

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
(KHDAK) FDG, PET-BT TÜMÖR HACİMLERİNİN
SUV DEĞERLERİNE DAYALI OLARAK
HESAPLANMASI: BT VE PATOLOJİK TÜMÖR
HACİMLERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI
ÖRNEKLEME ÇALIŞMASI**

Çağın Çil

MEDİKAL FİZİK
YÜKSEK LİSANS TEZİ
İZMİR-2011

Tez Kodu: DEU.HSI.MSc-2008970015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
(KHDAK) FDG, PET-BT TÜMÖR HACİMLERİNİN
SUV DEĞERLERİNE DAYALI OLARAK
HESAPLANMASI: BT VE PATOLOJİK TÜMÖR
HACİMLERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI
ÖRNEKLEME ÇALIŞMASI**

MEDİKAL FİZİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2011

Çağın Çil

Danışman Öğretim Üyesi: Prof.Dr. Berna Polack

Tez Kodu: DEU.HSI.MSc-2008970015

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Çağın Çil, **Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) FDG, PET-BT Hacimlerinin SUV Değerlerine Dayalı Olarak Hesaplanması: BT ve Patolojik Hacimleri ile Karşılaştırmalı Örneklem Çalışması**, konulu Yüksek Lisans tezini 02/06/2011 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

Prof. Dr. Berna Polack

ÜYE

Prof. Dr. Emel Ada

ÜYE

Yrd. Doç. Kadir Akgüngör

ÜYE

Prof. Dr. Ayşenur Demiral

ÜYE

Doç. Dr. Recep Bekiş

YEDEK ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yurt

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Pınar Balcı

İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ... ..	5
2. GENEL BİLGİLER... ..	7
2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri... ..	7
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji... ..	7
2.1.2. Patoloji... ..	7
2.1.3. Tanı... ..	8
2.1.4. Evreleme... ..	8
2.1.5. TNM Sınıflaması... ..	9
2.2. Bilgisayarlı Tomografi... ..	11
2.3. PET... ..	13
2.3.1. PET Çalışma Prensipleri... ..	13
2.3.2. PET-BT... ..	15
2.3.3. Standardize Uptake Value (SUV)	15
2.3.4. PET Radyofarmasetikleri... ..	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Araştırmanın Tipi... ..	21

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı...	21
3.3. Çalışma Materyali...	21
3.3.1. Kullanılan Yazılımlar...	21
3.3.2. Hasta Görüntüleri...	21
3.4. Araştırma Planı ve Takvimi...	25
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi...	25
3.5.1 Pearson Korelasyonu...	26
3.5.2 Wilcoxon Testi...	26
3.5.3 Regresyon Analizi...	26
3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları...	27
3.7 Etik Kurul Onayı...	27
4 BULGULAR...	28
4.1 Pearson Korelasyon Analizi...	31
4.1.1 Patoloji ile PET Bulguları Korelasyonu...	31
4.1.2 BT ile PET Bulguları Korelasyonu...	31
4.2 Wilcoxon Testi...	32
4.2.1 PET / Patoloji...	32
4.2.2 PET / BT...	33
4.3 Regresyon Analizi ile Elde Edilen Bulgular...	33
4.3.1 PET / Patoloji ilişkisi...	33
4.3.2 PET / BT ilişkisi...	40
5 TARTIŞMA...	44
6 SONUÇLAR ...	48
7 KAYNAKLAR ...	49
8 EKLER...	52

Tablo Listesi

Sayfa No

Tablo 1 – TNM’ye göre evreleme...	11
Tablo 2 – Radyonüklidlerin oluşturulması için gerekli nükleer reaksiyonlar ve bu reaksiyonların verimi. ...	16
Tablo 3 – Bazı radyofarmasetiklerin biyomedikal uygulamalara göre sınıflandırılması. ...	17
Tablo 4 – Hastaların TNM evrelemeleri , patolojik evrelemeleri ve SUV_{max} değerleri....	28
Tablo 5 – Farklı yöntemler ile 13 hasta üzerinden elde edilen hacim değerleri. ...	30
Tablo 6 – PET Hacim değerlerinin Patolojik Hacim değerleri ile korelasyonu...	31
Tablo 7 – PET Hacim değerlerinin BT hacim değerleri ile korelasyonu. ...	32
Tablo 8 – PET / Patoloji hacim değerleri farkı. ...	32
Tablo 9 –PET görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerlerinin BT hacimleri ile karşılaştırılması ...	33
Tablo 10 – Her bir hasta için PET/Patoloji ilişkisini gösteren eksponansiyel regresyon analizlerinin R^2 değerleri. ...	34
Tablo 11 – Patoloji değerleri için optimum Hacmi sağlayan sabit SUV ve $\%SUV_{max}$ değerleri. ...	37
Tablo 12 – BT değerleri için optimum Hacmi sağlayan SUV değerleri. ...	43

Şekil Listesi

Sayfa No

Şekil 1 – PET görüntüleme prensibinin şematik gösterimi. ...	14
Şekil 2 – 2-Deoksi-2- (^{18}F) floro glikoz moleküler yapısı. ...	18

Şekil 3 – Pozitron Anihilasyonu illüstrasyonu.	20
Şekil 4 – GTV _{BT} konturlama örneği.	22
Şekil 5 – Her kesitte elde edilen alan değerlerinden, hacim değerlerine ulaşılırken kullanılan yöntem... ..	24

Grafik Listesi

Sayfa No

Grafik 1 – Florin-18’in 24 saatlik bozunumu.	19
Grafik 2 – Hasta No:1 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden optimum sabit SUV’a ulaşılması.	35
Grafik 3 – Hasta No:1 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden patoloji hacmini sağlayan optimum yüzde oranlı SUV’a ulaşılması.	36
Grafik 4 – Patoloji hacim değeri ile %SUV arasındaki lineer regresyon ilişkisi.	38
Grafik 5 – Dağılım ile uyum göstermediği için dışarılanan veri... ..	39
Grafik 6 – Graik 5’de gösterilen verinin dışarılanması durumunda oluşan logaritmik dağılım... ..	40
Grafik 7 – Hasta No:9 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden BT hacmini sağlayan optimum sabit SUV’a ulaşılması.	41
Grafik 8 – Hasta No:9 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden BT hacmini sağlayan optimum yüzde oranlı SUV’a ulaşılması.	42

Kısaltmalar

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ICRU: International Commission on Radiation Units & Measurements

GTV: Gross Tümör Volüm

SUV: Standardised Uptake Value

SUV_{max}: Maksimum SUV değeri

SUV₂₀: SUV_{max} 'ın %20'si

SUV₃₀: SUV_{max} 'ın %30'si

SUV₄₀: SUV_{max} 'ın %40'si

SUV₅₀: SUV_{max} 'ın %50'si

SUV_{BG}: Background SUV değeri

SUV_{20BG}: SUV_{max} 'ın %20'si + SUV_{BG}

SUV_{40BG}: SUV_{max} 'ın %40'si + SUV_{BG}

SUV_{50BG}: SUV_{max} 'ın %50'si + SUV_{BG}

GTV₂₀: SUV₂₀ eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV₃₀: SUV₃₀ eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV₄₀: SUV₄₀ eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV₅₀: SUV₅₀ eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{20BG}: SUV_{20BG} eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{40BG}: SUV_{40BG} eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{50BG}: SUV_{50BG} eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{2.5}: SUV_{2.5} eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{3.5}: SUV_{3.5} eşik değeri ile elde edilen GTV değeri

GTV_{BT}: BT görüntüleri baz alınarak elde edilen GTV değeri

GTV_{pat}: Histopatolojik hacim Değeri

SUV_{2.5}: SUV = 2.5 değeri

SUV_{3.5}: SUV= 3.5 değeri

SCC: Skuamoz hücreli karsinom

ACC: Adenokasinom

LCC: Büyük hücreli akciğer karsinomu

BAC: Bronşiyoalveolar karsinom

T: Primer Tümör

N: Bölgesel lenf nodu

M: Uzak metastaz

¹¹C: Karbon-11 radyoizotopu

¹³N: Azot13 radyoizotopu

¹⁵O: Oksijen-15 radyoizotopu

¹⁸F: Flor-18 radyoizotopu

β^+ : Pozitron

ν_e : Elektron nötrinö

C_{PET}: Doku radyoaktivite konsantrasyonu

ED: Enjekte edilen tüm doz

VA: Vücut ağırlığı

VYA: Vücut yüzey alanı

FDG: Floro deoksi glikoz

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE (KHDAK) FDG, PET-BT HACİMLERİNİN SUV DEĞERLERİNE DAYALI OLARAK HESAPLANMASI: BT VE PATOLOJİK HACİMLERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI ÖRNEKLEME ÇALIŞMASI

Çağın Çil

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Medikal Fizik Anabilim Dalı, Inciraltı/İzmir

cilcagin@gmail.com

Özet

3 boyutlu konformal radyoterapinin amacı hedef volümde istenilen dozu oluştururken, sağlıklı dokuda oluşacak doz miktarını en az düzeyde tutmaktır. Radyoterapi planlaması esnasında en büyük hata payının oluşumuna sebep olan süreç, hedef tedavi hacminin belirlenmesi olarak öngörülmektedir. Bu durum en doğru hacim belirleme metodunun geliştirilmesini gerektirmektedir.

Çalışmamıza erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alarak evreleme amacıyla PET-BT görüntülemesi yapılmış ve cerrahi tedavi uygulanmış rastgele seçilen 13 hasta (12 erkek 1 kadın; yaş ortalaması:68) dahil edilmiştir. PET görüntüleri üzerinden farklı SUV (SUV_{20} , SUV_{30} , SUV_{40} , SUV_{50} , SUV_{20BG} , SUV_{40BG} , SUV_{50BG} , $SUV_{2.5}$ ve $SUV_{3.5}$) eşik değer metotları ile elde edilen hacimler (GTV_{20} , GTV_{30} , GTV_{40} , GTV_{50} , GTV_{20BG} , GTV_{40BG} , GTV_{50BG} , $GTV_{2.5}$, $GTV_{3.5}$) ile histopatolojik tümör hacimleri (GTV_{pat}), BT görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerleri (GTV_{BT}) ile PET hacim değerleri ve GTV_{BT} ile GTV_{pat} arasındaki ilişki üç farklı istatistiksel metot kullanılarak incelenmiştir. Böylece GTV_{pat} değerine en yakın yöntem belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışma sonucunda GTV_{BT} 'nin GTV_{pat} ile en yüksek yakınlığı gösterdiği saptanmıştır. Regresyon analizi ile GTV_{pat} için SUV_{max} yüzde oranlı optimum SUV eşik değeri $SUV_{opt\%} = 41.67 (\pm 12.66)$ olarak hesaplanmıştır. Sabit SUV değerlerinin patolojik hacimlerle regresyon analizi yapıldığında ulaşılan değer; $SUV_{opt} = 3.83 (\pm 1.52)$, olarak saptanmıştır ancak patolojik hacmin sabit SUV ile ilişkisi iyi düzeyde korelasyon göstermediği için, herhangi bir

sabit SUV değerinin patolojik hacme ulaşmak adına geçerli bir eşik değer oluşturamayacağı sonucuna varılmıştır.

DEFINITION OF TUMOR VOLUMES BASED ON FDG, PET-CT, BASED ON SUV VALUES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: COMPERATIVE SAMPLING STUDY OF CT AND PATHOLOGICAL VOLUMES

Çağın Çil

Dokuz Eylöl University the Institute of Health Science

Medical Physics Department, İnciraltı/İzmir

cilcagin@gmail.com

Abstract

The aim of the 3D conformal radiotherapy is to have the desired dose on target volume while keeping the healthy tissue dose at minimum. The definition of target volumes by the treating physicians has been found to bear the largest source of error in the whole chain of radiotherapy. That requires the best methodology for volume determination.

In this study, 13 patients were randomly selected (12 male, 1 female; average age :68) with early stage non small cell lung cancer had pre-operative PET-CT imaging for staging and performed surgery. On PET images different volume determination methods used based on standardized uptake (SUV) value thresholds (SUV_{20} , SUV_{30} , SUV_{40} , SUV_{50} , SUV_{20BG} , SUV_{40BG} , SUV_{50BG} , $SUV_{2.5}$, $SUV_{3.5}$). Determined volumes (GTV_{20} , GTV_{30} , GTV_{40} , GTV_{50} , GTV_{20BG} , GTV_{40BG} , GTV_{50BG} , $GTV_{2.5}$, $GTV_{3.5}$) are compared with pathological volumes (GTV_{pat}), volumes determined by CT images (GTV_{BT}) are compared with PET volumes. A relation between GTV_{BT} , the GTVs determined by PET images and GTV_{pat} analyzed using three different statistical approach.

Results of the study showed that GTV_{BT} has the highest similarity with GTV_{pat} . Using regression analyses, optimum SUV threshold is calculated. SUV_{max} related optimum SUV threshold is resulted as; $SUV_{opt\%}=41.67 (\pm\%12.66)$, Constant SUV threshold is resulted as; $SUV_{opt}=3.83(\pm1.52)$. However pathological volumes have no correlation with constant SUV

values. Hence it's concluded that using constant SUV values to determine tumor volumes cannot be a standard method.

3. Giriş ve Amaç

Radyoterapi akciğer kanserinde küratif veya palyatif amaçla, tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılan bölgesel bir tedavi yöntemidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) radyoterapi, cerrahi müdahale öncesi (preoperatif) veya cerrahi müdahale sonrası (postoperatif), primer tümör kontrolü veya tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. KHDAK’de radyoterapi tümör kontrolünün sağlanmasında büyük rol oynamaktadır. Uygulanan dozun artışı tümör kontrolü ile doğru oranda artış gösterse de normal doku hasarı göz önünde bulundurularak özellikle büyük alanlarda uygulanması risk teşkil etmektedir (1).

Hedef Hacmin belirlenmesinden doğan hatalar, tüm radyoterapi süresince oluşabilecek hatalar arasında en büyük paya sahiptir(1). Pozitron emisyon tomografi’nin (PET) veya PET-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) füzyonunun yaygın kullanımı hedef hacmin belirlenmesinde, fizyolojik görüntüleme yeteneği sayesinde tedavi alanının oluşturulmasında daha doğru sonuçlar alınmasına olanak sağlamaktadır.(2)

3 Boyutlu konformal radyoterapide, International Comission on Radiation Units & Measurements (ICRU) kurumunun tanımına göre görüntülenen tümör volümü (Gross Tumor Volume (GTV)), radyolojik olarak görüntülenebilen, cilde yakın tümörlerde ise fizik bakıda palpe edilebilen tümör volümü olarak tanımlanmıştır. (3)

3 Boyutlu konformal radyoterapide GTV’nin belirlenmesi sıklıkla BT görüntüleri üzerinden yapılmakta, PET görüntülerine ise BT görüntülerinin görsel ayırt ediciliğinin yetersiz kalması durumunda yardımcı yöntem olarak başvurulmaktadır. PET görüntülerinin direkt olarak tedavi planlama sürecinin GTV belirleme aşamasında kullanımı henüz yaygın hale gelmemiştir.

PET görüntüleri üzerinden GTV belirlenmesi niceliksel bir metot oluşturulmasını gerektirmektedir. Standardize edilmiş uptake value (SUV) olarak tanımlanan değişken, PET görüntüleri üzerinde niceliksel hesap yapılmasına olanak sağlamaktadır. SUV her bir pikseldeki radyoaktif madde miktarı ile doğru orantılı bir birim olup, pikselin temsil ettiği dokunun radyofarmasötik tutulumu hakkında niceliksel bilgi içerir. Soliter pulmoner nodüllerde SUV değerinin 2.5 veya üzerinde olduğu dokunun malign olma olasılığı artmaktadır. (4)

SUV değerlerinin belirli katsayılar ile çarpımı veya sabit bir değerinin eşik değer kabul edilmesi ile oluşturulan sınırlar dahilinde kalan bölgenin GTV olarak kabul edilmesine ilişkin yapılan çalışmaların tümü en doğru eşik değere ulaşılması amacını taşımaktadır. Sıklıkla istatistiksel olarak değerlendirilen bu eşik değerler SUV değerinin ilgili alanda (ROI) ulaştığı maksimum değer(SUV_{max}) yüzde oranları şeklindedir. Çalışmamızda, diğer çalışmalarda da çoğunlukla bildirilen, SUV_{max} 'ın %20'si (SUV_{20}), %30'u (SUV_{30}) %40'ı (SUV_{40}) %50'si (SUV_{50}), bu değerlere zemin (background) SUV (SUV_{BG}) değerinin eklenmesi ile oluşturulan (SUV_{20BG}), (SUV_{40BG}), (SUV_{50BG}) ve sabit SUV değerleri olan 2.5 ve 3.5 ($SUV_{2.5}$, $SUV_{3.5}$), GTV'lerin belirlenmesi amacıyla eşik değerler olarak kullanılmışlardır.

Bu çalışmada çalışma grubuna dahil edilen KHDAK tanısı alan hastaların hiçbirinde primer tümör odağının yakınında F-18 FDG tutulumu gösteren ve BT ile patolojik kriter taşıyan bir lenf nodu yoktur. Hastaların hiçbirisi PET-BT çekimi öncesinde FDG tutulumunu etkileyecek nitelikte bir tedavi görmemiştir. Radyoterapi veya kemoterapi almamıştır, Hastalar PET-BT çalışması sonrasında opere edilmişler, primer tümör dokusu cerrahi olarak tamamen çıkarılmış ve patolojik olarak erken evre KHDAK tanısı almışlardır.

2.Genel Bilgiler

2.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

2.1.1.Epidemiyoloji ve Etyoloji

Akciğer Kanseri, prostat kanserinden sonra en sık görülen kanser tipidir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık olarak üçte birini akciğer kanseri oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %15'i tanıdan sonra 5 yıl veya daha fazla yaşamaktadır (5).

Etyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. Sigara, akciğer kanseri riskini içmeyenlere kıyasla 30 kat kadar arttırmaktadır(6). Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarı asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. (7) Radyasyonda bir başka risk faktörüdür. Radon gazı akciğer kanseri için risk oluşturan en önemli radyoaktif maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir(8). Kronik obstruktif akciğer hastalığında, tekrarlayan akciğer inflamasyonu ve akciğerdeki skar dokularında (tüberküloza gibi) kanser gelişimi artmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında ise aile öyküsünün yanında bis (klorometil) eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik arsenik, krom ve nikel maruziyeti sayılmaktadır. (9).

2.1.2.Patoloji

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır ve başlıca üç tipi vardır; skuamoz (SCC) hücreli, adenokarsinoma (ACC) ve büyük hücreli kanser (LCC). Skuamöz hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluştururken. adenokanserler ve büyük hücreli kanserler tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ını oluştururlar (10). Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tip adenokanserdir. Bronşiyoloalveoler karsinom (BAC) ise pulmoner adenokarsinomun önemli bir alt tipidir. BAC 3 alt tipe ayrılır; Non-müsinöz, müsinöz ve mikst tip (müsinöz ve nonmüsinöz veya belirlenemeyen form) (11).

2.1.3.Tanı

Akciğer kanserli olguların çoğu lokal yayılım kaynaklı belirti ve bulgular olan; uzun süren veya karakteri değişen öksürük, kanlı balgam, nefes darlığı, göğüs ve sırt ağrısı, ses kısıklığı, tekrarlayan veya rezolüsyonu geciken pnömoniler, vena cava superior sendromu, Horner sendromu, plevral efüzyon perikardiyal efüzyon veya sistemik yayılımı düşündüren; kilo kaybı, kemik veya baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, serum alkalen fosfataz, serbest kalsiyum ve LDH yüksekliği gibi belirti ve bulgular ve/veya hipertrofik pulmoner osteoartropati ve diğer paraneoplastik sendromlar ile başvururlar.

BT hiler ve mediastinal lenf nodlarının ilk değerlendirmesi için kullanılıyor olsa da akciğer kanserinde lenf nodu tutulumu değerlendirmesi sınırlıdır. Anatominin aksine tümör metabolizmasını saptadığından, PET görüntülemesinin potansiyel olarak BT'den daha duyarlı olduğu düşünülmektedir(12).

2.1.4.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.

Radyolojik Evreleme: Tüm olgulara rutin olarak iki yönlü akciğer grafisi ve klinik- radyolojik olarak çok ileri evrede değilse toraks ve üst abdomen BT çekilir. Solunum ile akciğer parankimindeki küçük lezyonların yukarı aşağı hareketi sonucu aksiyel kesitlerde yalancı negatif görüntü oluşumunu önlemek ve gerekli olgularda iyi kontrast çalışması için kesit kalınlığı ve aralığı maksimum 10 mm olan spiral BT tercih edilebilir.

- Toraks BT; primer tümörün büyüklük ve lokalizasyonu, çevresindeki organlar ile ilişkisi, hiler ve mediastinal lenf nodlarının varlığı ve boyutları, satellite ve diğer nodüller, karaciğer ve adrenal glandlara metastaz olup olmadığını gösterebilen, üst abdomeni de kapsayan kontrastlı ve spiral olmalıdır.
- Toraks BT'de mediastinal patolojik boyutta lenf nodu (kısaca > 1 cm) görülen olgularda bronkoskopik mediastinal evreleme, ileri invaziv evreleme yöntemlerine gereksinimi ortadan kaldırabilen etkin ve ekonomik bir yöntemdir. N3 şüphesi olanlar

başta olmak üzere mediastinal patolojik boyutta lenf nodu olan olgularda uygulanmalıdır.

- Göğüs duvarı, mediastinal yapılar ve damarlar, diyafragma, vertebra invazyonu şüphesinde ve özellikle superior sulkus tümörlerinin evrelendirilmesinde MR tercih edilmelidir.
- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET'in BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Tek incelemede intra ve ekstra torasik olası metastazların değerlendirilmesini de sağlamaktadır (13).

2.1.5 TNM Sınıflaması

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sınıflandırması.

Primer tümör (T)

- Tx: Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.
- T0: Primer tümör belirtisi yok
- Tis: İnsitu karsinom
- T1: En geniş çapı < 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa*) invazyon yapmayan tümör.
- T2: Aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör; en geniş çapı >3 cm, ana bronşa invaze ancak ana karinadan 2 cm uzakta, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
- T3: Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya <2 cm yakın fakat karinayı invaze etmeyen veya bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör.
- T4: Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, özefagus, vertebra, trakeal karina'dan herhangi birine invaze veya malign plevral- perikardiyal effüzyon ya da aynı lobda satellit nodülleri olan tümör. Nervus laringeal rekürrens invazyonu

Bölgesel lenf nodları (N)

- NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi.
- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu.
- N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz.
- N3: Karşı taraf mediastinal- hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.

Uzak metastaz (M)

- MX:Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var.

TNM evrelemesi (Tablo 1)'deki gibidir.

Gizli karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
Evre IIA	T1 N1 M0
Evre IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Evre IIIA	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Evre IIIB	Herhangi bir T N3 M0
	T4 herhangi bir N M0
Evre IV	Herhangi bir T
	Herhangi bir N
	M1

Tablo 1: TNM'ye göre evreleme

2.2. Bilgisayarlı Tomografi

X-ışını kullanarak vücudun kesit şeklinde görüntülerini elde etmeyi sağlayan radyolojik teşhis yöntemidir. Bu yöntem, vücudun ince bir kesitinden (1,5-12 mm arasında değişir) zayıflamaların dedektörlerle ölçülerek bilgisayar yardımıyla görüntü oluşturma temeline dayanır.

BT aygıtları 3 ana bölümden oluşur:

- 1) X-ışını kaynağı ve dedektörlerin bulunduğu tarayıcı,
- 2) Bilgilerin toplanıp değerlendirildiği bilgisayar,

3) Görüntülerin yayılıp kaydedildiği görüntüleme ünitedir.

Röntgen tüpü ve dedektörler her taramada hastanın çevresinde birbirine bağlı olarak dönerler. X-ışını yelpaze gibi dar bir şerit şeklinde sınırlandırılmıştır. Işın demetinin kalınlığının karşılığı olarak, operatör tarafından belirlenen kolimasyonu sonucu saçılma azaltılabilir ve dolayısıyla görüntünün kontrast ve geometrik çözünürlüğü artırılabilir.

Dedektörler, hastadan geçen x-ışını zayıflamasını ölçer. Aygıtlarda dedektör olarak sodyum iyodit kristalleri kullanılmıştır. Günümüzde dedektör materyali olarak daha çok sıkıştırılmış ksenon gazı kullanılmaktadır. Kesitlerin nereden başlayıp nereye kadar devam edeceğini saptamak amacıyla incelenen bölgenin dijital bir röntgeni alınır. Bunun için incelenecek bölge hareket etmeyen tüp dedektörler arasından geçirilir. Dijital olan bu röntgene de skenogram, kılavuz görüntü veya topogram denir.

Kesit tamamlandıktan sonra toplanan veriler bilgisayara dijital olarak geçer, işlenir ve görüntü tüpünde dijital resim şeklinde izlenebilir. BT görüntüsü “piksel” adı verilen resim elemanlarının bir matrisinden ibarettir. Her resim elemanı seçilen kesit kalınlığına göre bir hacme sahiptir. Seçilen kesit kalınlığının piksel yüzeyi ile çarpımı sonucu ortaya çıkacak hacme “voksel” adı verilir. Bir piksel, organizmadaki karşılığı olan vokselin ortalama x-ışını zayıflama değerini gösterir. Dolayısıyla vokselin içini kısmen dolduran bir oluşum ayrı bir obje olarak seçilemez. Piksel yoğunluğu da vokselin içindeki yapıların ortalama yoğunluğudur. “Parsiyel hacim etkisi” denilen bu olaya bağlı olarak lezyonların çevreye invazyonları sağlıklı bir şekilde gösterilemez. “Parsiyel hacim etkisi”, kesit kalınlığı düşürülerek azaltılabilir.

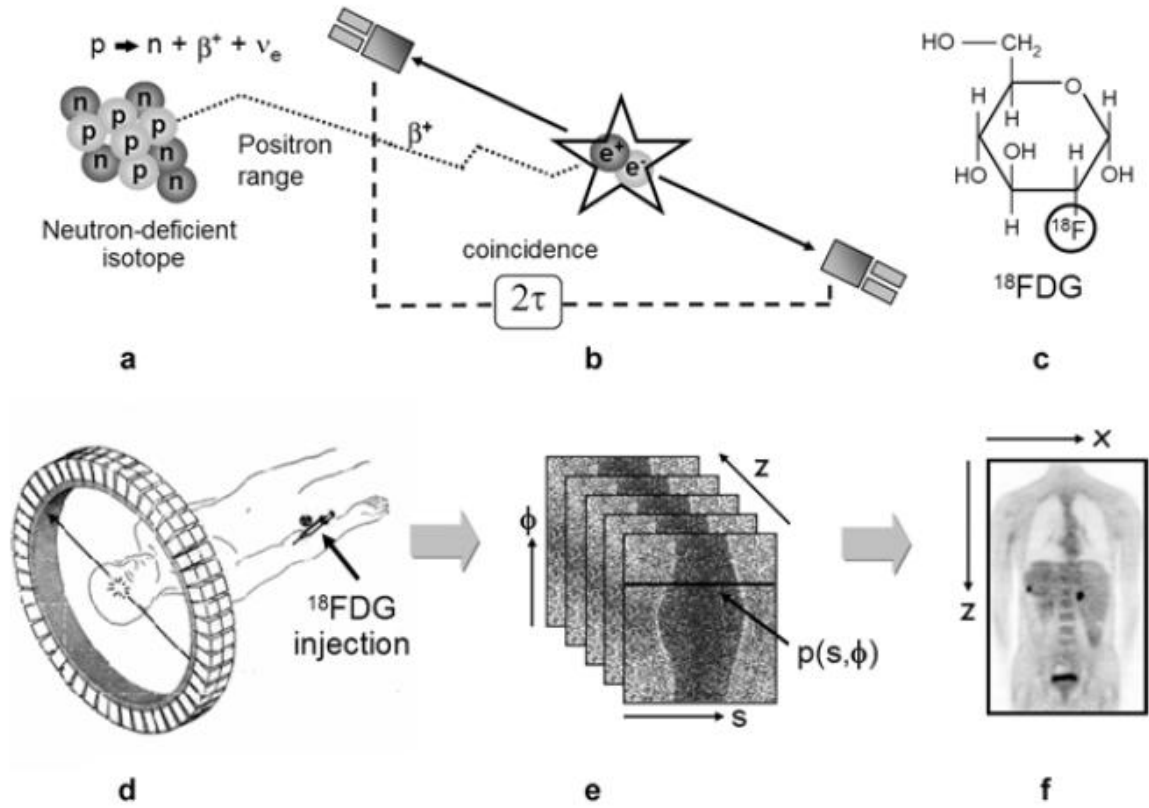
BT görüntülerinin matrisi 256*256, 320*320 veya 512*512 dir. Bu sayıların çarpımı görüntünün matris sayısını verir. Organizmayı geçen x-ışınlarının zayıflama değeri sayısal olarak saptanır. Her pikselin bir sayısal karşılığı vardır. Bu sayılar suyun zayıflama değerini sıfır kabul eden bir ölçeğe göre düzenlenmiştir. +1000’den -1000’e kadar uzanan bu ölçeğe “Hounsfield Skalası” denir. Suyun zayıflama değerinin sıfır olduğu bu skalada; zayıflaması yüksek olan yumuşak doku, hematoma, kalsifikasyon, kemik gibi yapılar skalanın pozitif tarafında, zayıflama değeri sudan düşük olan yağ ve hava gibi maddeler de skalanın negatif tarafına dizilirler (14).

2.3.PET

PET, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{18}F gibi pozitron saçılımı yapan radyonüklidler ile işaretlenmiş radyofarmasötikler kullanılarak vücut içerisindeki dağılımlarının takibi ile biyokimyasal ve fizyolojik gelişimin izlenmesine olanak sağlayan niceliksel bir görüntüleme yöntemidir (15). Yöntem radyofarmasötiklerin pozitron saçılımı ardından anilasyona uğramaları sonrasında ortaya çıkan radyasyonun rastlantısal sayılımı ilkesine dayalı çalışmaktadır.

2.3.1.PET Çalışma Prensipleri

PET ile görüntüleme peşi sıra gerçekleşen birçok değişik adım sonrasında olmaktadır. Temelde yöntem uygun radyofarmasötüğün seçilmesi ve hastaya enjeksiyonu sonrasında vücut içerisindeki dağılımının görüntülenmesidir. Radyofarmasötik vücut içerisindeki dağılıma elverişli, pozitron salınımı yapabilen radyonüklide bağlı farmasötik yapılardır. Bu yapının en önemli elemanı olan radyonüklidler nötron bakımından eksik izotoplardır. Bu eksiklik bir protonun nötrona dönüşümüne olanak sağlamak ve bu süreç sonrasında ortaya pozitif yükte bir elektron veya pozitron (β^+) ve elektron nötrino (ν_e) çıkmasına sebep olmaktadır. Ortaya çıkan pozitronun enerji spektrumu seçilen izotopa bağlı değişim göstermektedir ve bu değişimin limitleri ^{18}F için 0.6 MeV, ^{82}Rb için 3.4 MeV arasındadır. Saçılım sonrasında pozitron bulunduğu ortam ile etkileşim sonrasında enerji kaybeder ve bir elektron ile anilasyona uğrar. Anilasyona uğrama menzili emisyon enerjisi ve ortamın elektron konsantrasyonuna bağlıdır. Örnek olarak ^{18}F 'in bozunumu sonucunda ortaya çıkan pozitronun doku içerisinde anilasyona uğrama menzili 0.6 mm olarak gözlemlenmektedir. Anilasyon sonrasında ortama iki gamma ışını saçılır (511 keV) ve bu gamma ışınlarının yönleri arasında 180° lik açı farkı vardır. Bu durum elektronik kolimasyon uygulamasına mekan hazırlamaktadır. Elektronik kolimasyon τ ns olarak seçilen elektronik rastlantısal zaman aralığında, 2τ ns'lik zaman aralığı içerisinde farklı iki gamma detektörünün sinyal oluşturmalarıdır. Oluşan bu sinyal anilasyon olayının olduğu noktanın bulunduğu çizginin konumunun belirlenmesine olanak sağlar (Line of Response veya LOR). Bu LOR'ların defalarca farklı konumlardaki detektörlerden gelen datalar ile oluşturulması ile radyonüklid dağılımının haritalanması ve imaj formatına çevrilerek gözlemlenmesi mümkündür (Şekil 1) (16).



Şekil 1 : PET görüntüleme prensibinin şematik gösterimi: (a) nötronu eksik olan bir pozitron emisyonu yapan bir radyoaktif izotop. (b) anihilasyon sonrasında ortaya çıkan fotonların 2ns zaman aralığında rastlantısal deteksiyonu. (c) glikoz analogu olan ^{18}F ile işaretlenmiş deoksiglukoz, FDG radyofarmasötüğünü meydana getirir. (d) ^{18}F ile işaretlenmiş farmasötüğün vücuda enjeksiyonu ve anihilasyon sonrasında ortaya çıkan fotonların rastlantısal deteksiyonu. (e) pozitron anihilasyon olaylarının lokalizasyonlarının sinogramlarda toplanması. (f) sinyallerin yeniden yapılandırılması ile vücut içerisindeki glikoz kullanımının haritalanması sonucunda oluşturulmuş koronal görüntü (16).

Bu özelliklerinin yanı sıra PET cihazında yapılan çekimler ile elde edilen görüntülerin uzaysal çözünürlükleri, anatomik bilgi içerebilecek kadar zengin değildir. Bu durum PET cihazının BT ile eş zamanlı kullanımı ve iki elde edilen görüntülerin füzyonu sayesinde başarılı bir şekilde çözümlendirilmiştir.

2.3.2.PET-BT

PET'in fizyolojik görüntüleme yeteneğinin yanında anatomik yapıları ayırt etmeye yeterli rezolüsyonda imaj oluşturmaması BT'nin PET ile eşzamanlı kullanımı gereksinimini ortaya çıkarmıştır. BT'nin x-ışınının vücut içerisindeki atenüasyonuna bağlı olarak oluşturduğu imajlar PET görüntüleri ile kıyaslandığında çok daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip oldukları aşıkardır. PET ile BT'nin eşzamanlı kullanımının bir başka avantajı, elde edilen BT görüntülerinin, PET emisyonu datalarının üzerinde atenüasyon düzeltmesi yapılması için kullanılmasıdır. Bu durum PET taramalarının zamanını oldukça kısaltmaktadır. Tüm vücut taramalarında BT'nin PET ile entegre çekim yapması sonucunda standart PET çekimlerine kıyasla %40 daha kısa sürede aynı nitelikte görüntüyü elde etmek mümkündür. Aynı zamanda bu durum görüntülerde daha düşük gürültü elde edilmesine de olanak sağlar. Atenüasyon değerleri enerjiye bağlıdır. BT taraması ortalama 70keV enerjisinde x-ışını ile yapılırken PET çekimi 511keV enerjisinde gama ışını ile yapılmaktadır ve atenüasyon düzeltmesi yapılırken x-ışını enerjisi gama ışını enerjisine ölçeklendirilir (17). PET ve BT imajlarının neredeyse eş zamanlı olarak alınan imajlarının füzyonu ile PET görüntülerindeki anatomik belirsizlik giderilir ve vücut içerisindeki radyofarmasetik dağılımının konumu en doğru şekilde gözlemlenebilir(16).

Radyofarmasötik dağılımının niceliksel değeri ise *Standardized Uptake Value* olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.3.3.Standardize Uptake Value (SUV)

PET'de SUV görsel yorumlamaya destek olan “semikantatif” bir metod olarak tanımlanmıştır (4). SUV, belirli bir zamanda (T), doku radyoaktivite konsantrasyonunun (kBq/ml) ($C_{PET}(T)$), enjekte edilen tüm dozun (MBq) (ED) vücut ağırlığına (kg) (VA) bölümüne oranıdır ve bu tanımlama 1941'den bu yana kullanılmaktadır.

$$SUVVA = C_{PET}(T)/(ED / VA) \quad (\text{Denklem 1})$$

SUV yalnızca vücut ağırlığı değişkenine bağlı olarak tanımlanmamıştır. Vücut ağırlığı yerine, enjekte edilen dozun vücut yüzey alanına (VYA) korelasyonu ile de SUV'un belirlenmesi mümkündür.

$$SUVVYA = CPET(T)/(ED / VYA)$$

(Denklem 2)

Sonuç olarak SUV her bir pikselin radyoaktif madde miktarı tutulumu ile doğru orantılı bir birim olup, pikselin temsil ettiği dokunun radyofarmasetik tutulumu hakkında niceliksel bilgi içerir. Yukardaki yöntemler ile SUV'un birimi MBq/kg veya kBq/g'dır. (18).

İlgili tümör hacminin tanımlanması, glikotik tümör hacminin (glycotic tumor volume (GTV)) ölçümü ile yapılabilir (18). FDG PET değerlendirmelerinde SUV_{max} son zamanlarda en sık kullanılan semî-kantitatif bir metottur. Ancak bunun yerine SUV_{mean} ile ilgili veya sabit eşik değer metotları da glikotik hacim belirlemek adına farklı yöntemler olarak karşılaşılabılır.

2.3.4.PET Radyofarmasötikleri

Çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır ki 10 MeV proton ve 5 MeV döteron, klinik amaçlar için kullanılacak dört pozitron salınımı yapan radyoaktif izotop olan ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C ve ¹⁸F'nin elde edilmesi için yeterlidir(Tablo 2).

Radyonüklid	Nükleer Reaksiyon	Verim
Oksijen 15	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O	300mCi (12GBq)
Nitrojen-13	¹⁶ O(p,n) ¹³ N	100mCi (4GBq)
Karbon-11	¹⁴ N(p,n) ¹¹ C	800mCi (32GBq)
Florin-18	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	1000mCi (37GBq)

Tablo 2 : Radyonüklidlerin oluşturulması için gerekli nükleer reaksiyonlar ve bu reaksiyonların verimi.

PET'in medikal uygulamalarında en sık kullanılan bu radyonüklidler yarı ömürleri ile, ¹⁵O (2.03 dk.), ¹³N (9.9 dk.) ¹¹C (20.4 dk.) ve ¹⁸F (109.8 dk.) olarak sıralanabilir(19).

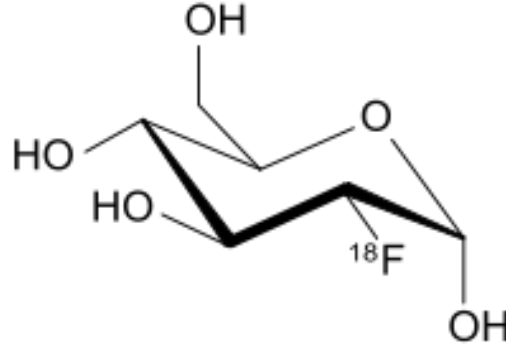
Radyonüklidler uygulama amacı doğrultusunda bir substrata bağlanarak ya da direk kullanılabilirler (Tablo 3).

Radiotracer & Rayofarmosetik	Biyomedikal Kullanımı
[¹⁵ O]oksijen	oksijen metabolizması
[¹⁵ O]karbon monoksit	kan hacmi
[¹⁵ O]karbon dioksit	kan akışı
[¹⁵ O]su	kan akışı
[¹³ N]amonyak	kan akışı
[¹⁸ F]FDG	glikoz metabolizması
[¹⁸ F]FMISO	<i>hipoksik doku</i>
[¹⁸ F]MPPF	<i>serotonin 5HT_{1A} reseptör</i>
[¹⁸ F]A85380	<i>nicotinic acetylcholine reseptör</i>
[¹⁸ F]FLT	DNA proliferasyonu
[¹¹ C]SCH23390	dopamin DI reseptör
[¹¹ C]Ro151788	merkezi <i>benzodiazepine</i> reseptör
[¹¹ C]PK11195	peripheral benzodiazepine reseptör
[¹¹ C]PIB	<i>amyloid plaque: Alzheimer hastalığı</i>
[¹¹ C]AG1478	EGF reseptör
[¹¹ C]kolin	<i>Phospholipid biyosentezi</i>

Tablo 3 : Bazı radyofarmosetiklerin biyomedikal uygulamalara göre sınıflandırılması (20).

¹⁸F gibi pozitron emisyonu yapan izotopların deoksiglikoz gibi substratlara bağlanımı ile oluşturulan ¹⁸F-FDG, vücut içi glikoz ihtiyacına bağlı, heterojen dağılımının oluşumuna olanak sağlamaktadır. ¹⁸F-FDG şu an için, medikal alanda en yaygın kullanıma sahip radyofarmasötik olarak göze çarpmaktadır. Bunun sebebi yarılanma süresinin uygunluğu ve tümörlerin glikoz ihtiyacı doğrultusunda ¹⁸F-FDG tutulumlarının artması ve görüntüleme sonrasında normal dokudan görsel olarak ayırt edilebilmeleridir. Çoğu radyonüklidin yarılanma sürelerinin ¹⁸F'e kıyasla kısa olması izotopun oluşturulacağı siklotronun PET görüntüleme tesisine yakın konumlandırılmasını gerektirmektedir. Bu özellikle medikal alanda diğer radyonüklidler ile çalışılmasını pek olağan kılmamaktadır.

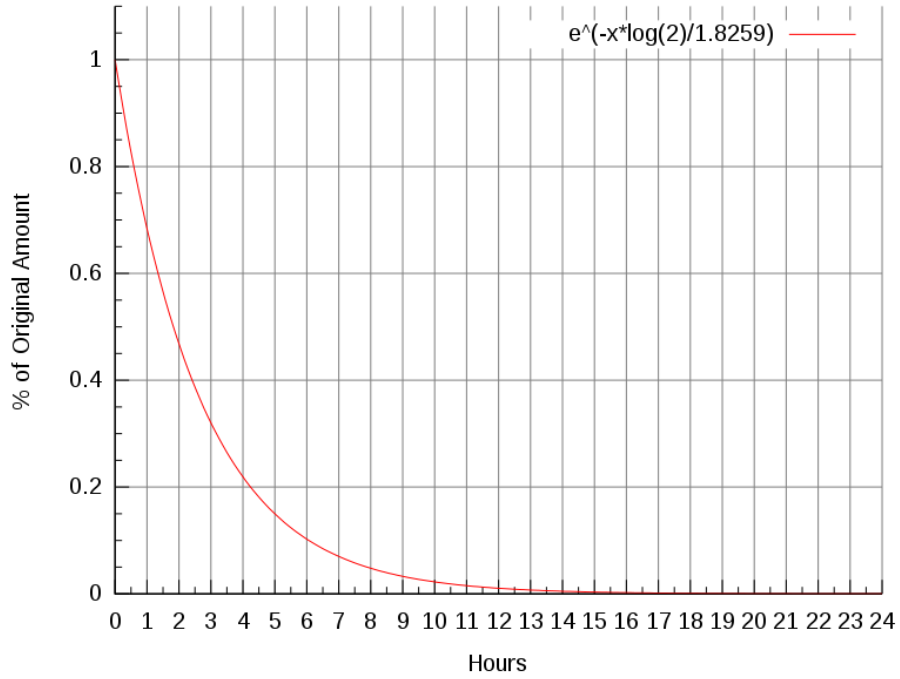
Bir glikoz analogu olan ^{18}F -FDG, pozitron emisyonu yapan radyoaktif bir izotop olan florin-18'in normal hidroksil grubunun 2' pozisyonundan glikoz molekülüne bağlanması sonucu oluşmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2 : 2-Deoksi-2-(^{18}F)floro glikoz moleküler yapısı(21).

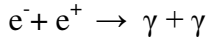
^{18}F -FDG glikoz kullanımı fazla olan beyin, böbrek ve kanser hücreleri gibi hücreler tarafından tutulur ve “phosphorylation” florodeoksiglikozun hücreden tekrar salınımına izin vermez. Hücre içinde normal glikoz yıkımında, hidroksil grubunun 2' pozisyonunda yer alan hidroksile ($-\text{OH}$) gereksinim duyulmaktadır. Ancak FDG'de bu hidroksil eksiktir ve bu durum hücre içi metabolizmasının sağlanamamasına sebep olur. FDG'nin hücre içine alınmasından sonra ^{18}F -FDG-6-fosfat molekülünü oluşturmasından dolayı ^{18}F , radyoaktif bozunum gerçekleşene kadar hücre dışına çıkamamasına sebep olur (22). Sonuç olarak glikoz dağılımı ve fosforilasyonun vücut içi dağılımı haritalanabilir.

Flor-18, florun bir radyoizotopudur. Kütlesi 18,0009380(6) u ve yarılanma zamanı tam olarak 109,771 dakikadır (Grafik 1). Bozunumu sonucunda ortaya oksijenin kararlı bir izotopu olan Oksijen-18 (^{18}O) çıkar.



Grafik 1: Florin-18'in 24 saatlik bozunumu(23).

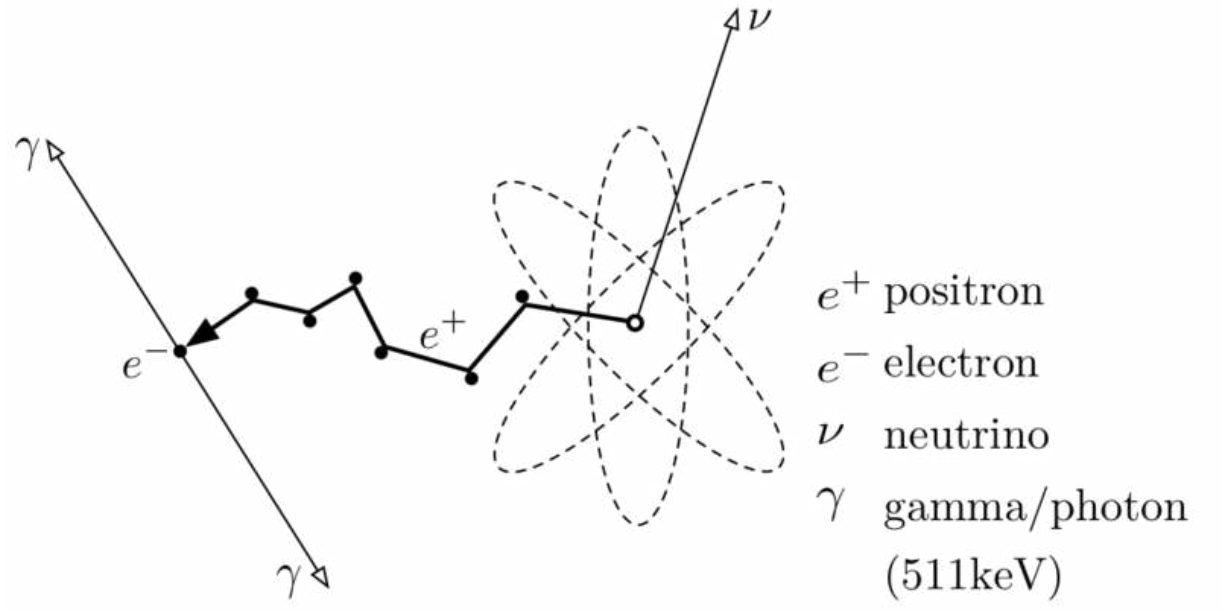
Flor-18 radyoaktif bozunumunun sonucunda ortama saçılan pozitron, ortamda bulunan elektronlar ile etkileşimde bulunarak elektron-pozitron anilasyonuna sebep olur. Bu çarpışma ve anilasyon olayının sonucunda gamma fotonları oluşur.



Bu proses korunum yasaları dahilinde gerçekleşmek zorundadır ;

- Elektriksel yükler korunmalıdır.
- Lineer momentum ve enerji korunmalıdır.
- Açısal momentum korunmalıdır.

Zıt yüklü iki parçacığın anilasyonundan meydana gelen gama fotonları yüksüzdür. Enerji ve lineer momentumun korunumu tek bir fotonun oluşmasını engeller. Sonuç olarak pozitron ya da elektronun serbest enerji değerinde (511 keV) iki zıt yönlü gama fotonu ortama salınır (Şekil 3).



Şekil 3: Pozitron Anihilasyonu illüstrasyonu(24).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın Tipi:

Bu retrospektif çalışmada küçük hücreli dışı akciğerin kanserinde (KHDAK) primer tümör hacminin PET-BT den elde edilen SUVmax eşik değerleri, BT görüntüleme yöntemi ile elde edilen görüntüler üzerinden ulaşılan hacim değerlerinin kendi içlerinde, birbirleri ile ve altın standart olarak kabul edilen histopatolojik bulgular sonucunda ulaşılan hacim değerleri ile karşılaştırılması ve histopatolojik hacme en yakın hacim değerine ulaşılmasını sağlayan yöntemin istatistiksel olarak belirlenmesi hedeflenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalında, DICOM görüntüleme ve işleme istasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların PET-BT görüntüleri 2008 – 2010 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında çekilmiş, araştırma Eylül 2010 – Haziran 2011 tarihleri arasında süregelmiştir.

3.3. Çalışma Materyali

3.3.1 Kullanılan Yazılımlar

Gemini TF v3.3 : PET-BT çekimleri ile elde edilen DICOM formatlı imajların görüntülenmesi ve yorumlamak adına bir çok yardımcı aracı içeren yazılım.

Philips iSite: Her türlü DICOM formatlı imajın görüntülenmesine olanak sağlayan yazılım.

SPSS 16.0: SPSS, kamu yönetimi, suç bilimleri, satış, sağlık alanlarında kullanılan ve kullanımı kolay bir istatistik programıdır. Windows, Mac ve Linux’la uyumlu çalışabilmektedir. Korelasyon analizi, data fit, regresyon analizi gibi birçok istatistiksel yöntemi içerir.

3.3.2. Hasta Görüntüleri

Çalışmamıza erken evre KHDAK tanısı alarak evreleme amacıyla PET-BT görüntülenmesi yapılmış ve cerrahi tedavi uygulanmış 13 hasta (12 erkek 1 kadın; yaş ortalaması:68) dahil

edilmiştir. Primer tümör alanına yakın lenf nodu metastazı olan, primer tümörü cerrahi olarak tam çıkarılamamış, ikincil bir malignitesi olan, BT görüntülerinde primer tümör alanında yaygın atelektazi ve pnömoni olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca patolojik spesimende tümörün 3 farklı boyutta ölçülemeyen olgular çalışmaya alınmadı. Örneklem grubumuzda, diabetes mellituslu hasta bulunmamaktadır.

PET görüntülemelerinde standart çekim prosedürü izlenmiştir. 399.6 MBq (10.8mCi) F-18 enjeksiyonundan 60dk sonra PET-BT cihazında (Philips Gemini-TOF) görüntüler oluşturulmuştur. Emisyon taraması her bir yatak pozisyonu için 1.5dk'da, transmisyon taramaları düşük doz BT kullanılarak 50mA ve 120 kvp'de elde edilmiştir.

PET görüntüleri PET yazılım istasyonunda, BT görüntüleri, BT yazılım istasyonunda işlemlendi. PET ve BT görüntülerinin işlenmesi sırasında primer tümörün lokalizasyonuna ilişkin iki deneyimli nükleer tıp ve radyoloji uzmanı hazır bulundu. BT görüntüleri deneyimli bir radyoloji doktoru tarafından görsel olarak belirlenmiş ve Philips isite programında mediasten penceresi baz alınarak her bir kesitte konturlanmıştır. Konturlanan alanlar dahilinde kalan alan değerleri kaydedilmiştir. Kesitler arasında kalan yükseklik hesaba katılarak hacim değerlerine ulaşılmıştır (h=5mm).



Şekil 4: GTV_{BT} konturlama örneği.

PET görüntüleri üzerinden yapılan çalışmada, kişisel yorumdan bağımsız, farklı SUV değerleri temel alınarak, her bir kesitte Gemini TF v3.3 yazılımının bir fonksiyonu olarak, otomatik konturlama yapılmış ve kaydedilmiştir. Eşik değer olarak belirlenen SUV değerleri üç ana grupta ele alındı. Sabit SUV değerleri, maksimum SUV değeri (SUV_{max}) ile ilişkili değerler, background (SUV_{BG}) ve SUV_{max} değeri ile ilişkili değerler. Bu değerler; $SUV = 2.5$, $SUV = 3.5$, $SUV = \%20SUV_{max}$, $SUV = \%30SUV_{max}$, $SUV = \%40SUV_{max}$, $SUV = \%50SUV_{max}$, $SUV = 20SUV_{max} + SUV_{BG}$, $SUV = \%40SUV_{max} + SUV_{BG}$, $SUV = \%50SUV_{max} + SUV_{BG}$ olarak belirlenmiştir ve sırası ile $SUV_{2.5}$, $SUV_{3.5}$, SUV_{20} , SUV_{30} , SUV_{40} , SUV_{50} , SUV_{20BG} , SUV_{40BG} , SUV_{50BG} olarak isimlendirilmiştir.

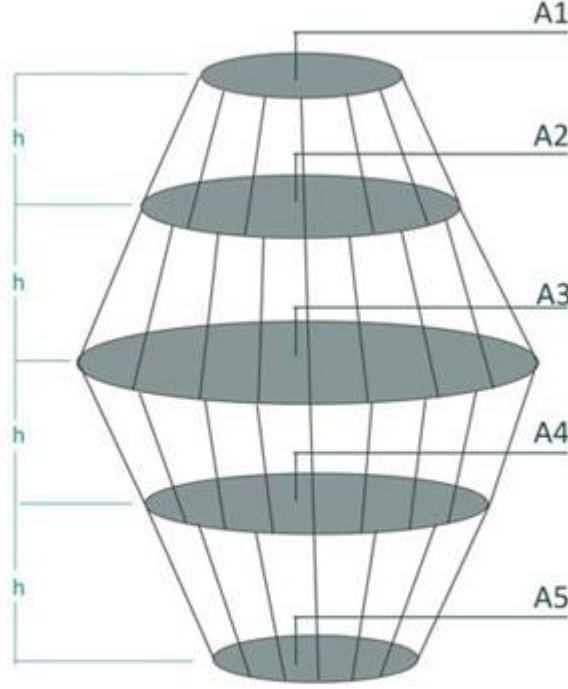
Sabit SUV eşik değerleri ile çalışılırken, primer tümörü içeren kesitler görsel olarak belirlenerek, her bir kesitte ayrı ayrı SUV değerinin sıra ile 2.5 ve 3.5'e eşit veya daha fazla olduğu tüm pikseller içerecek şekilde otomatik konturlama yaptırılmıştır.

SUV_{max} ile ilişkili SUV eşik değerleri ile çalışırken, tümörü içeren kesitler görsel olarak belirlenerek, en yüksek aktiviteye sahip ilgi alanı dahilinde maksimum SUV değerine sahip pikselin SUV değeri SUV_{max} olarak saptanmış, ve bu değer sırası ile $\%20$, $\%30$, $\%40$ ve $\%50$ 'si eşik değer olarak kabul edilerek, bu eşik değerlere eşit ve daha yüksek değerdeki tüm pikseller içerecek şekilde otomatik konturlama yaptırılmıştır.

SUV_{max} ve SUV_{BG} ile ilişkili SUV eşik değerleri ile çalışırken, primer tümörü içeren kesitler görsel olarak belirlenerek, tümöre uzak bir bölgede yalnızca normal akciğer dokusu ilgi alanı olacak şekilde bir bölge olabildiğince geniş bir alan çizilmiş ve bu bölge dahilinde kalan alanın ortalama SUV değeri kaydedilerek SUV_{BG} olarak kabul edilmiştir(K). SUV_{max} yukarıda tanımlanan SUV_{max} değerlerine her bir kesit için ayrı ayrı bulunan SUV_{BG} değerleri eklenerek yeni eşik değerlere ulaşılmış ve bu eşik değerlere eşit ve daha yüksek değerdeki tüm pikseller içerecek şekilde otomatik konturlama yaptırılmıştır.

BT ve PET görüntüleri ile elde edilen kesitsel alan değerleri, kesitler arasında kalan yükseklik ($h=5mm$) hesaba katılarak hacim değerlerine ulaşılmış ve bu değerler, $SUV=2.5$ için Gross Tümör Volümü(GTV); $GTV_{2.5}$, $SUV=3.5$ için GTV; $GTV_{3.5}$, $SUV=0.2*SUV_{max}$ için GTV; GTV_{20} , $SUV=0.3*SUV_{max}$ için GTV; GTV_{30} , $SUV=0.4*SUV_{max}$ için GTV; GTV_{40} ,

SUV=0.5*SUV_{max} için GTV; GTV₅₀, SUV=0.2*SUV_{max}+SUV_{BG} için GTV; GTV_{20BG}, SUV=0.4*SUV_{max} + SUV_{BG} için GTV; GTV_{40BG} ve SUV=0.5*SUV_{max} + SUV_{50BG} için GTV; GTV_{50BG} olarak kaydedilmiştir.



$$GTV = h \frac{(A1 + An)}{2} + \sum_{i=2}^{i=n-1} Ai$$

Şekil 5 :Her kesitte elde edilen alan değerlerinden, hacim değerlerine ulaşılırken kullanılan yöntem. Kesitleri ve aralarındaki yükseklikleri simgeleyen resim ve hacim denklemi hesaplanırken kullanılan denklem.

Hastaların patoloji raporlarında primer tümöre ait 3 farklı çap değeri ele alınarak hacim değerleri yaklaşık olarak hesaplanmıştır ve GTV_{PAT} olarak isimlendirilmiştir. GTV_{PAT}, tümörler eliptik küreler olarak varsayılarak, çap değerleri, a , b , c olacak şekilde;

$$GTV_{pat} = \frac{1}{6} \pi abc \quad (\text{Denklem 3})$$

formülü ile hesaplanmıştır.

3.4. Araştırma Planı ve Takvimi

• Literatür Taraması:	15/09/2010-15/10/2010
• Kullanılacak Arşiv PET-BT Materyallerinin Belirlenmesi:	16/10/2010-11/11/2010
• PET-BT ve BT Görüntüleri Üzerinden Sanal Hacimlerin Hesaplanması:	12/11/2010-16/01/2011
• Sonuçların Analizi:	17/01/2010-09/02/2011
• Karşılaştırma:	10/02/2010-20/03/2011
• Değerlendirme:	21/03/2011-29/03/2011
• Yazım:	30/03/2011-19/04/2011

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi:

SPSS 16.0 istatistiksel analiz programında GTV_{20} , GTV_{30} , GTV_{40} , GTV_{50} , GTV_{20BG} , GTV_{40BG} , GTV_{50BG} , $GTV_{2.5}$, $GTV_{3.5}$, GTV_{BT} ve GTV_{pat} değerleri “Pearson’s Correlation Test” uygulanarak her bir görüntüleme yöntemi ile elde edilen hacim değerlerinin patoloji hacim değerleri ve BT hacim değerleri ile korelasyonu incelenmiştir.

Wilcoxon testi ile PET görüntüleri ile elde edilen hacim değerleri patolojik hacimler ile ve BT görüntüleri ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel sonuçlar değerlendirilirken istatistiki anlamlılık ($p < 0.05$) dikkate alınmıştır.

Sabit SUV, SUV_{max} , ve background ile ilişkili yöntemler ile ulaşılan SUV değerleri ve sabit SUV değerleri her bir hasta için kaydedilerek ve her bir SUV değeri ile volümler hesaplanmış SUV ile hacim arasındaki ilişki incelenmiştir. SPSS 16.0 programında Hacim/SUV grafiği dağılımı oluşturularak her bir hasta için ayrı eksponansiyel regresyon analizi yapılarak grafikler oluşturulmuştur. Patolojik hacme en uygun sabit SUV değerleri optimum SUV (SUV_{opt}) olarak kaydedilmiştir. Aynı şekilde patolojik hacim ile kaydedilen SUV değerlerinin SUV_{max} değeri ile oranları arasındaki regresyon ilişkisi incelenmiştir ve ulaşılan optimum SUV_{max} ilişkili değerler $SUV_{opt\%}$ olarak ifade edilmiştir.

3.5.1. Pearson Korelasyonu

Basit korelasyon analizi iki değişken arasındaki ilişkinin düzeyini(derecesini-şiddetini-gücünü) ve yönünü belirlemek amacı ile yapılır. Her iki değişkenin de sürekli değişken olması ve değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılım göstermesi durumunda değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile belirlenir. Pearson çarpım-moment korelasyon katsayısı (ρ), iki değişkenin kovaryansının, yine bu değişkenlerin standart sapmalarının çarpımına bölünmesiyle elde edilir.

$$\rho(X, Y) = \frac{Cov(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E((X - \mu_X)(Y - \mu_Y))}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (\text{Denklem 4})$$

σ_X ve σ_Y standart sapmayı, E değişkenin matematiksel beklenti değerini, cov ise kovaryansı ifade eder. Korelasyon katsayısı, bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğünü belirten katsayıdır. Bu katsayı, (-1) ile (+1) arasında bir değer alır.

3.5.2. Wilcoxon Testi

Nicel veya, yapay nicelikteki değişkenlerin eşlendirilmiş konumlarını kıyaslamak için kullanılan, sıra sayılarının işaret taşıyabildiği, parametrik olmayan test tekniğir.

3.5.3. Regresyon Analizi

Regresyon analizi, iki ya da daha çok değişken arasındaki ilişkiyi ölçmek için kullanılan analiz metodudur. Regresyon analizi ile değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı, eğer ilişki var ise bunun gücü, ve ne tür bir ilişki (lineer, eksponansiyel vs.) hakkında bilgi edilebilir. Regresyon analizi sonucunda değişkenler arasındaki dağılımın türünü belirlerken belirleme katsayısı (R^2) değeri dikkate alınır. R^2 değeri 0-1 arasında değişim gösterir ve değerin 1'e yakınlığı uyum iyiliğinin uygun olduğunu gösterir.

3.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmadaki en önemli sınırlama, çalışmanın retrospektif olmasından dolayı, patoloji ile elde edilen hacim ölçümlerinin, olgular formalinde bekletildikten sonra yapılmasıdır. Bu durum hacimlerde belirli bir miktar azalmaya sebebiyet vermektedir. Ancak farklı çalışmalar göz önünde bulundurularak, bu durum dikkate alınmıştır.

3.7. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu Tarafından 03.03.2011 tarih ve 2011/06/09 karar numaralı DEU.HSI.MSc-2008970015 kodlu “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), FDG, PET-BT Tümör Hacimlerinin SUV Değerine Dayalı Olarak Hesaplanması: BT ve Patolojik Tümör Hacimleri ile Karşılaştırmalı Örneklem Çalışması” isimli projenin onayı alındı. Ekte sunuldu.

4.Bulgular

Çalışmamıza KHDAK kanseri tanısı almış ve cerrahi müdahale öncesi PET/BT çekimleri yapılmış 13 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu 56-75 yaş arası, 12 erkek 1 kadından meydana gelmektedir. Hastaların tümünde normalin üzerinde FDG tutulumu gözlenmiştir. Ortalama Maximum SUV değeri $9.6 (\pm 3.7)$ 'dır. SUV_{MAX} değerleri 6.3'den 19.7'ye kadar değişkenlik göstermektedir. Ortalama patolojik tümör hacmi $21.97 (\pm 22.8) \text{ cm}^3$ olarak hesaplanmıştır ve 0.82 cm^3 ile 73.85 cm^3 arasında değişkenlik göstermektedir (Tablo 5). Hastaların 10 tanesi Squamos hücreli karsinom (SCC), 2 tanesi Adenokarsinom (ACC) ve 1 tanesi büyük hücreli karsinom (LCC) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4).

Hasta No:	SUVmax	Evreleme	Patolojik Sınıflandırma
1	7.1	T2N0	SCC
2	6.3	T2N1	SCC
3	5.5	T1N0	SCC
4	8.7	T2N0	SCC
5	7.1	T1N0	ACC
6	12.1	T2N0	SCC
7	9.1	T2N0	LCC
8	9.1	T1N0	SCC
9	7.9	T2N0	SCC
10	14.3	T2N0	ACC
11	7.4	T3N0	SCC
12	19.7	T2N1	SCC
13	10.1	T2N0	SCC

Tablo 4: Hastaların TNM evrelemeleri , patolojik evrelemeleri ve SUV_{max} değerleri

Çalışmamızda hastalardan 1 tanesinde GTV_{20} değeri, SUV_{20} değerinin SUV_{BG} değerine çok yakın olmasından dolayı elde edilememiştir. Bir başka hastada GTV_{50BG} değeri SUV_{50BG}

değerinin programın maksimum eşik değer limiti olan $SUV=10$ değerinden daha büyük olmasından dolayı elde edilememiştir. Bir başka hasta da ise atelettaziden kaynaklı BT görüntülemesinde görsel ayırt mümkün olmadığı için bu hastanın GTV_{BT} görüntüleri kaydedilememiştir. Bunlar dışında tüm hastaların aynı şartlarda, farklı metodlar ile GTV değerleri kaydedilmiştir.

Hasta No	GTV₂₀	GTV₃₀	GTV₄₀	GTV₅₀	GTV_{20BG}	GTV_{40BG}	GTV_{50BG}	GTV_{2.5}	GTV_{3.5}	GTV_{BT}	GTV_{PAT}
1	105.1008	37.3233	25.4613	13.6423	35.5528	12.9010	7.8028	31.7503	16.0723	20.6131	12.0900
2	111.9858	25.5878	16.0360	9.7145	25.7140	29.8575	6.1073	16.0360	7.2273	16.6988	23.5500
3	-	7.5828	3.1775	1.7730	6.3118	1.5308	0.4483	2.1660	0.4033	-	0.8243
4	8.4738	5.9588	4.1708	2.9348	6.2530	3.1925	2.4658	5.9540	4.1708	4.0719	9.4200
5	6.4450	4.2353	3.0080	2.2175	4.4558	2.4540	1.7498	3.4698	2.3610	2.8187	1.7663
6	72.5813	45.3389	32.7551	24.9450	49.7018	26.3485	20.3785	68.2503	42.2873	50.6883	41.5422
7	38.9220	30.2205	18.3920	11.6038	32.1928	12.0885	6.4963	31.3213	19.4523	15.6143	25.1200
8	13.2968	6.2743	4.1853	2.1610	6.3008	2.1610	0.9035	7.1145	4.5580	3.4092	1.5888
9	54.0910	40.2415	30.7435	21.5355	45.5895	26.0898	16.6500	39.0285	27.1045	16.8263	33.4933
10	129.0590	99.6165	61.1150	37.1220	98.0465	43.4018	28.8766	141.1368	113.3393	74.8633	73.8528
11	25.6400	20.9293	10.9998	6.5663	13.4805	5.1875	2.8100	16.0410	8.4928	8.4927	5.0659
12	10.9955	7.1048	4.4800	3.2570	9.9475	4.4653	-	17.9378	13.6575	3.8589	5.0292
13	82.4903	63.5515	50.3485	38.2283	71.5948	43.3683	30.8425	72.9480	56.8725	42.0023	52.3333

Tablo 5 : Farklı yöntemler ile 13 hasta üzerinden elde edilen hacim değerleri (cm³).

4.1. Pearson Korelasyon Analizi

4.1.1. Patoloji ile PET bulguları korelasyonu:

PET görüntüleri ile elde edilen görüntüler üzerinden elde edilen hacim değerlerinin patolojik hacim değerleri ile korelasyonu incelendiğinde korelasyon sabitinin değeri 0.736'dan 0.955'e kadar değişkenlik göstermiştir. En yüksek korelasyon 0.955 ile GTV₅₀'nin olduğu saptanmıştır. GTV_{BT} ve GTV_{PAT}'in korelasyonu 0.941 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Hacim	N	Korrelasyon Katsayısı(ρ)
GTV ₂₀	12	0.736
GTV ₃₀	13	0.859
GTV ₄₀	13	0.866
GTV ₅₀	13	0.955
GTV _{20BG}	13	0.953
GTV _{40BG}	13	0.937
GTV _{50BG}	12	0.949
GTV _{2.5}	13	0.950
GTV _{3.5}	13	0.937
GTV _{BT}	12	0.941

Tablo 6: PET Hacim değerlerinin Patolojik Hacim değerleri ile korelasyonu (N analize dahil edilen hasta sayısı).

4.1.2. BT ile PET bulguları korelasyonu:

PET görüntüleri ile elde edilen görüntüler üzerinden elde edilen hacim değerlerinin BT görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerleri ile korelasyonu incelendiğinde korelasyon sabitinin değeri 0.164'den 0.947'e kadar değişkenlik göstermiştir (Tablo 7). En yüksek korelasyon 0.973 ile GTV_{2.5}'nin olduğu saptanmıştır.

Hacim	N	Korelasyon Katsayısı
GTV20	12	0.763
GTV30	12	0.787
GTV40	12	0.767
GTV50	12	0.905
GTV20BG	12	0.943
GTV40BG	12	0.848
GTV50BG	12	0.892
GTV2.5	12	0.973
GTV3.5	12	0.941

Tablo 7: PET Hacim değerlerinin BT hacim değerleri ile korelasyonu.

4.2. Wilcoxon Testi

4.2.1 PET / Patoloji

Wilcoxon testi ile PET ile elde edilen hacim değerlerinin, patolojik hacim değerleri arasındaki fark test edilmiştir (Tablo 8).

	Z	p
GTV₂₀	-2.981	0.003
GTV₃₀	-2.9	0.004
GTV₄₀	-0.943	0.345*
GTV₅₀	-2.132	0.033
GTV_{20bg}	-2.824	0.005
GTV_{40bg}	-0.941	0.347*
GTV_{50bg}	-2.934	0.003

GTV_{2.5}	-2.481	0.013
GTV_{3.5}	-0.384	0.701*
GTV_{BT}	-0.784	0.433*

Tablo 8: PET / Patoloji hacim değerleri farkı,Z iki metot ile ulaşılan hacim değerleri farkını, p değeri istatistiki anlamlılığı ifade eder. (Hasta sayısı (N)= 13) (* p>0.05).

4.2.2. PET / BT

Wilcoxon testi ile PET ile elde edilen hacim değerlerinin, BT ile elde edilen görüntüler üzerinden ulaşılan hacim değerleri arasındaki fark test edilmiştir(Tablo 9).

	Z	P
GTV₂₀	-3.059	0.002
GTV₃₀	-2.667	0.008
GTV₄₀	-0.622	0.534*
GTV₅₀	-2.432	0.015
GTV_{20bg}	-2.845	0.004
GTV_{40bg}	-1.02	0.308
GTV_{50bg}	-2.803	0.005
GTV_{2.5}	-2.903	0.004
GTV_{3.5}	-1.156	0.248*

Tablo 9: PET görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerlerinin BT hacimleri ile karşılaştırılması.(N=12) (* p>0.05).

4.3. Regresyon Analizi İle Elde Edilen Bulgular

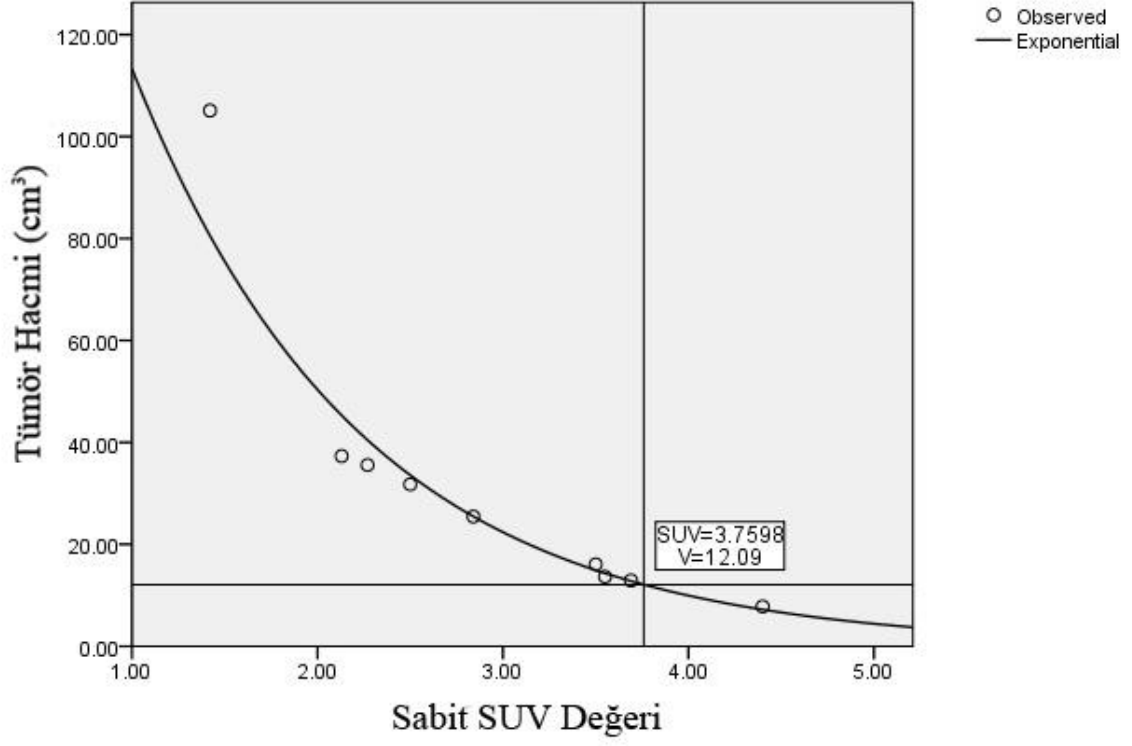
4.3.1. PET / Patoloji ilişkisi

Tüm metotlar ile elde edilen hacim değerleri her bir hasta için kaydedilerek, SPSS 16.0 programında Volüm/SUV grafiği eksponansiyel regresyon analizi yapılarak grafikleri oluşturulmuştur. Patolojik hacim optimum kabul edilerek bu hacme ulaşılan en uygun sabit ve

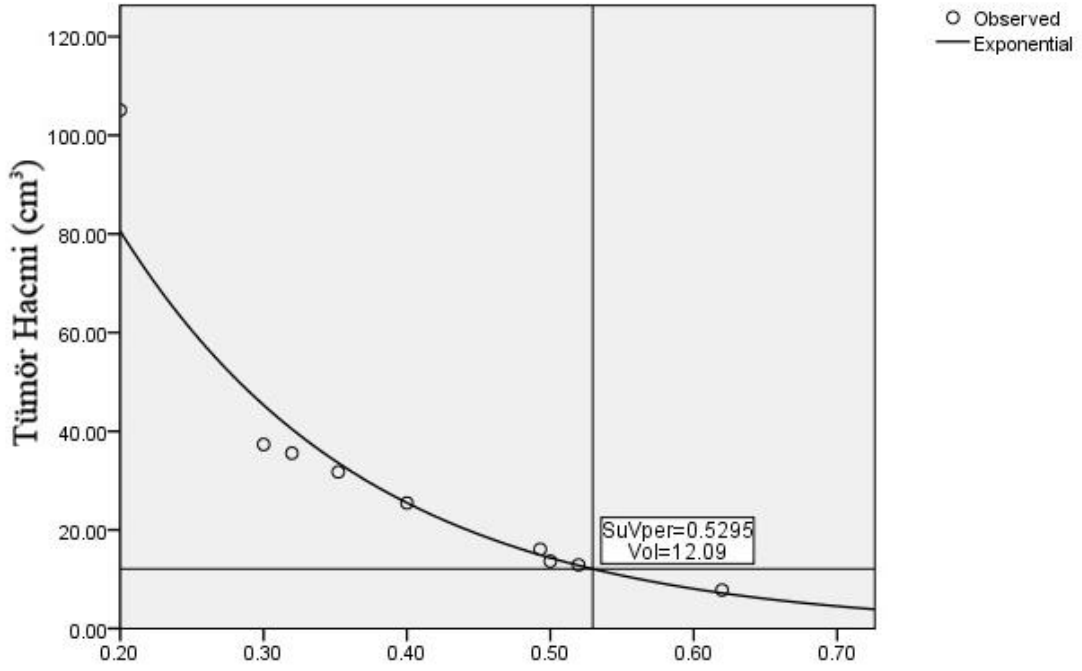
SUV_{max} oranlı SUV değerleri saptanmıştır. 13 hasta için uyguladığımız bu yöntem sonucunda optimum hacme ulaşılan sabit SUV değeri ortalaması 3.83($\pm$ 1.52) olarak hesaplanmıştır(Grafik 2-3) (Tablo 11). SUV_{max} oranlı ortalama eşik değeri ise %41.67 ($\pm$ %12.66) olarak hesaplanmıştır ($R^2=0.97\pm0.02$ (Tablo 10)).

Hasta No	R ²
1	0.970
2	0.914
3	0.982
4	0.995
5	0.991
6	0.973
7	0.974
8	0.98
9	0.995
10	0.984
11	0.972
12	0.973
13	0.995

Tablo 10: Her bir hasta için PET/Patoloji ilişkisini gösteren eksponansiyel regresyon analizlerinin R² değerleri.



Grafik 2: Hasta No:1 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden patoloji hacmini sağlayan optimum sabit SUV'a ulaşılması. Patoloji hacmi 12.09cm olan bu hastada optimum sabit SUV değeri 3.76 olarak gözlemlenmektedir($R^2=0.970$).



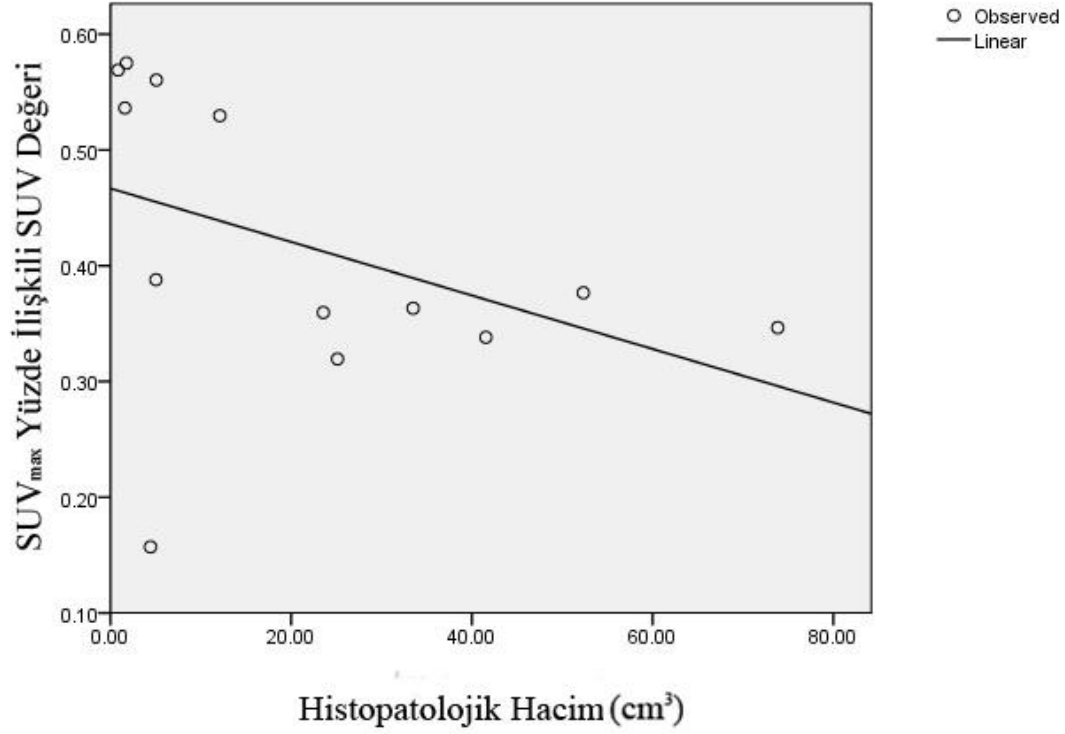
SUV_{max} Yüzde İlişkili SUV Değeri

Grafik 3: Hasta No:1 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden patoloji hacmini sağlayan optimum yüzde oranlı SUV'a ulaşılması. Patoloji hacmi 12.09 olan bu hastada optimum %SUV değeri %52.95 olarak gözlemlenmektedir ($R^2=0.970$).

	SabitSuv	SUV_%	PatVol(cm³)
Pat1	3.7598	0.5295	12.0900
Pat2	2.2650	0.3595	23.5500
Pat3	3.1297	0.5690	0.8242
Pat4	1.3660	0.1570	9.4200
Pat5	4.0826	0.5750	1.7662
Pat6	4.0905	0.3380	41.5422
Pat7	2.9061	0.3193	25.1200
Pat8	4.8793	0.5361	1.5887
Pat9	2.8696	0.3632	33.4933
Pat10	4.9544	0.3464	73.8528
Pat11	4.1471	0.5604	5.0658
Pat12	7.6414	0.3878	5.0292
Pat13	3.8030	0.3765	52.3333

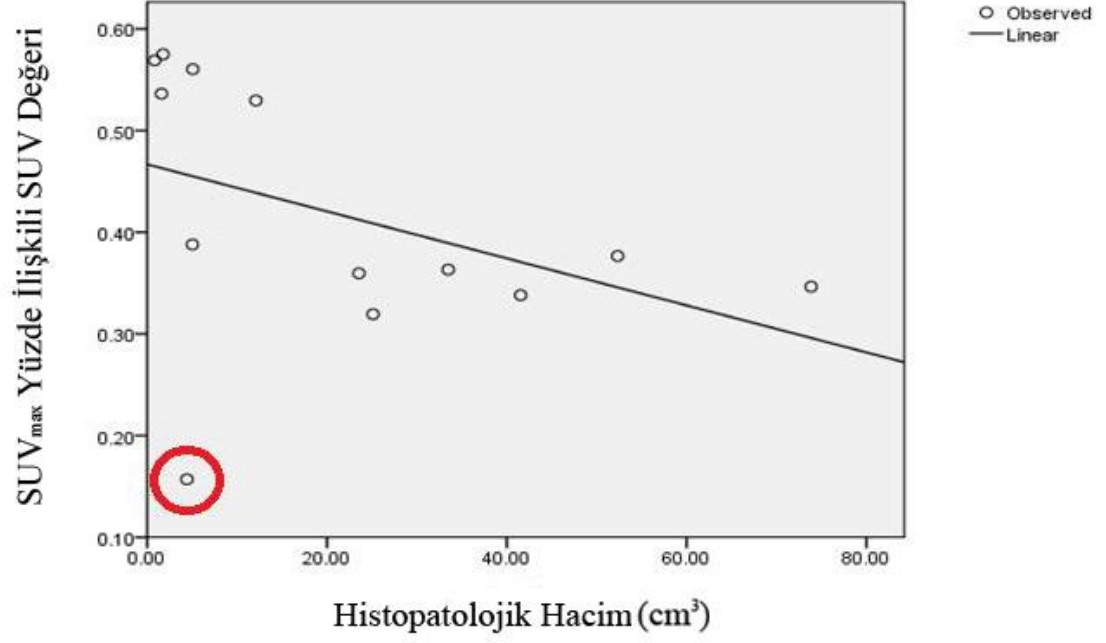
Tablo 11: Patoloji değerlerleri için optimum Hacmi sağlayan sabit SUV ve %SUV_{max} değerleri.

Patolojik hacim değerlerinin ayrı ayrı her bir hasta için sabit SUV değerleri ve SUV_{max} yüzde oranlı değerleri ile dağılımı incelendiğinde, sabit SUV için lineer bir dağılım grafiği oluşmadığı ($R^2=0.00$) gözlemlenmiştir. SUV_{max} yüzde oranları ile ise düşük kabul edilebilecek bir uyum mevcuttur ($R^2=0.177$) (Grafik 4).

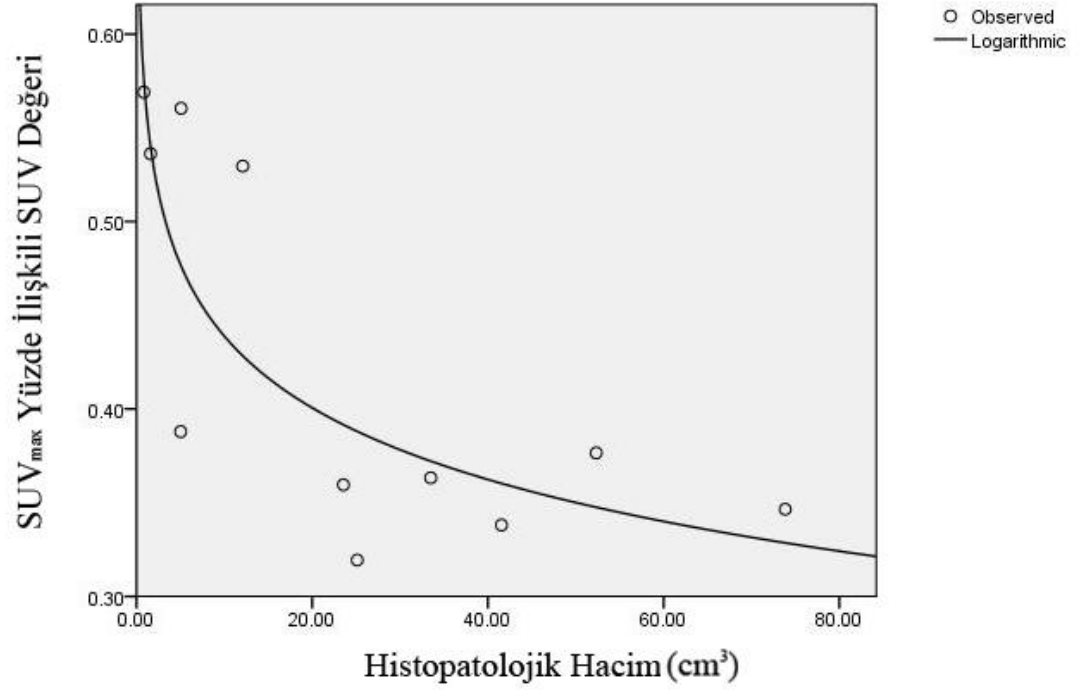


Grafik 4: Patoloji hacim değeri ile %SUV arasındaki lineer regresyon ilişkisi ($R^2=0.177$).

Grafik 4’de lineer R^2 değerinin çok düşük olmasından dolayı dağılım ile uyum göstermeyen veri dışlandığı takdirde (Grafik 5), dağılımın logaritmik olduğu gözlemlenir (Grafik 6). Ancak rutin hasta uygulaması gerçek patolojik hacim verileri olmaksızın yapılacağı için, hacme uygun optimum SUV uyarlanması mümkün görünmemektedir. Bu sebepten dolayı lineer ortalama ile hesaplanan değer, optimum SUV değeri olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik hacim değeri için operasyon yapılmadan bir öngöründe bulunulması durumunda, logaritmik dağılım grafiğinden faydalanılabilir ve bu sayede optimum SUV değeri daha doğru belirlenebilir.



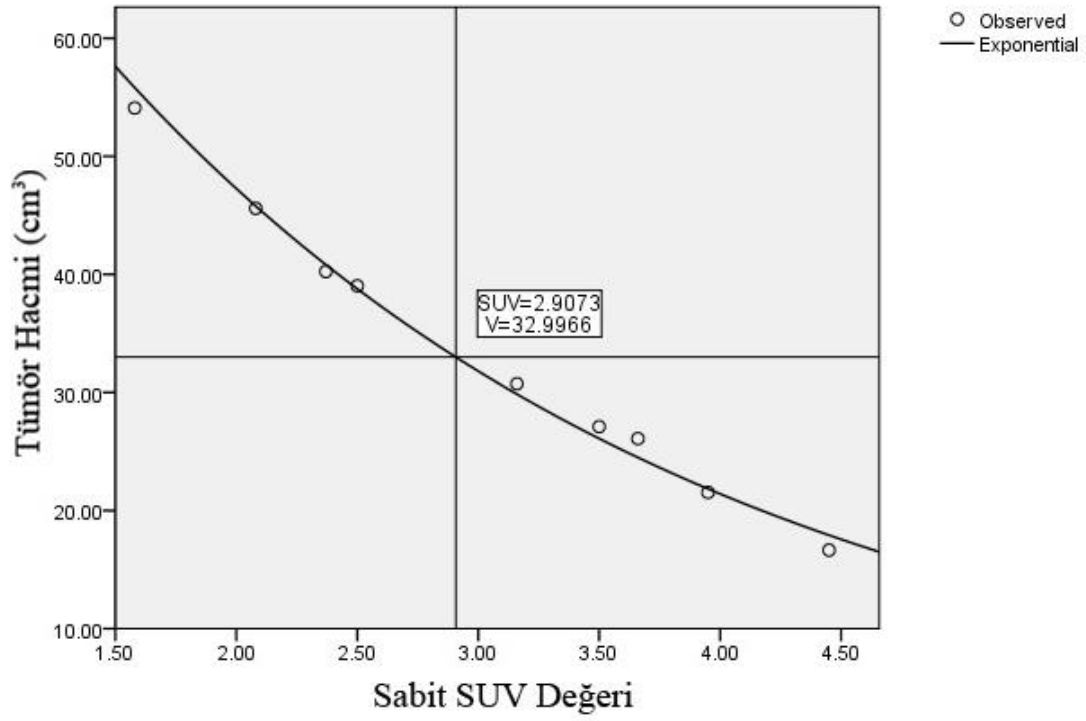
Grafik 5: Dağılım ile uyum göstermediği için dışarılanan veri.



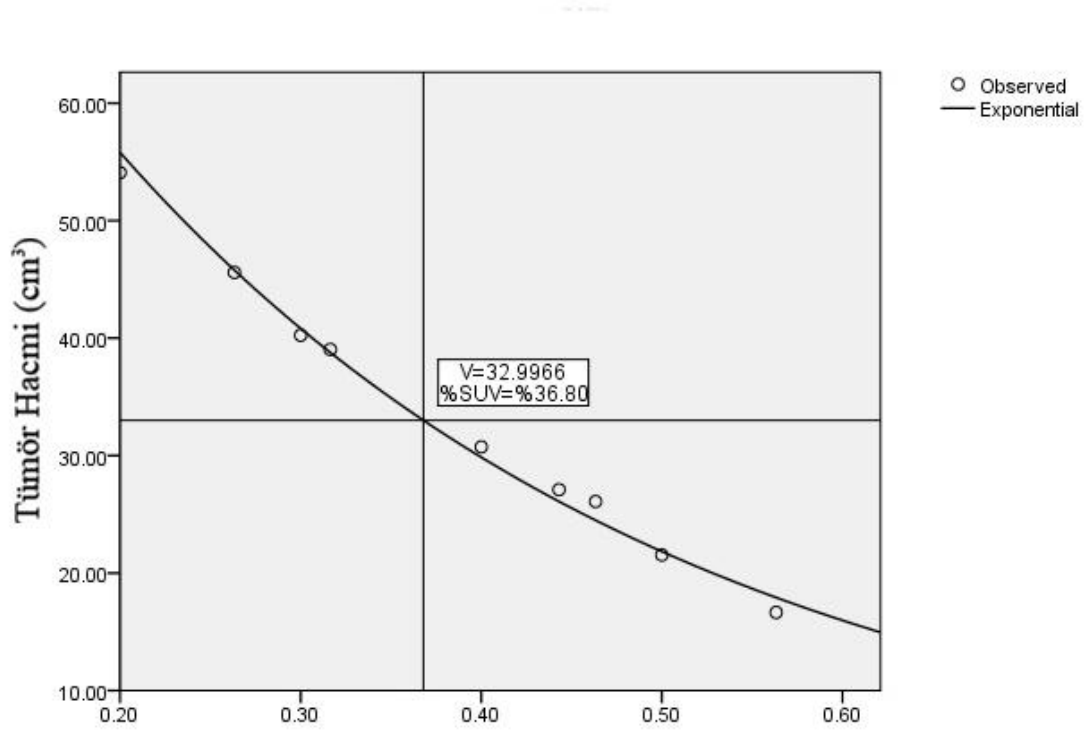
Grafik 6: Graik 5’de gösterilen verinin dışarlanması durumunda oluşan logaritmik dağılım ($R^2=669$)

4.3.2.PET BT İlişkisi

Tüm metodlar ile elde edilen hacim değerleri her bir hasta için kaydedilerek, SPSS 16.0 programında Volüm/SUV grafiği eksponansiyel regresyon analizi yapılarak grafikleri oluşturulmuştur. Patolojik hacim optimum kabul edilerek bu hacme ulaşılan en uygun sabit ve SUV_{max} oranlı SUV değerleri saptanmıştır. 12 hasta için uyguladığımız bu yöntem sonucunda optimum hacme ulaşılan sabit SUV değeri ortalaması $SUV_{optbt}=3.97 (\pm 1.66)$ olarak hesaplanmıştır. SUV_{max} oranlı ortalama eşik değer ise $SUV_{opt\%bt}=\%40.38(\pm\%5.13)$ olarak hesaplanmıştır (Grafik 7-8) (Tablo 12).



Grafik 7: Hasta No:9 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden BT hacmini sağlayan optimum sabit SUV'a ulaşılması. Patoloji hacmi 32.99 olan bu hastada optimum sabit SUV değeri 2.91 olarak gözlemlenmektedir ($R^2=0.995$).



SUV_{max} Yüzde İlişkili SUV Değeri

Grafik 8: Hasta No:9 için yapılan eksponansiyel regresyon sonucunda oluşturulan eksponansiyel regresyon grafiği üzerinden BT hacmini sağlayan optimum %SUV'a ulaşılması. Patoloji hacmi 32.99 olan bu hastada optimum yüzde oranlı SUV değeri %36.80 olarak gözlemlenmektedir ($R^2=0.995$).

	SabitSuvBT	Suv%BT	BTVol
Pat1	3.1016	0.4368	20.6130
Pat2	2.6061	0.4136	16.6987
Pat3	-	-	-
Pat4	3.5422	0.4071	4.07185
Pat5	3.0645	0.4316	2.81867
Pat6	3.3531	0.2771	50.6883
Pat7	3.8020	0.4178	15.6143
Pat8	3.7529	0.4124	3.4091
Pat9	2.9073	0.3680	32.9966
Pat10	4.9067	0.3431	74.8633
Pat11	3.1928	0.4314	8.4927
Pat12	8.8008	0.4467	3.8589
Pat13	4.6423	0.4596	42.0023

Tablo 12: BT değerleri için optimum Hacmi sağlayan SUV değerleri.

5. Tartışma

Radyoterapi, KHDAK hastalarında temel tedavi parametrelerinden birisidir. Lokal tümör kontrolü uygulanan radyasyonun dozunun artırılması ile orantılıdır. Radyoterapi planlaması esnasında en büyük hata payının oluşumuna sebep olan süreç, hedef tedavi hacminin belirlenmesi olarak öngörülmektedir (1).

F18-FDG PET-BT, KHDAK hastalarının evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, tekrarlayan hastalığın saptanmasında, radyoterapi alanının belirlenmesinde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Radyoterapi alanının belirlenmesinde, yapılan çalışmalar genellikle PET ile elde edilen tümör hacimlerinin, BT ile elde edilen hacimler ile karşılaştırılması şeklindedir.

Çalışmamızda farklı hacim hesaplama yöntemleri ile elde edilen primer tümör hacimleri patoloji bilgileri ile elde edilen hacim değerleri ile karşılaştırıldı. Literatür kaynaklı iki farklı analiz yöntemi ve ek olarak farklı hacim yöntemlerinin aralarındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirmesi yapıldı. Literatür kaynaklı korelasyon analizi ile, PET görüntüleri ile elde edilen hacim değerleri, ayrı ayrı histopatolojik hacim değerleri ve BT görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi sonuçlarında GTV₅₀'nin histopatolojik hacim değerlerine en yüksek korelasyon değerine sahip olduğu belirlenmiştir. BT görüntüleri ile korelasyon incelendiğinde GTV_{2.5}'in BT hacim değerlerine en yakın korelasyon sonuçlarını verdiği bulunmuştur.

Literatür kaynaklı diğer yöntem olan regresyon analizi kullanıldığında ise histopatolojik hacimler ile PET kaynaklı hacimler değerlendirildiğinde, histopatolojik hacim değerlerine en yakın değerler bulunmuştur. Bu değerler sabit optimum SUV değeri $SUV_{opt}=3.83(\pm 1.52)$ ve optimum SUV_{max} yüzde oranlı eşik değeri ise $SUV_{opt\%}=\%41.67 (\pm \%12.66)$ 'dir.

Korelasyon analizi sonucunda ulaşılan korelasyon katsayısı (ρ), iki değişken arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklamak için yeterli değildir. Bu yöntemin zayıf noktası, birbirleri arasında bağıntı olan (SUV_{20} , SUV_{30} , SUV_{40} vs.) değişkenleri bağımsız değişkenler olarak hesaplamasıdır. Korelasyon katsayılarının farklı eşik değer yöntemleri için birbirine çok yakın değerde olması, doğru metodu saptamak açısından bu metodun kullanılabilir oluşuna şüphe düşürmektedir. Bunun yanı sıra regresyon analizi eşik değer metotları arasındaki bağıntıdan yola çıkarak (eksponansiyel

regresyon), optimum değeri hesaplama da daha doğru bir yöntem olarak düşünülmektedir. Bu saptamalar göz önünde bulundurularak, PET görüntüleri ile elde edilen hacim değerlerinin, patolojik hacim değerleri ve BT ile elde edilen hacim değerleri ile ilişkisini incelemek adına dikkate alınması gereken yöntemin regresyon analizi olduğuna karar verilmiştir. Ancak regresyon analizi ile PET ve BT görüntüleri ile elde edilen hacim değerlerinin patolojik hacim değerlerine göre doğruluklarını kendi aralarında test etmek mümkün değildir. Bu durumda PET ve BT hacim değerlerinin karşılaştırılması, birbirlerinden bağımsız iki değişken oldukları da göz önünde bulundurularak Wilcoxon analizi ile incelenebilir.

Wilcoxon test ile PET görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerlerinin patolojik hacimler ile arasındaki fark incelendiğinde, GTV_{pat} değerinin istatistiki anlamlı ($p>0.05$) farkların GTV_{20} , GTV_{30} , GTV_{50} , GTV_{20BG} , GTV_{50BG} ve $GTV_{2.5}$ için yüksek olduğu, en düşük hacim farkının $GTV_{3.5}$ ile sağlandığı, GTV_{BT} ve GTV_{40} ile de benzer şekilde istatistiki anlamlı farklılıkların düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar regresyon analizi ile elde edilen optimum sabit ($SUV_{opt}=3.83(\pm 1.52)$) ve SUV_{max} yüzde oranlı ($SUV_{opt\%}=\%41.67$) SUV eşik değerleri ile paralellik göstermektedir. Regresyon analizi sonucunda sabit SUV değerlerinin, patolojik hacimlere göre lineer bir dağılım göstermemesi ($R^2=0.00$) göz önünde bulundurulur ve sabit bir SUV değerinin eşik değer metodu olarak belirlenemeyeceği hesaba katılırsa, Wilcoxon testi sonucunda GTV_{pat} ile GTV_{BT} 'nin en yakın hacim değerleri olduğu belirlenir.

Wilcoxon testi ile PET görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerlerinin, BT görüntüleri üzerinden elde edilen hacim değerleri ile arasındaki fark incelendiğinde, GTV_{BT} istatistiki anlamlı farkların GTV_{20} , GTV_{30} , GTV_{50} , GTV_{20bg} , GTV_{50bg} ve $GTV_{2.5}$ için yüksek olduğu, en düşük fark değerinin, GTV_{40} ile yakalandığı ve sabit değerlerden $GTV_{3.5}$ 'inde düşük fark değerine sahip oldu, yine regresyon analizi ile benzeşen sonuçlar elde edildiği saptanmıştır($SUV_{optbt}=3.97 (\pm 1.66)$, $SUV_{opt\%bt}=\%40.38(\pm 5.13)$).

Kailiang Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 31 kişilik bir hasta grubu belirlenmiştir. Hastaların tümünün operasyon öncesi PET-BT görüntülemeleri yapılmıştır ve primer tümör tamamen çıkarılmıştır. PET görüntüleri üzerinden sıra ile SUV eşik değerleri 20% (GTV_{20}), 30% (GTV_{30}), 40% (GTV_{40}), 45% (GTV_{45}), 50% (GTV_{50}), ve 55% (GTV_{50}) olacak şekilde primer tümörler otomatik konturlanmıştır. Cerrahi sonrası çıkarılan primer tümör odakları 12-24 saat arası formalin içerisinde bekletildikten sonra çap ölçümleri(kaç boyut) alınmıştır. Histopatolojik

hacim değerlerinin SUV eşik değerlerinin %30-%55 aralığında sağlandığı gözlemlenmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonrasında en yüksek korelasyonun GTV₅₀ ile sağlandığı tespit edilmiştir(25). Bizim çalışmamızda %55 SUV_{max} eşik değeri test edilmemiş olsa da, SUV_{50BG} değerleri %55SUV_{max} değerine yakın değerler vermektedir. Aynı şekilde SUV_{40BG} değeri de Kailiang Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki %45SUV_{max} değerlerine yakınlık göstermektedir. Bunlar göz önünde bulundurulursa yapılan çalışmalarda kullanılan veri seti son derece benzerdir. Kailiang WU ve arkadaşlarının çalışmasında BT görüntüleri üzerinden elde edilen hacimler 6 grupta incelenmiştir. BT *window-levelları* 1,600 ve -300 *Hounsfield units* (HU), 1,600 ve -400, 1,600 ve -450 HU, 1,600 ve -600 HU, 1,200 ve -700 HU, 900 ve -450 HU, and 700 ve -450 HU. Bizim çalışmamızda ise yalnızca mediasten penceresinde konturlama yapılmıştır. Çalışmamızda histopatolojik hacimler ile GTV₅₀, GTV_{BT} değerlerinden daha yüksek korelasyon göstermiştir. Ancak Kailiang WU ve arkadaşlarının çalışmasında 1,600 ve -300 HU ile elde edilen hacim değerleri (GTV_{CT1}) GTV₅₀'den daha yüksek korelasyon göstermektedir. Ancak PET ile elde edilen GTV grubu içerisinde en yüksek korelasyon bu çalışmada da GTV₅₀ değeridir. Bu açıdan çalışmaların sonuçları paralellik göstermektedir.

Jinming Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHDAK tanısı konmuş 15 hastanın operasyon öncesinde tüm vücut PET-BT görüntülemeleri yapılmış ve primer tümörler tamamen çıkarılmıştır. Çap değerleri olgular formalin içerisinde bekletilmeden ve bekletildikten sonra alınmıştır. Ölçümler sonrasında, olgunun formalin içerisinde bekletilmesi sonucunda tümörün gerçek hacminin $82\% \pm 10\%$ 'una düştüğü saptanmıştır. Çalışma da PET görüntüleri üzerinden ulaşılan hacim değerleri, SUV_{max}'ın %15 'den %60'a kadar %5'er artırılarak, oranları ile elde edilmiştir. Hastaların maksimal SUV değerlerinin ortalaması $10.1 (\pm 3.6)$, aralığı 4.2-18.7 dur. Her bir hastanın ayrı ayrı %SUV/Hacim ve *Sabit* SUV/Hacim eksponansiyel regresyon analizlerinin yapılması sonrasında, histopatolojik hacim değerini veren optimum SUV değerleri saptanmıştır . Elde edilen optimal eşik değeri 3.0 ± 1.6 olarak hesaplanmıştır. SUV_{MAX} ile ilişkili eşik değeri ise $31\% \pm 11\%$ olarak hesaplanmıştır (26).

Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında, optimum sabit SUV değerlerinin ve SUV_{max} ile ilişkili eşik değerlerin daha düşük olduğu gözlemlense de, %SUV_{max} eşik değeri ile patolojik hacim değerlerinin dağılımının regresyon ilişkisi (Şekil 4) paralellik göstermektedir. Formalinin hacim değerleri üzerindeki etkisi, iki çalışma da ulaşılan optimum SUV değerlerinin farkının en

önemli sebebi olarak görülmektedir. Jinming Yu ve arkadaşlarının çalışmasındaki Formalinin %82'lik ($\pm\%10$) hacimsel azalım etkisi çalışmamıza direk uygulanacak olursa optimum $\%SUV_{max}$ değeri %41.66'dan %34.17'ye düşer ki bu da formalinin etkisinin çalışmaların sonuçları üzerindeki etkisini göstermektedir.

Gerek literatür, gerekse bizim çalışmamızda dikkate alınması gereken kısıtlamalardan birisi de, hastaların görüntülemeleri sırasında, solunum nedeniyle tümörün, yer değiştirmesi gerçeğidir. Yapılan çalışmada solunum nedeniyle gerçekleşen yer değişikliği düzeltilmesi, teknik olarak gereken yazılım programı elde olmadığından yapılamamıştır. Bu durum özellikle küçük hacimli tümörlerde (operabl tümörlerin büyük kısmı bu durumdadır) SUV_{max} ve SUV_{max} 'a bağlı hacim hesaplamalarını etkileyebilir.

6. Sonuçlar

Uygulanan analiz yöntemlerinden korelasyon analizi sonucunda, SUV_{50} eşik değeri ile elde edilen GTV_{50} değerinin GTV_{pat} ile en yüksek korelasyonu sağladığı saptanmıştır($p=0.955$). BT ile PET hacim değerlerinin korelasyonu incelendiğinde ise, en yüksek korelasyonun $GTV_{2.5}$ ile GTV_{BT} arasında olduğu saptanmıştır($p=0.971$). Ancak uygulanan analiz yönteminin, hacim değerleri dikkate alındığında, uygulanabilirliğinin mümkün olmadığı anlaşılmıştır.

Wilcoxon istatistiksel yöntemi ile PET hacimlerinin patoloji ve BT ile elde edilen hacim değerlerinin farkı test edilmiş, PET/patoloji ve PET/BT için GTV_{40} değerinin en az farklı hacim değeri olduğu saptanmıştır.

İkinci analiz yöntemi olan regresyon analizinde sonuçlar korelasyon analizi ile tutarlılık göstermemiştir. GTV_{pat} için optimumum SUV eşik değeri $SUV_{opt\%}=\%41.67 (\pm\%12.66)$ olarak hesaplanmıştır. Sabit SUV değerlerinin patolojik hacimlerle regresyon analizi yapıldığında ulaşılan değer $SUV_{opt}=3.83(\pm1.52)$ olarak saptanmıştır. Radyoterapi alanı için tümör konturlamasının, F18-FDG PET bazlı yapılması durumunda, regresyon analizi ile elde edilen $SUV_{opt\%}$ aralığının kullanılması önerilebilir.

GTV_{BT} için optimumum SUV eşik değeri $SUV_{opt\%bt}=\%40.38(\pm\%5.13)$ olarak hesaplanmıştır. Sabit SUV değerlerinin patolojik hacimlerle regresyon analizi yapıldığında ulaşılan değer $SUV_{optbt}=3.97(\pm1.66)$ olarak saptanmıştır.

Patolojik hacmin sabit SUV ile ilişkisi korelasyon göstermediği için, herhangi bir sabit SUV değerinin patolojik hacme ulaşmak adına geçerli bir eşik değeri oluşturamayacağı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle sabit SUV değerlerinin radyoterapi tümör alanı belirlemek amacı ile kullanılması uygun değildir.

Bu alanda yüksek hasta sayısı ile tümör hacminin formalin etkisi altında olmaksızın ölçüldüğü, solunum düzeltilmesinin uygulandığı prospektif bir çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Ursula N, Stephanie K, Andrea S, Christiane S, Dirk H, Christian R, Carl-Martin K; Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer; J Nucl Med 2005; Vol. 46, No. 8, 1342–1348.
2. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, Humm JL, Squire OD, Chui CS, Larson SM, Yorke ED; Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET); Radiotherapy and Oncology Vol. 62, Issue 1, (Sayfa 51–60), (Ocak 2002).
3. ICRU Report 62. (International Commission on Radiation Units and Measurements, Inc.) http://www.icru.org/n_992_4.html; (Eylül 2010).
4. Joseph AT; Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage; Journal of Nuclear Medicine Vol. 45, No. 9, (Sayfa 1431-1434), (Eylül 2004).
5. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG et al.; Does breathing other people's smoke cause lung cancer?; Vol. 293, Issue 6556, (Kasım 1986).
6. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P; Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: Hellenic Cooperative Oncology Group study. Ann Oncol; 5: (Sayfa 601-607), (1994).
7. Omenn GS, Merchant J, Boatmann et al.; Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect Vol. 70, (Sayfa 51-56) (Aralık 1986).
8. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. (Sayfa 925-983), (2001).
9. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. N Engl J Med; 323(10) (Sayfa 632-636), (1990).
10. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer.; 75(1 Suppl): (Sayfa 191-202), (Ocak 1995).
11. Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. Clin Lung Cancer. (5):313-22, (Mart 2006).

12. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon Y et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94(5):679-684 (1987).
13. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest*;111(6): (Sayfa 1710-1717), (1987).
14. <http://www.onlinefizik.com/content/view/999/161>; (10.10.2010)
15. A.M.J. Paans Positron Emission Tomography; Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, University Medical Center Groningen, The Netherlands; *Methods* 27(3), (Sayfa 195-207) (Temmuz 2002).
16. Peter E.Valk, Dominique D, Dale LB, David WT, and Michael NM; *Positron Emission Tomography Clinical Practice*; Springer-Verlag London Limited; 1. Baskı; Sayfa2-12. (2006).
17. <http://www.med.harvard.edu/JPNM/chetan/petct/petct.html>; (10.10.2010)
18. http://www.turkupetcentre.fi/index.php?option=com_content&view=article&id=185&Itemid=69&lang=en; (06.19.2010)
19. Boucek J A, Francis R J, Jones C G, Khan N, Turlach B A, Green A J; Assessment of tumour response with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography using three-dimensional measures compared to SUVmax a phantom study; *Phys. Med. Biol.* Vol. 53 (Sayfa 4213–4230) (2008).
20. <http://www.petnm.unimelb.edu.au/pet/detail/radionuc.html>; (10.12.2010)
21. http://en.wikipedia.org/wiki/Fludeoxyglucose_%2818F%29; (02.02.2011)
22. <http://www.drugs.com/mmx/fludeoxyglucose-f-18.html>; (02.02.2011)
23. <http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorine-18>; (06.02.2011)
24. http://en.wikipedia.org/wiki/Positron_annihilation; (19.02.2011)
25. **Kailiang Wu, Yee CU, Jennifer H, Marc F, D, Ming ST, Max D, Gail D, Donna E M, Romeo T, Kathy M, Shun W; PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non–small-cell lung cancer: How close are we to the pathologic findings?; International**

Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics Vol. 77, Issue 3, (Sayfa 699-706), (Temmuz 2010).

- 26.** Jinming Y, Xinke L, Ligang X, Dianbin M, Zheng F, Xiaorong S, Xiangyu S, Guoren Y, Baijiang Z, Xindong S, Clifton L; Comparision of tumor volimes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 75, No. 5, (Sayfa 1468–1474), (2009).

8. Ekler

Ek-1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. /153

1703.204

Prof.Dr.Berna POLACK
Yük.Lis.Öğr.Çağın ÇİL

Kurulumuz tarafından 03.03.2011 tarih ve 107-GOA protokol numaralı 2011/06-09 karar numarası ile görüşülen “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde (KHDAK) FDG, PET-BT Tümör Hacimlerinin SUV Değerine Dayalı Olarak Hesaplanması : BT ve Patolojik Tümör Hacimleri İle Karşılaştırılmalı Örneklem Çalışması” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	107-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde (KHDAK) FDG, PET-BT Tümör Hacimlerinin SUV Değerine Dayalı Olarak Hesaplanması : BT ve Patolojik Tümör Hacimleri İle Karşılaştırılmalı Örneklem Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Berna POLACK Yük.Lis.Öğr.Çağrı ÇİL Nükleer Tıp A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/06-09	Tarih:03.03.2011
	Prof.Dr.Berna POLACK'ın sorumlusu Yük.Lis.Öğr.Çağın ÇİL'in yürütücüsü olduğu "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde (KHDAK) FDG, PET-BT Tümör Hacimlerinin SUV Değerine Dayalı Olarak Hesaplanması : BT ve Patolojik Tümör Hacimleri İle Karşılaştırılmalı Örnekleme Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

Ek - 2

ÖZGEÇMİŞ ÇAĞIN ÇİL

TC Kimlik No / Pasaport No:	39835102078
Doğum Yılı:	1984
Yazışma Adresi :	Hasan Tahsin Cd. No:35 D:1 Bahçelievler 35360 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-2509108
e-posta :	cagincil@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	FEN FAKÜLTESİ	FİZİK	Lisans	2008

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Özel İzmir Onkoloji Merkezi	Türkiye	İzmir	radyasyon onkolojisi	Teknik Personel	2009-2010

Düzenleme Tarihi :20/04/2011