

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ SONRASI
FDG-PET/BT'DEKİ METABOLİK CEVABIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Çetin ORDU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2010

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ
SONRASI FDG-PET/BT'DEKİ METABOLİK CEVABIN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Çetin ORDU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Başak OYAN-ULUÇ

İSTANBUL

2010

ÖZET

Ordu Ç., İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi sonrası FDG-PET/BT'deki metabolik cevabın prognoz üzerine etkisi, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Medikal Onkoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2010. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), palyatif kemoterapi ile ortalama iki aylık genel sağkalım (GS) artışı sağlanabilmektedir. Uygulanan birinci basamak tedavilerin %30 oranında başarısız olması sebebiyle, tedaviye cevap ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin önceden bilinerek tedavinin planlanması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, evre IV KHDAK tanılı, 30 hasta sağkalıma etki eden prognostik faktörler açısından retrospektif olarak incelendi. Ortanca yaşı 60 (45-77) olan hastaların, 27'si tanı sırasında evre IV'tü. Bir hasta evre IIIA KHDAK tanısı ile opere olduktan 2 yıl sonra, bir hasta evre IIIB KHDAK tanısı ile konkomitan kemo-radyoterapi aldıktan 10 ay sonra, bir hasta da evre IB KHDAK tanısı ile opere edildikten 5 ay sonra metastaz geliştirmişti. Histopatolojik olarak hastaların %50'sini adenokarsinom, %20'sini skuamöz hücreli karsinom oluştuyordu. Geri kalan %30'unda KHDAK altgrup histolojisi belli değildi. Hastaların çoğunluğunda tedavi şekli tek başına kemoterapiydi. İki hastada ölçülebilir lezyonlara radyoterapi uygulanmıştı. Bir hastaya evre IB KHDAK tanısı ile opere edildikten 5 ay sonra gelişen metastaz için stereotaktik radyoterapi (cyberknife) uygulanmıştı. Diğer bir hastada ise kemoterapi sonrası akciğerde residüel kitleye radyoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapilerin hepsi platin içeriyordu. Alınan ortanca kemoterapi kür sayısı 6 idi (2-6). Ortalama 12.2 aylık izlem sonunda hastaların 7'si (%23) hayatta iken, 23 (%77) hasta öldü. Tüm hastalarda ortanca genel sağkalım (GS) süresi 10.2 ay (3.5 - 51.3 ay), ortanca progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 6 ay (2.1 - 18 ay) olarak bulundu. İki-üç kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme yapılan 19 hastada metabolik cevap değerlendirmesinde PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST 1.0) kriterlerine göre parsiyel cevap alınan 9 hastaya karşılık aynı hasta grubunda anatomik yanıt değerlendirmesinde Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) kriterlerine göre 3 hastada parsiyel cevap elde edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde GS'yi etkileyen faktörler olarak hastaların birinci basamakta aldığı kemoterapi kür sayısı, tedavi sonu yapılan değerlendirmede PERCIST ve RECIST'e göre alınan cevap, maksimal SUVmaks gösteren lezyonun ve primer tümörün SUVmaks değerine göre yapılan PERCIST değerlendirmesi anlamlı bulundu. Hem RECIST 1.1 hem de PERCIST 1.0 kriterleri kullanıldığında ara değerlendirmesi yapılan 19 hasta için gerek anatomik gerekse metabolik cevabı olan hastalarda GS ve PS süreleri, yanıtsız olanlara oranla anlamlı şekilde artmıştır. Aynı şekilde tedavinin sonunda yanıt değerlendirmesi yapılan 30 hastada hem anatomik cevap

değerlendirme (RECIST 1.1) hem de metabolik cevap değerlendirme (PERCIST 1.0) kriterlerine göre cevaplı olan hastalarda GS ve PS süreleri yanıtı olmayanlara oranla anlamlı şekilde artmıştır. Çok değişkenli analizde PERCIST 1.0'e göre cevap alınan cevap bağımsız olarak GS süresini etkileyen faktördü. Sonuç olarak, evre IV KHDAK'lı hastalarda metabolik cevap kriterleri en az anatomik cevap kriterleri kadar geçerli değerlendirme yöntemleridir ve anatomik cevaba göre daha erken dönemde ve belki de daha etkin olarak tedaviye cevabı predikte edebilir.

Anahtar Kelimeler: İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri, prognoz, metabolik cevap, FDG-PET/BT, SUV, sağkalım

ABSTRACT

Ordu C., The prognostic relevance of response evaluation to chemotherapy using FDG-PET/CT in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer, Yeditepe University Faculty of Medicine, Thesis in Medical Oncology, Istanbul, 2010.

Chemotherapy prolongs overall survival by approximately two months in patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Failure rate of the first line chemotherapy is 30%. It is important to manage patients according to the factors predicting response to treatment and survival. In this study, 30 patients with advanced stage NSCLC were retrospectively analyzed for the prognostic factors and survival rates. The median age of the patients was 60 (45-77) years. Twenty-seven of the patients presented with stage IV disease. One patient developed metastatic disease two years after resection for stage IIIA disease, the second one developed metastatic disease ten months after concurrent chemoradiotherapy for stage IIIB disease and the last one developed metastasis 5 months after operation for stage IB disease. The histopathologic features were as follows; adenocarcinoma 50%, squamous cell carcinoma 20% and NSCLC not other specified 30%. The most common treatment modality was chemotherapy alone. Radiotherapy was administered to the lesions that were measurable at baseline in two patients. One patient received radiotherapy to metastatic lesion. The other one received radiotherapy to residual lesion after chemotherapy. All chemotherapy regimens were platinum-based. The median number of chemotherapy cycles was 6 (2-6). During the mean follow-up of 12.2 months, 23 (77%) patients died and 7 (23%) patients are still alive. The median time of overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were 10.2 months (3.5-51.3) and 6 months (2.1-18), respectively. In univariate analyses, the favourable prognostic factors for OS were number of cycles of first-line chemotherapy, achieving response to chemotherapy at completion of therapy according to the PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST 1.0) criteria and Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) criteria in all lesions, the metabolic response achieved in lesion that had the highest SUVmax at baseline and the metabolic response in the primary lesion. In 19 patients an interim response analysis with PET/CT was done after 2-3 cycles of chemotherapy. Nine patients achieved partial metabolic remission according to PERCIST 1.0 criteria, while three patients achieved partial remission according to RECIST criteria. In these 19 patients, patients with both anatomical and metabolic response had a significantly longer OS and PFS. Likewise, both anatomical and metabolic responses achieved at the completion of first line therapy was predictive of OS and PFS duration. In multivariate analysis, metabolic response according to the PERCIST 1.0 after completion of therapy was an independent factor for OS.

As a conclusion, metabolic response is at least as effective as anatomic response in predicting survival. It may be an earlier predictive factor for treatment response in patients with advanced stage NSCLC.

Keywords: Advanced stage, Non-small cell Lung cancer, prognosis, metabolic response, FDG-PET, SUV, survival.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	3
2.2. Patoloji ve Doğal Seyir	3
2.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler	4
2.4. Tanı ve Evreleme	5
2.5. Tedavi	8
2.6. Onkolojide PET ve PET/BT kullanımı	10
2.6.1. Akciğer Kanserlerinde Evrelemede PET ve PET/BT kullanımı	13
2.6.2. KHDak'lerde prognostik ve prediktif faktör olarak PET ve PET/BT kullanımı	14
2.7. Tedaviye Cevap Değerlendirmede Kullanılan Rehberler	18
HASTALAR ve YÖNTEM	21
3.1. Cevap Değerlendirmesi	22
3.2. Sağkalım Değerlendirmesi	23
3.3. İstatistiksel Analiz	23
BULGULAR	24

4.1. Hasta Özellikleri	24
4.2. Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları	26
4.3. Cevap Değerlendirmeleri	26
4.4. Sağkalım Analizleri	28
4.4.1. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	29
4.4.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	38
TARTIŞMA	39
SONUÇ ve ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
EKLER	59
Ek 1: ECOG Performans Skalası	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BT	Bilgisayarlı tomografi
CALBG	Cancer and Leukemia Group B
CR	Komplet remisyon
CMR	Komplet metabolik remisyon
EASL	European Association for the Study of the Lung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epitelyal büyüme faktör reseptörü
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCC1	Nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5' endonükleaz enzimi
FDA	Food and Drug Administration
FLEX	First line erbitux in lung cancer
GIST	Gastrointestinal stromal tümör
GS	Genel sağkalım
IASLC	International Association For The Study of Lung Cancer
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
K-RAS	Kirste-Rous sarkom virüsü viral onkojen homologu
Maksimal SUVmaks	Tüm lezyonlar içinde en yüksek SUVmaks değeri
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
NICE	National Institute For Clinical Excellence
ORR	Objektif cevap oranı
PD	Progresif hastalık
PERCIST	Solid tümörlerde PET ile elde edilen cevap kriterleri
PET	Pozitron emisyon tomografi
PLUS	PET in lung cancer staging
PMD	Progresif metabolik hastalık
PMR	Parsiyel metabolik remisyon
PPD	Pozitif prediktif değer

PR	Parsiyel remisyon
PrimertmSUVmaks	Primer tümördeki suvmaks değeri
PS	Progresyonsuz sağkalım
RECIST	Solid tümörlerde anatomik cevap kriterleri
ROI	Ölçüm yapılan ilgili alan
SD	Stabil hastalık
SHARP	Sorafenib hepatocelular carcinoma assesment randomized protocol
SMD	Stabil metabolik hastalık
SUVmaks	Maksimum standart uptake value
RRM1	Ribonükleotid redüktaz reguler subüniti
RT	Radyoterapi
SWOG	Southwest Oncology Group
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TLG	Total lezyon glukolizisi
TTF-1	Thyroid transkripsiyon faktör-1
TTP	Progresyona kadar geçen süre
TTR	Rekürrense kadar geçen süre
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
18F-FDG	18F- fluorodeoksiglukoz
ΔSUV	Standart uptake value farkı

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	24
4.2. Hastaların Metastaz Bölgelerinin Dağılımı	25
4.3. Genel Sağkalım Eğrisi, n=30	29
4.4. Ara Değerlendirmede RECIST'e Göre CR+PR+SD Elde Edilenlerle PD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=19	32
4.5. Tedavi Sonu Değerlendirmede RECIST'e Göre CR+PR+SD Elde Edilenlerle PD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=30	33
4.6. Ara Değerlendirmede PERCIST'e Göre CR+PR+SD Elde Edilenlerle PD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=19	34
4.7. Tedavi Sonu Değerlendirmede PERCIST'e Göre CR+PR+SD Elde Edilenlerle PD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=30	35
4.8. Tedavi Sonu Değerlendirmede PERCIST'e Göre CR+PR Elde Edilenlerle PD+SD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=30	36
4.9. Tedavi Sonu Değerlendirmede Maksimal Tümör SUVmaks Değerine Göre CR+PR Elde Edilenlerle PD+SD Elde Edilenlerin Genel Sağkalım Eğrisi, n=30	37

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. TNM evrelerine göre sağkalım süreleri	4
2.2. KHDÖK' inde TNM evreleri (AJCC 7. edisyon)	8
2.3. PERCIST 1.0 metabolik cevap değerlendirme kriterleri	19
2.4. RECIST 1.1 anatomik cevap değerlendirme kriterleri	20
4.1. Hastaların tanı sırasında özellikleri	25
4.2. İlk basamak tedavi modaliteleri	26
4.3. Tedavi sonu cevap oranları	27
4.4. Ara değerlendirmede cevap oranları	27
4.5. Prognostik faktörlerin genel sağkalım üzerine etkilerinin tek değerışkenli analizi	30
4.6. Ara değerlendirme kriterlerine göre gruplar arasında cevap oranları	31
4.7. Tedavi sonu değerlendirme kriterlerine göre gruplar arasında cevap oranları	31
5.1. İleri Evre KHDÖK'nde metabolik cevabı değerlendiren çalışmalar.	40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yaygın görülen birçok kanserde metastatik hastalığın tedavisi sıklıkla toksik, tedavi maliyeti yüksek ve genellikle küratif değildir. Kanser hastalarında tedaviye cevap değerlendirmesi, erken dönemde tedavinin etkinliğinin gösterilmesi, tedaviye devam veya başka bir tedaviye geçme ya da tedavinin sonlandırılması kararı açısından çok önemlidir. Aynı zamanda klinik çalışmalarda tedaviye yanıtın etkin ve erken değerlendirilmesi çok önemlidir.

Akciğer kanserinde kemoterapiye veya radyoterapiye cevabın belirlenmesinde anatomik değerlendirme yapan bilgisayarlı tomografi (BT) standarttır. Geleneksel görüntüleme yöntemleri morfolojik ve yapısal bilgilere dayanarak lezyonun belirlenmesinde önemlidir, fakat onkolojik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde her zaman yeterli değildir. Tümörde değişik oranlarda malign hücre, stromal hücre ve inflamatuvar hücre bulunması tedaviye cevap değerlendirmesi açısından zorluk yaratır.¹ Bu komponentlerde olan değişim farklılık gösterebilir. Tümör boyutundaki küçülmenin iyi prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Faz II çalışmalarda cevap oranının sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir. Anatomik cevap değerlendirmelerinde değerlendirmeyi yapana bağlı olan yanımlar sözkonusu olabilmektedir. BT ile aynı gözlemci ile yapılan değerlendirmelerde, tek çap dikkate alınarak yapılan ölçümlerde %9.5, iki çap dikkate alınarak yapılan ölçümlerde %20.5 oranında yanlış (yalancı) progresif hastalık tanısı konulabilir. Farklı gözlemcilerin yaptığı değerlendirmelerde bu oranlar sırasıyla %29.8 ve %42.5'a kadar yükselebilir.² Spiküle kitleler ve atelektazi varlığında yanlış tanı oranı %100'e kadar çıkabilir.³ Özellikle neoadjuvan tedavi verilen hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası cevap değerlendirmesinde stabil yanıt görülmesine rağmen, hastalarda belirgin histopatolojik cevaplar saptanmıştır.⁴ Tedaviye metabolik olarak yüksek cevap veren tümörlerde, anatomik cevap değerlendirmesinde tümör boyutunda hangi oranda küçülmenin eşik değer alınacağı belli değildir. Hedefe yönelik tedavilerde, tümör boyutunda belirgin küçülme olmadan sağkalımda iyileşmeler saptanması BT ile yapılan anatomik cevap değerlendirmelerinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Bir faz III çalışmada, 731 KHDAK'li hastada, erlotinib ile cevap oranı %8.9 iken, genel sağkalım (GS)'da %43'lük bir iyileşme sağlanmıştır (4.7 ay vs. 6.7).⁵ Bu durum sadece hedefe yönelik epitelial büyüme faktör reseptörü tirozin kinaz inhibitörlerine (EGFR TKI) özgü

değildir. Geleneksel sitotoksik ilaçlarla da düşük cevap oranlarına rağmen, belirgin uzamış progresyonsuz sağkalım (PS) ve GS süreleri elde edilebilir.⁶ KHDAK nadirde olsa, geride fibrotik doku bırakarak tam kür olabilir. Bazı tümörlerde tümör ikiye katlanma süresi çok uzun olduğu için, aylar hatta yıllar geçmesine rağmen kayda değer bir boyut değişikliği gözlenmeyebilir. Bunun yanında bazı agresif tümörler haftalar içinde büyüyebilir.

Residüel tümördeki büyümenin geç yakalanması nedeniyle kurtarıcı tedavilerin geç başlanması prognoz açısından sıkıntı yaratabilir. Yavaş büyüyen tümörlerde ise yeterli cevap değerlendirmesi yapılamaması gereksiz tedavi uzatmalarına ve gerekmediği halde alternatif tedavilere geçişe yol açabilir. Moleküler görüntüleme, morfolojik görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerden daha farklı bilgilere ulaşmayı sağlamaktadır.¹

Günümüzde pozitron emisyon tomografi (PET), tümörlerin metabolik cevap değerlendirmesinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. PET’de en sık kullanılan radyoizotop işaretleyici ajan 18F-fluorodeoksiglukoz (18F-FDG)’dur. 18F-FDG-PET ile hücrenin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler tespit edilir. Tedaviye cevap değerlendirmesinde yapısal görüntülemelere göre daha hızlı ve güvenilir bilgiler sağlayabilir. 18F-FDG-PET’in en büyük avantajlarından biri hücresel metabolizmadaki değişimlerin, yapısal değişimlere göre daha hızlı gelişmesidir. PET’in kullanıma girmesi ile tedavi yaklaşımlarında %30 oranında değişiklikler gözlenmiştir.⁷

Bu çalışmanın amacı, evre IV KHDAK tanısı alan hastalarda verilen 1. basamak tedavi sonrası gözlenen metabolik yanıtın prognostik ve prediktif değerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kanser ölümlerinin en önemli sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni kanser vakalarının %15'ini, kansere bağlı ölümlerin %29'unu oluşturur. Hastaların çoğunun ileri evrede başvurması nedeni ile mortalite oranı yüksektir.⁸ Akciğer kanserinde kür, ancak hastalığın erken tanısıyla sağlanabilir. Hastaların ancak %20'si evre I ve evre II ile başvururlar. Evre III hastalık KHDAK'ın %25'ini oluşturur.⁷ Olguların yarısı metastatik evrede tanı alır.⁹ Akciğer kanserinde tanı sonrası 5 yıllık genel sağkalım oranı %15'tir.¹⁰

2.2. Patoloji ve Doğal Seyir

KHDAK akciğer kanseri olgularının %80-85'inden sorumludur. Skuamoz hücreli (epidermoid) karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere başlıca üç tipi vardır. En sık görülen histolojik alttip adenokarsinomdur.¹¹ Skuamoz hücreli karsinom tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20-30'unu oluşturur.¹² Skuamoz hücreli karsinom alt tipleri papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid morfolojisidir.¹² Genç kadın hastalarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tümör tipi adenokarsinomdur.¹² Dünya Sağlık Örgütü adenokarsinomları 4 ana gruba ayırmıştır; Asiner, papiller, bronkoalveoler ve solid tip. Genellikle değişen oranlarda birarada görülür ve adenokarsinomların büyük bir kısmını mikst tip oluşturur.¹² Bronkoalveoler karsinom stromal, lenfatik, ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize, akciğer adenokarsinomunun bir alttipidir.¹² Üç alt grubu vardır; 1- Musinöz, 2- Nonmusinöz, 3- Mikst musinöz ve nonmusinöz veya intermediate form. KHDAK'ın %10'unda nöroendokrin differansiasyon görülebilir.¹³ İmmunohistokimyasal olarak tanıya yardımcı olması amacı ile KHDAK'lerde TTF-1 (thyroid transcription factor), sitokeratin 7, sitokeratin 20, sitokeratin 5-6, p63 vb. belirteçler kullanılır. Skuamoz karsinomlarda TTF-1, sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 negatif iken, adenokarsinomlarda genel olarak TTF-1 ve sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftir.¹⁴ Skuamoz hücreli karsinomlarda p63 ve sitokeratin 5-6

pozitifdir. Özellikle az diferansiye karsinomlarda bu incelemelerin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir.^{11,12,15,16}

2.3. Prognostik ve Prediktif Belirleyiciler

Prognostik faktör, kişinin alacağı tedaviden bağımsız olarak hastalığın sağkalımı hakkında bilgi veren özelliklerdir. Prediktif faktör ise tedaviye yanıtı etkileyen belirteçlerdir.

KHDAK'da sağkalımı etkileyen çok sayıda faktörün içinde en önemlisi tümörün klinik evresidir.¹⁷ Son TNM evrelemesine göre tedavi görmeyen hastalardaki ortalama sağkalım süreleri tabloda gösterilmiştir.¹⁸

Tablo 2.1 TNM evresine göre sağkalım süreleri

Evre	Ortanca Sağkalım süresi
IA	58 ay
IB	42 ay
IIA	46 ay
IIB	19 ay
IIIA	14 ay
IIIB	10 ay
IV	6 ay

TNM evrelemesi dışında KHDAK'li hastalarda bazı prognostik faktörler sağkalım için prediktiftir. Kötü performans durumu (PS-Eastern Cooperative Oncology Group'a göre performans durumu >2) ve kilo kaybı (>%5) kötü prognostiktir.^{19,20}

Şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre histolojik alt tipin prognoz üzerine etkisi tam olarak belirlenememiştir.^{21,22} Kötü prognostik olduğu bilinen patolojik faktörler diferensiyasyonun az olması^{23,24} ve lenfatik invazyon varlığıdır.^{25,26}

KHDAK için birçok biyokimyasal gösterge (biyobelirteç) prognostik ve prediktif faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu biyobelirteçlerden en önemlileri, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonükleaz enzimi (ERCC1), proto-onkogen olan Kirste-Rous sarkom virusu (K-ras) ve ribonükleotid redüktazın regülatör subuniteleridir (RRM1).^{27,28}

EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 L858R mutasyonunun varlığı, tedaviden bağımsız olarak KHDAK'li hastaların sağkalımı için prognostik görünmemektedir.²⁹ Ancak EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 L858R mutasyonunun varlığı, EGFR tirozin reseptör kinaz inhibitörü (EGFR-TKİ) tedavisinden fayda göreceğine dair prediktiftir.^{30,31} Yüksek ERCC1 düzeyleri tedaviden bağımsız olarak daha iyi sağkalım için prognostiktir.^{32,33} ERCC1'in yüksek olması platin bazlı bir kemoterapiye kötü yanıt alınacağını habercisidir.^{33,34} K-ras mutasyonlarının varlığı, tedaviden bağımsız olarak sağkalım için KHDAK'li hastalar için kötü prognostiktir.³⁵ K-ras mutasyonlarının varlığı, platin/vinorelbin kemoterapisi veya EGFR-TKİ tedaviden fayda görülmeyeceğini gösterir.^{27,31} Yüksek RRM1 düzeyleri olanlar, düşük olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir.^{28,36} Yüksek RRM1 ekspresyon düzeyleri gempitabin bazlı kemoterapide kötü yanıt alınacağını habercisidir.^{34,37,38} K-ras onkogenlerin ve tümör süpresör gen mutasyonları (p53) gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmede önemli değeri olabilir.

2.4. Tanı ve Evreleme

Tanı sonrası klinik evreleme; kontrastlı üst abdomen tomografisi ve toraks tomografisi (spiral, mümkünse çok kesitli) ve kranial magnetik rezonans görüntüleme ile yapılır.

International Association For the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından önerilen son TNM evrelendirmesinde (AJCC 7. baskı) T ve M tanımlamalarında değişiklikler yapılmış olup, N tanımlamasında bir değişiklik yapılmamıştır. Yeni evreleme aşağıda belirtilmiştir.³⁹

T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- T₀ primer tümör kanıtı yok.
- T_{is} karsinoma in situ.
- T₁ en büyük çapı ≤3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşda invazyon yok)*

- T_{1a} tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.
- T_{1b} tümörün en büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm.
- T₂ tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
 - Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.
 - Viseral plevra invazyonu.
- Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
- (Bu özelliklere sahip olan T₂ tümörler, ≤ 5 cm ise T_{2a} olarak değerlendirilir).
- T_{2a} tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm.
- T_{2b} tümörün en büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm.
- T₃ tümörün en büyük çapı > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).
- T₄ tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

N (Bölgesel lenf bezleri):

- N_x bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N₀ bölgesel lenf bezi metastazı yok
- N₁ aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- N₂ aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N₃ karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

M (Uzak metastaz):

- M_x uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

- M₀ uzak metastaz yok.
- M₁ uzak metastaz var.
 - M_{1a} karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
 - M_{1b} uzak metastaz.

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

**Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T₁, T₂, T₃ veya T₄ olarak değerlendirilmelidir.³⁹

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından önerilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelendirme sisteminde evreler ve TNM altgrupları aşağıda verilmiştir.³⁹

Tablo 2.2. TNM sınıflaması (AJCC 7. edisyon)

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

2.5. Tedavi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına ya da kombine olarak kullanılır. Cerrahi evreleme sonrası hastaların %20'si evre I-II, %15'i evre IIIA, %15'i evre IIIB, ve %40'ı evre IV olarak bulunur. 5 yıllık sağkalım oranları evre IA'da %67, evre IB'de %57, evre IIA'da %55, evre IIB'de %38-39, evre IIIA'da %23-25, evre III'de %5 ve evre IV hastalıkta %1'dir. ⁴⁰

İleri evre KHDAK'te sisplatin bazlı ikili kemoterapi ile beklenen ortalama sağkalım 8-10 aydır.^{41,42} Sisplatinli rejimler tercih edilmekle beraber kişisel durumlara bağlı olarak karboplatinli rejimlerde alternatiftir. Dosetaksel ve paklitaksel yerine albümine bağlı paklitaksel de kullanılabilir.^{43,44} Evre IV akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler de kullanılabilir. Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG), faz III çalışmalarında (E4599) karboplatin-paklitaksel ile beraber VEGF antikoru olan bevasizumabın verilmesinin sağkalım avantajına yol açtığını göstermiştir.⁴⁵ FDA, 2004 yılında 2. basamak tedavide tirozin kinaz inhibitörü erlotinibin kullanımına onay vermiştir. Faz III randomize FLEX çalışmasında ileri evre (çoğunluğu evre IV) KHDAK'lı hastalarda sisplatin-vinorelbin kemoterapisine setüksimab eklenenlerde sağkalımda bir aylık artış saptanmıştır (11.3 ay vs. 10.1, p=0.04).^{46,47}

2009'da güncellenen American Society of Clinical Oncology rehberinde evre IV KHDAK için tedavi önerileri aşağıdadır.⁴⁸

- Birinci basamak tedavide, performans statüsü 0 veya 1 olan hastalarda platinum bazlı ikili sitotoksik kombinasyon tedavisi önerilir. Genel durumu platinum almaya uygun olmayan hastalarda non-platinum ikili kombinasyon rejimleri uygulanabilir. Platin ile beraber 3. jenerasyon sitotoksik ajan (dosetaksel, gemsitabin, irinotekan, paklitaksel, pemetreksed ve vinorelbin) kullanımının carboplatinli rejimlere oranla cevap oranı ve genel sağkalım oranı açısından üstün bulunmuştur.

- Performans statüsü 2 olan hastalarda tek sitotoksik ajanlı tedaviler önerilir.

- Hastalık progresyonunda veya 4 kürün sonunda cevapsız olan hastalarda birinci basamak tedavi sonlandırılır. Cevap verenlerde ikili sitotoksik tedavi 6 kürün sonunda durdurulur. Cevap verenlerde veya stabil hastalık varlığında herhangi bir ajanla progresyona kadar devam edilmesine ait kanıt mevcut değildir.

- EGFR mutasyonu olduğu bilinen hastalarda birinci basamakta oral TKİ olan gefitinib önerilebilir. EGFR mutasyonu olmayan veya bilinmeyen hastalarda sitotoksik tedavi tercih edilir.

- Klinik özellikleri uygun olan hastalarda (non-skumoz histoloji, beyin metastazı olmayan, belirgin hemoptizi olmayan, organ yetmezliği olmayan, ECOG PS ≤1 olan, terapötik antikoagülasyon kullanmayan, klinik belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan ve kontrolsüz hipertansiyonu olmayan hastalar) paklitaksel ve

karboplatinle kombine bevasizumab kullanılabilir. Cevaplı hastalarda progresyona kadar bevasizumaba devam edilebilir.

- Setüksimab, immunuhistokimya ile EGFR-pozitif tümörü olan hastalarda sisplatin-vinorelbin ile birlikte kullanılabilir. Cevaplı hastalarda setüksimaba progresyona kadar devam edilebilir.

- İkinci basamak tedavide kullanıma uygun olan tedavi seçenekleri tek ajan olarak, dosetaksi, erlotinib, gefitinib veya pemetreksed'tir. Genel sağkalım açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmamıştır.

- Erlotinib, daha önce gefitinib ve erlotinib kullanmayanlarda, EGFR durumuna bakılmaksızın 3. Basamakta, PS 3 ve üstü olan hastalarda tercih edilebilir. Üçüncü basamakta sitotoksik tedavi kullanımına ait yeterli veri mevcut değildir.

- Kemoterapi seçimine yönelik moleküler biyobelirteçlerin rutin kullanımına ait veri yeterli değildir.

2.6. Onkolojide PET ve PET/BT kullanımı

Kanser tedavisi araştırmalarında, cevap değerlendirme kriteri olarak genel sağkalımın yerine kullanılabilecek, objektif cevap oranı (ORR), progresyona kadar geçen süre (TTP) veya progresyonsuz sağkalım süresi (PS) gibi ölçümlere büyük ilgi vardır. Tedavi sonrası tümör boyutunda sıklıkla bir değişim olur. Tümör boyutundaki değişimi değerlendirmek üzere geçmişten günümüze geliştirilen çok sayıda kriter vardır. 1976'da Moertal tarafından fizik muayeneye dayalı geliştirilen rehberden, WHO (1979), Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (2000) ve günümüzde RECIST 1.1'e (2009) kadar gelinmiştir.⁴⁹⁻⁵²

PS hastanın çalışmaya alınmasından progresyon veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süreyi, TTP ise sadece progresyona kadar geçen süreyi tanımlar. Bu iki parametre hastalığın ne zaman tekrarladığı veya progrese olduğunu gösterir. Bu ölçümler bazı kanserlerde sağkalımı predikte edebilirler. Cevap oranı, yeni geliştirilen ve ön planda sitostatik özelliğe sahip kanser ilaçlarında dikkatli değerlendirilmelidir. Bu yeni ajanlarla tümör boyutunda azalma olmadan (PR,CR olmaksızın) stabil hastalık varlığı, iyi gidişi gösterebilir. Bu durum metabolik cevap ile açıklanmaktadır. Tümör hücrelerinin kullandığı glukozun miktarının radyoaktif işaretli madde ile ölçümü prensibiyle uygulanan 18F-FDG-PET görüntüleme metabolik cevabı ölçmekte

kullanılmaktadır. PET metabolik değerlendirme yaparak tümör yüküne yönelik daha fazla bilgi sunabilir.⁵³

Kantitatif 18F-FDG-PET, ilk olarak 1993'te meme kanserinde tedaviye cevabın monitorizasyonunda kullanılmıştır.⁵⁴ Primer meme kanserinde neoadjuvan tedaviye bağlı glukoz metabolizmasındaki kantitatif değişikliklerin bakılması sonucunda, tedavinin başlangıcından sonra standart tutulum değeri'nde (SUV) gözlenen %20–50 oranında azalmanın prediktif olduğunu göstermiştir.⁵⁴ Bu bildiriden sonra diğer tümörler için de PET kullanımı daha geniş bir şekilde araştırılmıştır.^{55,56}

Kantitatif non-anatomik görüntüleme metodları tedavinin etkisini göstermede ya da prediksyonunda biyobelirteç olarak kullanılabilir.⁵⁷⁻⁵⁹

Son 10 yıldır yaygın olarak tedaviye cevap değerlendirmesinde kullanılan RECIST kriterleri özellikle sitostatik tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde yeterli değildir. Bu nedenle sitostatik tedavilere yanıt için farklı kriterler kullanılabilmektedir. Buna örnek olarak gastrointestinal stromal tümörde (GIST) geliştirilip kullanılan Choi kriterleri gösterilebilir.⁶⁰ Bu kriterlere göre tümör çapında %10'luk veya tümördeki kontrastlanma oranındaki %15'lik düşüş, standart RECIST kriterleri ile karşılaştırıldığında PET bulguları ile daha iyi korelasyon göstermiştir.⁶¹ SHARP, çalışmasında sorafenibin hepatoselüler karsinomlu hastalarda yapılan değerlendirilmesinde belirgin boyut azalması gözlenmeyen hastalarda da sağkalım süresinde belirgin artışlar görülmüştür. Hepatoselüler karsinomda alternatif RECIST kriterleri geliştirilerek, European Association for the Study of the Liver'a (EASL) önerilmiştir.^{62,63}

FDG-PET, kanser evrelemesinin dışında, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı tedaviye cevabın değerlendirmesinde de kullanılabilmektedir. Özefagus kanseri, akciğer kanseri, baş-boyun tümörleri, meme kanseri ve lenfoma ile ilişkili yapılmış çalışmalarda FDG-PET ile elde edilen metabolik cevabın, morfolojik cevaptan daha önce geliştiği gözlenmiştir.^{55,64-66} Malign lenfoma,^{67,68} osteosarkom,⁶⁹ meme,^{54,70-73} ve özefagus kanserinde^{74,75} yapılan çalışmalarda kemoterapi veya radyoterapi sonrası tümörün kullandığı glukozdaki düşüşün PET ile görüntülenmesi, histopatolojik regresyon ve hastalığın gidişatı ile uyumlu bulunmuştur. Tedaviden kısa bir süre sonra glukoz metabolizmasındaki değişiklik tedaviye cevabı predikte edebilir.^{54,70-73,76,77} PET cevabı pozitiften negatife dönen hastalarda, pozitif kalanlara göre genellikle daha fazla

patolojik tam cevap, daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri gözlenir. Tedaviye cevabın değerlendirmesinde, 18-FDG tutulumundaki azalma oranının hangi eşik değere göre değerlendirileceği belli değildir. Bu eşik değer hastalığa bağlı olarak değişebilir. 18F-FDG-PET ölçümlerinde, tedavi sonucu normale gelen SUVmaks değerleri hastalarda sağkalımı predikte ettirebilmektedir.⁷⁸ 18F-FDG'deki yanıt sıklıkla tam değildir ve objektif değerlendirme kriteri oluşturmak güçtür. Bu nedenle kantitatif değerlendirmelerde, kalitatif değerlendirmeye göre daha iyi sonuçlar alınır.^{79,80}

Tedaviye cevabın değerlendirmesinde 30'dan fazla metod tartışılmıştır. SUV, bunların arasında en çok kullanılan, daha kompleks analitik yaklaşımlar ile korele olan yöntem olarak görülmektedir.^{81,82}

SUV dokuda toplanan radyoaktif isotopun ölçümünde en çok kullanılan semikantitatif parametredir. SUV çeşitli düzeltici faktörlerden sonra hastaya verilen toplam radyoaktiviteye ve hastanın kilosuna göre hesaplanan dokudaki radyoaktivite düzeyini gösterir.¹ SUV vücut kitlesi, ideal vücut kitlesi veya vücut yüzey alanına göre normalize edilebilir. SUV ölçümü belli bölgelerden yapılır (Region of interest-ROI). SUVmaks son zamanlarda en sık kullanılan yöntem olarak dikkati çeker. Bunun sebebi kolay ölçülebilir ve tekrarlanılabilir olmasıdır. Çok büyük olmayan tümörlerde güvenilir bir yöntemdir. Çok büyük tümörlerde ölçümün tümörün en aktif bölgesinden mi yoksa çoklu bölgeden mi yapılacağı tartışma konusudur. Kök hücre konseptine göre tümörün en agresif bölgesinin en önemli bölgesi olduğu öngörülür.¹ Tüm tümör hacminin değerlendirilmesi ile ölçülen SUV değeri (total lesion glycolysis) de geçerli bir metod olabilir.¹

Tedaviye cevap değerlendirmesinde SUV'daki değişimi ölçmek amacı ile farklı yöntemler kullanılmıştır. Tek pikselde SUVmaks, arka plana göre düzeltme, daha büyük veya daha küçük ROI'ler ve total lesion glycolysis (TLG) bunların arasındadır. Weber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tümörün açıkça gözlenebilir, yeterince büyük ve yeterince sıcak (2X kan havuzu-arka plan SUV değeri) özelliklere sahip olması gerektiğini belirtmiştir. 1,5 cm'lik ROI kullanılarak, akciğer, mide ve özafagus kanserlerinde 1-2 kür tedaviden sonra, 18F-FDG'de %20-%35'lik düşüşün prediktif değeri olduğunu, artan azalmada daha fazla klinik yarar gözlendiğini tespit etmişlerdir.⁷⁶ Weber %20'den fazla azalmanın anlamlı olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte birçok çalışmada iyi sağkalım sonuçları %30-35'ten fazla SUV

azalmalarında gözlenmiştir. Lenfomalarda tedavi arasında yapılan değerlendirmede, SUV'da gözlenen %65,7'lik azalma iyi ve kötü klinik gidiş için eşik değer olarak saptanmıştır.⁸⁰ Burada kantitatif değerlendirme kalitatif değerlendirmeye üstün bulunmuştur.⁸⁰ Diğer bir konu da SUV'da, mutlak değerlerdeki mi yoksa oransal SUV değişikliğinin mi daha önemli olduğudur. Oransal azalmanın dış parametrelerden daha az etkilendiği, kullanılan yöntemle daha az bağımlı olduğu gözlenmiştir ve daha kolay hesaplanabilir bulunmuştur.⁸³ Mutlak SUV değerlendirmeleri farklı merkezlerde yapılan ölçümlerde daha avantajlıdır.⁸³ Total lezyon glukoliz ile ilgili tedaviye cevap kriterleri halen geliştirilmektedir ve SUV'a göre daha yüksek oranlardaki azalmanın tedaviye cevap değerlendirmelerinde kullanılabileceği öngörülmektedir.⁸⁴ PERCIST kriterleri değerlendirildiğinde solid tümörlerde SUV değerinde %30'dan fazla azalma parsiyel cevap için kabul edilmiştir.⁸⁵

2.6.1. Akciğer Kanserlerinde Evrelemede PET ve PET/BT Kullanımı

KHDAK'da T evrelemesinde PET/BT'de konvansiyonel PET'e göre daha yüksek doğrulukta sonuçlar verilmektedir.⁸⁶ Özellikle çalışmanın BT komponenti yüksek dozda intravenöz kontrast verilerek ve nefes tutturularak yapıldığında T evrelemedeki PET/BT'nin doğruluğu diagnostik toraks BT'ye eşdeğer düzeye gelir.^{87,88} Primer tümörü atelektaziden daha iyi ayırdığı, atelektazik zeminlere gizlenmiş diğer satellit tümör odakları gösterebildiği ve plevra metastazlarını veya malign plevral efüzyonları ortaya koyabildiği için T evrelemeye katkı sağlayabilmektedir.⁸⁹

N evrelemede konvansiyonel BT'ye göre daha iyi sonuçlar vermesine rağmen, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması (%13-44) nedeniyle PET/BT'nin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri (PPD) yeterli etkinliğe ulaşamamaktadır.⁹⁰ PET/BT'de mediastinel lenf nodu pozitifliklerinin invazif evreleme için doğrulanması gerekmektedir. Yine de PET/BT tüm istasyonları ortaya koyarak invazif evreleme kararına yardımcı olur. Santral yerleşimli tümörlerde kitlenin çok yakınındaki lenf nodunu ayırt edemediği veya mikroskopik lenf nodu istasyonlarını gözden kaçırdığı için N evrelemede %55 yalancı negatiflik değerleri rapor edilmektedir.^{91,92} Son dönemde yapılan bir metaanaliz çalışmasında PET negatif 16 mm'den büyük lenf nodlarında N2 bulma olasılığı %21 saptanmıştır.⁹² Bu nedenle erken evre yüksek FDG tutan periferik yerleşimli tümörlerde PET'de N1 bulgusu olmaması ve mediastinel

1cm'in üstünde lenf nodu olmaması durumunda, N evrelemede PET'in invazif evrelemeyi ekarte edecek düzeylerde olduğu (%97) genelde kabul görmektedir.⁹¹⁻⁹³

M evrelemede, kranyum hariç toraks dışı uzak metastazlarının gösterilmesinde FDG-PET/BT etkin bir yöntemdir. National Institute for Clinical Excellence (NICE) tarafından yapılan metaanalizde, uzak metastazı bulmada FDG-PET'in duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur.⁹⁴ En sıklıkla kemik iliği, kemik ve adrenal metastazları saptanmaktadır.⁹⁴ Konvansiyonel yöntemlere PET veya PET/BT eklendiğinde ek olarak %10-40 oranında (ortalama %15) hastada uzak metastaz bulunmaktadır.⁹⁵ PET ile BT entegre olduğunda doğruluk payı artmaktadır. Kemik metastazlarının gösterilmesinde PET/BT daha yüksek tanısal doğruluk sağlayarak kemik sintigrafisinin yerini almıştır.⁹⁶ Adrenal metastazların gösterilmesinde doğruluğu yüksek, karaciğer metastazlarında BT kadar etkin bulunmuştur.⁹⁷ Beyinde ise gri kortekste yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET yaklaşık %60'lık duyarlılıkla yetersiz kalmaktadır.⁹⁵⁻⁹⁷

Konvansiyonel evrelemeye PET eklendiğinde yaklaşık olarak 1/3 hastada evrelemenin değiştiği ve bunların önemli bir kısmında hasta yaklaşımının değiştiği ortaya konmuştur.⁹⁸ PLUS çalışmasında konvansiyonel metodlara PET eklendiğinde gereksiz torakotomi oranları %41'den %21'e düşmüştür.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Sonuç olarak, PET KHDAK'ın evrelemesinde yerleşik bir yöntem olmuştur. FDG-PET ile görüntüleme lenf nodu ve uzak metastaz taramasında geleneksel yöntemlerden belirgin olarak daha özgün ve duyarlı bulunmuştur.^{67,101}

2.6.2. KHDAK'lerde Prognostik ve Prediktif Faktör Olarak PET ve PET/BT Kullanımı

KHDAK'te tedavi yanıtını predikte ettiren bir çok belirteç tanımlanmıştır. Evre IV KHDAK'lerde gefitinib ya da erlotinibe olan cevabı predikte ettiren EGFR mutasyonu, platinum cevabını gösteren ERCC1 ekspresyonu bunlara örnektir.^{34,102-105} Fakat bu belirteçlerin belirlenmesinde sorun, testlerin çalışılabilmesi için invazif yöntemlerle doku örneklerinin çıkarılması gerekliliğidir. Zaman zaman da biyopsilerde yetersiz doku ve bazı teknik sorunlar söz konusu olmaktadır. Çeşitli yayınlarda non-invazif değerlendirme yöntemi olan FDG-PET ile ölçülen SUV değeri ile prognostik önemi olan ve tümör agresifliğini gösteren tümör supresör genler ile korelasyon bulunmuştur (p53, p16, p27, ve Rb, PCNA labelling indeks, tümörün mikrodamar dansitesi, hücrel hipoksi varlığı ve tümör agresifliği indeksi gibi).¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Tümör

proliferasyonu ve tümörün büyümesi ile SUV değerleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{110,111}

Çalışmalarda, PET ile ölçülen primer tümöre ait yüksek SUV değerlerinin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Toplam 1474 hastanın değerlendirildiği 13 ayrı çalışmanın metaanalizinde, hem rezeke edilen erken evre hem de inoperabl ilerlemiş KHDAK'ta başlangıçtaki yüksek SUV değerlerinin düşük sağkalımı gösterdiği saptanmıştır.¹¹²

Otoritelere göre FDG tutulumunun hastalıksız sağkalımı predikte etmesinin yanında, post-operatif adjuvan tedavide de potansiyel yeri olabileceği düşünülmektedir. Güncel çalışmalarda evre I KHDAK'ta adjuvan kemoterapi uygulaması tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi, yüksek SUV değeri ile presente olan yüksek metabolik tümörü olan riskli hastalarda sağkalım faydası olabilir. Örneğin küratif rezeksiyon sonrası patolojik evre I adenokarsinomlarda hem evre IA hem de evre IB'de yüksek SUV(>3.3) olan hastalarda daha kötü bir hastalıksız sağkalım oranı gözlenmiştir.¹¹³ Evre IB ve SUV değeri 3.3'ten düşük tümörü olanların hiçbirinde rekürrens gelişmemiş ve bu hastalarda adjuvan tedavinin fayda getirmeyeceği düşünülmüştür.¹¹³ Rezeke KHDAK'ta patolojik evre II-IIIA'da adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı vardır. KHDAK'lı 315 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada, evre IB ve evre II hastalar SUV değeri 10 ve üstü ile 10'un altı şeklinde karşılaştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım oranları, evre IB'de %92'e karşı %51, evre II'de %64'e karşı %47 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹¹⁴ 4 yıllık sağkalım oranları yüksek ve düşük SUV değerleri için, evre IB için %80'e karşı %66 evre II için %64'e karşı %32, evre IIIA için %64'e karşı %16 olarak bulunmuştur. Uzak metastazı olduğu kadar lenf nodu metastazını göstermede de, yüksek SUV değeri bağımsız prediktif faktör olarak tespit edilmiştir. Sonuçta, SUV tümör agresifliğini, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı gösteren bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Rezeke edilen aynı hasta gruplarında düşük SUV değeri olanlarda daha az rekürrens (evre IB-II) ve daha uzun sağkalım oranları (evre IB-IIIA) sağlanmıştır.¹¹⁴

Evre I-IIIB KHDAK'lı hastalarda opere edilen veya definitif kemoradyoterapi alan hasta gruplarında, primer tümörün SUV değeri 4-6 eşik değerinin altında ise bunun üstünde SUV değeri olanlara göre anlamlı oranda daha uzun GS ve PS süreleri görülmüştür.^{115,116}

FDG-PET görüntüleme cerrahi, kemoterapi, veya radyoterapi sonrası rekürrensi teşhis etmede BT'ye oranla daha iyi bulunmuştur.^{117,118} Nüks olan vakalarda da tekrar cerrahi tedavi kararında önemli bulunmuştur.¹¹⁹ Tekrar cerrahi olan hastalarda SUV değeri 11'in altında olanlarda daha uzun ortalama sağkalım (46 ay vs. 3 ay) gözlenmiştir.¹¹⁹

Bir faz 2 çalışmada 31 inoperabl evre III KHDAK hastasında, üç kür neoadjuvan sonrası konsolidasyon radyoterapisi alanların kemoterapi öncesi yapılan FDG-PET görüntülemelerinde, ortalama SUV 11,3 saptanmıştır.¹²⁰ Tam cevap gözlenen (SUV < 2.5) 10 hastada tam yanıt alınamayanlara oranla belirgin olarak daha uzun progresyona kadar geçen süre (19.9 ay vs. 9.8 ay) ve daha uzun genel sağkalım süreleri (49 ay vs. 14.4 ay) gözlenmiştir.¹²⁰

Çoğunluğu ilerlemiş evre KHDAK 73 hastanın (evre I: 3, evre II: 14, evre III: 46 hasta) ele alındığı prospektif bir çalışmada, definitif radyoterapi (10 hasta) veya kemoradyoterapi (63 hasta) sonrasında primer tümör ve mediastinel lenf nodlarındaki kantitatif FDG tutulumundaki azalma oranı hastaların gidişatı ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda FDG-PET'in BT'ye göre daha üstün prognostik değeri gözlenmiştir.¹²¹

Bununla birlikte retrospektif bir çalışmada 214 ilerlemiş evre KHDAK'lı (evre IIIA, IIIB, IV) hastada, tek değişkenli ve çok değişkenli analizler sonucunda; ortalama sağkalım, tedavi başında PET/BT'de, SUV 11,1'in üstünde olanlarda 16 ay, altında olanlarda 12 ay bulunmuş ama istatistiksel anlam bulunamamıştır.¹²²

Akciğer kanserinde tümörün yüksek FDG tutması ve verilen tedaviyle bu tutulumunun gerilemesi PET ya da PET/BT'nin verilen tedaviye cevabı prediksyonunda kullanımını sağlamıştır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmede, bazal PET ve 1-2 siklus sonrasında tekrarlanan PET ölçümleri hastaya ve tümöre özgü olarak tedavinin gerçekten etkili olup olmadığını gösterebilmektedir.^{123,124} FDG-PET kullanımının lokal ileri evre KHDAK tanılı hastalarda neoadjuvan tedaviye cevabı predikte ettirdiğine dair çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

FDG-PET, lokal ileri evre potansiyel rezektabl KHDAK'ta neoadjuvan tedavi sonrası ortaya çıkan patolojik cevabı göstermede rol oynayabilir. Tedavi ile oluşan SUV değişimleri operasyon öncesi rezektabilitate kararında yol gösterici olabilir. Evre III tanılı 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi alan

hastalarda indüksiyon tedavisi öncesi ve sonrası yapılan FDG-PET değerlendirmelerinde, %80'den fazla SUV azalması olan hastalarda daha uzun sağkalımlar elde edilmiştir.¹²⁵ N2 hastalığı olan Evre IIIA, 93 hastanın prospektif değerlendirildiği bir çalışmada; hastalara mediastinoskopi, PET/BT ve BT ile klinik evreleme yapılmış, neoadjuvan kemoradyoterapiden 4-12 hafta sonra bu değerlendirmeler tekrarlanmıştır. Patolojik tam yanıtı belirlemede PET/BT, BT'den daha iyi bulunmuş; primer tümörde SUV değerinde %75'ten fazla azalma, N2 lenf nodlarında da %50'den fazla azalma, daha fazla patolojik tam yanıtla korele bulunmuştur.¹²⁶ N2 lenf nodu bulunanlarda inatçı yüksek SUV değerleri patolojik olarak doğrulama gerektirmektedir. Özellikle ışın tedavisi içeren neoadjuvan tedavilerden sonra yalancı pozitiflik oranı artmaktadır.¹²⁶

Bir diğer prospektif çalışmada potansiyel rezektabl, evre IIIA (N2) KHDAK'lı 47 hastada neoadjuvan 1 kür indüksiyon kemoterapisi sonrası değerlendirilmiş, tekrarlanan FDG-PET ölçümünde SUV'da %35'ten fazla azalma BT yanıtına göre sağkalım prediksyonunda daha iyi bulunmuştur.¹²⁷

Lee ve arkadaşları, neoadjuvan tedavi sonrası küratif cerrahi planlanan lokal ileri KHDAK'lı hastalarda, tedaviye yanıt değerlendirmesinde FDG-PET ile BT'nin kombine kullanımını sadece PET ya da BT ile, rekürrense kadar geçen süre açısından karşılaştırmıştır. Metabolik ve anatomik cevap değerlendirmeleri kombine kullanıldığında, tek tek kullanıma göre TTR'ı daha iyi predikte ettiği saptanmıştır.¹²⁸

İlerlemiş KHDAK'ta tümör yanıtının erken prediksyonu önemli olabilir. Hastaların çoğunluğu rezeke edilemeyen tümöre sahiptir (Evre IIIB, IV) ve platin bazlı kemoterapilerle palyatif tedavi alırlar. Palyatif kemoterapilerin hayat kalitesini arttırdığı ve ortalama olarak yaşamı 2 ay uzattığı gösterilmiştir.¹²⁹ Çeşitli kombinasyon rejimlerinde sağlanan objektif cevap oranı %20 ile %40 oranında değişir.¹³⁰ Birinci basamak tedavi ile hastaların %30'unda progresyon gelişir.^{130,131} Bazı hastalar herhangi bir yarar görmeksizin haftalarca gereksiz toksik tedaviler alabilmektedir. Toksikite dışında gereksiz maliyet artışları da söz konusudur.⁶⁷

İleri evre KHDAK'da tedavinin etkisizliğinin erken tespit edilmesi ile alternatif tedavinin erken başlanması ve gereksiz toksisitenin önlenmesi mümkün olabilir. Literatürde, FDG-PET ölçümünün ileri evre KHDAK'da kemoterapiye verilen cevapta prediktif faktör olarak araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Buna örnek olabilecek

prospektif çalışmalardan birinde, Evre IIIB ve evre IV 57 KHDAK'lı hasta grubunda bir kür kemoterapi sonrası FDG-PET ölçümleri tekrarlanmıştır. Primer tümör SUV değerinde %20 ve daha fazla olan azalmaların uzun dönemli sağkalımları göstermede bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu metabolik cevap RECIST kriterlerine göre seri BT ölçümleri ile yapılan değerlendirmelerle uyumlu bulunmuştur. Metabolik cevap verenlerde ortalama sağkalım süresi 252 gün iken, cevap vermeyenlerde 151 gün olarak bulunmuştur.⁶⁷

Bu çalışmalarda FDG-PET'in KHDAK'ın her evresinde prognostik ve prediktif değeri gözlenmekle birlikte aşağıdaki sorulara yanıt aranmaktadır:¹³²

- Erken evre opere olmuş hastalarda SUV yüksekliği adjuvan tedavi kararı vermede kullanılabilir mi? Veya bu hastalar neoadjuvan tedaviden daha çok fayda görürler mi?

-Tedaviyi belirlemede SUV klinik evreleme ile birlikte mi değerlendirilmeli?

-Yüksek SUV'u olan hastalar post-operatif dönemde daha yoğun takip edilmeli mi?

2.7. Tedaviye Cevap Değerlendirmede Kullanılan Rehberler:

Tedaviye cevap değerlendirmesi WHO veya RECIST temel alınarak yapılır.^{133,134} Anatomik değişiklikler patolojik tam yanıt ile korele gitmeyebilmektedir. Erken tedavi cevabını değerlendirmede PET kullanımı ile ilgili çalışmalar giderek artmakla birlikte, hangi parametrelere bağlı olarak kullanılacağı çelişkiler içermektedir. European Organisation for Research and Treatment and Cancer (EORTC) metabolik cevabın raporlanması ve değerlendirmesinde tekrarlayan PET ölçümlerinin kullanımı ve uygulanması hakkında bir rehber geliştirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Örgütü yakınlarında PET'in kullanımına yönelik konsensus programını güncellemiştir.^{1,135,136} Yine Mayıs 2009'da Richard L.Wahl ve arkadaşları RECIST'i referans alarak metabolik yanıtın değerlendirilmesi ile ilgili olarak "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST) kriterlerini yayınlamışlardır.⁸⁵ 18F-FDG'nin tutulumu kalitatif, semikalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Metabolik cevap terimi, hedef lezyondaki 18F-FDG tutulumundaki değişimi belirtmektedir. 18F-FDG raporlanmasında kullanılan adlandırmanın değişik tümör tiplerinde, farklı enstitü ve bireylerde standardize edilmesi önemlidir. En önemlisi klinisyenler tarafından kolayca anlaşılabilmesidir. Görsel analizlere bağlı potansiyel subjektiviteleri ortadan kaldırmak

için normalizasyonu sağlayan uyumlu referans dokular seçilmelidir. Karaciğer dokusunda metabolik aktivite açlık sırasında rölatif olarak stabil olduğundan referans doku olarak kullanılır.¹

SUV'daki düşüşün hangi dereceden itibaren önemli olduğu ve multipl lezyonlarda değerlendirmenin nasıl yapılacağı tartışmalıdır. Bu ölçümün tedavinin hangi noktasında ve özellikle tedaviden ne kadar sonra yapıldığında daha değerli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Tümör hücrelerinde tedaviye bağlı gelişen direkt biyolojik etkileri değerlendirmek için, tedavinin rölatif olarak daha erken dönemlerinde ve özellikle verilen tedaviye mümkün olduğu kadar yakın dönemde PET değerlendirmesi önerilir. PET sağkalım yerine kullanılacaksa tedaviye bağlı akut etkilerin kaybolduğu bir dönemde yapılması önerilir. 18F-FDG-PET'in BT'den daha sensitif olması sebebiyle primer lezyonların taranmasında olduğu gibi cevap değerlendirmesinde de PET ile RECIST'e göre değerlendirilen hastalardan daha fazla progresyon saptanabilir.^{119,137} Günümüzde tümörün tedaviye yanıtını anatomik cevaba göre değerlendirmede kullanılan RECIST kriterleri standarttır. Son zamanda yayınlanan metabolik cevap rehberi PERCIST 1.0 ve güncellenen RECIST 1.1 tablo 2.3 ve tablo 2.4'te özetlenmiştir.⁸⁵

Tablo: 2.3 PERCIST 1.0 metabolik cevap değerlendirme kriterleri

Tam metabolik yanıt (CMR)	Tüm metabolik aktivitenin görsel olarak kaybolmasıdır.
Kısmi metabolik yanıt (PMR)	Tedavi öncesi en yoğun 5 lezyonda SULpeak* (düzeltilmiş SUV) düzeylerinde tedavi sonrası %30 ve 0.8 Ü. azalması olarak tanımlanır
Progresif metabolik hastalık (PMD)	En yoğun 5 SULpeak değerinde % 30 ve 0.8 Ü. den fazla artış veya yeni lezyon gelişimi
Stabil metabolik hastalık (SMD)	CMR, PMR, PMD harici durumları kapsar

*SULpeak yerine SUVmaks kullanılmıştır.

Tablo 2.4. RECIST 1.1 anatomik cevap değerlendirme kriterleri

Cevap	Hedef lezyonlar için objektif cevap kriterleri
Tam cevap (CR)	Bütün hedef lezyonların kaybolması. Hedef olsun ya da olmasın bütün patolojik lenf nodlarının kısa aksının 10mm'nin altında olması.
Kısmi cevap (PR)	Bazal ölçülen hedef lezyonların toplam çapının en az %30 oranında azalması
Progresif hastalık (PD)	Hedef lezyonların çaplarının toplamının çalışma boyunca ölçülen en küçük çap toplamının en az %20 artması veya bir yada daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması
Stabil hastalık (SD)	Çalışmadaki en küçük lezyon çapları toplamı referans alınarak CR, PR ve PD olmaması hali
Hedef olmayan lezyonlar için objektif cevap kriterleri	
CR	Tüm hedef olmayan lezyonların kaybolması (bütün lenf nodları non-patolojik boyutta olmalıdır).
non-CR/ non-PD	Bir veya daha fazla hedef olmayan lezyonların sabit kalması
PD	Hedef olmayan lezyonların belirgin progresyonu ve/veya bir veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bölümü'nde, 2006 ile 2010 yılları arasında izlenen KHDAK tanılı 30 hasta retrospektif olarak incelendi. Hasta bilgilerine, dosyadan ulaşıldı. Kontrollerine gelmeyen hastalar, telefon ile aranarak son durumları hakkında bilgi alındı. Tedavilerini tamamlamadan izlem dışı kalmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olma (TNM AJCC 7. baskıya göre)
- 2- Uygun evrelendirme tetkiklerinin yapılmış olması
- 3- ECOG performans durumu 0-2 olan hastalar (Bkz. Ek-1)
- 4- Ölçülebilir en az 1 adet lezyon olması
- 5- Daha önce metastatik KHDAK tedavisi almamış hastalar.
- 6- Birinci basamak tedavi öncesi ve sonrası FDG-PET/BT kullanılmış olan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olmayan hastalar
- 2- Yetersiz evrelendirme yapılmış olan hastalar
- 3- Hedefe yönelik tedavi almış olan hastalar
- 4- Evrelendirme ve tedaviye cevap değerlendirilmesinde FDG-PET/BT kullanılmamış olan hastalar.

Hastaların evrelendirmesinde yeni gözden geçirilmiş TNM evrelendirme sistemi kullanıldı (Tablo 2.2). Evrelendirmede fizik muayene, torakoabdominal BT, tüm vücut FDG-PET ve kontrastlı beyin MR görüntülemeleri kullanılmıştı.

Tüm hastalara tedavinin başı ve sonunda PET/BT ile cevap değerlendirmesi yapıldı. Tüm hastalara 2 ya da 3 kür sonunda PET/BT veya BT ile ara değerlendirmeleri yapılmıştı.

Tedavi sonrası PET/BT kemoterapiden minimum 14 gün sonra yapılmıştı. Kemoterapi etkilerinin geçmesi ve geçici 18F-FDG tutulum artışlarından etkilenmemesi açısından literatürde bu sürenin minimum 10 gün olması belirtilmiştir.¹³⁸ Hastaların PET/CT görüntülemeleri deneyimli bir Nükleer Tıp Uzmanı ile birlikte retrospektif

olarak değerlendirildi. Metabolik ve anatomik parametreler hesaplandı. Tedavi sonu FDG-PET görüntülemesi, son kemoterapiden 3-4 hafta sonra uygulanmıştı. Hastaların FDG-PET/BT'leri Nükleer Tıp Bölümünün standart protokolü ile çekilmiştir. Bu protokole göre; PET görüntülemesinde Philips Gemini Dual GS (Philips Medical Systems, Bothell, WA) iki kesitli tomografi ile tümleşik PET/BT tarayıcısı kullanıldı. Hastalara PET taramasından en az 6 saat öncesine aç kalmaları istendi. İşlem öncesi tüm hastaların kan glukoz değerleri glikometre ile ölçüldü. Kan glukoz değeri 200 mg/dl'nin altındaki hastalara 10-15 mCi FDG İ.V yolla enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası 1 saat bekletilen hastalar tarama için PET/CT cihazına yatırılarak yaklaşık 15-20 dk süren çekim yapıldı. PET görüntüleri, 3D-RAMLA iteratif rekonstrüksiyon algoritması kullanılarak 144x144 piksel boyutlarında ve 4 mm kesit kalınlığında elde edildi. Standart tutulum değerleri (SUV, Standard Uptake Value) görüntüler üzerine ilgi alanları (ROI, Region of Interest) çizilerek elde edildi. Tümörün kantitatif FDG tutulumunu hesaplamak için daha önceden bilinen tüm primer tümör ile ilgili bölgeler değerlendirildi. Tümörün kullandığı glukoz miktarı SUV, tümör/kas oranları, ve FDG ağ-akış sabiti ile hesaplandı. SUV enjeksiyonun aktivitesi, hastanın ağırlığı, post-enjeksiyon 45 ile 60. dakikalarda tümör ile ilgili bölgelerde ortalama aktivitelere göre normalize edildi.

Hastalar kemoterapi süresi boyunca, her iki kürde bir değerlendirildi. Kemoterapi bitiminden sonra, hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir kontrollere çağrıldı.

3.1. Cevap Değerlendirmesi

Cevap değerlendirme klinik bulgular, torakoabdominal BT, tüm vücut PET/BT görüntülemelerine ve gerektiği durumlarda beyin MR değerlendirilmelerine göre yapıldı. Hastalarda progresyon yoksa, kemoterapi 6 kürde tamamlandı. Progresyon varsa, hastalar klinik durumlarına göre ikinci basamak kemoterapi ve palyatif radyoterapi veya destek tedavi aldılar. Hastaların anatomik cevap değerlendirmeleri son güncellenen RECIST 1.1 (tablo 2.4) ve metabolik cevap değerlendirmeleri PERCIST 1.0 (tablo 2.3) kriterlerine göre yapıldı. Hastaların genel sağkalım süreleri ve progresyona kadar geçen süreleri hesaplandı. Hastalar başlangıçta, arada (2-3 kür sonu) ve tedavi sonunda yapılan değerlendirmelerine göre 4 ayrı kritere göre cevap oranları açısından gruplandırıldılar. 1- RECIST'e, 2- PERCIST'e, 3- Primer tümör SUVmaks

değerine göre ve 4- Ölçülebilen veya ölçülemeyen en yüksek SUV (maksimal SUVmaks) değerine göre metabolik cevap değerlendirmeleri yapıldı.

3.2. Sağkalım Değerlendirmesi

Çalışmada genel-sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) analizleri yapıldı. Progresyona kadar geçen süre histo-patolojik tanı tarihinden, ilk progresyonun görüldüğü ve herhangi bir sebepten ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım süresi histo-patolojik tanı tarihinden, ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Sağkalım sürelerine ek olarak sağkalıma etki eden prognostik faktörler belirlendi.

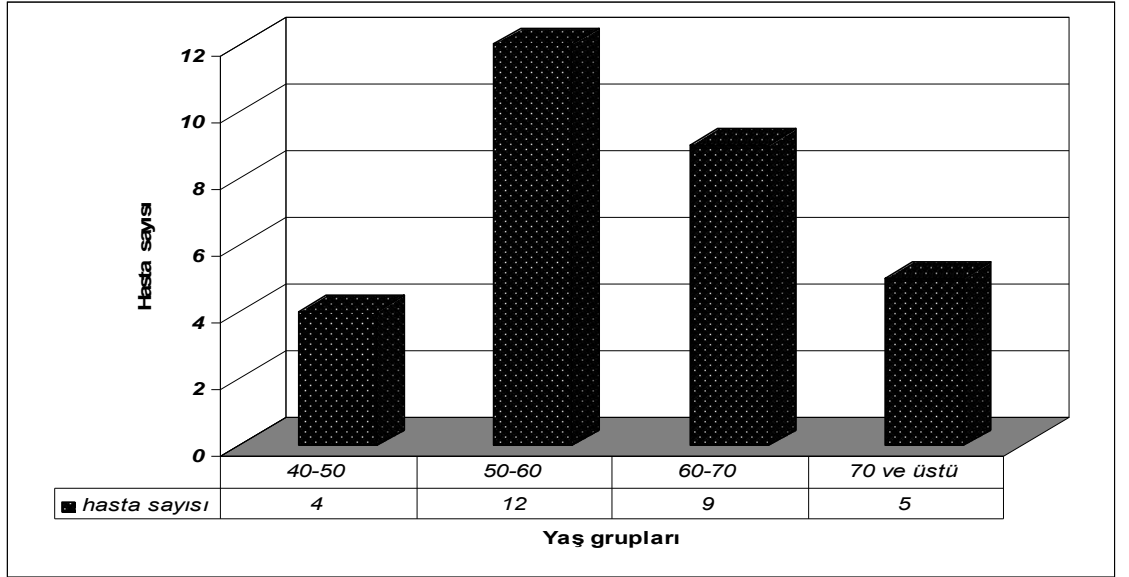
3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi sonuçları, sağkalımları ve sağkalıma etki eden prognostik faktörleri “SPSS versiyon 17 for Windows” istatistik programı ile analiz edildi. PS ve GS değerleri ve eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile çıkarıldı¹³⁹. Prognostik faktörlerin, GS üzerine etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelendi. Tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grup içi karşılaştırma log rank testi ile yapıldı.¹⁴⁰ Çok değişkenli sağkalım analizi için Cox regresyon testi kullanıldı.¹⁴¹ $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya 22 erkek ve 8 kadın, toplam 30 hasta alındı. Ortanca yaş 60 (45-77) olan hastaların, 27'si ilk tanı sırasında evre IV'tü. Bir hasta evre IIIA KHDAK tanısı ile opere olduktan 2 yıl sonra, bir hasta evre IIIB KHDAK tanısı ile konkomitan kemoradyoterapi aldıktan 10 ay sonra, bir hasta ise evre IB KHDAK tanısı ile opere edildikten 5 ay sonra metastaz geliştirmişti. Erkek:kadın oranı 2.75:1 idi. Tanı sırasında 60 yaş altı hastaların sayısı 14 (%46.7), 60 yaş ve üstü hastaların sayısı ise 16 (%53.3) idi. Hastaların, yaş grubuna göre dağılımları Şekil-4.1.'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

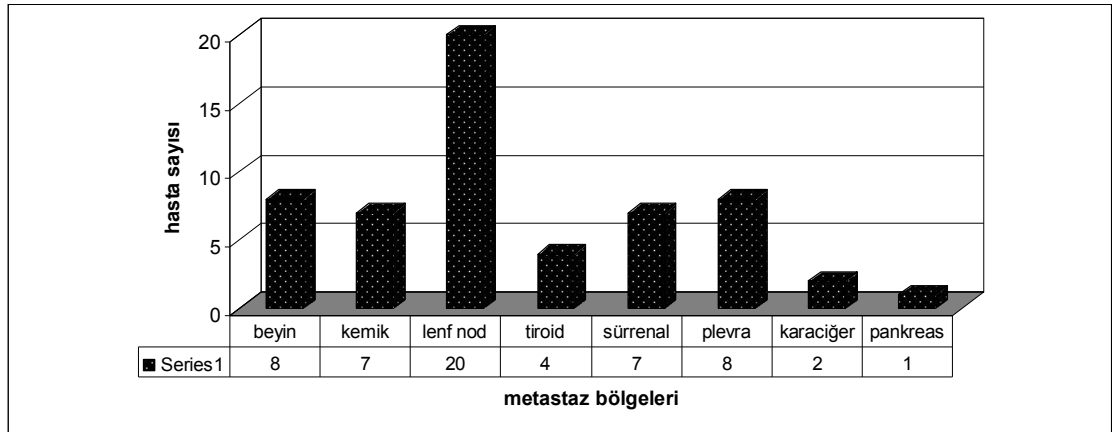
Hastaların özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir. Yirmi dokuz (%97) hastanın tanı sırasında ECOG performans durumu 2'nin altındaydı.

Tablo 4.1. Hastaların özellikleri.

Özellikler	Hasta sayısı	%
Tanı yaşı		
< 60	14	46.7
≥ 60	16	53.3
Cinsiyet		
Kadın	8	26.7
Erkek	22	73.3
ECOG performans durumu		
0-1	27	90
≥ 2	3	10
Kilo kaybı		
≥ %5	12	40
Yok	18	60
Histolojisi		
tanımlanamayan	9	30
adenokarsinom	15	50
skuamoz	6	20
Yalnız kemik metastazı ile başvuranlar	5	17
Beyin metastazı ile başvuranlar	8	27
Alınan kür sayısı		
2 kür	3	10
3 kür	5	17
4 kür	2	7
5 kür	1	3
6 kür	19	63

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Metastaz görülen bölgeler; beyin %27 (n=8), kemik %23 (n=7), lenfoid doku %67 (n=20), tiroid %13 (n=4), adrenal %23 (n=7), plevra %27 (n=8), karaciğer %6 (n=2), pankreas %3 (n=1) şeklinde dağılım gösterdi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Metastaz bölgelerinin dağılımı

4.2. Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları

Hastalar tanı sonrasında evre IV KHDAK 1. basamak kemoterapi aldılar. Ondokuz hasta 4 kürün üstünde kemoterapi, 11 hastada 4 ve 4 kürün altında kemoterapi aldılar. Ortanca alınan kür sayısı 6 idi. Birinci basamakta kullanılan kemoterapi şemaları ve alan hasta sayısı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kemoterapi alan 30 hastanın hepsi platin içeren bir rejim aldı.

Tablo 4.2. İlk basamak tedavi modaliteleri

Kemoterapi	n	%
Gemsitabin-Sisplatin	12	40
Paklitaksel-Karboplatin	11	36
Gemsitabin-Karboplatin	3	10
Taksotere-Sisplatin	2	7
Pemetrekset-Karboplatin	2	7

Hastalara tanı sonrası uygulanan tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde, çoğunluk hastaların çoğunun tek başına kemoterapi aldığı, 2 hastada ölçülebilir lezyonlara radyoterapi uygulandığı tespit edildi. Bir hastaya evre IB KHDAK tanısı ile opere edildikten 5 ay sonra gelişen metastaz için önce stereotaktik radyoterapi (cyberknife) uygulanmıştı. Bir hastada ise kemoterapi sonrası akciğerdeki residüel kitleye radyoterapi uygulanmıştı. Birinci basamak sonrası progresyon gözlenen 29 hastanın % 93’ü (n=27) 2. basamak tedavi aldı. Onyediyi hasta ikinci basamak tedavi olarak kemoterapi, 6 hasta kemoterapi + radyoterapi, 4 hasta ise sadece radyoterapi aldı.

4.3. Cevap değerlendirmesi

Hastalarda farklı kriterler bazal alındığında, birinci basamak tedaviye cevap veren hasta sayıları tablo 4.3’te gösterilmiştir. Otuz hastanın tümünde tedavi sonunda anatomik ve metabolik değerlendirme yapıldı (Tablo 4.3). On dokuz hastada ise tedavi arasında anatomik ve metabolik yanıt değerlendirmesi yapıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.3 Tedavi sonunda cevap oranları

	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	Toplam n
RECIST	0 (0)	10 (33)	5 (17)	15 (50)	30
PERCIST	2 (7)	8 (27)	5 (17)	15 (50)	30
Primer tümör SUVMAX	4 (13)	9 (30)	14 (47)	3 (10)	30
Maksimal tümör SUVMAKS	5 (17)	13 (43)	10 (33)	2 (7)	30

CR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık

Otuz hastada tedavi sonunda, başlangıç değerlere göre anatomik değerlendirme (RECIST) ve metabolik değerlendirme (PERCIST) lezyonların tümünde yapıldı. Ayrıca sadece primer tümördeki ve en yüksek SUVmaks değerli bölgedeki lezyonun cevap değerlendirmeleri de yapıldı. Tedavi sonu değerlendirmelerinde, RECIST'e göre 10 hastada PR (% 33), 15 hastada PD (% 50) ve 5 hastada SD (% 17) saptandı. PERCIST'e göre ise 2 hastada CR (% 7), 8 hastada PR (% 27), 15 hastada PD (%50) ve 5 hastada SD (% 17) saptandı. Tedavi sonu değerlendirmelerde hem RECIST hem de PERCIST'e göre 15 hastada PD cevabı alınmışken, primer tümör SUVmaks değerine göre 2 hastada ve en yüksek SUVmaks değeri olan lezyonun yanıtına göre 3 hastada PD saptandı.

Tablo 4.4 Ara değerlendirme yapılan 19 hastada cevap oranları

	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	Toplam n
RECIST	0 (0)	3 (16)	8 (42)	8 (42)	19
PERCIST	0 (0)	9 (47)	2 (11)	8 (42)	19
Primer tümör SUVMAX	0 (0)	9 (47)	9 (47)	1 (6)	19
Maksimal tümör SUVMAKS	1 (6)	11 (58)	7 (36)	0 (0)	19

CR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık

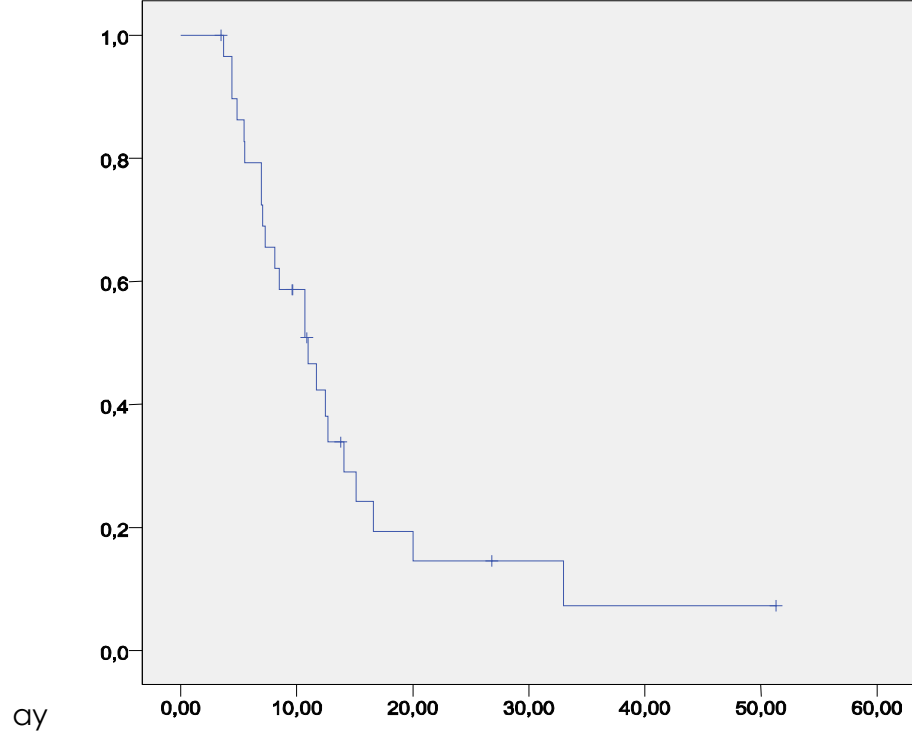
Ara değerlendirmede, PERCIST kriterine göre PR gözlenen hasta sayısı, RECIST kriterlerine göre PR gözlenen hasta sayısından yüksek olarak saptandı (9 hasta vs. 3 hasta). Ara değerlendirmede 6 hastada RECIST kriterleri gözönüne alındığında SD cevabı alınmasına karşılık aynı 6 hasta PERCIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde PR cevabı göstermişti. Buna bağlı olarakta SD oranının anatomik kritere göre değerlendirmede daha yüksek olduğu gözlendi (% 11'e % 42). Bu iki grupta PD açısından hasta sayıları eşitti (8 hasta). Bu farkın tedavinin sonunda değerlendirme yapılan hasta gruplarında kaybolduğu gözlendi. Yine CR cevabı tedavi sonunda, sadece metabolik cevap değerlendirmelerinde iki hastada ortaya ıktı.

Ortalama 12.2 aylık izlem sonunda hastaların 7'si (%23) hayatta, 23 (%77) hasta ölmüştür. Ölen 23 hastadan, 17'si (%83) hastalığa bağlı, 3' (%13) hastalık progresyonu ve enfeksiyon ile, bir hasta (%4) tedavi toksisitesi, bir hasta (%4) enfeksiyon ve bir hasta (%4) ise sebebi bilinmeyen ani ölüm nedeni ile kaybedilmiştir.

4.4. Sağkalım Analizleri

Tüm hastalarda ortanca GS süresi 10.2 ay (3.5-51.3 ay), ortanca PS süresi 6 ay (2.1-18 ay) olarak bulundu. İzlem süresince, 30 hastanın 23 (%63)' hastalık veya hastalık dışı sebeplerle kaybedildi. Çalışma sonlandırıldığında 6 hasta (%20) progresif hastalık bir hasta ise progresyon olmaksızın takip edilmekte idi. Tüm hastaların GS eğrisi şekil 4.3'de görülmektedir.

GS olasılığı



4.4.1. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Prognostik faktör olarak yapılan tek değişkenli analizlerde yaş, cinsiyet, performans durumu, tümörün histopatolojisi, alınan kemoterapi kür sayısı, kilo kaybı, primer tümörün SUVmax değeri, beyin metastazı ile prezentasyon, yalnız kemik metastazı ile prezentasyonun GS üzerine olan etkilerine bakıldı. GS'yi etkileyen faktörler tablo 4.5'de görülmektedir.

Tablo 4.5. Prognostik faktörlerin genel sağkalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizi

Analiz edilen faktörler	P (Ortanca genel sağkalım)
Yaş (<60, ≥60)	P=0.187 (7.3 ay vs. 12.3 ay)
Cinsiyet (Erkek, Kadın)	P=0.397 (7.3 ay vs. 11.7 ay)
Kilo kaybı (%5'ten fazla) (Yok, var)	P=0.272 (12.5 ay vs. 7.3 ay)
Performans durumu (0 ve >0)	P=0.218 (11.7 ay vs. 10.7 ay)
Histopatoloji Belirlenemeyen, adenokarsinom, skuamoz	P=0.765 (11 ay vs. 7.3 ay vs. 12.7 ay)
Kür sayısı >4 ve ≤4	P<0.001 (12.5 ay vs. 4.9 ay)
Primer tümörün SUVmaks değeri <8 ve ≥8	P=0.494 (11.7 ay vs. 8.5 ay)
Yalnız kemik metastazı (Yok, var)	P=0.174 (10.7 ay vs. 15.1 ay)
Beyin metastazı (Yok, var)	P=0.069 (12.5 ay vs. 6.7 ay)

Primer tümörün başlangıç SUVmax değeri ortalama 9.60, ortanca 8.65 (2.30-23.20) olarak saptandı. Primer tümörün, SUVmaks değerinin tek değişkenli analizlerde GS üzerine etkisi bulunamadı. Primer tümörün başlangıç SUVmax değeri 8'in altında 12 hasta, 8'in üstünde 18 hasta vardı. Sekiz hastada tanı anında beyin metastazı saptanmıştı. Beyin metastazı olan hastalarda GS daha kısa olma eğilimindeydi. (12.5 ay vs. 6.7 ay, p=0.069) Beş hastada ise tanı anında sadece kemik metastazları vardı. Sadece kemik metastazları ile başvuran hastalarda GS daha uzun olma eğilimindeydi (15.1 ay vs. 10.7 ay, p=0.174). Tek değişkenli sağkalım analizleri sonucunda GS'yi olumlu yönde etkileyen faktör, hastaların aldıkları kemoterapi kür sayısı olarak bulundu. Dört ve daha az sayıda kemoterapi kürü alanlar 4'ün üstünde kemoterapi kürü alanlara göre daha kısa GS sürelerine sahiptiler (4.9 ay vs. 12.5 ay p<0.001).

Hastaların cevaba göre sağkalım analizleri, hem ara değerlendirme hem de tedavi sonu değerlendirmelere göre Kaplan Meier yöntemi kullanılarak yapıldı. Hasta sayısının sınırlılığı sebebiyle cevaplar CR+PR vs. SD+PD veya CR+PR+SD (klinik yarar) vs. PD olarak gruplandırıldı. Cevap değerlendirmesi tüm lezyonlar için RECIST 1.1 ve PERCIST 1.0'a göre yapıldı. Ayrıca primer lezyon ve en yüksek SUVmaks gösteren lezyonun cevap değerlendirmeleri yapıldı. Bu analizler Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Ara değerlendirme kriterlerine göre gruplar arasında cevap oranları

DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	CR+PR vs SD+PD		CR+PR+SD vs PD	
	GS	PS	GS	PS
RECIST			p=0.026 (11.7 ay vs 4.9 ay)	p=0.001 (8.8 ay vs 2.9 ay)
PERCIST			p=0.026 (11.7 ay vs 4.9 ay)	p<0.001 (8.9 ay vs 2.9 ay)
PRİMER LEZYON SUVMAKS	p=0.144 (11.7 ay vs 6.7 ay)	p=0.065 (8.8 ay vs 3 ay)		
MAKSİMAL SUVMAKS	p=0.136 (8 ay vs 4.6 ay)	p=0.056 (15.1 ay vs 6.2 ay)		

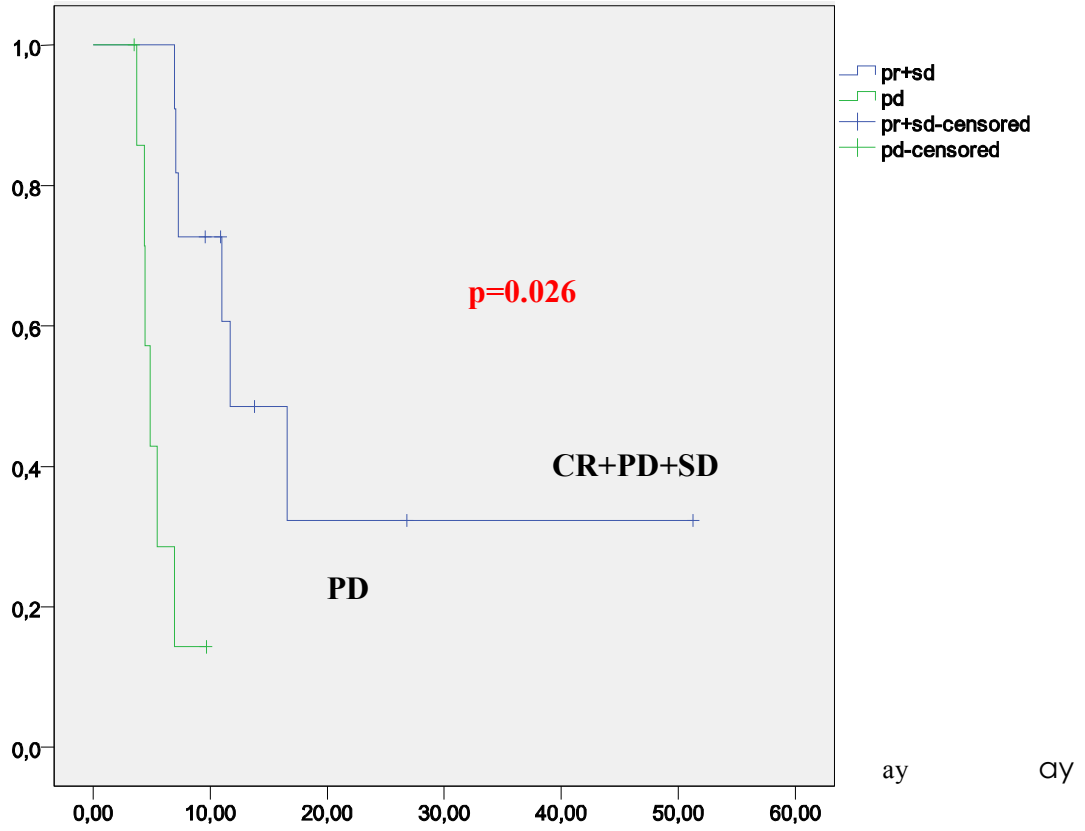
GS: Genel sağkalım; PS: Progresyonsuz sağkalım; CR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık

Tablo 4.7. Tedavi sonu değerlendirme kriterlerine göre gruplar arasında cevap oranları

DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	CR+PR vs SD+PD		CR+PR+SD vs PD	
	GS	PS	GS	PS
RECIST			p=0.003 (15.1 ay vs 6.7 ay)	p<0.001 (8.8 ay vs 4.7 ay)
PERCIST	p=0.009 (16.6 ay vs 7.3 ay)	p=0.002 (8.8 ay vs 5.4 ay)	p=0.001 (15.1 ay vs 6.7 ay)	p<0.001 (8.8 vs 4.7 ay)
PRİMER LEZYON SUVMAKS	p=0.120 (12.7 ay vs 8.5 ay)	p=0.019 (8.8 ay vs 5.4 ay)		
MAKSİMAL SUVMAKS	p=0.030 (12.7 ay vs 8.1 ay)	p=0.019 (7.5 ay vs 5.4 ay)		

GS: Genel sağkalım; PS: Progresyonsuz sağkalım; CR: Komplet remisyon, PR: Parsiyel remisyon, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık

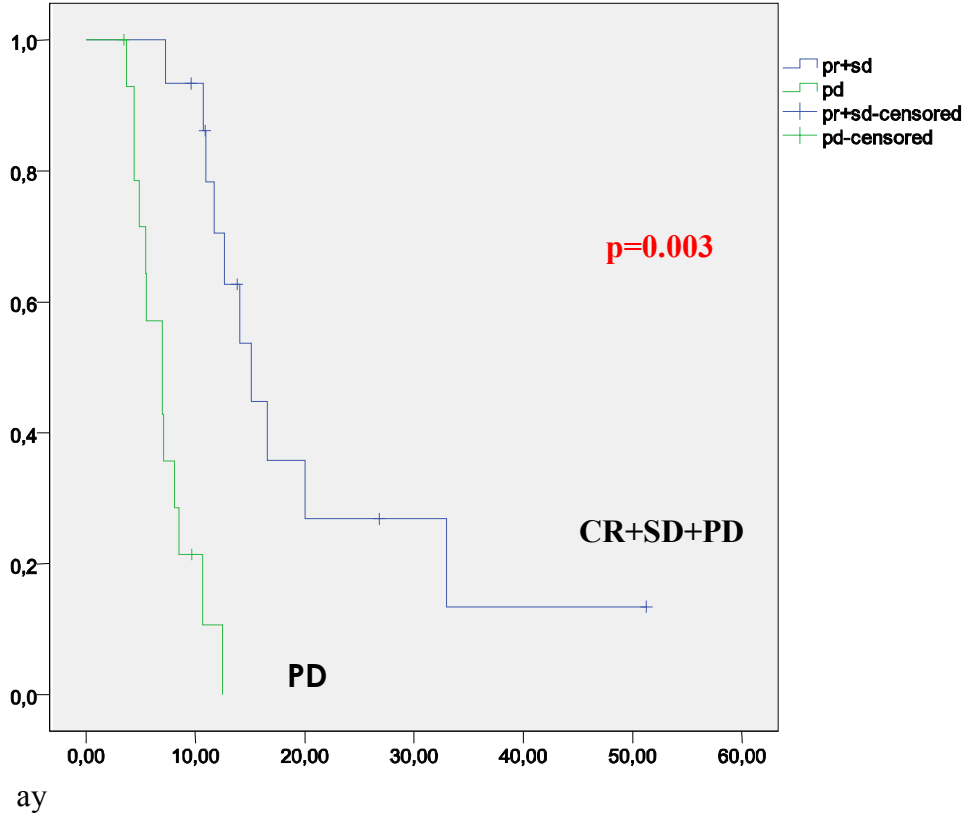
GS olasılığı



Şekil 4.4. Ara değerlendirmede RECIST'e göre CR+PR+SD elde edilenlerle PD elde edilenlerin genel sağkalım eğrisi, (n=19)

Ara değerlendirme yapılan 19 hasta içinde RECIST'e göre cevap değerlendirmesinde klinik yarar (CR+PR+SD) gözlenen hasta grubu ile PD gözlenen hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.026$, ortalama GS: 11.7 ay vs 4.9 ay, Şekil 4.4). PS süreleri açısından da bu fark anlamlıydı. ($p=0.001$, ortalama PS: 8.8 ay vs 2.9 ay)

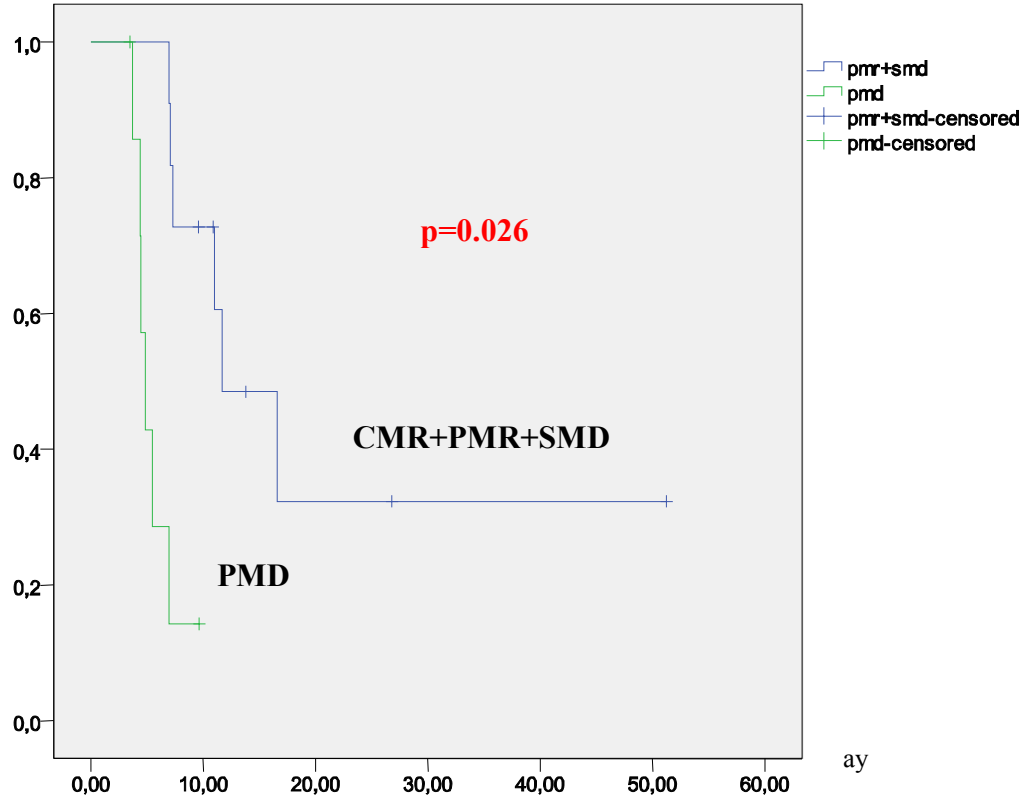
GS olasılığı



Şekil 4.5. Tedavi sonu değerlendirmede RECIST'e göre CR+PR+SD elde edilenlerle PD elde edilenlerin genel sağkalım eğrisi (n=30)

Tedavi sonunda değerlendirme yapılan 30 hasta içinde RECIST'e göre cevap değerlendirmesinde klinik yarar (CR+PR+SD) gözlenen hasta grubu ile PD gözlenen hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.003$, ortalama GS:15.1 ay vs 6.7 ay, Şekil 4.5). PS süreleri açısından da bu fark anlamlıydı. ($p<0.001$, ortalama PS: 8.8 ay vs 4.7 ay)

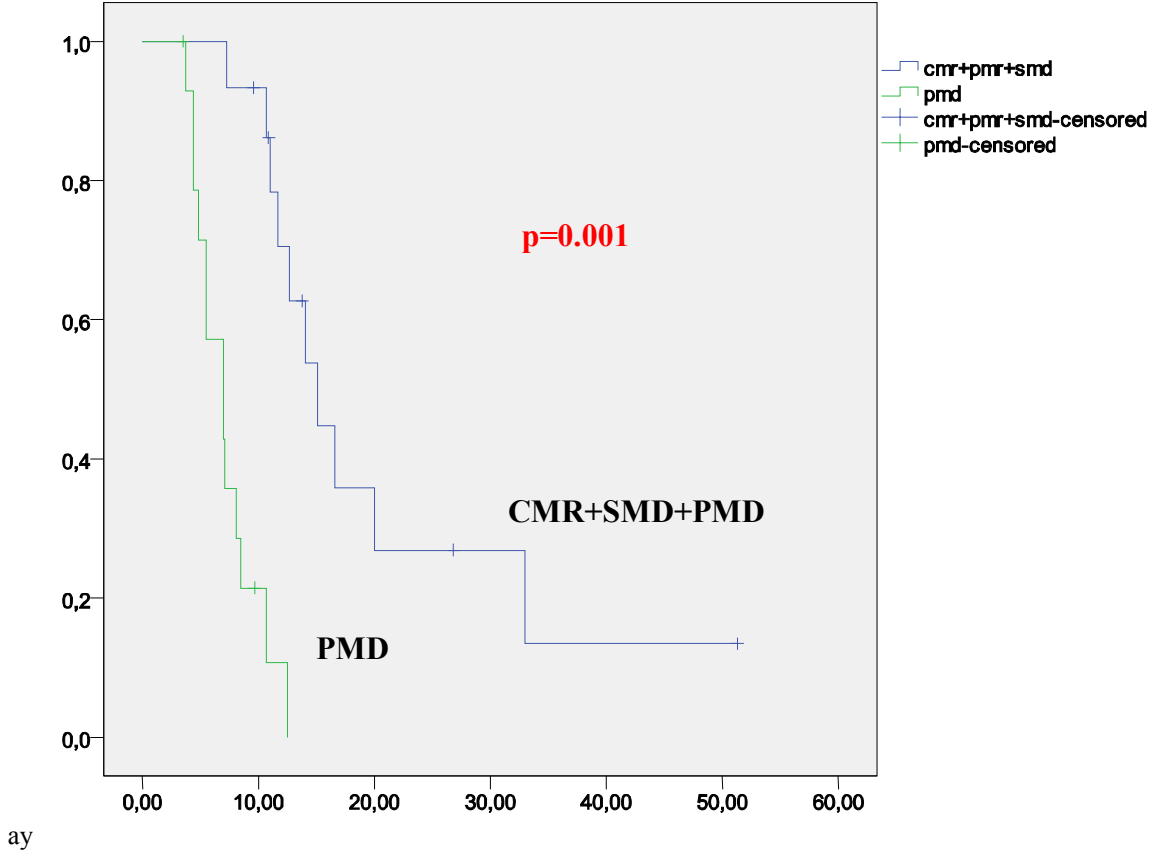
GS olasılığı



Şekil 4.6. Ara Değerlendirmede PERCIST'e Göre CR+PR+SD Elde edilenlerle elde edilenlerin GS eğrisi

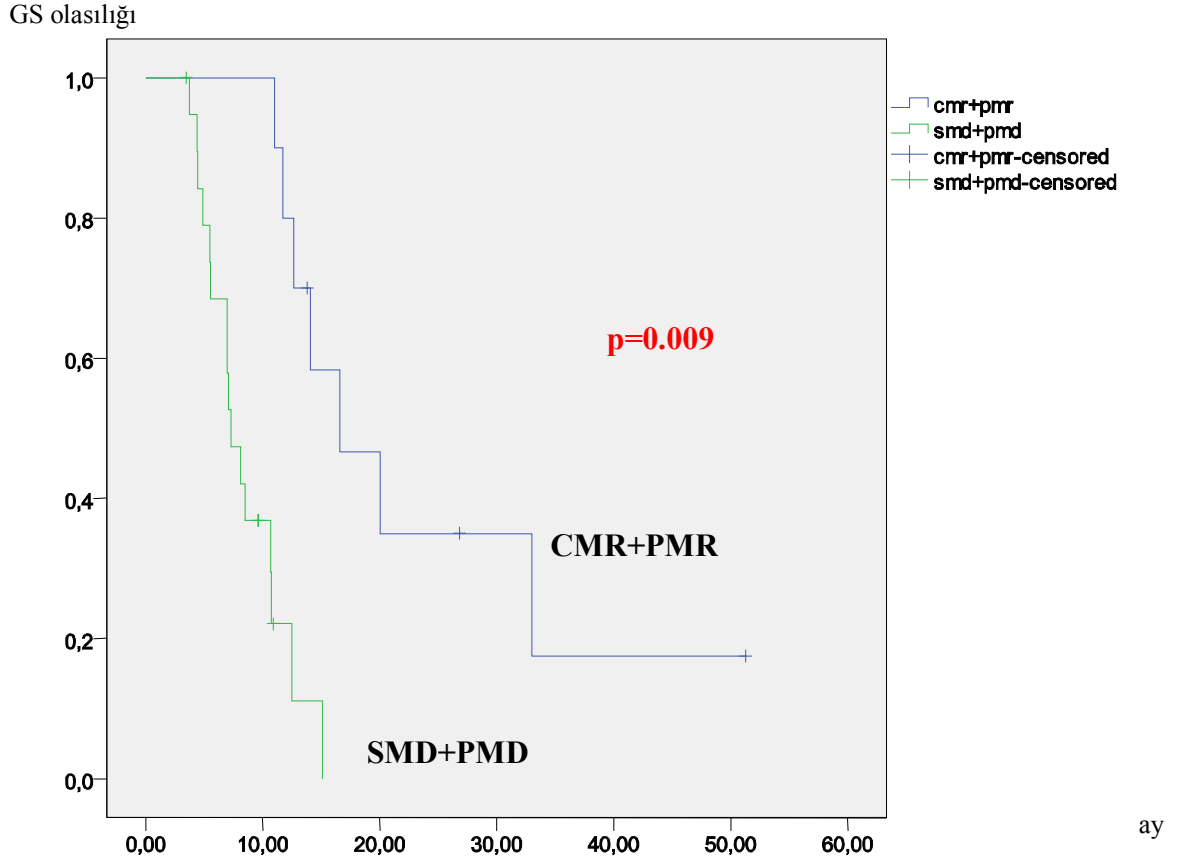
Ara değerlendirme yapılan 19 hasta içinde PERCIST'e göre metabolik cevap değerlendirmesinde klinik yarar (CR+PR+SD) gözlenen hasta grubu ile PD gözlenen hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.026$, ortanca GS: 11.7 ay vs 4.9 ay, Şekil 4.6). PS süreleri açısından da bu fark anlamlıydı. ($p<0.001$, ortanca PS: 8.9 ay vs 2.9 ay)

GS olasılığı



Şekil 4.7. Tedavi sonu değerlendirmede PERCIST'e göre CR+PR+SD elde edilenlerle PD elde edilenlerin genel sağkalım eğrisi, (n=30)

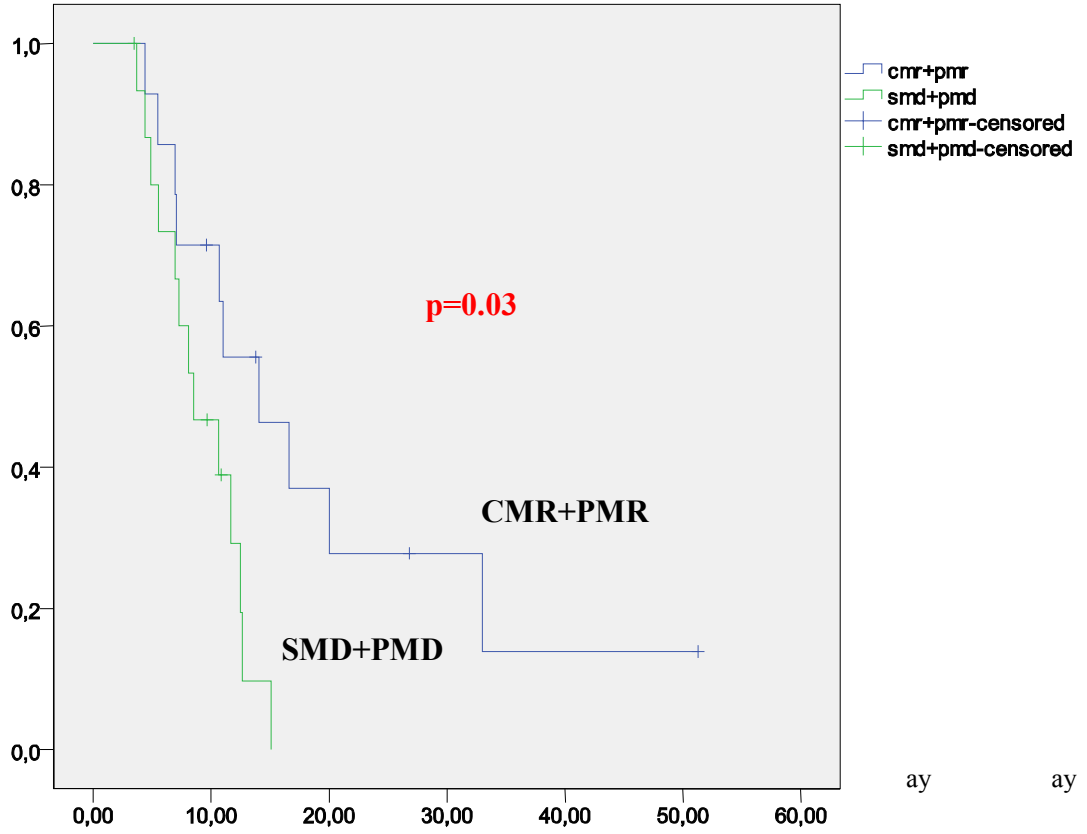
Tedavi sonunda değerlendirme yapılan 30 hastada PERCIST'e göre metabolik cevap değerlendirmesinde klinik yarar (CR+PR+SD) gözlenen hasta grubu ile PD gözlenen hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.001$, ortalanca GS: 15.1 ay vs 6.7 ay, Şekil 4.7). PS süreleri açısından da bu fark anlamlıydı. ($p<0.001$, ortalanca PS: 8.8 ay vs 4.7 ay)



Şekil 4.8. Tedavi sonu değerlendirmede PERCIST'e Göre CR+PR elde edilenlerle PD+SD Elde edilenlerin genel sağkalım eğrisi, (n=30)

Tedavi sonunda değerlendirme yapılan 30 hasta içinde PERCIST'e göre metabolik cevap değerlendirmesinde CR+PR gözlenen hasta grubu ile SD+PD gözlenen hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.009$, ortalanca GS:16.6 ay vs 7.3 ay, Şekil 4.8). PS süreleri açısından da bu fark anlamlıydı ($p=0.002$ ortalanca PS: 8.8 ay vs 5.4 ay).

GS olasılığı



Şekil 4.9. Tedavi sonu değerlendirmede maksimal SUVmaks değerine göre CR+PR elde edilenlerle PD+SD elde edilenlerin genel sağkalım eğrisi, (n=30)

Tedavi sonunda değerlendirme yapılan 30 hasta içinde maksimal tümör SUVmaks değerine göre anatomik cevap değerlendirmesinde cevabı CR+PR olan hasta grubu ile SD+PD olan hasta grubu arasında GS süreleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.03$, ortalanca GS: 12.7 ay vs 8.1 ay, Şekil 4.9). PS süreleri açısından da anlamlı fark vardı. ($p=0.019$ ortalanca PS: 7.5 ay vs 5.4 ay)

Tedavi sonunda yapılan değerlendirmelerde CR+PR cevabının alındığı grupta en uzun medyan GS süreleri PERCIST'e göre yapılan cevap değerlendirmesi sonucu ortaya çıkmıştır (p=0.001, 16.6 ay vs 7.3 ay). Klinik yarar (CR+PR+SD) ölçüt alındığında RECIST'e göre anatomik değerlendirme kriterleri ile PERCIST'e göre metabolik değerlendirme kriterleri benzer bulundu.

4.4.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Tedavi sonunda yapılan değerlendirmelerden, tek değişkenli genel sağkalım analizlerinde anlamlı çıkan parametreler (Kür sayısı, RECIST'e göre cevap, PERCIST'e göre cevap ve primer tümörün SUVmaks değerine göre cevap) bağımsız faktörlerin saptanması için Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. PERCIST'e göre cevap değerlendirmesi genel sağkalım üzerine bağımsız faktör olarak saptanmıştır (p=0.001, OR: =0.06, %95 güven aralığı 0.12-0.31).

5. TARTIŞMA

Metabolik cevap değerlendirmesi, başta sitostatik ajanların kullanıldığı GIST ve hepatoselüler karsinom gibi kanserler olmak üzere tüm kanser türlerinde önem kazanmaya başlamıştır. Onkolojide son 10 yılda artan literatür desteği sonucunda, 18F-FDG-PET ölçümünün farklı kanser türlerinde gerek prognostik, gerekse prediktif faktör olarak kullanım alanı giderek yaygınlaşmıştır. 18F-FDG-PET/BT, KHDAK'ın evrelemesinde tek başına BT'ye oranla daha üstün bulunmuştur.^{121,142} KHDAK'ta, tümör evrenmesinin yanında, gerek prognostik faktör olarak, gerekse tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde prediktif faktör olarak 18F-FDG-PET ile yapılan çalışmalar mevcuttur.^{113,117,120,121,125,127} Erken evre ve lokal ileri evrede bulunan göreceli olarak bulunan bir çok çalışmaya karşılık, 18F-FDG-PET'in ileri evre KHDAK'da tedavi yanıtını predikte ettiğini gösterir daha az sayıda çalışma bulunur. Çalışmaların bir kısmında evre IV hastalar daha erken evreler ile birlikte çalışmada yer almıştır. Bu çalışmada yalnız evre IV KHDAK hastalarında 18F-FDG-PET/BT ile yapılan tedavi yanıt değerlendirmelerinin prognostik ve prediktif önemi retrospektif olarak araştırılmıştır.

KHDAK'ta evre ve performans durumu en belirgin prognostik faktörlerdir.¹⁴³ Kilo kaybı, yaş ve çeşitli biyobelirteçlerin prognoza olan etkisini gösteren çeşitli çalışmalar vardır.¹⁹⁻²¹ Bizim çalışmamızda performans durumu ve tanı esnasındaki kilo kaybının literatürden farklı olarak prognoza etkisini saptamadık. Bu sonucu hasta sayısının azlığı ve kemoterapi alan hastaların performans durumunun genel olarak iyi olmasına bağladık. Tek değişkenli analizlerde birinci basamakta alınan kemoterapi kür sayısının 4'ün üstünde olması GS üzerine olumlu prognostik faktör olarak saptanmıştır. Hastalar progrese olduklarından, kemoterapinin erken kesilmesi bu sonucu açıklayabilir.

2008 yılında Berghman ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde, 13 çalışmanın 11'inde primer tümörde ölçülen SUVmaks değeri sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur.¹¹² Fakat SUVmaks için verilen eşik değeri, analiz edilen çalışmalarda oldukça geniş bir aralık içinde değişkenlik göstermiştir (2.5-20). Bu metaanaliz sonucunda, evre ve performans durumu ile karşılaştırıldığında, SUV'un bağımsız faktör olup olmadığı kesinleşmemiştir.¹¹² Bizim çalışmamızda primer tümörde ölçülen SUVmaks değerinin sağ kalım üzerine tek

başına bağımsız faktör olarak etkisi bulunmamıştır. Yine Hoang ve arkadaşları tarafından 214 hastada eşik SUV değeri 11.1 olarak alınan retrospektif çalışmanın sonucunda, SUV değeri 11.1'in altında olanlarda 16 aylık GS süresi, 11.1'in üstünde saptananlarda ise 12 aylık GS süresi saptanmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.¹²²

İlerlemiş KHDAK'te kemoterapi duyarlılığın değerlendirilmesinde 18F-FDG - PET/BT'nin prediktif etkisini değerlendiren çalışmalar tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1. İleri Evre KHDAK'inde Metabolik Cevabı Değerlendiren Çalışmalar.

Evre	Çalışma	Yıl	N	PET zamanı	Sonlanım noktası	Çalışma Şekli	Değerlendirme Kriteri	P
IIIB-IV	Weber ve ark. ⁶⁷	2003	57	Bazal ve 1 kür sonra	GS	Prospektif	$\Delta\text{SUV} > \%20$	0.005
IB-IV	De Geus-Oei ve ark. ¹⁴⁴	2007	51	Bazal ve 2 kür sonra	GS	Prospektif	$\Delta\text{SUV} > \%35$	0.017
IIIB-IV	Nahmias ve ark. ¹⁴⁵	2007	16	Bazal ve tedavi sırasında haftalık	GS	Prospektif	SUV'daki düşüş oranı	0.016
IIIB-IV	Lee ve ark. ¹⁴⁶	2009	31	Bazal ve 1 kür sonra	ORR	Prospektif	EORTC metabolik kriteri	<0.01
IV*	Ordu ve ark	2010	30	Baazal, 2-3 kür sonra ve tedavi sonunda	GS	Retrospektif	PERCIST	0.001

Weber ve arkadaşları evre IIIB-IV 57 hastada sisplatin bazlı kemoterapi öncesi ve 1 kür sonra PET ve BT ile anatomik ve metabolik cevaba bakmıştır ve cevabın sağkalım üstüne prediktif etkisini araştırmıştır.⁶⁷ SUVmaks değerindeki % 20'den fazla azalma metabolik cevap olarak tanımlanmıştır. Ortanca GS süreleri metabolik cevaplı hastalarda 252 gün cevapsız hastalarda 151 gün olarak saptanmıştır. Metabolik cevabı olan 8 hasta RECIST kriterlerine göre cevapsız bulunmuştu.⁶⁷ Bizim çalışmamızda ara değerlendirme yapılan 19 hastadan, PERCIST kriterlerine göre metabolik olarak parsiyel remisyon elde edilen 6 hastada, anatomik cevap değerlendirmesinde RECIST 1.1 kriterlerine göre stabil hastalık cevabı elde edilmiştir. Ara değerlendirmede daha

fazla PR ile dikkati çeken bu artan metabolik cevap oranı, tedavi sonunda yapılan değerlendirmede anatomik görüntüleme ile elde edilen cevapla eşitlenmiştir. Bu durum metabolik yanıtın, anatomik yanıtın önce ortaya çıktığını düşündürmektedir. Hem RECIST 1.1, hem de PERCIST 1.0 kriterleri kullanıldığında ara değerlendirme yapılan 19 hasta için gerek anatomik gerekse metabolik cevap değerlendirmesinde, klinik yarar (CR+PR+SD) elde edilenlerde GS süreleri progresyon gelişenlere oranla anlamlı şekilde artmıştır. Weber'in çalışmasında hastalar daha erken dönemde değerlendirilmiştir (bir kür sonra) ve hem anatomik hem de metabolik cevap değerlendirme kriterleri sağkalımı predikte etme açısından birbirleri ile uyumlu bulunmuştur.

Lioe-Fee de Geus-Oei ve arkadaşlarının 36 ileri evre KHDAK'li hastada yaptığı prospektif çalışmada hastalar kemoterapiden önce ve 5-8 hafta sonra FDG-PET ve BT ile değerlendirilmiştir.¹⁴⁴ European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kriterlerine göre metabolik cevaplı (SUV'da 2. kürden sonra %25'ten fazla düşme) hastalarda anlamlı sağkalım uzamaları saptanmıştır. Hastalar 1-3 kür sonra değerlendirilmiş, bir kür sonra yapılan değerlendirmede GS süresi açısından EORTC kriterlerine göre metabolik cevaplı (1. kürden sonra %15 azalan) hastalarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, GS'de uzama eğilimi saptanmıştır (p=0.504).¹⁴⁴ Bizim çalışmamızda da hastaların ara değerlendirmeleri 2-3 kür sonra yapılmıştı. Metabolik cevap kriteri olarak PERCIST kriterleri alınmıştı ve sadece evre IV KHDAK hastaların çalışmaya dahil edilmişti. PERCIST'e göre tedavinin sonunda yapılan yapılan değerlendirmelerde CR+PR grubunda cevaplı hastaların diğerlerine göre en uzun GS süresine sahip olduğu görüldü. Cevap oranı olarak CR+PR+SD vs PD olarak değerlendirildiğinde PERCIST ve RECIST'e göre GS süreleri eşit bulundu. CR+PR vs SD+PD olarak değerlendirildiğinde PERCIST'e göre cevaplı hastalarda daha uzun GS süresi saptandı. Oluşan farkın tedavi sonunda kaybolması, metabolik cevap değerlendirmesinin anatomik cevap değerlendirmesine göre daha erken dönemde geliştiğini göstermiştir.

2009 yılında yayınlanmış bir diğer çalışmada, Lee ve arkadaşları, 31 evre IIIB-IV KHDAK'li hastada anatomik kriterler ile metabolik kriterleri karşılaştırmıştır. Hastalar kemoterapi öncesi ve bir kür sonrası değerlendirilmiş, erken metabolik değerlendirme ile progresif hastalığın, erken predikte edilebileceği böylece etkin

olmayan sistemik tedavilerin konvansiyonel radyografik incelemelere göre daha erken durdurulabileceği sonucuna varılmıştır. Fakat, genel sağkalıma katkısı bu oranda bulunmamıştır.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar bir kür sonra değerlendirilmiş ve cevap kriterleri anatomik görüntülemelerde WHO, metabolik görüntülemelerde de EORTC kriterlerine göre yapılmıştır.

Yine bir diğer çalışmada Nahmias ve arkadaşlarının 16 hasta ile yaptıkları çalışmada kemoterapi sonrası, 7 hafta boyunca, haftalık FDG-PET ölçümleri yapılmıştır. Birinci ve üçüncü haftada 0.5'lik SUV azalmasının tedaviye cevabı ve sağkalımı predikte ettiğini ortaya koymuşlardır.¹⁴⁵

Biz bu çalışmada, en yüksek SUVmaks değeri olan lezyona göre hastaları metabolik cevap açısından değerlendirdik. Tedavi sonunda primer tümör SUVmaks değerine göre değerlendirme yapılan grupta, primer tümörde metabolik cevaplı olanlar ile olmayanlar arasında sadece progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark gözlenirken, maksimal tümör SUVmaks değerine göre değerlendirilen grupta hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından fark vardı. Onaltı hastada maksimal SUVmaks değeri gösteren lezyon primer tümörden farklı idi. Literatürdeki yayınları incelediğimizde çoğu çalışmada primer tümörün SUVmaks değeri dikkate alınmıştır. Literatürde tümör dağılımında gözlenen en yüksek SUVmaks değerinin (bu çalışmada maksimal SUVmaks) kriter alındığı başka çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda, literatürdeki yayınlardan farklı olarak hem PERCIST'e göre hem de maksimal tümör SUVmaks değerine göre metabolik analizler yapılmıştır. Gerek primer tümörün SUVmaks değeri, gerekse maksimal tümör SUVmaks değerine göre yapılan metabolik cevap değerlendirmesinin, metastatik hastalıkta progresyonu göstermede, tüm lezyonlar değerlendirilmediği için yetersiz olacağını düşünüyoruz. Primer tümör SUVmaks değerine göre ya da maksimal SUVmaks değerine göre yapılan metabolik cevap değerlendirmelerinin PERCIST 1.0 kriterlerine göre daha yetersiz olmakla beraber pratik klinik uygulamalarında progresyonu olmayan hastalarda tedaviye olan cevabı değerlendirme açısından hızlı ve kolay uygulanabilir bir metod olabilir.

Bu çalışmada, metabolik cevap oranlarının gerek erken dönemde gerekse geç dönemde genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı predikte ettiği görülmüştür. İki veya üç kür kemoterapi sonrası yapılan ara değerlendirmede metabolik cevap gözlenen hasta sayısının anatomik cevap elde edilenlerden fazla olduğunu saptadık. Metabolik

cevap gözlenen hastalardaki genel sağkalım ortalamalarının, anatomik değerlendirmeye göre cevap gösteren hastaların genel sağkalım ortalamalarından daha yüksek olduğunu gözlemledik. Erken dönemde metabolik yanıt daha önce ortaya çıkarken, tedavi sonu yapılan değerlendirmede, metabolik ve anatomik cevap veren hasta sayısında fark görülmemiştir.

Çalışmada, sekiz hasta beyin metastazı ile başvurmuştur. Beyin metastazı olan hastalar olmayanlara göre daha kısa GS süresine sahiptir. Fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da eğilim, beyin metastazı olan hasta grubunda daha az GS süresi şeklinde görülmüştür ($p=0.069$, ortanca GS süresi 12.48 aya 6.96 ay). Bu bulgu literatür ile uyumluydu.^{147,148}

Çalışmada beş hasta yalnız kemik metastazı ile başvurmuştur. İstatistiksel anlamlılık oranında olmamakla birlikte, yalnız kemik metastazı olan hastalar sayısal olarak daha uzun GS süresine sahiptir ($p=0.174$, ortanca GS süresi 15.11 aya 10.71 ay). Literatüre göre tek organ metastaz tutulum bölgeleri arasında en sık kemik ve beyin bulunmaktadır. Yalnız kemik metastazı olduğunda GS süresi üzerine etkisi tek organ metastazı olması ve viseral organ metastazı olmaması nedeni ile multipl organ tutulumlarına göre daha olumlu prognostik faktör olarak yorumlanabilir.¹⁴⁹ Tek organ metastazı olan hastaların birbiri ile karşılaştırılmış çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif tasarlanmış bu çalışma ile evre IV KHDAK'lerde PERCIST'e göre yapılan metabolik yanıt değerlendirmesinin ve RECIST'e göre yapılan anatomik yanıt değerlendirmesinin hem GS hem de PS sürelerini predikte etmesinde etkin ve kullanılabilir olduğu saptandı.

Primer tümör veya maksimal SUVmaks değerli lezyon kriter alındığı metabolik yanıt değerlendirmesinin evre IV KHDAK'lerde, tüm lezyonların değerlendirildiği PERCIST kadar güvenilir olmadığı düşünülmüştür. Bununla birlikte progresyon saptanmayan evre IV KHDAK ve lokalize hastalığı olan KHDAK'lerde tedavi yanıtını değerlendirmede klinik kullanımda daha kolay, hızlı ve pratik bir metod olarak kullanılabilir.

Primer tümördeki SUVmaks değerinin sağkalım üzerine prognostik etkisi saptanmamıştır.

Beyin metastazı ile prezente olan hastalarda daha kısa GS süreleri yalnızca kemik metastazı ile başvuran hastalarda da daha uzun GS süreleri saptanmıştır. Fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır. Sadece kemik metastazı olan hastaların, meme kanserinde olduğu gibi daha iyi prognostik gösterge olabileceğini düşünüyoruz. Fakat hasta sayısının azlığına bağlı olarak bu fark istatistiksel anlam düzeyine ulaşmamıştır.

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde, anatomik değerlendirme kriterleri geçerliliğini korumaktadır. Hem anatomik hem de metabolik yanıt kriterlerinin birlikte kullanılması tedaviye yanıtı predikte etmede daha güvenilir ve faydalı olabilir.

Retrospektif ve kısıtlı hasta sayısı ile planlanmasının bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleri olduğunu düşünüyoruz. KHDAK'lerde prospektif randomize ve büyük bir hasta grubuyla yapılacak çalışmalar bu sonuçlara katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Hicks RJ: Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 50 Suppl 1:31S-42S, 2009
2. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al: Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 21:2574-82, 2003
3. Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, et al: Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol* 62:37-49, 2002
4. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880-92, 1995
5. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123-32, 2005
6. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al: Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 7:1602-13, 1989
7. Roberto C. Delgado-Bolton and José Luis Carreras Delgado: Positron Emission Tomography (PET) in the Evaluation of Response to Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer, *Current Cancer Therapy Reviews*, 2009, 5, 20-27.
8. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2008*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2008:13–14.
9. Imamura Y, Azuma K, Kurata S, et al: Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2010
10. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 49:8-31, 1, 1999
11. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, et al: Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 24:5079-90, 2006

12. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al: The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18:1059-68, 2001
13. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, et al: The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 102:406-14, 1994
14. Goldstein NS, Thomas M: Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol* 116:319-25, 2001
15. Zhang H, Liu J, Cagle PT, et al: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol* 18:111-8, 2005
16. Downey P, Cummins R, Moran M, et al: If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung. *APMIS* 116:526-9, 2008
17. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 122:1037-57, 2002
18. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al: 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* 2:694-705, 2007
19. Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al: Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 23:175-83, 2005
20. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al: The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 3:457-66, 2008
21. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al: Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 54:1802-13, 1984

22. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:120-9, 1995
23. Lipford EH, 3rd, Eggleston JC, Lillemoe KD, et al: Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 8:357-65, 1984
24. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, et al: Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer* 61:2083-8, 1988
25. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, et al: Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 74:53-60, 2000
26. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al: Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:80-9, 1993
27. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al: Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:5240-7, 2007
28. Zheng Z, Chen T, Li X, et al: DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 356:800-8, 2007
29. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al: Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 353:133-44, 2005
30. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al: First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 26:2442-9, 2008
31. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al: Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 26:1472-8, 2008
32. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al: ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 127:978-83, 2005

33. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355:983-91, 2006
34. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al: RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:4731-7, 2006
35. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al: K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 323:561-5, 1990
36. Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al: RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:1878-85, 2004
37. Bepler G, Sommers KE, Cantor A, et al: Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3:1112-8, 2008
38. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:5808-15, 2009
39. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2:706-14, 2007
40. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710-7, 1997
41. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 19:3210-8, 2001
42. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92-8, 2002

43. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al: Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:639-43, 2008
44. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al: Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17:1263-8, 2006
45. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542-50, 2006
46. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al: Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 12:90-8, 2007
47. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al: Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 19:362-9, 2008
48. Baldini E, Ardizzoni A, Prochilo T, et al: Gemcitabine, ifosfamide and Navelbine (GIN): a platinum-free combination in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 49 Suppl 1:S25-8, 2002
49. Moertel CG, Hanley JA: The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer* 38:388-94, 1976
50. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207-14, 1981
51. 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* 92:205-16, 2000
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-47, 2009
53. Michaelis LC, Ratain MJ: Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer* 6:409-14, 2006

54. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, et al: Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 11:2101-11, 1993
55. Juweid ME, Cheson BD: Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 354:496-507, 2006
56. Weber WA, Wieder H: Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 Suppl 1:27-37, 2006
57. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al: The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 110:1738-44, 2007
58. Weber WA: Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 24:3282-92, 2006
59. Larson SM, Schwartz LH: 18F-FDG PET as a candidate for "qualified biomarker": functional assessment of treatment response in oncology. *J Nucl Med* 47:901-3, 2006
60. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al: We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 25:1760-4, 2007
61. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 25:1753-9, 2007
62. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al: Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 115:616-23, 2009
63. Vossen JA, Buijs M, Kamel IR: Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech Vasc Interv Radiol* 9:125-32, 2006
64. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al: Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 11:2785-808, 2005
65. Weber WA, Figlin R: Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *J Nucl Med* 48 Suppl 1:36S-44S, 2007

66. Weber WA: Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 46:983-95, 2005
67. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al: Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 21:2651-7, 2003
68. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 19:414-9, 2001
69. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al: Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 40:1637-43, 1999
70. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, et al: Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol* 13:1470-7, 1995
71. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 37:931-8, 1996
72. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al: Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 18:1689-95, 2000
73. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:1676-88, 2000
74. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al: Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 233:300-9, 2001
75. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al: Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 13:361-8, 2002

76. Weber WA, Ott K, Becker K, et al: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 19:3058-65, 2001
77. Johnson EA, Marks RS, Mandrekar SJ, et al: Phase III randomized, double-blind study of maintenance CAI or placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after completion of initial therapy (NCCTG 97-24-51). *Lung Cancer* 60:200-7, 2008
78. Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al: Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 43:1385-91, 2007
79. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, et al: Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 11:961-9; discussion 969, 2007
80. Lin C, Itti E, Haioun C, et al: Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 48:1626-32, 2007
81. Krak NC, van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, et al: Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:674-81, 2003
82. Graham MM, Peterson LM, Hayward RM: Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 27:647-55, 2000
83. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, et al: Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 45:1519-27, 2004
84. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al: Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 48:1449-58, 2007

85. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50 Suppl 1:122S-50S, 2009
86. Antoch G, Statta J, Nemat AT, et al: Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 229:526-33, 2003
87. 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* 348:2500-7, 2003
88. 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* 236:1011-9, 2005
89. Pauls S, Buck AK, Hohl K, et al: Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin* 46:9-14; quiz N1-2, 2007
90. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123:137S-146S, 2003
91. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al: The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 123:147S-156S, 2003
92. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L: Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2:659-66, 2001
93. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al: Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 125:2300-8, 2004
94. Mayor S: NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 330:439, 2005
95. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1017-23; discussion 1017-23, 2004
96. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:178S-201S, 2007

97. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al: Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 212:803-9, 1999
98. Hicks RJ, 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* 42:1596-604, 2001
99. McCain TW, Dunagan DP, Chin R, Jr., et al: The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 118:1610-5, 2000
100. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359:1388-93, 2002
101. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al: Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 343:254-61, 2000
102. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-39, 2004
103. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-500, 2004
104. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 8:2286-91, 2002
105. Azuma K, Komohara Y, Sasada T, et al: Excision repair cross-complementation group 1 predicts progression-free and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci* 98:1336-43, 2007
106. Sasaki M, Sugio K, Kuwabara Y, et al: Alterations of tumor suppressor genes (Rb, p16, p27 and p53) and an increased FDG uptake in lung cancer. *Ann Nucl Med* 17:189-96, 2003
107. Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, et al: FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 41:85-92, 2000

108. Pillot G, Siegel BA, Govindan R: Prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 1:152-9, 2006
109. van Baardwijk A, Doooms C, van Suylen RJ, et al: The maximum uptake of (18)F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1alpha and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 43:1392-8, 2007
110. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al: Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 6:3837-44, 2000
111. 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* 43:39-45, 2002
112. 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. *J Thorac Oncol* 3:6-12, 2008
113. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, et al: Prognostic significance of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 107:2468-73, 2006
114. 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* 130:151-9, 2005
115. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al: Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:892-9, 2004
116. 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* 23:1136-43, 2005

117. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al: PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med* 45:1640-6, 2004
118. Hicks RJ, Mac Manus MP, Matthews JP, et al: Early FDG-PET imaging after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: inflammatory changes in normal tissues correlate with tumor response and do not confound therapeutic response evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:412-8, 2004
119. Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, et al: Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:13-21, 2006
120. Decoster L, Schallier D, Everaert H, et al: Complete metabolic tumour response, assessed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET), after induction chemotherapy predicts a favourable outcome in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 62:55-61, 2008
121. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al: Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21:1285-92, 2003
122. Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, et al: Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 26:1459-64, 2008
123. Kasamon YL, Wahl RL: FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 20:206-19, 2008
124. Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL: Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med* 48 Suppl 1:19S-27S, 2007
125. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al: 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:463-71, 2007
126. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B: Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:1229-35, 2006

127. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al: Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:8362-70, 2005
128. Lee HY, Lee HJ, Kim YT, et al: Value of combined interpretation of computed tomography response and positron emission tomography response for prediction of prognosis after neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:497-503, 2010
129. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al: Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 19:1734-42, 2001
130. Shepherd FA: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: modest progress, many choices. *J Clin Oncol* 18:35S-8S, 2000
131. Sekine I, Tamura T, Kunitoh H, et al: Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 10:731-3, 1999
132. Erasmus JJ, Rohren E, Swisher SG: Prognosis and reevaluation of lung cancer by positron emission tomography imaging. *Proc Am Thorac Soc* 6:171-9, 2009
133. Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG: Positron emission tomography imaging in nonsmall-cell lung cancer. *Cancer* 110:2155-68, 2007
134. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J: RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 42:1031-9, 2006
135. Young H, Baum R, Cremerius U, et al: Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 35:1773-82, 1999
136. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al: Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 47:1059-66, 2006
137. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al: Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 14:1376-80, 1999

138. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:682-8, 2003
139. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
140. Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc A* 135:185-206, 1972
141. Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34:187-220, 1972
142. Tsukamoto E, Ochi S: PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Ann Nucl Med* 20:255-67, 2006
143. Kanters SD, Lammers JW, Voest EE: Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 8:1389-97, 1995
144. de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Visser EP, et al: Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 48:1592-8, 2007
145. Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, et al: Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 48:744-51, 2007
146. Lee DH, Kim SK, Lee HY, et al: Early prediction of response to first-line therapy using integrated 18F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4:816-21, 2009
147. Nieder C, Marienhagen K, Thamm R, et al: Prediction of very short survival in patients with brain metastases from breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20:337-9, 2008
148. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, et al: Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol* 58:237-42, 2005
149. Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al: Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis. *Thorax* 65:241-5

EKLER

Ek 1. ECOG Performans Skalası

Grade	Performans değerlendirmesi
0	Normal. Normal aktivitesini sürdürebilen hasta.
1	Bazı semptomları olan, ama günlük yaşantısı etkilenmeyen, aktif olarak çalışabilen hasta.
2	Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan, aktif olarak bir işte çalışamayan, fakat uyanık saatlerinin %50'sinden fazlasını yatak dışında geçiren hasta.
3	Ciddi derecede rahatsız olan ve uyanık saatlerinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı sürdürmek zorunda olan hasta.
4	çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağlı olarak geçiren hasta.
5	l.