.4.1.5.7. PET'in Klinik Kullanım Alanları	32
2.1.4.1.5.8. PET'in Akciğer Kanseri Evrelemesindeki Rolü	33
2.1.4.1.5.8.1. Soliter Pulmoner Nodüllerin (SPN) Değerlendirilmesi	34
2.1.4.1.5.8.2. Evreleme	35
2.1.4.1.5.8.3. Nükslerin Belirlenmesi	36
2.1.4.1.5.8.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	36
2.1.4.1.5.8.5. Radyoterapi Planlama	36
2.1.4.1.5.8.6. PET/BT ve Prognoz	36
2.1.4.1.5.8.7. Plevraya Ait Malignitelerin Tayini ve Evrelendirilmesi	37
2.1.4.1.5.9. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Kombine PET/BT	37
2.1.4.1.5.10. PET'nin Kısıtlılıkları	38
2.1.4.1.5.11. Yanlış Pozitiflikler	38
2.1.4.1.5.12. Normal FDG Tutulumu	40
2.1.4.1.5.13. Yanlış Negatiflikler	41
2.1.4.2. İnvaziv Evreleme Yöntemleri	42
2.1.4.2.1. Bronkoskopi	43
2.1.4.2.2. Mediastinoskopi	44
2.1.4.2.3. Perkütan Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTA)	45
2.1.4.2.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu (EUS-İİA)	45
2.1.4.2.5. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)	46
2.1.5. Akciğer Kanseri Evrelemesi	46
2.1.5.1. Lenf Bezi İstasyonu Anatomik Sınıflama	49
2.1.6. Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler	50
2.1.7. Akciğer Kanseri Tedavi	52
3. MATERYAL VE METOD	55
3.1. Hasta Grubu	55
3.2. PET/BT Görüntüleme	55
3.4. Değerlendirme	56
4. BULGULAR	59
4.1. PET/BT ve Toraks BT Karşılaştırması	59
4.1.1. Toraks BT ve PET/BT İncelemelere Göre Hastaların Dağılımı	59
4.1.1.1. Malign/Benign Lezyon Ayrımında BT ve PET/BT Bulguları	61
4.1.1.2. İzole Primer Malign Lezyon Tanısında Bulgular	62
4.1.1.3. Primer Malign Lezyon Varlığında Lökorejyonel Lenfadenopati Bulguları	63
4.1.1.4. Torasik Yayılımında BT ve PET/BT Uyumlu Bulgular	63

4.1.1.5. Uzak Metastaz Varlığında BT ve PET/BT Bulguları	64
4.1.1.6. BT ve PET/BT Uyumlu Yanlış Pozitif Bulgular	66
4.2. Sadece PET/BT İncelemesi Mevcut Olan Hastalar	66
4.3. Soliter Pulmoner Nodül Değerlendirmesinde PET/BT'nin Katkısı	67
4.4. Hasta Takibinde PET/BT İncelemenin Değerlendirilmesi	69
4.5. Metastaz ve SUVmaks İlişkisi	72
4.5.1. Metastaz ve Prognoz İlişkisi	77
4.6. Boyut ve SUVmaks İlişkisi	80
4.7. Lenf Nodu Metastazında Nodal Metabolik Aktivitenin Primer Tümör ile İlişkisi	82
5. TARTIŞMA	85
Sonuçlar ve Öneriler	92
VAKA ÖRNEKLERİ	93
KAYNAKLAR	107

KISALTMALAR

- KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri
- KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- PET:** Pozitron emisyon tomografisi
- PET/BT:** Pozitron emisyon tomografisi / Bilgisayarlı tomografi
- USG:** Ultrasonografik görüntüleme
- SUV:** Standardize tutulum değeri
- F¹⁸:** Fluorin-18
- FDG:** Fluorodeoksiglukoz
- A.B.D.:** Amerika Birleşik Devletleri
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- NNK:** 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon
- PAH:** Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- İPF:** İdiyopatik pulmoner fibrozis
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- KT:** Kemoterapi
- RT:** Radyoterapi
- IASLC:** International Association for the Study of Lung Cancer
- ATS:** American Thoracic Society

ERS: European Respiratory Society

BAK: Bronkoalveolar karsinom

AAH: Atipik adenomatoz hiperplazi

AIS: Adenokarsinoma in situ

MiA: Minimal invaziv adenokarsinom

LPA: Lepidik predominant adenokarsinom

VCSS: Vena kava superior sendromu

PTH: Paratiroid hormon

PTH-rP: Paratiroid hormon ilişkili protein

ADH: Antidiüretik hormon

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

a.a.: Amino asit

SPN: Soliter pulmoner nodül

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

TBA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

VAM: Video yardımcı mediastinoskopi

TTA: Perkütan transtorasik iğne aspirasyonu

EUS-İİA: Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu

VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

mCi: Mili Curie

LAP: Lenfadenopati

TABLO İÇERİĞİ

Tablo 1: Malign akciğer tümörlerinde histopatolojik sınıflama	11
Tablo 2: IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması	13
Tablo 3: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı	18
Tablo 4: Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar	20
Tablo 5: En sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler	26
Tablo 6: Akciğer kanserlerinde PET uygulamalarında görülen yanlış pozitif bulgular	39
Tablo 7: IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri	47
Tablo 8: Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. edisyon	48
Tablo 9: Akciğer kanserinde N tanımlanmasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması	50
Tablo 10: Cerrahi rezeke edilebilir akciğer kanserinde prognostik faktörler	51
Tablo 11: İleri evre akciğer kanserinde prognostik faktörler	51
Tablo 12: Hasta grubunun demografik özellikleri	55
Tablo 13: Hastaların lezyon histopatolojisine göre dağılımları	55
Tablo 14: PET/BT ve Toraks BT uygulanmış olan 60 hastada veri dağılımı	60
Tablo 15: Malign/Benign lezyon ayrımında BT ve PET/BT bulguları	62
Tablo 16: İzole primer malign lezyon tanısında bulgular	62
Tablo 17: Primer malign lezyon varlığında lökorejyonel lenfadenopati bulguları	63
Tablo 18: Torasik yayılımında BT ve PET/BT uyumlu bulgular	64
Tablo 19: Toraks BT’de izlenen malign akciğer lezyonuna PET/BT’de ek olarak uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati saptanan hastalar	64
Tablo 20: Toraks BT’de malign akciğer lezyonu ve lenfadenopati izlenen, PET/BT’de ek olarak uzak metastaz saptanan hastalar	65
Tablo 21: Toraks BT ve PET/BT’de uzak metastaz saptanan hastalar	66
Tablo 22: Sadece PET/BT incelemesi olan hastalar	67

Tablo 23: Soliter pulmoner nodülü olan hastalarda Toraks BT ve PET/BT karşılaştırması	68
Tablo 24: Sadece PET/BT incelemesi olan soliter pulmoner nodül tanısı ile gelen hastalarda bulgular	69
Tablo 25: Takip edilebilen hastaların PET/BT’de tanı anındaki ve son durumları	71
Tablo 26: Hasta gruplarına göre ortalama SUVmaks değerleri	73
Tablo 27: Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri	74
Tablo 28: Primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lökorejyonel lenf nodları olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri	75
Tablo 29: Primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati izlenen hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri	76
Tablo 30: Hastalık seyrinin gruplara göre dağılımı	77
Tablo 31: Malign akciğer lezyonlarının boyutlarına göre ortalama SUVmaks değerleri	80
Tablo 32: Malign akciğer nodüler lezyonu (1-3 cm) olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri	81
Tablo 33: Malign akciğer kitlesi (>3 cm) izlenen hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri	82
Tablo 34: 117 metastatik lökorejyonel lenf nodu istasyonu için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranları	83
Tablo 35: Histopatolojik tiplere göre ortalama /lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranları	84

ŞEKİL İÇERİĞİ

Şekil 1: Hecht algoritması. Sigara içimi ile kanserojenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri gelişimi	9
Şekil 2: Konvansiyonel PET tarayıcı ve entegre PET/BT sistemi görüntüsü	27
Şekil 3: Lenf nodu istasyonları	49
Şekil 4: Hastalık seyrinde grafiksel dağılım	78
Şekil 5: Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı	79
Şekil 6: Primer malign akciğer lezyonu + lökorejyonel lenf nodu metastazı olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı	79
Şekil 7: Primer malign akciğer lezyonu + uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopatisi olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı	80
Şekil 8: 75 yaşında erkek hasta. Toraks BT incelemesinde sağ akciğer alt bronşunu oblitere eden yumuşak doku dansitesi izlenmiştir. PET/BT incelemede lezyonun belirgin patolojik FDG tutulumu (ince ok) gösterdiği saptanmıştır. Yapılan biyopsi sonucu epidermoid karsinom olarak yorumlanmıştır.	94
Şekil 9: 48 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer apekte malignite şüpheli lezyon saptanmıştır. a) PET/BT incelemede lezyon patolojik FDG tutulumu (ince ok) göstermektedir. Lezyonun histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır. b) Hastaya sağ üst lobektomi uygulanmış olup takiplerinde nüks / metastaz lehine metabolik odak izlenmemiştir.	94
Şekil 10: 32 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan soliter pulmoner nodül izlenmiştir. a) Uygulanan PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Hastaya alt lobektomi uygulanmış olup lezyonun histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır. b) Hastaya sağ alt lobektomi uygulanmış olup takiplerinde nüks / metastaz lehine metabolik odak izlenmemiştir.	95
Şekil 11: 39 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan kaviter lezyon mevcuttur. PET/BT incelemede de çevresel FDG tutulumu gösteren lezyonun (ince ok) granümatöz	95

hastalık/malignite ayrımı net olarak saptanmamıştır. Tekrarlayan biyopsilerinde net sonuç elde edilemeyen hastaya son olarak alt lobektomi uygulanmış ve lezyonun histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanmıştır.

Şekil 12: 68 yaşında erkek hasta. Sağ akciğer alt lobda yerleşimli kitleden epidermoid karsinom tanısı alan hastanın PET/BT incelemesinde **(a)** kitlesel lezyonun belirgin FDG tutulumu gösterdiği (ince ok) ve **(b)** metastaz lehine değerlendirilen FDG tutulumu gösteren lenf nodu (kalın ok) izlenmektedir. Hastaya alt bilobektomi ve lenf nodu örnekleme uygulanmış, lenf nodlarının histopatolojik tanısı reaktif – antrakotik olarak raporlanmıştır. Hastanın takip PET/BT incelemesinde nüks ya da metastaz gelişmemiştir. 96

Şekil 13: 76 yaşında kadın hasta. Sağ akciğer alt lobdaki lezyondan histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı alan hastanın Toraks BT’inde malign görünümlü nodüler lezyon ve mediastinal patolojik boyutta olmayan lenf nodları izlenmiştir. PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu gösteren **(a)** nodüler lezyon (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodları (kalın ok) saptanmıştır. 96

Şekil 14: 63 yaşında erkek hasta. Sol akciğerde hiler yerleşimli kitleden biyopsi uygulanan ve histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanan hastanın Toraks BT’inde malign kitle ile beraberinde patolojik boyutta olan mediastinal lenf nodları saptanmıştır. PET/BT incelemede **(a)** patolojik FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon (ince ok) mevcuttur; **(b)** ancak toraks BT’de tanımlanan mediastinal lenf nodlarında ise patolojik bulgu izlenmemiştir. Mediastinoskopi sonucu lenf nodlarından biyopsi uygulanmış ve reaktif olarak yorumlanmıştır. Hasta kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almıştır, ancak takip PET/BT incelemelerinde progresyon ile uyumlu kemik metastazları saptanmıştır. 97

Şekil 15: 47 yaşında erkek hasta, sağ akciğer adenokarsinom tanılı. Toraks BT’de kitlesel lezyon saptanmış ancak patolojik lenf nodu belirtilmemiştir. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde patolojik FDG tutulumu gösteren kitle (ince ok) ve **(b)** ipsilateral paratrakeal lenf nodlarında metastaz ile uyumlu FDG tutulumu izlenmektedir. Hastaya kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulanmıştır, ancak takip PET/BT incelemesinde progresif hastalık lehine serebellar, hepatik ve pulmoner yeni metastatik odaklar saptanmıştır. 97

Şekil 16: 70 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign 98

karakterli nodüler lezyon izlenmiştir. PET/BT incelemede **(a)** nodüler lezyonun (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodlarının (kalın ok) patolojik FDG tutulumu gösterdiği izlenmiş olup malignite lehine değerlendirilmiştir. Ancak lezyondan biyopsi uygulanmış, histopatolojik tanısı granülomatöz enflamasyon olarak raporlanmıştır.

Şekil 17: 65 yaşında erkek hasta, küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanseri tanılı. Toraks BT'sinde sol akciğer alt lobda infiltratif nodüler lezyon mevcuttur, mediastinal lenfadenopati izlenmemiştir. PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu gösteren **(a)** nodüler lezyon (ince ok) ile birlikte **(b)** metastaz ile uyumlu FDG tutulumu gösteren subkarinal lenf nodu da (kalın ok) saptanmıştır. **98**

Şekil 18: 68 yaşında erkek hasta. PET/BT incelemesinde **(a)** sağ akciğer apekte yerleşimli irregüler lezyonda (ince ok) ve **(b)** hiler (kalın ok) lenf nodlarında FDG tutulumu izlenmiş olup malignite açısından yüksek kuşkulu olarak değerlendirilmiştir. Ancak lezyondan uygulanan biyopsisi sonrası histopatolojik tanısı enflame doku ve reaktif antrakotik lenf nodları olarak raporlanmıştır. **99**

Şekil 19: 64 yaşında erkek hasta, epidermoid karsinom tanısı almış. PET/BT incelemesinde **(a)** sol akciğer üst lobda patolojik FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon (ince ok) ile metastatik lenf nodları (kalın ok) saptanmıştır. **(b)** Sağ sürrenal bezde metastaz lehine değerlendirilen FDG tutulumu (kesikli ok) izlenmiştir, ancak uygulanan MRG'de sürrenal bezde patolojik bulgu mevcut değildir. **99**

Şekil 20: 50 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobdaki kitleden epidermoid karsinom tanısı almış. PET/BT incelemesinde **(a)** akciğer kitlesinde (ince ok) ve **(b)** sol böbrek üst kutupta yerleşimli lezyonda (kalın ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Renal biyopsi sonucu epidermoid karsinom infiltrasyonu olarak raporlanmıştır. **100**

Şekil 21: 57 yaşında kadın hasta, sağ akciğer adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT'de plevral efüzyon ve atepektaziye bağlı kitle ayırt edilememiştir, patolojik lenf nodu saptanmamıştır. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde subhiler alanda yerleşimli lezyonda belirgin patolojik FDG tutulumu (ince ok), **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) ve **(c)** vertebra transvers proseslerinde (kesikli ok) **100**

metastaz ile uyumlu FDG tutulumu izlenmiştir.

Şekil 22: 57 yaşında erkek hasta, akciğer adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda plevral komşuluklu malign görünümlü lezyon ve mediastinal lenfadenopati mevcuttur. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğer alt lobdaki kitlenin (ince ok) ve mediastinal lenf nodlarının patolojik FDG tutulumu gösterdiği, ayrıca plevral yüzeylerde (kalın ok) ve **(b)** iskelet sistemindeki odaklarda (kesikli ok) metastaz ile uyumlu FDG tutulumu olduğu saptanmıştır. **101**

Şekil 23: 55 yaşında erkek hasta, sağ akciğer apikal kitleden adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT’de malign kitle ve mediastinal lenfadenopati izlenmiştir. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğer apikalde patolojik FDG tutulumu gösteren kitle (ince ok), **(b)** metastatik lenf adenopati ve **(c)** serebellum sol hemisferde metastaz ile uyumlu fokal tarzda metabolik aktivite artışı (kesikli ok) saptanmıştır. Sonrasında uygulanan beyin MRG ile serebellar metastaz teyit edilmiştir. **101**

Şekil 24: 59 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de soliter pulmoner nodül izlenmiştir. PET/BT incelemesinde **(a)** sol akciğer üst lobdaki nodüler lezyonda patolojik FDG tutulumu (ince ok), **(b)** metastatik lenfadenopati bulguları (kalın ok) ve **(c)** sağ iliak kemikte olduğu gibi (kesikli ok) iskelet sisteminde fokal patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Hastanın sol akciğerde yerleşimli nodüler lezyonun histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanmıştır. **102**

Şekil 25: 41 yaşında kadın hasta. Toraks BT ‘de sol akciğer apekte nodül izlenmesi nedeniyle uygulanan PET/BT incelemede **(a)** sol akciğer apekte yerleşimli nodülde (ince ok), **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) ve **(c)** iskelet sistemindeki odaklarda (kesikli ok) patolojik FDG tutulumu izlenmiş olup malignite lehine değerlendirilmiştir. Ancak uygulanan torakotomi ile sol akciğerdeki nodül ve mediastinal lenf nodlarının histopatolojik tanısı kazeifiye granülomatöz enfeksiyon (tüberküloz) olarak raporlanmıştır. **103**

Şekil 26: 82 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer üst lobda malign görünümlü kitle ve mediastinal LAP mevcuttur. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde yerleşimli kitlede (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) patolojik FDG tutulumu izlenmiştir. Ayrıca **(c)** abdomende preaortik lokalizasyondaki kitlede (kesikli ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. **104**

Akciğer kitlesinden uygulanan biyopsi sonucu histopatolojik tanısı küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanseri olarak raporlanmıştır.

Şekil 27: 63 yaşında erkek hasta, sol akciğer epidermoid karsinom tanılı. **105**

Evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemesinde sol akciğerde yerleşimli kitle ve komşuluğundaki plevral yüzeylerde patolojik FDG tutulumu izlenmiştir.

Kemoterapi tedavisi alan hastanın takipleri sırasında toraks BT’de sol akciğerdeki lezyon kronik pnömoni lehine değerlendirilmiştir. Ancak takip PET/BT incelemede **(a)** sol akciğerdeki lezyonda (ince ok) patolojik FDG tutulumu olduğu; yeni saptanan **(b)** plevral (kalın ok) ve **(c)** kemik metastazları (kesikli ok) olduğu izlenmiştir.

Şekil 28: 53 yaşında erkek hasta, sol akciğerde yerleşimli kitleden epidermoid **105**

karsinom tanılı. Evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemesinde akciğer kitlesinde ve mediastinal lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu izlenmiştir.

Kemoterapisi uygulanan hastanın takiplerinde uygulanan toraks BT’de sol akciğerde nekrotik akciğer alanı veya nekrotik tümör alanı ayrımı yapılamayan hipodens alan mevcuttur. PET/BT incelemede bu alanda malignensi ile uyumlu patolojik FDG tutulumu (ince ok) olduğu saptanmıştır. Ayrıca yeni gelişen kemik metastazı odakları saptanmış olup takip sonucunda hasta eksitus olmuştur.

Şekil 29: 66 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer üst lobda **106**

malign/benign ayrımı yapılamayan soliter pulmoner nodül izlenmiştir. **(a)**

PET/BT incelemede sağ akciğerdeki nodülün (ince ok) ve kontralateral sol hiler lenf nodunda (kalın ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Nodülün

histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır ve kemoterapi tedavisi

uygulanmıştır. **(b)** Tedavi sonrası PET/BT incelemede sağ akciğerdeki nodül

(ince ok) ve sol hiler lenf nodunda (kalın ok) tedaviye tam metabolik yanıt

izlenmiştir. **(c)** Ancak hastanın takiplerinde kontrol amaçlı uygulanan

PET/BT’inde sağ akciğerdeki nodül (ince ok) ve sol hiler lenf nodunda (kalın

ok) nüks malignensi lehine değerlendirilen patolojik FDG tutulumu saptanmıştır.

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri haline gelmiştir. Tüm erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen, akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Tedaviye yanıt ve sağkalım hastalığın evresi, hasta performansı ve son zamanlarda bildirilen bazı genetik faktörlere bağlıdır. Bilgisayarlı tomografi benign/malign hastalık ayrımında kısıtlı kalan bir yöntemdir. Flor-18 Florodeoksiglukoz PET inceleme, malign hastalığın moleküler düzeydeki metabolik aktivitesini görüntüleme kapasitesinden ötürü non-invaziv akciğer kanseri evrelemesinde umut vadeden bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Yüksek SUV değerlerinin, yüksek tümör bölünme hızı ile korele olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda akciğer kanseri hastalarında PET/BT incelemenin tanı ve hasta yönetimindeki katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamıza akciğer kanseri tanısı almış veya akciğerde malignite kuşkusu yaratan lezyon saptanan 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 89'u erkek, 11'i kadın; yaş aralığı 32 – 82 ve yaş ortalaması $61,15 \pm 11,05$ 'idi. Tüm hastalarda Siemens Biograph True Point PET/BT cihazı ile genelde verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin (gerekli bazı olgularda tüm vücudun) kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri elde edilmiştir. Görüntüleme her bir yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde ortalama 7-8 pozisyonda, toplam yaklaşık 20-25 dk'da tamamlanmıştır. Gerekli görüldüğünde bazı lezyonların malign karakterini teyit amacı ile bölgesel geç görüntüleme yapılmıştır. Ancak tüm değerlendirmelerde sadece standart görüntüleme SUVmax ölçümleri esas alınmıştır. İstatiksel değerlendirmede Kruskal Wallis ve Mann - Whitney U testleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, 60 hastada tanı – evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemeleri ile yakın zamanlı (± 1 ay) elde edilmiş toraks BT'leri değerlendirilmiştir. Toraks BT çalışmalarında hastaların 25'inde malign görünümlü primer akciğer lezyonu, 22'inde primer malign görünümlü akciğer lezyonu ile beraberinde lökorejyonel metastatik LAP (lenfadenopati) bulguları, dördünde primer malign görünümlü akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik LAP bulguları, sekizinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu, birinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu beraberinde

kontralateral hemitoraksta plevral metastaz kuşkusuz izlenmiştir. PET/BT incelemelerde ise bu hastaların 17'sinde malignensi ile uyumlu primer akciğer lezyonu, birinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu, 17'sinde primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde lökorejyonel metastatik LAP bulguları, 25'inde primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik LAP bulguları saptanmıştır. Sadece PET/BT incelemesi mevcut olan 40 hastanın dokuzunda sadece primer malign akciğer lezyonu, 13'ünde primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lökorejyonel LAP, 18'inde primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik LAP saptanmıştır.

Yukarıda tanımlanan hasta grubu içerisinde SPN tanısıyla başvuran 13 hastanın toraks BT'lerinde beş hastada malign/benign lezyon ayrımı yapılamayan SPN, bir hastada malign/benign lezyon ayrımı yapılamayan SPN ile birlikte plevral metastaz şüphesi ve yedi hastada malign görünümlü SPN bulguları izlenmiştir. PET/BT incelemede ise bu hastaların altısında sadece malignensi ile uyumlu SPN, dördünde malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ile beraberinde lökorejyonel metastatik LAP, üçünde ise malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik LAP bulguları saptanmıştır.

Metastaz varlığına göre oluşturulan hasta gruplarında malign akciğer lezyonlarının ortalama SUVmaks değerleri, sadece primer malign akciğer lezyonu olan hasta grubunda (28 hasta) $14,74 \pm 7,48$ (3,41-32,47); primer malign akciğer lezyonu + lökorejyonel metastatik LAP olan hasta grubunda (28 hasta) $15,58 \pm 7,34$ (5,31-36,36); primer malign akciğer lezyonu + uzak metastaz ve/veya metastatik LAP olan hasta grubunda (41 hasta) $16,25 \pm 8,08$ (6,37-34,13) olarak hesaplanmıştır. İstatiksel değerlendirmede hasta gruplarında primer malign akciğer lezyonu ortalama SUVmaks değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,708). Akciğer lezyon boyutlarına göre lezyon boyutu 1-3 cm olan hasta grubunda (20 hasta) ortalama SUVmaks değeri $9,17 \pm 3,18$ (5,31-19,73); lezyon boyutu >3 cm olan hasta grubunda (76 hasta) ortalama SUVmaks değeri $17,35 \pm 7,62$ (3,41-36,36) olarak hesaplanmıştır. Lezyon boyutlarına göre değerlendirildiğinde iki hasta grubu arasında ortalama SUVmaks değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Mann-Whitney U: 189,5 ; p: <0,0001). Ayrıca metastaz varlığı ve lezyon boyutlarına göre oluşturulan

ayrı hasta gruplarında, alt gruplarda epidermoid karsinomda daha yüksek ortalama SUVmaks değerleri izlenmesine rağmen histopatolojik tipler için ortalama SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,061 – 0,757).

Çalışmaya dahil edilen toplam 62 hastanın prognostik açıdan değerlendirilmesinde öncelikle mümkün olan takip süreleri içerisinde uygulanan BT ve PET/BT çalışma sonuçları esas alınmıştır. Hastalar ortalama olarak 17±11 ay (1 - 49ay) takip edilebilmiştir. Hasta takip sonuçlarında, tanı anında PET/BT ile sadece primer malign akciğer lezyonu saptanan hastaların (17 hasta) %82'sinde tedaviye tam yanıt, %12'inde progresyon ve %6'ında stabil hastalık; primer malign akciğer lezyonu ve metastatik LAP izlenen hastaların (18 hasta) %67'sinde progresyon, %22'sinde tedaviye tam yanıt ve %11'inde parsiyel tedavi yanıtı; primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya metastatik LAP saptanan hastaların (27 hasta) %96'sında progresyon ve %4'ünde tedaviye parsiyel yanıt izlenmiştir.

Primer malign akciğer lezyonu ile birlikte 117 metastatik lenf nodu istasyonu olan hastalarda, ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks değerleri, sırasıyla 2,82±1,86 (0,66-10,08) ve 0,50±0,27 (0,10-1,52) olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik olarak benign olduğu saptanmış ve FDG tutulumu gösteren 12 lenf nodu istasyonu için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks değerleri, sırasıyla 2,54±3,11 (0,65-11,08) ve 0,81±0,49 (0,09-1,54) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları PET/BT yönteminin BT'ye kıyasla malign akciğer lezyonlarının saptanmasında ve akciğer kanserinin evrelemesinde daha başarılı olduğu yönündedir.

Primer akciğer malign lezyonu SUVmaks değeri ile lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığı arasında ilişki olmadığı, ancak malign akciğer lezyonu boyutları ile lezyon SUVmaks değerlerinin ilişkili olduğu görülmüştür.

Uzak metastaz ve lenf nodu metastazı saptanan hastalarda hastalık seyrinin tek başına BT'ye kıyasla PET/BT ile daha doğru olarak izlenebildiği sonucuna varılmıştır.

Lökorejyonel metastatik lenf nodu ile primer akciğer malign lezyonu SUVmaks değerlerinin, bu konuda yayınlanmış olan az sayıdaki çalışma sonuçları ile uyumlu olarak ilişkili olduğu ancak bu bulgunun prospektif çalışmalar gerektirdiği yönündedir.

ANAHTAR KELİMELEER

Akciğer Kanseri

F-18 FDG PET/BT

BT

SUVmaks

ABSTRACT

Purpose: Lung cancer has become one of the most common cancer types worldwide. Despite all the early diagnosis and treatment methods, it is the most common cause of cancer-related death. Treatment response and survival depend on the stage of the disease, patient performance and some genetic factors that have been recently reported. The CT modality remains limited in the differentiation of benign and malignant disease. Due to its capacity to visualize the metabolic activity of malignant disease at molecular level, F-18 FDG PET examination has become a promising imaging modality in non-invasive lung cancer staging. High SUV values have been reported to be correlated with increased tumoral cell division rate. In this study, we aimed to investigate the contribution of PET/CT to the diagnosis and patient management in lung cancer patients.

Materials and Methods: One hundred patients diagnosed as having lung cancer or a suspicious lung lesion for malignancy were included in our retrospective study. Eighty-nine of patients were male, 11 were female, age interval was 32-82 and median age was $61,15 \pm 11,05$. Following unenhanced CT scanning, all PET images were obtained by means of a Siemens Biograph True Point PET/CT device. The scan range covered in general the body part between the vertex and 1/3 upper portion of both femurs. Whenever necessary, the whole body was scanned. Imaging was completed in a total of 20-25 minutes for an average of 7-8 positions with 3 minutes for each bed position. When necessary, regional late imaging was performed to confirm the malignant character of some lesions. Though, exclusively SUVMax measurements on standard images were used in the evaluation of the results. Kruskal Wallis and Mann-Whitney U tests were used for statistical analysis.

Results: In our study, diagnostic-staging PET/CT scans and recently (± 1 month) performed thorax CT examinations of 60 patients were evaluated. In thorax CT studies, 25 patients had malignant-appearing primary lung lesions, 22 had malignant-appearing primary lung lesions and accompanying locoregional metastatic LAP (lymphadenopathy), 4 had malignant-appearing primary lung lesions, distant metastasis and/or accompanying locoregional metastatic LAP, eight had primary lung lung lesions that couldn't be differentiated as benign or malignant, one had primary lung lung lesion

that couldn't be differentiated as benign or malignant accompanied by suspected contralateral pleural metastasis. On PET/CT imaging 17 patients were diagnosed to have malignant primary lung lesions, one had a primary lung lesion that couldn't be differentiated as benign or malignant, 17 had malignant primary lung lesions and accompanying locoregional metastatic LAP, 25 had malignant primary lung lesions, distant metastasis and/or accompanying locoregional metastatic LAP. Nine of 40 patients who only had PET/CT had primary malignant lung lesion, 13 had malignant primary lung lesions and metastatic locoregional metastatic LAP, 18 had malignant primary lung lesions, distant metastasis and/or accompanying locoregional metastatic LAP.

Thirteen of 60 patients described above, were admitted with previously detected SPNs. In these patients, CT scans were not able to differentiate benign from malignant disease in five patients. In another similar patient CT defined additionally suspected pleural metastasis. In remaining seven patients, malignant appearing SPNs were reported. On PET/CT imaging six patients were found to have malignant SPN, four had malignant nodular lesion and accompanying locoregional metastatic LAP, three had malignant nodular lesion, distant metastasis and/or accompanying locoregional metastatic LAP.

In patient groups formed according to the presence of metastasis, average SUV max values were calculated as follows: $14,74 \pm 7,48$ (3,41-32,47) in patient group with only a primary lung lesion (28 patients); $15,58 \pm 7,34$ (5,31-36,36) in primary lung malignant lesion+locoregional metastatic LAP group (28 patients); $16,25 \pm 8,08$ (6,37-34,13) in primary lung malignant lesion+distant metastasis and/or locoregional metastatic LAP group (41 patients). No statistically significant differences were found between the average SUV max values of the primary malignant lung lesions in the patient groups ($p: 0,708$). Regarding the lung lesion size, average SUV max value was calculated as $9,17 \pm 3,18$ (5,31-19,73) in patient group with lesions of 1-3 cm (20 patients) and as $17,35 \pm 7,62$ (3,41-36,36) in patient group with lesions greater than 3 cm (76 patients). No statistically significant differences were found between the average SUVmax values of the groups with lesions of different size (Mann-Whitney U: 189,5 ; $p: <0,0001$). Additionally, in other patient groups formed according to the lesion size and presence of metastasis, epidermoid carcinoma subgroup had higher average SUVmax values but the

difference between different histopathologic subgroups were not significant statistically (p: 0,061 – 0,757).

Prognostic evaluation of 62 patients included in this study was based on CT and PET/CT study results obtained during the possible follow up interval. Patients could be followed up for an average of 17 ± 11 months (1 - 49 months). According to the follow-up results, 82% of patients with only primary malignant lung lesions on PET/CT during initial diagnosis (17 patients) had full response to therapy, 12% had disease progression and 6% stable disease. Sixty-seven percent of the patients with primary malignant lung lesions and locoregional metastatic LAP (18 patients) had disease progression, 22% had full response to therapy, 11% had partial response to therapy. Ninety-six percent of the patients with primary lung lesions, distant metastasis and/or locoregional metastatic LAP (27 patients) had progression and 4% had partial response to therapy.

In patients with primary malignant lung lesions and 117 metastatic lymph node stations, average tumor/lymph node SUV max and average lymph node/tumor SUVmax values were calculated as $2,82 \pm 1,86$ (0,66-10,08) and $0,50 \pm 0,27$ (0,10-1,52), respectively.

For 12 lymph nodes that accumulated FDG and proved to be benign histopathologically, average tumor/lymph node SUV max and average lymph node/tumor SUVmax were calculated as $2,54 \pm 3,11$ (0,65-11,08) and: $0,81 \pm 0,49$ (0,09-1,54) , respectively.

Conclusion: The results of our study indicate that PET/CT is more successful than CT in detecting malignant lung lesions and staging lung.

There seems to be no correlation between primary malignant lung lesion SUVmax value and lymph node metastasis or distant metastasis. Correlation between malignant lung lesion size and lesion SUVmax value could be demonstrated.

In patients with distant and lymph node metastasis, disease course could be better evaluated with PET/CT than with CT alone.

Similar to previous reports, correlation between locoregional metastatic lymph node and primary malignant lung lesion SUVmax values could be shown. However, due to the few number of such studies, further resarch in this domain is mandatory.

KEYWORDS

Lung cancer

F-18 FDG PET/CT

CT

SUV_{max}

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri haline gelmiştir (Spiro ve Porter, 2002). Hastaların çoğunluğu lokal ileri evrede (evre III) veya metastatik safhada başvurmakta olup bu hastalarda prognoz kötüdür ve 5 yıllık sağkalımları %9'dan daha azdır (Mountain, 1997). Hastalığın tüm evreleri göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım oranı %14'tür. Tedaviye yanıt ve sağ kalım çeşitli faktörlere bağlı olup hastalığın evresi, hasta performans durumu ve son zamanlarda bildirilen genetik faktörler etkindir (Paesmans ve ark., 1995; Takigawa ve ark., 1996; Volm ve Koomagi., 2000; Usuda ve ark., 1994). Tüm erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (Greenlee ve ark., 2001).

Akciğer kanserinde tedavi sonuçları en başarılı ya da en uzun sağkalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanabilen erken evre hastalardır. Bu hastaların diğerlerinden ayırt edilmesinde kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir (Ökten ve Güngör, 2003). Akciğer kanseri hastalarında TNM evrelemesi, tedavi yönteminin değerlendirilmesinde, prognoz belirlenmesi ve araştırma verileri ile klinik sonuçların karşılaştırılmasında çok önemlidir.

Akciğer kanserinde tümör hücre tipi, tedavi ve prognoz ile ilişkilidir. Klinikte akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini dikkate alarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana grupta incelenerek tedavi ve takibi yapılır. Akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır (Melamed ve ark., 1987).

Günümüzde tedavi öncesi evreleme (klinik evreleme) sıklıkla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve bronkoskopi bulguları ile yapılmaktadır (Silvestri ve ark., 2003). İlk seçenek olarak tercih edilen toraks BT'de genel olarak kısa çapı >1cm olan lenf nodları patolojik kabul edilirken, patolojik değerlendirmede bu lenf nodlarının %40'ında metastaz saptanmamakta, patolojik boyutta lenf nodu izlenilmeyen hastaların ise %15'inde mediastinal lenf nodu metastazı

saptanmaktadır (Toloza ve ark., 2003; Detterbeck ve ark., 2001; Guyatt ve ark., 1995; Staples ve ark., 1988). BT'nin benign/malign ayrımındaki kısıtlılığından dolayı Fluorin-18 (F^{18}) ile işaretli Fluorodeoksiglukoz (FDG) PET inceleme, non-invaziv akciğer kanseri evrelemesinde umut vadeden bir görüntüleme yöntemi olmuştur (Scott ve ark., 1999). Uzak metastaz açısından bakıldığında pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile evre I tümörde %8, evre II tümörde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir (MacManus ve ark., 2001). Evre III akciğer kanserinde de %24 oranında uzak metastaz tespit edilmiştir (Marom ve ark., 1999).

Standardize tutulum değeri ya da oranı (The standardised uptake value or ratio; SUV, SUR) glukoz metabolizmasını değerlendirmek için kullanılan semikantitatif bir yöntem olup klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında yüksek SUV değerlerinin, yüksek tümör bölünme hızı ile korele olduğu belirtilmiştir (Duhaylongsod ve ark., 1995; Vesselle ve ark., 2000). Ayrıca artmış SUV değerinin, KHDAK hastalarında prognostik faktörlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Sasaki ve ark., 2005; Vansteenkiste ve ark., 1999; Ahuja ve ark., 1998; Dhital ve ark., 2000).

Çalışmamızda akciğer kanseri hastalarında PET/BT incelemenin tanı ve hasta yönetimindeki katkısı ile SUVmaks'ın hastalık prognozundaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalıkken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (Spiro ve Porter, 2002). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (Parkin ve ark., 1999). Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974-1976 yılları arasında %12 iken, 1992-1997 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (Jemal ve ark., 2002). Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır.

Sağlık bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100.000); Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde ise en düşük (sırasıyla 17,7/100.000, 11,7/100000) değerlerdedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1999).

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek ancak önlenabilir bir hastalıktır. Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara maruziyetinde dahi risk faktörü %3,5'tir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (Akkoçlu ve Savaş, 2006).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen sigara dışındaki yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (Akkoçlu ve Savaş, 2006). Erkeklerde kanserden ölümlerin üçte birini, kadınlarda ise dörtte birini oluşturmaktadır. Her iki cinsten de kansere bağlı mortalitede birinci sıradadır (Jemal ve ark., 2009).

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır (Spiro ve Porter, 2002). Ülkemizde en sık epidermoid karsinom (yaklaşık %45) görülmektedir. Küçük hücreli kanser ve adenokarsinom ise yaklaşık %20 oranındadır. Büyük hücreli kanser ise %2 oranıyla en az görülen tipidir (Göksel ve Akkoçlu, 2002).

2.1.1. Akciğer Kanseri Etiyolojisi

Akciğer kanseri hemen her zaman çevresel maruziyetle ilişkili olmasına rağmen çevresel karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın oluşumu, çevresel etiyolojik ve koruyucu ajanlara maruziyet ile bunlara karşı bireysel yatkınlığın etkileşimi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara ve asbest gibi birden fazla faktörün bir arada bulunması, bir veya birden fazla çevresel etkenle beraber genetik yatkınlığın birlikteliği hastalığın ortaya çıkmasında sinerjistik etkiye neden olabilmektedir.

2.1.1.1. Sigara

Sigara içimi, akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak % 90'ından sorumludur. Hiç sigara içmemiş olanlarla karşılaştırıldığında sigara içicilerinde akciğer kanseri riski 20 kat artmıştır. Akciğer kanseri gelişme riski günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve başlama yaşı ile ilişkilidir (Doll ve Peto, 1978). Sigara içme süresiyle bağlantılı risk artışı yaklaşık 20 paket/yıl olarak bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, ulusal mortalite oranları ile sigara içimi arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Puro ve pipo içiminin de akciğer kanseri gelişiminde rol aldığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalmaktadır. Ancak bırakılma süresi 40 yılı aşanlarda bile risk hiç sigara içmemiş olanlara göre daha yüksektir. Çalışmalara göre; cinsiyet ve kullanılan tütün tipinden bağımsız olarak sigaranın bırakılması akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır, bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir (Wu-Williams ve Samet, 1994).

Pasif sigara içiciliği, ikinci el sigara içimi veya çevresel tütün maruziyeti olarak da anılan çevresel sigara dumanının inhalasyonudur. İlk olarak sigara içici bireylerin eşlerinde tanımlanan bu durum hiç sigara içmeyen kişilerdeki akciğer kanseri oluşumunun nedenlerini açıklayıcı niteliktedir. Çevresel tütün maruziyetinin 1992 yılında insan için iyi bilinen bir karsinogen olduğu tanımlanmıştır (U.S. Environmental Protection Agency, 1992). Boffetta'nın 2002 yılında derlediği meta analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise % 17'dir (Boffetta, 2002). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde de benzer risk oranları bulunmuştur (Taylor ve ark., 2001).

Pasif sigara içicilerinde akciğer kanseri gelişme riski sigara içicilerden daha düşük olsa da tütün karsinogenleri için bir eşik değeri yoktur. Histolojik olarak akciğer kanseri başlıca dört tip olarak tanımlanır; epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom. Birçok başka histolojik alt tipi olmasına rağmen tüm akciğer kanseri vakalarının % 90'dan fazlasını bu dört tipin oluşturduğu saptanmıştır. Sigara en belirgin olarak küçük hücreli karsinomda olmak üzere akciğer kanserinin bu dört tipinin de oluşumunda neden olarak gösterilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 1970'li yılların sonlarına doğru en sık görülen histolojik tip epidermoid karsinom iken günümüzde bunun adenokarsinom yönüne doğru değişmiş olduğu görülmektedir. Bu durumu açıklamaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, tanı alanındaki gelişmelerin rolü gösterilmiş olsa da, sigaranın özelliklerindeki değişiklikler, periferik hava yolları ve alveollerde karsinogen depolanmasının artışı, tütün spesifik nitrozaminlerin dozundaki artış gibi nedenlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (Hecht, 1999; 2002).

Sigara karsinogenik etkisini, içerdiği kanserojenlerin deoksiribonükleik asite (DNA) ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyona yol açması ile gösterir. Sigara dumanındaki başlıca karsinogenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunlardan 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1- butanon (NNK) en iyi bilinen, en güçlü ve mutajen karsinojendir (Jeffery, 1996; Schuller, 1998).

Tütünün yanması sonucu ortaya çıkarak sigara içicisi tarafından inhale edilen bileşen cm^3 'te $1,3 \times 10^{10}$ partikül ve gaz fazında serbest radikaller içermektedir. Karsinojenler büyük oranda partikül fazındadır. Sigaranın ucundan tüten dumanın içeriği inhale edilen ana dumandan farklı olup karbonmonoksit, amonyum, formaldehit, benzen, nikotin ve akrolein gibi pek çok mutajenik madde içerir. Sigaradaki bu karsinojenler doğrudan DNA'da hasar oluşturabilir ya da enzimler aracılığı ile aktif metabolitlere dönüşerek etki gösterebilirler. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) dokuda ilk olarak fenol, dihidrodiol, merkaptürik asite dönüşürler. Ara metabolitler; dioller ve fenol epoksitler, PAH'ın başlıca metabolitleri olup hücredeki makro moleküllere kovalent bağlarla bağlanarak DNA kompleksleri oluştururlar. Bu moleküllerin oranı, karsinojenik aktivite ile orantılıdır. Bu kompleksler oluştuktan sonra, DNA'da nokta mutasyonlarına ve asenkron DNA replikasyonlarına neden olarak gen amplifikasyonuna ve malign transformasyona yol açarlar. Komplekslerin eliminasyonu, DNA tamirine, kimyasal kararsızlığa ve hücre bölünmesi ile ilişkili işlemlere bağlıdır. Aktive nitroz bileşikleri ile oluşturulan kompleksler; günler, hatta aylar boyunca stabilitesini koruyabilir. DNA komplekslerinin gelişimi gerek akciğer kanseri hastalarında, gerekse sigara içenlerde gösterilmiştir. Kompleks gelişimi alkol tüketimi ile potansiyelize olur. Bu kompleksler, moleküler işaretleme yöntemleri ile belirlenebilmektedir (Hecht, 1999).

Epidemiyolojik çalışmalarda sigarada bulunan ko-karsinojenlerin (kendileri karsinojen olmayıp, diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran maddeler) ve tümör promotorlarının da (karsinojenezi potansiyelize eden karsinojen olmayan maddeler) kanser gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Field karsinojenezis teorisine göre, sigara dumanına maruz kalan bronş epitelinde bir takım yapısal değişiklikler meydana gelerek kanser oluşur. Bu değişiklikler sırasıyla; hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in-situ ve invaziv kanserdir (Breuer ve ark., 2005).

2.1.1.2. Beslenme

Diyet ve akciğer kanseri konusundaki bilgiler özellikle son 30 yıldaki araştırmalara dayanmaktadır. Araştırmacılar akciğer kanseri riskinin azaltılmasında

diyetin olası rolü konusunda özellikle anti kanserojen etkinlik gösterebilen spesifik mikro besinler üzerine odaklanmışlardır. Bu araştırmalar yüksek antioksidan içerikli besinlerin oksidatif DNA hasarını azaltabileceğini ve bu yolla anti kanserojen etki gösterebileceği hipotezi üzerine kuruludur (Alberg ve ark., 2007).

Antioksidan mikro besinlerin diyetteki temel kaynağı sebze ve meyvelerdir. Vaka kontrol ve prospektif kohort çalmaları diyetlerinde yüksek miktarda sebze ve meyve tüketenlerde, düşük miktarda tüketenlere göre akciğer kanseri riskinin daha az olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (Alberg ve Samet, 2003).

Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri ile beta-karotenler arasında güçlü, vitamin C için ise az kanıt olmakla beraber koruyucu bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Wright ve ark., 2004). Ayrıca sigara içicilerinde diyetel antioksidan konsantrasyonlarının düşük olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (Alberg, 2002).

2.1.1.3. Mesleki Maruziyet

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülenidir. Akciğer kanserinin çok sayıda meslek alanında olduğu gözlenmiştir. Arsenik, krom, nikel gibi çok sayıda metale, mesleki maruziyet durumunda da yine artmış akciğer kanseri riski mevcuttur. Çok sayıda vaka kontrol ve kohort çalmasında ise dizel yakıt atıklarına maruziyet ile akciğer kanseri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Silika maruziyetinin ise tartışmalı olmakla beraber bir meta analizde iki kat risk artışına yol açtığı belirtilmiştir. Sigara içimi bazı mesleki akciğer karsinojenlerinin etkisini arttırmaktadır (Doll ve Peto, 1981; Smith ve ark., 1995).

2.1.1.4. Asbest

Asbestin mesleki karsinojen olma etkisi güçlü kanıtlara dayanır. Asbest liflerinin inhalasyonu, akciğer kanseri gelişimine yol açabilmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, tekstil işçilerinde akciğer kanseri riskini 10 kat artırdığı; A.B.D.’de izolasyon işçilerinde yapılan bir çalışmada ise 7 kat risk artışına yol açtığı

gösterilmiştir (Doll, 1955; Selikoff ve ark., 1979). Asbestin bu etkisini direkt ya da indirekt yollarla mı (kronik enflamasyona yol açarak sonrasında akciğer kanseri gelişmesi vb.) oluşturduğu net değildir. Sigara içimi ve asbest maruziyeti birlikteliği akciğer kanseri gelişiminde sinerjistik etkilidir (Alberg ve ark., 2007).

2.1.1.5. Radyasyon

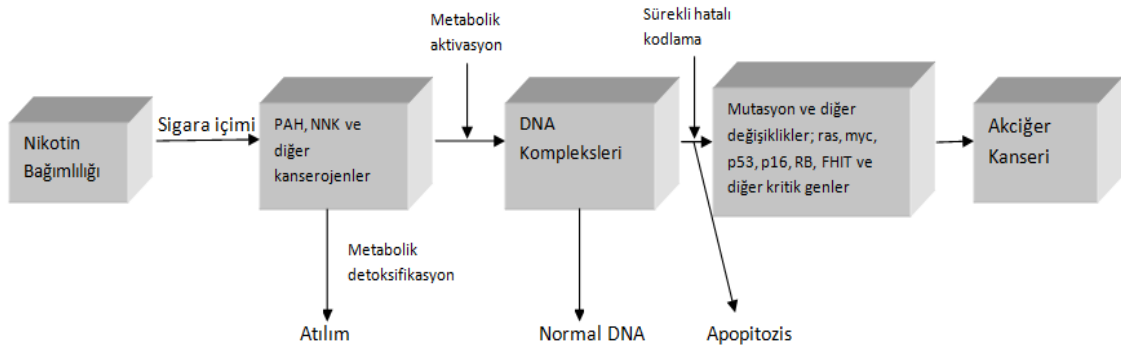
Yüksek doz radyasyona maruz kalmış popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ortaya çıkan kanserlerden biri olduğunu göstermiştir. Radon, uranyumun radyuma bozunması sürecinde doğal olarak ortaya çıkan renksiz, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Radondan salınan alfa partikülleri solunum epiteli hücrelerinde DNA hasarına yol açabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda uranyum madeni işçilerinde akciğer kanseri olduğu gösterilmiştir (National Research Council, 1988; Lubin ve ark., 1995). Bu risk geçen yüz yıl için oldukça yüksektir, günümüzde ise önlemler nedeniyle azalmakla beraber hala devam etmektedir. Sigara içimi, radon bozunum ürünleri ile sinerjistik olarak akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (Lubin ve ark., 1995). Radon her yerde bulunabilen, iç ortam havasını kirleten ve binaların içine dolabilen bir gazdır. Ancak genel popülasyonda bu iç ortam kirliliğine maruziyet uranyum maden işçileri gibi mesleki ortamda maruziyeti olanlara göre çok daha azdır. Uranyum madenindeki radon düzeyine göre iç ortam hava kirliliğinde radon 50-100 kat kadar daha azdır (Lubin ve ark., 1995).

2.1.1.6. Hava Kirliliği

Normal bir yetişkin günde yaklaşık 10.000 lt hava inhale eder. Havadaki düşük konsantrasyonlardaki karsinojenler akciğer kanseri riskini arttırabilir. Endüstriyel bölgelerdeki hava kirliliği akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkilidir. Fosil yakıtların yakılması ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür ve egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinojen etkenlerdir (Alberg ve Samet, 2003).

2.1.1.7. Genetik Duyarlılık

Akciğer kanserine genetik yatkınlık olup olmadığı uzun zamandan bu yana sorgulanmıştır. Sigara içimi dahil, çevresel ajanlara maruz kalanların hepsinde değil ama bir kısmında akciğer kanseri oluşmaktadır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunanlarda, risk açısından genetik hassasiyet olduğu gösterilmiştir (Matakidou ve ark., 2005). Elli iki soyağacı incelenmesine dayanan bir analizde kromozom 6q23-25 lokusunun akciğer kanserine önemli yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiş; özellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkan hastalıkta genetik faktörün önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (Yang ve ark., 1999). Akciğer kanserinin özellikle tütün içicilerindeki genetik ve epigenetik temellerini anlamaya yönelik olarak Hecht tarafından genel bir algoritma önerilmiştir (Hecht, 1999). Buna göre karsinojenleri içeren toksik ajanların metabolizması 2 fazda ilerlemektedir. Toksik maddeler faz 1’de oksidatif reaksiyonlarla non-polar bileşiklere dönüştürülürler, bu sırada oldukça reaktif ara ürünler oluşur. Bu ara ürünler faz 2’de konjugasyon ile moleküler kompleksler oluştururlar, daha az reaktif olup detoksifiye edilerek vücuttan uzaklaştırılabilirler. Ancak ara metabolitler faz 2 konjugasyondan önce DNA gibi hücresel bileşenlerle reaksiyona girebilirler (Şekil 1).



Şekil 1. Hecht algoritması. Sigara içimi ile kanserojenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri gelişimi (Hecht'den, 1999). **PAH:** polisiklik aromatik hidrokarbonlar; **NNK:** 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone

Çoğu karsinojenin reaktif ara ürünleri, faz 1 metabolik aktivasyonda sitokrom p450 enzimleri ile yapılarak ortaya çıkar. Bu ara ürünler DNA'ya bağlanır ve DNA'da hasar oluşur. Faz 1'de sitokrom p450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. CYP1A1 için 2 spesifik polimorfizm gösterilmiştir. MspI ve exon 7'deki polimorfizm artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Glutasyon S-transferaz enzimi ise bir faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların reaktif metabolitlerinin detoksifikasyonunu sağlar. Glutasyon S-transferaz M1 izoenzimi (GST M1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 gen eksikliğinde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (Hecht, 1999).

Onkogenler, supresör genler ve DNA tamir kapasitesi sigara içicilerinde akciğer kanserine yatkınlığı belirlemede diğer etkenlerdir. Bir tümör supresör gen olan p53 geni mutasyonları küçük hücreli akciğer kanserinde % 90'dan fazla ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde % 50'den fazla görülmektedir (Hussain ve Harris, 1998; Robles ve ark., 2002).

2.1.1.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Genetik faktörlere ek olarak geçirilmiş hastalıklar da akciğer kanserine eğilimi arttırabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere fibrozis ile seyreden restriktif hastalıklarda artmış akciğer kanseri riski bildirilmektedir. Sigara içimi, KOAH ve akciğer kanseri için başlıca nedendir, ayrıca alfa 1-antitripsin eksikliği olup sigara içicisi olmayan kişilerde de artmış risk olduğu gösterilmiştir. Silikozis, diğer pnömokonyozlar, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (Maitra ve Kumar, 1994; Tockman, 1994; Ng, 1994; Pairon ve ark., 1994).

2.1.2. Akciğer Kanseri Sınıflaması

1924 yılında Marchasan akciğer kanserinde ilk sınıflamayı yapmıştır (Bedsmoore ve Screatton, 2003). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ, WHO) akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı

yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleştirmiş ve sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Malign akciğer tümörlerinde histopatolojik sınıflama (Dünya Sağlık Örgütü’nden, 2004).

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal Tümörler
Epidermoid karsinom	Epiteloid hemanjioendotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Plöropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom	Pulmoner lenfanjiyomatozis
Kombine küçük hücreli karsinom	İnflamatuar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Adenokarsinom, mikst	Sinoviyal sarkom
Asiner adenokarsinom	Monofazik
Papiller adenokarsinom	Bifazik
Bronkoalveolar	Pulmoner arter sarkoması
Non-müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Müsinöz	Benign epitelyal tümörler
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz	Papillomalar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skuamoz hücreli papillom
Fetal adenokarsinom	Glandüler papilloma
Müsinöz (koloid)	Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papilloma
Müsinöz kistadenokarsinom	Adenomalar
Taşlı yüzük hücreli	Alveolar adenoma
Berrak hücreli	Papiller adenoma
Büyük hücreli karsinom	Tükrük bezi tüpü adenom
Büyük hücreli nöroendokrin	Müköz bez adenomu
Kombine büyük hücreli nöroendokrin	Pleomorfik adenom
Bazaloid karsinom	Diğerleri
Lenfoepitelyoma benzeri	Müsinöz kistadenom
Berrak hücreli	Lenfoproliferatif tümörler
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
Adenoskuamoz karsinom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Sarkomatoid karsinom	Lenfomatoid granülomatozis
Pleomorfik	Langerhans hücreli histiyositozis
İğ hücreli	Çeşitli tümörler
Dev hücreli	Hamartoma
Karsinosarkom	Sklerozan hemanjiom
Pulmoner blastom	Berrak hücreli tümör
Karsinoid tümörler	Germ hücreli tümör
Tipik karsinoid	Teratom, matür
Atipik karsinoid	İmmatür
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Diğer germ hücreli tümörler
Mukoepidermoid	İntrapulmoner blastom
Adenoid kistik	Melanoma
Epitelyal-miyoeptelyal	Metastatik tümörler
Preinvaziv lezyonlar	
Skuamoz hücreli in situ karsinom	
Atipik adenomatoz hiperplazi	
Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

2.1.2.1. Epidermoid Karsinom

Epidermoid karsinom, bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür (Yaman, 2001). Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, interselüler köprüler ve çok katlı hücresel yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücresel farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla bir hasarlı epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye epidermoid karsinomların yaklaşık %50'sinde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Epidermoid karsinomların en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

2.1.2.2. Adenokarsinom

Adenokarsinom asiner ya da glanduler yapılar oluşturan ve ülkemizde, kadın - erkek her iki cinsiyette ikinci sıklıkta görülen akciğer karsinomudur (Yaman, 2001). Histolojik olarak tümör; iyi, orta, az diferansiye ve bronkoalveolar tiplerden oluşur. Adenokarsinomlar, %55-60 oranında periferik akciğer dokusundaki glanduler yapılardan köken alırlar. Periferik adenokarsinomlar, düzgün sınırlı, subplevral yerleşimli ve merkezinde pigmente, fibrotik bir odak bulunan tümoral yapılardır. Klasik bronkoalveolar karsinomlar (BAK), tüm adenokarsinomların %15'ini oluşturur. Tek, multisentrik ya da lobar görünümündedirler. Büyümek amacıyla varolan alveolar septaları çatı olarak kullanırlar ve adenokarsinomların aksine skar dokusu ile ilişkileri yoktur. Adenokarsinomların en sık metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, sürrenal bezler, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Olguların %50'sinden fazlasında otopsi ile saptanan beyin metastazı vardır. Tek başına beyin metastazı ise olguların %12' sinde görülür.

Multisentrik olguların kemoterapiye yanıtı kötüdür. Adenokarsinomda münin oluşturma özelliği de kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir.

2.1.2.2.1. Akciğer Adenokarsinomunda Yeni Sınıflama

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) tarafınca Şubat 2011’de akciğer adenokarsinomunda onkoloji, patoloji, moleküler biyoloji, radyoloji ve cerrahi alanındaki gelişmelere yol gösterecek multidisipliner bir sınıflama yayınlandı. Bu sınıflama hem rezeksiyon materyalleri, hem de küçük biyopsi ve sitoloji örneklerini içine alacak şekilde hazırlandı (Tablo 2) (IASLC/ATS/ERS, 2011).

Tablo 2. IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması

Preinvaziv lezyon
Atipik adenomatoz hiperplazi
Adenokarsinoma insitu (≤ 3 cm eskiden BAK)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst müsinöz/nonmüsinöz
Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik predominant tümör ve ≤ 5 mm invazyon)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv adenokarsinom
Lepidik predominant (eskiden nonmüsinöz BAK patem ve > 5 mm invazyon)
Asiner predominant
Papiller predominant
Mikropapiller predominant
Münin üreten solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları
İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eskiden müsinöz BAK)
Kolloid
Fötal (düşük ve yüksek grade)
Enterik

Buna göre;

-Bronkoalveoler ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kaldırıldı.

-Atipik adenomatoz hiperplazi (AAH) terimi eklendi. AAH, alveoler duvar ya da bazen respiratuar bronşiol boyunca uzanan tip 2 pnömosit ve/veya Clara hücrelerinin küçük çaplı ($\leq 0,5$ cm) lokalize proliferasyonudur.

- ≤ 3 cm ve zayıf lepidik büyüme gösteren soliter adenokarsinomlar, Adenokarsinoma In Situ (AIS) olarak adlandırıldı. Daha çok non-müsinöz olan bu grupta, tam rezeksiyon halinde 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilmiştir.

- Lepidik predominant büyüme gösteren $\leq 0,5$ cm invazyon odağı bulunan küçük (≤ 3 cm) soliter adenokarsinomlar, Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA) olarak adlandırıldı. Bu grup da daha çok non-müsinöz olup, tam rezeksiyon halinde 5 yıllık sağkalım %100'e yakın bildirildi.

-İnvaziv adenokarsinomlarda mikst subtip terimi kaldırıldı. Bunun yerine semikantitatif olarak en az %5 komponent tanıya eklenecek şekilde üstün olan paternle adlandırma öngörüldü.

- Predominant subtip olarak non-müsinöz bronkoalveoler karsinomu içeren ve eskiden mikst tip olarak sınıflandırılan non-müsinöz adenokarsinomlar için Lepidik Predominant Adenokarsinom (LPA) teriminin kullanılması önerildi.

-Erken evre adenokarsinom tanısına sahip hastalarda, kötü prognoza sahip olması sebebi ile major bir histolojik subtip olarak “mikropapiller predominant adenokarsinom” teriminin kullanılması önerildi. Primer tümör içerisinde küçük bir yüzdeye sahip olsa da metastazlarında primer tümöre göre daha baskın mikropapiller paterne rastlanması, bu histolojik paternin agresif davranışını ortaya koymaktadır.

- Adenokarsinom histolojik varyantları içerisinde daha önceden yer alan taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli adenokarsinom subtipleri bu sınıflandırmada kaldırıldı. Müsinöz kistadenokarsinomun kolloid adenokarsinom subtipini temsil edebileceği belirtilerek bu gruba dahil edilmesi öngörüldü. Kolorektal adenokarsinomlar ile benzer

morfolojik ve histokimyasal özelliklere sahip olmaları sebebi ile primer akciğer adenokarsinomları içerisinde çok nadir rastlansa da dikkat edilmesi gerektiği düşüncesi ile enterik adenokarsinom subtipi de histolojik varyantlar grubuna eklenildi.

-Pratikte çoğu hastanın tanısı çok küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinden değerlendirilmekte olup mümkün olan en doğru tanıyı, en ekonomik kullanımla vermek gerekmektedir. Doğru tedavi için doğru alt tiplendirme (histolojik, immunohistokimyasal) ve moleküler çalışmalar (EGFR mutasyonu, EML4/ALK füzyonu, Kras mutasyonu, MET amp, BRAF, HER2, PIK3K vb.) yapılmalıdır.

-Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ileri evre hastalarda mümkün oldukça adenokarsinom ve epidermoid karsinom gibi daha spesifik gruplara ayrılmalıdır. Bunun 3 ayrı önemi vardır;

- Adenokarsinom ya da spesifiye edilmemiş KHDAK, EGFR mutasyonu açısından (ilk tanı aldığı dokudan) test edilmelidir. Bu mutasyonun varlığı EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine cevap için önemli prediktif öneme sahiptir.
- Adenokarsinom histolojisi, pemetrexed tedavisine cevapta epidermoid karsinoma göre kuvvetli bir prediktif değere sahiptir.
- Epidermoid karsinom tanılı hastalarda bevasizumab tedavisi hayati tehlikeye yol açabilecek hemorajiye yol açabilir.

2.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturan büyük hücreli karsinomlar, geniş stoplazmalı ve belirgin hücre nükleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşur. Büyük hücreli karsinomlar, hücreler herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için “indiferansiye karsinom” olarak da adlandırılırlar. Bu tümörlerin tanısı, hücreler farklılaşmanın olmaması nedeniyle bazen kesin olarak konulamaz.

Tümör genellikle büyük hacimli, iyi sınırlı, nekrotik kitleler oluşturur ve sıklıkla subplevral yerleşim, lokal invazyon ve yaygın metastaz yapma eğilimindedir. Büyük hücreli karsinomların yaklaşık %60'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. Metastatik yayılımı adenokarsinoma benzer; olguların

yaklaşık %50'sinde beyin metastazı vardır. Büyük hücreli karsinomların dev hücreli varyantı, yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği, büyük, çok nükleuslu ve tuhaf şekilli hücrelerden oluşur. Bu tümörler genellikle agresif yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler. Çoğunlukla geç evrelerde saptanırlar ancak evre I ya da II gibi erken evrelerde saptanırsa cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır. Tümörün yaygın metastaz yapma yeteneği vardır ve ince barsaklar metastazın en sık görüldüğü organdır.

2.1.2.4. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre, saf küçük hücreli ve kombine küçük hücreli karsinom olarak iki ana gruba ayrılırlar. Histolojik varyantlarından biri olan yulaf hücreli (lenfosit benzeri) karsinom, yuvarlak - oval şekilli, hücre nükleolusları daima belirsiz görünümlü ve bol sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Poligonal varyant en sık görülür ve fuziform ya da iğsi yapıda nükleus içeren büyük hücrelerden oluşur. Kombine küçük hücreli karsinomda, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom hücreleri bir arada bulunur. En önemli kombine varyant tipi ise küçük hücreli ve büyük hücreli varyanttır.

Küçük hücreli karsinomların %75-80'i santral yerleşimli olup trakeobronşiyal ağacın herhangi bir bölümünden kaynaklanabilir. Epidermoid karsinomlarda olduğu gibi bronş içi obstrüksiyon oluşturan kitlesel lezyon yerine dış basıya neden olan submukozal yayılım ya da lenf nodu yayılımı daha sık görülür. %70 olguda, küçük hücreli karsinom tanısı konulduğunda tümör toraks dışına yayılım göstermiştir. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler sırasıyla; kemik, karaciğer, kemik iliği, beyin ve ekstratorasik lenf nodlarıdır.

2.1.3. Akciğer Kanseriinde Klinik

Akciğer kanserinin tanısı ne yazık ki genellikle geç konulmaktadır. Bunun nedeni akciğerin anatomisinden kaynaklanmaktadır. Semptomlar ortaya çıkmadan, akciğerdeki bir nodül ileri derecede büyüyebilir ve akciğer dışına yayılabilir. Böylelikle hastalar yaygın hastalık döneminde görülürler ve hastaların % 80'i operabl değildir. Bu nedenle 5 yıllık mortalite oranları % 85-90'lardadır. Akciğer kanserli hastalarda çoğunlukla solunumsal ve yapısal semptomlar bir aradadır. Carbone ve arkadaşlarının yeni tanı almış 678 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların 183'ünde (%27) primer tümörle ilgili semptomlar mevcutken, 232'sinde (%34) metastaz düşündürülen iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar, 219'unda (%32) metastaz alanına spesifik semptomlar olduğu bildirilmiştir. Semptomu olmayıp tesadüfen akciğer radyografilerinde hastalığı saptananların oranı çok düşüktür. Aynı çalışmada sadece 44 hasta (%6) asemptomatik olarak saptanmıştır (Carbone ve ark., 1970). Buccheri ve Ferrigno 1989-2002 tarihleri arasında görülen 1227 hastanın 154'ünün (%13) tanı anında asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir (Buccheri ve Ferrigno, 2004).

Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağkalım %18 iken primer tümöre ait semptomu olanlarda bu oran % 12'dir. Nonspesifik semptomlar olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %6 iken metastaz bölgesi ile ilgili semptomu bulunanlarda 5 yıllık sağkalım söz konusu değildir. Koyi ve arkadaşlarının yaptığı 134 hastalık çalışmalarında semptomların başlangıcından ilk başvuruya kadar olan ortalama süre 43 gün (en az 0 ile en fazla 256 gün) olarak bildirilmiştir. Hastayı doktora en kısa sürede götüren semptom olarak hemoptizi bildirilmektedir (Koyi ve ark., 2002).

2.1.3.1. Primer Tümör ile İlgili Semptomlar

Hastanın doktora başvuru nedenini oluşturan başlangıç semptomları solunumsal olabileceği gibi metastazı düşündürülen semptomlar ve yapısal semptomlar da olabilmektedir. Öksürük, akciğer kanserinin en sık görülen semptomlarından biridir. Diğer sık görülen solunumsal semptomlar nefes darlığı , göğüs ağrısı ve hemoptizidir (Tablo 3) (Spiro ve ark., 2007).

Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı (Spiro ve ark.'dan, 2007)

Semptom ve Bulgular	Sıklık (% olarak)
Öksürük	8-75
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kilo kaybı	0-68
Kemik ağrıları	6-25
Ateş	0-20
Halsizlik	0-10
Süperior vena kava obstrüksiyonu	0-4
Yutma güçlüğü	0-2
Vizing ve stridor	0-2

Lokal büyüme ve intratorasik yayılıma ait bulgular, tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlıdır. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, kanserin özefagusu yayılımı veya basısı ise yutma güçlüğüne neden olabilir. Tümörün vena kava superioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması, vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık küçük hücreli akciğer kanserinde, daha az epidermoid karsinomda görülebilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü, Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak epidermoid karsinomda bildirilmektedir. Perikarda metastaz nedeni ile kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir. Frenik sinir invazyonunda hıçkırık ve diyafragma paralizi görülebilir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının % 15-50'sinde plevral efüzyon görülebilmektedir (Kraut ve Wozniak, 2000; Carr ve ark., 1994).

2.1.3.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerin %60'ı, KHDAK'lerinin ise %30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Hastaların üçte birinde uzak metastazın sonucu olarak semptomlar görülür. Hematojen

yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlere olmaktadır. Kemik metastazları genellikle osteolitik olmakla birlikte adenokarsinomda osteoblastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadran hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Sürrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Sürrenal tutulum ve paraaortik lenf nodları tutulumu genellikle KHAK'de görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptomlar, konvulziyon, paralizi, pareziye neden olabilmektedir (Kraut ve Wozniak, 2000; Carr ve ark., 1994).

2.1.3.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörün ve metastazının olmadığı organlarda kansere bağlı görülen belirti ve bulgulardır. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tümörün boyutuyla ilişkisiz olup tümörün tanısının önüne geçebilir. Tam olarak açıklanamamış olmakla beraber paraneoplastik sendromların bir kısmında tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler, bir kısmında ise tümör dokusuna cevap olarak normal dokulardan salınan maddeler sorumludur. Sıklıkla endokrin, eklem ve nörolojik anormallikler görülür (Tablo 4) (Spiro ve ark., 2007).

Tablo 4. Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar (Spiro ve ark.'dan, 2007)

Endokrin sendromlar	Sistemik sendromlar
Uygunsuz ADH salınımı	Anoreksi ve kaşeksi
Non-metastatik hiperkalsemi	Ateş
Cushing sendromu	Kollajen-vasküler sendromlar
Jinekomasti	Dermatomyozit
Yüksek LHS ve FSH düzeyi	Polimiyozit
Hipoglisemi	Vaskülit
Hipertiroidizm	Sistemik lupus eritematozus
Karsinoid sendrom	Cilt
Nörolojik sendromlar	Kazanılmış hipertrikozis languinosa
Subakut sensöriyal nöropati	Erythema gyratum repens
Mononörotis multipleks	Tylosis
İntestinal psödo-obstrüksiyon	Eritrodermi
Ensefalomiyelitis	Eksfoliyatif dermatit
Nekrotizan myelopati	Akantozis nigrikans
Kanser ilişkili retinopati	Sweet sendromu
İskelet sistemiyle ilgili sendromlar	Kaşıntı ve ürtiker
Hipertrofik osteoartropati	Hematolojik
Çomak parmak	Anemi
Renal sendromlar	Lökositosis ve eozinofili
Glomerulonefrit	Lökoid reaksiyon
Nefrotik sendrom	Trombositoz
Metabolik sendromlar	Trombositopenik pupura
Laktik asidoz	Koagülopati
Hipoürisemi	Tromboflebit
	Dissemine intravasküler koagülasyon

Hiperkalseminin akciğer kanserli hastalardaki insidansı %2-6 arasında olup en sık olarak epidermoid karsinomda görülmektedir. Paratiroid hormon (PTH) benzeri aktivite gösteren Paratiroid hormon ilişkili protein (PTH-rP) bu klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, KHAK'lerinin %10'unda görülür. Düşük serum sodyum düzeyi ve düşük serum ozmolaritesiyle ilişkili semptomlara yol açar. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm KHAK'lerinin %5'inde görülür, kısa sağkalım ile ilişkilidir.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur ve en sık KHAK'de görülmektedir. KHAK'de görülen Eaton-Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomiyastenik sendromdur. Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir. Non-bakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveolar tip olmak üzere adenokarsinomlarda görülür. Merkezi sinir

sistemi, böbrek ve koroner arterlerde emboliye yol açabilmektedir. Adenokarsinomda gezici tromboflebit de görülebilmektedir (Lee ve ark., 2009; Clavo ve ark., 1995; Gerbaudo ve Julius; 2007).

2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı

2.1.4.1. İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

2.1.4.1.1. Radyografi

Akciğer kanserinde çok yaygın olarak kullanılan ilk inceleme yöntemidir. Akciğer kanserlerinin çoğu direkt göğüs radyografisi ile tespit edilir. Posteroanterior ve lateral akciğer grafileri, akciğer kanserinin görüntülenmesinde ilk başvurulacak yöntemlerdir. İleri evre kanserlerde belirgin lezyonlar net bir şekilde seçilebileceği gibi özellikle erken dönemde bazı olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Erken radyolojik bulgular tümörün direkt kendisi tarafından oluşturulur. En önemli erken bulgular; akciğer parankimi içerisinde izlenen homojen dansite artışı, tümör içerisinde düzensiz ve kalın duvarlı kavite, sınırları net ayırt edilemeyen dansite artışı, segmental konsolidasyon, hiler genişleme, lobar ya da segmental atelektazi, plevral efüzyon ve sık olmamakla birlikte mediastinal genişlemedir. Sık görülmeyen radyografik bulgular arasında tümörün spontan regresyonu, kalsifikasyon, ince duvarlı kavite, satellit nodüller, eş zamanlı iki ayrı kitle ve tümör içerisinde menisküs bulgusu sayılabilir (Hollings ve Shaw, 2002).

2.1.4.1.2. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak uygun şekilde alınmış en az 3 örnekte doğru tanı saptanabilir. Balgamın kan içermesi, tümörün santral yerleşimli olması, epidermoid karsinom hücre tipi ve tümör boyutunun 2,4 cm'den büyük olması durumunda balgam sitolojisinin tanı olasılığının artacağı belirtilmektedir. Tanı duyarlılığı %20-90 arasındadır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını arttırdığı

bildirilmektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle takip edilen bir hastada balgam sitolojisinin tanısal olmaması durumunda ileri tetkiklere geçilmelidir (Spiro ve Porter, 2002; Risse ve ark., 1987).

2.1.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer grafisi ve toraks BT, akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisini gösterebilmektedir. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılmakta olup sıklıkla lenf nodu kısa aksının 10 mm'nin üzerinde olması patolojik kabul edilir (Patz ve ark., 1999). KHDAK tedavisi evrelemeye (tümör boyutuna ve lokalizasyonuna, nodal invazyona ve metastazların olup olmamasına) bağlıdır. KHDAK'nin T evrenmesinde BT'nin temel bir rolü bulunmaktadır. Bu ana planda tümörün yeri - boyutlarına ve bunun yanında da göğüs duvarına invazyonların değerlendirilmesine bağlıdır. Literatürde paryetal plevral veya göğüs duvarı invazyonunun doğru saptanması ile ilgili geniş bir alanda değişen duyarlılık ve özgüllük oranları belirtilmektedir. Bu oranlar sırasıyla %38-90 ile %40-90 arasında değişmektedir (Quint ve Francis, 1999; Mori ve ark., 1998). Yapılan son çalışmalar multidetektör BT'lerin multiplanar görüntülemeleriyle tümörün plevral ve diafragmatik yayılımının tanısının konmasındaki güvenilirliği arttırdığını ortaya koymuştur. Eşit önemde bir başka konu da mediastinal tümör invazyonunun olup olmadığının (T4 hastalık) saptanmasıdır. Yine bu konuyla da ilgili değişik sensitivite ve spesifite oranları verilmiş olmasına rağmen (sırasıyla %40-84 ve %57-94), çok kesitli BT'nin kullanma girmesi şüphesiz olarak mediastinal invazyon değerlendirmesini geliştirmiştir (Munden ve ark., 2005).

Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers ekseninin 1cm olmasıdır (Patz ve ark., 1999). Gould ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde mediastinal malign lenf nodlarının tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %79 olarak belirtilmiştir (Gould ve ark., 2003). Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda ortaya çıkan 2 problem; mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodların % 40'nın aslında benign

olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Bu durum hastalığın evresini arttırabilir veya azaltabilir (Gerard ve ark., 2007).

KHDAK evrelemesinde rutin olarak kullanılan BT incelemesi, evrelemenin bir parçası olan sürrenal bezleri içine alacak şekilde kaudalde karaciğerin inferior kenarına kadar devam ettirilir. Akciğer kanseri olduğu bilinen hastaların BT'de görülen sürrenal kitlelerinin yarısından fazlasının biyopside metastatik olduğu tespit edilmiştir (Devaraj ve ark., 2007). Modern çok kesitli BT'ler küçük nodülleri tespit edebilme açısından geliştirilmiş olup akciğer kanseri evrelemesinde anlamlı bir role sahiptir. BT'nin pulmoner nodül karakteristiğini tanımlaması ve nodül tespit edebilme oranları yüksektir. Çok kesitli BT'nin KHDAK evrelemesindeki yararları, lezyon karakterizasyonundaki gelişmelere ek olarak mükemmel uzaysal rezolüsyonuna dayalıdır. Ancak morfolojik görünüme dayanması gibi sınırlamalar vardır (Devaraj ve ark., 2007).

2.1.4.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG iyonizan radyasyon içermeyen, her üç düzlemde de görüntü elde edebilen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Ancak akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde ikincil (tamamlayıcı) yöntem olarak kullanılmaktadır. Bazı özel durumlarda MRG akciğer kanserinin evrelemesinde primer modalite olabilir. Bunlara örnek olarak iyotlu kontrast maddelere karşı allerjisi bulunan olgular gösterilebilir. MRG çok düzlemli görüntü elde edebilmesi, vasküler anatomi ve akan kanı görüntüleyebilmesi, yüksek yumuşak doku kontrastına sahip olması gibi birtakım avantajlara sahiptir. Pankreas tümörlerinin rezektabilitesinde ve tümörün mediasten, göğüs duvarı ve diyafragma invazyonunun değerlendirilmesinde belirgin tanısal değere sahiptir (Silvestri ve ark., 2003).

Hareket artefaktları, klostrofobi problemleri, BT'nin daha ucuz ve yaygın olması nedeniyle KHDAK'da BT standart görüntüleme modalitesi olmuştur. Ancak MRG'nin BT'den üstünlüğü daha yüksek doku rezolüsyonuna sahip olmasıdır. MRG'nin hiler-mediastinal lenf nodu görüntülemesinde ve primer lezyon boyutunun saptanmasında toraks BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Lenf nodları ile damarsal yapı

ayırımı BT'ye göre daha üstün olduğundan hiler ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodlarının değerlendirilmesinde daha kesin sonuçlar verebilmektedir (Kramer ve ark., 2003).

Hiler bir tümör, postobstrüktif atelektazi veya pnömoni ile beraber bulunabilir. Endobronşiyal lezyonların tespitinde BT, MRG'ye üstündür. Ancak MRG atelektatik veya pnömonik akciğer ile obstrüktif tümörü ayırmada kullanılabilir. Kalp komşuluğunda izlenen tümörlerde perikard ile kas invazyonunu ayırmada MRG'nin ayrı bir önemi vardır. Çok düzlemli MRG incelemelerinde tümör-karina, tümör-aorta veya pulmoner arter ilişkileri değerlendirilebilir (Haberkorn ve Schoenberg, 2001).

MRG'nin mediastinal invazyonlarda duyarlılığı %52-65, özgüllüğü %48-79 oranındadır (Laurent ve ark., 1988). Bu konudaki doğruluğu kontrast kullanımı ile artabilir. MRG'de koronal, aksiyel ve sagittal planlarda tümörün anatomik ilişkileri izlenerek, invaze dokular ve tümör rezeksiyonu değerlendirilebilmektedir. Yeni nesil spiral BT'ler (çok kesitli BT) ile MRG'yi aratmayacak hatta bazı yönlerden MRG'den üstün üç düzlemde de kesitler alınabilmekte ve yapılan BT anjiyografilerle vasküler yapılar daha iyi değerlendirilebilmektedir (Ravenel ve McAdams, 2003).

Tedavi sonrası nüks-fibrozis ayırımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Glazer ve arkadaşları fibrozisin T1 ve T2A sekanslarda düşük sinyal intensite özelliği göstermesine karşın, tümörlü dokunun T2A sekanslarda göreceli olarak yüksek sinyalli olduğunu saptamışlardır (Glazer ve ark., 1985). Ayrıca MRG ile kimyasal şift sekansları kullanılarak sürrenal kitlelerde yağ içeriğinin saptanması, adenom-metastaz ayırımında oldukça tanısaldır. Bu konuda MRG ve kontrastsız-dinamik kontrastlı BT'nin birlikte kullanılması ise yüksek tanısal değere sahiptir (Israel ve Krinsky, 2003).

2.1.4.1.4. Ultrasonografik Görüntüleme (USG)

Toraks USG, periferel akciğer parankimi, plevra ve göğüs duvar lezyonlarının değerlendirilmesinde ve girişimsel yöntemlere (aspirasyon, biyopsi vb.) rehberlik etmede yaygın olarak kullanılabilir. Toraks USG herhangi bir modern USG ünitesinde kolaylıkla yapılabilir. Bu amaçla 25 MHz sektör ve lineer problardan

yararlanılır. Hem gri skala, hem de renkli Doppler görüntüleme ile toraks duvar, plevral ve parankimal lezyonlar karakterize edilmeye çalışılır. Toraks duvar invazyonu için yüksek frekanslı yüzeyel probalar kullanıldığında USG'nin duyarlılığı %76,9 ve özgüllüğü %68,8 olarak bulunmuştur (Nakano ve ark., 1994).

2.1.4.1.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.1.4.1.5.1. Tanım ve Temel Prensipleri

PET sistemleri pozitron yayan vücudun yapıtaşları olan elementlerle çeşitli biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi ile elde edilen radyofarmasötikleri kullanarak hücre canlılığını ve metabolizmasını değerlendirme imkanı sunan görüntüleme yöntemleridir. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda morfolojik bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar. PET anatomik görüntüleme yöntemlerinin bir alternatifi olmayıp genellikle onları tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. Pozitron yayıcılar adı verilen kendilerine has özellikleri olan radyonüklidlerin yaydığı ışınları alarak, gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile görüntüler haline dönüştürülür. Pozitron yayıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretildiği aygıt siklotron (Cyclotron), görüntüleme yapılan aygıt ise PET tarayıcısı (PET Scanner) adı verilmektedir. Yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak oluşturulurlar. İnsan kullanımına en uygun olan pozitron yayıcıların ortak özellikleri hepsinin yarı ömürlerinin kısa olmasıdır (2-110 dakika). PET görüntülemede en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde ediliş yöntemleri Tablo 5'de özetlenmiştir (Sönmezoğlu, 2005).

Tablo 5. En sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler (Sönmezoğlu'ndan, 2005)

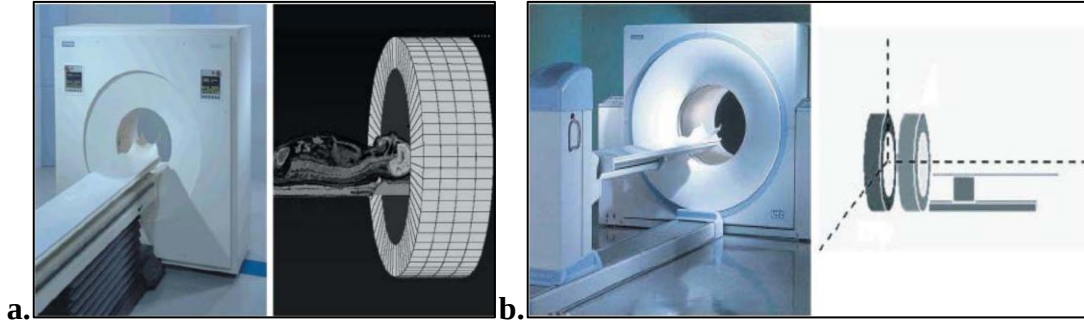
Radyonüklid	Yarı ömür (dk)	Üretim yeri
Karbon (C)-11	20.4	Siklotron
Azot (N)-13	9.96	Siklotron
Oksijen (O)-15	2.07	Siklotron
Flor (F)-18	109.8	Siklotron
Rubidyum (Rb)-82	1.25	Jeneratör
Galyum (Ga)-68	68.3	Jeneratör

2.1.4.1.5.2. PET'in Tarihçesi

Siklotron ilk olarak 1929 yılında A.B.D.'de kullanılmaya başlanmıştır. Ernest Lawrence bu buluşuyla 1939 yılında Nobel ödülü kazanmıştır (Lawrence ve Livingston, 1932). Tıbbi amaçlı ilk siklotron ise 1964 yılında Washington Üniversitesi Tıp Merkezinde kullanıma girmiştir. İlk PET cihazı 1973 yılında A.B.D.'de kullanılmıştır (Ter-Pogossian, 1992). 1990 yıllarında F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET uygulamalarının onkolojide önem kazanması PET yöntemine olan ilgiyi arttırmış ve buna paralel olarak PET kamera teknolojisinde önemli gelişmeler yaşanması, maliyetleri de azaltmıştır. Bu nedenle ortalama 15 yıl öncesine kadar onlu rakamlarla belirtilen PET merkezlerinin sayısı günümüzde binlerle ifade edilmektedir.

2.1.4.1.5.3. PET Tarayıcı (Kamera)

Hasta vücudu içine intravenöz olarak verilen radyofarmasötüğün, vücut içindeki dağılımı PET tarayıcı veya PET kamera adı verilen sistemlerle belirlenir. Şekil olarak BT cihazına benzemektedir, yatar pozisyonda iken hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir gantri ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı bilgisayar kısmından oluşur (Sönmezoğlu, 2005) (Şekil 2).



Şekil 2a. Sağda konvansiyonel bir PET tarayıcının dış görünüşü ve solda iç yapısı görülmektedir. Detektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir. **2b.** Entegre PET/BT sistemi görüntüsü. Aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir (Sönmezoğlu, 2005).

2.1.4.1.5.4. PET/BT Görüntüleme

Son 10 yılda PET primer olarak bir araştırma aracı olmaktan çıkmış, nodal ve ekstratorasik hastalıkların teşhisinde değerli ve non-invaziv bir görüntüleme tekniği olmuştur. Ana kısıtlılığı uzaysal çözünürlüğünün az olmasıdır ($4-6 \text{ mm}^2$ civarında). Bu şekilde lezyonlar tam olarak lokalize edilemediği gibi bazı normal olan yapılar da ayırt edilemez. Uzaysal çözünürlüğü arttırmak adına çalışmalar yapılırsa da PET teknolojisinin üreticileri bu zamana dek daha çok PET'i BT ile birleştirmeye konsantre olmuş durumdalar (Townsend ve ark., 2004). İlk entegre PET/BT cihazı kullanıma 1998 yılında girmiştir (Devaraj ve ark., 2007). Bu sistemlerde BT ile PET gantrileri aynı yatakta, arka arkaya yerleştirilmiştir (Şekil 2b). Böylece hasta aynı pozisyonda yatarken hem X ışını ile transmisyon (BT), hem de normal PET emisyon görüntüleme yapılabilmektedir. Bu sistemde X ışınının transmisyon süresi çok kısa olduğu için PET görüntüleme süresi kısalmaktadır. Aynı pozisyonda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntüleri PET görüntüleri ile tam olarak birleşmektedir (Townsend ve ark., 2004).

2.1.4.1.5.4.1. PET/BT'nin Donanımı ve Görüntü Füzyonu

Genelde PET/BT'nin BT komponenti tek parçada 16 kesitlik olsa da bazı üreticiler 64 kesitli multidetektör modelleri de piyasaya sürmüşlerdir. PET/BT kombinasyonu gelmeden önce, görüntü kesitlerinin süperimpose PET ve BT görüntülerinin birleştirilmesi füzyon yazılımlar yardımıyla veya daha basitçe görüntü analizi ile mümkün olmuştur. Bu iki yöntem de PET ve BT verilerinin ayrı ayrı elde edilmesiyle oluşmaktaydı. Yazılım füzyonu bazı zamanlarda PET ve BT'nin üst üste başka bir iş istasyonunda projekte edilmesiyle oluşuyordu. Ancak bu hem zaman alan hem de tutarlılığı sınırlı olan bir yöntemdi. Entegre PET/BT bu problemin üstesinden gelmeyi donanım füzyonu ile sağlamıştır (Devaraj ve ark., 2007). Görüntüleme ajanının enjekte edilmesi sonrasında vücut içerisindeki organlardan kaynaklanan gama fotonlar (emisyon görüntüleme) detektörlere ulaşmak üzere yollar üzerindeki değişik yoğunluktaki dokulardan geçerler ve bu esnada belli oranlarda soğurulurlar. Soğurulma miktarı fotonun kat ettiği mesafe ve içerisinde geçtiği dokunun yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Örneğin gama fotonlar kemik dokudan geçerken, akciğer dokusunda soğurulduğundan daha çok soğurulur. PET görüntülemeye kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması (511 keV) soğurulmanın belli bir oranda sınırlı kalmasını sağlasa da doğru aktiviteyi yansıtmayan okumalara neden olabilirler. Yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bu soğurulma oranının düzeltilmesi (atenüasyon koreksiyon) gerekir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler günümüz PET/BT cihazlarında tarama öncesi X ışınlı BT görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır.

2.1.4.1.5.5. PET ile İncelenebilen Parametreler ve FDG'nin Tümörde Tutulum Mekanizması

PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötik özelliğine göre değişik biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler in-vivo görüntülenebilir. Doku perfüzyonu, oksijen kullanımı, glikoz metabolizması, nükleik asit metabolizması ve

östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak rutin uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glikoz metabolizmasının izlenmesidir. Malign hücrelerdeki artmış aerobik glikolizis yaklaşık 70 yıl önce Warburg tarafından tanımlanmıştır (Warburg, 1931).

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmalar sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit (a.a.) kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut 1 ve glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Bu şekilde FDG-6-fosfat glikolizin bundan sonraki kademelerine girmez ve hücre içerisinde birikir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hızı ve azalmış defosforilasyon hızı, Fluorin (F)-18 ile işaretli Fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur. FDG vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücrel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar. FDG normal dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda tutulur ve bu tümörler FDGPET imajlarında yüksek sayım veren odaklar olarak kolayca tespit edilir. FDG kanser spesifik bir ajan olmamakla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır.

2.1.4.1.5.6. PET Görüntüleme, Uygulama ve Yorumlama

Hiperglisemi ve hiperinsülinemi FDG'nin tümör hücresi içine girişini azaltacağı için hasta en az 4 saat ve en çok 12 saat aç bırakıldıktan sonra PET çekimi

yapılmalıdır. Bazal seviyedeki endojen glikoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimal olmaktadır. İnsülin ve oral antidiyabetikler 4 saat öncesinden kesilmesi gerekirken diğer kullanılan ilaçların kesilmesine gerek yoktur. Çekim yapılmadan önce kan glikoz değeri ölçülür, 60-130 mg/dl arası en ideal değerdir. Yetişkinlerde glikoz seviyesi uygun ise damar yolundan 5-15 miliCurie (mCi) FDG verilir. Çocuklarda ise uygulamalar için gerekli en düşük doz 2,6 mCi olarak belirtilmektedir. Pelvis bölgesi detaylı incelenecekse mesanede biriken aktivitenin bir lezyonu maskeleyebileceği için hastaya sonda takılır. FDG enjeksiyonundan sonra kas tutulumunu azaltmak için hasta sakin ve rahat bir ortamda hareketsiz bir şekilde bekletilir. Bekleme süresi, FDG dağılımının dengeye ulaşması ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için 45-60 dk'dır. Bu süre içinde vokal kordlar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hastanın konuşmaması, yememesi ve içmemesi söylenir. Süre dolduktan sonra mesane boşaltılır ve hasta sırt üstü pozisyonda PET/BT kamerası yatağına yatırılır. PET/BT öncelikle bir öncü BT görüntüsü alır. Bunu takiben hasta incelemenin BT kısmına girer daha sonra da gantrinin içinde ilerletilerek PET görüntülerinin alındığı kısma gelir. Takiben bu iki veri kümesi birleştirilerek tek görüntü elde edilir. Tipik olarak hastanın kollar başının üzerinde özel kolluklarda bulunur. Böylece eklem sertliği artefaktlarından kurtulmuş olunur. BT rahat ekspirasyonda çekilebilir, hastadan yüzeyel ve sessizce nefes alması istenir. PET inceleme sırasında hastadan normal nefes alması istenir. PET/BT'de intravenöz kontrast madde kullanımının rolü bir tartışma konusudur. Atenüasyon düzeltilmesi mekanizmaları prensipte yumuşak doku dansitelerine uygulanmak üzere oluşturulmuştur. İyotlu kontrast ortam varlığında atenüasyon düzeltilmesi uygulandığında yanlış olarak fazla düzeltmeler oluşabilir. Bu PET imajlarında standardize tutulum değerlerinin yanlış olarak artmış bulunmasına sebep olur ve sonuçta damarlarda sıcak noktalar oluşmasına yol açma potansiyeline sahiptir. Kontrast maddelerin kullanımından kaçınılması bu problemi çözebilir fakat bu durum da mediastinal vasküler yapıların pre-operatif değerlendirilmesini etkileyebilir. Sonuç olarak birçok merkez rutinde intravenöz kontrast madde uygulamasını PET/BT görüntüleme ile birlikte istememekte bunun yerine henüz uygulanmamışsa kontrastlı BT'yi hemen PET/BT'yi takiben istemektedir. Bunun yanında diğer bazı merkezler de rutinde kontrast ajanı kullanımını klinik tanıyı önemli derecede etkilemediğini rapor

etmiştir (Berthelsen ve ark., 2005; Mawlawi ve ark., 2006). Çoğu bölüm atenüasyon koreksiyonu ve anatomik bilgilendirme için oldukça gerekli olan düşük akımlı BT protokolleri kullanmakta (örn: 40-80 mA) ve böylece radyasyona maruziyeti minimumda tutmaktadır. Halen çoğu hasta PET/BT için başvurmadan en azından bir kontrastlı BT çekirmiş olarak gelmektedir. Onkoloji çalışmalarında kafa tabanından uyluk bölgesine kadar tüm vücut taranır. Daha fazla alan taramak gerektiğinde tarama süresi uzar ve hastanın tolerans azalır. PET tarayıcısı inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyalleri alır. Gelişmiş bilgisayar sistemleri ve yazılımlar aracılığıyla rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyal, koranal ve sagittal eksenlerde görüntüleri oluşturulur.

PET görüntüleri öncelikle vizüel (kalitatif) olarak daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede; geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede ise maksimum Standardized Uptake Value (SUVmax) adı verilen bir parametre kullanılır. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ya da benign ayrımını değerlendirmede kullanılan değer standardize edilmiş uptake değeridir (Standardized Uptake Value, SUV). SUV değeri ile enjekte edilen FDG dozu, hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre standardize edilerek farklı hastalardaki FDG düzeyi karşılaştırılabilir hale getirilir. SUV değeri, hesaplama yapılan alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen FDG dozuna bölünmesi ile elde edilir. Elde edilen SUV değeri, monitör üzerinde manuel olarak seçilen ilgi alanına (regions of interest ROI) göre belirlenir. ROI tüm tümör için seçildiğinde ortalama SUV değeri olarak ifade edilir (meanSUV). FDG aktivitesinin en yoğun olduğu alan seçildiğinde ise SUVmax olarak ifade edilir. Tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi PET’de de parsiyel volüm etkisi (Partial Volume Effect, PVE) olarak ifade edilen ve başta cihazın özelliklerinden (detektör sayısı, türü, yerleşimi, rezolüsyon gücü, inceleme yapılan yazılım özellikleri vb.) kaynaklanan durum, SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Tümör sınırlarının bulanıklaşması ve tümörün gerçek uzaysal konfigürasyonu ile cihazın birim görüntü konfigürasyonu arasında uyumsuzluk nedeni ile bakılan parametreler gerçekte olduğundan farklı ölçülebilmektedir. Özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV’un hatalı ölçülebildiği belirtilmektedir. PVE’ne neden olan başlıca parametreler; solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu,

rekonstrükte edilen görüntünün uzaysal rezolüsyonu, görüntü örneklemesinin bakıldığı pikseldir. Bu sebeple parsiyel volüm etkisi düzeltilmiş SUV (Partial Volume Corrected SUV, PVC SUV) kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Ancak çoğunlukla manuel yapılan bu işlem için araştırmacılar tarafından çok sayıda farklı yöntem uygulanmış olup düzeltme yapılacak tümör boyutu ise incelemenin yapıldığı cihaza göre değişmektedir. Bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur (Soret ve ark., 2007; Erasmus ve ark., 1998).

$$\text{SUV}_{\text{maks}} = \frac{\text{Seçilen Alandaki Ortalama Aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte Edilen Doz (mCi) / Vücut Ağırlığı (kg)}}$$

SUVmax değerinin 2,5-3'den yüksek olması akciğer ve mediasten lezyonlarında malignite olasılığını arttırmaktadır. Ancak SUVmax'ın kesin tanı değeri yoktur (Sönmezoğlu, 2005).

2.1.4.1.5.7. PET'in Klinik Kullanım Alanları

PET klinikte çok çeşitli alanlarda kullanılmıştır, ancak en yaygın olarak onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji bilim dallarında kullanılmaktadır. İlk yıllarda klinik uygulamalar kalp ve beyin hastalıkları üzerinde odaklanmışken günümüzde PET'in tüm klinik çalışmalarının %75'ini onkoloji oluşturmaktadır.

Onkolojik Kullanım Alanları;

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
- Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,

- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kimyasal tedavi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.

2.1.4.1.5.8. PET'in Akciğer Kanseri Evrelemesindeki Rolü

BT ile karşılaştırıldığında tek başına PET akciğer kanserinde T karakterizasyonu ile ilgili uzaysal rezolüsyon eksik olması ve anatomik yapıların iyi görüntülenememesinden dolayı az bir ek bilgi sağlar. Fakat yetersiz kaldığı bir konu da tümör ve post-obstrüktif atelektazi arasındaki fark algılayamamasıdır (Devaraj ve ark., 2007).

PET plevral efüzyon kaynağını saptamada başarılıdır. Gupta ve arkadaşları, akciğer kanserli 35 hastayı kapsayan bir çalışmada, PET için %91'lik bir doğruluk payı aktarmıştır ve malign plevral efüzyondan şüphelenmiştir (Gupta ve ark., 2002). PET'in birincil avantajı KHDAK'nin mediastinal evrelemesi ile ilgilidir. Ayrıca toraks dışı metastazlar da tespit edebilir. PET'in BT'ye göre nodal evrelemedeki doğruluğunun daha iyi olduğunu belgeleyen birçok çalışma yapılmıştır. Meta analizler duyarlılığının %75-85, özgüllüğünün %79-85 arasında olduğunu kanıtlamıştır (Devaraj ve ark., 2007).

Akciğer kanserinde cerrahi tedavi uygulanan hastaların %20'ye yakınında metastatik relaps görülür. Çalışmalar PET'in konvansiyonel çalışmalarda görünmeyen metastazları tespit etmede başarılı olabileceğini göstermiştir. Bazı araştırmacılar akciğer kanserli ve diğer primer kanserli olan hastaların BT'de tespit edilen adrenal kitleleri değerlendirmede PET'in doğruluğunu %88-100 arasında rapor etmişlerdir (Devaraj ve ark., 2007). Benzer şekilde küçük serilerde KHDAK'den olan karaciğer metastazlarının tespit edilmesinde %100 duyarlılık ve özgüllük kaydedilmiştir (Wiering ve ark., 2005).

PET ayrıca kemik metastazlarını saptamada kemik sintigrafisinden daha duyarlı ve benzer özgüllük göstermeye başlamıştır. Fakat beyin metastazlarını saptamada beyindeki normal glukoz uptake'inin de yüksek olması nedeniyle daha az başarılı olduğu görülmüştür. Benzer çalışmalarda da KHDAK'de beyin metastazlarının saptanmasında %46 sensitif olduğu rapor edilmiştir (Devaraj ve ark., 2007; Brink ve ark., 2004).

2.1.4.1.5.8.1. Soliter Pulmoner Nodüllerin (SPN) Değerlendirilmesi

Soliter pulmoner nodüller (SPN) nadiren semptomatik olup genellikle tesadüfen saptanırlar. SPN diyebilmek için lezyon tek olmalı, normal akciğer dokusuyla çevrelenmeli, beraberinde obstrüktif atelektazi veya hiler genişleme olmamalıdır. Akciğer grafisinde SPN görünümüne yol açan çok sayıda benign (hamartom, tüberküloz, bronkojenik kist, histoplasmozis, aspergilloz, lipoma, wegener vb.) ve malign (primer akciğer kanserleri ve metastazlar) patolojiler vardır.

Evre I akciğer kanserlerinin çoğu SPN tanımına da uymaktadır. Rezeksiyon uygulanan evre I akciğer kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %61 olması nedeniyle tüm malign SPN'lerin tanı sonrası kısa sürede cerrahi olarak rezeke edilmeleri gerekmektedir. Benign nodüllerde ise cerrahiden kaçınılmalıdır. Bu nedenle SPN'ün tanısı ciddi bir klinik problemdir. Birçok çalışmada FDG PET ile fokal akciğer lezyonlarında malign-benign ayrımı açısından yüksek doğrulukta neticeler alındığı yönünde yayınlar mevcuttur. Bu konuda yapılan geniş bir meta analizde fokal akciğer lezyonlarında (n= 1474) FDG PET'in duyarlılığı %83-100 (ortalama: %96), özgüllüğü ise %50-100 (ortalama: %73.5) bulunurken; sadece 3 cm'den küçük pulmoner nodüller (n= 450) ele alındığında FDG PET'in duyarlılığı ortalama %93.9, özgüllüğü ise ortalama %85.8 bulunmuştur (Gould ve ark., 2001). Bu meta analiz çalışmasından da görüldüğü gibi FDG PET %100 doğruluk veren bir yöntem değildir. Bunun nedeni yüksek metabolik aktivite gösteren, dolayısıyla PET'de yanlış pozitif sonuçlara yol açan enflamatuvar akciğer hastalıkları ile yanlış negatif sonuçlara yol açan düşük FDG afiniteli tümörlerdir. Ayrıca PET'in sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle 1 cm'den küçük lezyonlarda (özellikle <6mm) yanlış negatif sonuç oranı artmaktadır.

Hiperglisemi de kompetitif inhibisyonla tümörün FDG tutulumunu azaltacağı için potansiyel olarak yanlış negatiflik nedeni olabilmektedir.

2.1.4.1.5.8.2. Evreleme

Primer Tümör (T) Evreleme: PET morfolojiyi iyi gösteremediğinden ilk seçenek BT ve MRG'dir. PET/BT entegre sistemleri PET'e göre T evrelemede daha yüksek doğruluk değerlerine sahiptir (Lardinois ve ark., 2003).

Mediastinal (N) Evreleme: PET/BT, BT ve MRG'den daha üstündür. BT'de normal boyutlu olduğu için negatif kabul edilen birçok invaze lenf nodunun FDG tutulumunun olduğu, ayrıca büyük olduğu için pozitif kabul edilen birçok reaktif lenf nodunun PET ile negatif olduğu gösterilmiştir. PET ile bazı enfeksiyon ve enflamasyonlarda yanlış pozitif sonuç vermesi nedeniyle PET pozitif olgular mutlaka mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle histolojik olarak kanıtlanmalıdır (Detterbeck ve ark., 2003; Şengül, 2006). PET'in negatif değeri daha yüksek olduğu için, PET normal olduğunda invaziv evrelemeye gerek yoktur.

Uzak Metastaz (M) Evreleme: PET/BT uzak metastazları göstermede diğer görüntüleme yöntemlerden daha iyidir. Bir araştırmada PET ile evre I tümörde %8, evre II tümörde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir (MacManus ve ark., 2001). Evre III tümörde %24 oranında uzak metastaz tespit edilmiştir (Marom ve ark., 1999). Lokalizasyonlarına göre yapılan değerlendirmede beyin ve akciğer hariç bütün lokalizasyonlarda metastazları ortaya koymada PET/BT diğer inceleme testlerine göre daha üstündür. Akciğer metastazlarında PET, BT'ye eşdeğer duyarlılık göstermiştir. Beyinde yoğun FDG tutulumundan dolayı PET/BT beyin metastazlarının saptanmasında yetersizdir (Sönmezoğlu, 2005). Özellikle sürrenal ve kemik metastazlarını ortaya koymada PET/BT etkindir. Evreleme esnasında BT'de tespit edilen sürrenal kitlelerde malign-benign lezyon ayırımında PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiş (Erasmus ve ark., 1997). FDG tutulumu gösteren sürrenal kitlelerde ise biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir. PET'in kemik metastazlarının tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (Marom ve ark., 1999).

2.1.4.1.5.8.3. Nükslerin Belirlenmesi

KHDAK'lı hastalar opere edildikten sonra akciğerin anatomik bütünlüğü bozulur. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) aldıktan sonra ise nedbe ve/veya nekroz gelişir. Bu nedenle BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri nükslerin tespitinde yetersiz kalabilmektedir. PET ise nükslerin gösterilmesinde MR ve BT'ye göre daha etkin bir rol oynar (Sönmezoğlu, 2005). Kontrol PET çekimi RT sonrası oluşan enflamasyon nedeniyle en az iki ay sonra önerilmekle birlikte KT sonrası sadece iki hafta yeterlidir.

2.1.4.1.5.8.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

KT ve RT'den sonra FDG tutulumunun normale dönmesi tedaviye yanıtın iyi olduğunu gösterir. Tedaviden sonra FDG tutulumunun normale döndüğü hastalarda prognoz daha iyi bulunmuştur (Hebert ve ark., 1996). Evre IIIB ve evre IV hastaları içeren bir çalışmada birinci kürden üç hafta sonra çekilen PET'de FDG tutulumunda %20 azalma gösteren hastalarda tedavi yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir (Therasse ve ark., 2000).

2.1.4.1.5.8.5. Radyoterapi Planlama

PET/BT tedavi protokolünü belirlemede önemli rol oynamaktadır. Sınırlı metastatik hastalığı veya lokal nüksleri belirleyerek hastalıklı bölgelere daha agresif bir yaklaşım sağlayabilmektedir. Bunların ötesinde modern radyoterapi yaklaşımı olan üç boyutlu konformal tedavi için hedef volümü belirlemede PET doğruluğu arttırmaktadır (Erdi ve ark., 2000).

2.1.4.1.5.8.6. PET/BT ve Prognoz

FDG tutulumu ne kadar yüksekse prognoz o kadar kötüdür (Ahuja ve ark., 1998; Dhital ve ark., 2000; Higashi ve ark., 2002).

2.1.4.1.5.8.7. Plevraya Ait Malignitelerin Tayini ve Evrelendirilmesi

PET plevral hastalıkların malign-benign ayırımında faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Erasmus ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastalık araştırmada; PET 22 malign efüzyonun 21’de pozitif iken, 3 benign efüzyonun 2’sinde negatif sonuç vermiştir (Erasmus ve ark., 2000). PET plevrada malign bir hadise olduğunda tümörün anatomik şeklini ve yaygınlığını gösterir. Bu sayede biyopsi yeri tayin edilebilir fakat tipi hakkında bize bilgi sağlamaz. Ayrıca enflamatuvar hastalıklara bağlı ve talk plöredezi sonrası yanlış pozitif sonuç verebilir.

2.1.4.1.5.9. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Kombine PET/BT

Kombine PET/BT ile PET karşılaştırıldığında gözlenen en kayda değer gelişme T evrelemesinde olmuştur. Halpern ve arkadaşları, PET/BT ile PET’i karşılaştırdıklarında %97’ye karşılık %67’lik bir doğruluk payının olduğunu kanıtlamışlardır (Halpern ve ark., 2005). Bu üstünlük testin BT komponentinden ileri gelmektedir. Daha geniş kapsamlı bir araştırma, PET/BT ve BT arasında T evrelemesinde belirgin bir farklılık olmadığını, bu nedenle PET görüntülerinin bu değerlendirmede pek bir katkısının olmadığını göstermiştir (Devaraj ve ark., 2007).

Nodal evrelemede ise Halpern ve arkadaşları, PET/BT ile PET arasında pek kayda değer bir farklılık bulamamışlardır (Halpern ve ark., 2005). Nodal evrelemede PET/BT’nin PET ile karşılaştırıldığında avantajı spesifitedeki ortalama bir ilerlemeden kaynaklanır. Bu gözlem Antoch ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (Antoch ve ark., 2003). Shim ve arkadaşları, PET/BT ve BT’nin N hastalığındaki doğruluğunu sırasıyla ayrı ayrı %84 ve %69 olarak belirtmişlerdir (Shim ve ark., 2005).

M evrelemesinde PET’in önemli rolü, beklenmeyen metastazların saptanmasıdır. Bazen her ne kadar izole alanlarda masif FDG uptake’i belirgin olsa da, anatomik referans olmadan neresi olduğu anlaşılamaz. 27 hastayı kapsayan bir çalışmada, PET/BT’nin marjinal olarak metastazları saptamada tek başına BT’den daha üstün olduğunu ancak BT’nin PET’den daha çok sayıda ortaya çıkardığını tespit etmişlerdir (Antoch ve ark., 2003). Bu çalışmada PET’de 4, karşılık olarak BT’de ise 14

metastaz saptanmıştır. Uzmanlar bu durumla ilgili olarak BT ile kraniumdan pelvise kadar olan alanın incelendiğini, buna karşın önceki çalışmalarda ise BT incelemelerinde sadece abdomen ve toraksın kapsatıldığını belirtmişlerdir.

2.1.4.1.5.10. PET'nin Kısıtlılıkları

PET'in tek başına kullanımı, malign tümörün artmış selüler aktivitesinin benign durumlar ile karşılaştırılması esasına dayanır. FDG tutulumunun PET'de yorumlanması kantitatif veya semikantitatif olarak yapılabilir. Diğer bir deyişle FDG tutulumu mediastinal kan havuzu aktivitesi ile görsel olarak ya da SUV hesaplaması ile ölçülebilir. Genel kural olarak SUV'un 2,5'den yüksek olması maligniteyi gösterir. Ancak bu rastgele rakama bağlı kalmak yanlış pozitif veya negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir (Devaraj ve ark., 2007).

2.1.4.1.5.11. Yanlış Pozitiflikler

FDG tutulumu malignensi için spesifik değildir ve yüksek glukoz metabolik aktiviteye bağlı vücudun diğer bölümlerinde de yanlış pozitif bulgular bulunabilir. Yanlış pozitiflikler, fizyolojik tutulum, enflamatuvar, iyatrojenik ve çeşitli benign durumlar şeklinde ancak genellikle enflamatuvar gruba dayalı sınıflanırlar (Tablo 6) (Devaraj ve ark., 2007; Wynants ve ark., 2007).

Tablo 6. Akciğer kanserlerinde PET uygulamalarında görülen yanlış pozitif bulgular (Devaraj ve ark.'dan, 2007; Wynants ve ark.'dan, 2007)

1- Fizyolojik nedenler

- Beyin (gri korteks), kalp, böbrek, dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, tiroid, timus
- Muskuler aktivite
- Tek taraflı vokal kord aktivitesi (diğer taraf kord paralizi)
- Aortik duvar (aterosklerotik plak)
- Kahverengi yağ dokusu

2- İnfeksiyon

- Pnömoni (bakteriyel, fungal, viral ve tüberküloz)
- Ampiyem
- Pnömoni (postobstruktif)

3- İnflamatuvar durumlar

- Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, Wegener, amiloidoz)
- Kronik nonspesifik lenfadenit
- Artrit (Romatoid artrit, romatoid nodül)
- Mesleki hastalıklar (antrakosilikozis)
- Reflü özefajit
- Pulmoner fibrozis
- Nonspesifik (bronşiektazi, organize pnömoni)

4- İyatrojenik nedenler

- Radyasyon (özofajit, pnömoni)
- Kemoterapi sonrası kemik iliği hiperplazisi
- İnvaziv prosedürler (akciğer ve lenf nodu biyopsisi, göğüs tüpü, torasentez)

5- İnfarkt

- Pulmoner emboli

6- Benign kitle lezyonları

- Tükürük bezi adenomu-Whartin tümörü
 - Tiroid adenomu
 - Adrenal adenom, hamartom
 - Kolorektal displastik polip
-

Bu durumda, enflamasyon alanındaki artmış FDG tutulumu, hareketli makrofajlar ve lenfositlere bağlı metabolik aktivitenin artmasından kaynaklanır. Akciğer kanseri evrelemesinde yanlış pozitiflikler mediastende daha yaygın olmaktadır. Bu nedenle PET'in nodal tutulumlar için pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değerine (NPD) göre yaklaşık olarak %78 daha düşüktür (Devaraj ve ark., 2007).

Hara ve arkadaşları, KHDAK'lı 20 olguda PET'de görsel kriterler kullanarak N3 tespit ettikleri bir çalışmada şaşırtıcı derecede yüksek yanlış pozitif oranlar tespit

etmişlerdir (Hara ve ark., 2004). Fakat spesifik SUV eşiği 2.5'i kullanmak yerine subjektif vizüel değerlendirme yapıldığında oran yükselmiştir. Bu durumda granümatöz hastalığın yüksek prevelans gösterdiği coğrafik bölgelerde yapılan çoğu çalışmada yanlış pozitiflik değerlerinin daha yüksek olabileceği göz önüne alınmalıdır (Devaraj ve ark., 2007).

Toraksta yanlış pozitif FDG tutulum nedenleri pulmoner hematomları, iyatrojenik nedenleri (örneğin iğne biyopsisi, mediastinoskopi veya talk plörodezisi) içerir. PET'in beklenmeyen metastatik hastalıklardaki rolü tartışılır ancak bu durumda bile yanlış pozitiflikler oluşabilir. Geniş bir çalışma grubunda, KHDAK'li hastalarda %90'a varan duyarlılık ile sürrenal kitle tanımlayan Kumar ve arkadaşları bile 4 yanlış pozitif sonuç tespit etmiştir. Bunlar 3 benign sürrenal adenom ve bir feokromasitomadır (Kumar ve ark., 2004). Bunun anlamı benign sürrenal kitleler BT'de benign görünmesine rağmen anormal FDG tutulumu gösterebilirler. Bu nedenle bu ikilemi çözmek için sürrenal biyopsi yapmak gerekebilir.

Yine de ekstratorasik FDG tutulumunun bazı benign durumlar tarafından oluşturulabileceğini bilmek önemlidir. Lardinois ve arkadaşları, KHDAK'li ve soliter ekstrapulmoner tutulumlu olan 69 olgunun 32'sinde tutulumunun metastaza bağlı olmadığını göstermiştir (Lardinois ve ark., 2005). Benign kemik lezyonlarında, Paget hastalığında, iyileşmekte olan akut kırıklarda, iskelet sisteminin radyoterapi uygulanan bölgelerinde, osteodejeneratif eklem ve disk hastalıklarında da artmış aktivite tutulumu saptanabilir. PET'de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen FDG aktivite tutulumu izlenir.

2.1.4.1.5.12. Normal FDG Tutulumu

Fizyolojik tutulum ve diğer normal varyantlar PET/BT yorumlanmasını zorlaştırabilir. Enjeksiyondan bir saat sonra normal FDG tutulumunun yoğunlaştığı alanlar beyin, kalp ve üriner sistemdir. Toraks ve supraklavikular alanlara göre tiroid bezi, göğüs ve mediastinal kan akımında zayıf tutulum görülebilir. Genellikle konuşma sırasında laringeal tutulumda ve fiziksel aktivite sırasında sternokleidomastoid kası gibi kas grupları arasında tutulum artışı olabilir. Günümüzde FDG'nin benign tutulumunda

muhtemel bir nedenin kahverengi yağ dokusu olup potansiyel olarak malign yayılımın olduğu bölgelerde (servikal, supraklavikular, aksiller, mediastinal ve abdominal bölgeler) meydana geldiği için tek başına PET görüntüleri yorumlandığında ayırıcı tanı zor olabilmektedir. BT görüntüleme ile korele edilerek, tercihen PET/BT birleşik görüntüler kullanılarak bu problem çözülebilmektedir. Çocuklarda timus dokusunda, kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisinde, premenapozal olgular ile hormon replasmanı tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda, erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Normal tutulumun olduğu diğer bölgeler özefagus, dalak, karaciğer ve bağırsaklardır. Tutulum ayrıca reflü özofajitte ve aterom plaklarına bağlı olarak arter duvarlarında da görülür (Sönmezoğlu, 2005).

2.1.4.1.5.13. Yanlış Negatiflikler

Yanlış negatif FDG tutulumları teknolojik limitasyonlarla ve neoplazmların doğal yapılarıyla ilişkili olmak üzere olarak ikiye ayrılır. PET sensitivitesi her ne kadar ilk olarak konsantrasyon aktivitesine bağlı olsa da, uzaysal çözünürlüğünden daha küçük olan cisimlerin aktivitesi daha düşük görülebilir. Bu durum küçük pulmoner nodüller içindeki gerçek neoplastik aktivitenin yansıtılmasını sınırlar. Yapılan bir çalışma pulmoner metastaz tespit etme duyarlılığının 8-10 mm'lik nodüllerde %78'e, 5-7 mm'lik nodüllerde de %40'a yakın olduğunu göstermiştir (Reinhardt ve ark., 2006).

Dahası PET küçük volümlü bir mediastinal hastalığı anlayamayabilir. İyi seçilmiş bir grup hastada yapılan çalışmada Takamochi ve arkadaşları, PET'in nodal aktivite ile ilgili sensitivitesini %39 olarak rapor etmişlerdir (Takamochi ve ark., 2005).

PET'in küçük volümlü odakları tespit etmesinin mümkün olmadığını rapor etmişler ve tespit edilebilen en küçük odağın da 7,5 mm kadar olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla beraber diğerleri ayrıca 2 cm'ye yakın lenf nodlarında, PET'in uzaysal rezolüsyonu ve tümör metabolizmasının azaldığı durumlarda da yanlış negatiflikler tespit etmişlerdir (Devaraj ve ark., 2007).

Epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinom en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler özellikle iyi diferansiye iseler daha az glukoz kullanırlar. Bronkoalveoler hücreli kanserler ve karsinoidler düşük oranda FDG tutarlar, bu yüzden PET’de yanlış negatif sonuçlara yol açabilirler (Sönmezoğlu, 2005).

Bronkoalveoler karsinom PET'teki yanlış negatiflik nedenlerinden en iyi bilinenidir. Araştırmacılar diğer akciğer neoplazmlarına oranla bronkoalveoler karsinomlularda kayda değer oranda düşük SUV değerleri rapor etmişlerdir. Bronkoalveoler karsinomdaki azalmış selülerite ve nükleer atipi düşük metabolik aktiviteye neden olmakta ve bu da göreceli olarak düşük SUV şeklinde yansımaktadır (Devaraj ve ark., 2007).

PET ile lenf nodu ve uzak metastazlar, çok iyi diferansiye olmuş adenokarsinom, bronkoalveolar karsinom veya karsinoid tümör gibi FDG tutulumu az olan tümörlerde dikkatli yorumlanmalıdır. Ayrıca perivenöz FDG enjeksiyonu veya yüksek bazal glukoz seviyeleri gibi tekniğe özgü faktörler de hesaba alınmalıdır (Wynants ve ark., 2007).

Akciğer kanserlerinde PET'in sürrenal metastazları algılamadaki doğruluğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen yanlış negatiflikler de bildirilmiştir. Kumar ve arkadaşları, bunun gibi 5 vaka bildirmiştir (Kumar ve ark., 2004). Bu durum hastada ya küçük boyutlardaki sürrenal lezyonlar ya da nekrotik metastazlardan kaynaklanmıştır. PET veya BT'ye oranla PET/BT'nin beyin metastazlarını tespit etmesi konusunda ya az ya da hiç veri yoktur. Fakat günümüz literatürü akciğer kanserinde veya diğer primer tümörlerde FDG PET'in bu bağlamda sensitif bir teknik olmadığını gösterir (Devaraj ve ark., 2007; Brink ve ark., 2004).

2.1.4.2. İnvaziv Evreleme Yöntemleri

İnvaziv evreleme yöntemleri akciğer kanseri evresini saptamak için (örneğin radyolojik olarak evrelemenin mümkün olmadığı durumlarda) kullanıldığı gibi, tanıyı desteklemek için de kullanılır. İlk durum düşük özgüllüğe sahip bir test olmasını, son durum ise yüksek duyarlılık gerektirir. Klinisyenler bir invaziv yöntemi seçecekleri

zaman bu durumu göz önünde bulundurmalıdır. Eğer ilk hedef tanının doğrulanması ise o zaman transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBA) ya da endoskopik USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) yüksek duyarlılık ve düşük morbiditeleri nedeniyle iyi seçeneklerdir. Eğer asıl ilgilenilen konu, mediastinal lenf nodlarının tutulup tutulmadığı ise mediastinoskopi iyi bir seçenektir. Ancak öncelikli olarak mediastinal lenf nodlarının malign tutulumlarını doğrulamada en uygun seçenek mediastinoskopi olsa bile bazı durumlarda TBA, TTA (transtorasik iğne aspirasyonu) ve EUS-İİA uygun alternatifler olarak sunulmaktadır. Bu yöntemlerin seçim sırası olguların anatomik ve fizyolojik durumları ile işlemi yapacak kişinin deneyimi de dikkate alınarak yapılmalıdır.

2.1.4.2.1. Bronkoskopi

Bronkoskopi akciğer kanserlerinin tanısında en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Santral lezyonu olan 4507 hastayı inceleyen 35 çalışmayı kapsayan bir meta analizde tanı duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek başına tanısal duyarlılığı %74'tür. Lavaj ve fırçalamanın ise daha düşüktür (%48 ve %59) (Rivera ve Mehta, 2007). Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşmekle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. Transbronşiyal iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün dıştan bası durumlarında bronkoskopinin duyarlılığını arttırmaktadır. Bronkoskopi ile birlikte floroskopi, elektromanyetik navigasyonun kullanımı ya da endobronşiyal ultrasonografi kullanılması özellikle periferik lezyonlarda ve lenf nodu örneklemede tanı duyarlılığını önemli ölçüde arttırabilir. Bu uygulamaların hepsi akciğer kanserinin evrelemesinde de kullanılmaktadır (Shulman ve Ost, 2007).

-Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBA): Wang iğne aspirasyonu olarak da bilinen bu yöntem primer olarak akciğer kanserinde mediastinal evrelemede kullanılır. Minimal invaziv, güvenli ve kısmen pahalı olmayan bir yöntemdir. Transbronşiyal ince

iğne aspirasyonu ile mediasten değerlendirilmesinde genellikle 4 (alt paratrakeal) ve 7 (subkarinal) numaralı lenf nodlarına ulaşılabilir. Duyarlılığı %36-71, özgüllüğü %92-100 oranında bildirilmiştir (Farquhar ve ark., 2000).

TBA ile ilgili çalışmalara dahil edilen olgularda, genellikle büyük boyutlarda lenf nodlarının bulunması N2 ve N3 oranını yükseltmektedir. Mediastinal lenf nodları çok büyük değilse TBA duyarlılığı daha düşük olmaktadır. Hemoraji biyopsi sırasında gelişen ana komplikasyon olup genellikle orta derecelidir. Majör hemoraji (>50 ml) %2 oranında görülür (Patelli ve ark., 2002; Bogot ve Shaham, 2000).

2.1.4.2.2. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonu tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Porte ve arkadaşlarının, akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında tanı duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 olarak bildirmişlerdir (Porte ve ark., 1998).

Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur (%4-16). Yalancı negatiflik paratrakeal alanda çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Video yardımcı mediastinoskopi (VAM), hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Akciğer kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak büyük boyutlu lenf nodları bulunması dışında BT ve PET'in yetersiz kalabileceği belirtilmekte ve invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Sadece evre I periferik tümörlerde PET'de mediastinal lenf nodu yoksa invaziv evrelemeye gerek olmayabileceği belirtilmektedir (Detterbeck ve ark., 2007).

Mediastinoskopide mortalite oranı %0-0,08 arasındadır. Komplikasyon oranı %3'tür ve majör komplikasyonlar %0,52'nin altındadır. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (Poon, 2005; Reed ve Silvestri, 2005).

2.1.4.2.3. Perkütan Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTA)

Mediastinal evrelemede uygulanan cerrahi dışı tekniklerden biridir. Lokal anestezi altında bilgisayarlı tomografi ya da floroskopi eşliğinde perkutanöz olarak iğne ilerletilerek örnek alınmaktadır. Mediasten evrelemesinde olduğu gibi periferik parankimal kitlelerin tanısının konması amacıyla da kullanılan bir yöntemdir. Transtorasik iğne biyopsisi (TTB) mediasten evreleme ve doku tanısı açısından duyarlılığı %91 olarak rapor edilmiştir. Yanlış negatiflik oranı %20-50 arasındadır (Toloza ve ark., 2003).

2.1.4.2.4. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu (EUS-İİA)

EUS-İİA, endoskopik ultrasonografi probu ile özofagustan girilerek mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi temeline dayanır. Enfeksiyon ve kanama riski olmadan güvenle yapılan bir yöntemdir. Bu teknik özellikle inferior pulmoner ligament, subkarinal ve aortopulmoner penceredeki lenf nodlarının örneklenmesinde kullanılmaktadır. Trakeanın anterolateralindeki lenf nodları (2R, 2L, 4R, 4L) bu yöntemle güvenli olarak örneklenabilmektedir (ki bu lenf nodları akciğer kanserinde sık olarak tutulmaktadır). Son dönemde yayınlanan bir derlemede BT, PET ve EUS-İİA karşılaştırılmıştır. Bu derlemede BT için sensitivite %57, spesifite %82; PET için sensitivite %84, spesifite %89 ve EUS-İİA için sensitivite %78, spesifite %71 olarak rapor edilmiştir (Fritscher-Ravens ve ark., 2003).

Bu yöntem daha çok radyolojik olarak mediastendeki N2 ve N3 tutulumunu düşündüren durumlarda kullanılmaktadır. Ancak yöntemin dezavantajı bir endoskopistinve gerekli ekipmanın hazır bulunabilmesidir ki bu da ancak birkaç merkezde uygulanmaktadır.

2.1.4.2.5. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Daha önceleri torakoskopinin kullanım alanı intratorasik hastalıkların tanısı amaçlı olmuştur. 1980'li yıllarda video-endoskopik tekniklerin gelişmesi ile kullanım alanı da genişlemiştir. Rutin uygulamada video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüple tek akciğer ventilasyonu altında yapılmaktadır.

VATS akciğer kanseri evrelemesi dışında birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Örneğin; plevral hastalıklarda, soliter pulmoner nodüllerde ve interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. VATS diğer cerrahi prosedürlere ek olarak mediastinal evrelemede de kullanılmaktadır. Mediastinal evrelemede üst mediastinal lenf nodlarına VATS yoluyla ulaşılamamaktadır. Sol paratrakeal lenf nodları (2L ve 4L) teknik olarak biyopsi için zor alanlardır. Standart mediastinoskopiye avantajı VATS ile aortikopulmoner (5 nolu), paraaortik (6 nolu) lenf nodlarından biyopsi yapılabilmesi ve yüksek tanısal doğruluğu olmasıdır. Bu lenf nodları dışında sadece VATS ile ulaşılabilen lenf nodları ise paraözafagal (8 nolu) ve inferior pulmoner ligaman (9 nolu) lenf nodlarıdır (Nakanishi ve ark., 1994; Sawaga ve ark., 2002).

2.1.5. Akciğer Kanseri Evrelemesi

Akciğer kanserli hastalarda tedavi seçimi ve prognoz hastalığın tanısı sırasındaki evresiyle yakından ilişkilidir. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: bölgesel lenf bezi, M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi kullanılır. TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67.725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. edisyonu öneriye sunulmuştur (Tablo 7 ve Tablo 8) (Groome ve ark., 2007).

Tablo 7. IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri (Groome ve ark.'dan, 2007).

Evre IA	T1a, T1b	NO	MO
Evre IB	T2a	NO	MO
Evre IIA	T1b, T2a	N1	MO
	T2a	NO	MO
Evre IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
Evre IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	MO
	T3	N1, N2	MO
	T4	NO, N1	MO
Evre IIIB	T4	N2	MO
	Herhangi bir T	N3	MO
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

Tablo 8. Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. edisyon (Groome ve ark.'dan, 2007).

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.

TO: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok).

T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük.

T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük, fakat 3cm'e eşit veya daha küçük.

T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip,

- Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş,
- Visseral plevra invazyonu var,
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.

T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük, fakat 5cm'e eşit veya daha küçük.

T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük.

T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip,

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard invazyonu,
- Tümör ana bronшта karinaya tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede,
- Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.
- Tümörle aynı lobta satellit nodül.

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör,

- Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina
- Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz.

N2: Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz.

N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarında metastaz.

M: Uzak metastaz

MO: Uzak metastaz yok.

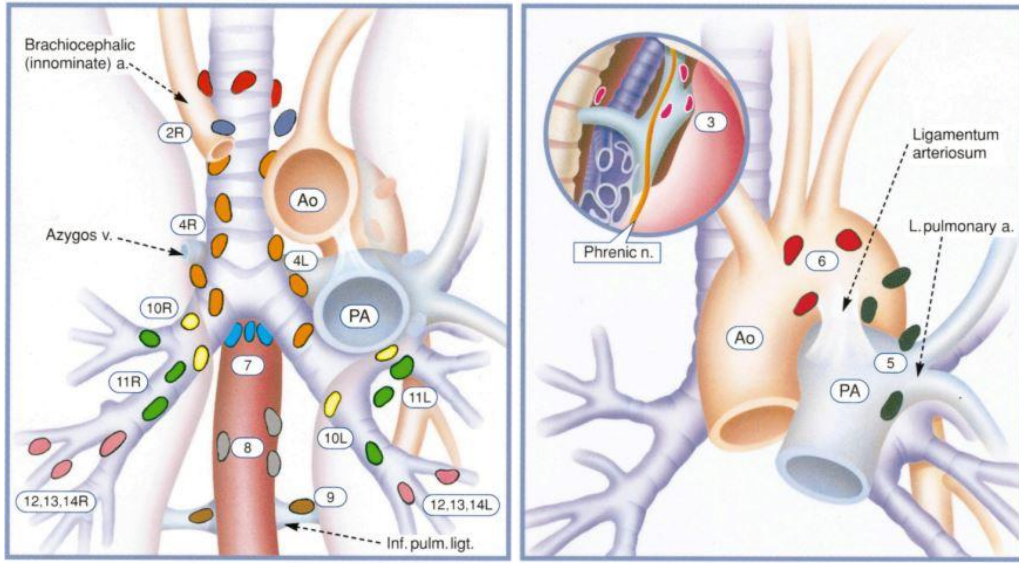
M1: Uzak metastaz var.

M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri.

M1b: Uzak organ metastazı

2.1.5.1. Lenf Bezi İstasyonu Anatomik Sınıflama

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde lenf bezi tutulumunun önemi çok büyüktür. 7. edisyonun önerisine göre yeni haritalama sistemi meydana getirilmiştir. Bu yeni haritalama sisteminde lenf nodu istasyonları 6 zona ayrılmaktadır (Şekil 3) (Tablo 9), (Rusch ve ark., 2007; 2009).



Şekil 3. Lenf Nodu İstasyonları (Mountain'den, 1997)

1. Üst zon: (1-4. düzey)
2. Aortikopulmoner zon (AP zon): (5. ve 6. düzey)
3. Subkarinal zon: (7. düzey)
4. Alt zon: (8. ve 9. düzey)
5. Hiler zon: (10. ve 11. düzey)
6. Periferel zon: (12-14. düzey)

Tablo 9. Akciğer kanserinde N tanımlanmasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması (Rusch ve ark.'dan, 2007; 2009)

Superior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 1	Alt servikal, supraklavikular ve sternal çentik lenf nodları	Üst Zon
İstasyon 2	Üst paratrakeal lenf nodları	
İstasyon 3	Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları	
İstasyon 4	Alt paratrakeal lenf nodları	
Aortik lenf nodları		
İstasyon 5	Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf nodları	Aortikopulmoner Zon
İstasyon 6	Paraaortik lenf nodları (Asendan aorta veya frenik)	
İnferior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 7	Subkarinal lenf nodları	Subkarinal Zon
İstasyon 8	Paraözofagal lenf nodları	Alt Zon
İstasyon 9	Pulmoner ligaman lenf nodları	
N1 lenf nodları		
İstasyon 10	Hiler lenf nodları	Hiler Zon
İstasyon 11	İnterlobar lenf nodları	Periferel Zon
İstasyon 12	Lobar lenf nodları	
İstasyon 13	Segmental lenf nodları	
İstasyon 14	Subsegmental lenf nodları	

Akciğer kanseri evrelendirmesini yapabilmek için metastatik lenf nodunun lokalizasyonunu tespit etmek gereklidir. Bu amaçla, torakotomi öncesi görüntüleme yöntemleri ve transbronşial ince biyopsisi, transtorasik iğne biyopsisi, USG eşliğinde transözofagal iğne biyopsisi VATS ve mediastinoskopi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır.

2.1.6. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

Planlanacak olan tedavinin yoğunluğu tedaviye alınacak olan cevap ile ilişkili olduğundan, tedavi öncesinde hangi hastanın kemoterapiye iyi cevap vereceğinin bilinmesi klinisyenler açısından önem taşımaktadır. Kötü prognostik faktöre sahip olan bir hastaya birinci ya da ikinci basamak tedavi için karar verilirken bu prognostik faktörler belirleyici olabilir. Hemen hemen bütün çalışmalarda prognozu etkileyen en önemli faktörler evre ve hastanın performans durumudur. Genellikle ileri metastatik evredeki hastaların tedaviye yanıt verme şansı düşük, ortalama yaşam süresi kısa ve kür şansı çok azdır. Evre ve performans dışında literatürde 150'nin üzerinde prognostik

faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin bir kısmı tablo 10 ve tablo 11’de özetlenmiştir (Goldstraw, 2009).

Tablo 10. Cerrahi rezeke edilebilir akciğer kanserinde prognostik faktörler (Goldstraw’dan, 2009)

Prognostik Faktörler	Tümör ilişkili	Konak ilişkili
Esas faktörler	T kategorisi N kategorisi Ekstrakapsüler yayılım Süperior sulkusta yerleşim İntrapulmoner metastaz	Kilo kaybı Performans durumu
Ek faktörler	Histolojik tip Grade Damar invazyonu Tümör boyutu	Cinsiyet Yaş
Yeni veya göze çarpan faktörler	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi Aile durumu

Tablo 11. İleri evre akciğer kanserinde prognostik faktörler (Goldstraw’dan, 2009)

Prognostik Faktörler	Tümör ilişkili	Konak ilişkili
Esas faktörler	Evre Superior vena kava obstrüksiyonu Soliter beyin metastazı Soliter sürrenal metastaz Bu metastaz alanlarının sayısı	Kilo kaybı Performans durumu
Ek faktörler	Metastatik alan sayısı Plevral efüzyon Karaciğer metastazı Hemoglobin LDH Albümin	Cinsiyet Yaş
Yeni veya göze çarpan faktörler	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi Aile durumu Anksiyete/depresyon

2.1.7. Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre IA ve IB tümörlerin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur (Ginsberg ve Port, 2000). Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir (Warren ve Faber, 1994). Pulmoner rezervi sınırlı olgularda segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez (Tonato, 2002). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (Rowell ve Williams, 2001).

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (Ginsberg ve Port, 2000). Günümüzde opere olgularda adjuvan kemoterapinin Evre IA'da yeri yoktur, Evre IB'de ise yararı olmadığı yönündeki deliller daha kuvvetlidir. Evre II'de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı konusunda deliller bulunmaktadır (Johnson ve ark., 1997).

Göğüs duvarı tutulumu nedeniyle T3 (N0) olgularda yaşam süresini etkileyen faktör tam rezeksiyonun sağlanmasıdır. Tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Sadece pariyetal plevrayı tutan olgularda ekstraplevral rezeksiyon uygulanabilir. Daha derin invazyonlarda "an blok" rezeksiyon tercih edilmelidir. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanmalıdır. Mediastinal plevra, mediastinal yağ dokusu ve pariyetal perikard tutulumu nedeniyle T3 (N0) tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanabilir. Ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N0) tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanabilir (Depierre ve ark., 2002).

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda rutin olarak postoperatif torasik RT uygulanmasının sağkalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan frozen çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (Depierre ve ark., 2002). Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) negatif olan ancak torakotomi anında yapılan frozen çalışmalarında N2 saptanan olgularda; tam rezeksiyon sağlanabilecekse operasyona devam edilir. Tam rezeke edilen olgular, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif torasik RT programına alınırlar (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). Tam rezeksiyon mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık, bulky veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir (Rusch ve ark., 2001).

N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası “down stage” gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. “Down stage” olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Bulky N2’si olan olgularda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir. Tam rezeke olgularda postoperatif torasik RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır (Albain ve ark., 2003). Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınmış ve opere olmuş olgularda aynı kemoterapi protokolüne adjuvan olarak 2-3 kür daha devam edilmelidir.

Rezeke edilen Evre IIIA olgularda da adjuvan kemoterapi uygulanması konusunda güçlü deliller bulunmaktadır (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995; Scagliotti ve ark., 2003; Waller ve ark., 2004; Arriagada ve ark., 2004; Winton ve ark., 2005; Strauss ve ark., 2004).

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT’si uygulandıktan sonra primer

tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT+ RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995).

Evre IV hastalarda mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı kemoterapidir (Smith ve ark., 2001). Ancak KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Evre IV hastada kombine KT verilecekse tedavi hastanın performans durumunun iyi olduğu sırada verilmelidir. Karnofsky performansı 60'dan yüksek, ECOG 0-1 olan, kemik iliği ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 2 kür KT yapılır ve değerlendirilir. Objektif yanıt alınan (tam veya kısmi yanıt) ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta 2 kür daha KT verilir (Stephens ve ark., 2002). Ancak her KT sonrası tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanabilir. Semptom oluşturan primer tümöre (göğüs ağrısı, disfaji, nefes darlığı, hemoptizi gibi) palyatif RT uygulanabilir. Performans durumu 0-2 olan seçilmiş olgularda ikincil seri KT düşünülebilir (Shepherd ve ark., 2001a; 2001b; Fossella ve ark., 2001).

Palyatif RT endikasyonları; primer tümöre bağlı ağrı, süperior sulkus tümörleri, total atelettazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir (Patchel ve ark., 1990).

Genel durumu iyi, beyinde tek metastaz olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi / radyocerrahi, daha sonra RT düşünülür (Bonnette ve ark., 2001). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi / radyocerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II) , başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastaz varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (Bonnette ve ark., 2001).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Komisyonunun 26.07.2012 tarih ve 2012/71 sayılı onayını takiben diğer tanı yöntemleri ile akciğerde primer malign lezyon bulguları veya akciğerde malignite kuşkusu yaratan lezyon bulguları saptanan, Mayıs 2009 – 01 Aralık 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalına sevk edilmiş ve FDG PET/BT uygulanmış 89 erkek, 11 kadın toplam 100 hasta retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşları 32 ile 82 yıl arasında olup yaş ortalaması $61,15 \pm 11,05$ yıl olarak bulunmuştur. Hasta grubunun demografik özellikleri tablo 12’de hastaların lezyon histopatolojisine göre dağılımları tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 12. Hasta grubunun demografik özellikleri

Cinsiyet	Erkek	89
	Kadın	11
Yaş (Ortalama; Aralık)	61,15 $\pm$ 11,05 yıl (32 - 82 yıl)	

Tablo 13. Hastaların lezyon histopatolojisine göre dağılımları

Lezyon Histopatolojisi	Hasta Sayısı
Epidermoid Karsinom	48
Adenokarsinom	35
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	9
Küçük Hücreli Karsinom	4
Sarkomatoid Karsinom	1
Benign Lezyon	3

3.2. PET/BT Görüntüleme

Çalışmamızda yer alan hastalara anabilim dalımızda kullanılan Siemens Biograph True Point PET/BT cihazı ile PET/BT görüntüleme uygulanmıştır. Hastalar randevularına en az 6 saat olmak üzere aç olarak gelmişlerdir. Oral non-iyonik kontrast madde (Iomeprol 350/50 ml), 1 litre su içine konularak hastalara içirilmiştir. Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce laboratuvara gönderilen kan örneklerinden ve

parmak kanından glukometre (plusMED glukometre ve kan glukoz test stripi-soy metal elektrot strip) ile tüm hastaların kan glikoz düzeyleri saptanmıştır. Enjeksiyon öncesinde hastaların sakin ve rahat olacakları odalara alınarak dinlenmeleri sağlanmıştır. Gerekli görülen durumlarda rahatlamalarını sağlamak amacıyla hastalara 0,5 mg Xanax (Alprazolam) verilmiştir. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 0,15–0,20 mCi/kg F¹⁸-FDG intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyon sonrası radyofarmasötik biyodağılımının ideal bir şekilde tamamlanması için hastalar hareket etmemeleri ve konuşmamaları açısından uyarılmıştır. 45-60 dakikalık bir bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET/BT yatağına yatırılmıştır. Önce kılavuz topogram görüntüleri, ardından genelde verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin (gerekli bazı olgularda tüm vücudun) kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri elde edilmiştir. Görüntüleme her bir yatak pozisyonu 3 dakika (dk) olacak şekilde ortalama 7-8 pozisyonda, toplam yaklaşık 20-25 dk'da tamamlanmıştır. Gerekli görüldüğünde bazı lezyonların malign karakterini teyit amacı ile bölgesel geç görüntüleme yapılmıştır. Ancak tüm değerlendirmelerde sadece standart görüntüleme SUVmax ölçümleri esas alınmıştır.

3.4. Değerlendirme

Çalışma retrospektif olarak hasta tabanında değerlendirilmiştir. Çalışmada akciğerde primer lezyon bulguları veya akciğerde malignite kuşkusu yaratan lezyon bulguları saptanan hastaların tanı ve takibinde PET/BT incelemenin diagnostik değerinin araştırılması amaçlanmış olup yöntem aşağıda belirtilen açılardan değerlendirilmiştir:

- Primer akciğer lezyonu saptanan hastalarda tanı - evreleme amaçlı uygulanan PET/BT ve toraks BT incelemelerinin karşılaştırılması, soliter pulmoner nodül¹ tanılı hastalarda PET/BT'nin hasta değerlendirmesine katkısı
- Hasta takibinde PET/BT incelemenin katkıları

¹ Soliter pulmoner nodül, radyolojik olarak intraparakimal yerleşimli, tek, çapı 3 cm'den küçük, beraberinde lenfadenopati yada atelektazi eşlik etmeyen pulmoner lezyon olarak tanımlanmıştır (Tan ve ark., 2003). Akciğer kanserlerinin % 40-60 oranında bir bulgusu olabileceğinden son derece önem taşımaktadır (Erasmus ve ark., 2000).

- Lökorejyonel lenf nodu ve uzak metastaz varlığı ile primer malign akciğer lezyonu SUVmaks değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi
- Primer malign akciğer lezyon boyutları ile SUVmaks değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi
- Lökorejyonel metastatik lenfadenopati saptanan hastalarda primer akciğer lezyonu ve lenf nodu SUVmaks değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması

Tanı – evreleme amaçlı yakın zamanlı (± 1 ay) toraks BT ve PET/BT incelemesi uygulanan malign / malignite şüpheli primer akciğer lezyonu olan hastalarda bu iki tetkik sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki tetkik sonuçlarında belirtilen akciğer lezyonlarının tanısı, lökorejyonel lenf nodu ya da uzak metastaz varlığına göre hastalığın evrelemesine PET/BT'nin katkısı incelenmiştir. Ayrıca soliter pulmoner nodül tanısı ile başvuran hastaların PET/BT yönteminin sonuçları incelenerek tanı ve metastaz araştırılmasındaki değeri incelenmiştir.

Histopatolojik olarak primer malign akciğer lezyonu tanısı alan ve takip edilebilen hastalarda, tekrarlanan tetkikler neticesinde hastaların son durumları incelenmiştir. Buna göre tanı anında PET/BT ile saptanan hastalığın yaygınlığı ile takipler sonucundaki hastaların durumları arasında ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca takipler sırasında yakın zamanlı toraks BT ve PET/BT incelemesi olan hastalarda PET/BT'nin etkinliği de araştırılmıştır.

Tüm hastalar PET/BT bulguları eşliğinde primer akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz varlığına göre sınıflandırılmış olup hastalar üç gruba ayrılmıştır;

1. Primer akciğer lezyonu, metastaz bulgusu yok
2. Primer akciğer lezyonu + lökorejyonel lenf nodu metastazı
3. Primer akciğer lezyonu + uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenfadenopati

Gruplar içerisindeki metabolik aktivite değerlendirmelerinde primer akciğer lezyonu ile en yüksek SUVmaks gösteren metastatik odağın SUVmaks değerleri esas

alınmıştır. Ayrıca her grup kendi içerisinde histopatolojik tiplere göre sınıflandırılmıştır. Tespit edilen lezyonlar, SUVmaks değerleri ile birlikte tüm hasta grupları için karşılaştırılmıştır.

Tüm hastaların lezyonları nodüler lezyon (1-3 cm) ve akciğer kitlesi² olarak iki grup halinde incelenerek her lezyon için SUVmaks değerleri kaydedilmiştir. Alt gruplarda da primer akciğer lezyonları histopatolojik tiplerine göre ayrılarak SUVmaks değerleri karşılaştırılmıştır.

Ayrıca primer malign akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı olan hastalarda primer tümör ile lenf nodlarının SUVmaks değerleri arasında ilişki varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla tümör/lenf nodu SUVmaks ve lenf nodu/tümör SUVmaks oranlarına bakılmış ve sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalar eşliğinde değerlendirilmiştir.

İstatiksel değerlendirmede gruplarda veri dağılımı homojen olmadığı için non-parametrik testler seçilmiştir. Karşılaştırmalar Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann – Whitney U testi ile yapılmıştır. Bulunan $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hastaların tamamında primer akciğer lezyonunun histopatolojik sonuçları mevcut olmakla birlikte lenf nodu ve uzak metastazlara genel olarak biyopsi uygulanamamıştır, bu nedenle duyarlılık - özgüllük açısından istatiksel değerler elde edilememiştir. Ancak hastaların bir kısmında (%62) PET/BT ve diğer görüntüleme yöntemleri (BT, MRG vb.) takipleri ile prognostik veri sağlanabilmiştir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistik yazılımı olarak SPSS 22.0 sürümü kullanılmıştır.

² Akciğer lezyonu 3 cm'den büyük boyutlarda ise akciğer kitlesi olarak tanımlanmıştır (Tan ve ark., 2003).

4. BULGULAR

4.1. PET/BT ve Toraks BT Karşılaştırması

4.1.1. Toraks BT ve PET/BT İncelemelere Göre Hastaların Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın 60'ında tanı – evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemeleri ile yakın zamanlı toraks BT'leri elde edilmiştir. Toraks BT çalışmalarında hastaların 25'inde malign görünümlü primer akciğer lezyonu, 22'inde primer malign görünümlü akciğer lezyonu ile beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları, dördünde primer malign görünümlü akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları, sekizinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu, birinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu beraberinde kontralateral hemitoraksta plevral metastaz kuşkusu izlenmiştir.

PET/BT incelemelerde ise bu hastaların 17'sinde malignensi ile uyumlu primer akciğer lezyonu, birinde malign/benign hastalık ayrımı yapılamayan primer akciğer lezyonu, 17'sinde primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları, 25'inde primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. PET/BT ve Toraks BT uygulanmış olan 60 hastada veri dağılımı

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	63	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	38	Hayatta
2	69	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
3	39	E	Şüpheli	-	-	Şüpheli	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
4	65	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
5	55	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	5	Hayatta
6	63	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
7	70	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
8	75	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
9	57	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	27	Hayatta
10	60	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	9	Oca.13
11	53	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
12	78	E	+	-	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Şub.13
13	49	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	26	Hayatta
14	68	E	+	-	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	24	Hayatta
15	63	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	21	Hayatta
16	51	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Hayatta
17	64	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
18	56	E	+	-	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	3	May.12
19	59	E	+	-	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
20	62	E	+	-	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	20	Ara.11
21	63	E	+	+	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Eyl.10
22	73	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
23	46	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Hayatta
24	67	E	+	+	+	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
25	60	E	+	-	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	5	Eki.11
26	73	E	+	+	+	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	2	Eksitus
27	32	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	21	Hayatta
28	63	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	45	Hayatta
29	48	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	49	Hayatta
30	64	K	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
31	75	E	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	42	Hayatta
32	58	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
33	67	E	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
34	66	E	Şüpheli	-	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	29	Hayatta
35	43	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	-	-	-
36	47	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	9	Şub.12
37	73	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	36	Hayatta
38	76	K	+	-	-	+	+	-	Adeno Ca	-	-	-
39	73	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	8	Eksitus
40	46	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	12	Eksitus
41	58	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	9	Eyl.12
42	66	E	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	15	Eksitus
43	67	E	Şüpheli	-	Şüpheli	+	-	+	Adeno Ca	Progresyon	1	Eksitus
44	70	K	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	13	Eksitus
45	61	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	32	May.12
46	55	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	10	Eki.11
47	57	E	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	8	Oca.12
48	57	K	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	20	Haz.11
49	68	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	-	-	-
50	74	E	+	+	+	+	+	+	Adeno Ca	-	-	-
51	78	K	+	-	+	+	-	+	Adeno Ca	-	-	-
52	65	E	+	-	-	+	+	-	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
53	64	E	+	-	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	1	Eksitus
54	82	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
55	73	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	5	Eksitus
56	82	E	+	-	-	+	-	-	Küçük Hücreli Ca	Tam Yanıt	11	Kas.11
57	41	E	+	+	-	+	+	-	Küçük Hücreli Ca	Parsiyel Yanıt	15	Tem.12
58	55	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Ca	-	-	-
59	58	E	+	-	-	+	-	-	Sarkomatoid Ca	-	-	-
60	70	E	+	-	-	+	+	-	Benign	Benign	-	-

*: Patoloji sonucu reaktif lenf nodu, “: MRG ile metastaz bulgusu yok, ^: PET/BT’de daha fazla sayıda uzak metastaz

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son Durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.1.1.1. Malign/Benign Lezyon Ayrımında BT ve PET/BT Bulguları

Dokuz hastanın toraks BT incelemesinde malign/benign lezyon ayrımı net yapılamayan akciğer lezyonu saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların birinde kontralateral hemitoraksta metastaz açısından kuşkulu plevral lezyon olduğu belirtilmiştir.

PET/BT inceleme sonuçlarına bakıldığında; hastaların birinde toraks BT incelemesinde olduğu gibi akciğer lezyonunun malign/benign (granülamatöz hastalık) hastalık ayrımı net yapılamamış olup malignensi açısından kuşkulu olarak değerlendirilmiştir; ancak histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak sonuçlanmıştır.

Toraks BT’de malignensi şüpheli primer akciğer lezyonu izlenen diğer bir hastada PET/BT yöntemi ile akciğer lezyonunun malign karakterde olduğu ve bu bulguya ek olarak lökorejyonel lenf nodu metastazı saptanmıştır; histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı almıştır. Bu hastaya tedavi olarak kemo/radyoterapi uygulanmış ancak takiplerinde progresyon (nüks) izlenmiştir.

Malignensi açısından şüpheli akciğer lezyonu ve plevral metastaz kuşkusu olan hastanın PET/BT incelemesinde, pulmoner ve plevral lezyonu malignensi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Uygulanan biyopsi adenokarsinom olarak sonuçlanmıştır, takiplerinde hastada progresyon izlenmiş ve eksitus olmuştur.

Toraks BT incelemesinde malignensi şüphesi taşıyan akciğer lezyonu olan diğer altı hastanın PET/BT incelemesinde bu lezyonların malign karakterde olduğu tespit edilmiştir ve histopatolojik olarak malignensi doğrulanmıştır; dört hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır ve takiplerinde tedaviye tam yanıt izlenmiştir. Bir hastaya ise kemo/radyoterapi uygulanmıştır, ancak bu hasta takip edilememiştir. Bir hastaya ise tedavi uygulanamamış olup takiplerinde progresyon izlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Malign/Benign lezyon ayrımında BT ve PET/BT bulguları

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	39	E	Şüpheli	-	-	Şüpheli	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
2	65	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
3	75	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
4	32	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	21	Hayatta
5	63	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	45	Hayatta
6	48	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	49	Hayatta
7	58	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
8	66	E	Şüpheli	-	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	29	Hayatta
9	67	E	Şüpheli	-	Şüpheli	+	-	+	Adeno Ca	Progresyon	1	Eksitus

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son Durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar

4.1.1.2. İzole Primer Malign Lezyon Tanısında Bulgular

Toraks BT ile 11 hastada sadece malign görünümlü akciğer lezyonu saptanmış olup PET/BT incelemelerinde benzer bulgular, sadece malignensi ile uyumlu primer akciğer lezyonu izlenmiştir. Histopatolojik örnekleme ile bu hastaların tamamında malignensi doğrulanmıştır. Bu hastaların üçüne cerrahi tedavi, ikisine cerrahi ile beraber kemo/radyoterapi ve üçüne kemo/radyoterapi uygulanmıştır. Takiplerde altı hastada tedaviye tam yanıt, bir hastada ise progresyon izlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. İzole primer malign lezyon tanısında bulgular

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	63	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	38	Hayatta
2	69	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
3	55	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	5	Hayatta
4	63	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
5	70	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
6	57	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	27	Hayatta
7	64	K	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
8	75	E	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	42	Hayatta
9	67	E	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
10	82	E	+	-	-	+	-	-	Küçük Hücreli Ca	Tam Yanıt	11	Kas.11
11	58	E	+	-	-	+	-	-	Sarkomatoid Ca	-	-	-

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son Durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.1.1.3. Primer Malign Lezyon Varlığında Lökorejyonel Lenfadenopati Bulguları

Toraks BT ile sadece primer malign görünümlü akciğer lezyonu saptanan dört hastanın PET/BT incelemesi bulgularında ek olarak lökorejyonel lenf nodu metastazı izlenmiştir. Ancak bu hastaların birinde cerrahi tedavi uygulanmış olup lenf nodlarının histopatolojik sonucu reaktif olarak değerlendirilmiştir. Diğer üç hastaya uygulanan biyopsiler histopatolojik tanısı malignensi olarak sonuçlanmıştır.

Kemo/radyoterapi uygulanan bir hastanın takiplerinde tedaviye tam yanıt izlenmiştir. Diğer bir hastaya ise kemo/radyoterapi tedavisi verilmiş ancak progresyon izlenmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Primer malign lezyon varlığında lökorejyonel lenfadenopati bulguları

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	78	E	+	-	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Şub.13
2	68	E	+	-	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	24	Hayatta
3	76	K	+	-	-	+	+	-	Adeno Ca	-	-	-
4	65	E	+	-	-	+	+	-	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-

*: Patoloji sonucu reaktif lenf nodu

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.1.1.4. Torasik Yayılmada BT ve PET/BT Uyumlu Bulgular

Toraks BT’de 11 hastada malign görünümlü primer akciğer lezyonu ve lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları izlenmiş olup PET/BT bulguları benzer şekildedir. Bu hastaların tümünde histopatoloji sonuçları malignensi olarak yorumlanmıştır.

Hastalara kemo/radyoterapi uygulanmış olup takiplerinde sekiz hastada progresyon (üç eksitus), bir hastada parsiyel tedavi yanıtı ve bir hastada tedaviye tam yanıt izlenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Torasik yayılımında BT ve PET/BT uyumlu bulgular

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	60	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	9	Oca.13
2	53	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
3	49	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	26	Hayatta
4	63	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	21	Hayatta
5	51	E	+	+	-	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Hayatta
6	43	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	-	-	-
7	47	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	9	Şub.12
8	73	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	36	Hayatta
9	73	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	8	Eksitus
10	46	E	+	+	-	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	12	Eksitus
11	41	E	+	+	-	+	+	-	Küçük Hücreli Ca	Parsiyel Yanıt	15	Tem.12

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.1.1.5. Uzak Metastaz Varlığında BT ve PET/BT Bulguları

Toraks BT incelemesinde malign görünümlü primer akciğer lezyonu saptanan dokuz hastanın PET/BT bulgularında ek olarak uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları saptanmıştır. Hastaların tümünün akciğer lezyonlarının histopatolojik tanıları malignensi olarak raporlanmıştır. Hastalara kemo/radyoterapi uygulanmıştır ancak hepsinde progresyon (dört eksitus) izlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Toraks BT’de izlenen malign akciğer lezyonuna PET/BT’de ek olarak uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati saptanan hastalar

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	56	E	+	-	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	3	May.12
2	59	E	+	-	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
3	62	E	+	-	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	20	Ara.11
4	60	E	+	-	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	5	Eki.11
5	66	E	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	15	Eksitus
6	70	K	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	13	Eksitus
7	57	E	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	8	Oca.12
8	57	K	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	20	Haz.11
9	64	E	+	-	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	1	Eksitus

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

Toraks BT’de primer malign görünümlü pulmoner lezyon ve beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı izlenen 11 hastanın PET/BT incelemesi bulgularında ek olarak uzak metastaz izlenmiştir. Bu hastaların birinin toraks BT incelemesinde metastaz olarak değerlendirilen lenf nodları PET/BT’de reaktif olarak izlenmiştir, uygulanan biyopsi sonucu da reaktif olarak yorumlanmıştır.

Ancak diğer bir hastada PET/BT’de metastaz lehine değerlendirilen sürrenal lezyon, MRG’de malign olarak değerlendirilmemiştir.

Takiplerde, kemo/radyoterapi uygulanan hastaların altısında progresyon (bir eksitus) izlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Toraks BT’de malign akciğer lezyonu ve lenfadenopati izlenen, PET/BT’de ek olarak uzak metastaz saptanan hastalar

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	64	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
2	63	E	+	+	-	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Eyl.10
3	73	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
4	46	E	+	+	-	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Hayatta
5	58	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	9	Eyl.12
6	61	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	32	May.12
7	55	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	10	Eki.11
8	68	E	+	+	-	+	+	+	Adeno Ca	-	-	-
9	82	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
10	73	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	5	Eksitus
11	55	E	+	+	-	+	+	+	Küçük Hücreli Ca	-	-	-

*: Patoloji sonucu reaktif lenf nodu, “: MRG ile metastaz bulgusu yok

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

Toraks BT’de malign görünümlü primer akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı izlenen dört hastanın ikisinde PET/BT daha fazla sayıda uzak metastaz ile uyumlu lezyon saptanmıştır. Tedavi olarak kemo/radyoterapi uygulanan bu hastalardan takip edilebilen birinde progresyon (eksitus) gelişmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Toraks BT ve PET/BT’de uzak metastaz saptanan hastalar

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	67	E	+	+	+	+	+	+ [^]	Epidermoid Ca	-	-	-
2	73	E	+	+	+	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	2	Eksitus
3	74	E	+	+	+	+	+	+ [^]	Adeno Ca	-	-	-
4	78	K	+	-	+	+	-	+	Adeno Ca	-	-	-

[^]: PET/BT’de daha fazla sayıda uzak metastaz

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar

4.1.1.6. BT ve PET/BT Uyumlu Yanlış Pozitif Bulgular

Toraks BT incelemesinde malign görünümlü akciğer lezyonu izlenen bir hastanın PET/BT bulgularında malignensi ile uyumlu hipermetabolik akciğer lezyonuna ek olarak lökorejyonel lenf nodu metastazı lehine metabolik aktivite artışı saptanmıştır. Ancak pulmoner lezyonun histopatolojik örneklemede benign granülomatöz hastalık (antrakozis) tespit edilmiştir.

4.2. Sadece PET/BT İncelemesi Mevcut Olan Hastalar

Toraks BT incelemesi mevcut olmayan 40 hastanın PET/BT bulgularında;

Dokuz hastada sadece primer malign akciğer lezyonu saptanmıştır ve histopatolojik olarak teyit edilmiştir; takip edilebilen üç hastanın ikisinde tedaviye tam yanıt, birinde ise stabil hastalık izlenmiştir.

On üç hastada primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lökorejyonel lenfadenopati izlenmiştir; histopatolojik örnekleme ile bu hastaların 12’inde malignensi, birinde ise benign enflamatuvar değişiklikler ve reaktif lenf nodu olarak saptanmıştır. Takiplerde üç hastada tedaviye tam yanıt, iki hastada progresif hastalık ve bir hastada parsiyel tedavi yanıtı izlenmiştir.

On sekiz hastada primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenfadenopati saptanmıştır; hastaların 17’sinde histopatolojik değerlendirme ile malignensi doğrulanmıştır. Diğer bir hastada ise biyopsi sonucunda

tüberküloz tespit edilmiştir. Takip edilebilen hastaların dokuzunda progresyon, birinde ise parsiyel tedavi yanıtı izlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Sadece PET/BT incelemesi olan hastalar

HASTA	YAŞ	CİNS	PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	65	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	35	Hayatta
2	37	K	+	-	-	Epidermoid Ca	Stabil	9	Şub.11
3	45	E	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
4	69	E	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
5	69	E	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
6	53	E	+	-	-	Epidermoid Ca	-	-	-
7	65	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	18	Hayatta
8	71	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Oca.11
9	75	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	10	Eyl.11
10	41	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	30	Hayatta
11	58	E	+	+	-	Epidermoid Ca	-	-	-
12	62	E	+	+	-	Epidermoid Ca	-	-	-
13	61	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	13	Hayatta
14	54	E	+	+	-	Epidermoid Ca	-	-	-
15	64	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	10	Eyl.12
16	70	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Tem.12
17	70	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	14	Kas.12
18	56	E	+	-	+	Epidermoid Ca	-	-	-
19	69	E	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
20	50	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Mar.12
21	60	E	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
22	54	E	+	+	+	Epidermoid Ca	-	-	-
23	53	E	+	-	-	Adeno Ca	-	-	-
24	41	K	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	22	Hayatta
25	82	K	+	+	-	Adeno Ca	Parsiyel Yanıt	7	Tem.12
26	79	E	+	+	-	Adeno Ca	-	-	-
27	41	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	26	Ağu.12
28	47	K	+	-	+	Adeno Ca	Progresyon	19	Hayatta
29	61	E	+	+	+	Adeno Ca	-	-	-
30	56	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	3	Ara.11
31	54	E	+	-	+	Adeno Ca	Parsiyel Yanıt	29	Oca.13
32	70	E	+	+	+	Adeno Ca	-	-	-
33	72	E	+	-	-	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
34	55	E	+	+	-	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
35	58	E	+	+	-	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
36	63	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	29	Hayatta
37	73	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	-	-	-
38	50	K	+	+	+	Küçük Hücreli Ca	Progresyon	11	Tem.12
39	68	E	+	+	-	Benign	Benign	-	-
40	41	K	+	+	+	Benign	Benign	-	-

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.3. Soliter Pulmoner Nodül Değerlendirmesinde PET/BT’nin Katkısı

Soliter pulmoner nodül tanısıyla başvuran 20 hastanın 13’ünün yakın zamanlı toraks BT incelemesi elde edilmiştir. Toraks BT’de beş hastada malign/benign lezyon ayrımı yapılamayan SPN, bir hastada malign/benign lezyon ayrımı yapılamayan SPN ile

birlikte plevral metastaz şüphesi ve yedi hastada malign görünümlü SPN bulguları izlenmiştir.

PET/BT incelemede ise bu hastaların altısında sadece malignensi ile uyumlu SPN, dördünde malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ile beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı, üçünde ise malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenfadenopati bulguları saptanmıştır.

Histopatolojik incelemelerde hastaların 12'sinde PET/BT'lerinde öngörülen malignensi histopatolojik olarak teyit edilmiştir. Ancak toraks BT'de sadece malign görünümlü SPN; PET/BT incelemede ise malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ile beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları izlenen hastanın histopatolojik örneklemesi benign granülamatöz hastalık olarak raporlanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Soliter pulmoner nodülü olan hastalarda Toraks BT ve PET/BT karşılaştırması

HASTA	YAŞ	CİNS	Toraks BT			PET/BT			HİSTOPATOLOJİ
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	
1	63	E	+	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca
2	65	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Epidermoid Ca
3	59	E	+	-	-	+	+	+	Epidermoid Ca
4	32	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca
5	63	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca
6	75	E	+	-	-	+	-	-	Adeno Ca
7	58	E	Şüpheli	-	-	+	-	-	Adeno Ca
8	66	E	Şüpheli	-	-	+	+	-	Adeno Ca
9	76	K	+	-	-	+	+	-	Adeno Ca
10	66	E	+	-	-	+	+	+	Adeno Ca
11	67	E	Şüpheli	-	Şüpheli	+	-	+	Adeno Ca
12	65	E	+	-	-	+	+	-	Küçük Hücreli Dışı Ca
13	70	E	+	-	-	+	+	-	Benign

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

Toraks BT'si mevcut olmayan SPN tanılı yedi hastanın PET/BT sonuçlarında; bir hastada sadece malignensi ile uyumlu nodüler lezyon, iki hastada malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ve beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı, dört hastada ise malignensi ile uyumlu nodüler lezyon ve uzak metastaz bulguları saptanmıştır. Bu hastalardan PET/BT'de malign nodüler lezyon ve lökorejyonel lenf nodu metastaz bulguları izlenen hastaların birinin cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirmesi, benign enflamatuvar değişiklikler ve reaktif lenf nodu olarak yorumlanmıştır. Diğer altı hastada ise histopatolojik olarak malignensi saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Sadece PET/BT incelemesi olan soliter pulmoner nodül tanısı ile gelen hastalarda bulgular

HASTA	YAŞ	CİNS	PET/BT			HİSTOPATOLOJİ
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz	
1	65	E	+	-	-	Epidermoid Ca
2	79	E	+	+	-	Adeno Ca
3	47	K	+	-	+	Adeno Ca
4	61	E	+	+	+	Adeno Ca
5	63	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca
6	73	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca
7	68	E	+	+	-	Benign

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

4.4. Hasta Takibinde PET/BT İncelemenin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 100 hastanın 62'si histopatolojik olarak primer akciğer malignensisi tanısı aldıktan sonra takip edilebilmiştir. Ortalama takip süresi 17±11 aydır (1-49 ay).

Takip edilebilen 62 hastanın 26'sı Ekim 2013 tarihi itibarıyla hayatta olup 10 hasta takip altındayken eksitus olmuştur. Kalan 26 hasta bir süre sonra takiplerine gelmemiş olup durumları hakkında bilgi elde edilememiştir, bu gruptaki hastaların ortalama takip süreleri 13±7 aydır. Eksitus letalis olan hastalarda tanı anından itibaren ortalama yaşam süresi 7±5 aydır (1-15 ay). Eksitus olan bu hastaların tanı anında uygulanan PET/BT incelemelerinde; üç hastada primer malign akciğer lezyonu beraberinde lökorejyonel lenf nodu metastazı; yedi hastada ise primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik lenfadenopati bulguları izlenmiştir. Histopatolojik tanılarına göre dağılımları ise beş adenokarsinom, üç epidermoid karsinom ve iki küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanseri şeklindedir.

Çalışmamızda PET/BT inceleme ile tanı anında metastaz bulgusu olmaksızın sadece primer malign akciğer lezyonu saptanan hastaların takibinde eksitus letalis olmamıştır.

Tedaviye tam yanıt izlenen 18 hastanın 16'sı takiplerinde hala hayatta olup diğer iki hasta ortalama 10,5 ay (10-11 ay) takip edilebilmiştir. Bu hastaların tanıları ile yakın zamanlı ilk PET/BT inceleme bulgularında; 13'ünde metastaz olmaksızın sadece

primer malign akciğer lezyonu, beşinde ise primer malign akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel metastatik lenfadenopati saptanmıştır. Lökorejyonel lenf nodu metastazı saptanan hastaların birinin cerrahi sonrası lenf nodu biyopsisi reaktif lenf nodu olarak sonuçlanmıştır. Histopatolojik tanılara göre hastaların dağılımları 11 epidermoid karsinom, altı adenokarsinom ve bir küçük hücreli akciğer kanseri olarak izlenmiştir (Tablo 25).

Tablo 25. Takip edilebilen hastaların PET/BT’de tanı anındaki ve son durumları

HASTA	YAŞ	CİNS	PET/BT			HİSTOPATOLOJİ	Hasta Takip		
			Pr. AC Malign Lezyon	LAP	Uzak Metastaz		Son PET/BT Sonucu	Süre (Ay)	Son Durum
1	63	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	38	Hayatta
2	65	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
3	55	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	5	Hayatta
4	65	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	35	Hayatta
5	37	K	+	-	-	Epidermoid Ca	Stabil	9	Şub.11
6	63	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
7	57	E	+	-	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	27	Hayatta
8	65	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	18	Hayatta
9	71	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Oca.11
10	60	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	9	Oca.13
11	53	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
12	75	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	10	Eyl.11
13	78	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Şub.13
14	41	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	30	Hayatta
15	49	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	26	Hayatta
16	68	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Tam Yanıt	24	Hayatta
17	61	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	13	Hayatta
18	63	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	21	Hayatta
19	51	E	+	+	-	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Hayatta
20	56	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	3	May.12
21	59	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	11	Eksitus
22	62	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	20	Ara.11
23	63	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Eyl.10
24	64	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	10	Eyl.12
25	70	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Tem.12
26	70	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	14	Kas.12
27	46	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	8	Hayatta
28	50	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	15	Mar.12
29	60	E	+	-	+	Epidermoid Ca	Progresyon	5	Eki.11
30	73	E	+	+	+	Epidermoid Ca	Progresyon	2	Eksitus
31	32	E	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	21	Hayatta
32	63	E	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	45	Hayatta
33	48	E	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	49	Hayatta
34	64	K	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	13	Hayatta
35	75	E	+	-	-	Adeno Ca	Progresyon	42	Hayatta
36	58	E	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
37	67	E	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	12	Hayatta
38	41	K	+	-	-	Adeno Ca	Tam Yanıt	22	Hayatta
39	66	E	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	29	Hayatta
40	82	K	+	+	-	Adeno Ca	Parsiyel Yanıt	7	Tem.12
41	47	E	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	9	Şub.12
42	73	E	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	36	Hayatta
43	73	E	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	8	Eksitus
44	46	E	+	+	-	Adeno Ca	Progresyon	12	Eksitus
45	41	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	26	Ağu.12
46	47	K	+	-	+	Adeno Ca	Progresyon	19	Hayatta
47	58	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	9	Eyl.12
48	66	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	15	Eksitus
49	67	E	+	-	+	Adeno Ca	Progresyon	1	Eksitus
50	70	K	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	13	Eksitus
51	56	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	3	Ara.11
52	61	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	32	May.12
53	55	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	10	Eki.11
54	54	E	+	-	+	Adeno Ca	Parsiyel Yanıt	29	Oca.13
55	57	E	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	8	Oca.12
56	57	K	+	+	+	Adeno Ca	Progresyon	20	Haz.11
57	63	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	29	Hayatta
58	64	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	1	Eksitus
59	73	E	+	+	+	Küçük Hücreli Dışı Ca	Progresyon	5	Eksitus
60	82	E	+	-	-	Küçük Hücreli Ca	Tam Yanıt	11	Kas.11
61	41	E	+	+	-	Küçük Hücreli Ca	Parsiyel Yanıt	15	Tem.12
62	50	K	+	+	+	Küçük Hücreli Ca	Progresyon	11	Tem.12

*: Patoloji sonucu reaktif lenf nodu

Ca: Karsinom, **LAP:** Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **AC:** Akciğer, **PET/BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

‘Son durum’ sütununda **Hayatta:** Ekim 2013 tarihi itibarıyla yaşamakta olan hastalar, **Eksitus:** Takip sürecinde vefat eden hastalar, **Tarih verilen hastalar:** Tanıdan itibaren o tarihe kadar takip edilebilmiştir.

4.5. Metastaz ve SUVmaks İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın tanı – evreleme amaçlı uygulanmış olan PET/BT incelemesinde akciğer lezyonlarının SUVmaks değerleri ve boyut aralıkları tespit edilmiştir. PET/BT inceleme bulgularında lökorejyonel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığına göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır:

1. Primer akciğer lezyonu, metastaz bulgusu yok
2. Primer akciğer lezyonu + lökorejyonel lenf nodu metastazı
3. Primer akciğer lezyonu + uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı

PET/BT bulgularına göre 27 hastada metastaz bulgusu olmaksızın sadece primer malign akciğer lezyonu, 30 hastada primer malign akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı, 43 hastada ise primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları izlenmiştir.

Hastaların histopatolojik değerlendirme sonuçlarında; PET/BT incelemesinde primer malign akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı bulguları izlenen hastaların ikisinde benign enflamatuvar/reaktif nedenler saptanmıştır; bir hastada enflamatuvar reaksiyon, diğer hastada ise granülomatöz enflamasyon (antrakozis) tespit edilmiştir. Yine PET/BT’de primer akciğer lezyonu ile uzak metastaz - metastatik lenfadenopati izlenen hastanın özellikle iskelet sisteminde FDG tutulumu gösteren multipl odaklar saptanmıştır. Ancak hastanın uygulanan biyopsileri sonrası histopatolojik tanısı kazeifiye granülomatöz enfeksiyon (tüberküloz) olarak raporlanmıştır.

PET/BT’de primer malign akciğer lezyonu ile lenf nodu metastazı izlenen bir hastanın cerrahi sonrası histopatoloji sonucunda akciğer lezyonunun malign olduğu, ancak lenf nodlarının reaktif karakterde olduğu izlenmiştir. Ayrıca PET/BT bulgularında primer malign akciğer lezyonu, lenf nodu ve uzak metastaz izlenen hastanın abdomen MRG’de, PET/BT’de tanımlanan sürrenal metastaz alanında malignite lehine bulgu saptanmamıştır.

Histopatolojik sonuçlara göre bu üç hasta grubu tekrar düzenlendiğinde; 28 hastada metastaz olmaksızın primer malign akciğer lezyonu, 28 hastada primer malign akciğer lezyonu ve lökorejyonel lenf nodu metastazı, 41 hastada primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati bulguları olduğu görülmüştür.

Bu üç hasta grubu için (tablo 26) ve her hasta grubu içerisinde alt grup olarak histopatolojik tiplere göre (tablo 27, tablo 28 ve tablo 29) ortalama SUVmaks değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 26. Hasta gruplarına göre ortalama SUVmaks değerleri

Hasta Grupları	Hasta Sayısı	Lezyon SUVmaks Ortalama	Lökorejyonel LAP SUVmaks Ortalama	Uzak Metastaz SUVmaks Ortalama
Pr. Akciğer Lezyonu, Metastaz yok	28	14,74±7,48 (3,41-32,47)	-	-
Pr. Akciğer Lezyonu, Lökorejyonel LAP (+)	28	15,58±7,34 (5,31-36,36)	10,15±6,01 (2,53-26,96)	-
Pr. Akciğer Lezyonu, Uzak Metastaz (+)	41	16,25±8,08 (6,37-34,13)	10,18±6,46 (3,22-32,08)*	11,23±6,66 (2,93-30,640)

*: 31 hasta üzerinden

LAP: Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **SUV:** Standardize tutulum değeri

Lökorejyonel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığına göre oluşturulan hasta gruplarında primer malign akciğer lezyonu ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,708).

Sadece primer malign akciğer lezyonu olan gruptaki 28 hastada pulmoner malign tümörün ortalama SUVmaks değeri 14,74±7,48 (3,41-32,47) olarak bulunmuştur. Histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerlerinin epidermoid karsinomda (16 hasta) 15,55±7,51 (7,47-30,25); adenokarsinomda (dokuz hasta) 12,41±8,38 (3,41-32,47); küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (bir hasta) 21,13; sarkomatoid karsinomda (bir hasta) 16,59 ve küçük hücreli akciğer kanserinde (bir hasta) 14,62 olduğu izlenmiştir (Tablo 27).

Tablo 27. Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri

Histopatolojik Tip	Hasta Sayısı	Lezyon SUVmaks Ortalama
Epidermoid Karsinom	16	15,55±7,51 (7,47-30,25)
Adenokarsinom	9	12,41±8,38 (3,41-32,47)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	1	21,13
Küçük Hücreli Karsinom	1	14,62
Sarkomatoid Karsinom	1	16,59

LAP: Lenfadenopati, **SUV:** Standardize tutulum değeri

Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastalar grubunda, histopatolojik tipler için pulmoner lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,061).

Primer malign akciğer lezyonu ile lökorejyonel metastatik lenf nodu olan 28 hastanın malign akciğer lezyonu için ortalama SUVmaks değeri 15,58±7,34 (5,31-36,36) olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik tiplere için bakıldığında ortalama SUVmaks değerleri epidermoid karsinomda (15 hasta) 16,55±7,01 (10,78-36,36); adenokarsinomda (dokuz hasta) 13,75±9,35 (5,31-34,69), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (üç hasta) 18,56±3,67 (14,44-21,50) ve küçük hücreli akciğer kanserinde (bir hasta) 8,47 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastalarda en yüksek FDG tutulumu gösteren metastatik lökorejyonel lenf nodları için ortalama SUVmaks değeri 10,15±6,01 (2,53-26,96); ayrıca patolojik tiplere göre de ortalama SUVmaks'lar epidermoid karsinomda 11,41±7,01 (2,53-26,96); adenokarsinomda 7,77±3,40 (4,73-14,59), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde 12,55±6,41 (5,41-17,81) ve küçük hücreli akciğer kanserinde 5,44 olarak hesaplanmıştır. PET/BT incelemede FDG tutulumu gösteren akciğer lezyonu ve lenfadenopati bulguları olan, ancak histopatolojik tanıları benign olarak sonuçlanan iki hastanın ortalama SUVmaks değerleri pulmoner lezyonlarında 5,02±0,02 ve lenf nodlarında 5,80±2,72 (3,88-7,72) olarak bulunmuştur (Tablo 28).

Tablo 28. Primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lökorejyonel lenf nodları olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri

Histopatolojik Tip	Hasta Sayısı	Lezyon SUVmaks Ortalama	LAP SUVmaks Ortalama
Epidermoid Karsinom	15	16,55±7,01 (10,78-36,36)	11,41±7,01 (2,53-26,96)
Adenokarsinom	9	13,75±9,35 (5,31-34,69)	7,77±3,40 (4,73-14,59)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	3	18,56±3,67 (14,44-21,50)	12,55±6,41 (5,41-17,81)
Küçük Hücreli Karsinom	1	8,47	5,44

LAP: Lenfadenopati, **SUV:** Standardize tutulum değeri

Primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lökorejyonel lenf nodları olan hastalar grubunda, histopatolojik tipler için pulmoner lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,166).

Kırk bir hasta içeren primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopatisi olan hasta grubunda pulmoner tümörler için ortalama SUVmaks 16,25±8,08 (6,37-34,13) ve en fazla FDG tutulumu gösteren uzak metastazlar için ortalama SUVmaks 11,23±6,66 (2,93-30,64) olarak saptanmıştır. Bu grup içerisinde uzak metastaz ile lökorejyonel lenf nodu metastazı izlenen 31 hastada, metastatik lenf nodları için ortalama SUVmaks ise 10,18±6,46 (3,22-32,08) olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik tiplere göre malign akciğer lezyonlarında epidermoid karsinomda (17 hasta) 19,52±7,96 (7,67-34,13), adenokarsinomda (17 hasta) 14,73±8,29 (6,37-31,85), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (beş hastada) 10,44±2,72 (7,78-14,99) ve küçük hücreli akciğer kanserinde (iki hasta) 15,90±8,85 (9,64-22,16); uzak metastazlarda ise epidermoid karsinomda 13,21±8,87 (2,93-30,64), adenokarsinomda 9,20±4,15 (4,24-16,64), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde 11,64±5,03 (6,46-19,49) ve küçük hücreli akciğer kanserinde 10,61±0,83 (10,02-11,20) olarak hesaplanmıştır. PET/BT bulgularında akciğer FDG tutulumu gösteren akciğer lezyonu ve uzak metastaz bulguları izlenen ancak biyopsi değerlendirme sonuçlarında tüberküloz ile uyumlu kazeifiye granülomatöz enfeksiyon izlenen hastanın pulmoner lezyonunda SUVmaks

5,43 ve diğer viseral lezyonları içinde en yüksek SUVmaks 4,85 olarak izlenmiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati izlenen hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri

Histopatolojik Tip	Hasta Sayısı	Lezyon SUVmaks Ortalama	Uzak Metastaz SUVmaks Ortalama
Epidermoid Karsinom	17	19,52±7,96 (7,67-34,13)	13,21±8,87 (2,93-30,64)
Adenokarsinom	17	14,73±8,29 (6,37-31,85)	9,20±4,15 (4,24-16,64)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	5	10,44±2,72 (7,78-14,99)	11,64±5,03 (6,46-19,49)
Küçük Hücreli Karsinom	2	15,90±8,85 (9,64-22,16)	10,61±0,83 (10,02-11,20)

LAP: Lenfadenopati, **SUV:** Standardize tutulum değeri

Primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lökorejyonel metastatik lenfadenopatisi olan hastalar grubunda, histopatolojik tipler için pulmoner lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,437).

Özet olarak, uzak metastaz ve lökorejyonel lenf nodu metastazı varlığına göre oluşturulan üç hasta grubuna varyans analizi uygulandığında, ikili karşılaştırmalarda olduğu gibi gruplar arasında istatistiksel olarak malign akciğer lezyonlarının ortalama SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca gruplar içerisinde histopatolojik tiplere göre malign akciğer lezyonlarının ortalama SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında, sınıflandırılmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri dikkate alınmadığında üç hasta grubunda da epidermoid karsinomda daha yüksek ortalama SUVmaks değerleri izlenmesine rağmen istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.5.1. Metastaz ve Prognoz İlişkisi

Üç hasta grubunu içerisinde takip edilebilen 62 hastanın gruplara göre dağılımı ve akciğer lezyonları için ortalama SUVmaks değerleri şu şekildedir (Tablo 30):

-17 hasta, sadece primer malign pulmoner lezyonu, ortalama SUVmaks: $13,33 \pm 7,51$ (3,41-32,47)

-18 hasta, primer malign akciğer lezyonu ve lökorejyonel lenf nodu metastaz, ortalama SUVmaks: $15,03 \pm 6,91$ (5,42-34,69)

-27 hasta, primer malign akciğer lezyonu ile uzak metastaz ve/veya metastatik LAP, ortalama SUVmaks: $16,12 \pm 8,04$ (7,54-32,16)

Tablo 30. Hastalık seyrinin gruplara göre dağılımı

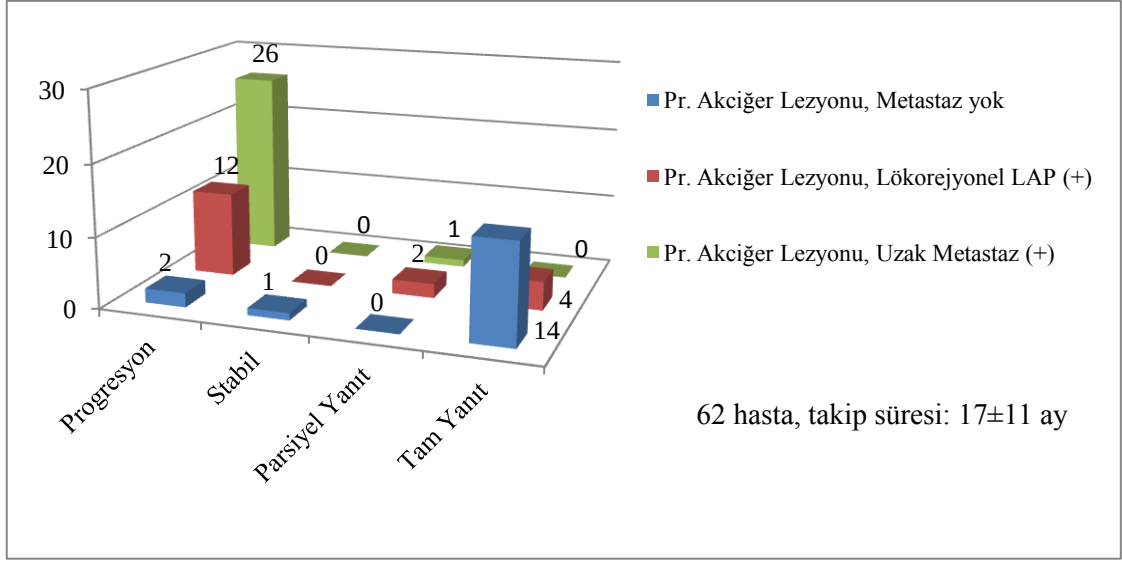
Hasta Grupları	Hasta Sayısı	Progresyon	Stabil	Parsiyel Yanıt	Tam Yanıt	Lezyon SUVmaks Ortalama
Pr. Akciğer Lezyonu, Metastaz yok	17	2	1	-	14	$13,33 \pm 7,51$ (3,41-2,47)
Pr. Akciğer Lezyonu, Lökorejyonel LAP (+)	18	12*	-	2	4	$15,03 \pm 6,91$ (5,42-4,69)
Pr. Akciğer Lezyonu, Uzak Metastaz (+)	27	26^	-	1	-	$16,12 \pm 8,04$ (7,54-2,16)

*:3 eksitus; ^:7 eksitus

LAP: Lenfadenopati, **Pr.:** Primer, **SUV:** Standardize tutulum değeri

‘Lezyon SUVmaks Ortalama’ sütunundaki değerler, tanı anında uygulanan ilk PET/BT çalışmalarındaki primer malign akciğer lezyonlarının SUVmaks’larından elde edilmiştir.

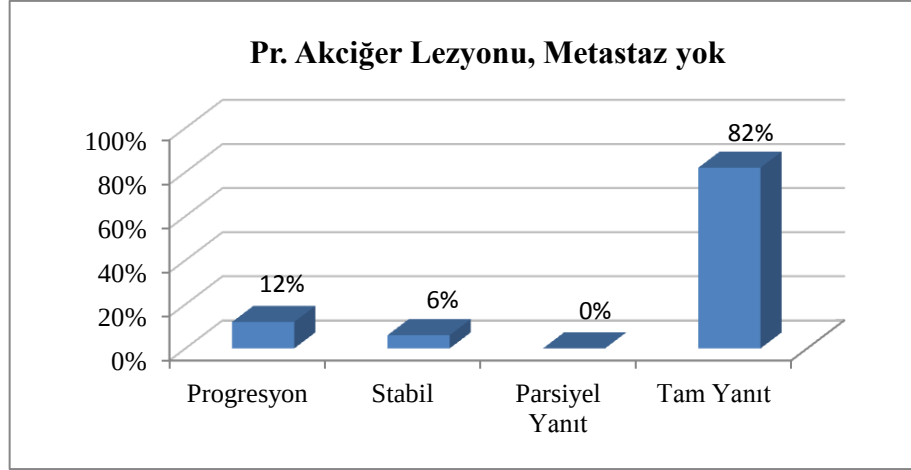
Hastalar ortalama olarak 17 ± 11 ay (1-49ay) takip edilebilmiştir. Bu süreçte hastalara uygun tedavi yöntemi uygulanarak klinik ve görüntüleme yöntemleriyle (PET/BT, BT, MRG vb.) takip edilmiştir. Ancak tanı anında sadece primer malign akciğer lezyonu olan bir hasta tedaviyi kabul etmemiştir. Hasta gruplarına göre takip sonuçları şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastalık seyrinde grafiksel dağılım

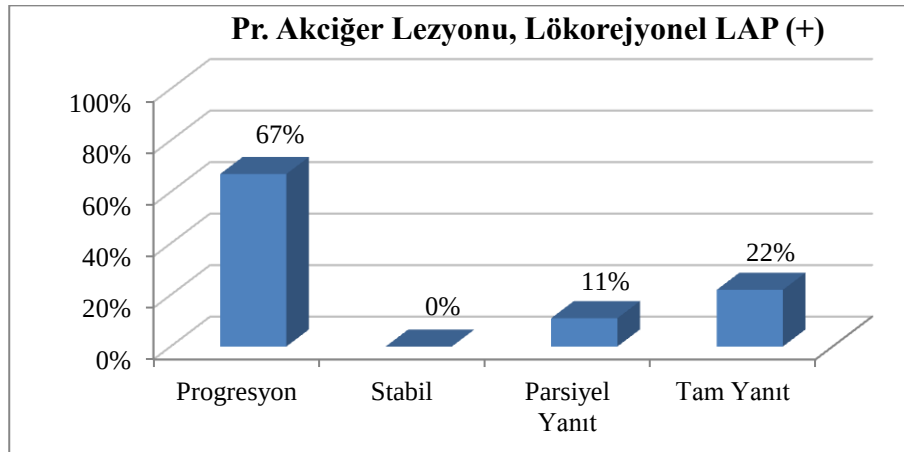
Pr.: Primer, **LAP:** Lenfadenopati

Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastaların 14'ünde (%82) tedaviye tam yanıt, ikisinde (%12) progresyon ve birinde (%6) ise stabil hastalık (Şekil 5); primer malign akciğer lezyonu ve metastatik lenfadenopatisi olan hastaların 12'sinde (%67) progresyon, dördünde (%22) tedaviye tam yanıt ve ikisinde (%11) parsiyel tedavi yanıtı (Şekil 6); primer malign akciğer lezyonu ile birlikte uzak metastaz ve/veya lenf nodu metastazı saptanan hastaların 26'sında (%96) progresyon ve birinde (%4) ise tedaviye parsiyel yanıt (Şekil 7) izlenmiştir. Ayrıca primer malign akciğer lezyonu ile lökorejyonel lenf nodu metastazı olan hasta grubunun takiplerinde progresyon izlenen hastaların üçünde; primer malign akciğer lezyonu ile uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopati olan hasta grubunun takiplerinde progresyon izlenen hastaların yedisinde eksitus letalis olmuştur.



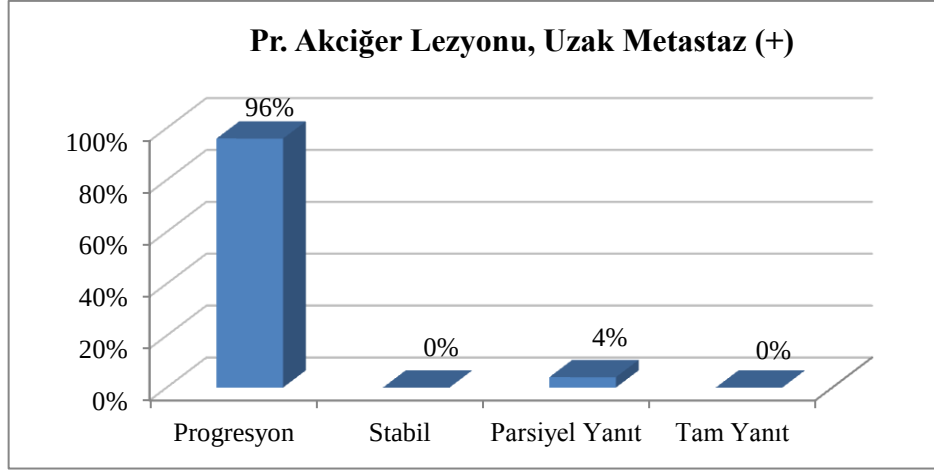
Şekil 5. Sadece primer malign akciğer lezyonu olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı

Pr.: Primer, **LAP:** Lenfadenopati



Şekil 6. Primer malign akciğer lezyonu + lökorejyonel lenf nodu metastazı olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı

Pr.: Primer, **LAP:** Lenfadenopati



Şekil 7. Primer malign akciğer lezyonu + uzak metastaz ve/veya metastatik lenfadenopatisi olan hastalarda hastalık seyrinin grafiksel dağılımı

Pr.: Primer

4.6. Boyut ve SUVmaks İlişkisi

Histopatolojik olarak malignensisi doğrulanan 97 hastanın akciğer lezyonları boyutlarına göre nodüler lezyon (lezyon boyutu 1-3 cm) ve akciğer kitlesi (lezyon boyutu >3 cm) olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Ancak bir hastanın lezyon boyutu net olarak belirlenemediği için bu gruplara dahil edilmemiştir. Sonuç olarak nodüler lezyon izlenen 20 hasta ve akciğer kitlesi olan 76 hasta mevcuttur. Bu iki gruptaki lezyonların (Tablo 31) ve her grup içerisinde histopatolojik tipler için (Tablo 32 ve Tablo 33) ortalama SUVmaks değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 31. Malign akciğer lezyonlarının boyutlarına göre ortalama SUVmaks değerleri

Boyut Aralığı	Hasta Sayısı	SUVmaks ortalaması
Pr. Akciğer Lezyonu 1-3 cm	20	9,17±3,18 (5,31-19,73)
Pr. Akciğer Lezyonu>3 cm	76	17,35±7,62 (3,41-36,36)

Pr.: Primer, **SUV:** Standardize tutulum değeri

Malign akciğer lezyon boyutlarına göre oluşturulan iki hasta grubunda, primer malign akciğer lezyonu ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel değerlendirmede ileri derecede farklılık saptanmıştır (Mann-Whitney U: 189,5 ; p: <0,0001).

Nodüler lezyon izlenen hastaların ortalama SUVmaks değeri $9,17 \pm 3,18$ (5,31-19,73) saptanmıştır. Histopatolojik türlere göre ortalama SUVmaks değerleri adenokarsinomda (13 hasta) $8,17 \pm 1,87$ (5,31-11,08), epidermoid karsinomda (dört hasta) $9,83 \pm 2,63$ (7,47-12,40) ve küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (üç hasta) $12,62 \pm 6,29$ (7,78-19,73) olarak bulunmuştur (Tablo 32).

Tablo 32. Malign akciğer nodüler lezyonu (1-3 cm) olan hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri

Histopatolojik Tip	Hasta Sayısı	SUVmaks ortalaması
Adenokarsinom	13	8,17 $\pm$ 1,87 (5,31-11,08)
Epidermoid Karsinom	4	9,83 $\pm$ 2,63 (7,47-12,40)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	3	12,62 $\pm$ 6,29 (7,78-19,73)

SUV: Standardize tutulum değeri

Malign akciğer nodüler lezyonu (1-3 cm) olan olan hasta grubunda, histopatolojik tipler için pulmoner lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,201).

Akciğer kitlesi saptananların ortalama SUVmaks değerinin $17,35 \pm 7,62$ (3,41-36,36) olduğu görülmüştür. Histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri epidermoid karsinomda (43 hasta) $18,07 \pm 7,43$ (7,57-36,36), adenokarsinomda (22 hasta) $17,25 \pm 8,94$ (3,41-34,69), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (altı hasta) $15,19 \pm 5,28$ (9,32-21,50), küçük hücreli akciğer kanserinde (dört hasta) $13,72 \pm 6,23$ (8,47-22,16) ve sarkomatoid karsinomda (bir hasta) 16,59 olarak saptanmıştır (Tablo 33).

Tablo 33. Malign akciğer kitlesi (>3 cm) izlenen hastalarda histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri

Histopatolojik Tip	Hasta Sayısı	SUVmaks ortalaması
Epidermoid Karsinom	43	18,07 ±7,43 (7,57-36,36)
Adenokarsinom	22	17,25 ±8,94 (3,41-34,69)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	6	15,19 ±5,28 (9,32-21,50)
Küçük Hücreli Karsinom	4	13,72 ±6,23 (8,47-22,16)
Sarkomatoid Karsinom	1	16,59

SUV: Standardize tutulum değeri

Malign akciğer kitlesi (>3 cm) olan hasta grubunda, histopatolojik tipler için pulmoner lezyon ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,757).

Özet olarak, primer malign akciğer lezyon boyutu 1-3 cm olan hastalar ile lezyon boyutu 3 cm'den büyük olan hastalar arasında ortalama lezyon SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede farklılık saptanmıştır. Ancak bu iki hasta grubu içerisinde histopatolojik tiplere göre yapılan karşılaştırmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri dikkate alınmadığında her iki hasta grubunda da epidermoid karsinomda daha yüksek ortalama SUVmaks değerleri izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

4.7. Lenf Nodu Metastazında Nodal Metabolik Aktivitenin Primer Tümör ile İlişkisi

Çalışmamızda primer malign akciğer lezyonu ile birlikte metastatik lökorejyonel lenf nodu saptanan 28 hastada izlenen artmış FDG tutulumu gösteren 129 lenf nodu istasyonu kaydedilmiştir. On iki lenf nodu istasyonundaki FDG tutulumlarının biyopsi ile benign karakterde olduğu görülmüştür. Toplam 117 metastatik metabolik aktivite artışı gösteren lenf nodu istasyonunun primer tümör SUVmaks'ı ile ilişkisini

incelemek için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks değerleri saptanmıştır (Tablo 34).

Tablo 34. 117 metastatik lökorejyonel lenf nodu istasyonu için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranları

Ortalama Tümör SUVmaks/Lenf Nodu SUVmaks:	2,82±1,86 (0,66-10,08)
Ortalama Lenf Nodu SUVmaks/Tümör SUVmaks:	0,50±0,27 (0,10-1,52)

SUV: Standardize tutulum değeri

Histopatolojik tiplere göre bakıldığında ise ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks oranları epidermoid karsinomda (52 istasyon) $2,90\pm1,68$ (0,89-7,80), adenokarsinomda (30 istasyon) $2,68\pm2,28$ (0,66-10,08), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde (31 istasyon) $2,91\pm1,82$ (1,00-6,85) ve küçük hücreli akciğer kanserinde (dört istasyon) $2,17\pm0,78$ (1,56-3,50); ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranları epidermoid karsinomda $0,47\pm0,25$ (0,13-1,12), adenokarsinomda $0,58\pm0,32$ (0,10-1,52), küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanserinde $0,49\pm0,27$ (0,15-1,00) ve küçük hücreli akciğer kanserinde $0,50\pm0,15$ (0,30-0,64) olarak bulunmuştur.

Ayrıca histopatolojik olarak benign olduğu saptanmış FDG tulumu gösteren lenf nodu istasyonları (12 adet) için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks: $2,54\pm3,11$ (0,65-11,08) ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks: $0,81\pm0,49$ (0,09-1,54) olarak hesaplanmıştır (Tablo 35).

Tablo 35. Histopatolojik tiplere göre ortalama /lenf nodu SUVmaks ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranları

Histopatolojik Tip	LN İstasyon Sayısı	Ortalama T/LN SUVmaks	Ortalama LN/T SUVmaks
Epidermoid Karsinom	52	2,90 ±1,68 (0,89-7,80)	0,47 ±0,25 (0,13-1,12)
Adenokarsinom	30	2,68 ±2,28 (0,66-10,08)	0,58 ±0,32 (0,10-1,52)
Küçük Hücreli Dışı Karsinom	31	2,91 ±1,82 (1,00-6,85)	0,49 ±0,27 (0,15-1,00)
Küçük Hücreli Karsinom	4	2,17 ±0,78 (1,56-3,50)	0,50 ±0,15 (0,30-0,64)
Benign	12	2,54 ±3,11 (0,65-11,08)	0,81 ±0,49 (0,09-1,54)

T: Tümör, **LN:** Lenf nodu, **SUV:** Standardize tutulum değeri

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türü olup kanser ölümlerinin %17,8'inden sorumludur (Spiro ve Porter, 2002; Parkin ve ark., 1999). Akciğer kanseri gelişimi %94 oranında sigara kullanımı ile ilişkilidir ve sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır. Ülkemizde akciğer kanseri giderek sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada diğer tanı yöntemleri ile akciğerde primer malign lezyon bulguları veya akciğerde malignite kuşkusu yaratan lezyon bulguları saptanması nedeniyle PET/BT füzyon görüntüleme uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek PET/BT yönteminin tanı ve hasta takibine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Soliter pulmoner nodül tanısıyla gelen ve yakın zamanlı toraks BT incelemesi olan 13 hastanın %47'sinde toraks BT'de benign/malign hastalık ayrımı yapılamayan pulmoner nodül saptanmıştır. Bu lezyonlar PET/BT'de malignensi ile uyumlu olarak değerlendirilmiş, histopatolojik olarak malign tümöral oluşum saptanmıştır. Hastaların %47'sinde PET/BT'de toraks BT bulgularına ek olarak lökorejyonel lenf nodu veya uzak metastaz bulguları saptanmış, PET/BT hastalığın evresini değiştirmiştir. Hastaların %15'inde toraks BT ve PET/BT'de benzer bulgular izlenmiştir. Ayrıca lezyon boyut farkı gözetmeksizin tanı anında her iki incelemesi de mevcut olan 60 hastanın toraks BT ve PET/BT sonuçları karşılaştırıldığında, PET/BT hastaların %41'inde (%8'inde nodal metastaz ve %33'ünde uzak metastaz) evrelemeyi değiştirmiştir. Bir hastada PET/BT, BT incelemede olduğu gibi akciğer lezyonunun malign/benign ayrımını yapamamıştır. Bir hastada mediastinal lenf nodu metastazı ve başka bir hastada sürrenal metastaz lehine değerlendirilen FDG tutulumu gösteren lezyonların diğer tanı yöntemleri (sırasıyla biyopsi ve MRG) ile benign karakterde olduğu saptanmıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada BT, PET ve PET/BT incelemenin sensitivitesi sırayla %93, %69, %97; spesifitesi sırasıyla %31, %85, %85 olarak saptanmıştır ve PET/BT'nin soliter pulmoner nodül sınıflandırmasında önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Kim ve ark., 2007). Gupta ve arkadaşlarının meta analiz çalışmalarında PET/BT'nin soliter pulmoner nodüller için benign-malign ayrımında sensitiviteyi %90-100, spesifiteyi %69-95 olarak bulmuşlardır (Gupta ve ark., 1996; 1999). Yapılan bazı çalışmalarda radyolojik incelemelerde malign nodüllerin %25-

39'unun benign olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir (Erasmus ve ark., 2000a; 2000b). Soliter pulmoner nodül ve akciğer kanseri tanısında radyolojik yöntemlere ek olarak PET/BT gibi alternatif görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Mack ve ark., 1993; Fischer ve Mortensen, 2006; Christensen ve ark., 2006). Arita ve arkadaşlarının çalışmasında normal boyuttaki lenf nodlarında bile metastazı saptayabilmesi nedeniyle FDG PET incelemenin nodal evrelemeyi BT'ye göre daha iyi yapabildiğini ve çalışmalarındaki vakaların %21'inde bunun gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Arita ve ark., 1995). Literatürdeki çoğu çalışma akciğer kanserinde nodal evrelemenin doğruluğunda FDG PET/BT incelemenin BT'ye göre üstün olduğunu belirtmiştir (Halter ve ark., 2004; von Haag ve ark., 2002; Lardinois ve ark., 2003; Shim ve ark., 2005; Kim ve ark., 2006; Fischer ve ark., 2006). Li ve arkadaşlarının meta analizlerinde PET/BT'nin akciğer kanseri hastalarında uzak metastaz teşhisinde mükemmel tanısal performansı olduğunu, duyarlılık - özgüllüğünün sırasıyla %92 ve %97 olduğunu bildirmişlerdir (Li ve ark., 2013). Literatürdeki çalışmalarda genel evreleme açısından PET/BT için patoloji sonuçlarına göre %77–96 arası değişen doğru evreleme sonuçlarına kıyasla, düşük ve yüksek evreleme yüzdelerinin çok daha az olduğu sonuçlar belirtilmiştir (Antoch ve ark., 2003; Shim ve ark., 2005; Karakaş, 2008). Hicks ve arkadaşlarının 153 hastalık çalışmasında PET ile hastaların %10'u alt evreye geçerken %33'ü üst evreye geçmiştir (Hicks ve ark., 2001). Çalışmamızda sonuç olarak soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonunda, primer malign akciğer lezyonu olan hastaların evrelemesinin daha doğru şekilde yapılabilmesinde ve takipler sırasında prognozun tespitinde PET/BT'nin toraks BT'ye göre daha etkin olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda tanı–evreleme amaçlı 100 hastaya uygulanan PET/BT inceleme bulguları eşliğinde primer malign akciğer ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığına göre hastalar üç gruba ayrılmıştır. Biyopsi ve diğer tetkik (MRG) sonuçlarına göre gruplar yeniden düzenlenmiştir. Gruplar arasında ve alt gruplarda histopatolojik tiplere göre metabolik aktivite değerlendirmesinde ortalama SUVmaks değerleri elde edilmiştir. SUVmaks değerleri ile uzak metastaz veya lenf nodu metastazı varlığı arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Gruplar arası SUVmaks ortalamaları arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, sınıflandırılmayan küçük

hücreli dışı akciğer kanseri dikkate alınmadığında üç hasta grubunda da epidermoid karsinom olgularında ortalama SUVmaks değerlerinin diğer histopatolojik türlere göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Özgül ve arkadaşları da küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 151 hastada PET/BT’de SUVmaks’ın tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkisini araştırmışlardır. Hastaları lenf nodu metastazı ve uzak metastaz olup olmamalarına göre sınıflandırmışlar ve ortalama SUVmaks elde etmişlerdir. Sonuç olarak SUVmaks ile histopatolojik tip, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Özgül ve ark., 2013). Benzer şekilde Köksal ve arkadaşlarının 81 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası içeren çalışmalarında primer tümörün SUVmaks değerinin tümör boyutları, mitoz sayısı ve hastalığın patolojik evresiyle pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ancak SUVmaks değerinin lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (Köksal ve ark., 2013). Çalışmamızda izlendiği gibi literatürde yer alan farklı çalışmalarda da epidermoid karsinomun, adenokarsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek SUVmaks değerleri gösterdiği bildirilmiştir (Nambu ve ark., 2008; Lu ve ark., 2010; Li ve ark., 2010; Al-Sarraf ve ark., 2008). Nambu ve arkadaşlarının çalışmasında SUVmaks ile lenf nodu metastazı ihtimali arasında korelasyona bakılmış olup, primer tümörün SUVmaks değeri 12’den yüksek olduğunda lenf nodu metastazı olasılığının, lenf nodu istasyonunun FDG aktivite derecesine bakılmaksızın %70’e ulaştığı izlenmiştir (Nambu ve ark., 2008). Fakat Shou-Hui ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında herhangi bir metastazı olmayanlarda ortalama SUVmaks değerlerinin lenf nodu ve/veya uzak metastazı olanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır (Shou-Hui ve ark., 2013).

Tüm hastaların %62’si ortalama olarak 17 ± 11 ay takip edilebilmiştir. Takiplerde metastaz olmaksızın primer malign akciğer lezyonu olan hastaların %82’sinde tedaviye tam yanıt, %12’sinde progresyon, %6’sında stabil hastalık; primer akciğer lezyonu ve lökorejyonel metastatik lenfadenopati izlenen hastaların %67’sinde progresyon (%17 eksitus), %22’sinde tedaviye tam yanıt, %11’inde parsiyel tedavi yanıtı; primer malign akciğer lezyonu ile beraberinde uzak metastaz saptanan hastaların %96’sında progresyon (%26 eksitus), %4’ünde ise parsiyel tedavi yanıtı izlenmiştir. Takipler sırasında, tanı-evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemesinde sadece

primer malign akciğer lezyonu saptanan gruptaki hastalarda eksitus olmamıştır. Çalışmamızda SUVmaks ile lökorejyonel lenf nodu metastazı veya uzak metastaz gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen, PET/BT yöntemi ile lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığının saptanması klinik olarak kötü prognozu göstermiştir. Çalışmamızda SUVmaks ile metastaz varlığı arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, Downey ve arkadaşları 100 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada cerrahi açıdan değerlendirilen akciğer kanseri hastalarında, SUVmaks'ın rezeksiyon sonrası sağkalımı öngördüğünü bildirmişlerdir (Downey ve ark., 2004). Ahuja ve arkadaşları lezyon boyutları ve SUVmaks değerleri yüksek olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında prognozun daha kötü olduğunu ve ortalama sağkalımın 6 aydan daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir (Ahuja ve ark., 1998). Vansteenkve ve arkadaşları, 125 opere edilebilir potansiyeli olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında yaptıkları çalışmada, SUVmaks değerinin 7'nin altında olanların iki yıllık sağkalımlarının, SUVmaks değeri 7'in üstünde olanlara göre anlamlı olarak daha uzun olduğunu belirtmişlerdir (Vansteenkve ve ark., 1999). Bir meta analizde 1474 hastanın verileri değerlendirilmiş ve sonuca göre SUVmaks'ın tek değişkenli analizlerde kuvvetli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Fakat çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği çalışmalarda bunun desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (Berghmans ve ark., 2008). Eschmann ve arkadaşları SUVmaks değerleri 12 ve üzerinde olanların sağkalımlarının, 12'nin altında olanlara göre anlamlı ölçüde daha kısa bulmuşlardır (Eschmann ve ark., 2006). Cerfolio ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda evreleme, rekürrens ve sağkalım tahmininde SUVmaks değerinin rolünü incelemiş olup SUVmaks'ın önemli bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (Cerfolio ve ark., 2005).

Primer malign akciğer lezyonu saptanan hastalarda metastaz varlığı dikkate alınmaksızın akciğer lezyonun boyutlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Lezyon boyutu ile SUVmaks arasında ilişki varlığının incelenmesi amacıyla iki grup için ve alt gruplarda da histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda pulmoner nodüler lezyon ve akciğer kitlesi saptanan grup arasında ortalama SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır. Li ve arkadaşları 107 tane farklı histopatolojik tipe sahip küçük hücreli akciğer kanseri hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve evre I-IV arasında olan

hastaların tümör boyutları ile SUVmaks arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir (Li ve ark., 2009). Doom ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında SUVmaks ile tümör boyutları arasında kuvvetli anlamlı birliktelik olduğunu rapor etmişlerdir (Doom ve ark., 2009). Fakat Eschmann ve arkadaşları, evre III küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 159 hasta içeren çalışmalarında SUV değeri ile tümör boyutu arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (Eschmann ve ark., 2006). Çalışmamızda histopatolojik tiplere göre yapılan incelemede epidermoid karsinom olan hastalarda her iki grupta da daha yüksek ortalama SUVmaks değerleri izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Köksal ve arkadaşları, çalışmalarında epidermoid karsinomda ortalama SUVmaks değerlerinin ve mitoz sayısının adenokarsinoma göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Köksal ve ark., 2013). Brown ve arkadaşları da heterojen histopatolojik tipler içeren 23 hastayı değerlendirdiğinde SUVmaks ile tümör boyutlarının artışı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Ancak histopatolojik alt tiplere göre incelediklerinde adenokarsinomda tümör boyutu ile SUV arasında korelasyon mevcutken, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinomda anlamlı korelasyon saptamamışlardır (Brown ve ark., 1999). de Geus-Oei ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada FDG akümüülasyonunun kantifikasyonu için mean SUV değerleri kullanılmış ve toplam 19 epidermoid karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom hastasının SUV değerleri karşılaştırılmıştır. Epidermoid karsinomda SUV değerleri, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinoma göre anlamlı derecede yüksek saptanırken adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (de Geus-Oei ve ark., 2007). Ancak akciğer kanserinin alt grupları arasında SUVmaks değeri açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Cerfolio ve arkadaşları evre I-IV akciğer kanseri hastalarında adenokarsinom ve epidermoid karsinom arasında SUVmaks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlememişlerdir (Cerfolio ve ark., 2005). Benzer şekilde Dooms ve arkadaşları evre I-II hastalarda epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom alt tiplerini içeren çalışmalarında histopatolojik tip ile SUVmaks değerleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (Dooms ve ark., 2009).

Tanı-evreleme amaçlı başvuran ve yakın zamanlı toraks BT'si mevcut olmayan 40 hastanın PET/BT'sinde histopatolojik tanılarla uygun olarak %30'unda lökorejyonel

lenf nodu metastazı ve %43'ünde uzak metastaz saptanmıştır. Bu sonuçlara göre hastalığın evresi ve tedavi yöntemleri uygun bir şekilde değişmiştir. PET/BT yöntemine hekimlerin artan güvenlerine bağlı olarak PET/BT'nin, malignensi açısından şüpheli akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde ve akciğer kanserinin evrelemesinde ilk seçenek tetkik olmaya başladığı çalışmamızda da gözlenmiştir. Gregory ve arkadaşları da 168 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası içeren çalışmalarında PET/BT'nin çoğunlukla gereğine uygun bir şekilde hasta yönetimini değiştirdiğini; bununla birlikte sağkalımı konvansiyonel görüntülemeye göre daha doğru olarak öngördüğünü belirtmişlerdir (Gregory ve ark., 2012). PET/BT'nin, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve PET ile karşılaştırıldığında özellikle tedavi seçimi ve prognozun tanımlanmasında kritik öneme sahip olan nodal ve sistemik metastaz alanlarının saptanmasında daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu belirtilmiştir (Buck ve ark., 2011). Ayrıca bir çalışmada PET/BT'nin, kesin tanı ve evreleme için gereken süreyi azaltması yoluyla tedavi öncesi progresyon olasılığını azaltarak tedavide kür ihtimalini arttırabileceği bildirilmiştir (Everitt ve ark., 2010). Shim ve arkadaşları, 106 hasta içeren çalışmalarında FDG PET/BT'nin akciğer kanseri evrelemesinde BT'ye göre anlamlı şekilde daha iyi olduğunu, nodal evrelemede özgünlük ve doğrulukta artış sağladığını bildirmişlerdir (Shim ve ark., 2005).

Çalışmamızda primer malign akciğer lezyonu ile birlikte lökorejyonel lenf nodu metastazı saptanan 28 hastada metastaz ile uyumlu artmış FDG akümüasyonu gösteren lenf nodu istasyonları kaydedilerek her istasyon için tümör/lenf nodu SUVmaks ve lenf nodu/tümör SUVmaks oranları hesaplanmıştır. PET/BT incelemelerdeki 117 adet metastatik lenf nodu istasyonunda ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks: $2,82 \pm 1,86$ ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks: $0,50 \pm 0,27$ olarak bulunmuştur. Köksal ve arkadaşları çalışmalarında, tümör/lenf nodu SUVmaks oranının 5'den küçük ise lenf nodu metastazını yüksek sensitivite ile öngördüğünü bildirmişlerdir (Köksal ve ark., 2013). Çalışmamızda da lökorejyonel lenf nodlarının ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks oranı 5'ten küçük olarak bulunmuştur. Cerfolio ve Bryant'ın çalışmasında, lenf nodu metastazının genel öngörücüsü olarak lenf nodu/tümör SUVmaks oranının 0,56 ve üzerinde olduğunda lenf nodunun %94 ihtimal ile malign olacağını belirtmişlerdir (Cerfolio ve Bryant, 2007). Bryant ve arkadaşları, N2 mediastinal lenf nodları için geleneksel cutt-off SUVmaks değeri olan 2,5 yerine 5,3

kullanıldığında PET/BT'nin doğruluğunun en az %92'ye yükseleceğini belirtmişlerdir (Bryant ve ark., 2006). Literatürdeki çalışmalarda PET'in mediastinal lenf nodu metastazını saptamada %87–90 duyarlılık ve %85 gibi özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir, fakat bu çalışmaların çoğunda hasta sayısının 50'nin altında olduğu görülmüştür (Yurdakul ve ark., 2002; Chin ve ark., 1995; Bury ve ark., 1996). Örnek olarak Greater ve arkadaşlarının 102 hasta içeren çalışmasında sensitivite %94, spesifisite %79, PPD %49, NPD %98, doğruluk %82 olarak bildirilirken (Greater ve ark., 2003); Gonzales-Stawinski ve arkadaşlarının 202 hastalık çalışmalarında ise sensitivite %64, spesifisite %77, PPD %45, NPD %88, doğruluk %74 olarak saptanmıştır (Gonzales-Stawinski ve ark., 2003). Bu çalışmada benign karakterdeki lenf nodu istasyonları için ortalama tümör/lenf nodu SUVmaks oranı $2,54 \pm 3,11$ ve ortalama lenf nodu/tümör SUVmaks oranı $0,81 \pm 0,49$ olarak bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda, benign karakterde FDG tutulumu gösteren lenf nodları için çalışmamızdaki oranlar Köksal ve arkadaşlarının belirttiği gibi tümör/lenf nodu SUVmaks oranı 5'ten büyük (Köksal ve ark., 2013) ya da Cerfolio ve arkadaşlarının bahsettiği gibi lenf nodu/tümör SUVmaks oranı 0,56'dan küçük (Cerfolio ve ark., 2007) olarak bulunmamıştır. Aktif spesifik ve non spesifik durumlar da lenf nodlarında enflamatuvar yanıt oluşturarak FDG akümüasyonu artırıp yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir. Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında yalancı pozitiflik nedenleri olarak aktif tüberküloz, sarkoidoz, bronşiektazi, pnömoni, aspergillus, histoplazmoz ve diğer fungal enfeksiyonlar gibi enflamatuvar süreçler ile primer tümörün mediastinal yapılara olan yakın komşuluğu bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2001).

Çalışmamızda hasta sayısı azlığı, tüm hastaların takip edilememesi ve takipli hastaların bir süre sonra takipten çıkması, tüm hastaların konvansiyel görüntülemelerine erişilememesi, histopatolojik tiplerin heterojen olması, tüm lenf nodu istasyonlarına biyopsi uygulamaması sınırlılık oluşturmıştır. Bu nedenle duyarlılık-özgüllük tespiti yapılamamıştır ve sonuçların istatistiksel olarak güvenilirliğini kısıtlanmıştır. İleriye yönelik olarak özellikle metastatik mediastinal lenf nodu ve primer akciğer tümörü SUVmaks değerleri arasındaki ilişkinin varlığı ile ilgili daha fazla sayıda, daha homojen histopatolojik tipler arasında ve biyopsi eşliğinde prospektif çalışmalar düzenlenebilir.

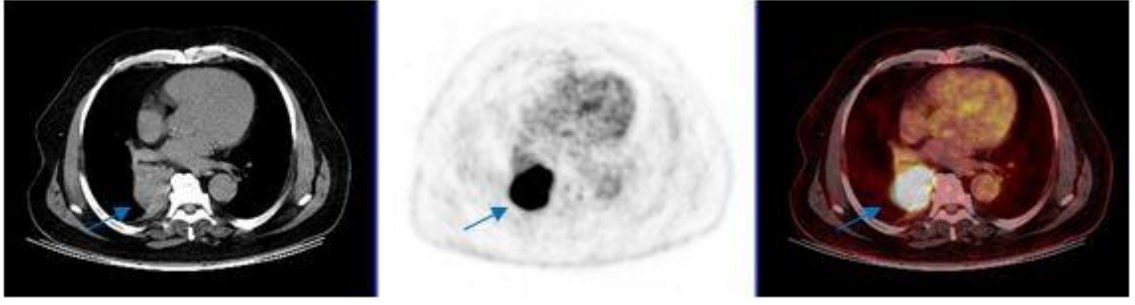
SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

Yüz hasta üzerinden yapılmış olan retrospektif çalışmamızın sonuçları:

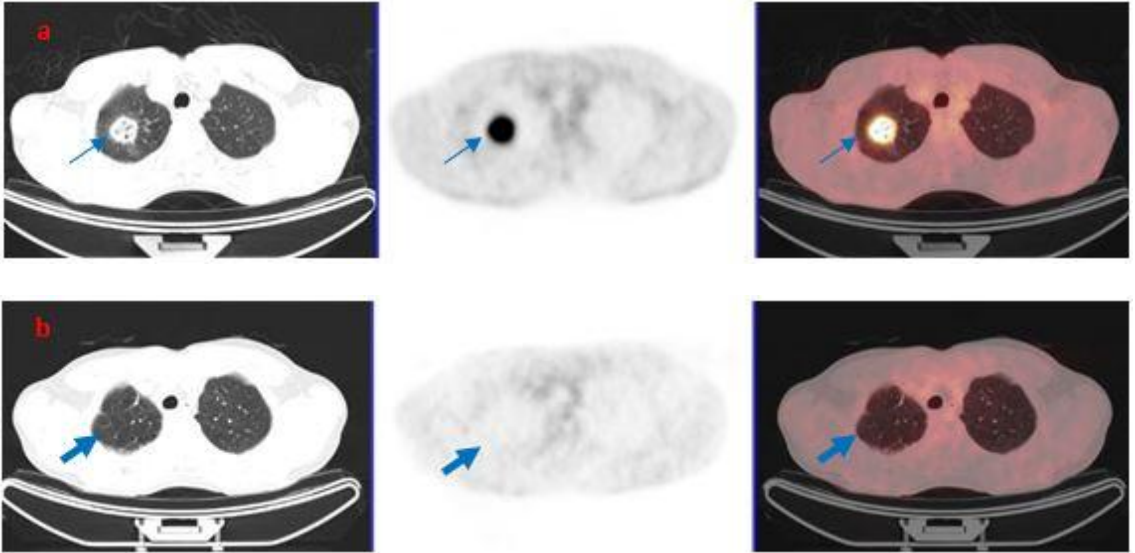
1. PET/BT'nin BT'ye kıyasla malign akciğer lezyonlarını saptamada daha etkin olduğu ve hastalığın evrelemesini daha doğru olarak saptadığı,
2. Uzak metastaz ve lenf nodu metastazı olan hastalarda hastalık seyrinin tek başına BT'ye kıyasla PET/BT ile daha doğru olarak izlenebildiği,
3. Primer malign akciğer lezyonu SUVmaks değerinin lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığı ile ilişkili olmadığı,
4. İstatiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte epidermoid karsinomda diğer histopatolojik tiplere göre ortalama SUVmaks değerlerinin daha yüksek olduğu,
5. Primer malign akciğer lezyonu boyutları ile SUVmaks değerinin istatiksel olarak ilişkili olduğu,
6. Lökorejyonel metastatik lenf nodu ve primer akciğer tümörü SUVmaks değerlerinin, bu konuda yayınlanmış az sayıdaki çalışma sonuçları ile uyumlu olarak, birbiriyle ilişkili olduğu,

yönündedir. Yukarıda maddeler halinde sunulan çalışma sonuçlarımızın, son madde dışında kalan kısmı bugüne kadar yayınlanmış olan çok sayıda çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Lökorejyonel metastatik lenf nodu ve primer akciğer tümörü SUVmaks değerleri arasındaki ilişkinin varlığı çok az sayıda çalışma sonucu esas alınarak kabul edildiğinden, bu bulgunun konuya ilişkin prospektif çalışmalar ile kanıtlanması gerekmektedir.

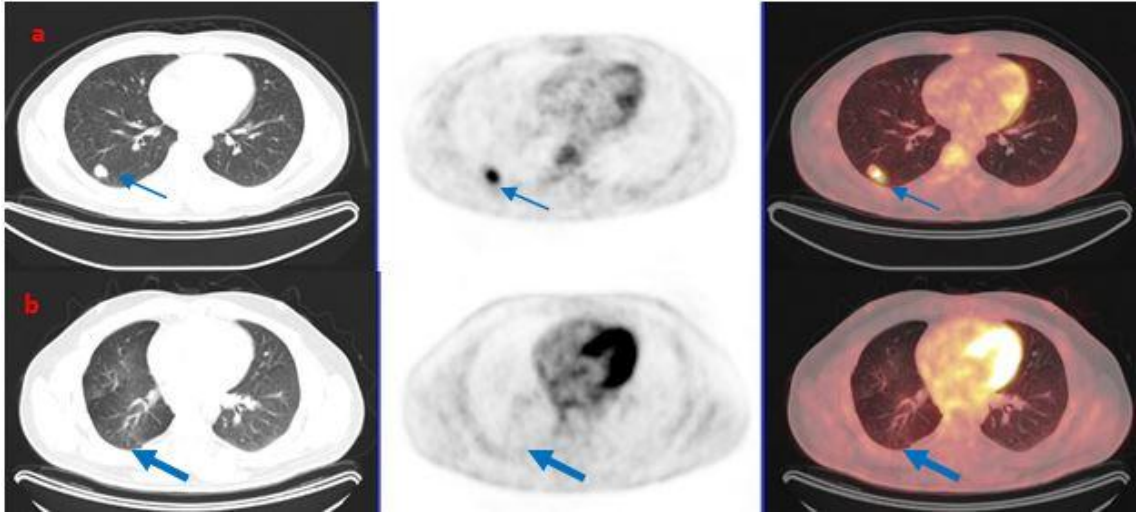
VAKA ÖRNEKLERİ



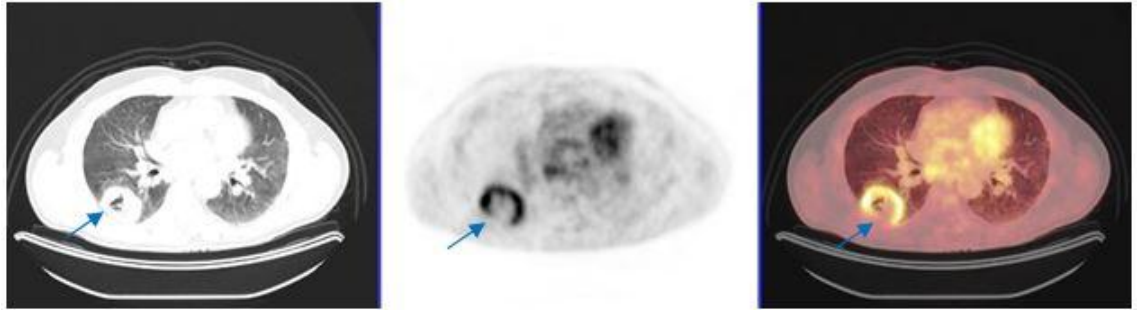
Şekil 8. 75 yaşında erkek hasta. Toraks BT incelemesinde sağ akciğer alt bronşunu oblitere eden yumuşak doku dansitesi izlenmiştir. PET/BT incelemede lezyonun belirgin patolojik FDG tutulumu (ince ok) gösterdiği saptanmıştır. Yapılan biyopsi sonucu epidermoid karsinom olarak yorumlanmıştır.



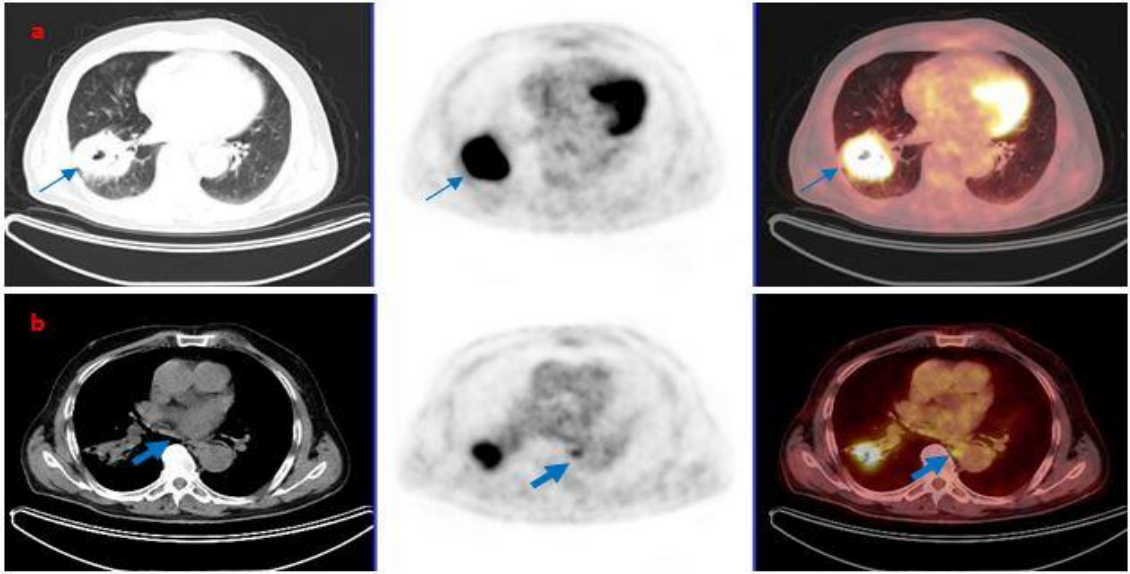
Şekil 9. 48 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer apekte malignite şüpheli lezyon saptanmıştır. **a)** PET/BT incelemede lezyon patolojik FDG tutulumu (ince ok) göstermektedir. Lezyonun histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır. **b)** Hastaya sağ üst lobektomi uygulanmış olup takiplerinde nüks / metastaz lehine metabolik odak izlenmemiştir.



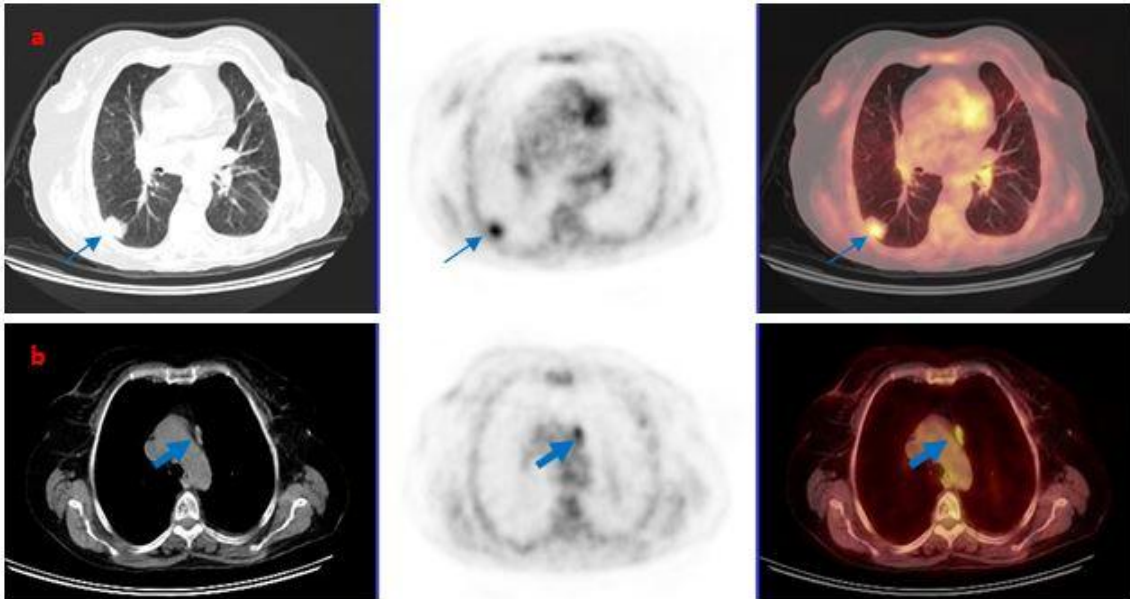
Şekil 10. 32 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan soliter pulmoner nodül izlenmiştir. **a)** Uygulanan PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Hastaya alt lobektomi uygulanmış olup lezyonun histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır. **b)** Hastaya sağ alt lobektomi uygulanmış olup takiplerinde nüks / metastaz lehine metabolik odak izlenmemiştir.



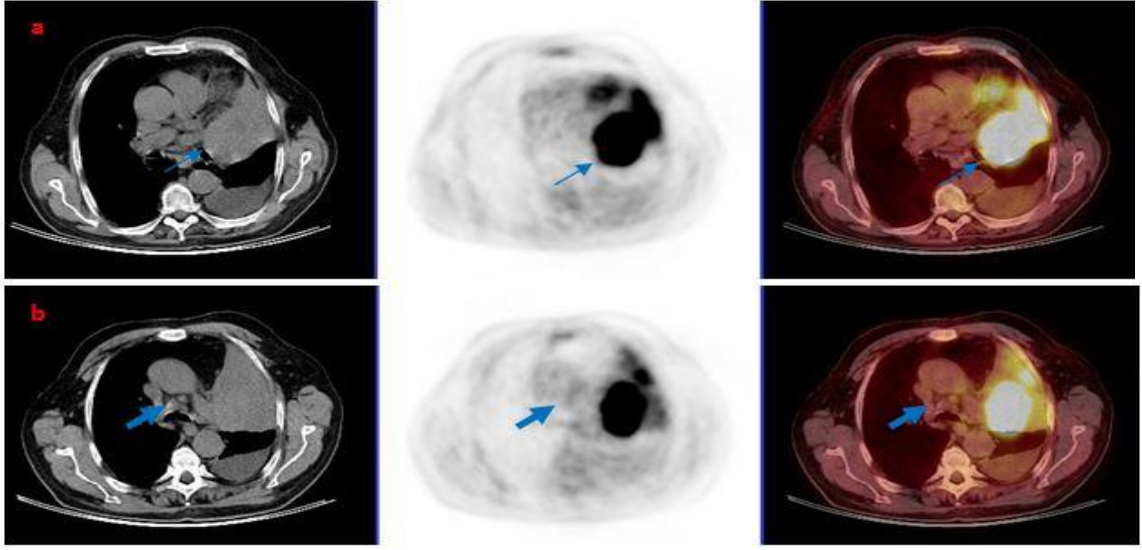
Şekil 11. 39 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign/benign ayrımı yapılamayan kaviter lezyon mevcuttur. PET/BT incelemede de çevresel FDG tutulumu gösteren lezyonun (ince ok) granümatöz hastalık/malignite ayrımı net olarak saptanmamıştır. Tekrarlayan biyopsilerinde net sonuç elde edilemeyen hastaya son olarak alt lobektomi uygulanmış ve lezyonun histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanmıştır.



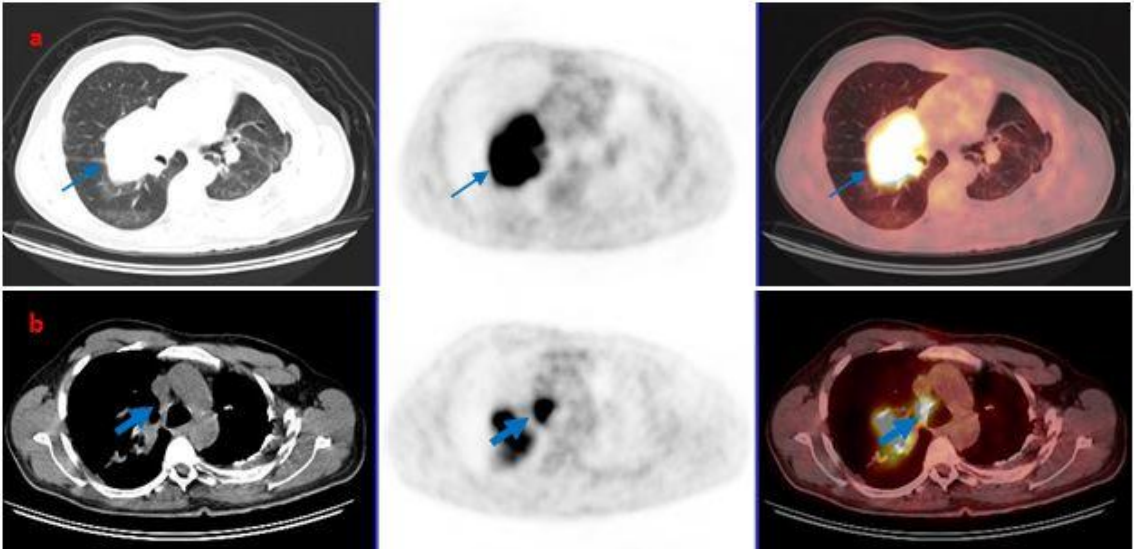
Şekil 12. 68 yaşında erkek hasta. Sağ akciğer alt lobda yerleşimli kitleden epidermoid karsinom tanısı alan hastanın PET/BT incelemesinde **(a)** kitlesel lezyonun belirgin FDG tutulumu gösterdiği (ince ok) ve **(b)** metastaz lehine değerlendirilen FDG tutulumu gösteren lenf nodu (kalın ok) izlenmektedir. Hastaya alt bilobektomi ve lenf nodu örnekleme uygulanmış, lenf nodlarının histopatolojik tanısı reaktif – antrakotik olarak raporlanmıştır. Hastanın takip PET/BT incelemesinde nüks yada metastaz gelişmemiştir.



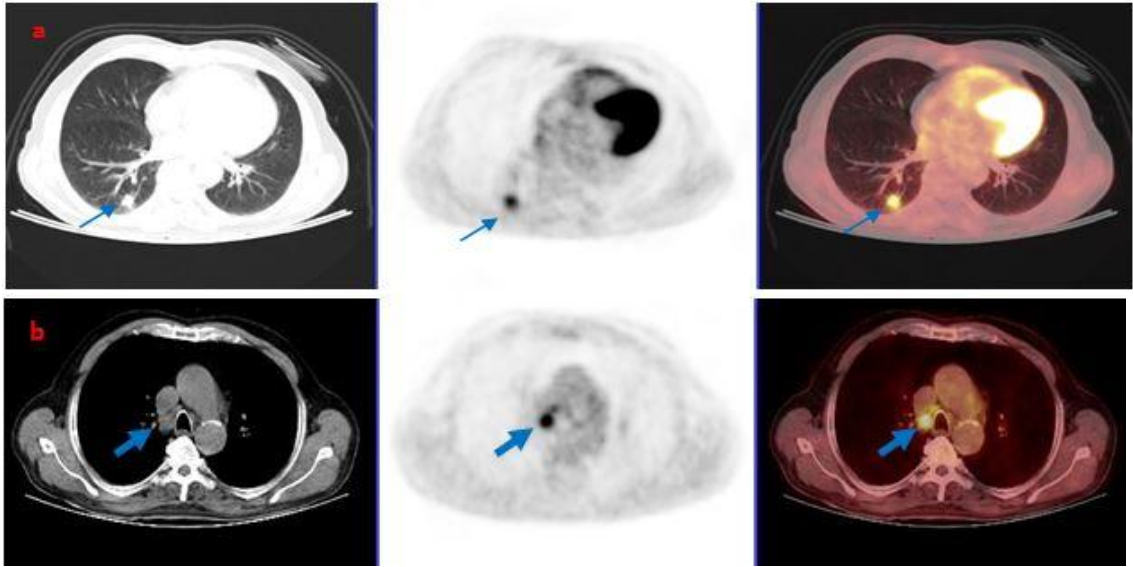
Şekil 13. 76 yaşında kadın hasta. Sağ akciğer alt lobdaki lezyondan histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı alan hastanın Toraks BT'sinde malign görünümlü nodüler lezyon ve mediastinal patolojik boyutta olmayan lenf nodları izlenmiştir. PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu gösteren **(a)** nodüler lezyon (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodları (kalın ok) saptanmıştır.



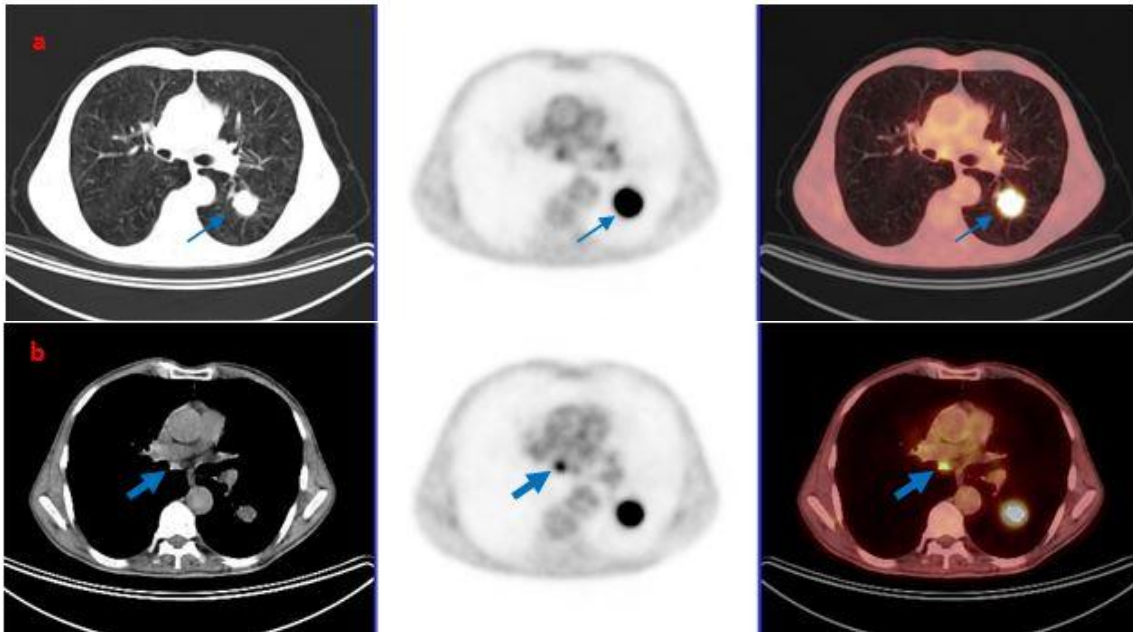
Şekil 14. 63 yaşında erkek hasta. Sol akciğerde hiler yerleşimli kitleden biyopsi uygulanan ve histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanan hastanın Toraks BT'sinde malign kitle ile beraberinde patolojik boyutta olan mediastinal lenf nodları saptanmıştır. PET/BT incelemede **(a)** patolojik FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon (ince ok) mevcuttur; **(b)** ancak toraks BT'de tanımlanan mediastinal lenf nodlarında ise patolojik bulgu izlenmemiştir. Mediastinoskopi sonucu lenf nodlarından biyopsi uygulanmış ve reaktif olarak yorumlanmıştır. Hasta kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almıştır, ancak takip PET/BT incelemelerinde progresyon ile uyumlu kemik metastazları saptanmıştır.



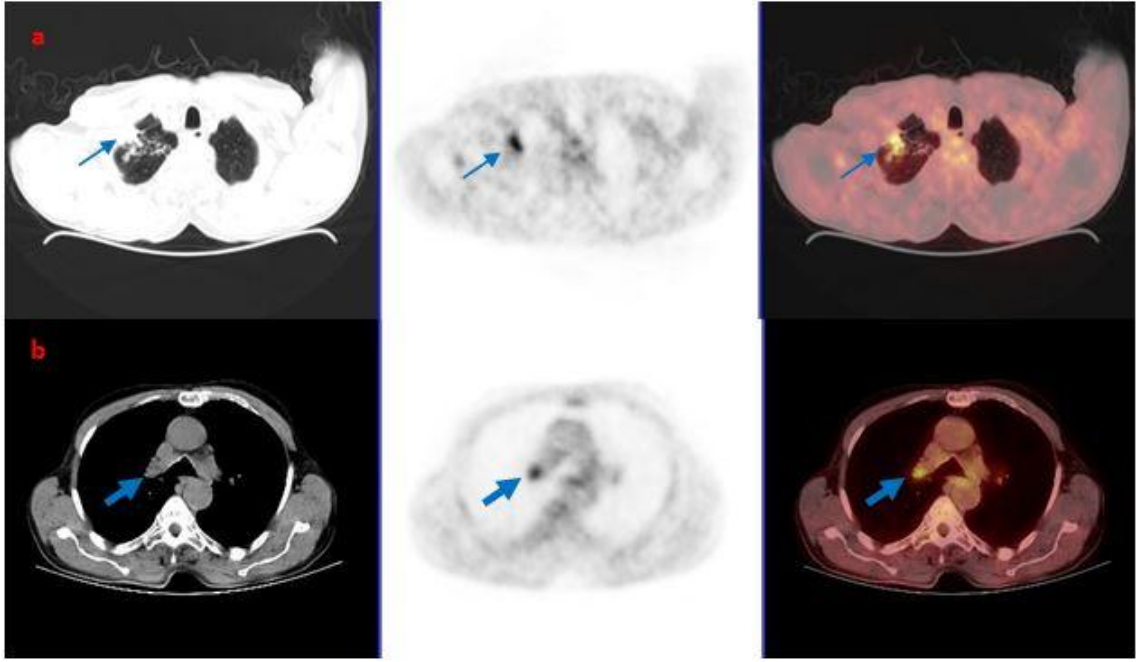
Şekil 15. 47 yaşında erkek hasta, sağ akciğer adenokarsinom tanılı. Toraks BT'de kitlesel lezyon saptanmış ancak patolojik lenf nodu belirtilmemiştir. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde patolojik FDG tutulumu gösteren kitle (ince ok) ve **(b)** ipsilateral paratrakeal lenf nodlarında metastaz ile uyumlu FDG tutulumu izlenmektedir. Hastaya kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulanmıştır, ancak takip PET/BT incelemesinde progresif hastalık lehine serebellar, hepatik ve pulmoner yeni metastatik odaklar saptanmıştır.



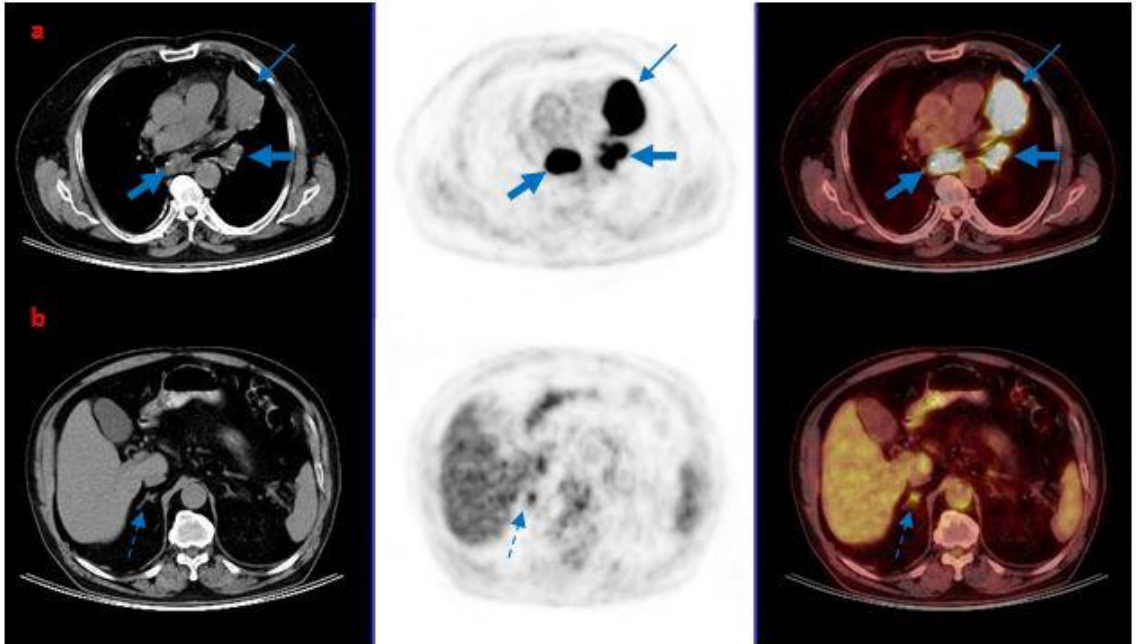
Şekil 16. 70 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda malign karakterli nodüler lezyon izlenmiştir. PET/BT incelemede **(a)** nodüler lezyonun (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodlarının (kalın ok) patolojik FDG tutulumu gösterdiği izlenmiş olup malignite lehine değerlendirilmiştir. Ancak lezyondan biyopsi uygulanmış, histopatolojik tanısı granümatöz enflamasyon olarak raporlanmıştır.



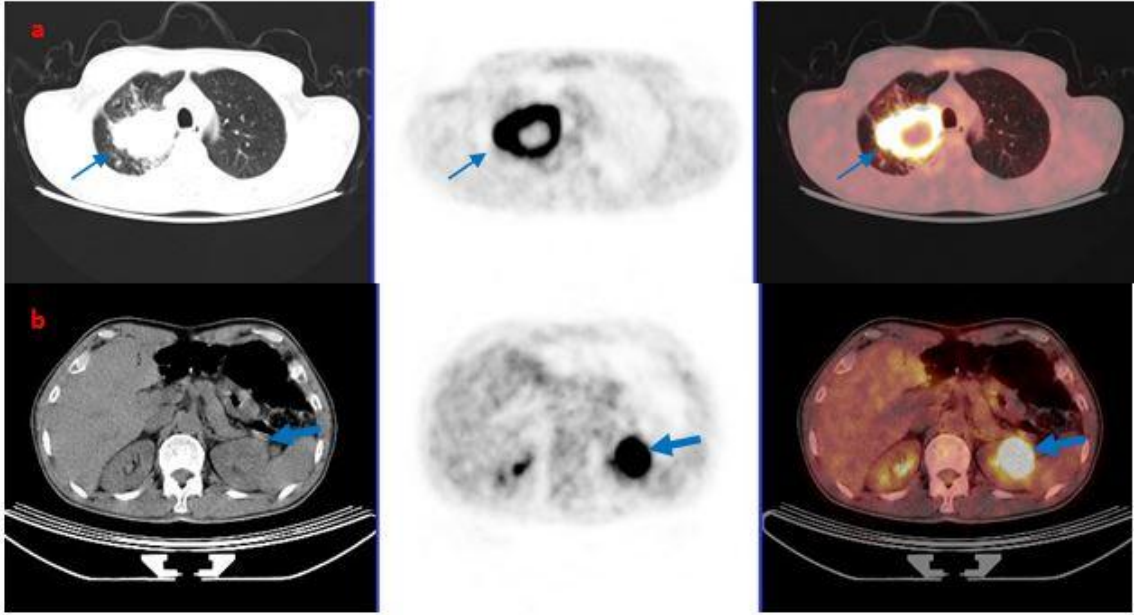
Şekil 17. 65 yaşında erkek hasta, küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanseri tanılı. Toraks BT’sinde sol akciğer alt lobda infiltratif nodüler lezyon mevcuttur, mediastinal lenfadenopati izlenmemiştir. PET/BT incelemede patolojik FDG tutulumu gösteren **(a)** nodüler lezyon (ince ok) ile birlikte **(b)** metastaz ile uyumlu FDG tutulumu gösteren subkarinal lenf nodu da (kalın ok) saptanmıştır.



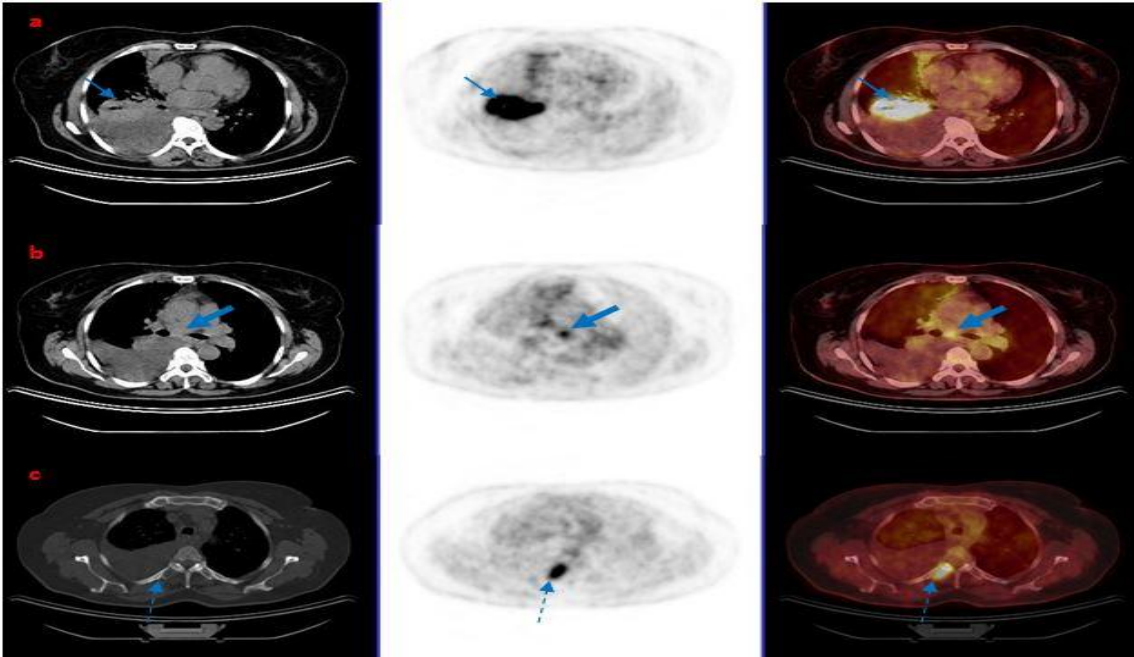
Şekil 18. 68 yaşında erkek hasta. PET/BT incelemesinde **(a)** sağ akciğer apekte yerleşimli irregüler lezyonda (ince ok) ve **(b)** hiler (kalın ok) lenf nodlarında FDG tutulumu izlenmiş olup malignite açısından yüksek kuşkulu olarak değerlendirilmiştir. Ancak lezyondan uygulanan biyopsisi sonrası histopatolojik tanısı enflame doku ve reaktif antraktik lenf nodları olarak raporlanmıştır.



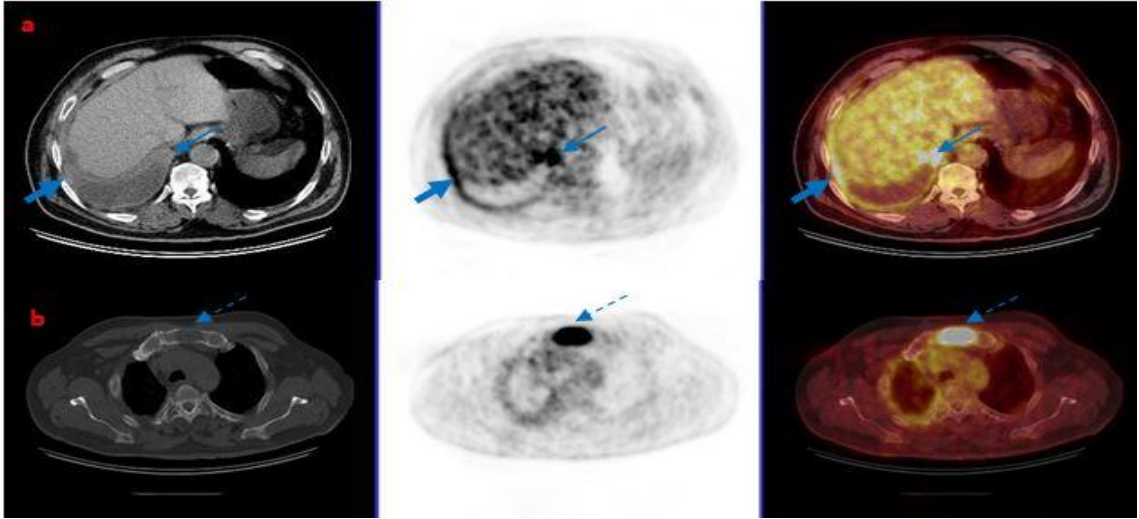
Şekil 19. 64 yaşında erkek hasta, epidermoid karsinom tanısı almış. PET/BT incelemesinde **(a)** sol akciğer üst lobda patolojik FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon (ince ok) ile metastatik lenf nodları (kalın ok) saptanmıştır. **(b)** Sağ sürrenal bezde metastaz lehine değerlendirilen FDG tutulumu (kesikli ok) izlenmiştir, ancak uygulanan MRG’de sürrenal bezde patolojik bulgu mevcut değildir.



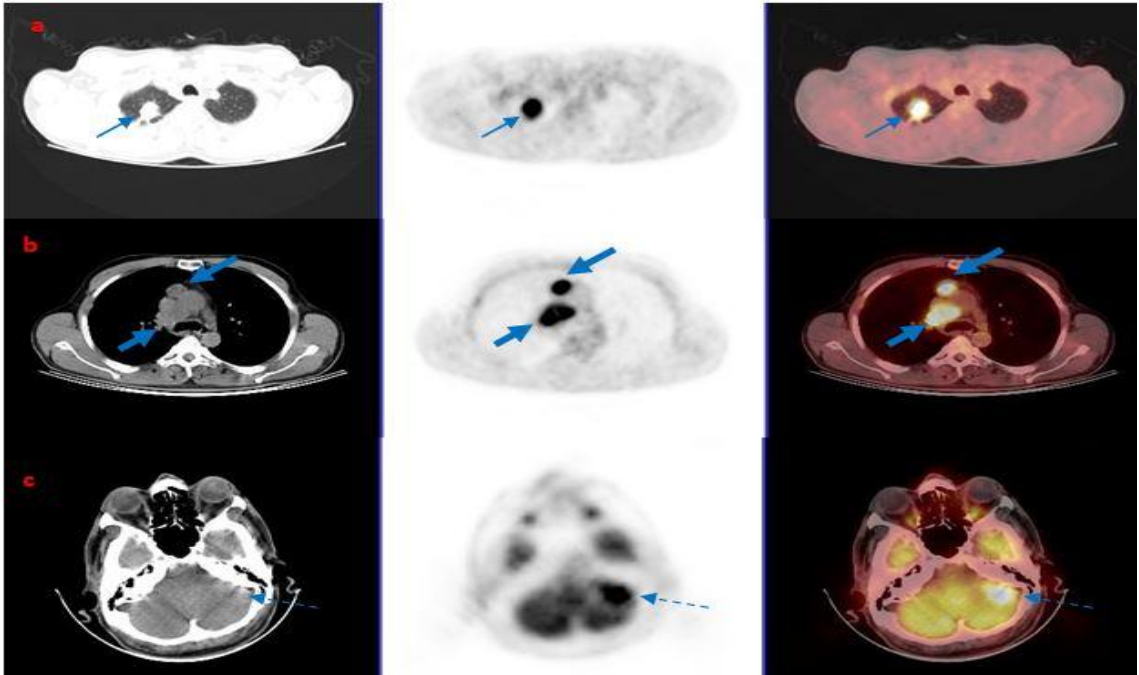
Şekil 20. 50 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobdaki kitleden epidermoid karsinom tanısı almış. PET/BT incelemesinde **(a)** akciğer kitlesinde (ince ok) ve **(b)** sol böbrek üst kutupta yerleşimli lezyonda (kalın ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Renal biyopsi sonucu epidermoid karsinom infiltrasyonu olarak raporlanmıştır.



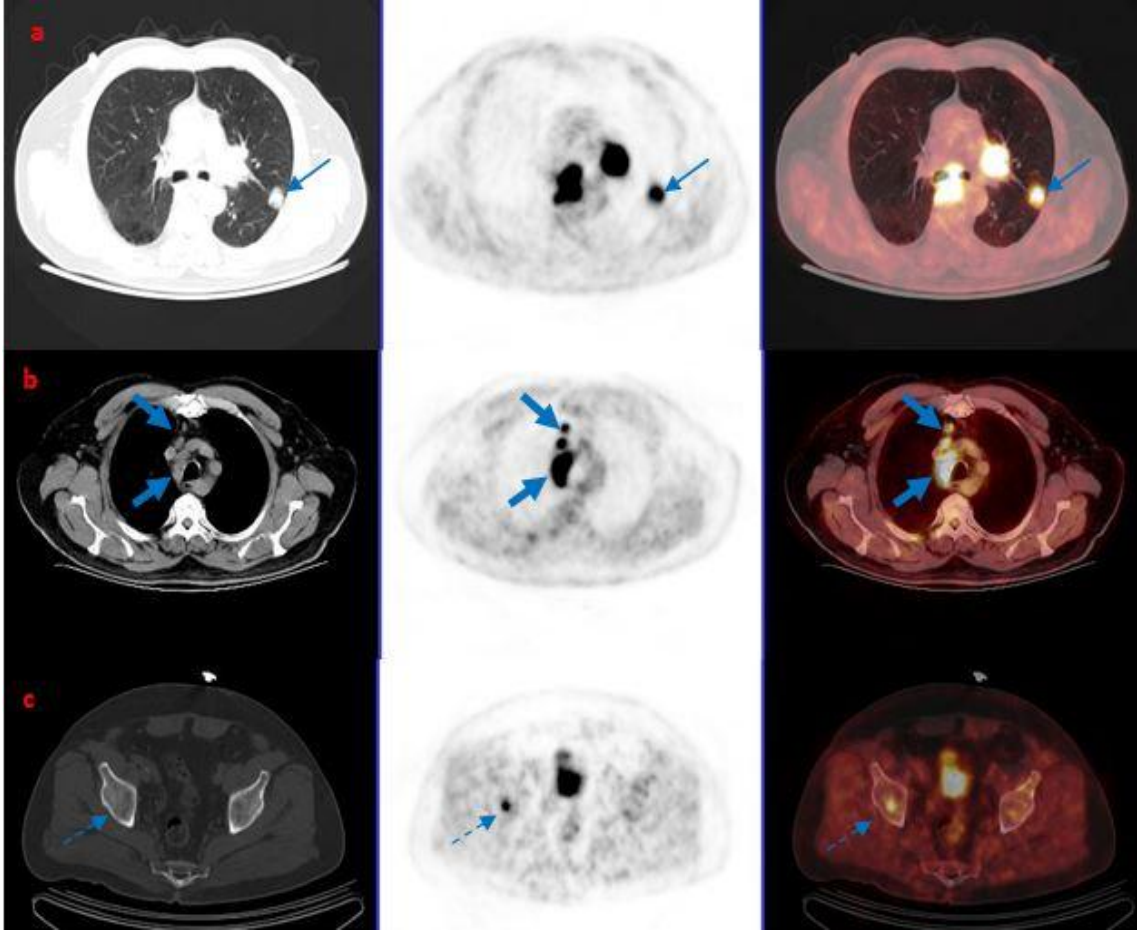
Şekil 21. 57 yaşında kadın hasta, sağ akciğer adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT'de plevral efüzyon ve atelektaziye bağlı kitle ayırt edilememiştir, patolojik lenf nodu saptanmamıştır. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde subhiler alanda yerleşimli lezyonda belirgin patolojik FDG tutulumu (ince ok), **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) ve **(c)** vertebra transvers proseslerinde (kesikli ok) metastaz ile uyumlu FDG tutulumu izlenmiştir.



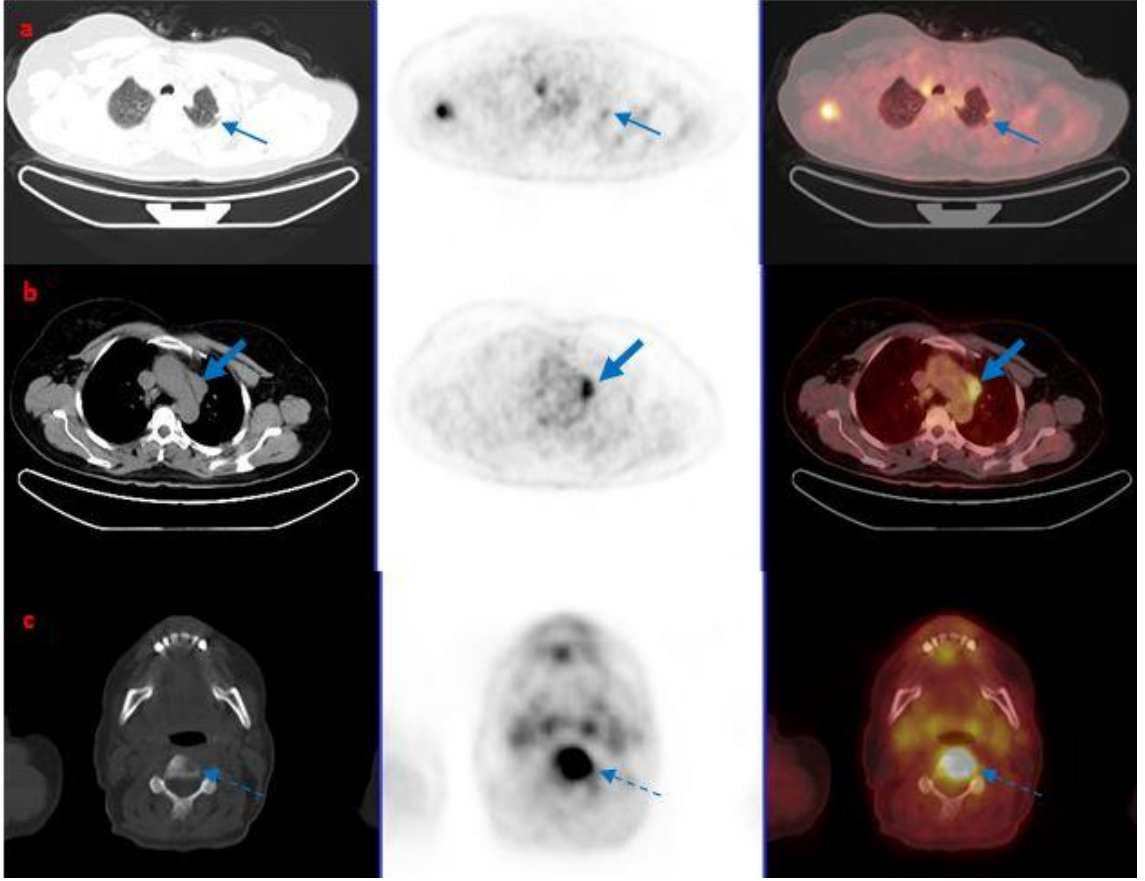
Şekil 22. 57 yaşında erkek hasta, akciğer adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT’de sağ akciğer alt lobda plevral komşuluklu malign görünümlü lezyon ve mediastinal lenfadenopati mevcuttur. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğer alt lobdaki kitlenin (ince ok) ve mediastinal lenf nodlarının patolojik FDG tutulumu gösterdiği, ayrıca plevral yüzeylerde (kalın ok) ve **(b)** iskelet sistemindeki odaklarda (kesikli ok) metastaz ile uyumlu FDG tutulumu olduğu saptanmıştır.



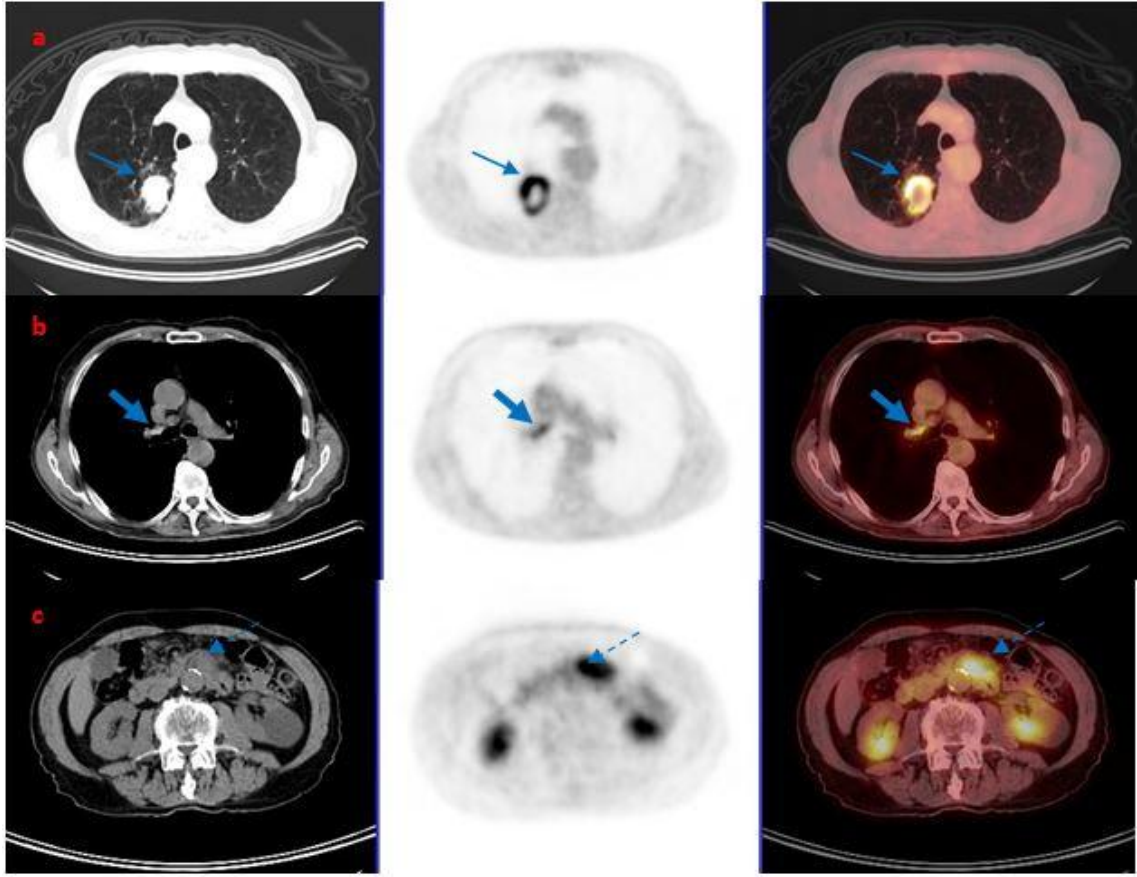
Şekil 23. 55 yaşında erkek hasta, sağ akciğer apikal kitleden adenokarsinom tanısı almış. Toraks BT’de malign kitle ve mediastinal lenfadenopati izlenmiştir. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğer apikalde patolojik FDG tutulumu gösteren kitle (ince ok), **(b)** metastatik lenf adenopati ve **(c)** serebellum sol hemisferde metastaz ile uyumlu fokal tarzda metabolik aktivite artışı (kesikli ok) saptanmıştır. Sonrasında uygulanan beyin MRG ile serebellar metastaz teyit edilmiştir.



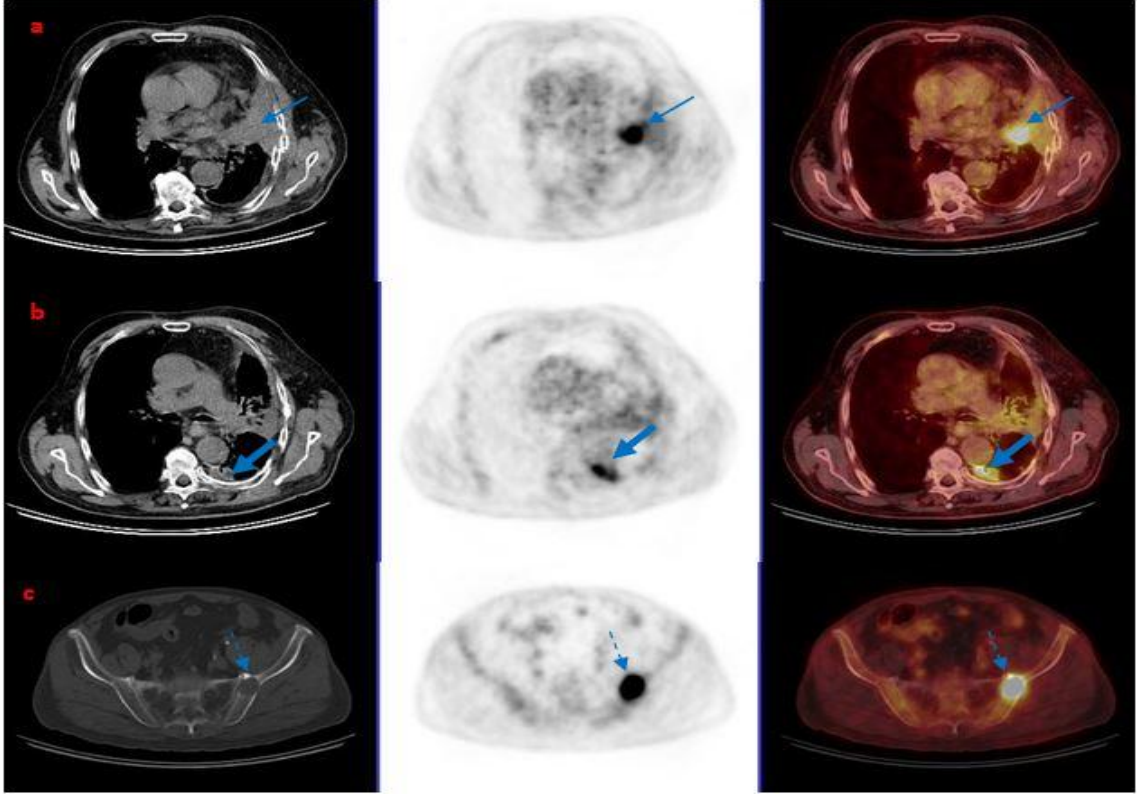
Şekil 24. 59 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de soliter pulmoner nodül izlenmiştir. PET/BT incelemesinde **(a)** sol akciğer üst lobdaki nodüler lezyonda patolojik FDG tutulumu (ince ok), **(b)** metastatik lenfadenopati bulguları (kalın ok) ve **(c)** sağ iliak kemikte olduğu gibi (kesikli ok) iskelet sisteminde fokal patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Hastanın sol akciğerde yerleşimli nodüler lezyonun histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olarak raporlanmıştır.



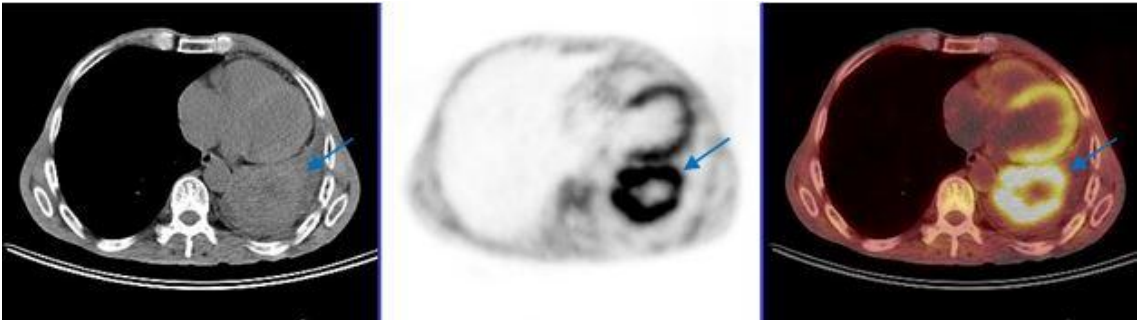
Şekil 25. 41 yaşında kadın hasta. Toraks BT ‘de sol akciğer apekte nodül izlenmesi nedeniyle uygulanan PET/BT incelemede **(a)** sol akciğer apekte yerleşimli nodülde (ince ok), **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) ve **(c)** iskelet sistemindeki odaklarda (kesikli ok) patolojik FDG tutulumu izlenmiş olup malignite lehine değerlendirilmiştir. Ancak uygulanan torakotomi ile sol akciğerdeki nodül ve mediastinal lenf nodlarının histopatolojik tanısı kazeifiye granülomatöz enfeksiyon (tüberküloz) olarak raporlanmıştır.



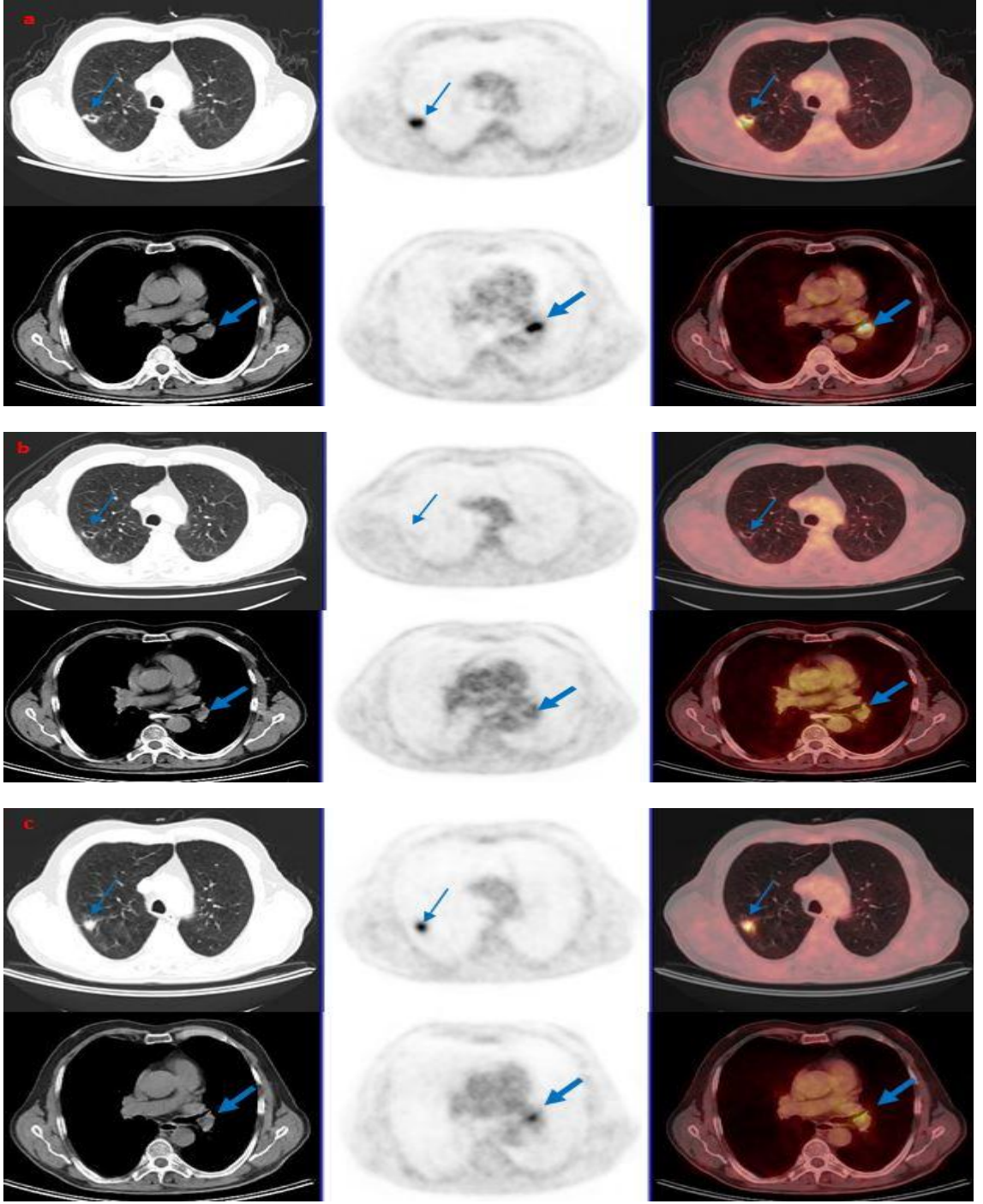
Şekil 26. 82 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer üst lobda malign görünümlü kitle ve mediastinal LAP mevcuttur. PET/BT incelemede **(a)** sağ akciğerde yerleşimli kitlede (ince ok) ve **(b)** mediastinal lenf nodlarında (kalın ok) patolojik FDG tutulumu izlenmiştir. Ayrıca **(c)** abdomende preaortik lokalizasyondaki kitlede (kesikli ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Akciğer kitlesinden uygulanan biyopsi sonucu histopatolojik tanısı küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan akciğer kanseri olarak raporlanmıştır.



Şekil 27. 63 yaşında erkek hasta, sol akciğer epidermoid karsinom tanılı. Evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemesinde sol akciğerde yerleşimli kitle ve komşuluğundaki plevral yüzeylerde patolojik FDG tutulumu izlenmiştir. Kemoterapi tedavisi alan hastanın takipleri sırasında toraks BT’de sol akciğerdeki lezyon kronik pnömoni lehine değerlendirilmiştir. Ancak takip PET/BT incelemesinde **(a)** sol akciğerdeki lezyonda (ince ok) patolojik FDG tutulumu olduğu; yeni saptanan **(b)** plevral (kalın ok) ve **(c)** kemik metastazları (kesikli ok) olduğu izlenmiştir.



Şekil 28. 53 yaşında erkek hasta, sol akciğerde yerleşimli kitleden epidermoid karsinom tanılı. Evreleme amaçlı uygulanan PET/BT incelemesinde akciğer kitlesinde ve mediastinal lenf nodlarında patolojik FDG tutulumu izlenmiştir. Kemoterapisi uygulanan hastanın takiplerinde uygulanan toraks BT’de sol akciğerde nekrotik akciğer alanı veya nekrotik tümör alanı ayrımı yapılamayan hipodens alan mevcuttur. PET/BT incelemesinde bu alanda malignensi ile uyumlu patolojik FDG tutulumu (ince ok) olduğu saptanmıştır. Ayrıca yeni gelişen kemik metastazı odakları saptanmış olup takip sonucunda hasta eksitus olmuştur.



Şekil 29. 66 yaşında erkek hasta. Toraks BT’de sağ akciğer üst lobda malign/benign ayrımı yapılamayan soliter pulmoner nodül izlenmiştir. **(a)** PET/BT incelemede sağ akciğerdeki nodülün (ince ok) ve kontralateral sol hiler lenf nodunda (kalın ok) patolojik FDG tutulumu saptanmıştır. Nodülün histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak raporlanmıştır ve kemoterapi tedavisi uygulanmıştır. **(b)** Tedavi sonrası PET/BT incelemede sağ akciğerdeki nodül (ince ok) ve sol hiler lenf nodunda (kalın ok) tedaviye tam metabolik yanıt izlenmiştir. **(c)** Ancak hastanın takiplerinde kontrol amaçlı uygulanan PET/BT’inde sağ akciğerdeki nodül (ince ok) ve sol hiler lenf nodunda (kalın ok) nüks malignensi lehine değerlendirilen patolojik FDG tutulumu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/ RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). Proc Am Soc Clin Oncol 2003.

Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. Eur J Cardiothorac Surg 2008, 34: 892–897.

Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 1998 Sep 1; 83(5): 918-924.

Akkoçlu A, Savaş İ, 2006. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi, cilt 7, ek 2, Ankara: Miki matbaacılık, 1.

Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. Toxicology. 2002 Nov 15; 180(2): 121-37.

Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. Chest 2003; 123: 21 -49.

Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidencebased clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 29-55.

Antoch G, Statta J, Nemat A, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. Radiology. 2003; 229: 526–533.

Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. Thorax, 1995, 50.12: 1267-1269.

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. N Engl J Med. 2004 Jan 22; 350(4): 351-360.

Beds Moore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. Eur J Radio. 2003; 45: 8-17.

Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Thorac Oncol. 2008 Jan; 3(1): 6-12.

- Berthelsen AK, Holm S, Loft A, et al. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32: 1167-1175.
- Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 2002; 28 Suppl 2: 30-40.
- Bogot NR, Shaham D. Semi-invasive and invazive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer 2: Bronchoscopic and sugical procedurs. *Radio Clin Am*. 2000; 38: 535-544.
- Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-1475.
- Breuer RH, Pasic A, Smit EF, et al. The Natural Course of Preneoplastic Lesions in Bronchial Epithelium. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 537-543.
- Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of 18F-FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 1614-1620.
- Brown RS, Leung JY, Kison PV, et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40(4): 556-565.
- Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 2006; 82: 417–423.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24: 898-904.
- Buck AK, Herrmann K, Schreyogg J. PET/CT for staging lung cancer: costly orcost-saving? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2011; 38: 799–801.
- Bury T, Paulus P, Dowlati A, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9 (12): 2560-2564.
- Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003-1024.
- Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528-1596.

Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul; 130(1): 151-159.

Cerfolio RJ, Bryant AS. Ratio of the maximum standardized uptake value on FDG-PET of the mediastinal (N2) lymph nodes to the primary tumor may be a universal predictor of nodal malignancy in patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1826–1830.

Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt 1): 2090–2106.

Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule: F18-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *American Journal of Roentgenology* 2006; 187: 1361-1367.

Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995; 36(9): 1625-1632.

de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 55(1): 79-87.

Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa NonSmall-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-253.

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 Evidence based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 73-93.

Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, et al. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003 Jan; 123(1 Suppl): 167S-175S.

Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132(3): 202-220.

Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol*. 2007; 62(2): 97-108.

Dhital K, Saunders CA, Seed PT, et al. [(18)F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 Oct; 18(4): 425-428.

Dooms C, van Baardwijk A, Verbeken E, et al. Association between 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 822–828.

Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1955 Apr; 12(2): 816.

Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and timerelationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 303-313.

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.

Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al. Preoperative F-18 Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Maximal Standardized Uptake Value Predicts Survival After Lung Cancer Resection. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22.16: 3255-3260.

Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, et al. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1995 Nov; 60(5): 1348-1352.

Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *ARJ Am J Roentgenol*. 1997 May; 168(5): 1357-1360.

Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, et al. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics*, 1998; 18: 5-20.

Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.

Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20: 59-66.

Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *ARJ Am J Roentgenol*. 2000; 175: 245-249.

Erdi YE, Macapinlac H, Rosenzweig KE, et al. Use of PET to monitor the response of lung cancer to radiation treatment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 861-866.

Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Is standardised (18) F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(3): 263-269.

Everitt S, Herschtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2010; 116: 5030–5037.

Farquhar TH, Llacer J, Sayre J, et al. ROC and LROC analyses of the effects of lesion contrast, size and signal-to-noise ratio on detectability in PET images. *J Nucl Med*. 2000; 41: 745-54.

Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography. *Respiration* 2006; 73: 267-276.

Fossella FV, Devore R, Kerr RN, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2001; 6: 97-106.

Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP, et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1293-1297.

Gerbaudo VH, Julius B. Anatomic-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64(3): 401-405.

Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 682-93.

Glazer HS, Lee JKT, Levitt RG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Work in progress. Radiology*, 1985; 156: 721-726.

Goldstraw P. *Manual in Thoracic Oncology*. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Orange Park, FL, USA. 2009.

Gonzales-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1900–1905.

Gould MK, Maclean CC, Kushner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285: 914-924.

Gould MK, Kushner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-892.

Göksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group, 2002. *Respiration*, 69: 207-10.

Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal Lymph Node Staging in Suspected Lung Cancer: Comparison of Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose and Mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 231-6.

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.

Gregory DL, Hicks RJ, Hogg A, et al. Effect of PET/CT on management of patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with 5-year survival data. *J Nucl Med* 2012; 53: 1007-1015.

Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, et al. IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 694-705.

Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *Journal of Nuclear Medicine* 1996; 137: 943-949.

Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, et al. 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; 220: 286-291.

Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120: 521-527.

Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest*. 2002; 122: 1918-1924.

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: 116-119.

Haberkorn U, Schoenberg SO. Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET. *Lung Cancer*. 2001; 34: 13-23.

- Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT and software image fusion. *Chest*. 2005; 128: 2289-2297.
- Halter G, Buck AK, Schirrmeister H, et al. Lymph node staging in lung cancer using [18F] FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 52: 96–101.
- Hara M, Shiraki N, Itoh M, et al. A Problem in diagnosing N3 disease using FDG-PET in patients with lung cancer-High false positive rate with visual assessment. *An Nucl Med*. 2004; 18: 483-488.
- Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. PET in the pretreatment evaluation and follow-up of NSCLC patients treated with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 416-421.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-1210.
- Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 461-469.
- Hicks R, Kalff V, MacManus MP, et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001 Nov; 42(11): 1596-1604.
- Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2002 Jan; 43(1): 39-45.
- Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Resp J*. 2002; 19: 722-742.
- Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998; 58: 4023-4037.
- Israel GM, Krinsky GA. MR imaging of the kidneys and adrenal glands. *Radio Clin Nam*. 2003; 41: 145-159.
- Jeffery PK. Cigarette smoke induce damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Environmental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Inc 1996; (93,13): 299-353.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52: 23-47.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul Aug; 59(4): 225-249.

Johnson D, Arriagada R, Barthelemy N, et al. Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl1): 23s-25s.

Karakaş E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PET/ BT ve sadece BT tetkiklerinin operasyon öncesi tümör evrelemesindeki etkinliklerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi. DEUTF Radyoloji anabilim dalı. Uzmanlık tezi. İzmir 2008.

Kim BT, Lee KS, Shim SS, et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT a prospective study. *Radiology* 2006, 241: 501–509.

Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesion. *Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48: 214-220.

Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer.* 2002 Jan; 35(1): 53-57.

Köksal D, Demirağ F, Bayız H, et al. The correlation of SUVmax with pathological characteristics of primary tumor and the value of Tumor/ Lymph node SUVmax ratio for predicting metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013; 8: 63.

Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg.* 2003; 238: 180-188.

Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung cancer.* 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29: 521-534.

Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med.* 2004; 45: 2058-2062.

Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003, 348: 2500–2507.

Lardinois D, Weder W, Roudas M, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6846-6853.

Laurent F, Drouillard J, Dorcie F, et al. Bronchogenic carcinoma staging. CT versus MR imaging: assesment with surgery. *Eur J. Cardiothorac Surg.* 1988; 2: 31-36.

Lawrence EO, Livingston MS. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys Rev.* 1932; 40: 19-35.

Lee HY, Han J, Lee KS, et al. Lung adenocarcinoma as a solitary pulmonary nodule: prognostic determinants of CT, PET, and histopathologic findings. *Lung Cancer* 2009; 66(3): 379-385.

Li J, Xu W, Kong F, et al. Meta-analysis: Accuracy of F¹⁸ FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surgical Oncology* 2013; 22: 151-155.

Li M, Liu N, Hu M, et al. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63(3): 383-386.

Li M, Sun Y, Liu Y, et al. Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET/CT for non-small cell lung cancer patients: An observation. *Lung Cancer* 2010, 68: 394–397.

Lu P, Yu L, Li Y, Sun Y. A correlation study between maximum standardized uptake values and pathology and clinical staging in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2010, 31: 646–651.

Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 817-827.

Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 825-832.

MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet inapparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun 1; 50(2): 287-293.

Maitra A, Kumar V. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. *Robbins pathologic basis of disease*: 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 529-530.

Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999 Sep; 212(3): 803-809.

Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93: 825-833.

Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, et al. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET/CT: clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186: 308-319.

Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 909–924.

Mori K, Hirose T, Machida S, et al. Helical computed tomography diagnosis of pleural dissemination in lung cancer: comparison of thick-section and thin-section helical computed tomography. *J Thoracic Imaging*. 1998; 13: 211-218.

Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.

Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, et al. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2005; 237: 803-818.

Nakanishi R, Mitsudomi T, Osaki T. Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastases in left upper lobe lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 35: 347-349.

Nakano N, Yasumitsu T, Kotake Y, et al. Preoperative histologic diagnosis of chest wall invasion by lung cancer using ultrasonically guided biopsy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 891-895.

Nambu A, Kato S, Sato Y, et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008, 23: 269–275.

National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, 1988.

Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 752-755.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.

Ökten İ, Güngör A. *Göğüs Cerrahisi Dergisi*. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği. 2003; 1066-1072.

Özgül MA, Kırkıl G, Seyhan EC, et al. The maximum standardized FDG uptake on PET-CT in patients with non-small cell lung cancer. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8: 69.

Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced nonsmall- cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1.052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 1995.13: 1221-1230.

Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, et al. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991; 4: 730-744.

Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1999; 49: 33-64.

Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990; 322: 494-500.

Patelli M, Agli LL, Poletti V, et al. Role of fiberoscopic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;73: 407-411.

Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung cancer staging and management: Comparison of contrast-enhance and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999; 212: 56-60.

Pelosi G. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. The New Taxonomy of Lung Adenocarcinoma Stemming from a Multidisciplinary Integrated Approach Novel: Pathology Concepts and Perspectives *Journal of Thoracic Oncology*. February 2011; 6(2): 241-243.

PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in NSCLC: Systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263.

Poon RB. Invasive diagnostic prosedures. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thorasic surgery*, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 299-313.

Porte H, Roulmilhac L, Eraldi L. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *EurJ Cardiothorac Surg* 1998; 13: 196-199.

Quint LE, Francis IR. Radiologic staging of lung cancer. *J Thoracic Imaging*.1999; 14: 235-246.

Ravenel JG, McAdams HP. Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax. *Radio Clin N Am*. 2003; 41: 475-489.

Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thorasic surgery*, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins 2005: 1534-1547.

Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation corrected and non-attenuationcorrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33: 134-139.

- Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987; 31: 159-165.
- Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer. *Chest* 2007; 132: 131-148.
- Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 68986-68907.
- Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-638.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 472-483.
- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 7: 603-612.
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging Project: A proposals for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-577.
- Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, et al. 18F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 Feb 20; 23(6): 1136-1143.
- Sawaga M, Sato M, Sakurada A, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 900-904.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.
- Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In: Kane MA, Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc 1998; 441-464.
- Scott WJ, Dewan NA. Use of positron emission tomography to diagnose and stage lung cancer. *Clin Pulm Med* 1999; 6: 198-204.
- Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330: 91-116.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 6: 87-96.

Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T, et al. Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality -of- life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: A review of two phase III trials. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl 2): 4-9.

Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005, 236: 1011–1019.

Shou-Hui Z, Yong Z, Yong-Hua Y, et al. FDG PET-CT in Non-small Cell Lung Cancer: Relationship between Primary Tumor FDG Uptake and Extensional or Metastatic Potential. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013; 14 (5), 2925-2929.

Shulman L. Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 271-277.

Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003; 123: 147-156.

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178-201.

Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology*, 1995 Nov; 6(6): 617-624.

Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastin and cisplatin. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5): 1336-1343.

Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6): 932-945.

Sönmezoğlu K. The use of FDG-PET scanning in lung cancer. *Tuberculosis and Thorax* 2005 53(1): 95-114.

Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 1166-1196.

Spiro SG, Gould MK, Colice GL. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3): 149-160.

Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma, comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367-372.

Stephens RJ, et al. The Big lung trial determining the value of cisplatin based chemotherapy for all patients with NSCLC: preliminary results in the supportive care setting 38th Ann Meeting of ASCO May 18-21, 2002/Orlando, Florida, Abstract 1161.

Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB nonsmall cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14): 7019s.

Şengül E, Erturan S, Halac M, et al. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Mediasten Lenf Nodu Evrelemesinde PET/BT'nin Yeri. TUSAD: 28.Ulusal Kongresi, Antalya, 2006.

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Daire Başkanlığı. Kanseri bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Yayın no: 582, Ankara 1999.

Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2005; 47: 235-242.

Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation *Lung Cancer*. 1996 Aug; 15(1): 67-77.

Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123: 89-96.

Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative metaanalysis. *Aust Z J Public Health* 2001; 25: 203-211.

Ter-Pogossian MM. Historical perspective of PET. In: Clinical positron emission tomography. Hubner KF, Collmann J, Buonocore E, Kabalka GW, St. Louis, Mosby Year Book. 1992: 1-3.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.

Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 397-412.

Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003; 123: 137-46.

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.

Tonato M. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): An Italian/EORTC-LCC randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC. 38th Ann Meeting of ASCO May 18-21, Orlando, Florida, 2002: Abstract 1157.

Townsend DW, Carney JP, Yap JT, et al. PET/CT today tomorrow. *J Nucl Med.* 2004; 45: 4-14.

U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: US Government Printing Office, 1992.

Usuda K, Saito Y, Sagawa M, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer.*1994 Oct 15; 74(8): 2239-44.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1999 Oct; 17(10): 3201-3206.

Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2000 Oct; 6(10): 3837-3844.

Volm M, Koomagi R. Relevance of proliferative and pro-apoptotic factors in nonsmall-cell lung cancer for patient survival. *Br J Cancer.*2000 May; 82(10): 1747-1754.

von Haag DW, Follette DM, Roberts PF, et al. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res* 2002, 103: 160–164.

Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-182.

Warburg O. The metabolism of tumors. NY; Smith RR. 1931.

Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1087-1094.

Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, et al. The impact of fluoro-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*. 2005; 104: 2658-2670.

Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-2597.

World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization 2004.

Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Development of comprehensive dietary antioxidants index and application to lung cancer risk in cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 68-76.

Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker 1994; 71-108.

Wynants J, Stroobants S, Dooms C, et al. Staging of lung cancer *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(4): 609-625.

Yaman M. Akciğer Kanseri. In: Erk M, ed. *Göğüs Hastalıkları* 2001; 11. Cilt.

Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, et al. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol* 1999; 17: 253-273.

Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, et al. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi*. 2002; 3(1): 59-65.