

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

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA 18F-FDG
TUTULUMUNUN KLİNİK EVRE VE HİSTOLOJİK TİP İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İLGİN ŞAHİNER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TAMER ATASEVER**

ANKARA-2010

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

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA 18F-FDG
TUTULUMUNUN KLİNİK EVRE VE HİSTOLOJİK TİP İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ILGIN ŞAHİNER**

**TEZ DANISMANI
Prof. Dr. TAMER ATASEVER**

**ANKARA
EKİM 2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle yetişmemde büyük katkıları bulunan ve tez hazırlama dönemimde beni en iyi şekilde yönlendirerek tezimi tamamlamamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Tamer Atasever'e; Nükleer Tıp asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Nahide Gökçora, Prof. Dr. Mustafa Ünlü, Prof. Dr. Mehmet T. Kitapçı, Prof. Dr. L. Özlem Kapucu ve Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak'a; görüntülerin radyolojik olarak değerlendirilmesinde değerli emeğini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Sedat Işık'a; tezimin değerlendirilmesinde çok büyük emeği olan ve asistanlık süresinde her türlü akademik ve klinik uygulamada bana yön gösteren Yrd. Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e; tezimin patoloji ile ilgili bölümlerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Leyla Memiş'e; tezimin klinik ile ilgili bölümlerinin değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Can Öztürk'e; birlikte çalıştığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve eşlerine; birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum sağlık ekibimizdeki tüm teknisyen, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük çaba ve fedakarlıklar gösteren aileme ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmistir.

Tez Savunma Tarihi: 04/10/2010

**BAŞKAN
İmza**

**Prof.Dr.Tamer ATASEVER
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Prof.Dr.L.Özlem KAPUCU
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Yrd.Doç.Dr.Ü.Özgür AKDEMİR
Gazi Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı
.....Üniversitesi**

**ÜYE
İmza**

**Ünvanı Adı ve Soyadı
.....Üniversitesi**

KISALTMALAR

BAK	Bronkioloalveolar karsinom
BT	Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGÇ	En geniş tümör çapı
FDA	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
FDG	Flor 18-2-floro-2-deoksi-D-glukoz
(18F-FDG)	
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KS	Kemik sintigrafisi
KT	Kemoterapi
M	Metastaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
N	Lenf nodu
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PI	Pozitron ışıması
RT	Radyoterapi
SUV	Standart tutulum değeri
SUVmaks	Maksimum standart tutulum değeri
(SUVm)	
T	Tümör
TLG	Total lezyon glikolizi
TV	Tümör volümü
YHK	Yassı hücreli karsinom

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KABUL ONAY.....	II
KISALTMALAR.....	III
KISALTMALAR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1 Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi ve Patojenezi.....	6
2.1.4. Akciğer Kanserinin Sık Görülen Histolojik Tipleri ve Klinik Özellikleri.....	9
2.1.5. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi	13
2.1.6. Akciğer Kanserinin Tanı Ve Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler	17
2.1.7. PET/BT'nin Akciğer Kanseri Evrelendirmesine ve Hasta Değerlendirmesine Olan Etkisi	21
2.2. PET/BT.....	22
2.2.1. PET/BT Fiziği	22
2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. HASTA POPULASYONUNUN SEÇİMİ	33
3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	34
3.3. PET/BT PROSEDÜRÜ	34
3.4. ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ	36
4. BULGULAR.....	36
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ.....	36
4.2. PET/BT BULGULARI.....	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	59
8. ÖZET	68
9. SUMMARY	70
10. ÖZGEÇMİŞ.....	72

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (1, 2). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm olguların %80'inden fazlasını oluştururken geri kalanlar küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmaktadır. Tanı anında erken evre hastalık bulunması, iyi performans durumu olması, belirgin kilo kaybı olmaması ve kadın cinsiyet gibi etkenler iyi prognozu öngörmekte olup özellikle KHDAK'ler için en önemli prognoz göstergesi primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastaz (M) durumlarını gösteren TNM evrelendirme sistemine göre yapılan evrelemedir (3-5). Bu evrelendirme sistemi prognoz ile ilgili bilgi sağlamasının yanı sıra tedavide izlenecek basamakları da belirlemektedir.

2-[18F]-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi, akciğer karsinomunun tanısında (6), evrelemesinde (7, 8), kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, fibrozis-canlı tümör dokusu ayrımında ve nükslerin saptanmasında kullanılan oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan görüntülemeden elde edilen standart tutulum değeri (SUV) ve total lezyon glikolizi (TLG) gibi parametreler tümör dokusu hakkında önemli moleküler ve biyolojik bilgi vermektedir. Ayrıca metabolik aktivite yoğunluğuna göre belirlenen tümör volümü (TV) radyoterapi

planlaması için biyolojik hedef hacmini belirleyerek günümüz için en iyi tedavi planını oluşturmaktadır (9).

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi, primer tümör ile ilgili sağladığı biyolojik bilginin yanı sıra N evresini belirleyen mediastinal lenf nodu yayılımını saptamada mevcut olan noninvazif yöntemlere üstündür (10-13). Ayrıca akciğer kansinomlarında sık karşılaşılan kemik, sürrenal bez, karaciğer ve yumuşak doku metastazlarını saptamada da birçok görüntüleme yöntemine üstün olmasının yanında bu bilgileri tek bir seferde ortaya koyabilmektedir (14-19).

Bu çalışmada PET/BT ile evreleme yapılan akciğer kanseri olgularındaki SUV, TLG, TV gibi parametrelerin hastalık evresi ile ilişkisinin araştırılması; aynı parametrelerin alt histolojik tipler arasındaki farklarının saptanması; primer tümöre ait metabolik aktivitenin metastazlardaki metabolik aktiviteyle olan ilgisinin bulunması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, akciğer dokularındaki kontrolsüz hücre büyümesine verilen isimdir. Akciğerlerde gelişen tümörlerin % 90 kadarı maligndir ve bunların da %95'ini bronkojenik karsinomlar oluşturmaktadır (20) . Daha az sıklıkla görülen tümörler ise bronşial karsinoidler, mezenşimal kökenli ve diğer neoplazilerdir. Akciğer kanserleri binsekizyüzlü yılların sonlarında otopsi serilerinde görülen kanserlerin % 1 kadarını oluştururken giderek artarak günümüzde tüm dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir. Bu belirgin artışın en önemli nedeni sigara içim alışkanlıklarındaki değişim olarak gösterilmektedir (21).

2.1.1 Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması

Akciğer kanserleri histolojik tiplerine göre sınıflandırılmaktadır. En sık görülen iki histolojik tip KHAK ve KHDAK'dır. Bu temel ayrım tedavi şeklindeki farklılıklar nedeniyle önemlidir. KHDAK olguları cerrahi ile tedavi edilebilirken KHAK olgularında cerrahinin yeri yoktur ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirler. KHDAK olguların yaklaşık %85'ini kapsarken geri kalanlar küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)dir (22, 23).

Akciğer tümörleri 2004 yılında yeniden düzenlenmiş olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapılmaktadır (24) (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması (2004)

Malign Epitelyal Tümörler <u>Yassı hücreli karsinom</u> <i>Papiller</i> <i>Berrak hücreli</i> <i>Küçük hücreli</i> <i>Bazaloid</i> <u>Küçük hücreli karsinom</u> <i>Kombine küçük hücreli karsinom</i> <u>Adenokarsinom</u> <i>Adenokarsinom, mikst tip</i> <i>Asiner adenokarsinom</i> <i>Papiller adenokarsinom</i> <i>Bronkioloalveoler karsinom</i> <i>Non–müsinöz</i> <i>Müsinöz</i> <i>Mikst müsinöz ve non–müsinöz ya da belirsiz hücre tipi</i> <i>Müsin salgılayan solid adenokarsinom</i> <i>Fetal adenokarsinom</i> <i>Müsinöz (kolloid) karsinom</i> <i>Müsinöz kistadenokarsinom</i> <i>Taşlı yüzük adenokarsinom</i> <i>Berrak hücreli adenokarsinom</i> <u>Büyük hücreli karsinom</u> <i>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> <i>Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> <i>Bazaloid karsinom</i> <i>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</i> <i>Berrak hücreli karsinom</i> <i>Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</i>	 <u>Adenoskuamoz karsinom</u> <u>Sarkomatoid karsinom</u> <i>Pleomorfik karsinom</i> <i>İğ hücreli karsinom</i> <i>Dev hücreli karsinom</i> <i>Karsinosarkom</i> <i>Pulmoner blastom</i> <u>Karsinoid tümörler</u> <i>Tipik karsinoid</i> <i>Atipik karsinoid</i> <u>Tükruk bezi tipindeki karsinomlar</u> <i>Mukoepidermoid karsinom</i> <i>Adenoid kistik karsinom</i> <i>Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</i> <u>Preinvazif lezyonlar</u> <i>Yassı hücreli in situ karsinom</i> <i>Atipik adenomatoz hiperplazi</i> <i>Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</i>
---	---

Tablo 2. Akciğer tümörlerinde DSÖ sınıflaması (2004) (Devamı)

Mezenkimal tümörler Epiteloid hemanjioendotelyoma Anjiyosarkom Plöropulmoner blastom Kondroma Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis İnflammatuar miyofibroblastik tümör Lenfanjiyoleiyomiyomatozis Sinovyal sarkom <i>Monofazik</i> <i>Bifazik</i> Pulmoner arter sarkoması Pulmoner ven sarkoması Benign Epitelyal tümörler Papillomalar Yassı hücreli papillom <i>Ekzofitik</i> <i>Endofitik</i> Glanduler papilloma Mikst yassı hücreli ve glanduler papilloma Adenomalar <i>Alveoler adenoma</i> <i>Papiller adenoma</i> <i>Tükürük bezi tipi adenom</i> Mukoz gland adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri <i>Müsinöz kistadenom</i>	Lenfoproliferatif tümörler MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması Diffüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatoid granulomatozis Langerhans hücreli histiyositozis Çeşitli tümörler Hamartoma Sklerozan hemanjiom Berrak hücreli tümör Germ hücreli tümör <i>Teratom, matür</i> <i>İmmatür</i> <i>Diğer germ hücreli tümörler</i> İntrapulmoner blastom Melanoma Metastatik tümörler
--	--

2.1.2. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (1, 2). İnsidansı ve mortalitesi Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da en yüksek düzeylerde (1, 25).

Türkiye'de akciğer kanseri insidansı 100.000'de 30'dur. Erkeklerde en sık görülen kanser iken; kadınlarda meme, cilt ve tiroid kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (2).

Akciğer kanseri genelde 40-70'li yaşlar arasında görülmekte olup, 50'li ve 60'lı yaşlarda en yüksek sıklığına ulaşmaktadır (20).

2.1.3. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi ve Patojenezi

Akciğer karsinomları diğer birçok bölgenin kanseri gibi normal bronş epitelinin neoplastik dokuya dönüşümü ile sonuçlanan bir dizi genetik anormalliğin birikmesi ile oluşmaktadır. Ancak diğer kanserlerin aksine temel çevresel etken akciğer kanseri için iyi bilinmektedir.

Sigara içimi akciğer kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür. İnsanoğlunun yüzyıllardır tütün kullanıyor olmasına karşın 20. yüzyılda görülen akciğer kanseri pandemisi, bağımlılık yapıcı etkileri yüksek olan ve böylece akciğerleri sürekli olarak karsinojen maruziyetinde bırakan işlenmiş sigaraların piyasaya girmiş olmasına bağlanmaktadır. Daha önceleri sigaralar elde sarıldığı için oldukça pahalıydı. Binsekizyüzseksenlerin sonlarında James Albert Bonsack

10 saatte 70.000 sigara sarabilen bir makina geliştirdi ve daha sonra Amerikan Tütün şirketi'nin başkanı olacak olan James Buchanan Duke tarafından satın alınmasıyla sigaranın seri üretimi başlamış oldu (21).

Birinci Dünya Savaşı tüm dünyada yarattığı gerilim de sigara içiminin artışına katkıda bulundu; siperlerdeki askerler, evde bekleyen kadınlar ve birçok sivil “stres atmak” için sigara içmeye başladı. Toplumlardaki sigara tüketimi, olası tüm zararlardan habersiz olarak arttı. Bindokuzyüzaltmışdörtte bir genel cerrah olan Dr. Luther L. Terry'nin başkanlığındaki bir topluluk 7.000'den fazla bilimsel yayın incelemelerine dayanarak hazırlanan, sigaranın sağık üzerine olan etkileri konulu toplantıyı düzenledi ve sonrasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de sigara karşıtı kampanyalar giderek hız kazandı (26). Bu girişimler 80'li yıllardan sonra özellikle erkeklerde akciğer kanseri insidansının azalmasını sağılarken gelişmekte olan ülkelerde artış halen sürmektedir. Bindokuzyüzyetmişli yıllardan sonra sigara şirketlerinin “light” ve düşük katran oranlı sigaraları piyasaya sürmesiyle birlikte kadınlarda sigara içiminin artması kadınlardaki akciğer kanseri vakalarının artışına neden olmuştur.

Ülkemizde erkeklerde sigara içim oranı yaklaşık % 48, kadınlarda ise % 15 düzeyindedir ve sigara içen 15 yaş üstü kişilerin yaklaşık % 95'i sigara paketleri üzerinde bulunan sağığa zararlı uyarılarından haberdardır (27). Sigara içen erkeklerin oranında bölgesel fark göze çarpmazken sigara içen kadınların şehirlerde oranı daha fazladır.

Akciğer kanseri ile sigara içimi arasındaki ilk güçlü epidemiyolojik çalışma 1950'li yıllarda İngiltere'de yapılmıştır (28, 29). Sigara dumanı radon

bozunmasından kaynaklanan çeşitli radyoizotoplar, nitrozamin ve benzopren gibi 60'tan fazla karsinogen içermektedir (30). Erkek sigara içicilerde yaşam boyu kanser geliştirme riski % 17,2 ve kadınlarda % 11,6 olarak bulunmuştur. Bu oranlar sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir (31). Ayrıca pasif sigara içiciliğinin de akciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir (32).

Akciğer kanseri gelişimi için bilinen en önemli etken sigara olmakla birlikte akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiş olan başka etkenler de bulunmaktadır. Radon, uranyum içeren toprak ve kayalardan açığa çıkan kokusuz bir gazdır. Radonun yer altı madenlerinde çalışanlarda akciğer kanserine neden olduğu kuşkusuz 20. yüzyılın başlarında doğmaya başlamıştır ve daha sonra muhtemelen ilk mesleki solunumsal karsinogen olarak tanımlanmıştır (33). Madenlerdeki maruziyetin yanısıra radon, özellikle toprağa yakın olması nedeniyle zemin katlardaki kapalı alanlarda da sağlık açısından tehdit oluşturmaktadır (34).

Akciğer kanserinin diğer mesleki maruziyet nedenleri arsenik, asbest, silika, kromatlar, klorometil eterleri, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonları ve başka ajanları içermektedir (35, 36).

İşlenmiş et ürünleri, kızartma ve kırmızı biber gibi besinler (37, 38); alkol (39); hava kirliliği (40) ve genetik yatkınlık (41) akciğer kanseri gelişiminde etkisi olduğu öne sürülen diğer etkenlerdir.

Fiziksel aktivitenin (42) ve özellikle karotenoidler olmak üzere zengin birer antioksidan kaynağı olan meyve ve sebzelerin (43) ise akciğer kanseri riskini düşürebileceği bilinmektedir.

2.1.4. Akciğer Kanserinin Sık Görülen Histolojik Tipleri ve Klinik Özellikleri

En sık görülen akciğer kanseri türleri yassı hücreli karsinom (% 25-40) , adenokarsinom (% 25-40), küçük hücreli akciğer kanseri (% 20-25) ve büyük hücreli akciğer kanseri (% 10-15) olarak bildirilmiştir (20).

2.1.4.1. Yassı Hücreli Akciğer Karsinomu

Akciğerlerde YHK gelişimi sigara içimiyle yakından ilgilidir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Yaklaşık üçte ikisi santral yerleşimlidir ve ana bronkusu ya da segmental/lobar dallarını içerebilir. Endobronşial büyüme şekilleri nedeniyle bronş obstrüksiyonuna ve buna bağlı gelişen pnömoniye neden olabilirler. Kavitasyon da daha sık olarak bu karsinomların özelliğidir.

Son DSÖ sınıflamasına göre YHK keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüler gösteren malign epitelyal tümör olarak tanımlanmaktadır. Diğer epitelyal tümör çeşitlerinde de olduğu gibi YHK histolojik olarak değişkenlik göstermektedir. Son sınıflamada dört histolojik tip tanımlanmıştır: *papiller*, *berrak hücreli*, *küçük hücreli* ve *bazaloid*. Sıklıkla bu çeşitler fokal olarak görülmekle birlikte bazen tümör tamamen bu varyantlardan oluşabilir. Çıkarılan spesimende yakın komşuluktaki bronş mukozasında da sıklıkla metaplazi, displazi ve *in situ* karsinoma gibi komponentler bulunmaktadır. Belirlenebilirse *in situ* komponentin olması primer pulmoner yassı hücreli karsinomunu metastazdan ayırmada yardımcı olmaktadır. Şu an için primer lezyonu metastazdan ayırmada

başka yöntem olmasa da baş boyun kaynaklı metastazlar primer akciğer YHK'lerine göre sıklıkla daha iyi differansiasyon göstermektedirler.

Yassı hücreli karsinomlar en sık p53 mutasyonu gösteren akciğer kanseri tipidir. RB tümör baskılayıcı geni kaybı ise immünohistokimyasal yöntemler ile % 15 oranında gösterilebilmektedir (20).

2.1.4.2. Adenokarsinom

Adenokarsinomlar 1990'lı yıllardan itibaren en sık görülen akciğer kanseri tipi olarak YHK'lerin yerini almıştır. Adenokarsinomlu hastaların çoğunun sigara içicisi olmasının yanı sıra kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görülen en sık akciğer kanseri tipidir. Sigara içenlerde adenokarsinomların sıklığının artma nedeni 60 ve 70'li yıllardan itibaren düşük katranlı filtreli sigaralara geçiş olarak görünmektedir.

Adenokarsinomların büyük çoğunluğu akciğer periferinde yerleşimli olup plevral çekintiler ve parenkimal skarlarla ilişkilidir. Önceleri bu tümörlerin daha önceden varolan fibrozis alanlarından geliştiği düşünülmekteydi. Daha sonradan yapılan çalışmalar sonucunda skarlaşmanın tümöre karşı desmoplastik bir yanıt olduğu görüşü de ortaya atıldı. Diffüz pulmoner fibrozis, eski enfarkt alanları, tüberkülomlar ve amfizematöz büllerin içinde adenokarsinomların geliştiği gösterilmiştir.

Adenokarsinomlar glandüler farklılaşma gösteren ya da müsin üreten malign epitel hücrelerinden oluşmaktadırlar. Adenokarsinomların histolojik görünimleri oldukça farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum primer akciğer

adenokarsinomunun metastaz ve malign mezotelyomadan ayırıcı tanısının yapılmasında zorluklara neden olmaktadır. Küçük adenokarsinomlar (tipik olarak 2 cm'den küçük lezyonlar) sıklıkla tek bir histolojik tip göstermekle birlikte bazen daha fazla alt tip de içerebilirler.

Yassı hücreli karsinomlara göre daha yavaş büyüme göstermekle birlikte sıklıkla daha erken ve yaygın metastaz yapma eğilimi göstermektedirler.

Bazı adenokarsinomlar yaygın plevral tutulum ve kısıtlı parenkimal yayılım ile malign mezotelyomaya çok benzer şekilde büyüme gösterirler. Bu durumlarda malign mezotelyomadan ayrımları klinik, radyografik ve makroskopik olarak mümkün olmayabilir ve histolojik ayırım için immünohistokimyasal boyalar gerekebilir.

K-RAS mutasyonları birincil olarak adenokarsinomlarda görülmektedir. p53, RB ve p16 mutasyonları ve inaktivasyonu YHK'lere benzer oranda görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yapılan son sınıflamasında *mikst*, *asiner*, *papiller*, *bronkioloalveoler* ve *solid* alt tipleri ile göreceli olarak daha nadir karşılaşılan *fetal adenokarsinom*, *müsinöz (kolloid) karsinom*, *müsinöz kistadenokarsinom*, *taşlı yüzük adenokarsinom* ve *berrak hücreli adenokarsinom* alt tipleri bulunmaktadır.

Bu alt tipler arasında özellikle bronkioloalveolar karsinom (BAK) ayırt edici makroskopik, mikroskopik ve klinik özellikler barındırmaktadır. Bu tümörler terminal bronkioloalveolar bölgelerde bulunmakta ve tüm akciğer kanserlerinin % 1-9 kadarını oluşturmaktadırlar. Makroskopik olarak akciğerin

periferinde ya tek bir nodül ya da daha sıklıkla birbiri ile birleşme eğilimi gösteren ve pnömoniye benzer konsolidasyon görünümü oluşturan çok sayıda yaygın nodüller olarak gelişim göstermektedirler. Histolojik olarak ise anahtar özellik “lepidik büyüme” olarak adlandırılan, var olan yapılar üzerinde alveolar yapıyı bozmaksızın oluşan büyüme şeklidir. Bronkioloalveolar karsinomların iki çeşidi bulunmaktadır: müsinöz ve müsinöz olmayan BAK. Müsinöz olmayan tipte nadiren hava yoluyla yayılımın eşlik ettiği periferik bir nodül gözlenirken, müsinöz BAK’lerde satellit tümörlerin oluşumuna neden olan hava yolu yayılımı sık izlenmektedir (20).

2.1.4.3. Küçük Hücreli Karsinom

Yüksek derecede malign olan bu tümör ayırt edilir bir hücre tipinden oluşmaktadır. Tümörü oluşturan epitel hücreleri küçük ve belirsiz sınırlı olup kısıtlı miktarda sitoplazma ve ince granüler nükleer kromatin (tuz-biber manzarası) içermektedirler. Ayrıca bu hücrelerin çekirdekçikleri yoktur ya da kolay göze çarpmamaktadır. Mitotik bölünme hızları fazladır ve sıklıkla yaygın nekroz alanları bulunmaktadır. Hücreler gruplar halinde büyümekte ve glandüler ya da skuamöz dizilim oluşturmamaktadırlar.

Nöro-sekretuar granüllerin bulunması, bazılarının polipeptid hormonlar salgılayabilmesi, kromogranin, sinaptofizin, Leu-7 gibi nöroendokrin belirteçler bulunması ve parathormon benzeri ve diğer hormonal olarak etkin olan ürünleri olması nedeniyle bu tümörlerin bronş döşeyici epitelinin nöroendokrin öncül hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Küçük hücreli karsinomların sigara ile güçlü bir bağlantısı bulunmaktadır; ancak % 1 kadarı sigara içmeyenlerde görülmektedir. Hem ana bronşlarda hem de periferde yerleşim göstermektedirler. Yaygın metastaz yapma yetileriyle tüm akciğer kanserleri içinde en agresif olan çeşit küçük hücreli karsinomdur.

p53 ve RB tümör baskılayıcı genleri sıklıkla mutasyona uğramıştır. Bu tümörlerin % 90'ında apoptoz karşıtı olan BCL2 geni aşırı eksprese olmakta; buna karşın pro-apoptotik bir gen olan BAX'ın düşük düzeyde eksprese edildiği görülmektedir (20).

2.1.4.4. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinomlar küçük hücreli ve yassı hücreli karsinomların ve adenokarsinomların sitolojik özelliklerini içermeyen, farklılaşma göstermeyen malign, epitel kaynaklı tümörlerdir. Bu tümörlerin, YHK'lerin ve adenokarsinomların ışık mikroskobu ile fark edilemeyecek kadar farklılaşma göstermemiş halleri olduğu düşünülmektedir.

Bir histolojik varyant olan büyük hücreli nöroendokrin karsinomada küçük hücreli kanserlerle aynı moleküler değişiklikler görülmekte ve histolojik özellikleri nöroendokrin farklılaşmayı düşündürmektedir (20).

2.1.5. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi

Doku tanısı ile akciğer kanserinin varlığı kanıtlandıktan sonra bir sonraki basamak cerrahi tedavi olmakla birlikte, öncesinde hastanın tedavisini ve

prognozunu belirleyecek olan hastalığın yaygınlığı veya evresi belirlenmelidir. Bu aşamada en önemli ayrım cerrahi rezeksiyon yapılacak hastalar ile opere olamayacak ancak kemoterapi ve/veya radyoterapiden fayda görecektir hastalar arasındadır. Evreleme, daha çok küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularında cerrahi rezeksiyon açısından önem taşırken küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alanlarda sınırlı ya da yaygın olmak üzere daha basit bir evreleme sınıflandırması uygulanmaktadır. Evreleme nadir olarak karşılaşılan cerrahi uygulanabilecek sınırlı evre KHAK hastaları dışında, sınırlı hastalık için kemoterapi ve radyoterapi; yaygın hastalık durumunda ise yalnız kemoterapi uygulanması kararının alınmasında işe yaramaktadır (44).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde evreleme TNM evrelendirme sistemine göre yapılmaktadır (3, 4). 2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) önerileriyle Uluslararası Kansere Karşı Topluluk (International Union Against Cancer) ve Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) tarafından yedinci baskısı yayımlanan akciğer kanseri için TNM evreleme sisteminin bir özeti Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. TNM Belirteçleri

Primer tümör (T)
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 belirtisi yok Tis : Karsinoma in situ. T1 : En geniş çapı ≤ 3cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör*. T1a : tümör ≤ 2 cm T1b : tümör > 2 cm ancak ≤ 3 cm T2 : En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm ya da tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: - Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm, - Visseral plevra invazyonu, - Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni. T2a : tümör > 3 cm ancak ≤ 5 cm T2b : tümör > 5 cm ancak ≤ 7 cm T3 : En geniş çapı > 7 cm ya da; - Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi ya da; - Karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör ya da; - Bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da; - Aynı lobda ayrı tümör nodülleri. T4 : Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi
Bölgesel Lenf Nodu (N)
Nx : Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi. N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok. N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması. N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz. N3 : Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezi

metastazı.
Uzak Metastaz (M)
Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi. M0 : Uzak metastaz yok. M1a : Karşı akciğerde ayrı tümör nodülleri ya da; - Plevral nodüller veya malign plevral sıvı ile birlikte olan tümör** M1b : Uzak metastaz var.***
* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girer. ** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta da T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

Tablo 3. TNM Belirteçlerine Göre Evreleme

T/M	Alt Bölüm	N0	N1	N2	N3
T1	<i>T1a</i>	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	<i>T1b</i>	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	<i>T2a</i>	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	<i>T2b</i>	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	<i>T3</i>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	<i>T4</i>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	<i>M1a</i>	IV	IV	IV	IV
	<i>M1b</i>	IV	IV	IV	IV

2.1.6. Akciğer Kanserinin Tanı Ve Evrelemesinde Kullanılan Yöntemler

Direkt grafi, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi (KS) ve PET evreleme amacıyla kullanılan invazif olmayan inceleme yöntemleridir. Direkt grafi, BT ve MRG anatomik görüntüleme yöntemleriyken KS tümöral infiltrasyona bağlı kemiklerde oluşan osteoblastik yanıtı; PET ise kullanılan radyofarmasötiğe bağlı olarak değişen biyolojik aktiviteleri göstermektedir.

2-[18F]-floro-2-deoksi-D-glukoz kullanılarak yapılan PET görüntülemesi, akciğer karsinomunun tanısında (6), evrelemesinde (7), kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, fibrozis-canlı tümör dokusu ayırımında ve nükslerin saptanmasında yarar sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Risk faktörlerine, radyolojik bulgulara ve klinik görünümüne göre düşük (%5-20) ve orta dereceli (%20-80) malignite riski olan hastalarda 1cm'den büyük soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde PET görüntülemesi önerilmektedir. Malignite olasılığı yüksek olan hastalarda ise tanıya çok katkısı olmamakla birlikte hastalığın yaygınlığının anlaşılması açısından fayda sağlayabilir (6).

2.1.6.1. T evrelemesi

T evresini belirlemede toraks BT çoğunlukla yeterli bilgiyi sunarken, MRG apikal tümörlerde, tümör-kalp veya tümör-büyük damar ilişkisinin

değerlendirilmesinde ve göğüs ön duvarı invazyonun belirlenmesi gibi özel bazı durumlarda fayda sağlayabilmektedir (4, 45). FDG PET ise yüksek negatif prediktif değeri ile plevral effüzyon değerlendirmesinde fayda sağlayabilir.

2.1.6.2. Nevrelemesi

Uzak metastaz olmadığı durumlarda bölgesel lenf nodu yayılımı hastalığın tedavi şeklini ve prognozunu belirleyen etken olacaktır. Bu nedenle mediastendeki malign tutulumu göstermek önem taşımaktadır.

N evrelemesi için en sık kullanılan yöntem kolay ulaşılabilir, göreceli olarak ucuz ve non invazif olması nedeniyle BT'dir. Radyografik özelliklerine göre akciğer kanseri olguları dört gruba ayrılarak incelenir. İlk grupta (radyografik grup A) lenf nodları, damarları ve hava yollarını saran mediastinal infiltrasyon nedeniyle net olarak seçilemez ve ölçülemez. Bu durumda görüntüleme yöntemine dayanılarak hastalık evre III olarak kabul edilir ve KHDAK-KHAK ayrımı için en uygun yerden biyopsi alınarak tedavi yöntemi kararlaştırılır. İkinci grupta (radyografik grup B) boyutu ölçülebilen mediastinal lenf nodu büyümesi söz konusudur, mediastinal tutulum kuşkusu olmakla birlikte kanıtlanması gerekmektedir. Son iki grupta normal mediastinal nodlar bulunmaktadır. Radyografik grup C'de santral yerleşimli evre I tümör ya da büyümüş (kısa aks ≥ 1 cm) N1 nodlar nedeniyle N2, N3 nodal tutulum riski göreceli olarak yüksektir ve kanıtlanması gerekmektedir. Son grupta (radyografik grup D) ise periferik klinik evre I tümör nedeniyle mediastinal tutulum olasılığı oldukça düşüktür ve genellikle daha ileri doğrulama gerekmemektedir (46).

Bilgisayarlı tomografinin mediastinal evrelemedeki median duyarlılık ve özgüllük değerleri geniş kapsamlı bir metaanalizde sırasıyla %61 ve %79 olarak bulunmuş olup idealden uzaktır (10). Uzun zaman boyunca BT standart invazif olmayan mediastinal evreleme yöntemi iken yapılan çalışmalar nodal evrelemede PET'in doğruluğunun daha yüksek olduğunu göstermektedir (10-13).

Yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle mediastinal PET-negatif olan hastalarda invazif yöntemlere gerek duyulmadan torakotomiye ilerlenebilir. Ancak santral tümör ve hilar lenfadenopati varlığında negatif PET sonucu mediastinoskopinin atlanmasına neden olmamalıdır. Çünkü uzaysal çözünürlükteki kısıtlılıklar nedeniyle yakın komşuluktaki metabolik olarak aktif tümörün ya da lenf nodunun aktivitesinden diğer lenf nodları ayırt edilemeyebilir.

Ayrıca PET görüntülemesinde de antrasilikoz, enfeksiyon ve granülomatöz hastalıklar gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Klinik kuşku varlığında invazif yöntemler ile sonuç doğrulanmalıdır (7).

Özgüllük ve duyarlılık değerleri ne kadar iyi olursa olsun invazif olmayan görüntüleme yöntemleri mediastinal lenf nodlarının malign tutulumu hakkında kesin bilgi vermemektedirler. Bu nedenle özellikle bazı klinik durumlarda mediastinal tutulumun invazif olarak doğrulanması gerekebilmektedir. Bu amaçla kullanılan yöntemlerin başında mediastinoskopi gelmektedir. Mediastinoskopi sıklıkla ameliyathane şartlarında genel anestezi altında mediastinoskopun suprasternal çentikten trakea boyunca ilerletilmesi ve mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınmasıyla uygulanmaktadır. İnvazif mediastinal evreleme için kullanılan

diğer yöntemler ise anterior mediastinotomi, transtorasik iğne aspirasyonu, transbronşial iğne aspirasyonu, endobronşial ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu, özefageal endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu ve video-yardımlı torasik cerrahidir.

Yaygın mediastinal infiltrasyon durumunda invazif evrelemeye gerek duyulmazken uzak metastaz yokluğunda mediastende ayırt edilebilir lenfadenopatiler varsa tutulumun invazif olarak doğrulanması önerilmektedir. Periferik tümörlerde eğer mediastinal nodlarda PET’te tutulum varsa, santral tümörlerde ve N1 lenfadenopati varlığında da invazif evreleme önerilmektedir (47).

2.1.6.3. *M evrelemesi*

KHDAK tanısı alan hastaların yarısına yakınında tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır. Bu metastazlar sıklıkla sürrenal bezlerde, kemiklerde, karaciğerde veya beyinde olmaktadır (48).

KHDAK hastalarının yaklaşık %10’unda ilk değerlendirmelerinde BT’de büyümüş sürrenal bez ile karşılaşılmaktadır. Bu adrenal kitlelerin üçte ikisi asemptomatik ya da benign natürlüdür (49, 50). Kontrastsız BT’de düşük atenüasyon düzeyi ve düzgün kenar benignite lehine olarak yorumlanırken birçok lezyonun görünümü ayırt edici değildir (51). Yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri ile PET sıklıkla biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır (15, 52, 53). Ancak küçük lezyonların (<1cm) değerlendirilmesinde kısmi hacim etkisi nedeniyle yanlış negatif sonuç verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik metastazlarını değerlendirmede KS iyi duyarlılık değerine(%90) sahipken özgülülüğü oldukça düşüktür (%60) (16). Yüksek duyarlılık ($\geq$ %90), özgülük ($\geq$ %98) ve doğruluk ($\geq$ %96) değerleri ile PET kemik metastazlarını saptamada KS'den daha üstündür (15, 16, 18).

Aseptomatik KHDAK hastalarının dahil edildiği ve karaciğerin değerlendirildiği bir meta analizde %3 oranında karaciğer metastazı saptanmıştır (14). Ultrasonografi ya da kontrastlı BT karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan standart yöntemler olmakla birlikte PET'in doğruluğunun %90'ın üzerinde olduğunu ve BT'ye üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15, 17, 19).

Klinik bulguların olmaması durumunda rutin kullanımı önerilmemekle birlikte beyin metastazlarının değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem MRG'dir (54, 55). Normal beyin dokusundaki yüksek glukoz tutulumu nedeniyle FDG PET, beyin metastazlarının görüntülenmesinde uygun bir yöntem değildir. Duyarlılığı ancak %60 düzeyindedir (15).

2.1.7. PET/BT'nin Akciğer Kanseri Evrelendirmesine ve Hasta Değerlendirmesine Olan Etkisi

Primer tümörü, lokal ve uzak metastazlarını tek bir invazif olmayan görüntüleme yöntemi ile değerlendirmeye olanak tanınması ve diğer geleneksel görüntüleme yöntemlerine genel olarak üstün olması nedeniyle PET/BT KHDAK

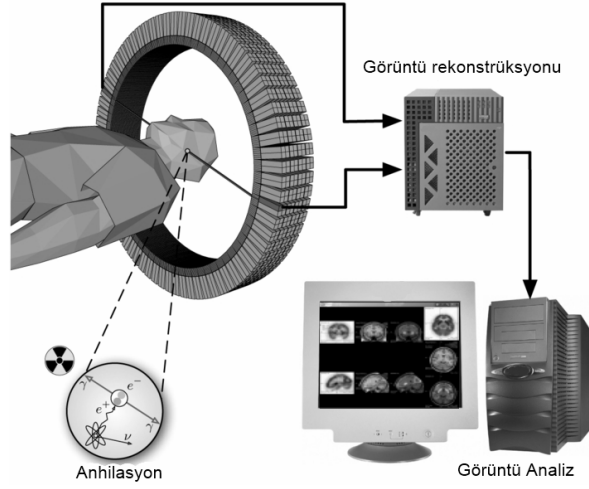
olgularının evrelendirilmesinde oldukça tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Klinik evrelendirme için PET kullanılması sonucunda geleneksel yöntemlere göre %27-62 oranında evrenin değiştiği ve PET'in %19-52 oranında tedavi yönteminde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (8, 17, 56-60). Evrelemeye olan katkısının yanı sıra primer tümörün 18F-FDG tutulumu hastalığın prognozu öngörmede fayda sağlamaktadır (61).

2.2. PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayıcı bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesi ve sonrasında radyoaktif izleyicinin dağılımının ve kinetiğinin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

2.2.1. PET/BT Fiziği

PET ile görüntülemenin temeli, pozitron anhilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve aralarındaki 180 derece açı ile zıt yönlerde hareket eden anhilasyon fotonlarının karşılıklı dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın işleme sonucu görüntü haline getirilmesi ilkesine dayanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. PET'in çalışma prensibi.

Çekirdeğinde fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama veya pozitron ışıması (PI) ile kararlı hale gelmektedirler. PI oluşturabilmesi için izotopun 1.02 MeV ya da daha fazla enerjiye sahip olması gerekmektedir. PI'nın denklemi şöyledir:

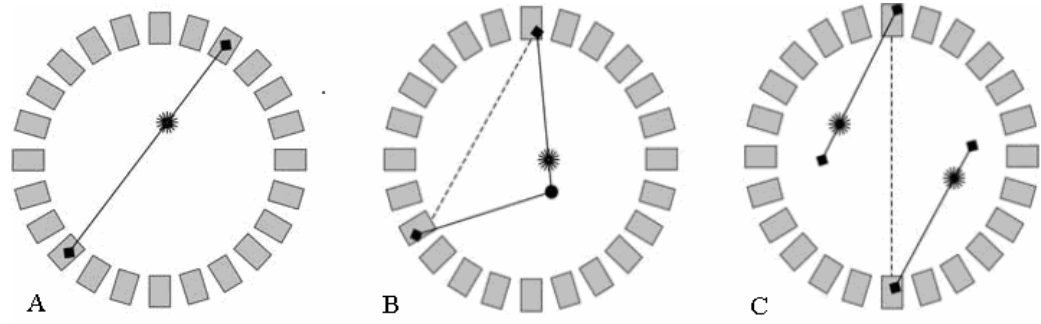
$$p = n + \beta^+ + \nu$$

(p: proton, n: nötron, β^+ : pozitron, ν : nötrino)

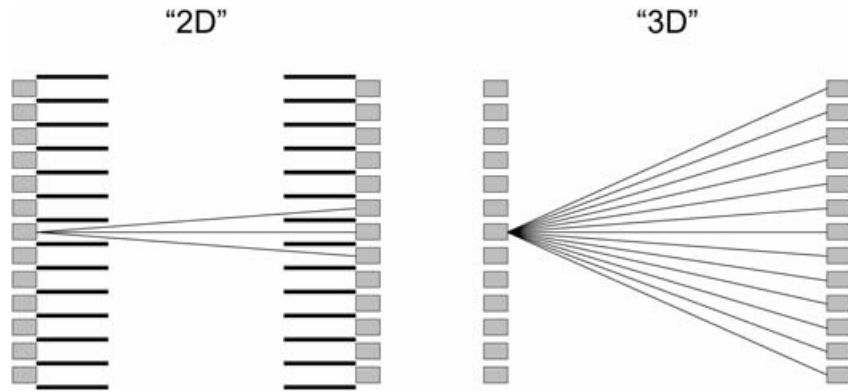
Pozitron, elektron ile aynı özelliklerde ancak zıt yüklü olan bir karşı maddedir. Pozitron, hızı sıfıra ulaşana ya da yaklaşıp kadar kinetik enerjisini çevredeki atomlara aktarmaya başlar. Bu sırada β^+ dokuda karşılaştığı bir elektron (β^-) ile etkileşime girerek kütlesini tamamen enerjiye dönüştürebilir. Bu olaya anhilasyon denir. Sonuçta 511 keV enerjili ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı ile hareket eden iki adet foton meydana getirir. İki foton karşılıklı duran iki

dedektör tarafından neredeyse aynı anda algılanır ve buna koinsidans saptanması denir. Bu iki dedektörü birleştiren çizgiye “line of response” ve iki fotonun kolimatör kullanılmadan saptanması nedeniyle tekniğe de elektronik kolimasyon denir.

Belirlenmiş zaman penceresinde karşılıklı iki dedektör tarafından saptanan koinsidans olayları 3 çeşittir (Şekil 2). Anhilasyon fotonları dokudan geçerken Kompton saçılımına uğrayabilirler. Bu durumda uygun enerji ve zaman aralığında iki zıt dedektör tarafından algılanan saçılım koinsidans gerçekleşmiş olur (Şekil 2B). Bu olay da geri plan aktivitesinin artışına böylece görüntü kontrastının azalmasına neden olur. Saçılım etkisi dokunun derinlik ve yoğunluğunun, dedektör materyalinin yoğunluğunun, hastadaki aktivite miktarının ve enerji aralığının artması ile artış gösterir. Farklı pozitron anhilasyon yerlerinden kaynaklanan iki ilgisiz 511 keV’lik foton belirlenen zaman aralığında dedektör çifti tarafından saptanırsa bu olaya rastgele koinsidans (Şekil 2C) adı verilir. Rastgele koinsidans saptanması enerji aralığının, zaman aralığının ve aktivitenin artması ile artış gösterir. Rastgele koinsidanslar geri plandaki aktivitenin ve bu nedenle görüntü kontrastının kaybına neden olurlar. İnce NaI(Tl) kristalleri gibi etkinliği düşük dedektörlerde ve 3-D görüntülemelerde sorun yaratırlar. Gerçek koinsidans dışındaki koinsidansların önlenmesi için kullanılan yöntemlerin başında septa ile aksiyel kolimasyon uygulaması yer almaktadır (Şekil 3). Septa kullanımı istenmeyen koinsidans olaylarının saptanmasını azaltırken gerçek koinsidansı da azaltarak duyarlılıkta azalmaya neden olmaktadır.



Şekil 2. Koinsidans tipleri. A. Gerçek koinsidans. B. Saçılım koinsidans C. Rastgele koinsidans.



Şekil 3. PET kameralarında septa kullanımı. Soldaki görüntüde septalar yardımı ile bir dedektör ancak kendi veya komşu sıradaki dedektörler ile koinsidans oluşturabilirken sağdaki görüntüde septa kullanılmadığı için oluşabilecek koincidans miktarı artmaktadır.

Dedektör tarafından saptanan foton ilk olarak sintilasyon kristalleri ile etkileşir. Sintilasyon kristalinde fotoelektrik emilim ya da Kompton saçılımı sonucu oluşan fotonlar kristalle eşleşmiş olan foton çoğaltıcı tüpte uygulanan yüksek voltaj sonucu 10-100 kat çoğaltılarak elektrik akımına dönüştürülür. Bu akım önce preamplifikatörde sonra amplifikatörde büyütülerek saptanabilen bir

puls haline getirilir. Puls yükseklik analizörü bir üst ve alt değer belirleyerek istenen enerji aralığı dışında kalan foton enerjilerinin kabul edilmesini engeller. Böylece belirlenmiş enerji penceresi aralığında kalan fotonlar tipik olarak 511keV'den daha düşük enerjili olan Kompton saçılımına uğrayan fotonlardan ayırt edilmiş olur.

Artan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ile PET/BT standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bu yöntem ile BT sağladığı anatomik bilgilerin yanı sıra, önceleri atenüasyon düzeltmesi amacıyla 30 dakika kadar süren radyoaktif kaynak kullanılarak yapılan transmisyon görüntüsünün 30-40 saniyede tamamlanmasını sağlamıştır. BT görüntülerinden elde edilen doku kalınlıkları ve yoğunlukları ham PET görüntülerinin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. BT görüntüsü çok kısa bir zamanda elde edilmesine karşın PET görüntüsünün alınması zaman alan bir süreçtir. Bu nedenle, hasta hareketi ya da istemsiz gelişen fizyolojik değişiklikler nedeniyle yanlış atenüasyon düzeltmeleri oluşabilmektedir. Bunu önlemek için seçilmiş hastalarda kardiyak siklus veya diyafram hareketi ile gated PET/BT görüntülemesi yapılabilir.

2.2.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG

PET radyofarmasötikleri 1950'lerden beri araştırma amacıyla PET cihazlarında kullanılmasına karşın PET ile görüntüleme ancak 90'lı yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Sadece 10 yıl sonra ise bilgisayarlı tomografi ile birleştirilmiş

hibrid PET/BT cihazları tek başına PET görüntülemesinin yerini almıştır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ilk onay alan PET radyofarmasötikleri 1989 yılında Rb82 ve 1994 yılında FDG olmuştur.

PET sistemlerinin geleneksel nükleer tıp tetkiklerine olan üstünlüğü yüksek duyarlılığı, daha iyi kantifikasyon ve tomografik görüntüleme yeteneklerinin yanı sıra kullanılan radyonüklidlerin sıklıkla biyolojik moleküllerin analogları olmasıdır. Günümüzde sıklıkla kullanılan PET radyoizotopları ve fiziksel özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

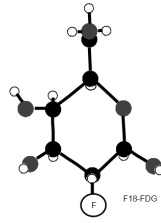
Tablo 4. Pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar

İzotop	Yarı ömrü	β+ enerjisi(MeV)	γ enerjisi (MeV)
C-11	20.4 dk	0.385 (%99,8)	
N-13	9.97 dk	0.492 (%99,8)	
O-15	122 sn	0.735 (%99,9)	
F-18	110 dk	0.250 (%100)	
K-38	7.64 dk	1.216 (%99,3)	2.167 (%99,8)
Cu-62	9.74 dk	1.315 (%97,6)	
Cu-64	12.7 st	0.278 (%17,9)	
Ga-68	68.1 st	0.836 (%8,79), 0.352 (%1,12)	1.077 (%3)
Rb-82	75 sn	1.523 (%83,3), 1.157 (%10,2)	0.776 (%13,4)
I-124	4.18 gün	0.686 (%11,3), 0.974 (%11,3)	1.691 (%10,4), 7.228(%10), 1.509 (%3), 1.376 (%1,7), 1.325 (%1,43)

Kısa yarı ömürleri nedeniyle ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N ve ^{82}Rb 'nin klinik kullanımı günümüzde sınırlı durumdadır. Flor-18 ise fiziksel yarı ömrünün üretim yerinden daha uzağa taşınmasına yetecek kadar uzun olması, siklotronda üretilebilmesi, enerjisinin nakil - hastaya verilen doz açısından uygun düzeylerde bulunması ve ilave γ ışını yaymaması nedeniyle glukozun bağlanması tercih edilmektedir.

2.2.2.1. FDG'nin Tutulum Mekanizması

PET ile yapılan görüntülemede en sık glukoz analogu olan FDG kullanılmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. 18 Flor işaretli 2-floro-2deoksi- D-glukoz.

Glukoz ($C_6H_{12}O_6$) biyolojik sistemler için önem taşıyan bir monosakkarittir. Hücreler için glukoz enerji kaynağı olmasının yanı sıra bir ara metabolit olarak görev yapmaktadır. Tokluk durumunda birçok doku glukozu enerji kaynağı olarak kullanırken açlıkta beyin dışındaki dokuların glukoz kullanımını azalmaktadır.

Çoğu malign tümörün glukoz metabolizmasının artışı sonucu hipermetabolik olduğu uzun süredir bilinmektedir (Warburg etkisi) (62). Hücre içine giren FDG, heksokinaz enzim aktivitesi ile FDG-6-fosfata dönüştürülmekte ancak sonraki basamaklara ilerlemeyerek hücre içinde birikmektedir. Malign hücrelerdeki glukoz taşıyıcılarının artışı (63, 64), artmış heksokinaz aktivitesi (65)

ve defosforilasyonun azalması (66) sonucunda FDG bu hücrelerde normal hücrelere oranla daha fazla tutulmaktadır.

Kinetik özellikleri nedeniyle FDG enjeksiyonu sonra görüntüleme rutin olarak 45-60 dakika arasında yapılmaktadır. Ancak değişen tümör tiplerinde tutulum süresi oldukça değişkenlik gösterebilmekte, bazılarında tutulumun plato yapması 4-6 saat sonrasına dek uzayabilmektedir (67). Ayrıca bronkioloalveoler ve renal kanserler, tiroid kanserleri, prostat kanserleri, bazı lenfoma alt tipleri ile karsinoid tümörlerde FDG aviditesi düşük olabilmektedir.

FDG kullanılarak yapılan görüntülemenin sınırlılıklarından birisi de malignite dışındaki bazı durumlarda tutulumun artabilmesidir. Enfeksiyon-enflamasyon durumlarında, kemoterapi (68) ve radyoterapi (69) sonrası erken dönemde, hipoksi durumunda ve tamamen fizyolojik olaylar sonucu artmış FDG aktivitesi yorumlamayı güçleştirebilmektedir.

FDG vücuttan temel olarak böbrekler yoluyla atılmaktadır. FDG de glukoz gibi glomerüllerden serbest olarak süzülmemektedir. Ancak glukozun tersine FDG tübüllerdeki sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcıların substratı değildir ve geri emilimi olmamaktadır. Bu olay kandan hızlı klerenste ve metabolik olarak aktif dokuların kontrast yaratmasında büyük rol oynar. Hücrelerdeki FDG ise büyük oranda radyoaktif bozunma ile yok olmaktadır. İkinci konumda yer alan F-18 pozitron bozunması ile O-18'e dönüşür, bir adet H⁺ alır ve hücre içerisinde ağır oksijen atomu içeren glukoz-6-fosfat molekülü meydana gelir. Bu molekül ise

glikolize girerek yıkılır. Çok az miktardaki FDG ise diğer vücut sıvıları ile atılmaktadır.

2.2.2.2. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı

FDG bazı organ ve dokularda fizyolojik olarak tutulum göstermektedir. Beyin dokusu için temel enerji kaynağı glukozdur, bu nedenle gri cevherde normalde yüksek FDG tutulumu olmaktadır. Myokart ise oksidatif koşullarda serbest yağ asitlerinden enerji sağlamakta, iskemik durumlarda ise glukoz kullanabilmektedir. Yoğun FDG aktivitesi izlenen yerlerden bir diğeri de idrar yolu ile atılması nedeniyle böbrekler ve idrar aktivitesi nedeniyle bazı durumlarda üreterler ve mesanedir. Diğer birçok organ ve dokuda FDG'nin fizyolojik veya değişkenlik gösteren tutulumu izlenebilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri

Beyin gri cevher	Kemik iliği
Göz kasları	Tiroid bezi
Pterigoid kaslar	Timus
Burun ucu	Areola
Masseter kasları	Kan havuzu
Dil kasları	Aktif plaklar
Ağız mukozası	Akciğer hilusları
Palatin ve lingual tonsiller	Kalp
Adenoidler	Dalak ve karaciğer
Vokal kordlar	Gastrointestinal sistem
Sternokleidomastoid kaslar	Böbrekler, üreter, mesane
Kahverengi yağ dokusu	Uterin kavite
Prevertebral kaslar	Gonadlar
Spinal kord	Çocuklarda büyüme plakları

2.2.2.3. *FDG Tutulumunun Sayısallaştırılması ve Standart Tutulum Değeri*

PET ile ölçülen FDG konsantrasyonu 3 bileşenden oluşmaktadır: fosforile hücre içi FDG, fosforile edilmemiş hücre içi FDG ve fosforile edilmemiş damar içi FDG. Bunlardan sadece fosforile edilmiş FDG tümör hücrelerinin metabolik aktivitesi ile yakından ilgilidir. Bu nedenle statik görüntülerle elde edilen FDG tutulum değerleri glukoz metabolik hızıyla her zaman korele değildir. FDG'nin metabolik hızının ölçümü için FDG tutulumunun zamanla olan ilişkisini ve kandan klerensini görüntülemek gerekmektedir. Çeşitli izleyici kinetik modelleri kullanılarak yapılan bu hesaplamaların zaman alıcı ve karışık olması nedeniyle rutin klinik pratikte yeri yoktur. Gündelik kullanımda FDG tutulumu sıklıkla SUV belirlenerek sayısallaştırılmaktadır. Standart tutulum değeri, belirlenmiş bir zamanda tümör dokusundaki aktivite yoğunluğunun enjekte edilen doza ve sıklıkla hasta ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan bir değerdir (Şekil 5). Bu değer aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre normalize edilerek de hesaplanabilir. Vücut yüzey alanına ya da yağsız vücut ağırlığına göre hesaplanan standart tutulum değerleri hastanın ağırlığındaki değişikliklerden daha az etkilenmekte, böylece özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yapılan birden fazla incelemenin karşılaştırıldığı durumlarda daha güvenilir hale gelmektedir (70).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltilmesi yapılmış aktivite miktarı (kBq) / doku hacmi (ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosuna (g)}}$$

Şekil 5. Standart tutulum değeri (SUV).

Formülde, lezyondaki en yüksek değer alınarak SUV_{maks} (SUV_m), ya da ilgi alanının ortalaması alınarak SUV_{mean} hesaplanabilmektedir.

Standart tutulum değeri kullanılarak sayısallaştırma yapılmasının arkasındaki temel neden enjeksiyondan yeterli zaman sonra intravasküler FDG'nin ve fosforile edilmemiş hücre içi FDG miktarının, hücre içi fosforile FDG düzeyine göre ihmal edilebilecek kadar küçük olmasıdır. Bu durumda FDG'nin fosforilasyon hızı SUV ile doğrudan orantılı olmaktadır.

Rutin tüm vücut PET taramalarında SUV'un kolay elde edilebilir bir değer olmasına karşın bu değerın tümör glukoz kullanımı dışındaki birçok nedenden etkilenebileceğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bu nedenler arasında enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre, lezyonun boyutu, görüntü rekonstrüksiyon parametreleri ve PET cihazının uzaysal çözünürlüğü gibi etkenler yer almaktadır (71). Ayrıca farklı merkezler arasındaki değerler birlikte incelenirken standardizasyonun yeterli olmaması önemli bir sorun oluşturabilir (72). Kan şekeri düzeyi tümöral FDG tutulumunu ciddi oranda etkileyebileceği bilinmekte olup kan şekerini düşürmek için insulin kullanılması da radyofarmasötiğin biyolojik dağılımını değiştirerek hesaplanan SUV değerine etkide bulunabilir (73). Standart tutulum değeri hesaplamalarında sapmalara neden olabilecek bir başka sorun da özellikle kemoterapi alan hastalarda damar yolu sorunlarına bağlı paravenöz enjeksiyon olmasıdır (74).

2.2.2.4. Total Lezyon Glikolizi ve Biyolojik Tümör Volümü

Standart tutulum değeri dokuda gram başına düşen metabolik aktiviteyi gösterirken tümörün genel metabolik aktivitesini yansıtmamaktadır. Larson (75) tarafından tanımlanan total lezyon glikolizi ise hem lezyonun FDG tutulum yoğunluğunu hem de hacmini dikkate alarak hesaplanan bir değerdir (Şekil 6).

$$\text{TLG (g)} = \text{SUV}_{\text{mean}} \text{ (g/ml)} \times \text{TV (ml)}$$

Şekil 6. Total lezyon glikolizi (TLG).

Biyolojik tümör volümünün saptanması için kullanılan yöntem en yüksek FDG tutulum değerinin yüzdesine göre belirlenmektedir. Fantomlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, parsiyel hacim etkisinin göz ardı edilebileceği 4ml'nin üzerindeki hacimlerde %40-50 arasındaki sabit bir değer eşik değeri olarak güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonunun Seçimi

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alınmıştır (29 Eylül 2010, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 159 numaralı kararı).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Histopatolojik olarak küçük hücreli veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olması
- Hastanın primer evreleme amacı ile Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim dalında PET/BT çekirmiş olması
- PET/BT öncesinde hiçbir nedenle KT veya RT almamış olması

3.2. Klinik Ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların rutin patoloji raporları incelenmiştir. Hastaların ait oldukları akciğer kanseri grupları not edilmiştir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar klinik bilgileri ve PET/BT bulguları kullanılarak TNM sistemine göre; küçük hücreli kanser tanısı alanlar ise sınırlı ya da yaygın evre hastalık olarak evrelendirilmiştir. PET/BT ve varsa diğer radyolojik tetkik sonuçlarına göre metastatik yayılımı olan hastalar yaygın evre ya da evre IV olarak kaydedilmiştir. Mevcut ise hastaların sigara kullanım öyküleri, soygeçmişleri not edilmiştir.

3.3. PET/BT Prosedürü

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokole hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT

görüntülemesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery LS PET-BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin spatial rezolüsyon değeri 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

Araştırmamızda tüm FDG PET-BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde en yüksek standart tutulum değeri ve tümör volümü ile metabolik aktiviteyi birlikte gösteren TLG değerleri kullanılmıştır. Tümör volümü ve TLG belirlenmesinde yazılım tarafından otomatik olarak belirlenen %42 eşik değeri kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümörlerinin tamamını içine alacak ilgi alanları çizilmiş ve SUV_m, TLG ve TV not edilmiştir. İlgi alanına varsa tümörün periferindeki konsolidasyon alanı ve yakın komşuluktaki lenf nodları dahil edilmemeye çalışılmıştır. Mevcut olan tüm istasyonlardaki lenf nodlarının SUV_m değerleri ayrı ayrı kaydedilmiştir. Metastatik hastalık durumunda her organdaki metastatik lezyonlar içindeki en yüksek SUV_m değeri not edilmiştir.

3.4. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirmesi

Veriler SPSS 10.0 programı ile analiz edildi. Küçük hücreli akciğer kanseri ve KHDAK grupları arasında hasta demografik verileri ve PET/BT bulguları bakımından karşılaştırmalar yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım varlığında ANOVA ile analiz yapıldı; sürekli değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gözlenmediği durumda ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık bakımından eşik değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya Ocak 2004- Ağustos 2010 tarihleri arasında görüntülemesi yapılan toplam 168 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Hastaların 22'si (%13,1) KHAK, 146'sı (%86,9) KHDAK'dir. Hastaların 25'i kadın (%14,9), 143'ü erkektir (%85,1). Ortalama yaş $62,6\pm10,2$ (32-92 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların demografik bilgileri ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik bilgileri

	KHAK	KHDAK	Toplam
Hasta sayısı (n)	22	146	168
Yaş (ortalama±standart sapma)	64,8±8,2	62,2±10,5	62,6±10,2
Cinsiyet (kadın/erkek)	1/21	24/122	25/143
Sigara kullanımı (n=132)*	16/17	101/115	117/132
Soygeçmiş (n=132)*	0	20	20/132

*Toplam 132 hastanın sigara kullanımı öyküsüne ve soygeçmişine ait bilgiye ulaşılabilmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının 8'inde sınırlı hastalık, 14'ünde yaygın hastalık saptanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri dışı tanısı alan hastaların 14'ünde evre Ia, 8'inde evre Ib, 11'inde evre IIa, 15'inde evre IIb, 21'inde evre IIIa, 13'ünde evre IIIb ve 64'ünde evre IV hastalık saptanmıştır. Hastalık evrelerinin dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastalık evreleri

Hastalık evreleri	Hasta sayısı (n) (%)
KHAK	22
<i>Sınırlı evre</i>	8 (%36,4)
<i>Yaygın evre</i>	14 (%63,6)
KHDAK	146
<i>Evre Ia</i>	14 (%9,5)
<i>Evre Ib</i>	8 (%5,5)
<i>Evre IIa</i>	11 (%7,5)
<i>Evre IIb</i>	15 (%10,3)
<i>Evre IIIa</i>	21 (%14,4)
<i>Evre IIIb</i>	13 (%8,9)
<i>Evre IV</i>	64 (%43,8)

Hastaların 49'una ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, 38'ine total lob/segment rezeksiyon materyali ile, 31'ine punch biyopsi ile, 14'üne yıkama-

fırçalama örneği ile ve 36'sına diğer yöntemler ile tanı konmuştur. Doku örnekleme biçimleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Doku örnekleme biçimleri

Örnek türü	Sayı (n) (%)
<u>Biyopsi</u>	
Total lob/segment rezeksiyonu	38 (%22,6)
Punch/ tru-cut	39 (%23,2)
Plevradan/ metastatik lezyondan biyopsi	15 (%8,9)
Kama	9 (%5,4)
<u>Sitoloji</u>	
İnce iğne aspirasyon biyopsisi	49 (%29,2)
Yıkama/fırça	14 (%8,3)
Balgam örneği	1 (%0,6)
Hazır preparat konsültasyonu	3 (%1,8)
Toplam	168

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda en sık yassı hücreli karsinom (%42,3) saptanırken ikinci sıklıkta adenokarsinomlar (%26,8) gelmektedir. Tüm hastaların histopatolojik alt grup dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Akciğer kanseri hastalarının alt gruplarının dağılımı

Akciğer kanseri tipi	Hasta sayısı (n) (%)
KHAK	22 (%13,1)
KHDAK	146 (%86,9)
Yassı hücreli karsinom	71 (%42,3)
Adenokarsinom	45 (%26,8)
Büyük hücreli karsinom	5 (%3)
Sarkomatoid karsinom	7 (%4,2)
Karsinoid tümörler	3 (%1,8)
Adenoskuamoz karsinom	1 (%0,6)
Mikst büyük hücreli ve yassı hücreli karsinom	1 (%0,6)
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	1 (%0,6)
Tanımlanmamış KHDAK	12 (%7,2)
Toplam	168

4.2. PET/BT Bulguları

Hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen en geniş tümör çapı, SUV_m, TLG ve TV değerleri karşılaştırıldığında KHAK ile KHDAK olguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. En geniş tümör çapı, SUV_m, TLG ve TV ortalama değerleri KHAK ve KHDAK hastaları için ayrı ayrı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. KHAK ve KHDAK hastalarında saptanan en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	KHAK	KHDAK	Mann Whitney U (p)
EGÇ (cm)	65,1±31,7	54,7±26,5	0,163
SUVm (g/ml)	12,2±4,1	14,6±6,9	0,145
TLG (g)	829±1.332	475±558	0,460
TV (ml)	91,4±113,1	50,6±59,9	0,080

Sınırlı evre KHAK hastaları ile yaygın hastalığı olanlar arasında en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Evrelere göre bu değerler Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. KHAK hastalarında hastalık evresine göre en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Sınırlı Evre (n=8)	Yaygın Evre (n=14)	(p)
EGÇ (cm)	68,4±40,8	63,2±26,7	0,723*
SUVm (g/ml)	11,1±4,7	12,8±3,8	0,337*
TLG (g)	851±1.172	817±1.458	0,585**
TV (ml)	94,5±105,2	89,7±121,2	0,946**

* Gruplar normal dağılım gösterdiğinden anlamlılık için t-testi kullanılmıştır.

** Gruplar normal dağılım göstermediğinden anlamlılık için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

KHDAK hastalarında en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV yönünden farklı T evreleri ve hastalık evreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Farklı T evreleri ve hastalık evrelerine göre en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV ortalamaları Tablo 12 ve Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. KHDAK hastalarında T evresine göre SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	T evresi				Kruskall Wallis (p)
	T1 (n=22)	T2 (n=55)	T3 (n=49)	T4 (n=20)	
EGÇ (cm)	22,1±5,8	48,1±10,9	77,0±28,2	54,7±17,7	0,000
SUVm (g/ml)	9,0±5,7	14,1±5,2	17,1±7,9	16,3±6,2	0,000
TLG (g)	36±43	292±243	866±684	505±560	0,000
TV (ml)	5,5±4,3	33,0±25,1	93,2± 79,6	44,5±39,9	0,000

Farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında T1 ile T2, T3 ve T4; T3 ile T2 ve T4 evreleri arasında EGÇ, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptandı. Buna karşılık T1 ile T2, T3 ve T4; T2 ile T3 evreleri arasında SUVm yönünden anlamlı fark saptandı.

Tablo 13. KHDAK hastalarında hastalık evresine göre en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Hastalık evresi							Kruskall Wallis (p)
	Ia (n=14)	Ib (n=8)	IIa (n=11)	IIb (n=15)	IIIa (n=21)	IIIb (n=13)	IV (n=64)	
EGÇ (cm)	20,1 ±6,0	41,3 ±10,4	48,0 ±12,6	74,3 ±22,8	64,6 ±27,7	58,3 ±20,6	56,7 ±26,4	0,000
SUVm (g/ml)	8,4 ±6,4	18,3 ±6,7	14,5 ±4,4	21,1 ±10,6	14,9 ±6,3	16,2 ±5,9	13,6 ±5,3	0,000
TLG (g)	271 ±42	279 ±280	316 ±228	868 ±612	632 ±703	577 ±653	461 ±527	0,000
TV (ml)	3,7 ±2,5	20,1 ±13,3	32,7 ±17,7	76,8 ±62,8	73,2 ±90,7	57,4 ±59,5	52,9 ±55,0	0,000

Farklı hastalık evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre Ia ile diğer tüm evreler arasında EGÇ, SUVm, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptandı. Evre Ib hastalık ile IIb, IIIa, IIIb arasında; evre IIa ile IIb, IIIa arasında ve evre IIb ile IIIb, IV arasında EGÇ yönünden anlamlı fark saptandı. Evre Ib ile IV arasında ve evre IIb ile evre IIIa arasında SUVm yönünden anlamlı fark saptandı. Evre Ib ile IIb arasında; IIa ile IIb arasında ve IIb ile IV arasında TLG yönünden anlamlı fark saptandı. Evre Ib ile IIb, IIIa, IIIb, IV evreleri arasında ve evre IIa ile IIb arasında TV yönünden anlamlı fark saptandı.

Yassı hücreli karsinomlar ayrı olarak incelendiğinde T evreleri arasında EGÇ, TLG ve TV değerleri bakımından anlamlı fark saptanırken, SUVm değerleri

arasında anlamlı fark saptanmadı. Yassı hücreli karsinomlarda farklı T evrelerinde saptanan ortalama EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Yassı hücreli karsinomlarda T evresine göre SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	T evresi				Kruskal Wallis (p)
	T1(n=3)	T2(n=31)	T3(n=25)	T4(n=12)	
EGÇ (cm)	28,3±3,1	49,7±9,6	79,6±29,0	54,2±14,6	0,000
SUVm (g/ml)	9,2±6,6	14,4±5,5	16,0±5,1	17,6±6,2	0,136
TLG (g)	81±66	323±201	745±620	445±414	0,001
TV (ml)	14,3±2,6	37,8±24,7	85,1±80,9	37,1±27,0	0,001

Yassı hücreli karsinomlarda farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında T1 ile T2, T3 ve T4; T2 ile T3; T3 ile T4 tümörler arasında EGÇ yönünden anlamlı fark saptandı. T1 ile T2, T3 ve T4; T2 ile T3 tümörler arasında TLG yönünden anlamlı fark saptandı. T1 ile T2 ve T3; T3 ile T2 ve T4 tümörler arasında TV yönünden anlamlı fark saptandı.

Yassı hücreli karsinomlarda farklı hastalık evreleri arasında EGÇ, SUVm, TLG ve TV yönünden anlamlı fark bulunamamıştır. Farklı hastalık evrelerindeki ortalama EGÇ, SUVm, TLG ve TV ortalama değerleri Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Yassı hücreli karsinomlarda hastalık evresine göre SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Hastalık evresi				Kruskall Wallis (p)
	I(n=6)	II(n=12)	III(n=23)	IV(n=30)	
EGÇ (cm)	43,0±11,6	57,3±20,5	62,8±27,4	62,5±24,6	0,222
SUVm (g/ml)	20,1±6,8	16,4±6,5	14,4±4,5	14,7±5,7	0,124*
TLG (g)	346±286	400±253	560±674	482 ±367	0,879
TV (ml)	23,9±13,2	40,4±23,5	67,0±87,4	53,9±35,9	0,246

* Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

Adenokarsinomlar ayrı olarak incelendiğinde farklı T evreleri arasında ve farklı hastalık evreleri arasında EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Adenokarsinomlarda farklı T evreleri ve hastalık evrelerinde saptanan ortalama SUVm, TLG ve TV değerleri Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Adenokarsinomlarda T evresine göre EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	T evresi				Kruskall Wallis (p)
	T1(n=13)	T2(n=12)	T3(n=15)	T4(n=5)	
EGÇ (cm)	20,9±5,6	43,4±12,2	72,9±31,3	55,0±23,0	0,000
SUVm	9,0±3,3	14,7±5,8	16,4±7,0	15,2±6,1	0,003
TLG	25±16	276±345	1.064±851	666±920	0,000
TV	4,2±2,3	25,7±29,4	118,4±93,5	59,8±68,1	0,000

Adenokarsinomlarda T evreleri ikili olarak analiz edildiğinde T1 evre tümörler ile T2, T3 ve T4 tümörler arasında EGÇ, SUV, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptandı. T2 tümörler ile T3 tümörler arasında EGÇ, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptandı.

Tablo 17. Adenokarsinomlarda hastalık evresine göre EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Hastalık evresi				Kruskal Wallis (p)
	I (n=10)	II (n=5)	III (n=8)	IV (n=22)	
EGÇ (cm)	22,4±9,1	57,8±28,2	62,3±22,4	52,2±31,4	0,001
SUVm	9,0±3,7	15,5±2,4	18,2±9,6	13,8 ±5,3	0,014*
TLG	30±32	868±907	784±779	546±761	0,000
TV	4,6±3,1	92,8 ±104,9	71,0 ±72,5	61,8 ±81,1	0,001

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

Adenokarsinomlarda evreler arasındaki farklar ikili olarak analiz edildiğinde evre I ile evre II, III ve IV arasında EGÇ ve SUVm yönünden; evre I ile evre III ve IV arasında TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptandı.

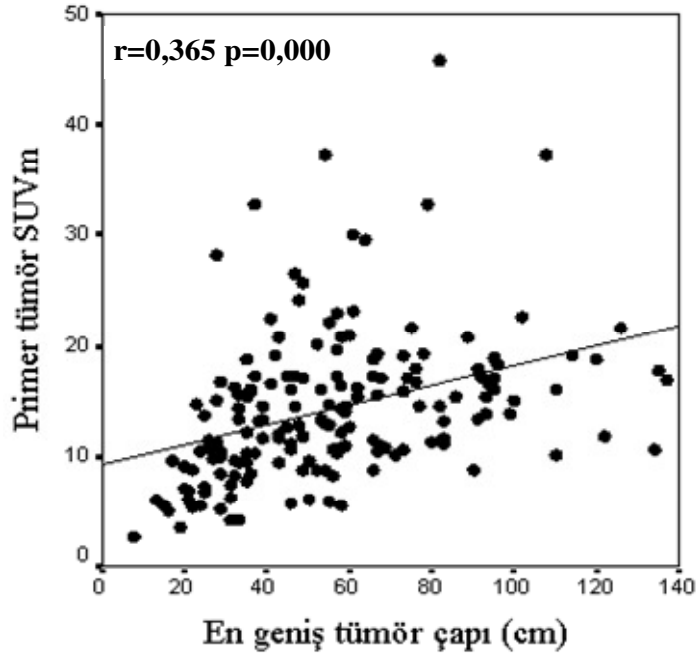
Yassı hücreli karsinomlar ile adenokarsinomlar karşılaştırıldığında YHK'lerin en geniş tümör çapları adenokarsinomlarınkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İki grup arasında SUVm yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Adenokarsinomlarda TLG ve TV değerleri YHK'lere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). İki gruba ait ortalama en geniş tümör çapı (EGÇ), SUVm, TLG ve TV değerleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Yassı hücreli karsinomlarda ve adenokarsinomlarda saptanan en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV değerleri (Ortalama±Standart Sapma)

	Yassı hücreli karsinom (n=71)	Adenokarsinom (n=45)	Mann Whitney U (p)
En geniş tümör çapı	60,1±24,4	48,0±29,1	0,003
SUVm	15,4 ±5,7	13,7±6,3	0,142*
TLG	482±468	509±728	0,024
TV	53,3±56,6	54,2±7,1	0,013

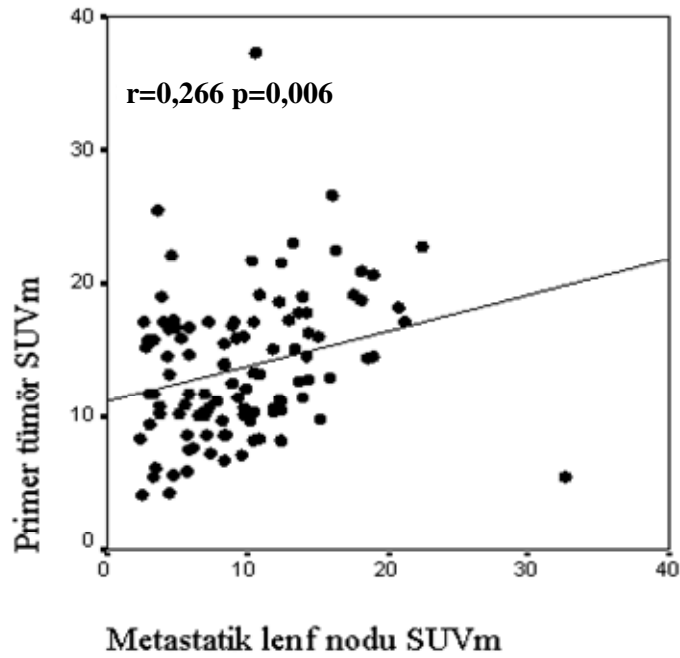
*Gruplar normal dağılım gösterdiği için t-testi ile elde edilen p değeri belirtilmiştir.

Tüm hastalarda primer lezyondan elde edilen SUVm ile tümörün en geniş çapı arasında orta dereceli bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Primer lezyon SUVm ile tümörün en geniş çap korelasyonu.

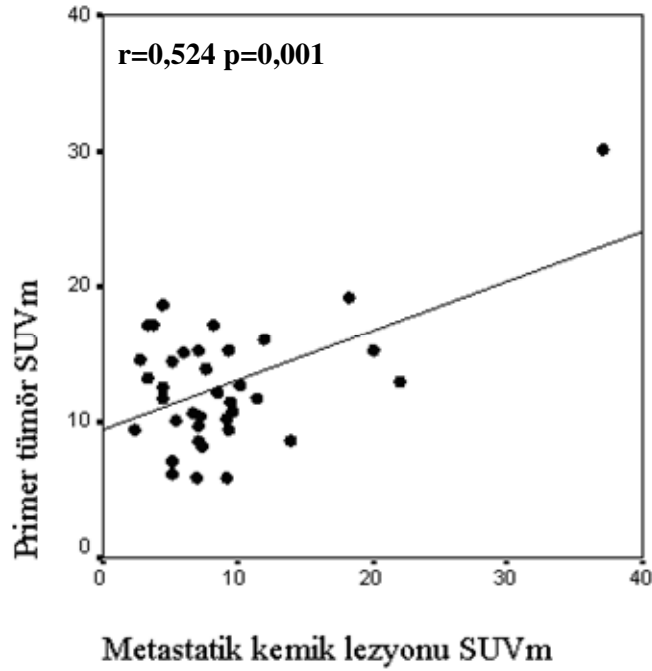
Küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularından 60'ında N0, 14'ünde N1, 39'unda N2, 33'ünde N3 hastalık; KHAK olgularının ise 10'unda N2 ve 9'unda N3 lenf nodlarında FDG tutulumu saptanmıştır. Tüm hastaların primer lezyon SUVm değerleri metastatik lenf nodlarından elde edilen en yüksek SUVm ile zayıf derecede korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2. Primer lezyon SUVm ile metastatik lenf nodlarından elde edilen en yüksek SUVm korelasyonu (Pearson $r=0,266$; $p=0,006$).

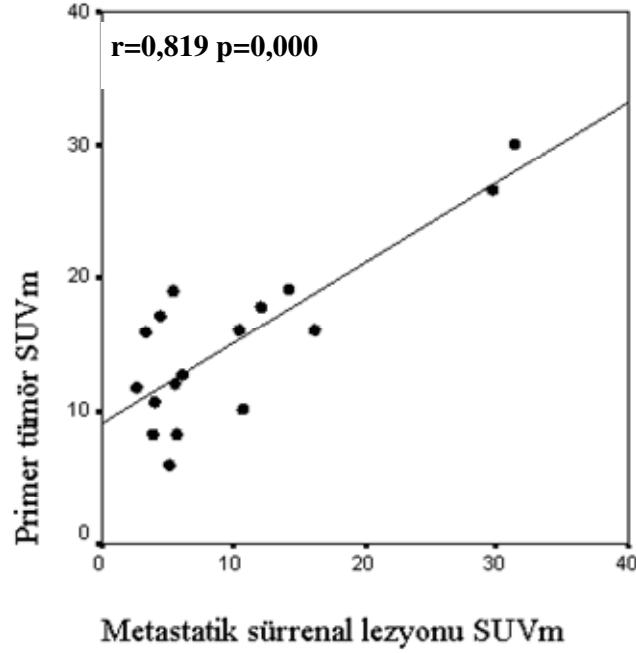
Tüm hasta grubunda 38 (%23) hastada kemik metastazı saptanmıştır. Bu metastazların 11'i KHAK grubunda, 12'si YHK grubunda, 9'u adenokarsinom

grubunda, 5'i de diğer KHDAK grubunda saptanmıştır. Kemik metastazı olan hastalarda primer tümörden elde edilen SUVm ile metastatik kemik lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm arasında iyi derecede korelasyon olduğu görülmüştür. Bu korelasyon grafik 3'te gösterilmektedir.



Grafik 3. Primer lezyon SUVm ile metastatik kemik lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm korelasyonu (Pearson $r = 0,524$; $p = 0,001$).

Tüm hasta grubunda 17 (%10) hastada sürrenal metastazı saptanmıştır. Bu metastazların 1'i KHAK grubunda, 9'u YHK grubunda, 4'ü adenokarsinom grubunda, 3'ü de diğer KHDAK grubunda saptanmıştır. Sürrenal metastazı olan hastalarda primer tümörden elde edilen SUVm ile metastatik sürrenal lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm arasında çok iyi korelasyon olduğu görülmüştür. Bu korelasyon grafik 4'te gösterilmektedir.

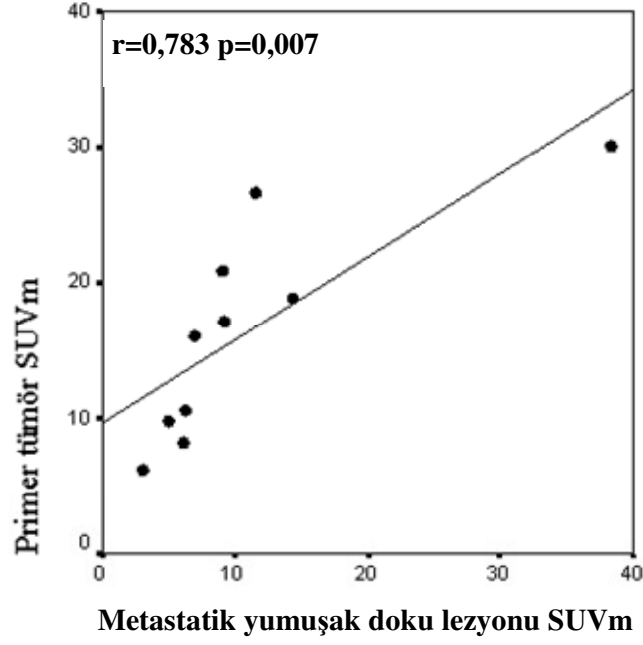


Grafik 4. Primer lezyon SUVm ile metastatik sürrenal lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm korelasyonu (Pearson $r=0,819$; $p=0,000$).

Tüm hasta grubunda 20 hastada beyin metastazı saptanmıştır. Bunların 4 tanesi PET/BT’de hipermetabolik ve 1 tanesi hipometabolik olarak izlenmektedir. Kalan 15 tanesi ise çevre kortikal yapılardan ayırt edilebilir metabolizma farkı göstermemekte olup beyin MRG ile saptanabilmiştir. On hastada karaciğer metastazı, 10 hastada yumuşak doku metastazı, 22 hastada mediasten dışı lenfatik metastaz ve 3 hastada diğer uzak organ (1 hastada perikard, 1 hastada dalak, 1 hastada böbrek) metastazları saptanmıştır.

Yumuşak doku metastazlarından elde edilen SUVm değerleri primer tümörden elde edilen ile çok iyi korelasyon gösterirken karaciğer metastazlarından

elde edilen SUVm değerleri primer tümörden elde edilenler arasında korelasyon saptanamamıştır. Primer tümörün SUVm değeri ile metastatik yumuşak doku lezyonundan elde edilen SUVm korelasyonu grafik 5'te gösterilmektedir.



Grafik 5. Primer lezyon SUVm ile metastatik yumuşak doku lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm korelasyonu (Pearson $r=0,783$; $p=0,007$).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri birbirinden oldukça farklı biyolojik davranış ve prognoz gösterebilen heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın doğru evrelendirilmesi daha sonraki tedavi basamaklarını yönlendirmekle birlikte hastalığın prognozu ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri sınırlı ve yaygın evre hastalık olarak evrelendirilirken, KHDAK daha karmaşık olan TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Ancak çoğunlukla anatomik özelliklere göre belirlenen bu evreler her iki grup için de hastalık seyrini tam anlamıyla öngörememektedirler. FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemesi akciğer kanserinin tanısında, evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognozu öngörmedeki yeriyle giderek daha fazla kullanılan, etkin, invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak günümüzde rutin klinik kullanımda yerini almıştır. FDG PET metastatik yayılımı göstermedeki üstün yanlarının yanı sıra tümördeki metabolik aktiviteyi göstererek hastalığın biyolojik saldırganlığı ve prognozu ile ilgili ek bilgi sağlamaktadır.

Çalışmamızda toplam 168 akciğer kanseri olgusu incelendi. Hastaların 22 (%13) tanesi KHAK, 146 (%87) tanesi KHDAK tanısı almıştır. Tüm akciğer kanseri olguları içinde bulduğumuz KHAK oranı ülkemiz için beklenenden düşüktür (77). Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalarda %63,6 oranında yaygın evre hastalık saptanırken, KHDAK hastalarında %67,1 oranında ileri evre hastalık (evre III ve IV) saptanmıştır. Küçük hücreli akciğer karsinomu için tanı anında saptanan yaygın hastalık oranı ülkemiz için bilinen değerlere uygundur. Buna karşılık KHDAK için ileri evre hastalığı olanların oranı

beklenenden yüksektir (77). Bu durum, üçüncü basamak merkez olmamız nedeniyle daha ileri evredeki hastaların inceleniyor olmasından kaynaklanabileceği gibi, belirtilen istatistiklerin PET/BT'nin yaygın olarak kullanıma girmesinden önceki döneme ait olması ve PET/BT'nin evrelendirmeye olan katkısından da kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların PET/BT incelemelerinden elde edilen en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV değerleri karşılaştırıldığında KHAK ile KHDAK olguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İncelenen 22 KHAK olgusunun tümör SUVm değeri ortalama $12,2 \pm 4,1$ olarak belirlenmiş olup KHDAK olgularında ortalama SUVm değeri $14,6 \pm 6,9$ olarak bulunmuştur. Ortalama tümör çapları KHAK için $65,1 \pm 31,7$ cm ve KHDAK için $54,7 \pm 26,5$ cm olarak bulunmuştur. Ortalama tümör çaplarının büyük bulunmasının, çalışma grubumuzdaki hastaların çoğunun tanı anında ileri evrede olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Küçük hücreli akciğer kanseri hastaları ayrı olarak incelendiğinde sınırlı evre olanlar ile ileri evre olanlar arasında en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptanmadı. Oldukça agresif olan ve 2 yıllık sağkalım oranları %10'un altında olan bu kanser türü için FDG PET'in prognostik değeri gösterilmiş olmasına karşın evreler arasında metabolik aktivite farkı görmememizin nedeni hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında en geniş tümör çapı, SUVm, TLG ve TV yönünden farklı T evreleri ve hastalık evreleri arasında anlamlı fark saptandı. T1 evre tümörlerin diğer evre tümörlerden, T2 evre tümörlerin T3 ve T4

evre tümörlerden ortalama daha düşük EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerlerine sahip olduğu gözlenirken bu parametreler için en yüksek ortalama değerlerin T3 evre tümörlerde olduğu saptandı. T4 evre tümörlerden elde edilen değerler ise T3 evrelerden daha azdı. Ayrıca çalışmamızda primer tümörlerin SUVm değerlerinin en geniş tümör çapı ile paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır. T evreleri ile ilgili bu bulguların nedeninin T1, T2 ve T3 evrelendirmesinde asıl belirleyicinin çoğunlukla boyut olmasına karşın T4 evrelendirmesinde boyut dışı etkenlerin devreye girmesi olduğu düşünülmüştür.

Tüm KHDAK olguları için farklı hastalık evreleri arasında EGÇ, SUVm, TLG ve TV bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır. Li ve arkadaşlarının yaptığı 266 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, özellikle adenokarsinomlarda evrenin SUVm ile korelasyon gösterdiğini bulunmuştur (78). Ortalama SUVm evre I hastalık için $6,3\pm3,4$; evre II hastalık için $8,1\pm3,3$; evre III hastalık için $10,4\pm4,9$ ve evre IV hastalık için $9,9\pm4,8$ olarak bulunmuştur. Bu değerler bizim aynı evre hastalık için saptadığımız ortalama değerlerin altındadır. Farklı merkezlerdeki SUVm değerlerini karşılaştırmak tamamen doğru bir yaklaşım olmasa da bahsedilen çalışmadaki hastaların ortalama tümör çaplarının da bizim farklı evreler için saptadığımızın altında olduğu görülmektedir. Bu bulgu da SUVm değerlerindeki farklılığı açıklayabilir. Çalışmamızda tüm değerler evre Ia hastalıktan evre IIb hastalığa doğru artış gösterirken evre III ve IV hastalıkta bu değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür. İleri evre hastalıkta saptanan daha düşük SUVm değerleri daha önceden de bildirilmiştir (79). Nodal evrenin ve metastatik yayılımın daha belirleyici olduğu ileri evre hastalıkta metabolik

aktivite göstergelerinin daha düşük olması eşlik eden boyut göstergelerindeki düşüşe bağlı olabilir.

Hasta sayısı fazla olan YHK ve adenokarsinom gruplarında aynı analizler tekrarlandığında T evresi için benzer bir ilişki saptandı. Ancak YHK için farklı T evreleri arasındaki SUVm farkları anlamlılığa ulaşmadı. Bu bulgunun nedeni farklı T evresindeki hasta sayılarının anlamlı bir farklılık ortaya koyacak kadar fazla olmamasına bağlı olabilir. Diğer taraftan, hastalık evresi bakımından adenokarsinom grubunda farklı evreler arasındaki EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanırken YHK grubunda anlamlı farklılık bulunamadı.

Yassı hücreli karsinomlardan elde edilen SUVm değerleri adenokarsinomlarınkinden daha fazla olmasına karşın arada anlamlı bir fark bulunamadı. Yassı hücreli karsinomların metabolik aktivitelerinin adenokarsinoma göre daha yüksek olduğu çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (78-82). Çalışmamızda YHK'lerin ortalama total lezyon glikolizleri ve tümör volümleri adenokarsinomlarınkine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,013$). Çalışma grubumuza dahil edilen hastalarda iki grup arasında SUVm farkının anlamlı bulunmamasının nedeni nekroz ve kavitasyonun sık olarak görüldüğü bu tümörlerdeki heterojen metabolik aktivite olabilir. Nitekim bu çalışmadaki adenokarsinomların total lezyon glikolizlerinin daha yüksek olması, bu tümörlerin metabolik aktivitelerinin global olarak daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda en geniş tümör çapı ile SUVm arasında orta dereceli pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu yapılmış diğer çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir (78, 83, 84). Tüm hastaların tümör boyutlarının 1cm'nin üzerinde olması nedeniyle kısmi hacim etkisi geçerli değildir. Primer tümörün FDG tutulumunun tümörün proliferatif aktivitesi, tümörün ikiye katlanma zamanı ve farklılaşma derecesi gibi saldırgan biyolojik davranış belirteçleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (85-87). Bu bulgular daha büyük tümörlerde daha yüksek metabolik aktivite görülmesiyle ilgili olabilir. Ayrıca hipoksi durumunda glukoz taşıyıcılarının ve glikolitik enzim aktivitelerinin arttığı bilinmektedir (88, 89). Hızlı büyüme gösteren tümörler, yeni damar oluşumunun parenkimal proliferasyon hızına yetişememesine bağlı olarak geniş hipoksi alanları içermektedir (90). Bu bulgular da daha büyük tümörlerde daha fazla FDG tutulumu olmasını açıklayabilir.

Primer tümör SUVm değerinin metastatik tutulum gösteren lenf nodlarından ve metastatik kemik, sürrenal ve yumuşak doku lezyonlarından elde edilen SUVm değerleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular primer tümörün ve metastazlarının benzer biyolojik davranış göstermesine bağlı olarak değerlendirilmiştir. Benzer korelasyon, karaciğer metastazları için bulunamamıştır. FDG tutulumu ile yakından ilişkili olan Glut-1 ekspresyonu hepatositlerde normal olarak yüksek olmaktadır (91). Ayrıca hasta grubumuzda sadece 10 (% 6) hastada karaciğer metastazı saptanmıştır. Bu etkenler korelasyonu etkilemiş olabilir.

Tüm hasta grubunda 20 hastada beyin metastazı saptanmıştır. Bunlardan sadece 5 tanesi PET görüntülemesi ile saptanabilecek metabolik aktivite farkı göstermektedir. Bu hastaların yarısında verteksten başlayarak görüntüleme yapılmıştır. Bu nedenle bu bulgular PET'in beyin metastazlarını göstermedeki tanısal değerini yansıtmamaktadır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların sağkalım oranları ve prognozları ile ilgili bilgilere ulaşamamıştır. Her ne kadar TNM evrelendirme sistemi en çok kabul görmüş ve üzerinde çalışılmış prognoz belirteci olsa da aynı evredeki hastaların farklı prognozlarını açıklayamamaktadır (92). Sasaki ve arkadaşları tarafından yapılan ve 162 KHDAK hastasının dahil edildiği bir çalışmada evre I-IIIb hastalığı olan hastalar arasında hem erken evrelerde (I-II), hem de geç evrelerde (IIIa-IIIb) düşük SUV değerinin daha yüksek 2 yıllık hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Üçyüzonbeş hastalık bir başka seride ise bu bulgular evre Ib, II ve IIIa hastalık için ayrı ayrı desteklenmiştir (94). Downey ve arkadaşlarının yaptığı ve 487 hastanın incelendiği bir çalışmada SUVm değerinin sağkalım yönünden klinik TNM evresinden bağımsız bir belirleyici olduğu ancak patolojik evrenin prognostik belirleyiciliğine katkıda bulunmadığı saptanmıştır (95). Bu sonuçlar tümörün davranışı ile ilgili metabolik aktivitenin, prognozu öngörmedeki yerinin TNM evrelemesini belirleyen anatomik göstergelerden daha fazla olabileceğini desteklemektedir. Bilgi birikimi arttıkça, prognozu öngören çeşitli metabolik göstergelerle ilgili daha kesin verilere ulaşılarak bu değerlerin sağkalım belirteci olarak kullanımı söz konusu olabilecektir.

6. SONUÇ

Primer evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların %13'ünün KHAK, %87'sinin KHDAK tanısı aldığı saptanmıştır. Bu iki histolojik tip arasında primer tümöre ait EGÇ, SUVm, TLG ve TV değerleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Küçük hücreli akciğer karsinomlarında sınırlı ve yaygın evre hastalık arasında primer tümörden elde edilen SUVm, TLG ve TV değerleri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tüm KHDAK olgularında ve adenokarsinomlarda T evreleri ve hastalık evreleri arasında EGÇ, SUVm, TLG ve TV yönünden anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Yassı hücreli karsinomlarda ise T evreleri arasında EGÇ, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptanırken hastalık evreleri arasında bu parametreler bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Yassı hücreli karsinomlarda ortalama SUVm değerleri adenokarsinomlardan daha yüksek olarak bulunmasına karşın anlamlılığa ulaşmamıştır. Adenokarsinomların TLG ve TV değerleri YHK'lerinkinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tüm hastalarda primer tümörün SUVm değeri ile en geniş tümör çapı arasında orta dereceli bir korelasyon bulunmuştur. Primer tümörün SUVm değeri ile metastatik lenf nodlarından elde edilen en yüksek SUVm değeri arasındaki korelasyon orta derecelidir. Primer tümörün SUVm değeri ile metastatik kemik lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm değeri arasında iyi; aynı değer ile metastatik sürrenal lezyonlarından elde edilen en yüksek SUVm ve yumuşak doku metastazlarından elde edilen en yüksek SUVm değerleri arasında ise çok iyi derecede korelasyon saptanmıştır.

Primer tümörün SUVm değeri ile metastatik karaciğer lezyonlarınınki arasında korelasyon bulunmamıştır.

Sonuç olarak PET/BT’de saptanan ve metabolik aktiviteyi yansıtan SUVm, TLG ve TV gibi parametrelerin özellikle adenokarsinomlarda olmak üzere KHDAK olgularında evre ile ilişkili olduğu ve primer tümör SUVm değerinin en geniş tümör çapı ve metastatik lezyonların SUVm değerleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Jun 17.
2. Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinc A, Olcayto EO, Ozgul N, et al. Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Jun 17.
3. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986 Apr;89(4 Suppl):225S-33S.
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1710-7.
5. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul;4(7):792-801.
6. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2294-9.
7. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
8. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):254-61.
9. Mac Manus MP, Hicks RJ. Impact of PET on radiation therapy planning in lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jul;45(4):627-38, v.
10. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):879-92.

11. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):137S-46S.
12. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol*. 2001 Nov;2(11):659-66.
13. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):530-6.
14. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax*. 1994 Jan;49(1):14-9.
15. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):803-9.
16. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998 Sep;25(9):1244-7.
17. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2529-34.
18. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2002;49(4):267-71.
19. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1573-81; discussion 81-2.
20. Vinay Kumar NF, & Abul K. Abbas. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
21. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci*. 2001 Nov;64(1):4-6.
22. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008 Mar;83(3):355-67.

23. National Cancer Institute N. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. [cited 2010 16th July]; Available from: <http://www.seer.cancer.gov/>.
24. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005 Apr;40(2):90-7.
25. Didkowska J, Manczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):189-91.
26. The Reports of the Surgeon General. [cited 2010 16th July]; Available from: <http://profiles.nlm.nih.gov/>.
27. (TURKSTAT). TSI. GLOBAL ADULT TOBACCO SURVEY, 2008. 2009 [cited 2010 16th July]; Available from: http://www.turkstat.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=6&ust_id=1.
28. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J*. 1954 Jun 26;1(4877):1451-5.
29. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J*. 1956 Nov 10;2(5001):1071-81.
30. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):733-44.
31. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health*. 1994 Nov-Dec;85(6):385-8.
32. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997 Oct 18;315(7114):980-8.
33. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1989 May 10;81(10):745-57.
34. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect*. 2000 Aug;108 Suppl 4:635-41.
35. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6392-403.
36. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med*. 1992 Jun;13(2):341-54.

37. Lam WK. Lung cancer in Asian women-the environment and genes. *Respirology*. 2005 Sep;10(4):408-17.
38. Siems W, Wiswedel I, Salerno C, Crifo C, Augustin W, Schild L, et al. Beta-carotene breakdown products may impair mitochondrial functions--potential side effects of high-dose beta-carotene supplementation. *J Nutr Biochem*. 2005 Jul;16(7):385-97.
39. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 Sep;82(3):657-67.
40. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res*. 2006 Sep 28;608(2):157-62.
41. Sellers TA YP. Familial and genetic influences on risk of lung cancer. In: King RA RJ, Motulsky AG, editor. *The Genetic Basis of Common Diseases*. New York, NY: Oxford University Press; 2002. p. 700-12.
42. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover R, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005 May;16(4):389-97.
43. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des*. 2006;12(5):599-613.
44. Darling GE. Staging of the patient with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 1997 Feb;7(1):81-94.
45. Kuhlman JE, Bouchardy L, Fishman EK, Zerhouni EA. CT and MR imaging evaluation of chest wall disorders. *Radiographics*. 1994 May;14(3):571-95.
46. Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, Garcia de Barajas S, Calero-Garcia R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8348-56.
47. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):202S-20S.
48. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jul;62(1):246-50.

49. Oliver TW, Jr., Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Greene D, Davis WA. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology*. 1984 Oct;153(1):217-8.
50. Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1462-6.
51. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol*. 1992 Jul;46(1):18-22.
52. Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 May;168(5):1357-60.
53. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995 Jan;194(1):131-4.
54. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):632-42.
55. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC, Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Mar-Apr;12(2):293-300.
56. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2001 Nov;42(11):1596-604.
57. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Hoekstra OS, Vansteenkiste J, Biesma B, Schramel FJ, et al. The value of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment. *Lung Cancer*. 2003 Feb;39(2):151-7.
58. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet*. 1994 Nov 5;344(8932):1265-6.

59. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999 Mar;67(3):790-7.
60. Schmucking M, Baum RP, Griesinger F, Presselt N, Bonnet R, Przetak C, et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res.* 2003;162:195-202.
61. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, 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.* 2008 Jan;3(1):6-12.
62. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
63. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res.* 2002;35(1):9-26.
64. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Jul 16;170(1):223-30.
65. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neifakh SA. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1978 Jul;61(1):27-34.
66. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955 Feb;15(2):105-8.
67. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med.* 1995 May;36(5):883-7.
68. Haberkorn U, Reinhardt M, Strauss LG, Oberdorfer F, Berger MR, Altmann A, et al. Metabolic design of combination therapy: use of enhanced fluorodeoxyglucose uptake caused by chemotherapy. *J Nucl Med.* 1992 Nov;33(11):1981-7.

69. Furuta M, Hasegawa M, Hayakawa K, Yamakawa M, Ishikawa H, Nonaka T, et al. Rapid rise in FDG uptake in an irradiated human tumour xenograft. *Eur J Nucl Med*. 1997 Apr;24(4):435-8.
70. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
71. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med*. 2005 Jun;46(6):983-95.
72. Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1836-9.
73. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, 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*. 2006 Jun;47(6):1059-66.
74. Cook GJ. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging. In: Dale L. Bailey DWT, Peter E. Valk, Michael N. Maisey, editor. *Positron Emission Tomography : Basic Sciences*. London: Springer-Verlag; 2005. p. 288-9.
75. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999 May;2(3):159-71.
76. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997 Dec 15;80(12 Suppl):2505-9.
77. Goksel T, Akkoclu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration*. 2002;69(3):207-10.
78. Li M SY, Liu Y, Han A, Zhao S, Ma L, Zheng J, Yu J. Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET-CT for non-small cell lung cancer patients: An observation. *Lung Cancer*. 2010;68(3):394-7.
79. Imamura Y, Azuma K, Kurata S, Hattori S, Sasada T, Kinoshita T, et al. Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer*. 2010 Apr 27.

80. Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, Fischman AJ. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med*. 2007 Mar;19(3):495-9.
81. Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2009 May;23(3):269-75.
82. de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 Jan;55(1):79-87.
83. Casali C, Cucca M, Rossi G, Barbieri F, Iacuzio L, Bagni B, et al. The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Lung Cancer*. 2010 Aug;69(2):187-93.
84. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest*. 2003 Sep;124(3):893-901.
85. Tann M, Sandrasegaran K, Winer-Muram HT, Jennings SG, Welling ME, Fletcher JW. Can FDG-PET be used to predict growth of stage I lung cancer? *Clin Radiol*. 2008 Aug;63(8):856-63.
86. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, Nakano J, Chang SS, Bandoh S, et al. Correlation of 18F-FLT and 18F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1610-6.
87. Ohba Y, Nomori H, Shibata H, Kobayashi H, Mori T, Shiraishi S, et al. Evaluation of semiquantitative assessments of fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography scans for the diagnosis of pulmonary malignancies 1 to 3 cm in size. *Ann Thorac Surg*. 2009 Mar;87(3):886-91.
88. Burgman P, Odonoghue JA, Humm JL, Ling CC. Hypoxia-Induced increase in FDG uptake in MCF7 cells. *J Nucl Med*. 2001 Jan;42(1):170-5.
89. Minn H, Clavo AC, Wahl RL. Influence of hypoxia on tracer accumulation in squamous-cell carcinoma: in vitro evaluation for PET imaging. *Nucl Med Biol*. 1996 Nov;23(8):941-6.

90. Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, Coia LR, Moldofsky PJ, Hartz WH, et al. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 May;14(5):831-8.
91. Ong LC, Jin Y, Song IC, Yu S, Zhang K, Chow PK. 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol.* 2008 Dec;49(10):1145-53.
92. Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Feb;32(1):12-23.
93. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1136-43.
94. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jul;130(1):151-9.
95. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Park B, Rusch V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;133(6):1419-27.

8. ÖZET

AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA 18F-FDG TUTULUMUNUN KLİNİK EVRE VE HİSTOLOJİK TİP İLE İLİŞKİSİ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser olmasının yanı sıra kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır. Klinikte kullanılan evreleme sistemleri tedavi akışının belirlenmesinde ve prognozu öngörmekte fayda sağlamaktadırlar.

18F-FDG kullanılarak yapılan PET/BT görüntülemesi akciğer kanserlerinde evrenin belirlenmesine büyük katkı sağlamakta; ayrıca prognozu öngörmede yarar sağlamaktadır.

Bu çalışmada akciğer kanserlerinde evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntülemesinde elde edilen SUV_m, TLG ve TV gibi değerlerin hastalık evresi ve farklı histolojik tipler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp bölümünde akciğer kanseri primer evrelendirmesi amacıyla PET/BT incelemesi yapılmış hastalar dahil edilmiştir. PET/BT incelemesinden primer tümöre ait EGÇ, SUV_m, TLG ve TV değerleri not edilmiştir. Mevcut olan tüm istasyonlardaki lenf nodlarının SUV_m değerleri ve her organdaki metastatik lezyona ait en yüksek SUV_m değerleri ayrı ayrı kaydedilmiştir.

İnceleme sonucunda toplam 168 hasta değerlendirilmiştir. Tüm KHDAK olgularında ve adenokarsinomlarda T evreleri ve hastalık evreleri arasında EGÇ, SUV_m, TLG ve TV yönünden anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Yassı hücreli karsinomlarda ise T evreleri arasında EGÇ, TLG ve TV yönünden anlamlı fark saptanmıştır.

Tüm hastalarda primer tümörün SUVm değeri ile en geniş tümör çapı ve varsa metastatik lezyonlara ait en yüksek SUVm değeri arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak PET/BT’de saptanan ve metabolik aktiviteyi yansıtan SUVm, TLG ve TV gibi parametrelerin özellikle adenokarsinomlarda olmak üzere KHDAK olgularında evre ile ilişkili olduğu ve primer tümör SUVm değerinin en geniş tümör çapı ve metastatik lezyonların SUVm değerleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, PET/BT, SUVm

9. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PRIMARY LESION FDG UPTAKE AND CLINICAL STAGE IN DIFFERENT HISTOLOGIC SUBTYPES OF LUNG CANCER

Despite the major advances in prevention and treatment of lung cancer, it is still the leading cause of cancer related death throughout the world. Current staging systems not only guide the steps of treatment but also provide information about the prognosis. Positron emission tomography (PET) with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) is a powerful diagnostic tool used in staging of lung cancer.

The aim of the study is to investigate the relationship of FDG PET derived parameters like maximum standart uptake value (SUVmax), total lesion glycolysis (TLG) and biologic tumor volume (TV) with the clinical stage and different histological subtypes of lung cancer.

The study included the patients diagnosed as lung cancer and referred to the Nuclear Medicine Department of Gazi University for primary staging purposes.

PET/CT scans and pathology reports of 168 patients were assessed. Significant differences between the diameter, SUVmax, TLG and TV were observed between different T stages and stage groups in NSCLC patients and also in adenocarcinoma (AC) patients. In patients with squamous lung cancer (SCC) significant differences between the diameter, TLG and TV in different T stages were found.

Primary lesion SUVmax correlated significantly with tumor diameter and metastatic lesion SUVmax.

In conclusion, metabolic parameters obtained in FDG PET scan significantly differ in T stages and stage groups in NSCLC patients especially for adenocarcinomas. Primary lesion SUVmax correlates with tumor diameter and metastatic lesions metabolic activity in lung cancer patients.

Key words: Lung cancer, FDG PET, SUVmax

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı: Ilgın Şahiner

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 03.08.1982

Eğitimi:

İlköğrenim: Karacadağ ilkokulu 1988-1990

Cemil Özgür İlkokulu, 1990-1993

Ortaöğrenim: Çankaya Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, 1993-2000

Fakülte: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce), 2000-2006

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D., 2006-

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

-Türkiye Nükleer Tıp Derneği (TNTD)

Bilimsel Etkinlikleri :

- Klinik Onkolojide PET ve Moleküler Görüntüleme Sempozyumu (7-9

Aralık 2007, Ankara)

- 8. Uluslararası Nükleer Onkoloji ve 20. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi

(27-30 Nisan 2008, İstanbul, sözlü bildiri sunumu)

- 21. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (2-5 Mayıs 2009, Antalya, sözlü bildiri sunumu)

- EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (10-14 Ekim 2009, Barselona, sözlü bildiri sunumu)

- PET-BT Sempozyumu (12-15 Kasım 2009, Erzurum)

- 9. Uluslararası Nükleer Onkoloji ve 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (25-29 Nisan 2010, Antalya, poster sunumu)

Bildiri özetleri:

1. **I. Sahiner**, Ü.O. Akdemir, K. Fidan, R. Mutluay, T. Arınsoy, O. Söylemezoğlu, M.T. Kitapçı. The Contribution of Quantitative Parameters Obtained with Tc-99m MAG3 Scintigraphy to the Diagnosis of Renal Transplant Complications. 8th International Nuclear Oncology Congress. Turkish Journal of Nuclear Medicine (2008) vol 17, no 1 s:27.

2. **I. Sahiner**, Ü. O. Akdemir, K. Fidan, O. Söylemezoğlu, N. Buyan, M. T. Kitapçı. Tc-99m MAG3 Scintigraphy Findings in BK Virus-associated Graft Nephropathy. 8th International Nuclear Oncology Congress. Turkish Journal of Nuclear Medicine (2008) vol 17, no 1 s:27.

3. **I. Sahiner**, Ü. O. Akdemir, S. A. Kocaman, T. Timurkaynak, M. Unlu. ‘Intermediate’ Koroner Arter Darlıklarının Değerlendirilmesinde Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi ve Fraksiyone Akım Rezervi Bulgularının Karşılaştırılması.

21. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi. Turkish Journal of Nuclear Medicine (2009) vol 18, no 1 s:13-14.

4. **I. Sahiner**, U. O. Akdemir, S. A. Kocaman, A. Sahinarslan, T. Timurkaynak, M. Unlu. Quantitative Evaluation Improves Specificity Of Myocardial Perfusion SPECT In The Assessment Of Functionally Significant Intermediate Coronary Artery Stenoses : A Comparative Study With Fractional Flow Reserve Measurements. EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2009) vol 3, sup 2 s:174.

5. **I. Şahiner**, Ö. Öz, Ü. Ö. Akdemir, T. Atasever, N. İlgin Karabacak, M. Ünlü. PET/CT Findings In Ovarian Cancer Patients With Rising CA-125 Levels During Post-Therapy Surveillance. 9. Uluslar arası Nükleer Onkoloji ve 22. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi. Turkish Journal of Nuclear Medicine (2010) vol 19, no 1 s:108.