



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

**HİSTOPATOLOJİK TİPLERİNE GÖRE AKCİĞER
KANSERLERİNDE PET/BT'DEKİ SUV_{max} DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER
KANSERLERİNDE SUV_{max} DEĞERİ İLE KLİNİK
EVRELEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. MURAT CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR -2011



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

**HİSTOPATOLOJİK TİPLERİNE GÖRE AKCİĞER
KANSERLERİNDE PET/BT'DEKİ SUV_{max} DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER
KANSERLERİNDE SUV_{max} DEĞERİ İLE KLİNİK
EVRELEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. MURAT CENGİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. HALİL KAYA
TEZ DANIŞMANI**

DİYARBAKIR -2011

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan Prof. Dr. Halil KAYA'ya, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Öğretim Üyelerine ve emeği geçenlere,

Saygı ve hürmetler sunar TEŞEKKÜR EDERİM.

ÖZET

Amaç: Pozitron emisyon tomografisinde (PET) standardize edilmiş uptake değeri (SUV) tümör hücrelerinde F-18 FDG uptake'ni ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda akciğer kanserlerinin histopatolojik tipleri arasında SUVmax açısından fark olup olmadığını ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) SUVmax ile klinik evreleme arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız için olgular retrospektif olarak operasyon öncesi PET/BT çekimi yapılmış ve sonrasında histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış hastalardan seçildi. Çalışmaya 90 hasta alındı. Yaşları 27-83 arasında olup ortalama $60,16 \pm 10,88$ idi. PET/BT görüntülerindeki sonuçlarından tümör boyutları ve SUVmax hesaplandı. KHDAK'li olgularda TNM evreleme sistemine göre klinik evreleme yapıldı. Küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ile KHDAK'lerin ve subtipleri arasındaki ortalama SUVmax'ları karşılaştırıldı. KHDAK'lerinde ortalama SUVmax ile nodüler evreleme ve klinik evreleme arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada, hastalar histopatolojik olarak 17 KHAK, 27 adenokarsinom, 29 skuamöz hücreli akciğer karsinomu, 17 sınıflandırılmayan KHDAK şeklinde dağılım gösterdi. KHAK'deki ortalama SUVmax ($11,28 \pm 3,44$) ile KHDAK'i ortalama SUVmax'ı ($15,19 \pm 7,52$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$). Subtipler arasındaki en yüksek SUVmax değeri skuamöz hücreli kanserde hesaplandı. Skuamöz hücreli karsinom ($17,48 \pm 8,60$), adenokarsinom ($12,73 \pm 5,26$), sınıflandırılmayan KHDAK ($11,75 \pm 3,85$), KHAK ($11,28 \pm 3,44$) şeklinde idi. Birbirleri ile karşılaştırıldıklarında ise aralarındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı idi. Skuamöz hücreli karsinom ile KHAK arasında fark ($p=0,008$), adenokarsinom ile arasındaki fark ($p=0,028$) ve sınıflandırılmayan KHDAK ile arasındaki fark ($p=0,017$) olarak bulundu. KHDAK'lerinin SUVmax değeri ile tümör boyutu ($5,48 \pm 2,42$) arasında istatistiksel olarak zayıf derecede ($r=,231$, $p=0,028$), SUVmax ile nodüler ve klinik evreleme arasında orta derecede ilişki tesbit edildi. Sırasıyla ($r=,302$, $p=0,009$), ($r=,319$, $p=0,006$).

Sonuç: Akciğer kanserlerinde subtipler arasında en yüksek SUVmax değeri skuamöz hücreli karsinomda görüldü. SUVmax artışı ile tümör boyutu, nodüler evre ve klinik evre arasında pozitif bir ilişki tesbit edildi. Ancak bu konuda daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, PET/BT, SUVmax, tümör, nodüler evreleme, evreleme.

ABSTRACT

Comparison of SUVmax in PET/CT For Lung Cancers According to Histopathological Types And Investigation of Relationship Between SUVmax and Clinical Staging in Non-Small Cell Lung Cancer.

Purpose: The Maximum Standardized Uptake Values (SUVmax) on PET is used F-18 FDG uptake in tumor cells. The aim of our study was to compare lung cancer histopathological types SUVmax, relationship between SUVmax of lung cancer in the nodular and clinical staging of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and method: From July 2009 to July 2011, this retrospective study included 90 patients (12 women, 78 men; their age 27-83, mean age 60,16) with lung cancer. PET/CT images which obtained before thoracic surgery, were histopathological results lung cancer. PET/CT images results were calculated tumor size and SUVmax. NSCLC stages were determined by using TNM and AJCC staging systems. Small cell lung cancer (SCLC) between NSCLC and lung cancer SUVmax were compared. Evaluated relationship between SUVmax in the clinical staging of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Results: Histopathologically, the distribution of tumor subtypes, was 17 SCLC, 27 adenocarcinoma, 29 squamous cell carcinoma and 17 nonclassification NSCLC patients were present in the study. There was statistically significant difference between SCLC and NSCLC mean SUVmax ($p=0,017$).

Squamous cell cancer SUVmax is higher number of other subtypes. Squamous cell cancer ($17,48\pm 8,60$), adenocarcinoma ($12,73\pm 5,26$), nonclassification NSCLC ($11,75\pm 3,85$), SCLC ($11,28\pm 3,44$). Squamous difference between SCLC is statistically significant ($p=0,008$). Squamous cell cancer difference between adenocarcinoma ($p=0,028$) and squamous difference between nonclassification NSCLC ($p=0,017$). There was statistically positive correlation between NSCLC SUVmax and tumor size ($r=,231$, $p=0,028$). There were statistically positive correlation between NSCLC SUVmax, nodular and clinical staging respectively ($r=,302$, $p=0,009$), ($r=,319$, $p=0,006$).

Conclusion: There were different FDG uptake among various histological types of lung cancer. Squamous cell carcinoma SUVmax is higher than other subtypes. There was a positive correlation between SUVmax, tumor size, nodular staging and clinical staging of NSCLC. Prospective and randomised studies are required.

Keywords: Lung Cancer, PET/CT, SUVmax, tumor, nodular staging, clinical staging.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTARCT).....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akciğer Kanseri	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Akciğer kanserinde risk faktörleri.....	4
2.1.3. Akciğer kanserlerinde tanı	6
2.1.4. Patolojik sınıflama.....	6
2.1.5. Akciğer kanserlerinde immunhistokimyasal değerlendirme.....	9
2.1.6. Akciğer kanserlerinde Radyolojik tanı.....	10
2.1.7. Akciğer kanserlerinin tanısında Nükleer Tıp yöntemleri.....	11
2.1.8. Akciğer kanserlerinde diğer tanı yöntemleri:.....	12
2.1.9. Evreleme.....	13
2.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	18
2.2.1 Pozitron emisyon tomografisi (PET) tanımı.....	18
2.2.2. Temel fiziksel prensipler	19
2.2.3. PET görüntüleme prensipleri.....	20
2.2.4. PET tarayıcı (kamera)	21
2.2.5. Onkolojik pet çalışmaları	23
2.2.6. FDG biyodağılımı.....	26
2.2.7. FDG-PET uygulama prosedürü.....	27
2.2.8. Sayısallaştırma (Kantifikasyon)	28
2.3. Akciğer kanserlerinde FDG-PET endikasyonları.....	29
2.3.1. Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi.....	29
2.3.2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) evreleme.....	30
2.3.3. KHDAK kanserlerinde nüks belirleme ve yeniden evreleme.....	30
2.3.4. Akciğer kanserlerinde tedaviye yanıtın belirlenmesi.....	30

2.3.5. Akciğer kanserlerinde radyoterapi planlama.....	31
2.3.6. Akciğer kanserlerinde prognoz tahmini.....	31
2.3.7. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde PET	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hastaların Seçimi	33
3.2. Araştırılan Konular.....	34
3.3. PET/BT Çekim ve Protokolü.....	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Araştırılan Konularda Elde Edilen Veriler.....	36
4.2. Araştırılan Konuların Sonuçları.....	40
4.3. Olguların Listesi.....	44
5. TARTIŞMA	49
6. KAYNAKLAR.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar:

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BT : Bilgisayarlı Tomografi

F-18 FDG : Fluorine 18 fluorodeoxyglucose

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EUS : Endoskopik ultrasonografi

KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

kV : kilovolt

IASLC : Uluslararası Akciger Kanseri Çalışma Grubu

i.v. : İntravenöz

mAs : mili amper saniye

mCi : miliCurie

PET: Positron Emisyon Tomografisi

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografisi /Bilgisayarlı Tomografi

ROI : İlgilenilen alan

SUV : Standardize edilmiş uptake değeri

TBİİAB : Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi

TNM : Tümör/Nodül/Metastaz

TTİİAB : Perkütan transtorasik iğne biyopsisi

TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri, mortalitesi ve yeni vakaların sayısının artışı ile tüm dünya’da kanser vakalarının en sık görülen grubudur. Dünya’da kanserlerin neden olduğu ölümlerin yaklaşık %17,8’sini akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Teşhis konulduktan sonraki ilk 5 yıl için sağkalım oranı %14 gibi oldukça düşük bir orandır. Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı etyolojideki en önemli faktördür.

Hem sigara kullanımı hemde akciğer kanserlerinin görülme oranı erkeklerde bayanlara göre daha yüksektir (1).

Akciğer kanserleri için alınabilecek ilk önlem tütün ve tütün ürünlerinin içiminin bırakılması, ikincisi ise erken tanı ve tedavidir. Erken erken tanı için toplumda radyografi, balgam sitolojisi gibi bazı yöntemler ile akciğer kanseri taraması yapılmaktadır. Tanı konulduktan sonra tedavi aşamasında tedavi metodunun belirlenmesinde kanserin evrelemesi oldukça önemlidir (2).

Erken evre de tanı konulup cerrahi tedavi uygulanabilen hastalar daha uzun süre sağkalım oranına sahiptirler. Cerrahi tedavi uygulanabilecek hastaların diğer hastalardan ayırt edilmesinde tümör, nodül ve metastaz (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılarla ilişkisini gösterebilmektedir. BT, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Flor-18 Floro-deoksi-glukoz (F-18 -FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasının nodül saptanmasındaki duyarlılığını %91, özgüllüğünü %86 olarak bildiren yayınlar mevcuttur (4).

Uzak metastazı olan olgularda, cerrahi tedaviyle uzun dönem sağkalım sağlamak mümkün değildir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin metastaz saptanmasındaki değeri, F-18-FDG PET çalışmasına oranla düşüktür. Konvansiyonel evreleme yöntemleriyle uzak metastaz bulunamayan olguların %15’inde, F-18-FDG PET ile uzak metastaz saptandığı bildirilmiştir. Uzak organ metastazı olan, ancak konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle saptanamayıp operasyona alınan olgularda, operasyondan kısa bir süre sonra metastazlar ortaya çıkmaktadır.

Bu nedenle, operasyon öncesi tüm küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) olgularına F-18-FDG PET çalışması yapılabilir (5).

F-18-FDG PET ile operasyon öncesi görüntüleme yapılması gereksiz cerrahi işlemleri ve buna bağlı komplikasyonları da azaltmaktadır. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda akciğer kanseri öntanılı ve/veya tanılı hastalarda PET/BT çalışmasının önemi anlaşılmaktadır. PET/BT görüntülerin vizüel olarak dikkatli bir şekilde okunması ve yorumlanması raporlamada en önemli husustur. Yorumlama ve raporlamada kişiye yardımcı olabilecek bazı parametrelerde vardır. Bu parametrelerden sık kullanılanı semikantitatif bir yöntem olan standardized uptake value'dir (SUV). Literatür'de soliter pulmoner nodüllerde (SPN) ve akciğer kanserlerinde SUV ile ilgili oldukça fazla sayıda yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Kim ve ark.ları (6) SPN'li 35 hastada nodüllerin benign ve malign ayırımı için yaptıkları çalışma da SUVmax'ı kullanmışlar. Demura ve ark.ları (7) toraks lezyonlu 80 hastada bu lezyonların benign ve malign ayırımını yapmak için F-18 FDG PET ve Talyum-201 (Tl-201) karşılaştırmalı çalışma yapmışlar. PET görüntülerini erken ve geç faz olarak iki fazlı yapıp, bu fazlar arasında SUVmax'ı karşılaştırmışlar.

Brown ve ark.ları (8) KHDAK'lerinde glukoz transportu ve tümör hücreleri tarafından FDG uptake'ini incelemek için yaptıkları araştırmada adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve bronşiyoloalveolar karsinom arasındaki SUV ortalamasını karşılaştırmışlar.

Bir başka çalışmada ise Sarraf ve ark.ları (9) 176 KHDAK'li hastada SUV'un klinik ve prognostik önemini kapsayan bir çalışma yapmışlar.

Higashi ve ark.ları (10) iyi, orta ve kötü diferansiye diye histopatolojik olarak sınıflandırılmış 38 akciğer adenokarsinomlu hastanın SUV'u ile prognozu arasında bir anlamının olup olmadığını belirlemek için çalışma yapmışlar. Literatürde yapılmış olan bu çalışmalardan da akciğer kanserlerinde F-18 FDG PET'in önemi anlaşılmaktadır. Akciğer kanserlerinin subgrupları ve subgrubu içerisinde de histopatolojik özelliğine göre FDG'ye değişik oranda affinite gösteren tümör grupları vardır.

Bizde çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde operasyon öncesi PET/BT çekimi yapılan akciğer kanseri tanısı almış hastaların standardize edilmiş maksimum uptake değerinin (SUVmax) küçük hücreli akciğer kanseri

(KHAK) ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) arasında bir farkının olup olmadığını, KHDAK'lerinin histopatolojik tipleri arasında SUVmax ortalamasının farkının olup olmadığını ve KHDAK'lerinde SUVmax ile TNM evreleme sistemi arasında nasıl bir ilişki olduğunu öğrenmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri; Akciğerlerde normal çoğalma kontrolünü kaybetmiş anormal hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması sonucu ortaya çıkar. Akciğer kanseri sıklıkla akciğerin bir lobunda tek odaktan gelişmeye başlar. Ancak aynı zamanda birden fazla odaktan gelişim de söz konusu olabilir. Akciğer kanseri, kanserden ölümün başlıca nedenidir. Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (1). Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır (11).

Akciğer kanseri gelişiminden yüksek bir oranda sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk %3,5'tur. Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin oranı ise %10'un altındadır. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6-7. dekadlarda pik yapmaktadır. 50 yaş altında sıklığı % 5-10 oranında daha azdır (12,13).

2.1.2. Akciğer kanserinde risk faktörleri

Sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi ve sigaraya başlama yaşı kanser gelişimini etkiler. Ayrıca sigaranın filtresiz olması ve yoğun katran içermesi de ek faktörlerdir. Pasif sigara içiminde de akciğer kanseri riski 3,5 kat artmıştır. Çünkü etrafa yayılan sigara dumanında tüm karsinogenler aynen bulunur ve sigara filtresinden de geçmediğinden çok daha yoğundur. Sigara ile ilişkili başlıca histolojik tip skuamöz hücreli kanserdir. Kadınlarda özellikle sigara içimi ile KHAK arasında ilişki belirgindir. 20 yıldan daha az sigara içenlerde sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra risk çok azalır ve 10-15 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı düzeye inmektedir (14,15).

Sigara kullanımı dışında birçok ajan akciğer kanserinde potansiyel karsinogen olarak tanımlanmıştır. Hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler bu karsinogenlerden bazılarıdır. Doğada da bulunan radonun son yıllarda akciğer

kanserine yol açabileceğine dair bulgular mevcuttur. Radon gazı akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynayan radyoaktif bir maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir. Radyoaktif bir gaz olan ve radyum-226'nın bozunmasıyla ortaya çıkan radon gazı, akciğer kanserinin ikinci sıradaki nedenidir. Bu izotopun bozunması alfa partikülleri yayan maddelerin oluşmasına yol açar. Bu partiküller hücre hasarına yol açabilir ve dolayısıyla malign dönüşüm potansiyelini artırır (11).

Akciğer kanseri gelişiminde erkeklerde %15, kadınlarda %5 oranında mesleki maruziyet sorumlu tutulmuştur. Mesleki maruziyette en önemli madde asbesttir. Amfibol tipi daha büyük risk taşır. Maruziyet yoğunluğu ve süresi de önemlidir. 20 yıl maruziyetten sonra risk artmaktadır. Türkiye'deki hastalarda %1 oranında çevresel asbest maruziyeti saptanmıştır (15). Mesleki faktörlerden biri olan asbest, fibröz minerallerden oluşan bir grup olup dayanıklılık ve yalıtım özellikleri nedeniyle yapı ve izolasyon malzemesi olarak endüstride sıkça kullanılmaktadır. Asbest maruziyeti ile akciğer kanseri ve mezotelioma arasında net bir ilişki olduğu bilinmektedir. Maruziyetin başlangıcı ile malignite gelişimi arasındaki latent periodun 20 yıl ve daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde belirlenmiş üç farklı yapıda asbest vardır ve bunlardan her birinin farklı karsinogenik potansiyel taşıdığı bilinmektedir. Örneğin, krizotil solunum yolu kanserlerine bağlı ölümleri 2-4 kat arttırırken, bu durum krozidolit için 5,3 kat, amozit için 10 kat olarak belirlenmiştir (16,17).

Yüksek doz radyasyona maruz kalmış popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ortaya çıkan kanserlerden biri olduğunu göstermiştir. Hava kirliliği akciğer kanserlerinin %1 kadarından sorumlu tutulmaktadır. Aile öyküsü, bis (klorometil) eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik arsenik bileşikleri kadmiyum, nikel, krom gibi mesleki etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (17,18,19).

Akciğer kanseri sigara içen insanların sadece %10-20'sinde gelişmektedir. Bu da genetik bir yatkınlığı akla getirmektedir (20). Akciğer kanseri hastalarının yakın akrabalarında akciğer kanseri riskinin 2,4 oranında arttığı ve bu artmış riskin yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ifade edilmektedir (21).

Akciğer kanseri ile ilişkili olan genler; CYP1A1, GSTT1, GSTM1, NAT2, CYP2E1 CYP2D6 olup en çok suçlanan genler ise CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1'dir (22).

Akciğer kanserinde diyetin %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır (13).

2.1.3. Akciğer kanserlerinde tanı

2.1.3.1. Semptom ve bulgular: Hastalığın belirtileri; genellikle erken dönemde ortaya çıkmaz. Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Bu nedenle, bir çok durumda kontrol amacıyla veya başka bir nedenle çekilen akciğer filmleri ile tanı konulur. Çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı aşamasında tümör'ün lokal, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatik hale gelir. Primer tümöre bağlı öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, çomak parmak, ateş, kuvvetsizlik olabilir. Tümör'ün intratorasik yayılımına bağlı supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, toraks dışı yayılıma bağlı hepatomegali, kaşeksi, bölgesel kemik hassasiyeti, periferik motor veya duyuşal nöropati gibi nörolojik bulgular görülebilir (13,19,23).

2.1.4. Patolojik sınıflama:

Tüm dünyada akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır. Bu değişimin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) öngördüğü sınıflama sistemine dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler

gerçekleşmiş, bunun yerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında (Tablo 1)(13) yeniden düzenlemiştir (13,24,25).

Tablo 1. Malign akciğer tümörleri histolojik sınıflama (DSÖ, 2004)

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjioendotelyoma
Küçük hücreli karsinom	Anjiyosarkom
Adenokarsinom	Plopulmoner blastom
Adenokarsinom, mikst tip	Kondroma
Asiner adenokarsinom	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Papiller adenokarsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Bronkioloalveoler	İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Sinovyal sarkom
Adenoskvamöz karsinom	Pulmoner arter sarkoması
Sarkomatoid karsinom	Pulmoner ven sarkoması
Karsinoid tümörler	Benign Epitelyal tümörler
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Papillomalar
Preinvazif lezyonlar	Skvamöz hücreli papillom
Skvamöz hücreli in situ karsinom	Ters yerleşimli
Atipik adenomatöz hiperplazi	Glandüler papilloma
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	Mikst skvamöz hücreli ve glandüler papilloma
	Adenomalar
	Lenfoproliferatif tümörler
	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Lenfomatoid granülomatozis
	Langerhans hücreli histiyositozis
	Çeşitli tümörler
	Hamartoma
	Sklerozan hemanjiom
	Berrak hücreli tümör
	Germ hücreli tümör
	İntrapulmoner blastom
	Melanoma
	Metastatik tümörler

Sık görülen akciğer kanser tipleri;

2.1.4.1. Skuamöz hücreli karsinom: Skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserlerinin %25'ni oluşturur. Bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür. Genellikle tümör hücreleri yavaş büyürler. Uzak organ mestazı olarak karaciğer, adrenal bezler, böbrekler ve kemiğe metastaz yaparlar. Tipik olarak ana bronşları tutmakla birlikte, üçte bir oranında segmental bronşları da tutabilir. %50'ye yakın vakada postobstrüktif pnömoni ve atelektazi görülür. Göğüs duvarını ve mediasteni invaze etmesi sonucu süperior vena cava sendromu, frenik ve laringeal sinir paralizi bildirilmiştir. %10 -20 arasında kaviter lezyon görülür. Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, interselüler köprüler ve çok katlı hücreli yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücreli farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (16,26).

2.1.4.2. Adenokarsinom: KHKDAK'lerinin yaşlaşıık %25-30'nu oluşturur. Adenokarsinomlar, %55-60 oranında periferik yerleşimli, alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukozası bezlerinden köken almaktadır. Akciğer enfeksiyonlarına ve interstisyel akciğer hastalığına bağılı gelişen fibrozise sekonder olarak da gelişebilir. Bu tipin prognozu diğerk adenokarsinomlardan daha kötüdür. Tümör boyutu olarak çoğunlukla 4 cm den daha küçüktür , periferik yuvarlak yada oval biçimli kenarları düzgün, subplevral yerleşimli ve merkezinde pigmente, fibrotik bir odak bulunan soliter pulmoner nodül şeklinde olurlar. Periferik adenokarsinomların % 18'inde hiler ve %2-3'ünde mediastinal lenfadenopati görülür. Santral yerleşimli tümörlerde hiler lenfadenopati %40 ve mediastinal lenfadenopati %27 oranında görülebilir (26,27). Klasik bronşiyoloalveolar karsinomlar, tüm adenokarsinomların %15'ini oluşturur. Tek, multisentrik yada lobar görünümündedirler. Adenokarsinomların aksine skar dokusu ile ilişkileri yoktur (16,26).

2.1.4.3. Büyük hücreli karsinom: Akciğer kanserlerinin %10-15'ni oluşturur. Çoğunlukla 7 cm'nin üzerinde lezyonlar olarak görülürler. Kavitasyon ve kalsifikasyon sık değildir. Olguların %30'unda hiler ve %10'unda mediastinal lenfadenopati görülür. Akciğer periferinden köken alır. Akciğer parankimi, plevra ve bronşları invaze eder (26,28).

2.1.4.4. Küçük hücreli karsinom: Akciğer kanserlerinin %20-25'ni oluşturur. Sigara ile yakın ilişkisi vardır. Nöroendokrin kökenli hücrelerden kaynaklanır. %75-90'nı santral yerleşimlidir. Mediastinal yayılım ile mediastinal yapılarda bozukluğa ve trakea'ya basıya neden olur. Daha az sıklıkta görülen periferik tipte ise hiler lenfadenopati daha sıktır. Plevral efüzyon %5-%50 oranında bildirilmiştir. Diğer Nöroendokrin tümörler gibi polipeptit sekrete ederler. Nöron spesifik enolaz ekspresyonu da görülebilir (26,28).

2.1.5. Akciğer kanserlerinde İmmunhistokimyasal değerlendirme

İmmunhistokimyasal yöntemler tanısal değil tanıya yardımcı yöntemlerdir. Klinik ve morfolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilir. KHDAK'leri sınıflandırırken Thyroid Transcription Factor-1 (TTF), Sitokeratin 7, Sitokeratin-20, Sitokeratin 5-6, p 63 vb. immünhistokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır.

Skumöz hücreli karsinomlar'da p63 ve Sitokeratin 5-6 pozitif ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir. Akciğer adenokarsinomu genellikle Sitokeratin 7 pozitif, Sitokeratin 20 negatiftir. Kolorektal adenokarsinomlar, Sitokeratin 7 (-) / Sitokeratin 20 (+) boyanmaları ile kolaylıkla ayırt edilebilir. TTF-1, primer ve metastatik adenokarsinomların ayırımında çok önemlidir. Çoğu akciğer adenokarsinomu TTF-1 (+)' tir. Diğer bir TTF-1 (+) olan tiroid karsinomlarında TTF-1 yanı sıra Tiroglobulin pozitifliği, akciğer adenokarsinomundan ayırma yardımcı olabilir.

Non-müsinöz tip BAK TTF-1 ve CK7 pozitif, CK 20 negatif iken; müsinöz BAK, sıklıkla TTF-1 negatif , CK 7 ve CK 20 pozitifdir. Akciğerin nöroendokrin tümörlerinin tanısında belirleyici olarak en sık kromogranin ve sinaptofizin kullanılır. Tipik ve atipik tüm karsinoidler kromogranin ve/veya sinaptofizin pozitifdir. Ancak, KHAK'leri %25 oranında negatiflik gösterebilir. Nöroendokrin diferansiasyonun saptanabilmesi için gerektiğinde nöron spesifik enolaz, nöronal hücre adezyon molekülü N-CAM (CD 56), Leu-7 gibi diğer nöroendokrin belirleyiciler de kullanılabilir (11,12,17).

2.1.6. Akciğer kanserlerinde radyolojik tanı

Tanı konulduğunda akciğer kanserli olguların büyük bir kısmı, ortalama %80'i ileri (E III, E IV) evrededir. Genellikle metastaz yapmış olup opere edilemez haldedir. Risk grubu olgularda, erken tanı amacı ile akciğer grafisi ve balgam sitolojisi kullanarak taramalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda olguda akciğer kanseri tanısı konmasına karşın mortalite oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır (2). Tümör tanısının konulması ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. İlk seçilecek radyolojik yöntem akciğer grafisidir. Genel ilke olarak her akciğer filmi, eğer varsa, eski filmlerle karşılaştırılarak okunmalıdır (13).

2.1.6.1. Konvansiyonel akciğer grafisi: Akciğer kanseri tanısında, tarama ve evreleme amacıyla başvuru alan ilk radyolojik inceleme yöntemidir. Primer lezyonun boyutu, lokalizasyonu, eşlik eden lobar veya segmental ateletazi, plevral efüzyon, hilus veya mediastende lenf nodu tutulumuna ait patolojiler konvansiyonel göğüs radyografisi ile saptanabilir (29). Posterior-anterior (PA) akciğer grafisinde, 1 cm'den küçük lezyonlar saptanamadığı için, akciğer kanseri tanısında gecikmeye neden olabilmektedir.

2.1.6.2. Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografi, günümüzde toraks patolojilerinin tanısında yaygın olarak kullanılmakta ve konvansiyonel radyografiler ile ortaya çıkarılamayan lezyonlar saptanabilmektedir. Akciğer kanserinde tanı, evreleme, uygun tedavi şemasının seçimi ve takibinde BT önemli bir yer tutmaktadır. Prognoz ve uygun tedavi kombinasyonunun seçimi, primer tümör ve metastazlarının ayrıntılı biçimde ortaya konmasına bağlıdır. Akciğer kanseri BT kesitlerinde genellikle belirsiz kenarlı, heterojen iç yapıda ve yumuşak doku yoğunluğunda lezyonlar olarak gözlenir. BT ile lezyonun boyutları, kenar özellikleri, yoğunluğu ve kalsifikasyon olup olmadığı saptanarak benign/malign ayrımı yüksek doğrulukta yapılabilir. BT ile direkt grafilerde görülemeyen multipl pulmoner nodüller, %50-75 sensitiviteyle saptanabilir (30).

2.1.6.2. Manyetik rezonans görüntüleme: Radyolojik görüntülemede, kranial, boyun, bacak ve kas-iskelet sisteminde birçok yöntemle göre üstünlüğü ispatlanmış olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akciğer parankimi için iyi bir görüntüleme yöntemi değildir. Manyetik rezonans görüntüleme ile kas ve yağ dokusu ile tümör

dokusu arasındaki kontrast farkı daha iyi belirlenebildiği için, özellikle pancoast tümörleri, göğüs duvar invazyonu tutulumunun değerlendirilmesinde yararlanılabilir (26).

2.1.7. Akciğer kanserlerinin tanısında Nükleer Tıp yöntemleri:

Akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde radyografi, BT, MR gibi radyolojik yöntemlerin yanında, F-18 FDG, Galyum-67 (Ga-67), Talyum-201 (Tl-201), İndium-111 octreotide (In-111), Teknesyum-99m metoksi izobütiril izonitril (Tc-99m MIBI) gibi çeşitli Nükleer Tıp ajanları da kullanılmaktadır. F-18 FDG, Akciğer kanserlerinin görüntülenmesinde en yaygın olarak kullanılan Nükleer Tıp yöntemidir (31).

İşaretli bir amino asit olan metionin, bir lipid öncülü olan asetat ve bir nükleosid olan timidin PET ajanları olarak kullanılarak, tümör hücrelerinin çoğalma hızı ve tümörün tedavi yanıtı erken dönemde değerlendirilebilir (32).

2.1.7.1. Operasyon öncesi solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi :

FEV1, operasyon öncesi hastaların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametredir. Tc-99m-Makroagregat albümin (MAA) ile yapılan Akciğer perfüzyon sintigrafisi operasyon sonrası FEV1'i tahmin etmede yaygın kullanılan bir metod olmuştur.

2.1.7.2. Galyum-67: Ga-67'nin onkolojik bir tracer olduğu 1970'li yıllarda tanımlanmış ve tümör görüntülemesinde sık olarak kullanılmıştır. Teknesyum ajanları ile tümör görüntüleme ve PET'in yaygınlaşması Ga-67'nin akciğer kanserinde kullanımını sınırlamıştır. Ga-67 uzak metastazları taramada, hiler ve mediastinal yapıları değerlendirme de kullanılabilir (28).

2.1.7.3. Monoklonal antikorlar ve peptidler :

Çeşitli antikorlar ve peptidler radyonüklidlerle işaretlenerek sintigrafik görüntüleme ve hedefe yönlendirilmiş radyoterapi ajanları olarak kullanılmaktadır. Bu peptidlerden In-111-octreotide, In-111 lantreotide, Tc-99m depreotide, akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımının gerçekleştirilmesinde ve metastaz yönünden tüm vücudun değerlendirilmesinde kullanılır (32).

2.1.7.4. Tc-99m MIBI sintigrafisi: Tc-99m MIBI lipofilik katyonik bir ajandır, hücrel uptake'i ve retansiyonu, yüksek negatif transmembran potansiyeline bağlı

pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir. Bunun yanı sıra hücrel, mitokondrial içerik, kan akımı ve tümör hücresine ait çeşitli özellikler tutulumda etkilidir. Tc-99m MIBI kullanılarak gerçekleştirilen single photon emission computurize tomography (SPECT), akciğer nodüllerinin ve kitlelerinin benign/malign ayrımının gerçekleştirilmesinde, bir tümörün malignite derecesinin belirlenmesinde, tedavi sonrasında doku nekrozu, fibrozis ile rezidüel tümörün veya lokal rekürensın ayrımında, metastaz yönünden tüm vücudun taranmasında kullanılmaktadır (31).

2.1.7.5. Talyum-201 sintigrafisi : Tl-201'in akciğer kanserlerinde kullanımı ilk kez 1970'li yıllarda yayınlanmıştır. Tl-201'in akciğer kanserlerinin saptanmasındaki duyarlılığı %71-100 ve özgüllüğü %30-100 olarak bildirilmiştir. Akciğer kanserlerinde kullanım endikasyonları Tc-99m MIBI nin akciğer kanserlerindeki endikasyonları ile benzerdir (31).

2.1.7.6. Tc-99m Tetrofosmin sintigrafisi: Tc-99m tetrofosmin miyokard perfüzyonunun görüntülenmesinde Tl-201 ve Tc-99m MIBI'nin alternatifidir. Tc-99m tetrofosmin'in tiroid, meme, beyin ve akciğer kanserlerinin saptanmasında kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Ancak sonuçlar oldukça değişkendir (33).

2.1.8. Akciğer kanserlerinde diğer tanı yöntemleri:

2.1.8.1. Balgam sitolojisi: Akciğer kanserinde bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içerisinde dışarı atılır. Balgam hastadan en kolay elde edilebilen bir materyeldir. Balgam çıkaramayan hastalarda ise %15 serum fizyolojik ve %20 propilen glikol karışımı inhalasyonu ile yardımcı olunabilir.

2.1.8.2. Bronkoskopi: Endoskopik muayene akciğer kanseri tanısında en önemli yöntemdir. Bronkoskopi aracılığı ile tümörün lokalizasyonu, yaygınlığının belirlenmesi, evreleme ve insitu kanserlerin tespitinin yanısıra endobronşiyal tedavilerde yapılabilir.

2.1.8.3. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS): Bronkoskopun işlem kanalına sığabilecek boyutta geliştirilmiş ultrasonik problar yardımı ile damar ve kitle gibi peribronşiyal yapılar lineer array görüntüler şeklinde ekrana yansıtılabilir. Bu sayede lezyonun yeri net olarak saptanır, daha güvenli ve uygun örnekler alınabilir.

2.1.8.4. Elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB):

ENB özellikle periferik lezyonların tanısı için geliştirilmiştir. Periferik lezyonlarda tanı değeri lokalizasyon ve boyuttan büyük ölçüde bağımsızdır.

2.1.8.5. Trans torasik iğne aspirasyonu (TTİA): TTİA periferik lezyonların tanısında önemlidir. Akciğer parankiminde yer alan nodül, kitle lezyonlarının yanısıra konsolidasyon ve plevral lezyonlarda, hatta hiler ve mediastnal lenfadenopatilerin tanısında kullanılmaktadır.

2.1.8.6. Torasentez ve plevra biyopsisi

2.1.8.7. Biyolojik tümör belirteçleri: Tümör belirteçlerinin akciğer kanserinde tanı değerini araştırmak amacı ile karsino embriyonik antijen (CEA), Nöron spesifik enolaz (NSE), karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) v.b. ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak özgüllüğünün düşük, yalancı negatiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı ve tarama amaçlı kullanımları yaygın değildir (2,17,19).

2.1.9. Evreleme :

Akciğer kanserlerinde tedavi seçimi ve prognoz belirlemesi için hastalığın evresini bilmek gereklidir. Hastaların klinik özellikleri, biyokimyasal testleri ve radyografileri değerlendirilerek gerekli evreleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASCL), 1997 yılında tanımlanan uluslararası evreleme sisteminde birçok problem bulunduğundan dolayı yeni bir akciğer kanseri evreleme projesi gerçekleştirmiştir. Uluslararası Kansere Mücadele Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Birliği (AJCC) tarafından da kabul edilen akciğer kanseri evreleme sistemindeki tümör, lenf nodu , metastaz (TNM) ve evre gruplarının tanımı için Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü IASCL tarafından oluşturulan Uluslararası evreleme komitesi tarafından yeniden tanımlama yapılmıştır (11,17,34,35).

2.1.9.1. Tümör (T) evreleme :

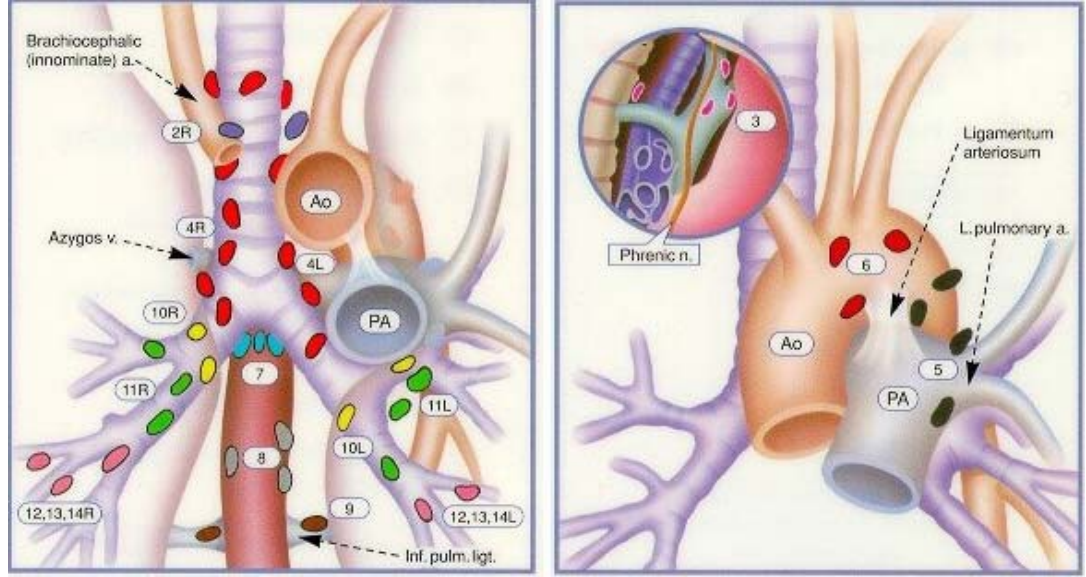
Tümör boyutu açısından yapılan incelemeler sonucunda tümör boyutunun kuvvetli bir prognostik faktör olduğu ve farklı boyutlardaki tümörlerin farklı prognozlara sahip olduğu görülmüştür. Değerlendirmeler sonucunda 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı bir prognoza sahip olduğu görülmüştür.

2.1.9.2. Lenf nodu (N) evreleme:

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde lenf bezi tutulumunun önemi çok büyüktür.

Lenf nodu evrelemesinde lenf nodu haritası kullanılır.

CF Mountain and CM Dresler'in (36) önerdiği haritalama çok sık kullanılan bir lenf nodu haritalamasıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Akciğer kanseri evrelemesinde lenf nodu haritası

Tablo 2. Akciğer kanseri evrelemesinde bölgesel lenf nodu isimleri

Superior mediastinal lenf nodları	Aortik lenf nodları	N1 lenf nodları
1 En üst mediastinal	5 Subaortik(A-P pencere)	10 Hiler
2 Üst paratrakeal	6 Para-aortik(çıkan aorta yada frenik)	11 İnterlober
3 Pre-vasküler ve retrotrakeal	Alt mediastinal lenf nodları	12 Lober
4 Alt paratrakeal	7Subkarinal	13 Segmental
	8 Paraözofagial	14
	9 Pulmoner ligamen	Subsegmental

2.1.9.3. Metastaz (M) evreleme

Plevral ya da perikardial malign sıvı ya da nodül M1a , karşı akciğerdeki nodüller M1a . Akciğer ya da plevra dışındaki uzak metastazlar M1b olarak değerlendirilir.

2.1.8.4. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK, biyolojik ve klinik davranışı ile KHDAK'den oldukça farklıdır. KHAK'de cerrahi şansının çok az olduğu ve tedavinin belirlenmesinde genellikle hastalığın bir hemitoraksa sınırlı olup olmamasının rol oynadığı bu kanser tipinde, “sınırlı” ve “yaygın” olarak ikili evreleme sistemi klinik uygulamada çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tümör bir hemitoraksa sınırlı, aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı “sınırlı hastalık” (TNM'ye göre Evre I, II, III) olarak değerlendirilirken, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör ise “yaygın hastalık” (TNM'ye göre Evre IV) olarak nitelendirilmiştir (2,17,35,37). TNM Evreleme aşağıdaki tablolar da gösterilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASCL)
Akciğer kanseri evreleme sistemi (2009) Tümör (T) sınıflandırması

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
T0	Primer tümöre ait bir bulgu yok.
T1	Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopiye lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük
T2	Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip • Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş • Visseral plevra invazyonu var • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni. T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
T3	Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni tümörle aynı lobta satellit nodül
T4	Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

Tablo 4. Lenf nodları (N) sınıflandırması

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N3	Kontrilateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrilateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Tablo 5. Uzak metastaz (M) sınıflandırması

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Kontrilateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 6. Akciğer kanserlerinde evreler ve TNM alt grupları

Gizli Karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1a, b N0 M0
Evre 1B	T2a N0 M0
Evre 2A	T1a, b N1 M0, T2a N1 M0, T2b N0 M0
Evre 2B	T2b N1 M0, T3 N0 M0
Evre 3A	T1a,b, T2a,b N2 M0, T3 N1, N2 M0 T4 N, N1 M0
Evre 3B	T4 N2 M0, Herhangi bir T N3 M0
Evre 4	Herhangi bir T Herhangi bir N M1a, b

2.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.2.1 Pozitron emisyon tomografisi tanımı:

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET'tede, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak radyoizotop maddenin kendisi (radyonüklid) hasta'ya uygun bir yoldan verilerek görüntüleme yapılmaktadır. PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği canlı vücudunun temel yapı taşları olan karbon (C), oksijen (O₂), azot (N₂), flor (F) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır.

Pozitron salıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretiminin yapıldığı aygıtta siklotron, görüntüleme yapılan aygıtta ise PET tarayıcısı (Scanner) adı verilmektedir. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında yapısal(anatomik) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (radyografiler, BT gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır (38).

Nükleer Tıp'ta radyoizotop üretimi için üç temel yöntem kullanılır. Radyoizotoplar fisyon sırasında ürünün ayrımıyla, reaktörde nötron ışınlanmasıyla, veya hedef materyalin yüklü parçacıklarla bombardımana tutulmasıyla elde edilirler. Düşük molekül ağırlıklı PET radyoizotopları yüklü parçacık bombardımanı ile elde edilirler. Günümüzde rutin klinik PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötik Flor-18 ile işaretli 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (F-18 FDG)'dir. Bir glukoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glukoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir. FDG sentez işlemi siklotron üreticileri tarafından üretilen cihazlarda otomatik olarak gerçekleştirilir. Ayrıca nispeten uzun yarı ömür nedeniyle birkaç saatlik mesafelere taşınabilmektedir. Bunların ötesinde bazı nörolojik, kardiyolojik ve özellikle de onkolojik endikasyonlarda glukoz metabolizmasını görüntülemenin getirdiği klinik kazanç FDG'nin kullanımını yaygınlaştıran en önemli faktördür. FDG'ye ek olarak rubidyum-82'de ticari olarak elde edilebilir. Rubidyum-82 potasyumun bir pozitron açığa çıkaran analogu olup 75 saniye gibi çok kısa yarı ömre sahiptir. Ancak steril bolus enjeksiyonu için stronsiyum-82/rubidyum-82 jeneratöründen elde edilebilir (39,40).

F-18 FDG dışındaki diğer PET ajanları sınırlı sayıda üretildikleri için kullanımı sınırlıdır. Bunlar;

- N-13 amonyum doku kanlanması,
- C-11 metionin protein metabolizması,
- F-18-fluoro-L-timidin tümör proliferasyonu,
- F-18-fluoromisonidazole tümör hipoksisi,
- F-18-fluoroestradiol östrojen reseptörü görüntüleme ajanları gibi ajanlardır.

İnsan kullanımına en uygun olan pozitron yayıcıların ortak özellikleri hepsinde yarı ömürlerinin kısa olmasıdır (2-110 dakika). PET görüntülemede en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı-ömürleri ve elde ediliş yöntemleri (Tablo 7) verilmiştir (38,41).

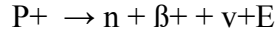
Tablo 7. En sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler

Radyonüklid	Yarı ömrü	Üretim
Karbon (C)-11	20,4 dk	Siklotron
Azot (N)-13	9,96 dk	Siklotron
Oksijen (O)-15	2,07 dk	Siklotron
Flor (F)-18	109,8 dk	Siklotron
Rubidyum-82	1,25 dk	Jeneratör
Ga-68	68,1 saat	Jeneratör

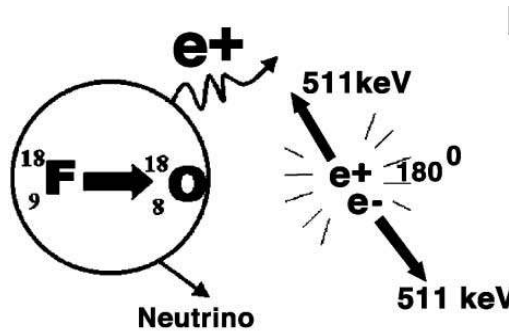
2.2.2. Temel fiziksel prensipler

Pozitron (β^+), negatron (β^-) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır. Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya

başlarlar. Pozitron bozunması ile bozunabilmek için, bir izotopun en az 1.022 milyon elektron volt (MeV) kadar fazla enerjiye sahip olması gerekir. Bundan daha az enerjiyle dönüşüme uğrayacak izotoplar pozitron bozunmasına giremez, ancak elektron yakalama ile bozunabilirler. Pozitron bozunması şu denklem ile ifade edilebilir.



Burada p^+ bir protonu, n bir nötronu, β^+ bir pozitronu, ν bir nötrinoyu E fazla enerjiyi gösterir (Şekil 2).



Şekil 2. Pozitron yayıcısı F-18'in bozunumu

Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile 180° açı yapan, 511 kilo elektron volt (keV) enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar. Bu olaya *anihilasyon* adı verilir. Pozitronun salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede kat ettiği mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi sayısallaştırma (kantifikasyon) hatalarına da neden olur (40,42,43).

2.2.3. PET görüntüleme prensipleri

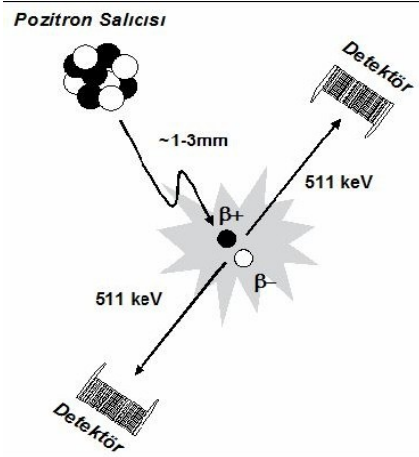
PET, pozitron yayıcılar adını verdiğimiz kendilerine has özel fiziksel nitelikleri olan radyonüklidlerin algılanmasına yönelik bir Nükleer Tıp görüntüleme metodudur. Son derece biyojenik elementler olan pozitron yayıcı radyonüklidlerle organik moleküllerin büyük bir kısmı nispeten kolayca işaretlenebilmekte ve böylece *invivo* olarak izlenmesi hedeflenen biyokimyasal reaksiyona yönelik etkin radyokimyasal

bileşikler(radyofarmasötik) elde edilebilmektedir. PET’te kullanıma en uygun olan pozitron yayıcıların önemli bir ortak özelliği ve dezavantajı kısa yarı ömürlü olmalarıdır. İzotop üretimi, radyofarmasötik sentezi ve 2 saatten daha az yarı ömrü olan ürünün bölgesel dağıtımı ciddi bir teknoloji gerektirmektedir. Bu nedenle çoğunlukla nakledilmeleri mümkün olmayıp, yerinde üretim sistemi ve işaretleme ortamı gereksinimi söz konusudur. Bu da PET görüntüleme ünitesi için gerekli yatırım ve işletme maliyetini ciddi boyutlarda arttıran bir unsurdur. Sadece F-18 izotopu ve bununla işaretli radyofarmasötikler, nispeten uzun yarı ömürleri (yaklaşık iki saat) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinden birkaç saatlik mesafedeki çevre PET görüntüleme merkezlerine dağıtılabilmektedir. Günümüzde rutin klinik PET görüntülemede en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 FDG’dir. Bir glukoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glukoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir (39,40).

2.2.4. PET tarayıcı

Hastaya genellikle i.v enjeksiyon ile verilen radyofarmasötiğin, vücut içindeki dağılımı PET tarayıcı veya kamera adı verilen sistemlerle belirlenir. PET tarayıcı şekil itibarıyla bilgisayarlı tomografi (BT) cihazına benzemekte olup, yatar pozisyonda hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir gantri ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve işlemlendiği bir bilgisayar kısmından oluşur. Modern PET tarayıcılarda gantrinin aksiyel mesafedeki görüş alanı 15-16 cm’dir ve bu bir yatak pozisyonu olarak isimlendirilir.

PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayabilen sintilasyon kristalleri ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur (Şekil 3). Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, foton çoğaltıcı tüpler (FMT) vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden yeniden düzeltme işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (44).



Şekil 3. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması

Farklı kimyasal yapılarıdaki, Talyum ile aktiflenmiş Sodyum İyodür (NaI(Tl)), Bizmut Germinat (BGO), Lutesyum Oksitortosilikat (LSO) gibi sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir ışıltı oluşturmalarıdır. Bu ışıltı sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan FMT'ler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturmaları arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna (çözünürlüğüne) olumlu yönde katkıda bulunur (43,44).

Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bu üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Detektörleri dizilimleri bakımından dedicated diye adlandırılan “tam halka” şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran partial ring “kısmi halka” tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir.

Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum-68 veya Sezyum-137 çubukları ile transmisyon

görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT'den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (40,45).

Tüm Nükleer Tıp sistemlerinde hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanması ile emisyon görüntüleme yapılmaktadır. PET/BT görüntülemeye buna ilave olarak, görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerini belirleyen *transmisyon görüntüleme* de yapılmaktadır. Daha sonra transmisyon görüntülemedeki bilgiler, *emisyon* görüntüleme esnasında fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu işleme *attenüasyon düzeltme* adı verilir. Attenüasyon düzeltme ile PET görüntülemeye, birim dokudaki radyoaktivite konsantrasyonunun hesap edilmesi mümkün olmaktadır (46,47).

2.2.5. Onkolojide PET çalışmaları

Malign hücrelerdeki artmış aerobik glikolizis Otto Warburg tarafından yaklaşık 70 yıl önce tanımlanmıştır. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizis'teki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkoloji'de F-18 ile işaretli FDG'un PET çalışmalarında kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Birçok kanser yüksek bir glukoz metabolizmasına sahiptir. Açlık halinde birçok doku enerji sağlamak için serbest yağ asitlerini kullanır. Beyin substrat olarak daima glukozu kullanır. Genel olarak malign hücreler serbest yağ asitlerini değil glukoz kullanımını tercih ederler. Malign hücreler hipoksik ise anaerob yolu tercih ederler. Anaerob metabolizma ise daha çok glukoz kullanımına neden olur. Bazende hipoksik olmadıkları halde anaerob metabolizmayı tercih ederler. Bu yüzden malign hücrelerde glukoz yüksek oranda kullanılır (38,40). Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri

sürülmüştür (39). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle glut-1 ve glut-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı, buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (40,48,49).

FDG vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-P'a dönüştürülür. Fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücrel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (50). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki FDG konsantrasyonu yüksek düzeyine ulaştığında, F-18 FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu duruma normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır (51,52).

2.2.5.1. PET'in kullanım endikasyonları;

En sık kullanım endikasyonu olan onkoloji olgularında endikasyonlar çok geniş ve olguya göre değişebilir. Tanı amaçlı PET/BT çekimi diğer yöntemlerle tespit edilen şüpheli malign nodül ve/veya kitlelerin metabolik durumunu belirlemek amacıyla kullanılır. Kitlenin metabolik aktivitesi yanı sıra eşlik eden lenfadenopati veya uzak organ metastazlarında saptanabilir. PET/BT aynı zamanda heterojen ve büyük kitlelerde ya da yeri belirlenemeyen tümörlerde biyopsi yerinin belirlenmesi için kullanılabilir.

Evreleme, kanser tanısı almış hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlenmesini ifade eder. PET/BT ile kanserin vücuttaki dağılımını göstermek için genellikle hastada kemoterapi (KT) veya radyoterapi (RT) tedavilerinden önce çalışma yapılması gerekir. Evreleme amaçlı PET/BT endikasyonu olan ve radyoterapi uygulanması düşünülen tüm tümörlerde aynı zamanda radyoterapi planlamak içinde PET/BT uygulanabilir.

Yeniden evreleme, kanserin ilk tedaviden sonraki takip aşamasında herhangi bir nüks (rekürrens) saptanması veya rekürrens lehine bulgular olması durumunda başka metastazların olup olmadığını araştırmayı ya da hastalığın yaygınlığını göstermek amacıyla yapılır. PET/BT ile yeniden evreleme yapmak için ya diğer görüntüleme yöntemleri ile nüks kitle gösterilmesi, ya da tümör belirteçlerinde nüks hastalık düşündürecek derecede yükselme tespit edilmesi yanı sıra nüks potansiyeli yüksek olan malign melanom ve Non-Hodgkin lenfoma gibi tümörlerde nüks /metastaz takibinde PET/BT çalışması yapılabilir.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesi, KT veya RT'nin tamamlanmasından sonra tümörün verdiği cevabı araştırmaya yönelik bir ifadedir. Bu amaçla PET/BT çalışmasının kemoterapi tamamlandıktan sonra en erken iki hafta, radyoterapi tamamlandıktan sonra ise en erken üç ay sonra yapılması gerekir.

Kemoterapötik ilaçlara duyarlılığın belirlenmesi, sadece KT ile tedavi edilen ve alternatif KT protokolleri uygulanabilecek kanserlerde, tümörün uygulanan KT protokolüne erken dönemde verdiği cevabı araştırmaya yönelik bir uygulamadır. Bu amaçla PET uygulanabilmesi için tedaviye başlanmadan önce PET ile evreleme çalışmasının da yapılmış olması gereklidir.

Tedavi edilemeyen yüksek ateş olgularında odağın yerinin belirlenmesi, vaskülit sendromlarında tutulan damarın yerinin ve aktivasyon kriterinin belirlenmesi, aterosklerotik plakların yerinin ve varlığının tespiti, paraneoplastik sendromlar da kullanılabilir (53).

PET'in kullanıldığı başlıca onkolojik hastalıklar

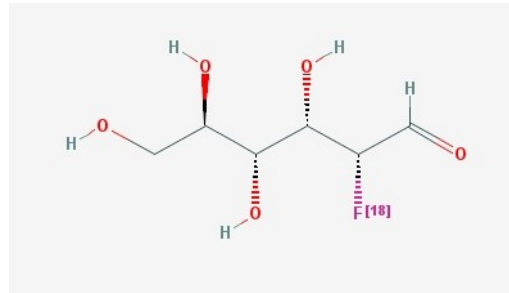
- Akciğer kanseri
- Lenfoma
- Meme kanseri
- Troid kanseri
- Baş-boyun kanserleri
- Ösefagus kanseri
- Kolorektal kanser
- Santral sinir sistemi kanserleri
- Malign melanoma
- Over-serviks kanserleri

-Kas-iskelet sistemi kanserleri

FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp; sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır. FDG uptake'i plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek glisemi düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir. FDG uptake'inin glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardiyal aktivitenin en az olması ve mediastinal metastazların yüksek oranda tesbit edilebilmesi için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 miliküri(mCi) FDG'nin IV enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi ortalama 45-60 dakikadır (38,54).

2.2.6. FDG biyodağılımı

Bir D-glukoz analogu olan florodeoksiglukoz'un (FDG) molekül ağırlığı (MA): 181.14 g/mol formülü ise $C_6H_{11}FO_5$ olup kimyasal yapısı (55) (Şekil 4).



Şekil 4. Florodeoksiglukoz'un (FDG) kimyasal yapısı

Normalde gri korteks çok glukoz kullandığı için beyin yoğun FDG tutar. Miyokard dokusundaki tutulum oldukça değişkendir. Plasmada yüksek insülin veya düşük yağ asitleri seviyeleri myokardiyal uptake'i artırır. İskelet kasları aktivasyon durumunda yoğun FDG tutarlar. Egzersiz ve sonrası kaslar enerji kaynağı olarak glukozu kullanırlar. Dinlenmede kaslar daha çok yağ asitlerini kullanırlar. Bu nedenle hastalara çekimden en az bir gün önce ağır egzersizden kaçınmaları söylenir. Karaciğer ve dalakta düşük yoğunlukta ve diffüz tutulum görülür. Kemik iliği

tutulumu ise ancak fark edilebilecek düzeydedir. Kemoterapi sonrası veya stimule edici faktör alan hastalarda kemik iliği tutulumu daha fazla olur. Tiroid, testis ve bağırsaklar kişiden kişiye değişken tutulum gösterebilmektedir. Baş-boyun bölgesinde dil kökü, tonsillalar, sublingual bezler ve lenfoid doku kısmen yoğun gözüktür. Yine larenks kasları özellikle tutulum fazında konuşan hastalarda simetrik olarak belirgin olabilir (40,48).

2.2.7. FDG-PET uygulama prosedürü

PET, FDG biyodağılımının endojen glukoz ve insülin düzeylerinden etkilenmesini azaltmak için, hasta aç iken (asgari 4, azami 12 saat) yapılır. Asgari endojen glukoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimal olmaktadır. Venöz yoldan 185-555 MBq (5-15 mCi) arasında FDG verildikten sonra, vücut içerisindeki dağılımının tamamlanması ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için hasta bir saat sakin ve rahat bir ortamda bekletilir. Bu süre içinde vokal kaslar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hasta konuşmaması, yememesi ve içmemesi konusunda uyarılır. Bekleme süresinin sonunda hasta PET tarayıcıya yatırılarak istenen vücut bölümleri görüntülenir. Endikasyona göre beyin ve kalp gibi farklı organ sistemlerine yönelik kısıtlı taramalar yapılabileceği gibi, onkolojik endikasyonlarda bütün vücuda veya vücudun büyük bölümüne yönelik taramalar yapılır. Onkolojik uygulamalarda sıklıkla kafa tabanından üst uyluk kısmına kadar yapılan taramalar yeterli olmaktadır. Daha geniş taramalar teknik olarak mümkün olsa da, süre uzadığı için hastanın toleransını azaltmaktadır. PET tarayıcının inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyaller özel bilgisayar sistemleri ve yazılımları aracılığıyla rekonstrüksiyon (düzeltme) teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde yaklaşık 0.5 cm kalınlıkta kesitleri elde edilir (39).

2.2.8. Sayısallaştırma (Kantifikasyon)

PET'in en önemli özelliklerinden birisi sonuçların sayısallaştırılabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal (semikantitatif) bir değer kullanılır. Birçok değişik şekilde adlandırılmasına karşın kullanılan en yaygın kullanılan terim standardize edilmiş uptake oranı (SUR) ya da bilinen diğer bir adı ile standardize edilmiş uptake değeri (SUV)'dir. Bir lezyonun artmış F-18 FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirme de kullanılan kantitatif bir kriterdir. SUV'un belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki F-18 FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total F-18 FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir.

$$SUV = \frac{\text{ROI'deki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

Eğer F-18 FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir ise SUV olarak "1" elde edilecektir. SUV'un 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış uptake fonksiyonunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (38,56).

2.3. Akciğer kanserlerinde FDG-PET endikasyonları

Genelde akciğer kanseri iyi FDG tutar. Çevre akciğer dokusunda daha düşük tutulum vardır. Skuamöz hücreli ve büyük hücreli karsinomlar en fazla FDG tutan tiplerdir. Adenokarsinomlar, özellikle iyi diferansiye iseler daha az FDG tutarlar. Bronşiyoloalveoler hücreli karsinomlar (BAK) ve karsinoidler düşük glukoz afinitesi gösteren ve FDG PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. Nekrotik lezyonlar nekroz bölgesinde az FDG aktivitesi gösterir ve bu yanlış çalışmaya sebep olabilir. Akciğer kanserlerinde artmış glukoz afinitesinden primer akciğerdeki hücrelerin membralarındaki taşıyıcı proteinlerden Glut-1 artışının sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Glut-1 pozitifliği ile prognoz arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yine FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün çoğalma aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif, prognozu arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir (38,39).

Akciğer kanserlerinde FDG-PET endikasyonları;

- 2.3.1. Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi
- 2.3.2. KHDAA kanserlerinde evreleme,
- 2.3.3. KHDAA kanserlerinde nüks belirleme ve yeniden evreleme,
- 2.3.4. Akciğer kanserlerinde tedaviye yanıtın belirlenmesi,
- 2.3.5. Akciğer kanserlerinde radyoterapi planlama,
- 2.3.6. Akciğer kanserlerinde prognoz tahmini,
- 2.3.7. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde evreleme.

2.3.1. Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi

F-18 FDG PET incelemesinde malign kitlelerde radyoaktif maddenin belirgin artmış tutulumu izlenirken, benign lezyonlarda genellikle aktivite tutulumu izlenmez. SUVmax'ın 2.5 ve üzerinde olması akciğer ve mediasten lezyonlarında malignite olasılığını artırır. PET görüntülemeye yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar olabilir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmozis, Wegener hastalığı gibi granulomatöz lezyonlarda, ayrıca bakteriyel pnömoni, piyojenik abse, aspergillozis gibi benign patolojilerde artmış F-18 FDG tutulumu görülebilir. Diğer yandan, bronşiyoloalveoler karsinom (BAK), bronşial karsinoid gibi yavaş ilerleyen kanserlerde tutulum olmayabilir veya hafif düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Hiperglisemide ve 8mm'den küçük boyutta nodüllerde yalancı negatif sonuç verebilir. Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde PET incelemesinin duyarlılığı ortalama %95, özgüllüğü ise %80 dolaylarındadır (6,38). Soliter pulmoner nodüllerde malign-benign ayırımındaki diğer bir yaklaşım ise çift zamanlı PET uygulanmasıdır. Bu uygulamada FDG enjeksiyonundan bir saat sonra yapılan standart PET görüntülemeye ilave olarak 2-3 saat sonra ikinci bir geç PET görüntüleme yapılması önerilmektedir. Nitekim sınırlı sayıdaki araştırmalarda malign nodüllerin geç dönemde metabolik aktivitelerinin arttığı, benign nodüllerde ise geç görüntülemeye FDG tutulum yoğunluğunun azaldığı veya aynı kaldığı gösterilmiştir (58).

Akciğerlerindeki nodülü FDG tutmayan hastaların radyolojik izlem altında tutulmak şartıyla biyopsi ve/veya torakotomi yapılmadan bir süre takip edilmesi genel olarak kabul edilen bir görüşür (57)

2.3.2. KHDAK kanserlerinde evreleme

Akciğer kanserinden şüphelenilen ya da tanı konmuş hastalarda uzak metastaz varlığının bilinmesi (ekstratorasik veya M evreleme) ve mediastinal lenfatik yayılım (intratorasik veya N evreleme) araştırılması, izlenecek tedavi stratejisinin seçilmesi ve prognoz tahmini açısından çok önemlidir. Beklenen yaşam süresi düşük olan metastazlı hastalarda gereksiz invaziv girişimlerden kaçınmak ve diğer tedavi seçeneklerini uygulamak kabul edilen bir görüştür. KHDAK’de teşhis anında hastaların %65-80’inin nonrezektabl olduğu tahmin edilmektedir (43). İleri derecede invaze tümör (T4) ve/veya kontrolateral mediastinal lenf tutulumu (N3) ve/veya toraks dışı metastaz varlığı (M1) nonrezektabl olduğu konusunda fikir birliğine varılmış kriterlerdir. Klinik semptom ve bulgular sinsi ve yanıltıcı olabileceği için evrelemede görüntüleme yöntemleri primer rol oynar. Belirli bir klinik durumda veya şüphede hangi görüntüleme yönteminin seçileceği konusunda belli fikir birliği oluşmuştur. Örneğin; periferik ekstremitte ağrısında basit röntgen yeterli olabilecek iken, beyin evrelemede kranial MR standart yaklaşımdır. Görüntülemelerde çok sayıda metastaz tespit edilmesi durumunda histolojik doğrulamaya gerek yoktur. Soliter metastazlarda ise yanlış pozitiflik oranı %10-15 olacağı için histolojik doğrulama gerekir (39,57) .

2.3.3. KHDAK’de nükslerin belirlenmesi ve yeniden evreleme

Tedavi amacıyla yapılan gerek operasyon gerekse radyoterapi sonrası ilgili organın anatomik bütünlüğünün bozulması, skar veya nekroz gelişmesi nedeniyle bu bölgede oluşan nükslerin tanısında BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri zorlanmaktadır. FDG-PET burada da çok etkin bir rehber görevi yapabilmektedir. Nitekim, tedavi sonrası nükslerin belirlenmesinde F-18-FDG PET’in doğruluğu konvansiyonel yöntemlerden (doğruluk %78-98, duyarlılık %97-100, özgüllük %63-100) üstün bulunmuştur (57).

2.3.4. Akciğer kanserlerinde tedaviye yanıtın belirlenmesi

F-18-FDG PET radyoterapi veya kemoterapi tamamlandıktan sonra geride kalan canlı tümör dokusunu doğru olarak gösterebilmektedir. Öte yandan tedaviye yanıt vermeyen olguların erken dönemde saptanması alternatif tedavilere geçilebilmesi

açısından önemli bir avantajdır. Tedaviden sonra primer veya metastatik odakta FDG tutulumunun devam etmesi reziduel canlı tümör dokusunun göstergesidir. Tedavi sonrası FDG tutulumunun azalması parsiyel yanıtın, normale dönmesi ise tam yanıtın ve iyi bir prognozun göstergesidir. Tedavi etkinliğinin, tedavi başlangıcından kısa süre sonra yapılacak FDG PET ile gösterilebilmesi yönünde çalışmalar mevcuttur (38).

2.3.5. Akciğer kanserlerinde radyoterapi planlama

Radyoterapi planlaması rutin olarak BT kullanılarak yapılmaktadır. Metabolik ve anatomik görüntüleri birleştiren PET/BT ile yapılan tedavi planlamalarının tedavi planlanan hedef tümör volümü yaklaşık %30 değişmektedir (59). Eğer radyoterapi uygunsa terapinin küratif veya palyatif maksatla verilip verilmeyeceğini belirler, terapi portlarının belirlenmesinde de faydalıdır. Normal dokuyu korumaya, eğer tümörden etkilenen başka organ var ise onun tedaviye eklenmesine yardımcı olur (40,60).

2.3.6. Akciğer kanserlerinde prognoz tahmini

Akciğer kanserlerinde F-18 FDG'in tutulumu tümör metabolik aktivitesi ile paralellik gösterir. Yüksek grade kanserlerde daha fazla tutulur. Aktivite tutulum yoğunluğu SUV olarak kantifiye edilir. SUV klasik evreleme kriterlerinden bağımsız olarak prognoz hakkında bilgi verir. SUV'u yüksek olan tümörler de yaşam süresi daha kısadır. Tedavi sonrası değerlendirmede F-18 FDG tutulumu tamamen kaybolan tümörlerin prognozu oldukça iyidir (60). Ahuja ve arkadaşları (61) yaptıkları bir retrospektif çalışmada SUV'u 10'un üzerinde olan hastalarda ortalama yaşam süresinin SUV'u 10'un altında olan hastalardan daha kısa olduğunu gördüler. Bu çalışma SUV'un lezyon büyüklüğü ve klinik evreleme ile karşılaştırıldığında bağımsız prognostik bilgi sağladığını gösterdi. Başka bir çalışmada performans durumu, evre ve SUV'un 7'den büyük olmasının prognostik faktörler olduğu gösterildi. SUV değeri yüksek olan tümörlerde yaşam daha kısadır. Tedavi sonrası değerlendirmede F-18 FDG tutulumu tamamen kaybolan tümörlerin prognozu oldukça iyidir (40).

2.3.7. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde FDG-PET

Tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturan KHAK, daha agresif biyolojik davranışı ve klinik seyri ile KHDAK'lerinden farklılaşır. Evrelemede TNM sınıflaması geçerli olsa da, daha çok sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olarak ikili sınıflama kullanılmaktadır. Burada sınırlı hastalık bir hemitoraksa (mediastinal, karşı hiler ve aynı taraf supraklaviküler lenf nodları dahil) sınırlı kalışı ifade ederken, bunun dışındaki tutulumlar yaygın hastalığı tanımlar. Hastaların %60-80'inde ilk teşhis anında yaygın hastalık bulunur. Yaygın hastalıkta en sık iskelet sistemi, karaciğer, plevra, retroperitoneal bölge, yumuşak doku, kemik iliği, beyin ve karşı akciğer tutulumları görülür. FDG-PET metastazların tesbitinde oldukça başarılıdır (39,62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların seçimi

Bu çalışma için olgular Temmuz 2009–Temmuz 2011 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve primer tümör araştırılması veya akciğerinde şüpheli lezyon tesbit edilip Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde PET/BT çekimi yapılan hastalardan retrospektif olarak seçildi. Akciğer kanseri ön tanısı veya primer tümör araştırılması ile PET/BT çalışması yapılmış 250 hasta içerisinde, histopatolojik olarak KHAK veya KHDAK tanısı almış olan 90 hasta seçildi. Histopatolojik olarak benign lezyonlar, enfeksiyon veya enflamasyonlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca 2 Nöroendokrin karsinom, 1 Pleomorfik karsinom, 1 Mezenkimal tümör, 1 Büyük B hücre lenfomalı hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya seçilen 90 hastanın 17'si KHAK, 73'ü KHDAK idi. KHDAK'nin 27'si adenokarsinom, 29'u skuamöz hücreli akciğer karsinomu, 17'si sınıflandırılmayan KHDAK olarak rapor edilmiştir.

Çalışma için, PET/BT çekimi yapılmış ve Nükleer Tıp uzmanı tarafından önce vizüel olarak değerlendirilip sonra kantifikasyon yapılarak raporlanmış olan hastalarının raporları ve o hastaya ait arşivlenmiş, CD'de kayıtlı görüntüleri kullanıldı. Görüntüleri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından önce vizüel olarak değerlendirildi. Daha sonra sayısal veriler olarak primer tümör boyutu (cm) ve SUVmax'ları alındı. Tümör boyutları ölçülen değerler olarak ve gruplandırılmış (I: 0-3 cm, II: 3-5 cm III: 5-7 cm IV: > 7 cm) olarak kayıt edildi .

Lenf nodları da değerlendirilip, tümörün metastaz yapmış olduğu düşünülen lenf nodları KHDAK'li hastalarda Tümör, Nodül, Metastaz (TNM) sistemine göre nodüler ve klinik evreleme yapmak için kaydedildi. Uzak organ metastazı olan hastalarda kayıt edildi.

73 KHDAK'li hastada önce akciğer kanseri TNM sistemine göre lenf nodları (NO, N1, N2, N3) olarak, evrelerde (I, II, III, IV) olmak üzere PET/BT'deki verilere göre evreleme yapıp kayıt edildi.

3.2. Araştırılan Konular

- 1- KHAK ile KHDAK'li olguların SUVmax ortalamalarının farklı olup olmadığı, (Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom birlikte, sınıflandırılmayan KHDAK ise ayrı olarak KHAK ile karşılaştırıldı).
- 2- Subtipler arasında (küçük hücreli karsinom , adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan KHDAK) SUVmax ortalamalarının farklı olup olmadığı,
- 3- Akciğer kanserlerinde SUVmax ile tümör boyutu arasındaki ilişki,
- 4- KHDAK'lerinin SUVmax'ları ile nodüler evreleme arasındaki ilişki,
- 5- KHDAK'lerinin SUVmax'ları ile klinik evreleme arasındaki ilişki araştırıldı.

3.3. PET-BT Çekim ve protokolü

PET-BT görüntülemesi Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp bölümünde bulunan PET-BT cihazı (Siemens Biograph 6 knoxville, TN) ile yapıldı.

PET/BT çalışması için hasta hazırlığı

- Hastanın hikayesinde tetkik endikasyonu sorgulandı.
- Randevu sırasında hastaya yapılacak işlem konusunda önce bir hekim veya teknisyen tarafından bilgi verilip, dikkat etmesi gereken konuları içeren yazılı metin verildi.
- Protez, metal, silikon gibi atenüasyona neden olabilecek maddelerin bulunup bulunmadığı sorgulandı.

Çekim öncesi en az 4 saat aç olan ve yeterli sıvı almış olan hastalardan randevularına gelen hastalara F-18 FDG enjeksiyonundan önce glukometre (Medisense Optimum, USA) ile parmağın kan şekeri ölçümü yapıldı. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dl'nin altında olan hastalara radyofarmasötik infüzyonu vermek için hastanın koluna intravenöz kateter yerleştirildi. 370-555 MBq (10-15 mCi) F-18 FDG intravenöz yolla enjekte edildi. F-18 FDG enjeksiyondan sonra optimal tümör tutulumunun oluşması için hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi ve konuşmaması önerilerek 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresinin sonunda, hastadan mesanesini boşaltması istendi ve daha sonra, hasta supin pozisyonunda PET-BT tarayıcının yatağına yatırıldı.

Tarama öncesi atenüasyon düzeltmesi BT (100 mAs,130 kV) ile 15 saniyelik transmisyon görüntüleri alındı. Ardından, verteksten uyluk 1/3 üst kısmına kadar olan vücut kısımları kontrast madde verilmeden düşük doz BT ve takiben PET ile F-18 FDG tüm vücut görüntüleri alındı. 7-8 yatak pozisyonunda yapılan incelemeler, yaklaşık 25 dk'da tamamlandı. PET çekimlerinde radyofarmasötik olarak kurşun zırh içerisinde 20 ml'lik cam flakonda steril enjeksiyonluk su içerisinde siklotron üretimi F-18 floro-2-deoksi-D-glukoz kullanıldı. Çalışmamız retrospektif olduğu için çekimlerin enjeksiyon sonrası aynı zaman aralığında yapılamaması, glukoz seviyesi ile SUVmax düzeltilmesi yapılamaması, çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

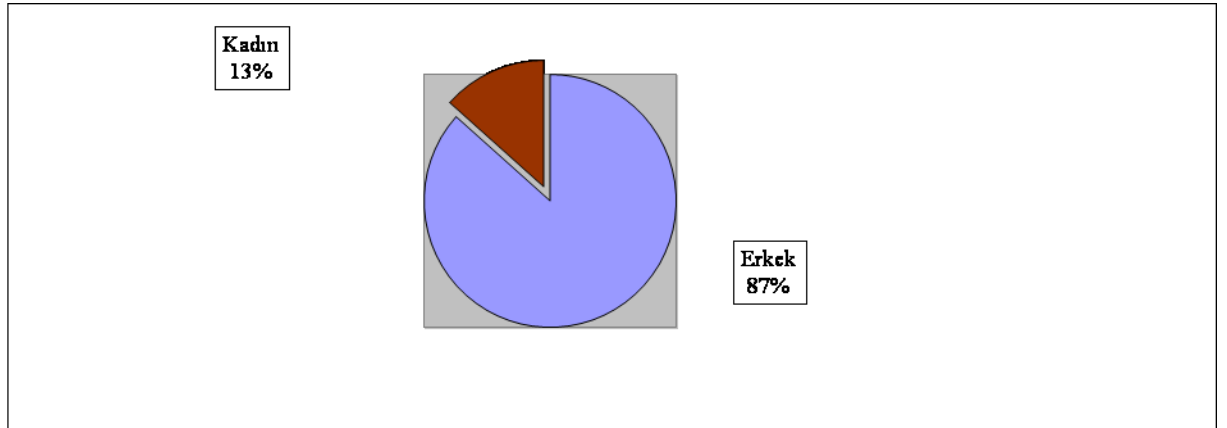
3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için t- test kullanıldı. Univariate analizler, kategorik değişkenler için ki-kare testi, Varyans analizleri için Oneway analiz testi kullanıldı. Bağımlı değişkenler için Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Ortalama değerler Mean±Standart Deviation (SD) olarak hesaplandı. Çalışmadaki iki aralıklı ölçüm değişkeni arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması durumunda zayıf, 0,50-0,60 arasında olması durumunda orta, 0,70-0,89 arasında olması durumunda kuvvetli ve 0,90-1 arasında olması durumunda ise çok kuvvetli şeklinde yorumlanmaktadır.

4. BULGULAR

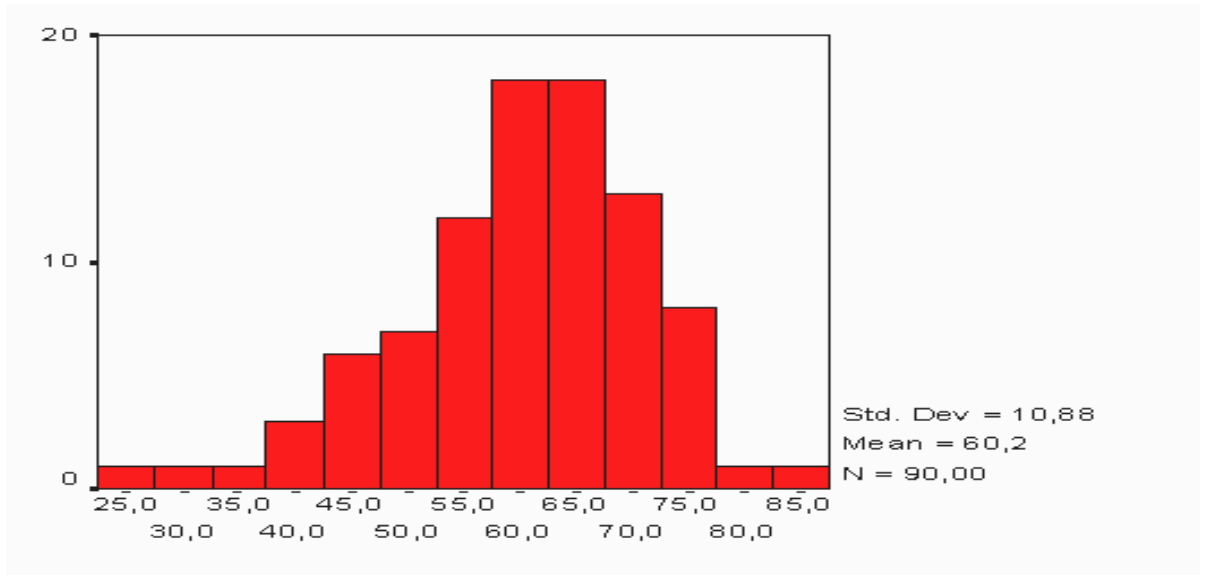
4.1. Araştırılan Konularda Elde Edilen Veriler

4.1.1. Yaş ve cinsiyet: Çalışmaya 12'si kadın (%13), 78'i erkek (%87), olmak üzere toplam 90 akciğer kanseri tanısı almış hasta dahil edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların cinsiyet dağılımının oranı

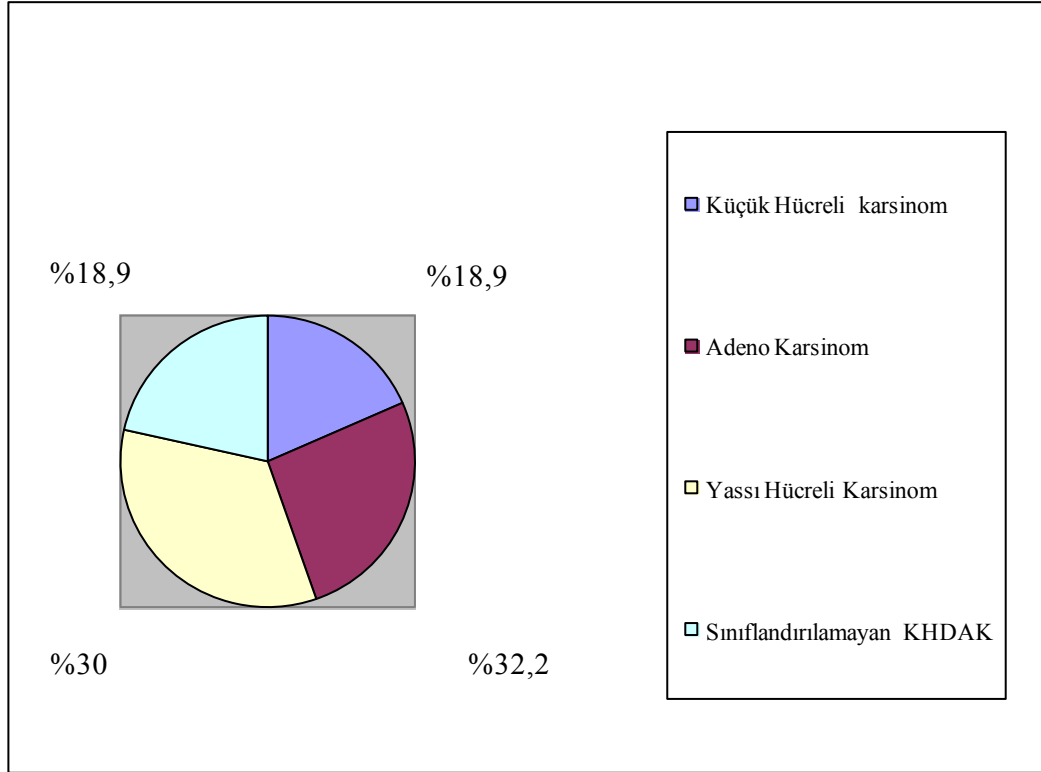
Hastaların yaşları 27 ile 83 arası olup, ortalama yaş $60,16 \pm 10,88$ yıl olarak bulundu. Hastaların yaşlarının dağılım ortalaması (Şekil 6) gösterilmiştir.



yaş

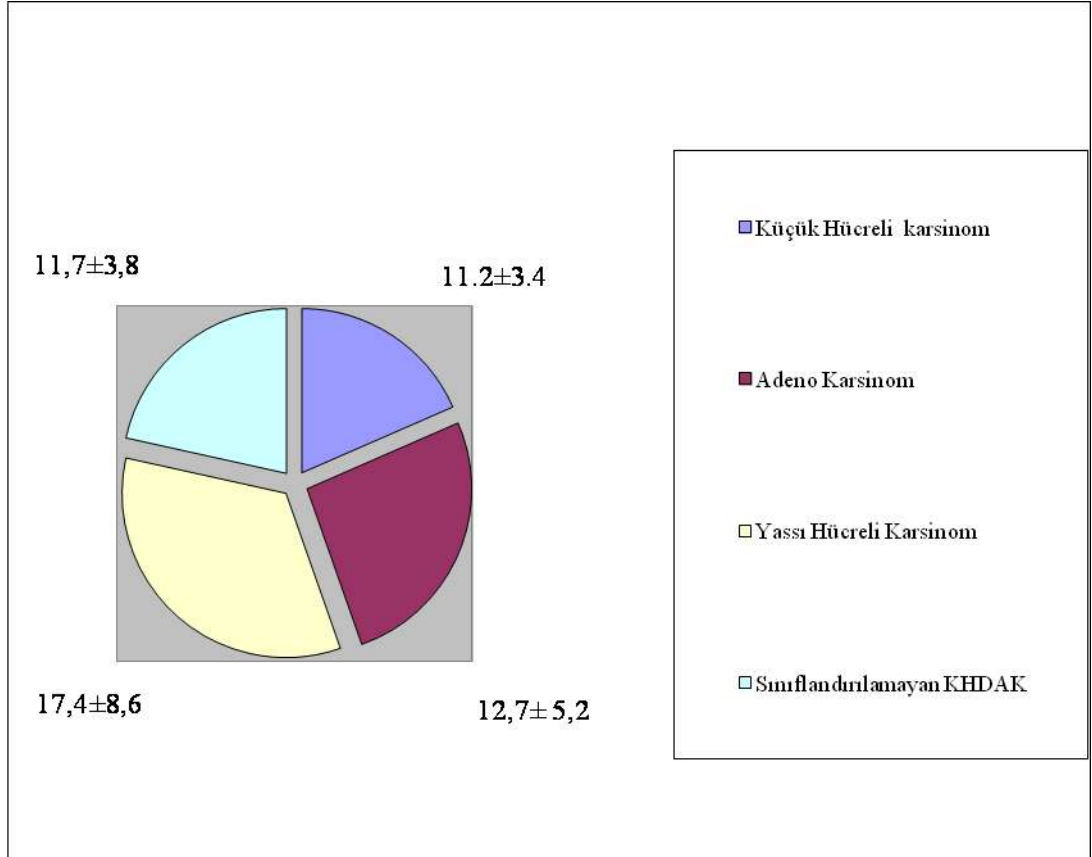
Şekil 6. Hastaların yaşlarının dağılımı

4.1.2. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin dağılımı: Histopatolojik olarak sınıflandırıldığında; %18,9'u (n=17) küçük hücreli akciğer karsinomu, %30'u (n=27) adenokarsinom, %32,2'si (n=29) skuamöz hücreli akciğer karsinomu, %18,9'u (n=17) sınıflandırılmayan küçük hücre dışı akciğer karsinomu olarak rapor edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların histopatolojik tiplerinin dağılımı

4.1.3. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin SUVmax ortalamaları; SUVmax ortalamaları; küçük hücreli akciğer karsinomda ($11,28 \pm 3,44$), adenokarsinomda ($12,73 \pm 5,26$), skuamöz hücreli akciğer karsinomda ($17,48 \pm 8,60$), sınıflandırılmayan KHDAK'de ($11,75 \pm 3,85$) olarak hesaplandı. Hastalarda SUVmax en düşük 2,70 en yüksek 44 olarak bulundu (Şekil 8).



Şekil 8. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin SUVmax ortalamaları

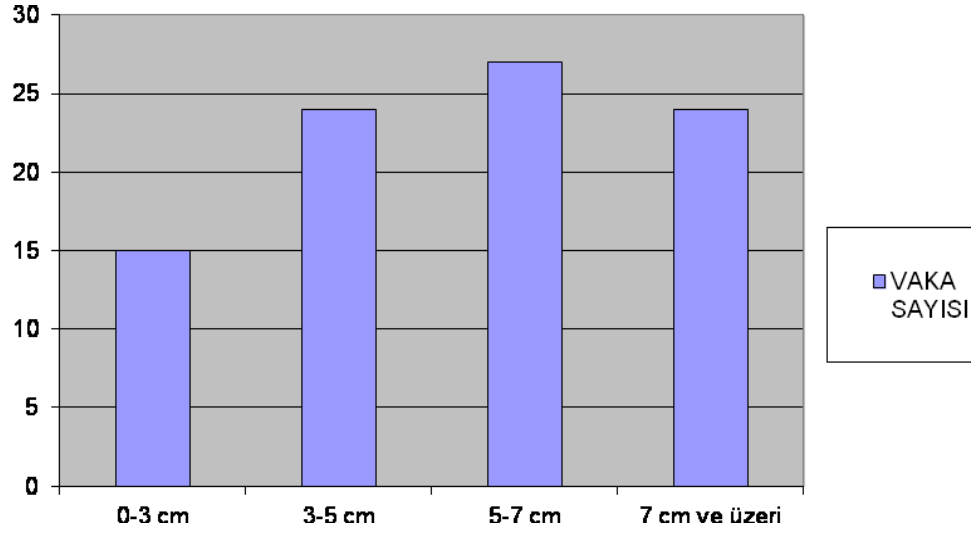
4.1.4. Tümör boyutlarının dağılımı: Hastaların 4 kategoriye ayrılmış (I: 0-3 cm, II: 3-5 cm, III: 5-7 cm, IV: > 7 cm) tümör boyutları oranı (Şekil 9).

0-3 cm %16,7 (n= 15), SUVmax ortalamaları (8,28±3,02).

3-5 cm % 26,7 (n=24), SUVmax ortalamaları (14,86±7,41).

5-7cm %30,0 (n=27), SUVmax ortalamaları (13,92±5,76).

> 7 cm % 26,7 (n=24), SUVmax ortalamaları (16,06±6,47) olarak tesbit edildi.



Şekil 9. Tümör boyutlarını dağılımı

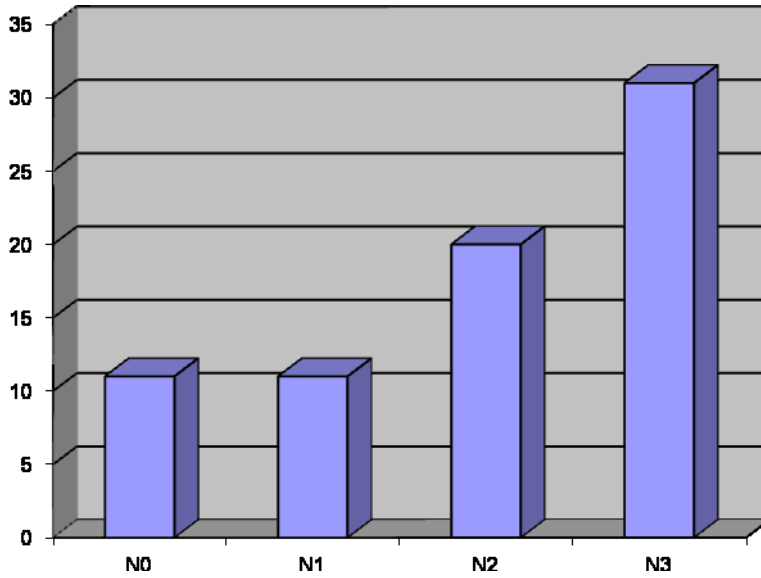
4.1.5. KHDAK'lerinde N (nodüler) evre dağılımı:

NO: %15,1 (n=12), SUVmax ortalamaları (10,16±3,71).

N1: % 15,1 (n=9), SUVmax ortalamaları (11,48±3,89).

N2: % 27,4 (n=20), SUVmax ortalamaları (14,44±5,19).

N3: % 42,5 (n=32), SUVmax ortalamaları (16,76±8,51) olarak bulundu (Şekil 10).



Şekil 10. N (nodüler) evre dağılımı

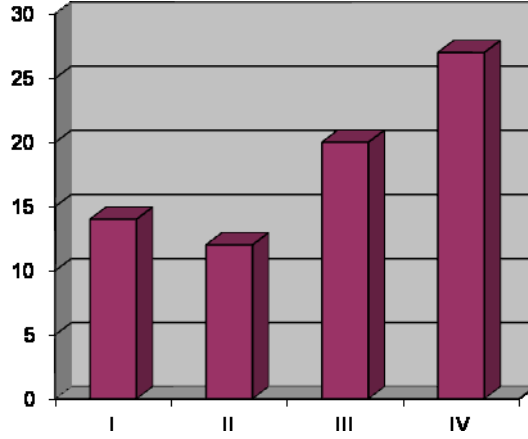
4.1.6. KHDAK'lerinin evrelere göre dağılımı:

Evre I: %19,2 (n=14), SUVmax ortalamaları ($11,62 \pm 4,63$).

Evre II: %16,4 (n=11), SUVmax ortalamaları ($13,96 \pm 6,54$).

Evre III: %27,4 (n=21), SUVmax ortalamaları ($14,71 \pm 8,54$).

Evre IV: %37,0(n=27), SUVmax ortalamaları ($15,75 \pm 6,71$) olarak bulunup (Şekil 11) de gösterilmiştir.



Şekil 11. Evre dağılımı

4.2. Araştırılan Konuların Sonuçları

4.2.1. KHAK ile KHDAK'lerinin (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) SUVmax ortalamalarının karşılaştırması

KHAK ile KHDAK'lerinin (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom)

SUVmax ortalamalarını karşılaştırmak için t-test kullanıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,004$).

KHDAK'lerinin (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) SUVmax ortalaması ($15,19 \pm 7,52$), KHAK'nin SUVmax ortalamasından ($11,28 \pm 3,44$) daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8. KHAK ile KHDAK SUVmax ortalamalarının karşılaştırması

	n	SUVmax	p
KHAK	17	11,28±3,44	0,004
KHDAK (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom)	56	15,19±7,52	

n= hasta sayısı

KHAK ile sınıflandırılmayan KHDAK'nin SUVmax ortalamalarını karşılaştırmak için t-test kullanıldı. KHAK SUVmax ortalaması (11,28±3,44), sınıflandırılmayan KHDAK SUVmax ortalaması (11,75± 3,85) olarak tesbit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,546)

4.2.2. Akciğer kanseri histopatolojik tipler arasında (küçük hücreli, adenokarsinom, skuamöz hücreli ve sınıflandırılmayan KHDAK) SUVmax'larının karşılaştırılması

Subtipler arasında (küçük hücreli, adenokarsinom, skuamöz hücreli ve sınıflandırılmayan KHDAK) SUVmax ortalamaları açısından fark olup olmadığını belirlemek için Oneway Anova testi kullanıldı. Subtiplerin SUVmax ortalamaları sırasıyla şu şekilde idi;

Skuamöz hücreli karsinom (17,48±8,60), adenokarsinom (12,73±5,26), sınıflandırılmayan KHDAK (11,75±3,85), küçük hücreli akciğer karsinomu (11,28±3,44). Skuamöz hücreli karsinom ile küçük hücreli karsinom arasında (p= 0,008), skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom arasında (p= 0,028) ve skuamöz hücreli karsinom ile sınıflandırılmayan KHDAK arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p= 0,017) (Tablo 9).

Tablo 9. Akciğer kanseri subtiplerinin SUVmax'lerinin karşılaştırması

		p
Küçük hücreli karsinom	Adenokarsinom	1,00
	Skvamöz hücreli karsinom	0,008
	Sınıflandırılmayan	1,00
Adenokarsinom	Skvamöz hücreli karsinom	0,028
	Sınıflandırılmayan	1,00
	Küçük hücreli karsinom	1,00
Skvamöz hücreli karsinom	Sınıflandırılmayan	0,017
	Küçük hücreli karsinom	0,008
	Adenokarsinom	0,028
Sınıflandırılmayan	Küçük hücreli karsinom	0,017
	Adenokarsinom	1,00
	Skvamöz hücreli karsinom	1,00

4.2.3. Akciğer kanserlerinde SUVmax ile tümör boyutu arasındaki ilişki

Akciğer kanserlerinde SUVmax ile tümör boyutu arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak aralarında zayıf derecede pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($r=,231^*$, $p=0,028$).

Bu durum tümörün boyutu arttıkça SUVmax'lerinin da arttığı şeklinde yorumlandı (Tablo 10).

Tablo 10. Akciğer kanserlerinde SUVmax ile tümör boyutu arasındaki ilişki

SUVmax	n	r	p
Tümör boyutu	90	,231*	0,028

n= hasta sayısı, r = korelasyon katsayısı

4.2.4. KHDAK'lerinde SUVmax ile nodüler evreleme arasındaki ilişki

KHDAK'lerinin histopatolojik tiplerinde SUVmax ile nodüler evreleme arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman's korelasyon testi uygulandı. Aralarında orta derecede pozitif ilişki olduğu bulundu ($r=,302^{**}$ $p=0,009$). Bu durum SUVmax'ın artmasının tümörün nodüler evresini yükseltebileceğini göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11. KHDAK'lerde SUVmax ile nodüler evreleme arasındaki ilişki

SUVmax NODÜL	n	r	p
	73	,302**	0,009

4.2.5. KHDAK'lerde SUVmax ile klinik evreleme arasındaki ilişki

KHDAK'nin histopatolojik tipleri arasında SUVmax ile evreleme arasındaki ilişkinin belirlenmesi için TNM evreleme sistemine göre evreleme (Evre I, II, III, IV) yapıldıktan sonra SUVmax artışı ile evre arasında ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi ve aralarında orta derecede pozitif bir ilişki saptandı ($r=,319^{**}$, $p = 0,006$) (Tablo 12).

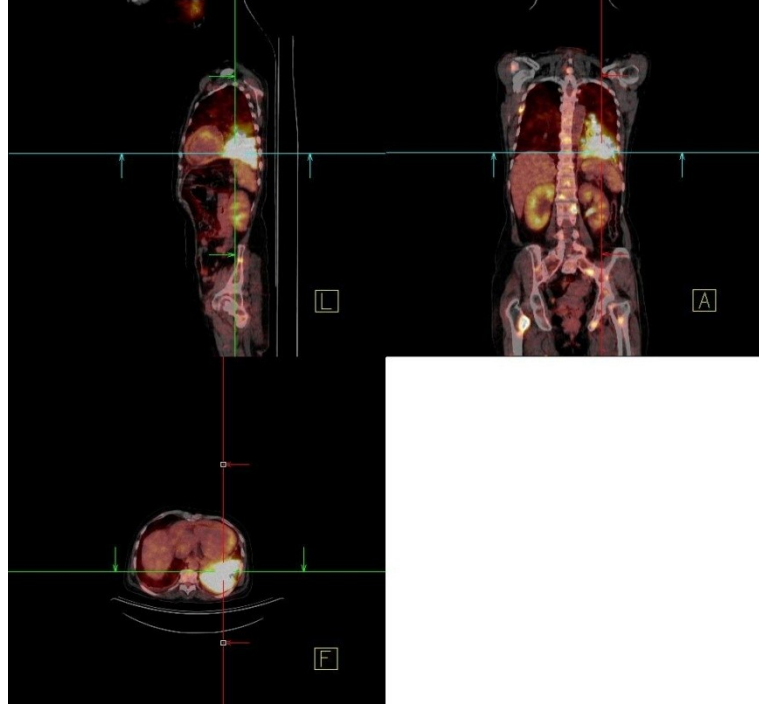
Tablo 12 . KHDAK'lerde SUVmax ile evreleme arasındaki ilişki

SUVmax EVRE	n	r	p
	73	,319**	0,006

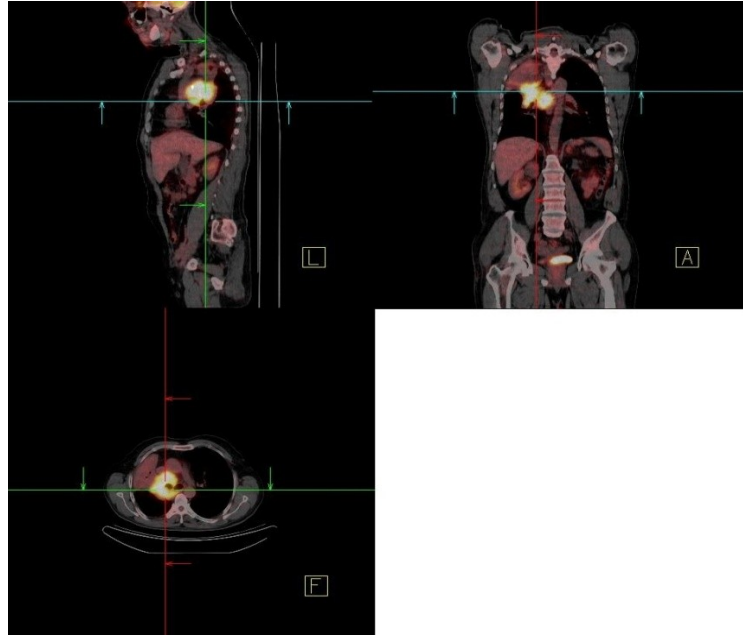
Olguların Listesi

Sıra	Yaş	Cinsiyet	Tanı	SUVmax	Tümör boyutu	Noduler evre	Evre
1	45	E	ADENOKARS	18	11	N3	IV
2	42	E	ADENOKARS	12	7,5	N3	IV
3	60	K	ADENOKARS	14	10	N3	IV
4	72	E	ADENOKARS	12	3	N2	I
5	55	E	ADENOKARS	19	3,7	N2	II
6	44	K	ADENOKARS	6	2,2	N2	III
7	48	K	ADENOKARS	13	4,2	N1	II
8	50	E	ADENOKARS	10	8	N3	IV
9	77	E	ADENOKARS	5,8	4,3	N3	IV
10	63	E	ADENOKARS	12	8,8	N1	II
11	67	E	ADENOKARS	8	2,3	N0	I
12	59	E	ADENOKARS	2,7	2,3	N2	III
13	72	K	ADENOKARS	18	5	N3	IV
14	75	E	ADENOKARS	10	5	N3	IV
15	63	E	ADENOKARS	12	4	N3	IV
16	44	E	ADENOKARS	14	2,3	N3	III
17	54	E	ADENOKARS	19	3,5	N3	IV
18	64	K	ADENOKARS	10,5	7,5	N2	III
19	58	E	ADENOKARS	16	6	N2	II
20	64	E	ADENOKARS	26	6	N3	IV
21	61	E	ADENOKARS	8,5	2	N3	III
22	51	E	ADENOKARS	20	8,5	N2	III
23	52	E	ADENOKARS	19	4,1	N3	IV
24	74	K	ADENOKARS	7,5	2,2	N3	III
25	46	K	ADENOKARS	11	1,3	N0	I
26	58	E	ADENOKARS	11	4,7	N2	III
27	32	E	ADENOKARS	8,8	6	N3	II
28	76	E	SINIFLANDIRI	16	5,5	N2	III
29	71	E	SINIFLANDIRI	11	5	N2	II
30	46	E	SINIFLANDIRI	20	5,5	N3	IV
31	63	E	SINIFLANDIRI	11	3,4	N0	I
32	60	E	SINIFLANDIRI	12	11	N0	II
33	49	E	SINIFLANDIRI	12	4	N0	I
34	68	E	SINIFLANDIRI	14	7	N2	III
35	60	E	SINIFLANDIRI	14	8	N2	III
36	83	K	SINIFLANDIRI	11	2,7	N3	IV
37	59	E	SINIFLANDIRI	3,5	6	N0	II
38	65	E	SINIFLANDIRI	12	6,5	N3	IV
39	71	E	SINIFLANDIRI	12	4	N3	IV
40	66	E	SINIFLANDIRI	6,2	2,5	N1	I
41	54	E	SINIFLANDIRI	11	9	N3	III
42	58	E	SINIFLANDIRI	7,1	4	N1	I
43	61	E	SINIFLANDIRI	11	8	N3	III
44	52	E	SINIFLANDIRI	16	9,5	N3	III
45	62	E	SKUAMÖZ	6,1	5	N0	II

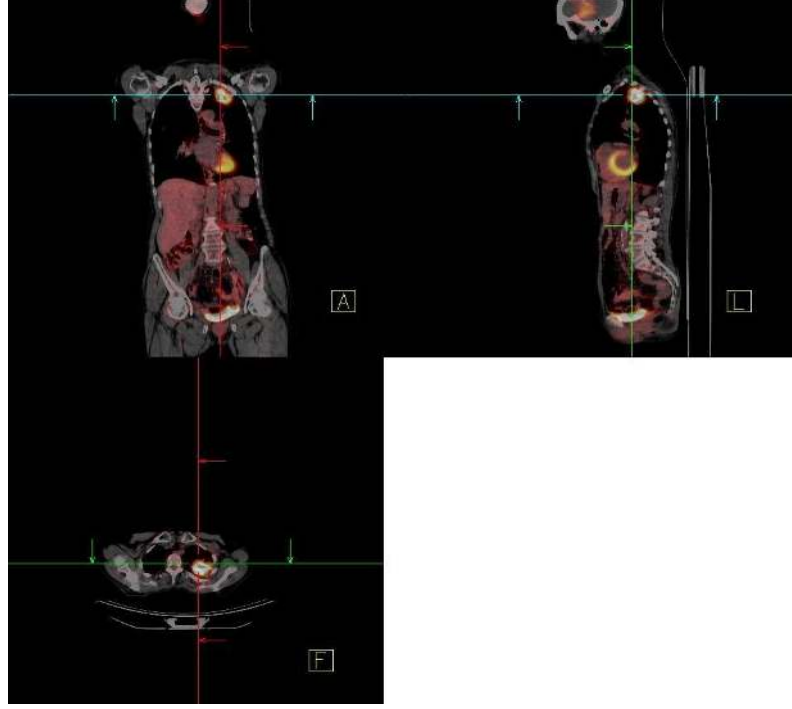
46	50	E	SKUAMÖZ	16	6,5	N1	III
47	56	E	SKUAMÖZ	11	4,5	N0	I
48	69	E	SKUAMÖZ	14	4	N0	I
49	73	K	SKUAMÖZ	14	4,5	N3	IV
50	68	E	SKUAMÖZ	7,2	2,5	N1	IV
51	59	E	SKUAMÖZ	21	5	N3	IV
52	67	E	SKUAMÖZ	15	5	N1	IV
53	57	E	SKUAMÖZ	44	3	N3	IV
54	77	K	SKUAMÖZ	11	2,5	N3	IV
55	64	E	SKUAMÖZ	10,9	4,5	N1	III
56	54	E	SKUAMÖZ	29	10	N3	IV
57	63	E	SKUAMÖZ	12	6	N3	IV
58	61	E	SKUAMÖZ	17	4,1	N0	II
59	60	E	SKUAMÖZ	16	3,5	N1	I
60	64	E	SKUAMÖZ	10,2	5	N0	I
61	64	E	SKUAMÖZ	16	8	N2	III
62	57	E	SKUAMÖZ	23	8	N3	III
63	62	E	SKUAMÖZ	16	6	N2	II
64	77	E	SKUAMÖZ	13,6	5,5	N2	IV
65	55	E	SKUAMÖZ	14	3,7	N2	I
66	60	E	SKUAMÖZ	25	5	N3	IV
67	64	E	SKUAMÖZ	12	8,5	N2	III
68	74	E	SKUAMÖZ	34	7	N3	IV
69	70	E	SKUAMÖZ	28	8,5	N3	II
70	70	E	SKUAMÖZ	17	4	N2	IV
71	60	E	SKUAMÖZ	24	6,5	N2	IV
72	65	E	SKUAMÖZ	24	4	N2	I
73	69	E	SKUAMÖZ	6,2	1,7	N0	I
74	70	E	KÜÇÜK HÜC	12	3		
75	69	E	KÜÇÜK HÜC	4,7	2		
76	55	E	KÜÇÜK HÜC	8	6,5		
77	54	E	KÜÇÜK HÜC	8,3	2,5		
78	53	E	KÜÇÜK HÜC	13	9		
79	63	E	KÜÇÜK HÜC	11	4,5		
80	39	E	KÜÇÜK HÜC	12	11,5		
81	69	E	KÜÇÜK HÜC	8,9	6,5		
82	38	E	KÜÇÜK HÜC	11	3,5		
83	66	E	KÜÇÜK HÜC	6	6		
84	80	K	KÜÇÜK HÜC	16	7,5		
85	62	E	KÜÇÜK HÜC	12	6,5		
86	47	E	KÜÇÜK HÜC	10	10,5		
87	36	E	KÜÇÜK HÜC	13	6,5		
88	57	E	KÜÇÜK HÜC	13	5,5		
89	67	E	KÜÇÜK HÜC	18	7		
90	27	K	KÜÇÜK HÜC	15	6,5		



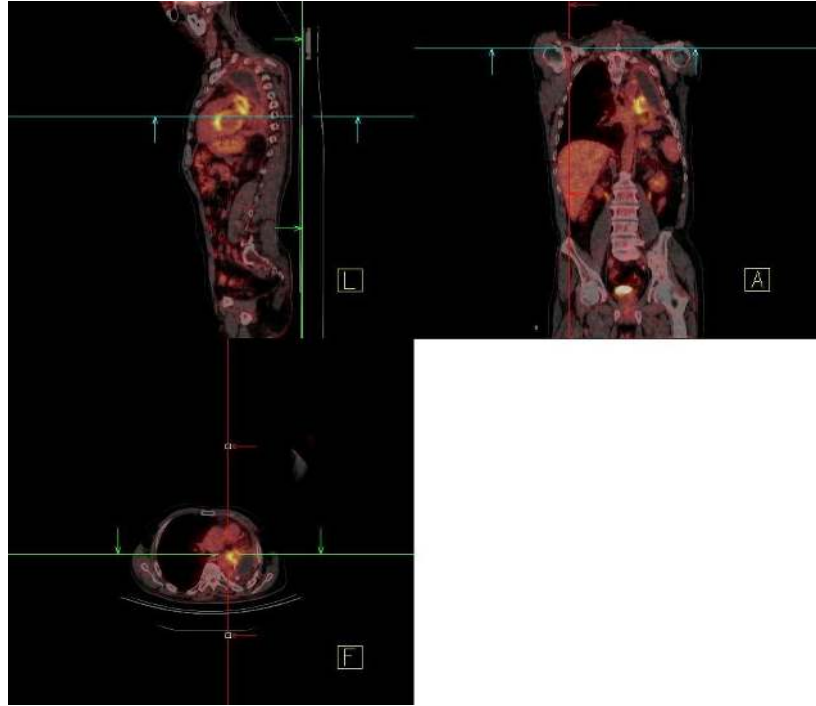
Resim 1: 60 yaşında Akciğer adenokarsinomlu bayan hastaya ait PET/BT füzyon görüntüleri



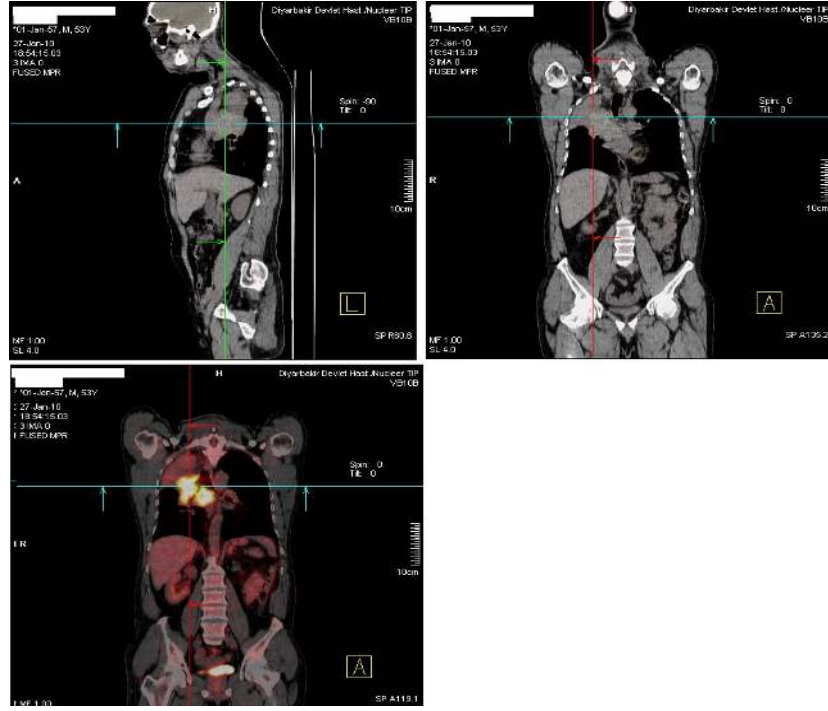
Resim 2. 53 yaşında KHAK'li erkek hastaya ait PET/BT füzyon görüntüleri



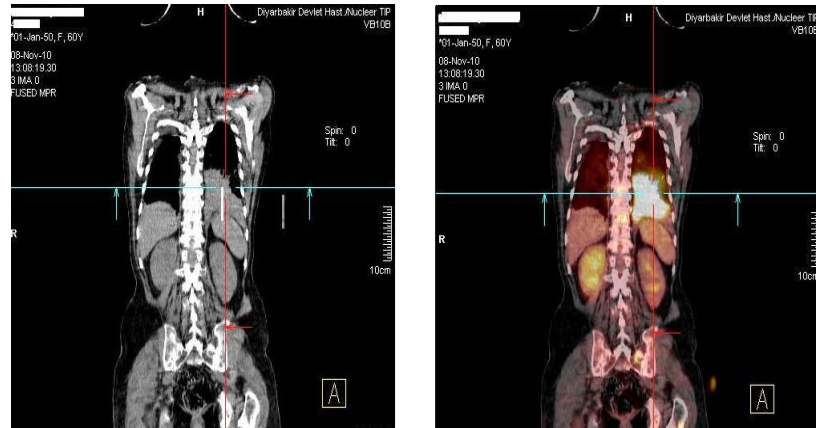
Resim 3. 73 yaşında akciğer skuamöz hücre karsinomlu bayan hastaya ait PET/BT füzyon görüntüleri



Resim 4. 62 yaşında sınıflandırılmayan KHDAC'li hastaya ait PET/BT füzyon görüntüleri



Resim 5. KHAK'lı hastaya ait üstte BT
altta PET/BT füzyon görüntüleri



Resim 6. Adenokarsinomlu hastanın BT ve PET/BT füzyon
görüntüleri

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri insidansı 20. yüzyılda sigara içiminin artması ile birlikte dramatik olarak artmıştır (3). Akciğer kanserlerinin histopatolojik tipleri yıllar içerisinde değişkenlik göstermektedir. En yaygın akciğer kanseri histolojik tipleri skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, bronşiyoloalveoler karsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomudur (17,63,64).

Akciğer kanserlerinin FDG'ye affiniteleri oldukça fazladır. Çevre akciğer dokusunda rölatif tutulum vardır. F-18 FDG PET akciğer kanserlerinin tanısında, evrelendirilmesinde ve tedaviyi takipte önemli bir yere sahip olup akciğerlerinde nodül olduğu bilinen hastalarda PET'e sık başvurulur (8,39,57). Bazı araştırmacılar direkt SUV'u değil de lezyondaki aktiviteyi mediastinal kan havuzu ile kıyaslarlar (40). Nodüllerin tesbitinden daha önemli olanı bu nodüllerin malignite içerip içermediğidir. PET'deki SUVmax değeri akciğer kanserlerinde benign malign ayırımında sık kullanılan bir parametredir (65). Soliter pulmoner nodüllerde benign ve malign ayırımında SUV için eşik değeri sıklıkla 2,5 olarak alınmaktadır (66). Grgic ve ark.ları (66) yaptıkları çalışmada SUV'u 2'nin altındaki nodüllerde PET'in sensitivitesini %96, spesifitesini %55 ve negatif prediktif değerini %92 olarak buldular. SUV için eşik değerini 4 olarak aldıklarında daha yüksek doğruluk oranı tesbit ettiler. Soliter pulmoner nodüllerde benign ve malign ayırımında SUV için eşik değeri sıklıkla 2,5 olarak alınmaktadır. Ancak SUV'u 2,5 altında olan malignitelerde vardır ve oranları da önemlidir (67). Ayesha (68) yaptığı çalışmada 2,5 cm'den küçük akciğer nodüllerinde, SUVmax'ı 2,5 altında olanlarda %24, SUVmax'ı 2,6-4,0 olanlarda %80 ve SUVmax'ı 4,1'den büyük olan akciğer nodüllerinin %96'sında malignite tesbit etti.

Akciğer kanserlerinde teşhis konulduktan sonra erken evrede tedaviye başlamanın sürviyi etkilediği bilinmektedir. KHDAK'lerinde cerrahi veya cerrahi dışı hangi tedavi metodunun uygulanacağını belirlenmesinde prognostik faktörler önemlidir (11,17). PET/BT operasyon öncesi KHDAK'lerinin evrelendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın prognozunu tahmin etmekte diğer parametreler yanında PET/BT'deki SUVmax'ta kullanılan bir parametredir (67). Tümör hücrelerinin nekrozuna bağlı anormal FDG uptake paterni tümör tiplerini yansıtabilmekte, cerrahi rezeksiyon sınırlarının

belirlenmesinde ve kemoterapi sonrası takipte kullanılmaktadır (69). SUVmax; tümör hücreleri tarafından F-18 -FDG uptake ölçümünün yapılabildiği semikantitatif bir yöntemdir. Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinin FDG uptake'ı farklılık göstermektedir. Adenokarsinomdaki tümör hücrelerinin glut-1 transporter ekspresyonu, skuamöz tip tümör hücrelerine göre daha düşük olduğu için FDG uptake'ide düşüktür. Adenokarsinom'daki SUVmax skuamöz hücreli karsinoma göre daha düşüktür. T evrelemede tümör büyüklüğü arttıkça SUVmax'ında artması tümör büyüklüğü ve tümör hacminin artması ile açıklanabilir (70). Ancak küçük boyutlu tümörlerde parsiyel volüm etkisine bağlı olarak SUV düşük ölçülebilir. Soret ve arkadaşları (71) çapı 2 cm'den küçük tümörlerde parsiyel volüm etkisine bağlı olarak SUV değerinde %18'lik azalma olduğunu tesbit ettiler.

AJCC klasifikasyonuna göre opere edilebilir Evre-I'deki tümörlerin SUVmax'ı diğer evrelere göre daha düşüktür. Plevral invazyon gösteren KHDAK'lerinin SUVmax'ı invazyon göstermeyenlere göre daha yüksektir. Tümör tedavisinde cerrahi rezeksiyondaki yaklaşımlar ile SUVmax arasında bir korelasyon vardır (9). PET'deki SUV değeri tümörün karakteri hakkında bir fikir verebileceği gibi PET ile erken (1 saat) ve geç fazda (3 saat) görüntüler alınıp retansiyon indeksi (RI) hesaplanarak tümörün malignite derecesi hakkında öngörude bulunulabilir (7).

Nitekim Demura ve ark.ları (7) toraks lezyonlu 80 hastada lezyonların benign ve malign ayırımını yapmada retansiyon indeksi kullandılar ve olumlu sonuçlar elde ettiler. Kubota ve ark.ları (72) 2. saatte aldıkları tek görüntü ile malign ve benign lezyonların ayırımında başarılı sonuç elde ettiklerini bildirdiler.

Brown ve ark.ları (8) tedavi öncesi KHDAK'li 59 hastada FDG uptake'ı ve glukoz transporterleri ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada tümör boyutları ile FDG uptake'ının korelasyon gösterdiğini bildirdiler ($p=0,004$). Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom'un vücut kitle oranına göre standardize edilmiş uptake (SUL) değerlerinin üç tümör grubu arasında farklılık gösterdiğini buldular. En yüksek SUL değerini büyük hücreli karsinomda tesbit ettiler. SUL değerlerinin ortalamasını sırasıyla büyük hücreli karsinomda

(10,42±4,54), skuamöz hücreli karsinomda (8,04±3,25) ve adenokarsinomda (5,42±2,77) olduğunu bildirdiler.

Glukoz transporterleri içerisinde glut-1 ekspresyonunun diğer transporterlerden daha fazla olduğunu, skuamöz hücreli karsinomda glut-1 ekspresyonunu (%78±%17), adenokarsinomlarda ise (%47,5±%30,3) olarak tesbit ettiler ve glut-1 ekspresyonu ile FDG uptake'inin tümör büyüklüğü ile korelasyon gösterdiğini bildirdiler. Glut-1 ekspresyonu artışı ile FDG uptake'inin arttığını bildiren başka çalışmalarda mevcuttur (8,39,40).

Kim ve arkadaşları (73) ise 39 hasta ile yaptıkları çalışmada da bronşiyoloalveoler karsinomlu hastaların SUV ortalamalarını (3,5±2,2), skuamöz hücreli karsinom (10,8±4,4) ve adenokarsinomlu (8,8±3,2) hastaların SUV ortalamalarından daha düşük buldular. KHAK'li hastaların SUV ortalamalarını (6,6±3,3) olarak buldular. Onlar çalışmalarındaki SUV ortalamasını yüksekten düşüğe doğru sırasıyla; skuamöz hücreli karsinom (10,8±4,4), adenokarsinom (8,8±3,2), küçük hücreli akciğer karsinomu (6,6±3,3), bronşiyoloalveoler karsinom (3,5±2,2) olarak bildirdiler. Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve bronşiyoloalveoler karsinom'un SUV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark buldular ($p < 0,001$).

Sarraf ve ark.ları (9) 176 KHDAK'li hastada yaptıkları çalışmada SUVmax ortalamalarını skuamöz hücreli karsinom (14,83±5,75), adenokarsinom (8,57±4,28) ve diğer grup diye sınıflandırdıkları KHDAK'de (11,84±4,44) olarak buldular. Çalışmalarındaki SUVmax ortalamasını yüksekten düşüğe doğru sırasıyla; skuamöz hücreli karsinom (14,83±5,75), diğer KHDAK (11,84±4,44), adenokarsinom (8,57±4,28) olarak bildirdiler.

Wang ve arkadaşları (74) akciğer kanserli 82 hastadan operasyon ya da biyopsi yapılmadan önce tümör dokusundan ve normal akciğer dokusundan SUV ortalamasını (SUVmean) ve SUVmax'ı ölçtüler. Tümörlerdeki FDG uptake'i ile normal akciğer dokusundaki uptake'i karşılaştırdıklarında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler ($p < 0,05$). Tümör grupları içerisinde adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve bronşiyoloalveoler karsinom arasındaki SUVmax'ları karşılaştırdılar. SUVmax ortalamalarını yüksekten düşüğe doğru sırasıyla; skuamöz hücreli karsinom (8,42±4,05), adenokarsinom (5,91±3,91)

ve bronşiyoloalveoler karsinom ($2,97\pm1,10$) olarak hesapladılar ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirdiler ($p<0,01$).

Biz çalışmamızda; 73 KHDAK'li hastanın SUVmax ortalamalarını; skuamöz hücreli karsinom ($17,48\pm8,60$), adenokarsinom ($12,73\pm5,26$) ve sınıflandırılmayan KHDAK ($11,75\pm3,85$) şeklinde bulduk. Skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom ($p=0,028$) ve sınıflandırılmayan KHDAK ($p=0,017$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Biz çalışmamızda, aralarındaki farkı karşılaştırabileceğimiz sayıda bronşiyoloalveoler karsinom tanısı almış hasta olmadığı için çalışmaya bronşiyoloalveoler karsinomu dahil etmedik.

KHDAK'li hastaların SUVmax ortalamalarını karşılaştırdığımız çalışmamızın literatürdeki bu çalışmalar ile uyumlu olduğunu gördük. Akciğer kanserlerinin subtiplerinde SUVmax'daki farklılıkların ve anormal FDG uptake paterninin klinisyene biyopsi öncesi tümörün histopatolojik tipi hakkında öngörude bulunabilmesi açısından yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak kanser tanısının ve histopatolojik subtiplerinin kesin belirlenmesi için patolojik incelemeye ihtiyaç vardır.

Kim ve arkadaşları (73) yaptıkları çalışmalarında KHAK'lerinin SUV ortalamasını KHDAK'li hastaların SUV ortalamasından daha düşük değerde buldular. Ortalama SUV'ları skuamöz hücreli karsinom ($10,8\pm4,4$), adenokarsinom ($8,8\pm3,2$), küçük hücreli akciğer karsinomu ($6,6\pm3,3$), bronşiyoloalveolerkarsinom ($3,5\pm2,2$) şeklinde buldular. Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve bronşiyoloalveoler karsinom SUV'ları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı buldular ($p<0,001$).

Bizde akciğer kanseri içerisindeki KHAK'li hastalarımızın SUVmax ortalamalarını KHDAK (skuamöz ve adenokarsinom) ile karşılaştırdık. KHAK ile KHDAK'li hastaların SUVmax ortalamalarını (KHAK ($11,28\pm3,44$), KHDAK ($15,19\pm7,52$) karşılaştırdığımızda aralarında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk ($p=0,008$). KHAK ile KHDAK'li hastaların SUVmax'ları arasındaki farkı karşılaştırdığımız çalışmamızı Kim ve arkadaşlarının (73) yaptıkları çalışma ile uyumlu bulduk.

KHAK ile sınıflandırılmayan KHDAK'inin SUVmax ortalamalarını (KHAK ($11,28\pm3,44$), sınıflandırılmayan KHDAK ($11,75\pm3,85$) karşılaştırdığımızda

aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edemedik ($p=0,546$). Sınıflandırılmayan KHDAK'leri içerisinde bronşiyoloalveoler karsinom ve karsinoid tümör gibi düşük FDG affinitesi gösteren (39) tümörlerin olma ihtimalide mevcuttur.

Tüm grupların (küçük hücreli karsinom, adeno karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan KHDAK) SUVmax'ı arasında fark olup olmadığını karşılaştırdığımızda; skuamöz hücreli karsinom ($17,48\pm 8,60$), adeno karsinom ($12,73\pm 5,26$), sınıflandırılmayan KHDAK ($11,75\pm 3,85$) ve küçük hücreli akciğer karsinomu ($11,28\pm 3,44$) olarak bulduk. Skuamöz hücreli karsinom ile küçük hücreli akciğer karsinomu arasında ($p= 0,008$), skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom arasında ($p= 0,028$) ve sınıflandırılmayan KHDAK arasında da ($p=0,017$) değerlerini elde etmiş olup aralarındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Brown ve ark.ları (8) tedavi öncesi KHDAK'li 59 hastada FDG uptake'i ve glukoz transporterleri ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada tümör boyutlarını 1-8 cm arası ve ortalama ($3,6\pm 2,0$) hesapladılar. Malign tümör boyutu ile FDG uptake'inin korelasyon gösterdiğini buldular ($p=0,004$).

Wang ve ark.ları (74) akciğer kanserli 82 hastada yaptıkları çalışmada tümör boyutları ile SUVmax'larını karşılaştırdılar ve aralarında pozitif bir ilişki olduğunu buldular ($p<0,01$).

Sarraf ve ark.ları (9) 176 KHDAK'li hastada yaptıkları çalışmada tümör boyutlarını 4 cm üzeri ve 4 cm altı olarak iki gruba ayırıp bu gruplar arasında SUVmax ilişkisini araştırdılar. Tümör boyutu 4 cm'den büyük olan tümörlerin SUVmax'larını ortalama 14,4 hesaplarken, 4 cm altı tümörlerde bu oranı 9,7 olarak hesapladılar ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğunu buldular ($p<0,0001$).

Bizde çalışmamızda tümör boyutlarını en küçük 1,30 cm en büyük 11,50 cm ve ortalamalarını ($5,48\pm 2,42$) olarak hesapladık. Tümör boyutu ile SUVmax'larını Pearson korelasyon testi ile karşılaştırdık ve aralarında zayıf derecede pozitif ilişki olduğunu bulduk ($p=0,028$). Tümör boyutlarını (0-3 cm, 3-5 cm, 5-7 cm ve >7cm) olarak kategorize edip SUVmax ortalamalarını hesapladık. Tümör boyutu ve SUVmax ortalamalarını (sırasıyla 0-3 cm; ($8,28\pm 3,02$), 3-5 cm; ($14,86\pm 7,41$), 5-7 cm; ($13,92\pm 5,76$), >7cm; ($16,06\pm 6,47$) olarak tesbit ettik. Literatürde de (66)

belirtildiği gibi tümör boyutu arttıkça SUVmax'ında artmasının tümör boyutuna ve buna bağlı tümör hacminin artması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Nambu ve ark.ları (75) akciğer kanserli 66 hastada operasyon öncesi PET/BT görüntüleme ile elde ettikleri sonuçları operasyon sonrası patolojik sonuçlar ile karşılaştırdılar. 66 hasta'nın SUVmax'ının ortalamasını alıp 4,75'i eşik değer kabul ettiler. Hastaları düşük ve yüksek SUVmax'lı diye iki gruba ayırıp metastatik lenf nodları ile SUVmax arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Çalışmalarında metastatik lenf nodu olan hastalarda lezyondaki ortalama SUVmax'ı 8,70 ve metastatik lenf nodu olmayan hastalarda 4,72 olarak hesapladılar. Aralarındaki farkı da istatistiksel olarak anlamlı buldular ($p=0,00153$). Yüksek SUVmax'lı grup olarak sınıflandırdıkları hasta grubunun %52'sinde metastatik lenf nodu saptarken, düşük SUVmax'lı grup olarak sınıflandırdıkları hasta grubunda bu oranı %21 olarak tespit ettiler. Aralarındaki farkı da istatistiksel olarak anlamlı buldular ($p=0,02$). Yaptıkları çalışmanın özeti olarak da akciğer kanserlerinde primer tümörün SUVmax'ının artışı ile metastatik lenf nodu sayısı artışının korelasyon gösterdiğini bildirdiler.

Akciğer kanserlerinde PET/BT ile nodüler evreleme konusunda Hellwig ve ark.ları (76) 95 hastada yaptıkları çalışmada metastatik lenf nodlarında vizüel değerlendirme yaptıktan sonra SUV hesapladılar. Daha sonra mediastinoskopi veya mediastinal lenfadenektomi ile 371 lenf nodunun patolojisini incelediler. Sonuçları karşılaştırdıklarında metastatik lenf nodlarında SUV'u ($7,1\pm4,5$), metastaz olmayan lenf nodlarında ise ($2,4\pm1,7$) olarak hesapladılar ve %89 sensitivite, %84 spesivite ve % 96 negatif prediktif değer elde ettiler.

Biz çalışmamızda tümörün SUVmax'ını kullanarak nodüler evreleme ile SUVmax ilişkisini araştırdık (N0; ($10,16\pm3,71$), N1; ($11,48\pm3,89$), N2; ($14,44\pm5,19$), N3; ($16,76\pm8,51$) ve aralarında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu bulduk ($r=,302^{**}$, $p=0,009$).

Sachs ve ark.ları (77) 130 KHDAK'li hastanın SUVmax'ları ile metastatik lenf nodu ve uzak metastaz arasındaki ilişkiyi araştırdılar ve aralarında pozitif bir ilişki olduğunu buldular ($p=0,0036$). SUVmax ortalamasındaki her bir değerlik artışının nodal ve/veya uzak metastaz'ın %13 oranında artırdığını bildirdiler.

Bizde 73 KHDAK'li hastalarımızın lenf nodlarını akciğer kanserlerinin TNM evreleme sistemine göre değerlendirip (N0, N1, N2, N3) SUVmax ile tümörün nodüler evresi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Nodüler evreye göre SUVmax ortalamalarını hesapladık. N0; (10,16±3,71), N1; (11,48±3,89), N2; (14,44±5,19), N3; (16,76±8,51) olarak bulduk. Yaptığımız çalışmada SUVmax ile nodüler evreleme arasında orta derecede pozitif ilişkinin olduğunu tesbit ettik ($r=,302^{**}$, $p=0,009$). Primer tümörün SUVmax'ının artmasının hastanın nodüler evresini üst evreye yükselttiğini tesbit ettik.

Sarraf ve ark.ları (9) 176 KHDAK'li hastada SUVmax ile ilgili yaptıkları çalışmalarında hastaları SUVmax'ı 15 üzeri ve altı diye iki gruba ayırdılar. Evre I-II'yi bir grup evre III-IV'üde diğer grup içerisinde toplayıp SUVmax ile evre arasındaki ilişkiyi karşılaştırdılar ve aralarında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki olduğunu buldular ($p=0,027$).

Bizde KHDAK'li olguların evrelerini TNM sistemine göre dört evreye ayırıp evrelere göre SUVmax ortalamalarını (sırasıyla E I; (11,62±4,63), E II; (13,96±6,54), E III; (14,71±8,54), E IV; (15,75±6,71) olarak bulduk. Evreleme ile SUVmax arasındaki ilişkiyi karşılaştırdığımızda orta derecede pozitif ilişki olduğunu bulduk ($r=0,319^{**}$, $p= 0.006$).

Sonuç olarak, Akciğer kanserlerinde histopatolojik tipler içerisinde en yüksek SUVmax değeri skuamöz hücreli karsinomda görüldü. Tümör boyutu arttıkça SUVmax'ın arttığını ve KHDAK'lerinde SUVmax artışı ile nodüler evreleme ve klinik evreleme arasında pozitif bir ilişki olduğunu tesbit ettik.

KAYNAKLAR

1. Max Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.
2. Aydın G. İ.Ü. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar II Sindirim Sistemi Hastalıkları, Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007; 141-152.
3. Stephen G. Porter S. Porter JC. Lung Cancer Where Are We Today? Current Advances in Staging and Nonsurgical Treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 1166-1196.
4. Bunyaviroch T, Coleman ER. PET Evaluation of Lung Cancer. The Journal Of Nuclear Medicine. 2006; 47(3):451-469.
5. Cansever L, Hacıbrahimoğlu G, Kocatürk C, Sönmezoğlu K, Bedirhan MA. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahisinde 18F-FDG-PET'in Evrelemedeki Yeri. Türk Toraks Dergisi. Aralık 2006;7(3): 145-150.
6. Kim KS et al. Accuracy of PET/CT in Characterization of Solitary Pulmonary Lesions. J Nucl Med. 2007; 48:214–220.
7. Demura Y et al . 18F-FDG Accumulation with PET for Differentiation Between Benign and Malignant Lesions in the Thorax. J Nucl Med. 2003; 44:540–548.
8. Brown SR et al. Glucose Transporters and FDG Uptake in Untreated Primary Human Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 1999; 40: 556-565.
9. Sarraf A.N et al. Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2008;34: 892-897.
10. Higashi K et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. Nuclear Medicine Communications. 2000; 21: 707-714.
11. Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı - Tedavi –Takip Antakya Konsensus Raporu. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2010.
12. Aydın A, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı - Tedavi –Takip İstanbul Konsensus Raporu. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006.

- 13.** Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi Türk Toraks Dergisi .
2006; 7(2):1-35.
- 14.** Frost G, Darnton A Harding AH. The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005) Ann. Occup. Hyg. 2011; 55(3):239–247.
- 15.** Müsellim B. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Sindirim Sistemi Hastalıkları. Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım. Sempozyum Dizisi No:58 I Kasım 2007.
- 16.** <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/lungcancer.html>
- 17.** [//www.cancer.org/acs/groups/ Lung cancer](http://www.cancer.org/acs/groups/Lung_cancer)
- 18.** Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum 2000;2:56-60.
- 19.** www.kanser.org/saglik.
- 20.** Siegfried SM. Biology and chemoprevention of lung cancer. Chest. 1999; 113(Suppl):4045.
- 21.** Köktürk N, Kırısoglu CE, Öztürk C. Akciger kanseri moleküler biyolojisi. Solunum 2003;5(4):127- 138.
- 22.** Hung JR et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in caucasian non-smokers: a pooled analysis. Carcinogenesis. 2003; 24 (5):875-882.
- 23.** Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck ER. Lung Cancer: Diagnosis and Management. American Family Physician. January 1, 2007;75:56-63.
- 24.** World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
- 25.** Yesner R, Carter D et al. Pathology of carcinoma of the lung Changing patterns. Clin Chest Med. 1982;3(2):257-289.
- 26.** Edward F, Patz J. Imaging bronchogenic carcinoma. Chest. 2000;117(supplement) : 90-95.
- 27.** Riviera MP, Metha CA. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidilines (2nd edition). Chest 2007; 132:131-148.
- 28.** Chiti A et al. Nuclear medicine procedures in lung cancer.

Eur J Nucl Med.1999; 26:533–555.

29. Shibuya K, Mathers CD, Pinto BC, Lopez AD, Murray CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer. 2002;2(37):1-26.

30. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. Radiology. 1991;180:1-12.

31. Çermik TF, Yüksel M, Karlıkaya C, Salan A, Gültekin A, Salihoğlu SY, Yiğitbaşı ÖN, Berkarda Ş. Primer akciğer kanserinin tanısında ve kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI ve Tl-201 SPECT'in yeri.

Türk J Nucl Med. 2003; 12:96-101.

32. Ünlü M, Akdemir ÜÖ. Akciğer Kanserlerinin Moleküler Biyolojisi Ve Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri. Solunum 2003; 5(3) : 153-166.

33. Yürekli Y, Ertay T, Sayıt E, Aktoğu S, Doğan SA. Akciğer Kanserlerinin Tc-99m Tetrofosmin ile Görüntülenmesi: Talyum-201 ile Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Toraks Dergisi, 2002; 3(3):266-272.

34. Yurdakul AS. Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi .

Türk Toraks Dergisi. Aralık 2010; 11 (4): 173-180.

35. Greaves SM, Brown K, Garon EB, Garon BL. The New Staging System for Lung Cancer Imaging and Clinical Implications. Symposia J Thorac Imaging. 2011;26:119-131.

36. Mountain CF, Dresler CM. Chest. 1997;111: 1718-1723.

37. Frances A et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2007;2: 1067-1077.

38. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, Ilgan S, Arslan N, Karaçalıoğlu ÖA. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar, sayfa :1-34. GATA Basımevi, Ankara, 2004.

39. Sönmezoglu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005;53(1):94-112.

40. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT. Springer-Verlag, London:2005. (Türkçe çeviri; Tunacı A. Klinik PET/CT Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008.)

- 41.** Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. Electronic Generators for the Production of Positron-Emitter Labeled Radiopharmaceuticals: Where Would PET Be Without Them? *Clinical Positron Imaging*. 1999; 2(5):233-253.
- 42.** Paul KA, Tatsumi M, Nishimura T. Gamma camera coincidence imaging in oncology. *International Congress Series* 1228 2002; 117-127.
- 43.** Blokland JAK, Trindev P, Marcel PM. Stokkel M, Pauwels KJE. Positron emission tomography: a technical introduction for Clinicians *European Journal of Radiology*. 2002; 44 :70-75.
- 44.** www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip.
- 45.** Ağuloğlu N. Malign Plevral Mezotelyoma ve Asbestoziste F-18 FDG PET/CT, CT ve Teknesyum-99m Aerosol Sintigrafisi Bulgularının Karşılaştırılması. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Uzmanlık Tezi Diyarbakır-2011.
- 46.** Assie K et al. Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* www.sciencedirect.com.
- 47.** Townsend WD, Jonathan PJ, Carney PJ, Yap TJ, Hall CN. PET/CT Today and Tomorrow. *J Nucl Med*. 2004; 45:4-14.
- 48.** Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 1999; 40: 591-603.
- 49.** Avril N et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001;42: 9-16.
- 50.** Higashi K et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201Tl SPECT in the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1489-1496.
- 51.** Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18). Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*. 1980; 21: 670-675.
- 52.** Gallagher BM, Anasri A, Atkins M et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*. 1977; 18: 990-996.
- 53.** Savaş R. PET/BT Nedir, Endikasyonları Nelerdir? *Klinik Gelişim*. 2010, 23:1: 40-44.

- 54.** Higashi T et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. J Nucl Med. 2002; 43: 173-180.
- 55.** www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- 56.** Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. Seminars in Nuclear Medicine. 2000; 30: 150-185.
- 57.** Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Kullanımı İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II .Sindirim Sistemi Hastalıkları, Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım. Sempozyum Dizisi No:58 I Kasım 2007; 133-140.
- 58.** Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med. 2002;43:871-875.
- 59.** Atasever T. Toraks patolojilerinde pozitron emisyon tomografinin (PET) Kullanımı. 7. Ulusal İç Hastalıkları kongresi. Antalya 2005.
- 60.** Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Radiotherapy Oncol. 2002; 62; 51-60.
- 61.** Ahuja V, Coleman ER, Herndon J, Patz FE. The Prognostic Significance of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Cancer. 1998; 83(5): 918-924.
- 62.** Schumacher T, Brink I, Mix M et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eur J Nucl Med. 2001; 28: 483-8.
- 63.** Yurdakul SA, Çalışır CH, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı. Türk Toraks Dergisi. Nisan 2002;3(1): 59-65.
- 64.** Goudarzi B, Jacene AH, Wahl LR. Diagnosis and Differentiation of Bronchioloalveolar Carcinoma from Adenocarcinoma with Bronchioloalveolar Components with Metabolic and Anatomic Characteristics Using PET/CT The Journal Of Nuclear Medicine. 2008; 49 (10): 1585-1592.
- 65.** Acker RM, Steven C, Burrell CS. Utility of 18F-FDG PET in Evaluating Cancers of Lung. J Nucl Med Technol. 2005; 33:69-74.

66. Grgic A et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and SUV quantification (Abstract). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37(6):1087-1094.
67. Hashimoto Y et al. Accuracy of PET for Diagnosis of Solid Pulmonary Lesions with ^{18}F -FDG Uptake Below the Standardized Uptake Value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006; 47:426-431.
68. Bryant SA, Cerfolio JR. The Maximum Standardized Uptake Values on Integrated FDG-PET/CT Is Useful in Differentiating Benign From Malignant Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1016-1020.
69. Ching-yee et al. Patterns of abnormal FDG uptake by various histological types of non-small cell lung cancer at initial staging bu PET. *Europen J Nucl Med*. 2011;28(11):1702-1705.
70. Buck KA, Glatting G, Reske NS. Quantification of ^{18}F -FDG Uptake in Non–Small Cell Lung Cancer: A Feasible Prognostic Marker? *The Journal Of Nuclear Medicine*. 2004; 45(8): 1274-1276.
71. Soret M, Bacharach LS, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48:932-945.
72. Kubota K, Itoh M, Ozaki K et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumor detection. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:696-703.
73. Kim BT et al. Localized Form of Bronchioloalveolar Carcinoma: FDG PET Findings. *AJR*. 1998; 170:935-939.
74. Wang T, Sun Y, Zhou N, Yao S, Wang R, Yin D. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose uptake in patients with primary lung cancer (Abstract). *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002;40(6):437-40.
75. Nambu A et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2009; 23:269-275.
76. Hellwig D et al. F-18 FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer :Wich SUV Treshold Makes Sense? *J Nucl Med*. 2007; 48:1761-1766.
77. Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D. Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal or distant metastases at presentation in lung cancer (Abstract). *Clin Lung Cancer*. 2005;6(5):310-3.

