



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ EVRELEME AMAÇLI YAPILAN 18F-FDG
PET/BT GÖRÜNTÜLERİ İLE BEYİN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Eren ŞEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ EVRELEME AMAÇLI YAPILAN 18F-FDG
PET/BT GÖRÜNTÜLERİ İLE BEYİN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Eren ŞEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Buğra KAYA

KONYA-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteğini esirgemeyen, huzurlu bir çalışma ortamı sunan, her türlü sorunumuzla yakından ilgilenen Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Buğra Kaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezin oluşmasında büyük emekleri olan Prof. Dr. Hakan Bozcuk hocama, Doç. Dr. Mehmet Uyar hocama, Prof. Dr. Mehmet Artaç hocama ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem Şahin hocama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan mutluluk duyduğum hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Güngör Taştekin ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem Şahin'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince kardeşçe çalışma ortamı sunan Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Dr. Zeynep Aydın, Dr. Çağlagül Erol ve Dr. Cennet Cansel Kocakarı'nı'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzman Kimyacıımız Ahmet Tombak Bey'e ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zaman diliminde kendisine ayırmam gereken zamandan feragat eden, beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Ülkünur Çimen Şen'e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca beni özveri ve sabırla yetiştiren her türlü maddi, manevi desteğini sunan, bugünlere gelmemi sağlayan saygıdeğer annem ve babama şükranlarımı sunarım.

Dr. Ahmet Eren Şen

Konya 2021

ÖZET

AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ EVRELEME AMAÇLI YAPILAN 18F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİ İLE BEYİN METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Eren ŞEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

Amaç: Yapılan çalışmalarda kanserli dokunun sinir hücreleri vasıtasıyla beyin ile iletişim halinde olduğu, kanserin beyin tarafından regüle edilebileceği bildirilmiştir. Kanserli hastalarda beyin görüntüleme yapılarak bölgesel metabolik değişikliklerin kanser biyolojisi hakkında fikir verebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda akciğer kanseri tanılı hastaların beyin PET görüntülemeleri yapılarak bölgesel metabolik değişiklikleri saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza evreleme amacıyla PET/BT görüntüleme yapılan 44 akciğer kanseri tanılı hasta ve malignite tanısı olmayan 17 kişi dahil edildi. Tüm bireylerin tüm beyin ve beyin sapı dahil olmak üzere 66 farklı beyin bölgesinin SUVmean değerleri not edildi. Ayrıca bu değerler tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değerlerine oranlandı. Tüm ölçüm ve oranların her iki grup arasında farklılık olup olmadığına bakıldı. Hasta grubunun toplam tümör yükü hesaplanarak yaptığımız ölçümlerle korelasyonuna bakıldı. Ayrıca yine bu ölçümlerin patolojik alt tiplerle ilişkisi incelendi.

Bulgular: Hasta grubumuzda çoğu beyin bölgesinin SUVmean değeri anlamlı olarak düşük hesaplandı. Ancak yapılan oranlamalarda bu sayı daha azdı. Özellikle frontal lob ve bazı bölümleri, inferior temporal gyrus ve cingulat ve paracingulat gyrus oranlarında anlamlı düşüklük saptandı. Kaudat nükleus ve pallidum oranları ise hasta grubunda yüksek saptandı. TLG ile korelasyonuna bakıldığında bazal gangliyonlar, sağ insula, amigdala ve sağ hipokampus oranlarında pozitif korelasyon tespit edildi. Negatif korelasyon gösteren bölgeler ise sol frontal lob ve bazı bölgeleri, bazı temporal ve parietal lob bölgelerinin oranlarıdır. Patolojik alt tipler üzerinden yaptığımız analizde ise küçük hücreli kanser grubunda TLG, sol pallidum ve sağ precentral gyrus oranı yüksek saptandı. Cerebellum, bazı frontal, temporal ve parietal lob bölgelerinin oranları ise düşük hesaplandı.

Sonuç: Çalışmamızda hasta grubunun beyin metabolizmasının birçok alanda azaldığını saptadık. Bunu tümör dokusunun beyin ile girdiği glukoz rekabeti ile ilişkili olarak yorumladık. Ancak özellikle frontal lobun hastanın depresif durumu ve bilişsel gerilemesi ile yakından ilişkili olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Yine paraneoplastik nörolojik sendromlar gibi beyin metabolizmasını etkileyebilecek patolojiler de akılda tutulmalıdır. Hasta grubunda metabolizma oranı yüksek saptanan bölgelerden özellikle bazal gangliyonların akciğer kanseri prognozu ile yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, beyin PET, SUVmean, bazal gangliyon, frontal lob

ABSTRACT

EVALUATION OF BRAIN METABOLISM WITH 18F-FDG PET/CT IMAGES MADE FOR STAGE PURPOSE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER DIAGNOSIS BEFORE TREATMENT

Dr. Ahmet Eren ŞEN

THE MASTER THESIS

KONYA-2021

Background and aim: Studies have reported that cancerous tissue communicates with the brain through nerve cells, and that cancer can be regulated by the brain. It is thought that regional metabolic changes can give an idea about the biology of cancer by performing brain imaging in cancer patients. In our study, we aimed to determine the regional metabolic changes by performing brain PET imaging in patients diagnosed with lung cancer.

Materials and methods: Our study included 44 patients who underwent PET/CT imaging for staging and 17 patients without a diagnosis of malignancy. SUVmean values of 66 different brain regions were noted, including the whole brain and brainstem of all individuals. In addition, these values were proportioned to the whole brain and brainstem SUVmean values. It was checked whether all measurements and ratios differed between the two groups. The total tumor burden of the patient group was calculated and its correlation with the measurements we made was checked. In addition, the relationship of these measurements with pathological subtypes was examined.

Results: In our patient group, the SUVmean value of most brain regions was calculated to be significantly lower. However, this number was less in the ratios made. Especially the frontal lobe and some parts of it, the inferior temporal gyrus, and the cingulate and paracingulate gyrus ratios were significantly lower. The caudate nucleus and pallidum ratios were found to be high in the patient group. Considering the correlation with TLG, a positive correlation was found in the ratios of basal ganglia, right insula, amygdala and right hippocampus. Negatively correlated regions are the rates of some regions of the temporal, parietal, and left frontal lobes. In our analysis on pathological subtypes, left pallidum, right precentral gyrus ratio and TLG were found to be high in the small cell cancer group. The ratios of the cerebellum, some frontal, temporal and parietal lobes were low. In our study, we showed that the brain metabolism of the patient group decreased in many areas. This means that the tumor tissue enters into glucose competition with the brain. However, it should not be ignored that especially the frontal lobe may be closely related to depressive state and cognitive decline. Pathologies that may affect brain metabolism, such as paraneoplastic neurological syndromes, should also be kept in mind. We think that high metabolic rate regions especially basal ganglia in the patient group, may be closely related to the prognosis of lung cancer.

Keywords: Lung cancer, brain PET, SUVmean, basal ganglia, frontal lobe

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Beynin embriyolojisi	2
2.2 Beynin anatomisi	3
2.2.1 Beynin lobları.....	4
2.2.2 Beyin sapı.....	4
2.2.3 Meninks, ventriküller ve BOS	5
2.2.4 Talamus	6
2.2.5 Hipotalamus	6
2.2.6 Bazal çekirdekler.....	6
2.2.7 Cerebellum	7
2.2.8 Beynin kanlanması.....	9
2.3 Beyin metabolizması	12
2.4 Pozitron emisyon tomografisi (PET)	13
2.4.1 18F	13
2.4.2 Pozitron yayan diğer radyonüklidler	14
2.5 Beyin PET	17
2.5.1 Endikasyonlar	17
2.5.2 Kontrendikasyonlar	17
2.5.3 Hasta hazırlığı	17
2.6 PET parametreleri.....	18
2.6.1 Standardized uptake value (SUV)	18
2.6.2 Hacim bazlı PET parametreleri	18
2.7 Akciğer kanseri	20
2.7.1 Epidemiyoloji, etyoloji	20
2.7.2 Klinik	21
2.7.3 Görüntüleme	22
2.7.4 Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması.....	23
2.7.5 Evreleme.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Hasta seçimi.....	25
3.1.1 Dışlama kriterleri	25
3.2 18F-FDG PET/BT görüntüleme.....	26
3.2.1 Hasta hazırlığı	26
3.2.2 Görüntüleme protokolü	26
3.3 Bulguların değerlendirilmesi	26
3.3.1 18F-FDG PET/BT’de veri analizi	26
3.3.2 Histopatolojik veriler	27

3.4 İstatistiksel analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR.....	52



TABLÖLAR

Tablo 1: Akciğer kanserinin evrelemesi.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu genel özellikleri.

Tablo 3: Tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değerleri.

Tablo 4: SUVmean değerlerinde anlamlı farklılık olan bölgeler.

Tablo 5: Oransal olarak hasta grubunda anlamlı yükseklik gösteren bölgeler.

Tablo 6: Oransal olarak hasta grubunda anlamlı düşüklük gösteren bölgeler.

Tablo 7: TLG ile pozitif korele olan bölgeler.

Tablo 8: TLG ile negatif korele olan bölgeler.

Tablo 9: Küçük hücreli kanser grubunda anlamlı yükseklik saptanan ölçümler.

Tablo 10 : Küçük hücreli kanser grubunda anlamlı düşüklük saptanan ölçümler.

ŞEKİLLER

Şekil 1: Beyin embriyogenezinin şematik gösterimi.

Şekil 2: Meninksin şematik gösterimi.

Şekil 3: Beynin lobları ve beyincik.

Şekil 4: Median sagittal kesi ile beyin, beyincik ve beyin sapı görünümü

Şekil 5: Beynin dış yüzünün arteryal kanlanması

Şekil 6: Beynin iç yüzünün arteryal kanlanması.

Şekil 7: Beynin venöz kanlanması.

Şekil 8: Pozitronun çekirdekten salınımı ve yok olma tepkimesi.

Şekil 9: 1. Dr. Brownell ve Dr. Aronow tarafından geliştirilen ilk klinik PET cihazı. 2. Beyin tümörü olan hastanın iki boyutlu PET görüntüsü.

Şekil 10: İlk tüm vücut FDG PET görüntüsü, 1976. Beyinde, kalpte ve mesanede aktiviteler görülmekte.

Şekil 11: Akciğer adenokanser tanılı olan 55 yaşında erkek hastanın PET görüntüsü.

Şekil 12: Kanserlerin insidansının karşılaştırılması.

Şekil 13: Küçük hücreli kanserde SUVmax değerinde diğer alt tiplere göre farklılık görülmezken TLG değeri belirgin yüksektir.

Şekil 14: 65 yaşında kontrol grubunda olan kadın hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri.

Şekil 15: 65 yaşında kontrol grubunda olan erkek hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri.

Şekil 16: 70 yaşında skuamoz hücreli akciğer kanseri tanılı hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri.

Şekil 17: 59 yaşında adenokanser tanılı erkek hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri.

Şekil 18: 76 yaşında küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAL	: Automated anatomical labeling
ATP	: Adenozin trifosfat
FDG	: Florodeoksiglukoz
GLUT	: Glukoz transporter
keV	: kilo elektron Volt
mCi	: mili Curie
MeV	: Mega elektron Volt
MR	: Manyetik rezonans
MTV	: Metabolik tümör volümü
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi
SUV	: Standardized uptake value (standart tutulum değeri)
SUVmax	: Maksimum standart tutulum değeri
SUVmean	: Ortalama standart tutulum değeri
Tc99m-MDP	: Tc-99m Perteknetat işaretli MetilenDifosfonat
TLG	: Total lezyon glikolizis
VOI	: Volume of interest (volümetrik ilgi alanı)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beynin bazı bölgeleri ile kanserli doku arasında sinir hücreleri vasıtasıyla iletişim olduğuna dair bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında 18F-FDG PET/BT ile yapılan beyin metabolizma çalışmaları da yer almaktadır.

Biz de çalışmamızda beynin, kanserli doku ile olası iletişimde bulunan bölgelerini araştırmayı amaçladık. Bu doğrultuda akciğer kanseri tanısı almış olup tedavi almamış 44 hasta ve 17 kontrol grubu olmak üzere toplam 61 kişinin 18F-FDG PET/BT görüntüleme yaparak beynin muhtelif bölgelerinin ortalama SUV değerlerini not ettik. Ayrıca hasta grubunda tüm hastaların toplam tümör yükünü ve patolojik alt tiplerini belirledik.

Çalışmamız dört farklı analiz içermektedir. Birincisi; hasta ve kontrol grupları arasında beyin metabolizmasındaki farklılıkları tespit etmeyi amaçlamaktadır. Böylelikle kansere bağlı bölgesel metabolizma değişiklikleri tespit etmeye çalıştık. İkincisi; yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak tüm ölçümleri tüm beyin ve beyin sapı ortalama SUV değerine oranladık. Tümör – beyin glukoz rekabeti dolayısıyla beynin glukoz uptake'inin sağlıklı bireylere göre daha az olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu rekabeti mümkün olduğunca dışlayabilmek için bu oranlamayı yaptık. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olan bölgeleri tespit etmeye çalıştık. Üçüncüsü; tüm hastaların toplam tümör yükünü belirleyerek yaptığımız ölçümlerde ve oranlarda anlamlı farklılık olan bölgeleri tespit ettik. Toplam tümör yükü ile bölgesel metabolizma arasındaki korelasyonu araştırdık. Dördüncüsü; patolojik alt tiplerin toplam tümör yükü, SUVmax değeri ve bölgesel beyin metabolizma değişiklikleri ile ilişkisini araştırdık.

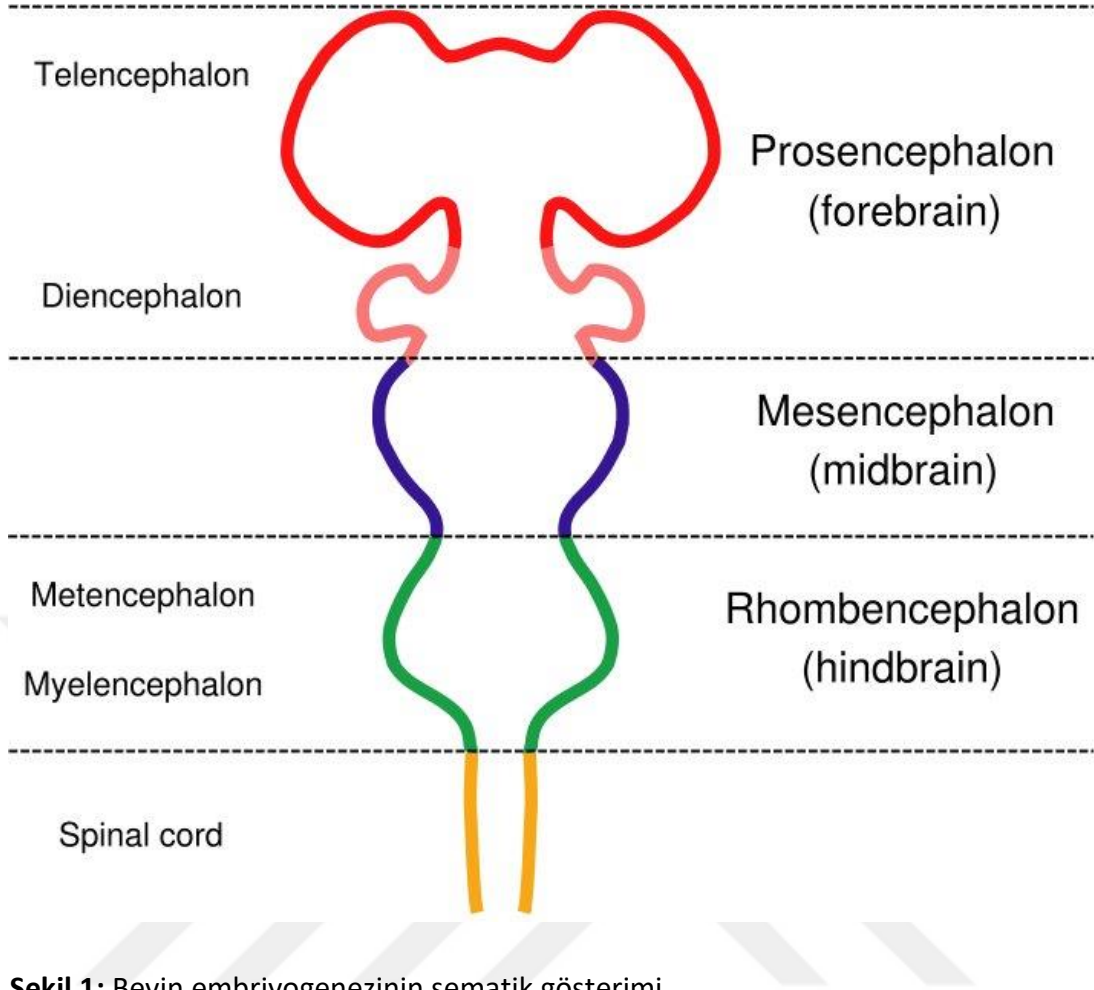
Yaptığımız bu analizlerle kanser biyolojisi hakkında fikir sahibi olmak, kanser tanılı hastalarda metabolik olarak etkilenen beyin bölgelerini tespit etmeyi ve gelecek çalışmalara fikir sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Beynin embriyolojisi

Sinir doku döllemlenin 2. haftasından sonra ektoderm tabakadan oluşmaya başlar. 18. günde, embriyonik diskin orta hattında, nöral oluşun yan uçları boyunca bilateral nöral kıvrımların gelişmesine bağlı olarak derinleşen ve uzayan bir oluk belirir. Oluğun katlantıları servikal bölgeden füzyone olarak kranial ve kaudal uçları açık olan nöral tüpü oluşturur. Nöral tüpün kranial ucu embriyonik yaşamın 24. gününde, kaudal ucu ise 28. Gününde kapanır (Shiota2008).

Yirminci günde üç primer beyin vezikülü görünmeye başlar (prosensephalon, mezensephalon ve rhombensephalon). Prosensephalon daha sonra telensefalon ve optik veziküllerin bulunduğu diensefalon'a, rhombensefalon ise metensefalon ve myelensefalona bölünür. Serebral hemiferler (telensefalondan) ve diensefalon prosensephalondan köken alırken pons, cerebellum ve medulla oblongata rhombensephalondan köken alır. Embriyonik mezensefalon ise erişkin mezensefalonu oluşturur. Nöral tüpün devamı medulla spinalisi oluşturur. Tüpün lümeni ise serebral ventrikülleri ve spinal kordun santralinde bulunan canalis santralis oluşturur (Stiles2010, Atalar 2019).



Şekil 1: Beyin embriyogenezinin şematik gösterimi.

Case courtesy of Wikipedia, Radiopaedia.org, rID: 36277

2.2 Beyin anatomisi

Cerebrum iki hemisferden oluşur. Bu iki hemisfer corpus callosum denilen ağlarla birbiri ile bağlantı halindedir. Hemisferler nöron gövdelerinin oluşturduğu gri cevher olarak adlandırılan (substantia grisea) dış tabaka ve sinir lifleri tarafından oluşturulan beyaz cevher olarak adlandırılan (substantia alba) iç tabakadan meydana gelir. Beyaz cevherde ayrıca sinir hücresi toplulukları olan nucleuslar (bazal çekirdekler) bulunur. Beyaz cevher içerisinde karşı hemisferi, aynı hemisferdeki farklı bölgeleri ve hemisferler ile beyin sapını birbirine bağlayan lifler bulunur. Bağlantılar bu lifler sayesinde olmaktadır (Yıldırım 2000).

2.2.1 Beynin lobları

2.2.1.1 Frontal lob

Sulcus centralisin önü ile sulcus lateralisin üst bölümünde bulunur. Konuşma, göz hareketleri de dahil istemli hareketler, emosyonel ifadeler, mantıklı düşünme, problem çözme, nezaket gibi fonksiyonları vardır.

2.2.1.2 Parietal lob

Önünde sulcus centralis arkada sulcus parieto-occipitalis arasında kalan lobdur. Temel fonksiyonu duyu algılanmasıdır. Bunlar; deri, derin duyu, tat alma, ağrı duyularıdır. Ayrıca arka konuşma merkezini de içerir.

2.2.1.3 Occipital lob

Sulcus parieto-occipitalis'in arka kısmında kalan temel fonksiyonu görme olan lobdur. Bir objeyi görme, hafızalama ve tanıma, refleks olarak takip etme işlevleri ile ilgilidir.

2.2.1.4 Temporal lob

Sulcus lateralisin aşağısında kalan lobdur. Başta işitme olmak üzere, denge, ruhsal durum, davranışlar, hafıza, konuşma fonksiyonları vardır.

2.2.1.5 Limbik lob

Hemisferlerin iç-alt yüzlerinde bulunur. Kişinin kendi bedenini tanıma, izleme ve ego merkezleri bulunur.

2.2.2 Beyin sapı

Beynin alt kısmı ile medulla spinalis arasında kalan hayati öneme sahip bölgedir. Yukarıdan aşağıya mesencephalon (orta beyin), pons, bulbus (medulla oblongata) yapılarından oluşur. Kalp ve solunum sistemi fonksiyonları düzenlenmesinde, uyku düzeninde, motor, duyu fonksiyonlarının devamlılığı gibi birçok işlevde fonksiyonu vardır. Ayrıca 1. ve 2. hariç tüm kranial sinir çekirdekleri beyin sapında bulunur.

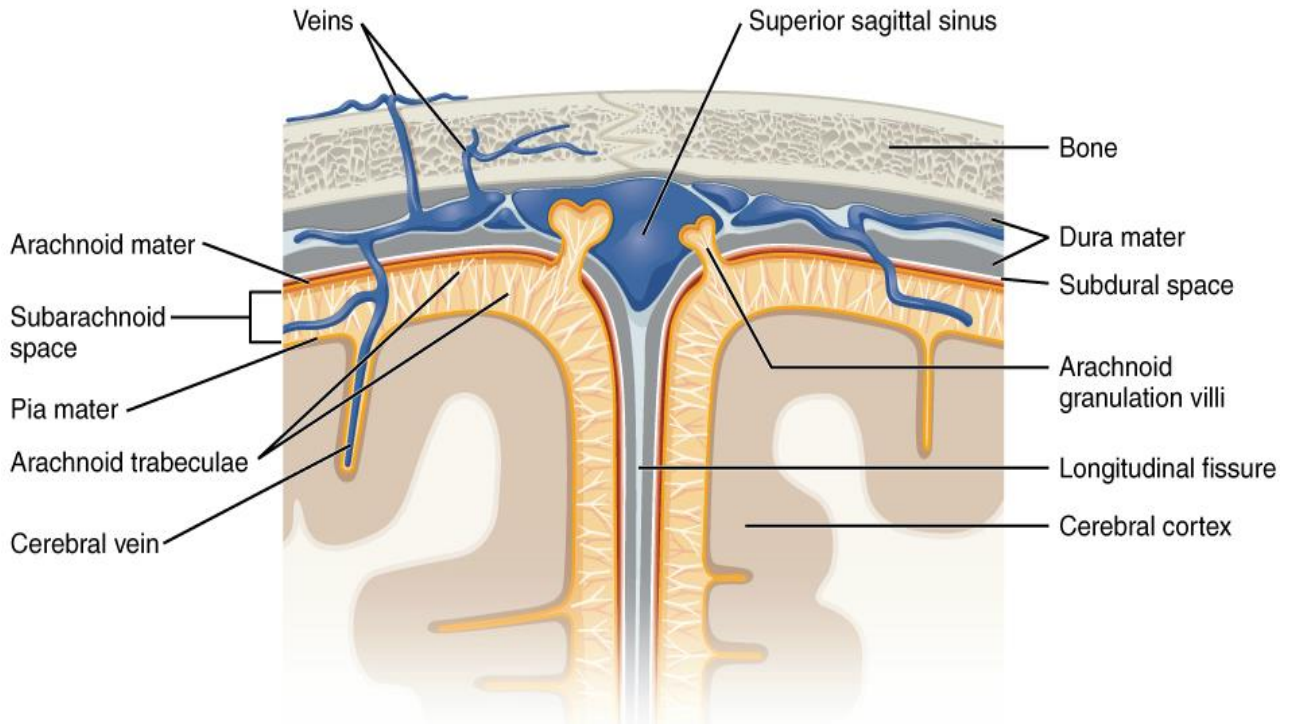
2.2.3 Meninks, Ventriküller ve BOS

Beyin meninks adı verilen fibröz bir örtü ile sarılmıştır. Bu örtü üç katmandan oluşmaktadır. En iç katmana pia mater, orta katmana arachnoidea mater en dış katmana ise dura mater ismi verilmektedir.

Pia mater en ince meninks tabakasıdır. Beyni sulkusların da içine girecek şekilde sarar. Belli lokalizasyonlarda ventriküller içine invagine olarak plexus choroideusları oluşturur.

Arachnoidea mater, pia ile dura mater arasındaki meningeal tabakadır. Örümcek ağına benzetildiğinden bu adı almıştır. Sulcusların içine girmeden beyne sarar. Pia ile arasında beyin omurilik sıvısı (subarachnoid aralık) bulunur.

Dura mater iki tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar birbirlerine yapışık olmasına rağmen bazı bölgelerde ayrılarak beynin ven sinüslerini oluştururlar (Şekil 2).



Şekil 2: Meninksin şematik gösterimi.

Case courtesy of OpenStax College, Radiopaedia.org, rID: 42608

Hemisferlerin içinde corpus callosumun aşağısında iki adet beyin omurilik sıvısıyla dolu ventrikül (lateral ventrikül) bulunur. Bu iki ventrikül foramen interventriculare'ler aracılığıyla talamus'un medialinde bulunan bir diğer ventrikül olan ventriculus tertiusa (3.

Ventrikül) açılırlar. Bu ventrikül ise Aqueductus cerebri aracılığıyla cerebellumun anterior lokalizasyonunda bulunan ventriculus quartus'a açılır. Ventriculus quartus'taki delikler sayesinde subarachnoid aralıkla bağlantı halindedir. Ventriküler sistemin iç yüzü ependim hücreleri ile kaplıdır. Subarachnoid aralık ve ventriküler sistem içerisinde beyin omurilik sıvısı serbestçe dolaşmaktadır.

Beyin omurilik sıvısı ventriküllerde bulunan plexus choroideuslardan, ventrikül ependim hücrelerinden, ve subarachnoid aralıktan salınır. BOS renksiz bir sıvıdır. İçeriğinde protein, glukoz Na, K, Cl, Ca, Mg bulunur. Sinir hücreleri ile madde alış-veriş ortamını sağladığı gibi beynin korunmasında da işlevi vardır.

2.2.4 Talamus

Beynin diencephalon adı verilen 3. Ventrikülün her iki dış yan duvarında bulunur. Yaklaşık 20 gram ağırlığındadır. Duysal sistemler, bazal çekirdekler, beyincik, beyin sapı, omurilik ve cerebral korteksle bağlantılı bir beyin bölümüdür. En fazla cerebral korteksten impuls alır. Cerebral kortekse ulaşan koku hariç tüm duyu yolları talamustan geçer. Bilinç ve hafızada rolü vardır.

2.2.5 Hipotalamus

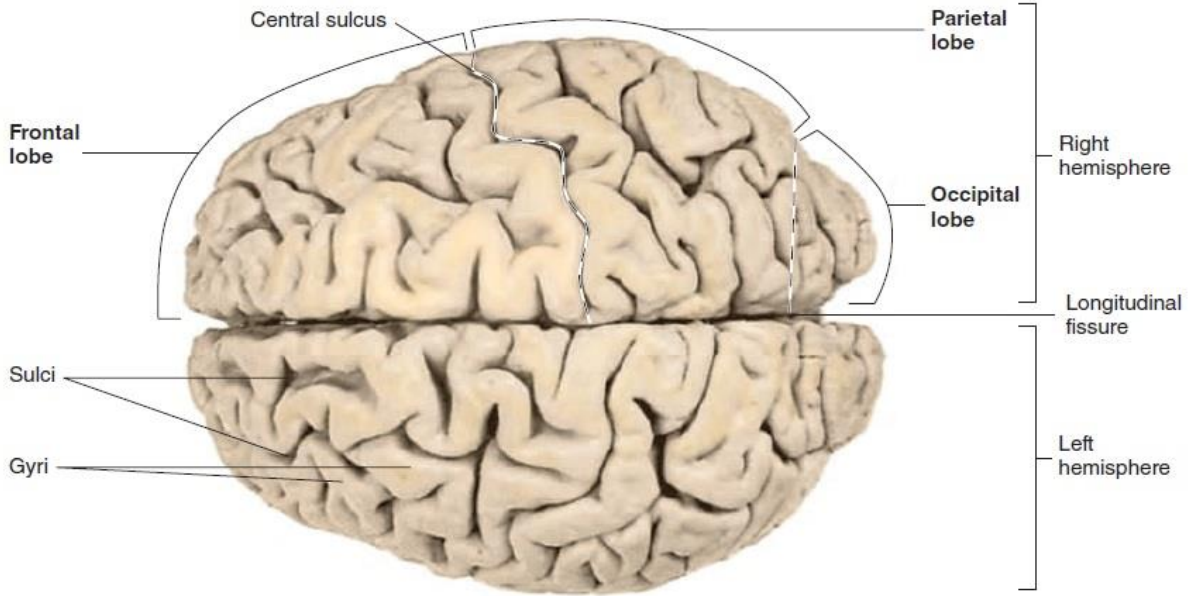
Talamusun inferior kesiminde bulunan yaklaşık 4 gram ağırlığında bir yapıdır. Bu kadar küçük olmasına rağmen büyük görevleri vardır. Vücut ısının kontrolü, su miktarı dengesi, açlık, visseral ve hormonal aktiviteler, beslenme, üreme fonksiyonları vardır. Limbik sistem bağlantıları sayesinde de davranış ve emosyonel durum üzerinde rol oynar.

2.2.6 Bazal çekirdekler

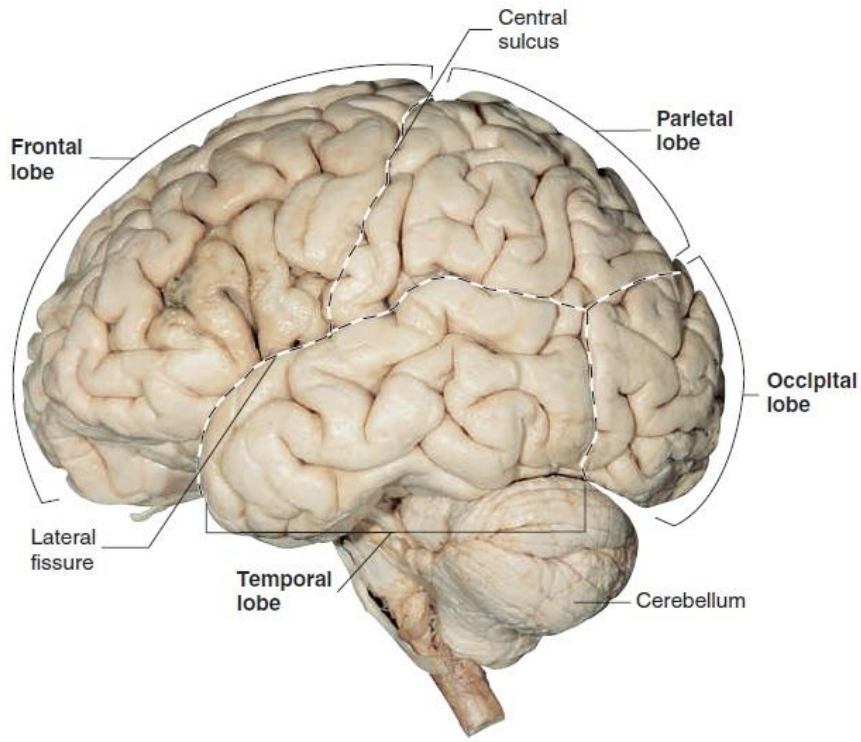
Beyaz cevher içerisinde bulunan sinir hücresi topluluklarıdır. İstemli hareketlerin başlatılmasında, motor hareketlerin koordinasyonunda, postür kontrolünde görevlidirler. Nucleus lentiformis, insulanın derininde talamusun dış yanında bulunur. Lateralinde puatamen medialinde globus pallidus adlı iki çekirdeğin birleşmesinden meydana gelir. Nucleus Kaudatus, talamusun dış kesiminde c şeklinde bir yapıdır. Lentiform ve kaudat nucleusun ikisine birden corpus striatum adı verilir. Diğer bazal çekirdekler; nucleus subthalamicus ve substantia nigra'dır. Bazal çekirdeklerin lezyonlarında Parkinson, Huntington hastalığı gibi hareket bozuklukları meydana gelir.

2.2.7 Cerebellum

Kafatasının posterior kesiminde, pons ve bulbusun arkasında bulunur. Üstünde, dura mater uzantısı olan tentorium cerebelli sayesinde oksipital lobdan ayrılır. Beyindeki gyruşlara eşdeğer çok sayıda folia içerir. Cerebellumun dış katmanında cortex cerebelli, içte corpus medullare cerebelli bulunur. Cerebellar subkortikal yerleşimli 4 çift çekirdek bulunur. Bunlar; nuc. Fastigii, globosus, emboliformis ve dentatus'tur. Cerebellum 3 transvers ve 3 sagittal bölüme ayrılır. Transvers bölümler lobus anterior, lobus posterior ve lobus flocculonodularis'tir. Sagittal bölümler ise ortada vermis, laterale doğru paravermis ve cerebellar hemisferlerden oluşur. Beyincik, pedinkülleri ile bulbusa, ponsa ve mesencephalona bağlanır. Beyinciğin, kol ve bacaklardaki kasların birbiriyle uyumlu çalışması (sinerji), bu kasların çalışma derecesinin düzenlenmesi, hareketin planlanması, başlama ve sonlanmasındaki zamanlama, aktif hareketin dengeli olması, postürün devam ettirilmesi, göz kaslarının kontrolü gibi fonksiyonları vardır (Yıldırım 2000).



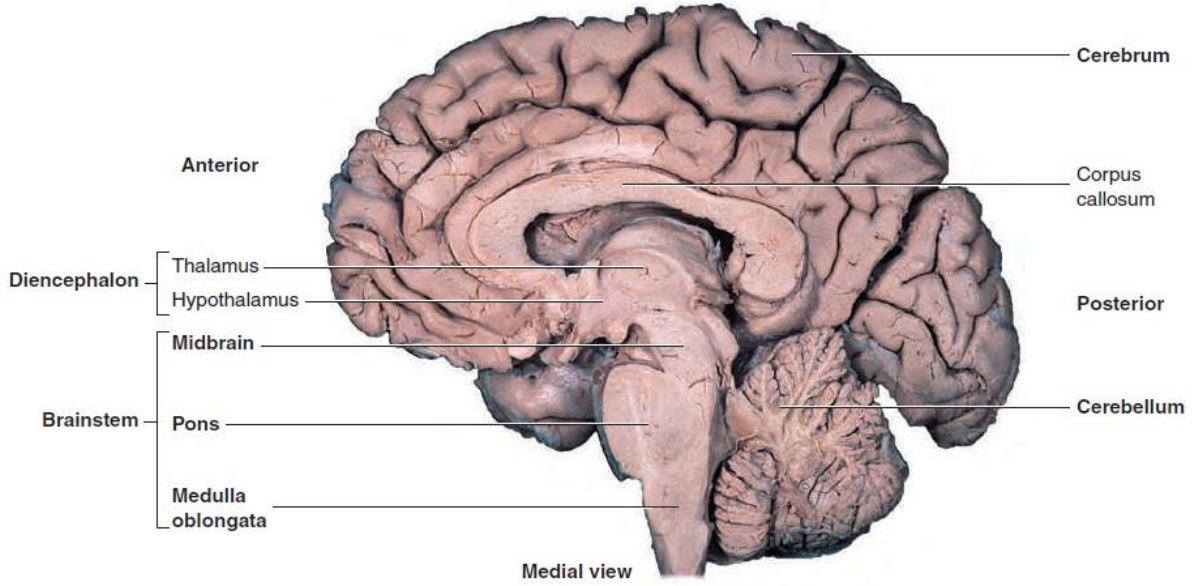
(a) Superior view



(b) Lateral view

Figure 8.24 **AP|R** Brain

Şekil 3: Beynin lobları ve cerebellum.



Şekil 4: Median sagittal kesi ile beyin, beyincik ve beyin sapı görünümü

2.2.8 Beynin kanlanması

2.2.8.1 Arteriyel Dolaşım

Beyin dört arter tarafından beslenir. İki a. carotis interna (anterior dolaşım), diğer ikisi a. vertebralis (posterior dolaşım) aracılığıyla. Bu iki sistem beyin tabanında birbirleri ile anastomoz yaparak Willis poligonunu oluştururlar.

A. carotis interna:

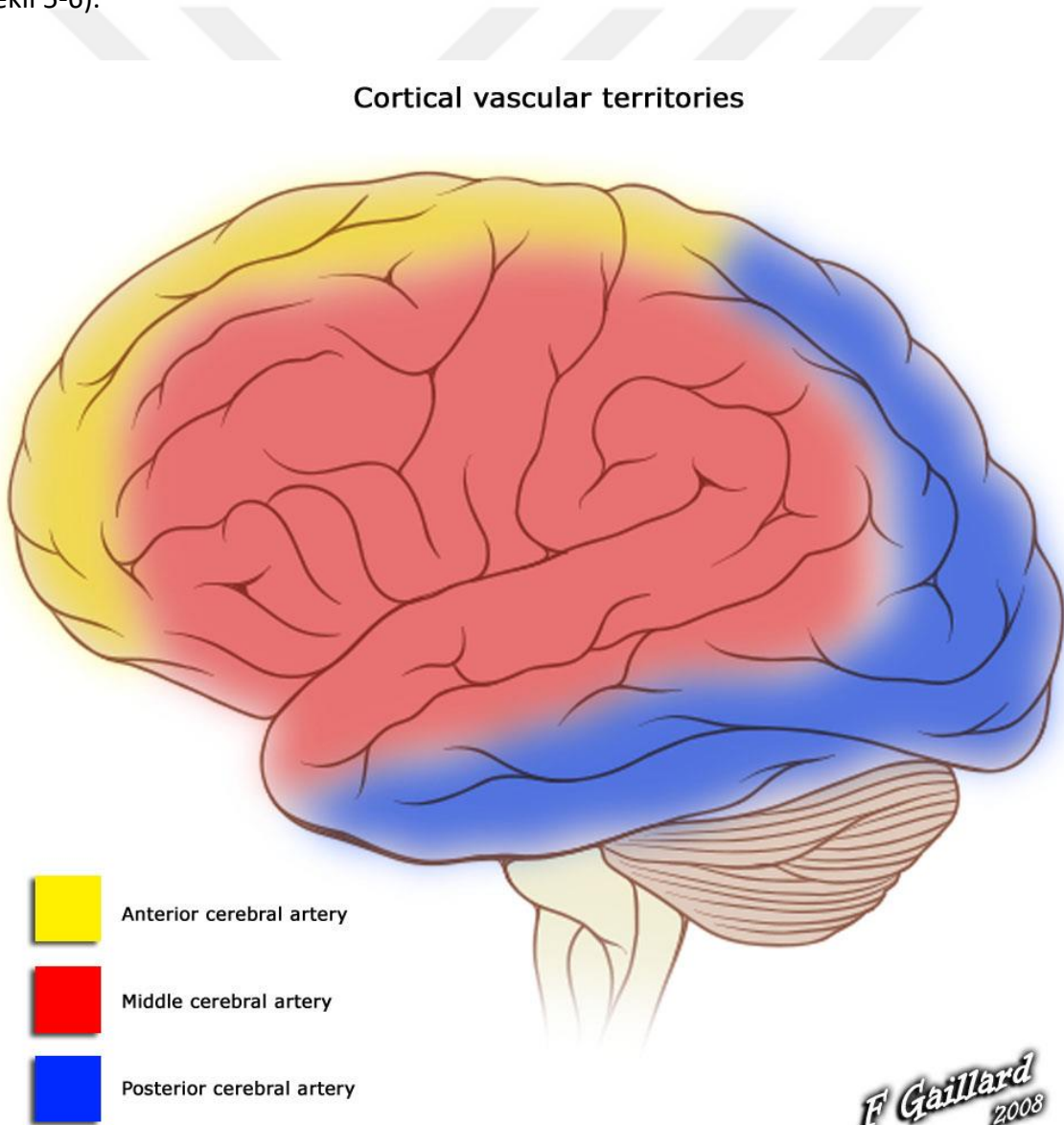
Sağda arcus aortae → truncus brachiocephalicus → a. Carotis communis'ten ayrılır. Solda a. Carotis communis direk arcus aortae'den ayrılarak a. Carotis interna dalını verir. Bu arter uç kısmında a. Cerebri anterior ve a. Cerebri media dallarında ayrılır. Ayrıca hipofizin ve orbitanın kanlanmasını sağlar. Willis poligonunun oluşumuna katılır.

A. cerebri anterior frontal lobun orbital kesimi ile parieto-okspital bileşkeye kadar serebral hemisferlerin medial yüzlerini besler. Ayrıca bazal çekirdeklerin kanlanmasında da katkısı vardır.

A. cerebri media, carotis internanın en büyük dalıdır. Frontal, parietal ve oksipital lobların komşu dış yüzlerini, temporal lobun dış superior kesimini besler. Ayrıca bazal çekirdeklerin kanlanmasına da katkısı vardır.

A. vertebralis:

Sağda → arcus aortae → truncus brachiocephalicus → a. subclavia dextra'dan ayrılır. Solda ise arcus aortae'den ayrılan a. subclavia sinistradan ayrılır. A. vertebralisler medulla oblongata düzeyinde birleşerek a. basilarisi oluşturur. A. basilaris başlıca a. cerebri posterior ve cerebellar arter dallarını verir. Bu sistem beyin sapı, cerebellum, talamus, oksipital ve temporal lobların bazı bölümlerinin beslenmesini üstlenmektedir (Rhoton2007, Tatu 2012) (Şekil 5-6).



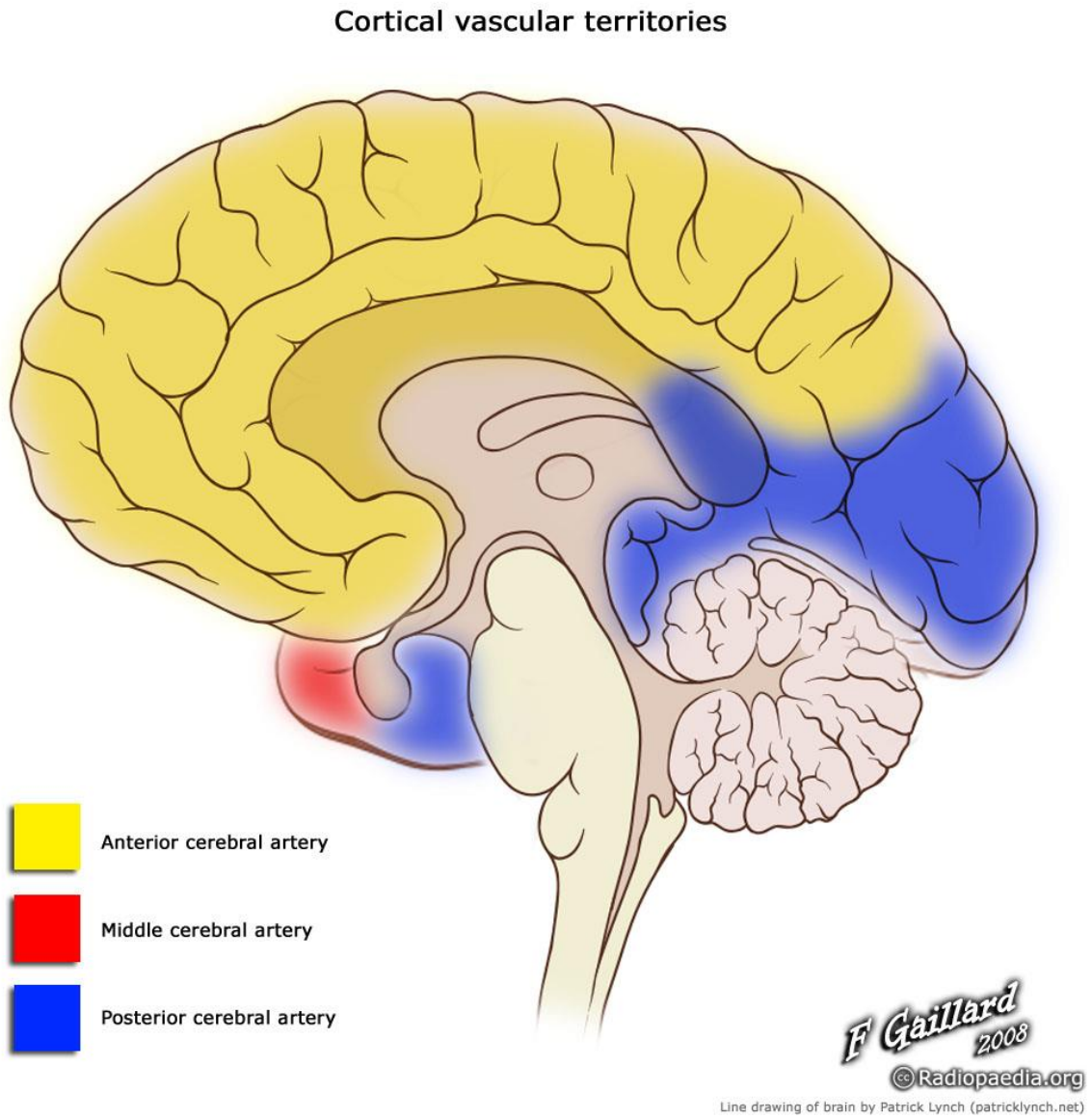
F Gaillard
2008

© Radiopaedia.org

Line drawing of brain by Patrick Lynch (patricklynch.net)

Şekil 5: Beynin dış yüzünün arteriyel kanlanması

Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 36099



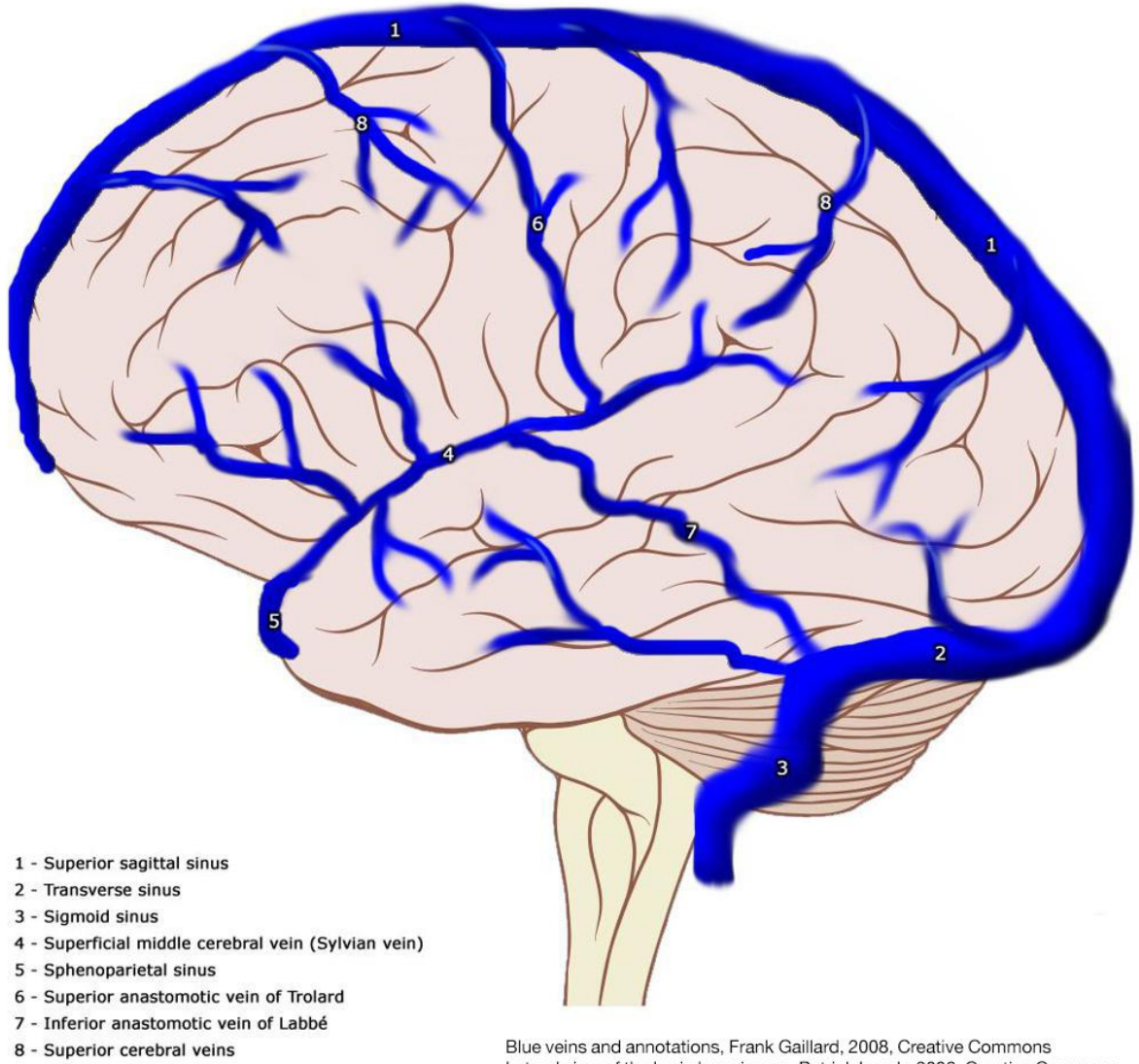
Şekil 6: Beynin iç yüzünün arteriyel kanlanması.

Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 36100

2.2.8.2 Venöz dolaşım

Yüzeyel ve derin konumlarda bulunurlar. Kapak içermezler. Yüzeyel venler sinüs sagittalis superior'a, sinüs transversus'a ve sinüs kavernosus'a direne olan beynin dış yüzeyinde ve beyin tabanında bulunan venlerdir. Derin venler v. magna cerebri'de

toplularak sinüs rectus'a direne olurlar. Bu venler son olarak sağ – sol internal jugular vene direne olurlar (Şekil 7).



- 1 - Superior sagittal sinus
- 2 - Transverse sinus
- 3 - Sigmoid sinus
- 4 - Superficial middle cerebral vein (Sylvian vein)
- 5 - Sphenoparietal sinus
- 6 - Superior anastomotic vein of Trolard
- 7 - Inferior anastomotic vein of Labbé
- 8 - Superior cerebral veins

Blue veins and annotations, Frank Gaillard, 2008, Creative Commons
Lateral view of the brain base image, Patrick Lynch, 2006, Creative Commons

Şekil 7:Beynin venöz kanlanması.

Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 36181

2.3 Beyin metabolizması

Beyin, vücudun en yüksek metabolizmaya sahip organı olup vücut ağırlığının %2'si olmasına rağmen istirahat halindeki bir bireyde toplam harcanan enerjinin %20'sini oluşturur. Bu oran 100 gram beyin dokusu başına dakikada 5.6 mg glukozu karşılık gelmektedir. Bu glukoz adenozin trifosfat (ATP) üretiminde kullanılır ve hücre membran

bütünlüğünün sağlanması, elektrofizyolojik sinyallerin iletilebilmesi, beynin fizyolojik işlevlerinin yerine getirilebilmesi için kritik öneme sahiptir. Beyinde üretilen ATP'nin büyük kısmı glukozun oksidatif fosforilasyonu ile sağlanmaktadır. Bunun için glukozda olduğu gibi oksijen gerekliliği de süreklilik arz etmektedir (Tun 2001, Mergenthaler 2013). Beyin içerisinde ise enerjinin büyük kısmı nöronlar tarafından harcanır. Beyin hücrelerine glukoz girişi büyük oranda glukoz transporter (GLUT) 1 ve 3 aracılığıyla olmaktadır. Bu taşıyıcılar insülin bağımsız çalışırlar. GLUT 3 diğer taşıyıcılara kıyasla glukoz afinitesi yüksektir. Kan glukoz konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda bile beyne sürekli glukoz transportu sağlayabilmektedir (Camandola 2017).

Beyni etkileyen çeşitli hastalıklarda glukoz metabolizması bozulabilmektedir. Bu da doğrudan nöronal aktivite ile ilişkilidir. Bu yüzden glukoz metabolizmasını etkileyen değişiklikler, nöronal aktivitede oluşan değişiklikleri de yansıtır. Günümüzde bir glukoz analogu olan 18F-Florodeoksiglukoz (18F-FDG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ile beyin glukoz metabolizmasını incelemeye invaziv olmayan en doğru yöntemdir. 18F-FDG PET nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda fonksiyonel-metabolik bilgiler vermektedir (Yaylalı 2015).

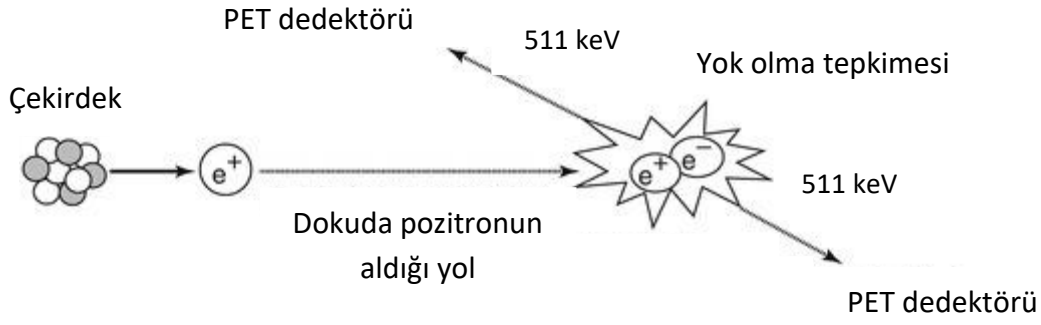
2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi pozitron yayan radyonüklitlerle yapılan üç boyutlu tomografik görüntüleme yöntemidir. Günümüzde en sık kullanılan ajan 18F işaretli deoksiglukoz'dur.

2.4.1 18F

18F 109,8 dk yarı ömre sahip olan pozitron yayıcı bir radyonükliddir. Bu pozitronlar 0.634 MeV enerjiye sahiptir.

18F kararsız bir elementtir ve kararlı hale gelmek için pozitron yayar. Bu pozitron dokuda yaklaşık 2,4 mm hareket ederek bir elektronla çarpışır. Çarpışma ile yok olma tepkimesi (annihilasyon) meydana gelir. Tepkime sonrası yaklaşık 180 derece açı ile 511 keV enerjiye sahip iki foton salınımı olur. Fotonlar PET dedektörleri ile algılanarak görüntüleme yapılır (Ziessman 2014, Soydal 2020) (Şekil 8).



Şekil 8: Pozitronun çekirdekten salınımı ve yok olma tepkimesi.

2.4.2 Pozitron yayan diğer radyonüklidler:

Galyum-68 (68Ga)

Altmış sekiz dakika yarı ömre sahip, jeneratörle üretilen bir ajandır. Enerjisi 1,9 MeV olması nedeniyle doku içerisinde pozitronun aldığı yol ¹⁸F'den daha yüksektir. Jeneratör ile üretilebilmesi ve kısa yarı ömürlü olması nedeniyle kullanışlı bir ajandır. PSMA ve DOTA ile işaretlenerek sırasıyla prostat kanseri ve nöroendokrin tümör görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır.

Karbon-11 (11C)

Yarı ömrü 20,3 dakikadır. Pozitron enerjisi 0,960 MeV'dir.

Azot-13 (13N)

On dakika yarı ömre sahiptir. Pozitron enerjisi 1,198 MeV'dir.

Oksijen-15 (15O)

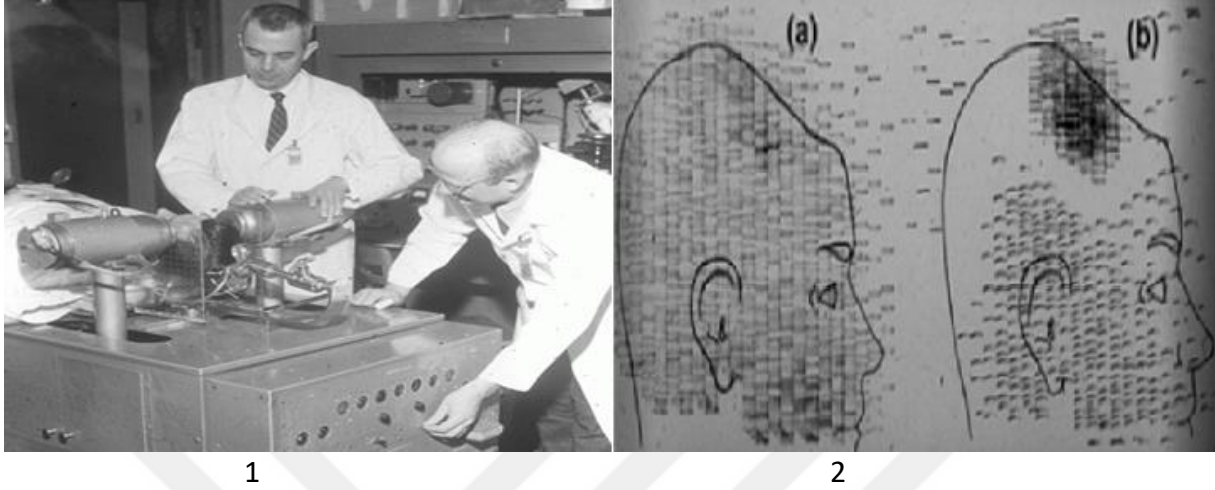
Yüz yirmi dört saniye yarı ömre sahiptir. Pozitron enerjisi 1,730 MeV'dir.

Rubidyum-82 (82Rb)

Yarı ömrü 1,27 dakikadır. Pozitron enerjisi 3,150 MeV'dir (Mettler 2019).

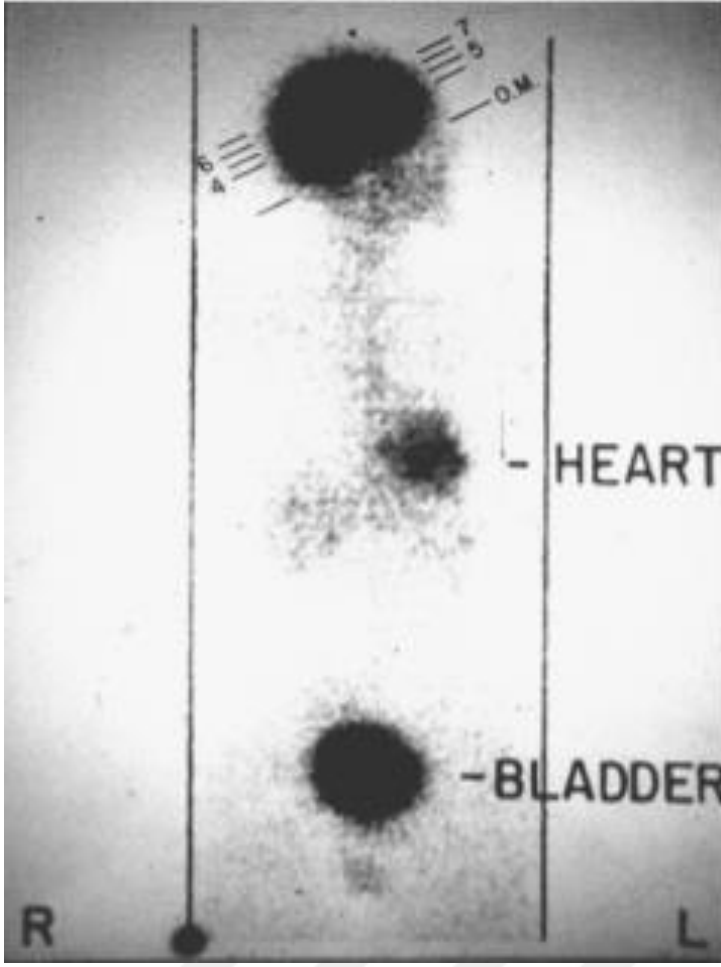
İlk klinik pet çalışması Dr. Brownell ve Dr. Aronow tarafından 1953 yılında yapılmıştır. (Şekil 9-1) Şekil 9-2'de opere olmuş (a) bir hastanın beyinde tümör nüksünü (b) gösteren

PET taraması görülmekte. Bu taramada pozitron yayıcı olarak As74 kullanılmıştır. As74 bozulmuş kan beyin bariyerini aşarak tümör etrafında lokalize olmuştur (Jones 2017) (Şekil 9).



Şekil 9: 1. Dr. Brownell (solda) ve Dr. Aronow tarafından geliştirilen ilk klinik PET cihazı. 2. Beyin tümörü olan hastanın iki boyutlu PET görüntüsü (Hess 2014, Jones 2017)

1971 de X-ray BT'nin bulunması ve 1976'da 18F-FDG nin sentezi PET/BT teknolojisinin gelişmesindeki önemli adımlardır (Robb 1982). 1976'da insanda tüm vücut 18F-FDG PET görüntüleri elde edildi (Şekil 10). Bu görüntüleme ile beyinde, kalpte fizyolojik tutulumlar ve mesanede üriner aktivite varlığı molekülün tanınırlığını artırmıştır (Hess2014).



Şekil 10: İlk tüm vücut FDG PET görüntüsü, 1976. Beyinde, kalpte ve mesanede aktiviteler görülmekte (Hess 2014).

FDG bir glukoz analogudur. GLUT'lar aracılığıyla hücre içine alınır. Hücre içinde glikoliz reaksiyonuna girerek fosforillenir. Ancak bundan sonraki reaksiyonlara katılmayarak hücre içine hapsolür. Malign hücrelerde artmış GLUT ekspresyonu ve yüksek glukoz metabolizmasına bağlı yoğun birikim mekanizmasıyla görüntüleme yapılmaktadır (Ziessman 2014).

18F-FDG günümüzde pek çok malignitenin tanısında, evrelemesinde, tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca dirençli epilepsilerde odak tayininde, hareket bozukluklarında, demansın ayırıcı tanısında ve myokardiyal canlılık araştırılmasında da kullanılmaktadır (Vansteenkiste 2001, Soydal 2020)

2.5 Beyin PET

2.5.1 Endikasyonlar

Demansiyel bozukluklar: 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 47 milyon insanda demans olduğu tahmin edilmiştir. 2050 yılına kadar bu sayının 3 katına çıkması beklenmektedir (Wu2017). Demansiyel sendromların teşhisinde son yıllarda kayda değer değişiklikler elde edilmiştir. Bunlardan biri pozitron emisyon tomografisi görüntülemesidir (Dubois 2007). Demans tanısı özellikle hastalığın erken evrelerinde zor olabilir. Erken evrede teşhis hastalığın progresyonu açısından önemlidir. Yaş ile birlikte demansın sıklığı artmaktadır (Brown2014). PET ile beyin görüntüleme demansın başlangıç aşamalarında olan metabolik değişikliklerin gösterilmesi açısından değerlidir. Ayrıca tipik bölgesel hipometabolik değişikliklerin gösterilmesi ile demansın ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır (Yaylalı 2015).

Onkoloji: Yüksek glukoz metabolizması nedeniyle beynin FDG uptake'i de yüksektir. Ancak serebral metastazlarda normalden daha yüksek hipermetabolik odak tespit edilebilir (Yaylalı 2015).

Epilepsi: İnteriktal dönemde FDG enjeksiyonu yapılarak diğer yöntemlerle lezyon lokalize edilemeyen epilepsilerde odak tayininde kullanılabilir. Ayrıca dirençli epilepsilerde operasyon öncesi odak belirlemede kullanılabilir (Yaylalı 2015).

Hareket bozuklukları: Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozukluklarının ayırıcı tanısında FDG PET kullanılabilir (Yaylalı 2015).

2.5.2 Kontrendikasyonları

Gebelik kesin kontrendikedir. Emziren annelerde ise FDG enjeksiyonundan sonra emzirmeye 24 saat ara verilmelidir. Bu süre içerisinde süt sağılarak atılmalıdır. Hastanın koopere olamaması da FDG PET için kontrendikasyonlar arasındadır (Varrone 2009, Yaylalı 2015).

2.5.3 Hasta hazırlığı

Beyin metabolizmasının kan glukoz düzeyinden etkilenmemesi için hastanın 4-6 saat aç kalması gerekmektedir. Kan glukoz düzeyi >150-200 mg/dL ise çalışma ertelenebilir.

Yüksek kan glukoz düzeyleri beynin FDG alımını azaltacaktır. İntravenöz yoldan dextroz içeren sıvılar verilmemelidir. Ayrıca beyin metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlardan da kaçınılması söylenmelidir. Hastanın su içmesinde engel yoktur. Hastaya enjeksiyondan yarım saat önce ve sonra hareketsiz kalması söylenmelidir. Bekleme süresince konuşmamalı, bir şeyler okumamalıdır (Varrone 2009, Yaylalı 2015). Verilecek doz cihazın özelliklerine göre değişebilmekle birlikte erişkinler için 5-20 mCi FDG enjeksiyonu yapılabilir. Çocuklar için ise kilogram başına 0.14-0.20 mCi yapılabilir. Enjeksiyondan 60 dakika sonra görüntülemeye başlanmalıdır.

2.6 PET parametreleri

2.6.1 Standardized Uptake Value (SUV)

SUV, PET/BT görüntü yorumlamada yaygın olarak kullanılan semi-kantitatif bir ölçüm yöntemidir. Formülü; belirli bir zamandaki dokuda bulunan radyoaktivite konsantrasyonunun enjeksiyon anındaki verilen doza bölünmesiyle elde edilen sayının hastanın kilosuna bölümüdür (Scott 2016).

SUVmean: Seçilen ilgi alanındaki ortalama uptake değerini gösterir.

SUVmax: Seçilen ilgi alanındaki en yüksek uptake değerine sahip olan tek bir vokselin uptake değerini gösterir.

2.6.2 Hacim bazlı PET parametreleri

Metabolik Tümör Volüm (MTV): Seçilen ilgi alanındaki SUV max değerinin belli bir oranından itibaren uptake gösteren hacmi işaret eder. Bu oran için SUV max değerinin %41 (MTV41) ve %50'si (MTV50) önerilmektedir. Heterojen uptake gösteren tümörlerde %50 değeri önerilirken homejen tümörlerde %41 önerilmektedir (Soydal 2020).

Total Lezyon Glikolizis (TLG): Bu değer ise seçilen ilgi alanının SUV mean değeri ile MTV değerinin çarpımı ile elde edilir (Soydal 2020) (Şekil 11).



Şekil 11: Akciğer adenokanser tanısı olan 55 yaşında erkek hastanın sol akciğer üst lobda yaklaşık 3,5 cm'lik kitlesi görülmekte. Kitlenin SUV max değeri: 31,88; SUV mean:20,18; MTV: 13,44 cm³; TLG ise 271,20'dir. Bu kitle homojen uptake gösterdiğinden hacim bazlı parametrelerin hesaplanmasında SUV max değerinin %41 ve üzeri baz alınarak ölçülmüştür.

MTV ve TLG son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiş ve bu parametrelerle prognostik çalışmalar yapılmaktadır. Bu parametrelerin kanser hastalarının prognozunu değerlendirmede yarar sağlayabileceği bazı çalışmalarda rapor edilmektedir (Chang 2012, Chung 2012, Usmanij 2013, Chung 2014, Burger 2015). 309 hasta içeren evre üç küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz belirleme çalışmasında hacim bazlı PET parametrelerinin (MTV ve TLG'nin), SUVmax'tan daha fazla bilgi verdiğine dair rapor bulunmaktadır (Hyun 2014).

2.7 Akciğer kanseri

2.7.1 Epidemiyoloji, etyoloji

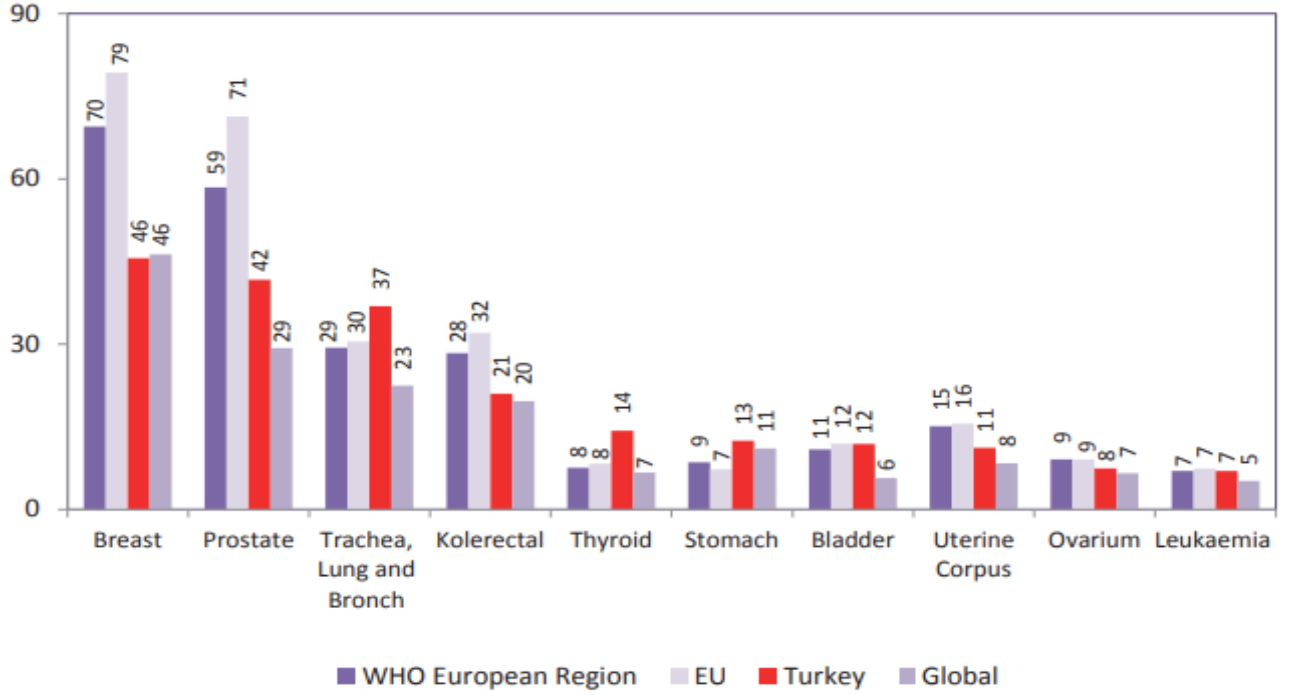
Akciğer kanseri küresel olarak kanserin en sık nedenleri arasında ve gün gün sayısı sigara içimi ile paralel olarak artmaktadır. Ülkelerin demografik yapıları, sigara içme oranları, ekonomik güçleri akciğer kanseri insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme prevalansındaki artış ile birlikte akciğer kanseri sayısının da artması beklenmektedir. Aksine çoğunlukla yüksek gelirli ülkelerde sigara bırakma kampanyaları sayesinde akciğer kanseri insidansı azalmaktadır. Tüm dünyada halihazırda sigara içenlerin yaklaşık %80'i gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kadın, erkek sigara içen sayıları yakinken, orta ve düşük gelirli ülkelerde erkeklerin sayıca üstünlüğü bulunmaktadır (Torre 2016, Bade 2020).

İki bin on iki yılında dünya genelinde kansere bağlı ölümler içinde akciğer kanserinin payının %19 olduğu tahmin edilmektedir (Torre 2016). İki bin yirmide ise bu oranın %18 olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran 2020 yılı içerisinde yaklaşık 1.800.000 kişinin akciğer kanserinden öldüğü anlamına gelmektedir (Sung 2021).

İki bin yirmi yılında erkeklerde tüm kanserler içinde akciğer kanseri insidansı %14,3 ile birinci sırada yer alırken bunu %14,1 ile prostat kanseri, %10,6 ile kolorektal kanser takip etmektedir. Kadınlarda ise sırasıyla %24,5 ile meme, %9,4 kolorektal ve %8,4 ile akciğer kanseri görülmektedir. Akciğer kanserindeki bu oransal farklılık kadınların erkeklere kıyasla daha az sigara içmesine bağlanabilir. Kansere bağlı mortaliteye bakacak olursak erkeklerde akciğer kanseri %21,5 ile birinci sırada yer almaktadır. Bunu karaciğer, kolorektal, mide ve prostat kanserleri takip etmektedir. Kadınlarda kansere bağlı mortalitede yine %15,5 ile meme kanseri birinci sırayı almaktadır. Ardından akciğer (%13,7), kolorektal ve serviks uteri kanserleri gelmektedir (Sung 2021).

Ülkemizde ise 15 yaş üstü her gün sigara içenler toplumun %28'ini (%40'ı erkekler, %13'ü kadınlar) oluşturmaktadır. İki bin on sekiz yılında cinsiyet ayırt edilmeksizin her 100.000 kişiden 46'sına meme, 42'sine prostat, 37'sine akciğer ve 21'ine kolorektal kanseri tanısı koyulmuştur. Bunu tiroid, mide ve mesane kanseri izlemektedir (Birinci 2018) (Şekil 12).



Şekil 12: Kanserlerin insidansının karşılaştırılması. Sayılar 100.000’de olarak verilmiştir (Birinci 2018).

Sigaranın akciğer kanserine neden olduğu çok iyi bilinen bir gerçektir. Ancak tüm akciğer kanseri vakalarının coğrafik varyasyonlar göstermekle beraber yaklaşık 4’te 1’ini hiç sigara içmeyen bireylerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri Asya kıtasında ve kadınlarda daha yaygın bulunmuştur. Sigara tüm histolojik alt tiplerle ilişkilendirilse de içmeyenlerde adenokarsinom alt tipi yaygındır. Sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişiminde önemli olduğu düşünülen bazı risk faktörleri vardır. Bunlar: pasif içicilik, akciğer hastalığı öyküsü, radyasyon, radon, asbest ve arsenik maruziyeti, hava kirliliği gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerdir. Ayrıca diyetle A, C ve E vitaminleri gibi antioksidanların düşük bulunması da akciğer kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezite birçok kanser ile ilişkilendirilse de akciğer kanseri ile ilişkilendirilememiştir (Dela Cruz 2011, Kaplan Serin 2018).

2.7.2 Klinik

Akciğer kanserinde başlangıçta ortaya çıkan semptomlar genellikle solunum yoluyla ilgilidir. Öksürük akciğer kanserinin ilk ve en sık görülen semptomudur. Solunum yoluyla ilgili olarak dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizi de görülebilir. Ayrıca ileri evre hastalıkta kilo kaybı,

halsizlik gibi sistemik bulgular olabileceği gibi metastazın lokalizasyonuna bağlı kemik ağrısı, ses kısıklığı, nörolojik bulgular gibi şikayetler de olabilir. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %10'unda paraneoplastik sendrom gelişebilmektedir. Hatta bazen ilk bulgu olarak paraneoplastik sendromla karşılaşılmaktadır. Paraneoplastik sendrom yelpazesi çok geniştir. Hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, cushing sendromu, hipertrofik osteoartropati bulgular arasındadır. Tanı anında asemptomatik olan hastaların 5 yıllık sağkalımı semptomatik hastalara göre daha fazla bulunmuştur (Spiro 2007, Çipil 2016).

2.7.3 Görüntüleme

PA ve Lateral Akciğer Grafisi: Nodül, kitle, konsolidasyon, mediastinal genişleme, atelektazi, plevral efüzyon gibi lezyonlar görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Toraks BT'de tümörün mediastinal yapılarla, çevre dokularla ilişkisi belirlenerek lokal evrelemede yararlıdır. Ayrıca abdomen BT ile organ metastazları da değerlendirilebilir. Kemik metastazlarında ise kortikal harabiyeti ve ossifikasyonunu erken dönemde göstermekte ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır (Akdemir 2018, Güney 2008).

18F-PET/BT: Akciğer kanserinin evrelemesinde 18F-FDG PET/BT mutlaka yapılması gereken bir tetkik olarak kabul edilmektedir. Görüntüleme malign dokuların yüksek glukoz metabolizması prensibine dayanır. Gerek lezyon lokalizasyonunda gerekse metabolizması en yüksek lezyonu göstermesi bakımından histopatolojik değerlendirme için zaman kazandırabilir. PET/BT görüntülemenin nodal ve beyin metastazı dışında uzak metastazları göstermede konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Ancak sarkoidoz, tüberküloz gibi lenfadenopatilerle seyredabilen hastalıklarda lenf nodlarının metabolizmasının yüksek olması özgülüğü düşürmektedir (Akdemir 2018).

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi: Tc99m-MDP iskelet sisteminde aktif kemik oluşumu olan bölgelerde akümüle olarak metastaz görüntülemeye kullanılmaktadır. Duyarlılığı yüksek olmasına rağmen osteoblastik aktiviteyi göstermesi nedeniyle özgülüğü düşüktür. Kemik metastazlarını göstermede PET/BT, kemik sintigrafisine göre daha üstündür (Van den Wyngaert 2016, Akdemir 2018).

Beyin MR: Metastaz görüntülemesinde hem tek başına BT'ye, hem de PET/BT'ye göre daha duyarlıdır.

Bronkoskopi: Cihazın çapına göre solunum yollarının üç-dördüncü dallarına kadar görüntüleme sağlayabilmektedir. Görüntülemenin yanında aspirasyon yapılabilir, doku örnekleri alınabilir (Erer2018).

2.7.4 Akciğer Kanserin Histolojik Sınıflaması

Akciğer kanserinin histolojik tipi hem hastalığın prognozu açısından hem de tedavi protokolleri açısından önemlidir. Küçük hücreli (tüm akciğer kanseri vakalarının %15'i) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (%85) olarak iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri skuamoz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılır (Inamura 2017).

2.7.5 Evreleme

Tanı koyulduktan sonra tedavi rejimi için evreleme yapılmalıdır. Evreleme TNM sistemine göre yapılmaktadır. T primer tümörün özelliklerini, N lenf nodu metastazlarını, M ise uzak metastaz varlığını tanımlamaktadır.

T1, boyutu 3 cm'ye kadar olan tümörleri temsil etmektedir. T2, 3 ile 5 cm büyüklük aralığındaki veya bazı invazyon bulguları olan tümörleri; T3, 5 ile 7 cm arasındaki tümörleri veya bazı invazyon varlıkları veya aynı lobda metastatik nodülün varlığını; T4 ise 7 cm'den büyük tümör varlığını veya aynı akciğerde farklı lobda metastatik nodül varlığını veya bazı invazyon bulgularını temsil etmektedir.

Metastatik lenf nodlarında ise N1 ipsilateral hiler/peribronşial lenf nodlarında; N2 ipsilateral mediastinal/subkarinal lenf nodlarında; N3 ise kontrilateral lenf nodlarında metastaz varlığını temsil eder.

Uzak metastaz varlığı ise M1 olarak gösterilmektedir.

2017 yılında kullanılmaya başlanan 8. TNM sınıflaması ve evrelemesi tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanmadığı durumlar	Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor						
			N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok						
T0		Primer tümör kanıtı yok	N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon						
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²	N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz						
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³	N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz						
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm ²								
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤2 cm								
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤3 cm									
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)	M0		Uzak metastaz yok					
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm	M1		Uzak metastaz var					
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm		M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹					
		M1b		Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²						
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı >5-≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz						
			*Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönünde ise efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır. ² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır							
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karına Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller		N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
			T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
			T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
			T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
		T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB	
		T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB	
		T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB	
		T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB	

Tablo 1: Akciğer kanserinin evrelemesi. (Çok 2018)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmaya, eylül 2020 - nisan 2021 tarihleri arasında evreleme amaçlı PET/BT görüntüleme yapılmış, histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış, henüz tedavi almamış 44 hasta dahil edildi. Bu grup, çalışmamızın hasta grubunu oluşturmaktadır. Yine aynı tarihler arasında soliter pulmoner nodül nedeniyle tanı amaçlı PET/BT görüntüleme yapılan, ancak malignite tespit edilmeyen ve en az 3 aylık takiplerinde de malignite bulgusu saptanmayan 17 kişi kontrol grubumuzu oluşturmaktadır. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 2021/3281 nolu etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

PET/BT görüntülemelerinin tümü Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan Siemens Biograph 6 True Point PET/BT cihazında yapılmıştır. Katılımcıların bilgileri, PET/BT ünitesine başvuru sırasındaki sorgulama formu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi'nde (ENLİL) yer alan tetkikleri incelenerek elde edildi. Katılımcıların PET/BT öncesi ve sonrası malignite dışı hastalık durumları incelendi.

3.1.1 Dışlama kriterleri

- 1- Beyin metastazı olduğu bilinen hastalar,
- 2- PET/BT görüntülemesinde beyinde >1 cm lezyon olanlar,
- 3- Aktif psikiyatrik hastalığı olanlar,
- 4- Alkol veya ilaç bağımlılığı olanlar,
- 5- Aktif karaciğer hastalığı olanlar,
- 6- Kronik böbrek yetmezliği olanlar,
- 7- Görüntüleme esnasında kan glukoz düzeyi > 150 mg/dL olanlar.
- 8- Görüntüleme öncesinde primer tümöre yönelik yada beyin bölgesinden operasyon geçiren hastalar,
- 9- İnme geçirenler,
- 10- Düşük görüntüleme kalitesi.

3.2 18F-FDG PET/BT Görüntüleme

3.2.1 Hasta hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen kişiler, aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirildi. Radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatıldı. Görüntüleme için en az 6 saat aç kalınması ve bir gün öncesinden ağır egzersizlerden kaçınılması söylendi. Enjeksiyondan yarım saat öncesi ile görüntüleme zamanına kadar mümkün olduğunca konuşmaması, birşeyler okumaması, izlememesi ve dinlememesi istendi. Hastanın görüntüleme öncesi bekleme odası loş bir ortam olacak şekilde ayarlandı. 18F-FDG dozu 7-12 mCi olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Hastalardan mesane aktivitesini azaltmak için çekim öncesi idrarlarını yapmaları istendi. Tüm vücut PET/BT görüntüleme yapıldıktan sonra beyin görüntülemeye geçildi.

3.2.2 Görüntüleme protokolü

Tüm hastaların görüntülemesi enjeksiyon sonrası yaklaşık 60. dakikada bölümümüzde bulunan üç boyutlu PET/BT cihazı (Siemens Biograph 6 True Point) ile verteks düzeyinden uyluk orta kesimine kadar sırtüstü pozisyonda 3D PET/BT görüntüleri elde edilerek yapıldı. PET görüntülemesinde, her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6-7 yatak pozisyonunda ve 128x128 matriste görüntüler elde edildi. Tüm vücut taramanın ardından boyun ekstansiyona getirilerek 10 dakika beyin PET görüntüleri alındı. BT verileri hem anatomik korelasyon amaçlı hem de atenüasyon düzeltmede kullanılmıştır. Görüntüler Siemens PET/BT iş istasyonunda işlenerek (rekonstrüksiyon), transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde kaydedilmiştir.

3.3 Bulguların Değerlendirilmesi

3.3.1 18F-FDG PET/BT'de veri analizi

Görüntüler bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi ile birlikte ortak karara ulaşılarak değerlendirildi. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerden çevre ve fizyolojik dokudan ayırt edilen, rölatif veya belirgin artmış aktivite tutulumu olan alanlar, anatomik korelasyon amacı ile düşük doz yapılan BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Pozitif kabul edilen tüm lezyonlara ilgi alanları çizildi. Tümöral lezyon sınırları, normal komşu yapılar ilgi alanına girmeyecek şekilde aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerden kontrol edilerek ve manuel olarak volümetrik ilgi alanları (VOI) çizilerek belirlenmiştir. İlgi alanı lezyonun

tamamını kaplayacak şekilde çizildi. VOI içerisinde kalan bölgenin SUVmax, SUVmean, SUVmax değerinin %41 ve üzeri alınarak MTV ve TLG değerleri hesaplandı. TLG hesaplamada varsa metastatik odaklar ayrı ayrı hesaplanarak toplandı. Böylelikle hastanın toplam tümör yükü hesaplanmış oldu.

Beyin bölgelerinin SUVmean değerlerinin hesaplaması ise bölümümüzde kullandığımız Syngo.Via yazılımı üzerinden MI-Neurology programı ile yapılmıştır. Yazılımda bulunan automated anatomical labelling (AAL) atlas üzerinden her hasta ve kontrol grubunun tüm beyin ve beyin sapı SUV mean değerleri not edildi. Ayrıca bilateral frontal lob, inferior frontal gyrus opercular, orbital, triangular bölümleri, middle frontal gyrus ve orbital bölümü, superior frontal gyrus orbital, medial orbital, medial ve dorsolateral bölümleri, suplementary motor area, presantral gyrus, temporal lob, superior, middle, inferior temporal gyruslar, insula, fusiform gyrus, hipcampus, parahipocampus, amigdala, parietal lob, superior parietal gyrus, supramarginal ve angular gyruslar, inferior parietal gyrus (supramarginal ve angular gyrus hariç), postcentral gyrus, cerebellar hemisferler, talamus, nucleus kaudatus, putamen, pallidum ve cingulat ve paracingulat gyrus otomatik çizilen ilgi alanları sayesinde SUVmean değerleri not edildi. İlgi alanları ilgili bölgeye uymadığı durumlarda manuel olarak o bölgeye getirildi. Böylelikle 68 alanın SUV mean değerleri ayrı ayrı not edilmiş oldu.

3.3.2 Histopatolojik Veriler

Hastane bilgi sistemi (ENLİL) üzerinden hastaların histopatolojik tanıları incelendi. Yirmi bir hastada skuamoz hücreli kanser, 16 hastada adenokanser, 7 hastada ise küçük hücreli akciğer kanseri tanıları mevcuttu. Hasta grubumuzun hiçbir üyesinde ikincil malignite tanısı yoktu. Kontrol grubumuzda da daha önce tanısı koyulmuş malignite yoktu.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 bilgisayar programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler nitel verilerde sayı ve yüzdelerle, nicel verilerde ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min-max) ile gösterildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren verilerin analizinde Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin analizinde Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar tablolar yardımıyla gösterildi.

Tablo 3: Tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değerleri.

		Hasta grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=17)	p değeri
Tüm beyin SUVmean	Ort ± SS	7,03 ± 1,78	8,27 ± 1,78	0,018
Beyin sapı SUVmean	Ort ± SS	5,56 ± 1,29	6,44 ± 1,47	0,025

Bölgesel metabolizmalara bakıldığında tüm beyin bölgelerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre SUVmean değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Bu bölgeler arasında anlamlı farklılık bulunanlar: sol talamus (p:0,014), sağ putamen (p:0,018), sol putamen (p:0,017), sağ frontal lob (p:0,009), sol frontal lob (p:0,01), sağ inferior frontal gyrus operkuler bölümü (p:0,008), sol inferior frontal gyrus operkuler bölümü (p:0,005), sağ inferior frontal gyrus orbital bölümü (p:0,011), sol inferior frontal gyrus orbital bölümü (p:0,025), sağ inferior frontal gyrus triangular bölümü (p:0,006), sol inferior frontal gyrus triangular bölümü (p:0,008), sağ middle frontal gyrus (p:0,008), sol middle frontal gyrus (p:0,01), sağ middle frontal gyrus orbital bölümü (p:0,016), sol middle frontal gyrus orbital bölümü (p:0,013), sağ suplementary motor alanı (p:0,012) sol suplementary motor alanı (p:0,018), sağ superior frontal gyrus orbital bölümü (p:0,009), sol superior frontal gyrus orbital bölümü (p:0,019), sağ superior frontal gyrus medial-orbital bölümü (p:0,014), sol superior frontal gyrus medial-orbital bölümü (p:0,011), sağ superior frontal gyrus medial bölümü (p:0,005), sol superior frontal gyrus medial bölümü (p:0,008), sağ superior frontal gyrus dorsolateral bölümü (p:0,016), sol superior frontal gyrus dorsolateral bölümü (p:0,013), sağ presantal gyrus (p:0,027), sol presantral gyrus (p:0,02), sağ temporal lob (p:0,011), sol temporal lob (p:0,016), sağ superior temporal gyrus (p:0,02), sol superior temporal gyrus (p:0,031), sağ middle temporal gyrus (p:0,009), sol middle temporal gyrus (p:0,009), sağ inferior temporal gyrus (p:0,008), sol inferior temporal gyrus (p:0,008), sağ insula (p:0,01), sol insula (p:0,01), sağ fusiform gyrus (p:0,02), sol fusiform gyrus (p:0,026), sağ parahipocampal gyrus (p:0,024), sol parahipocampal gyrus (p:0,023), sağ hipocampus (p:0,026), sol hipocampus (p:0,028), sağ amigdala (p:0,01), sol amigdala (p:0,015), sağ parietal lob (p:0,03), sol parietal lob (p:0,033), sağ inferior parietal lob (p:0,021), sol inferior parietal lob (p:0,018), sağ superior parietal lob (p:0,023), sol superior parietal lob (p:0,048), sağ supramarginal gyrus (p:0,015), sol supramarginal gyrus (p:0,021), sağ angular gyrus (p:0,022), sol angular gyrus (p:0,024), sağ postcentral gyrus (p:0,03), sol postcentral gyrus

(p:0,029), sağ cingulat ve paracingulat gyrus (p:0,009) sol cingulat ve paracingulat gyrus (p:0,013), sağ cerebellum (p:0,03), sol cerebellum (p:0,027) (Tablo 4).

Anlamlı farklılık bulunmayan bölgeler ise sağ talamus, bilateral kaudat nükleus ve bilateral pallidumdur (p>0,05).

Tablo 4: SUVmean değerlerinde anlamlı farklılık olan bölgeler.

	p değeri
Sol talamus	0,014
Sağ putamen	0,018
Sol putamen	0,017
Sağ frontal lob	0,009
Sol frontal lob	0,01
Sağ inferior frontal gyrus operkuler bölümü	0,008
Sol inferior frontal gyrus operkuler bölümü	0,005
Sağ inferior frontal gyrus orbital bölümü	0,011
Sol inferior frontal gyrus orbital bölümü	0,025
Sağ inferior frontal gyrus triangular bölümü	0,006
Sol inferior frontal gyrus triangular bölümü	0,008
Sağ middle frontal gyrus	0,008
Sol middle frontal gyrus	0,01
Sağ middle frontal gyrus orbital bölümü	0,016
Sol middle frontal gyrus orbital bölümü	0,013
Sağ suplimentary motor alanı	0,012
Sol suplimentary motor alanı	0,018
Sağ superior frontal gyrus orbital bölümü	0,009
Sol superior frontal gyrus orbital bölümü	0,019
Sağ superior frontal gyrus medial-orbital bölümü	0,014
Sol superior frontal gyrus medial-orbital bölümü	0,011
Sağ superior frontal gyrus medial bölümü	0,005

Sol superior frontal gyrus medial bölümü	0,008
Sağ superior frontal gyrus dorsolateral bölümü	0,016
Sol superior frontal gyrus dorsolateral bölümü	0,013
Sağ presantal gyrus	0,027
Sol presantral gyrus	0,02
Sağ temporal lob	0,011
Sol temporal lob	0,016
Sağ superior temporal gyrus	0.02
Sol superior temporal gyrus	0.031
Sağ middle temporal gyrus	0.009
Sol middle temporal gyrus	0.009
Sağ inferior temporal gyrus	0.008
Sol inferior temporal gyrus	0.008
Sağ insula	0.01
Sol insula	0.01
Sağ fusiform gyrus	0.02
Sol fusiform gyrus	0.026
Sağ parahipocampal gyrus	0.024
Sol parahipocampal gyrus	0.023
Sağ hipocampus	0.026
Sol hipocampus	0.028
Sağ amigdala	0.01
Sol amigdala	0.015
Sağ parietal lob	0.03
Sol parietal lob	0.033
Sağ inferior parietal lob	0.021
Sol inferior parietal lob	0.018
Sağ superior parietal lob	0,023
Sol superior parietal lob	0,048

Sağ supramarginal gyrus	0,015
Sol supramarginal gyrus	0,021
Sağ angular gyrus	0,022
Sol angular gyrus	0,024
Sağ postcentral gyrus	0,03
Sol postcentral gyrus	0,029
Sağ cingulat ve paracingulat gyrus	0,009
Sol cingulat ve paracingulat gyrus	0,013
Sağ cerebellum	0,03
Sol cerebellum	0,027

Çalışmamızın ikinci aşamasında yukarıda bahsettiğimiz beyin bölgelerinin SUVmean değerlerini tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değerleri ile oranladık. Tüm beyne yapılan oranlamayı oran1, beyin sapına yapılan oranlamayı oran2 olarak isimlendirdik. Oranlamalarda hasta lehine anlamlı yüksek çıkan bölgeler sağ kaudat nükleus oran1 (p:0,009), sol kaudat nükleus oran2 (p:0,046) ve sağ pallidum oran1 (p:0,011)'dir (Tablo 5).

Sağ frontal lob oran1 (p<0,001), sol frontal lob oran1 (p:0,002), sağ inferior frontal gyrus opercular bölümü oran1 ve oran2 (p:0,009 ve 0,034 sırasıyla), sol inferior frontal gyrus opercular bölümü oran1 ve oran2 (p:0,002 ve 0,019 sırasıyla), sağ inferior frontal gyrus triangular bölümü oran1 ve oran2 (p:0,011 ve 0,045 sırasıyla), sol inferior frontal gyrus triangular bölümü oran1 (p:0,01), sağ middle frontal gyrus oran1 ve oran2 (p:0,002 ve 0,043 sırasıyla), sol middle frontal gyrus oran1 (p:0,012), sağ superior frontal gyrus medial bölümü oran1 ve oran2 (p:0,007 ve 0,031 sırasıyla), sol superior frontal gyrus medial bölümü oran1 (p:0,049), sağ inferior temporal gyrus oran1 (p:0,024), sol inferior temporal gyrus oran1 ve oran2 (0,011 ve 0,035 sırasıyla) ve sağ cingulat ve paracingulat gyrus oran1'de (p:0,019) ise kontrol grubu lehine anlamlı yükseklik saptandı (Tablo 6).

Tablo5: Oransal olarak hasta grubunda anlamlı yükseklik gösteren bölgeler

	p değeri
Sağ kaudat nükleus oran1	0,009
Sol kaudat nükleus oran2	0,046
Sağ pallidum oran1	0,011

Tablo 6: Oransal olarak hasta grubunda anlamlı düşüklük gösteren bölgeler

	p değeri
Sağ frontal lob oran1	<0,001
Sol frontal lob oran1	0,002
Sağ inferior frontal gyrus opercular bölümü oran1	0,009
oran2	0,034
Sol inferior frontal gyrus opercular bölümü oran1	0,002
oran2	0,019
Sağ inferior frontal gyrus triangular bölümü oran1	0,011
oran2	0,045
Sol inferior frontal gyrus triangular bölümü oran1	0,01
Sağ middle frontal gyrus oran1	0,002
oran2	0,043
Sol middle frontal gyrus oran1	0,012
Sağ superior frontal gyrus medial bölümü oran1	0,007
oran2	0,031
Sol superior frontal gyrus medial bölümü oran1	0,049
Temporal lob	
Sağ inferior temporal gyrus oran1	0,024
Sol inferior temporal gyrus oran1	0,011
oran2	0,035
Sağ cingulat ve paracingulat gyrus oran1	0,019

Çalışmamızın üçüncü aşamasında primer lezyon SUVmax değeri ve total lezyon glikolizis ile bölgesel metabolizma ve oran ilişkisini araştırdık. Primer lezyon SUVmax değeri ile beyin bölgesel SUVmean, oran1 ve oran2 ölçümlerinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak total lezyon glikolizis ile pozitif ve negatif korele olan bölgesel oranlamalar mevcuttu.

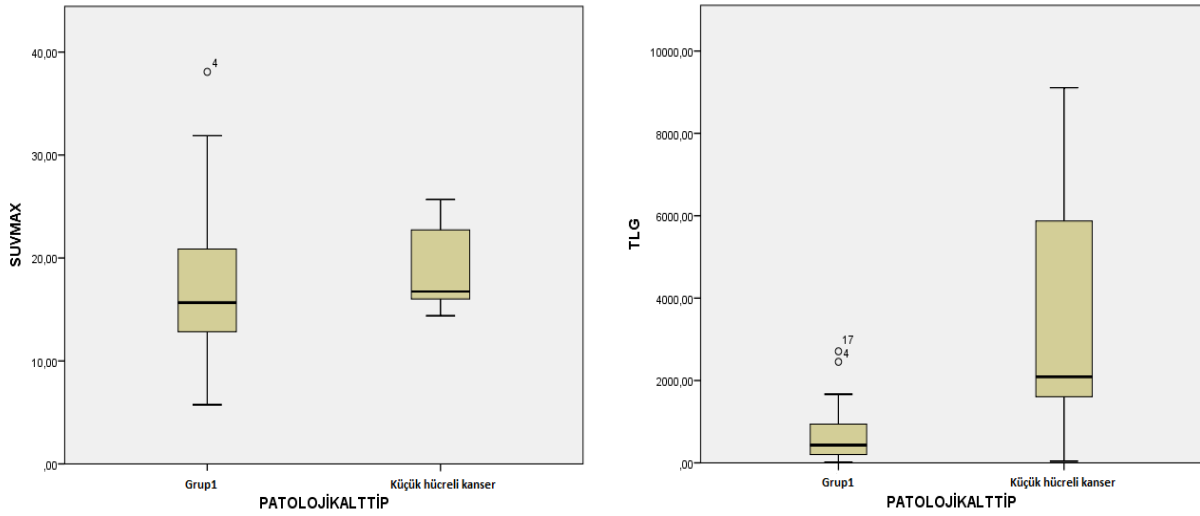
Pozitif korele olan ölçümler: Bilateral putamen oran1 (p:0,002 sağ; 0,019 sol), bilateral pallidum oran1 (p:0,007 sağ; 0,005 sol), sağ kaudat nükleus oran1 (p<0,001), sağ precentral gyrus oran1 (p:0,043), sağ insula oran1 (p<0,001), sağ hipocampus oran1 (p:0,014), bilateral amigdala oran1 (p:0,049 sağ; 0,043 sol) (Tablo 7).

Tablo 7: TLG ile pozitif korele olan bölgeler

	p değeri
Sağ putamen oran1	0,002
Sol putamen oran1	0,019
Sağ pallidum oran1	0,007
Sol pallidum oran1	0,005
Sağ kaudat nükleus oran1	<0,001
Sağ precentral gyrus oran1	0,043
Sağ insula oran1	<0,001
Sağ hipocampus oran1	0,014
Sağ amigdala oran1	0,049
Sol amigdala oran1	0,043

Negatif korele olan ölçümler: sol precentral gyrus oran1 ve oran2 (p:0,029 ve 0,037 sırasıyla), sol frontal lob oran1 (p:0,02), sol superior frontal gyrus dorsolateral bölümü oran1 ve oran2 (p:0,003 ve 0,042 sırasıyla), sol middle frontal gyrus oran1 (p:0,019), sol middle temporal gyrus oran1 ve oran2 (p:0,002 ve 0,015 sırasıyla), sol inferior temporal gyrus oran1 ve oran2 (p:0,001 ve 0,012 sırasıyla), sol fusiform gyrus oran1 ve oran2 (p:0,014 ve 0,03 sırasıyla), sol supramarginal gyrus oran1 ve oran2 (p:0,006 ve 0,016 sırasıyla) ve sağ angular gyrus oran1 (p:0,046) (Tablo 8).

Şekil 13: Küçük hücreli kanserde SUVmax değerinde diğer alt tiplere göre farklılık görülmezken TLG değeri belirgin yüksektir.



Tablo 9: Küçük hücreli kanser grubunda anlamlı yükseklik saptanan ölçümler.

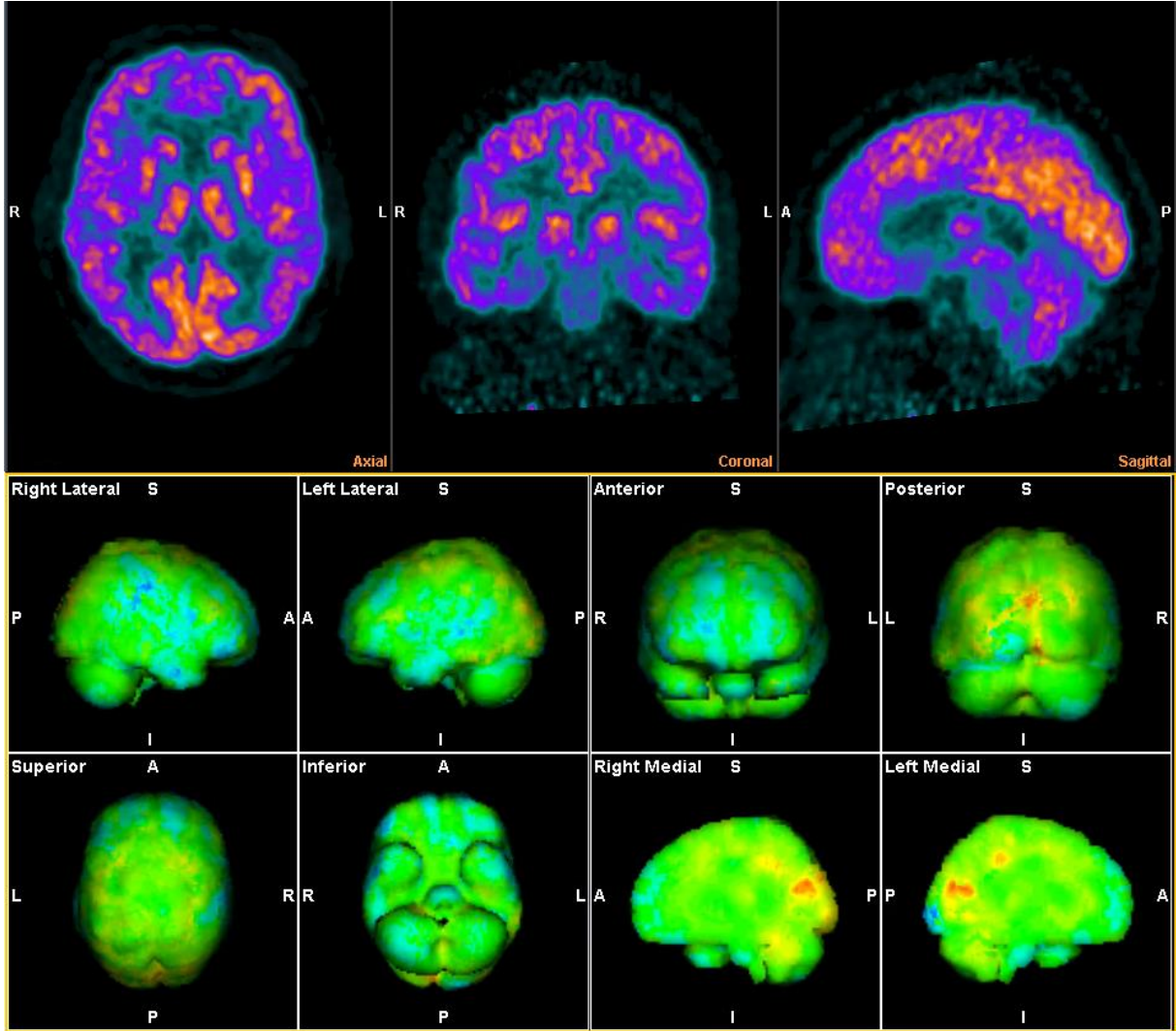
	p değeri
Total lezyon glikolizis (TLG)	0,005
Sol pallidum oran1	0,026
Sol precentral gyrus oran1	0,028
Sağ insula oran1	0,008

Anlamlı düşüklük saptanan bölgeler ise sol middle frontal gyrus oran1 ve oran2 (p:0,042 ve 0,048 sırasıyla), sağ superior frontal gyrus medial bölümü oran1 ve oran2 (p:0,042 ve 0,01 sırasıyla), sol middle temporal gyrus oran2 (p:0,036), sağ fusiform gyrus oran2 (p:0,011), sağ parietal lob oran1 ve oran2 (p:0,036 ve 0,014 sırasıyla), sol parietal lob oran1 (p:0,014), sağ superior parietal gyrus oran2 (p:0,026), sağ angular gyrus oran1 ve oran2 (p:0,045 ve 0,03 sırasıyla), sağ cerebellum oran2 (p:0,007) ve sol cerebellum oran2 (p:0,033) şeklindedir (Tablo 10).

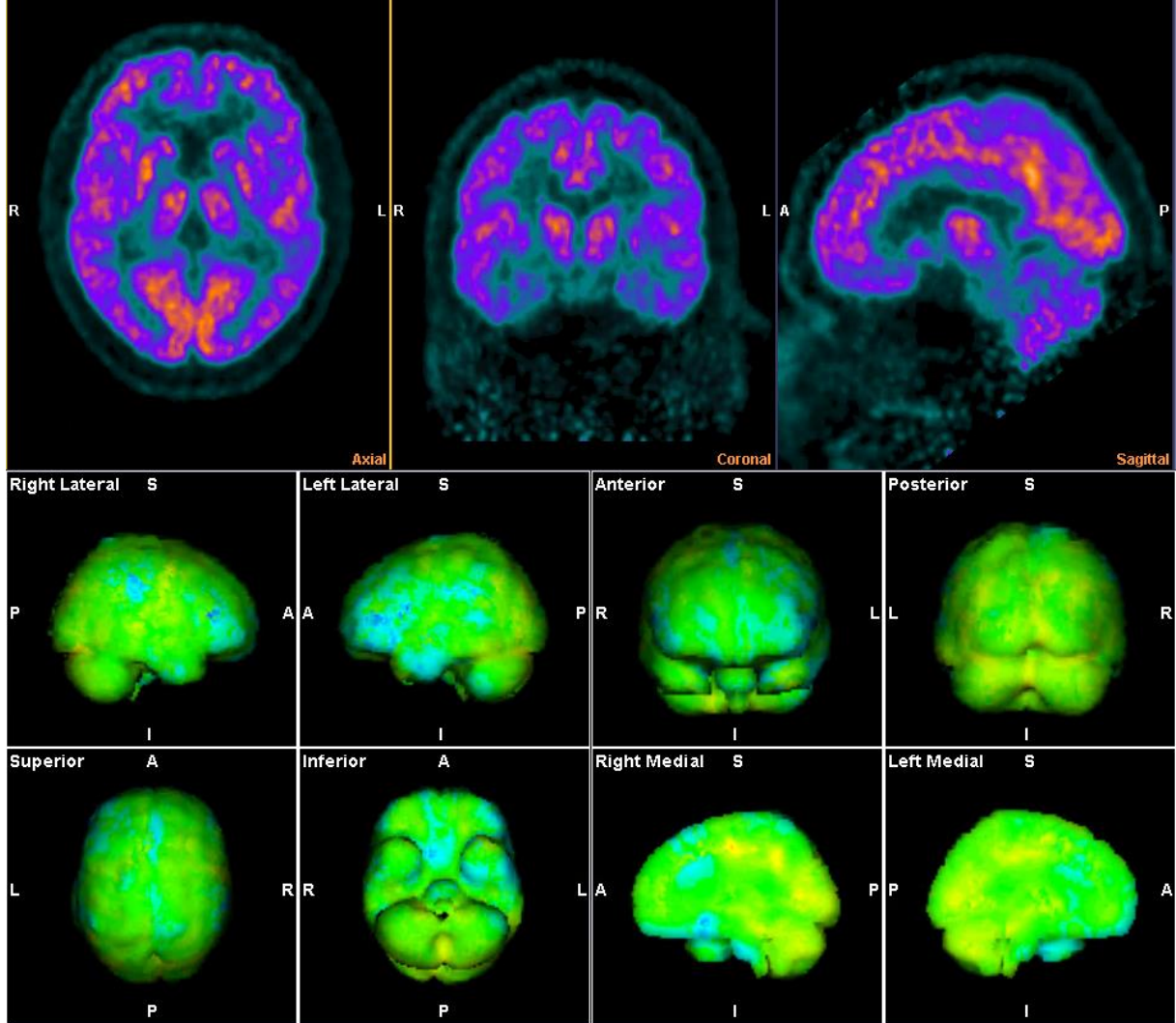
Tablo 10 : Küçük hücreli kanser grubunda anlamlı düşüklük saptanan ölçümler.

	p değeri
Sol middle frontal gyrus oran1	0,042
oran2	0,048
Sağ superior frontal gyrus medial bölümü oran1	0,042
oran2	0,01
Sol middle temporal gyrus oran2	0,036
Sağ fusiform gyrus oran2	0,011
Sağ parietal lob oran1	0,036
oran2	0,014
Sol parietal lob oran1	0,014
Sağ superior parietal gyrus oran2	0,026
Sağ angular gyrus oran1	0,045
oran2	0,03
Sağ cerebellum oran2	0,007
Sol cerebellum oran2	0,033

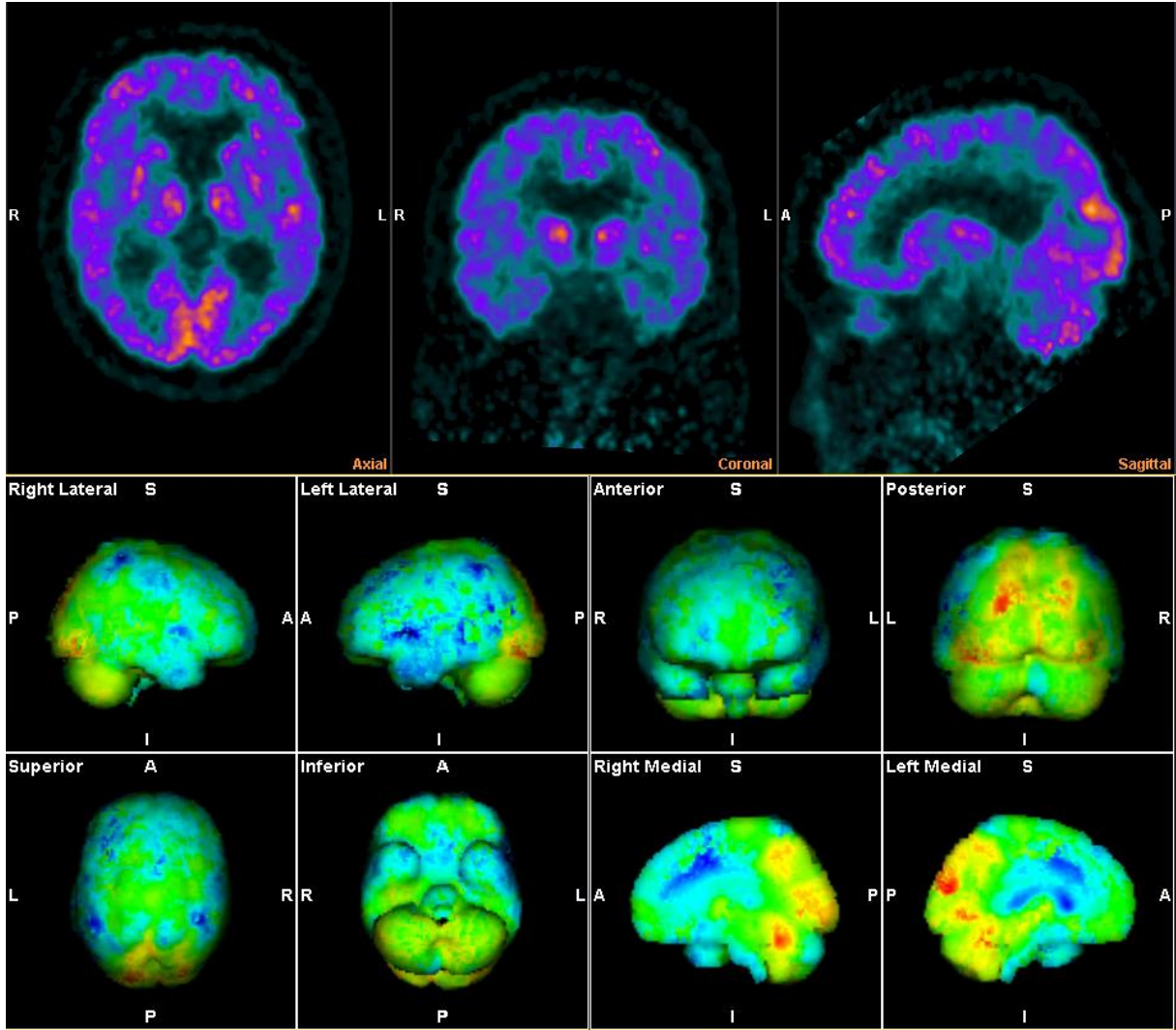
Şekil 14: 65 yaşında kontrol grubunda olan kadın hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri. Hastamızın sağ akciğer alt lobda belirgin FDG tutulumu göstermeyen 1.5 cm boyutunda nodül mevcuttu. Yapılan takiplerinde nodül boyutunda artış izlenmedi. Tetkik öncesi ölçülen kan şekeri 102 mg/dL geldi.



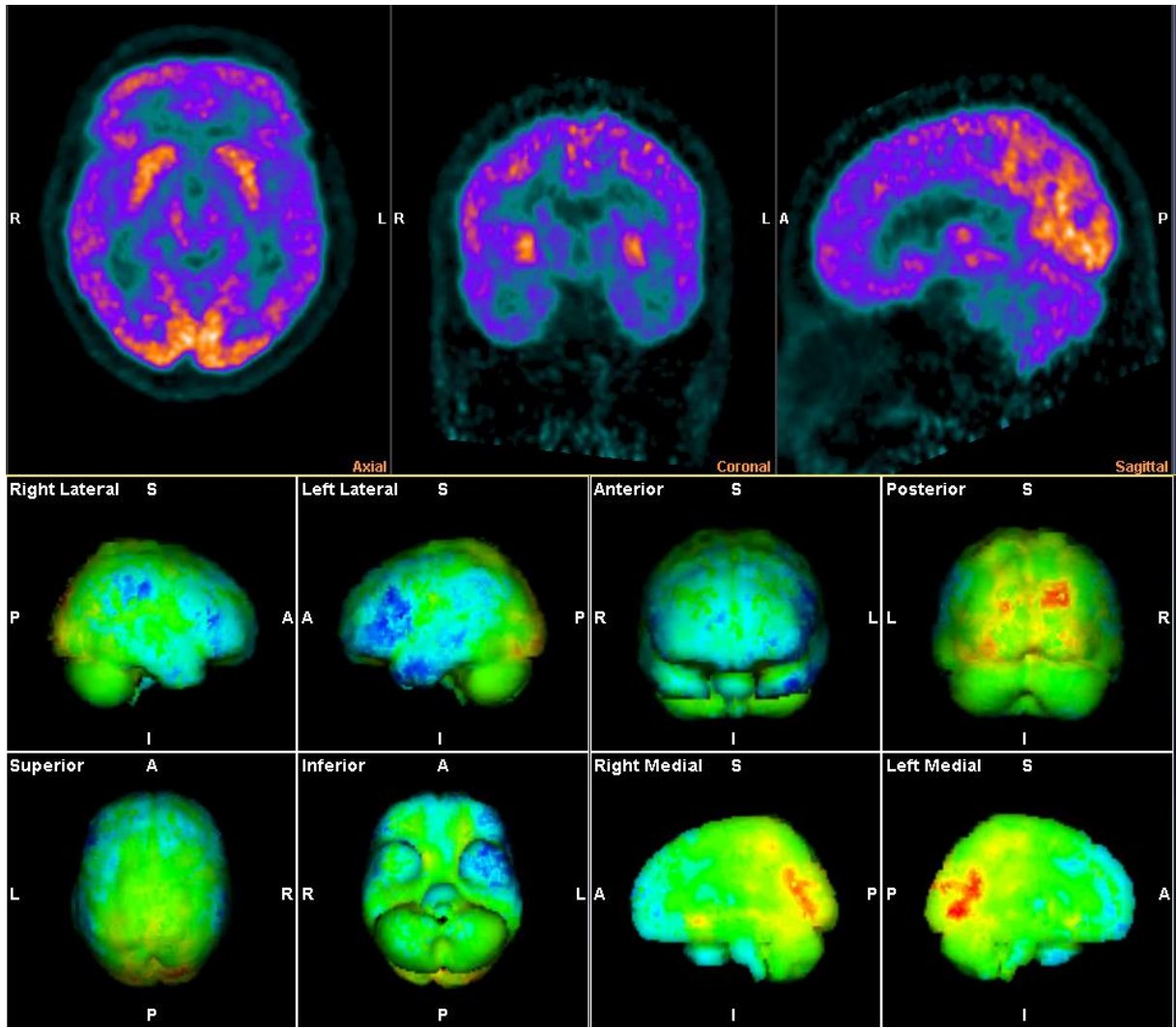
Şekil 15: 65 yaşında kontrol grubunda olan erkek hastamızın kesitsel ve 3 boyutlu beyin görüntüleri. Hastamızın sol akciğer alt lobda 3 cm boyutunda FDG tutulumu gösteren nodül mevcuttu. Nodülden alınan biyopsi raporu benign karakterde (hamartom) geldi. Yapılan takiplerinde nodül boyutunda artış saptanmadı. Tetkik öncesi ölçülen kan şekeri 107 mg/dL geldi.



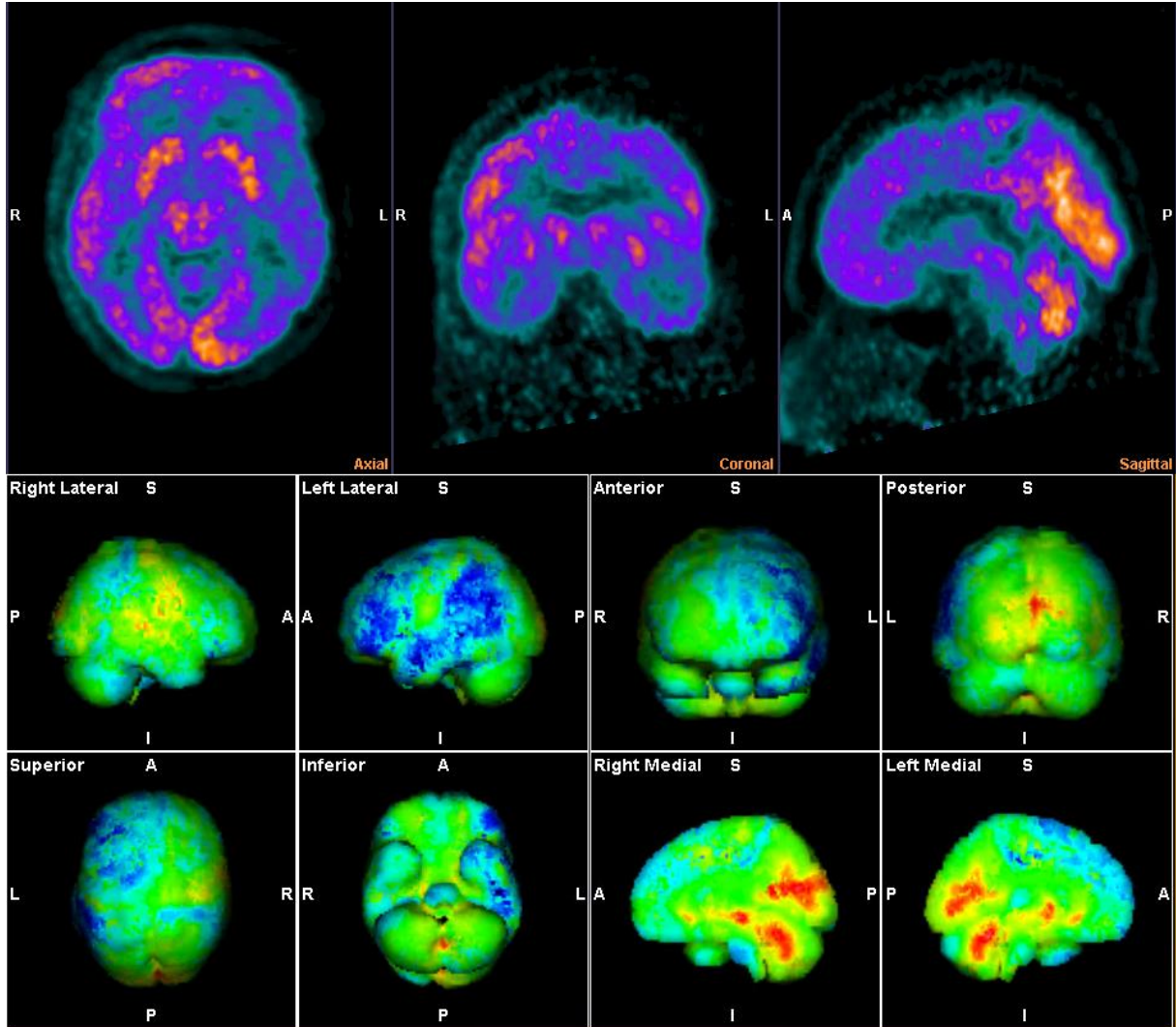
Şekil 16: 70 yaşında skuamoz hücreli akciğer kanseri tanılı hasta. Hastanın sol akciğer alt lobda yaklaşık 5 cm kitlesi mevcut. Lezyon SUVmax değeri 16,22, TLG değeri 319,69 hesaplandı. Beyin kesitsel ve 3 boyutlu görsellerde yaygın bir hipometabolizma izlenmekte. Ayrıca sol temporal ve frontal lobda sağa göre daha belirgin hipometabolizma görülmekte. Sağ cerebellum diğer bölgelerin aksine hipermetabolizma göstermekte. Tetkik öncesi ölçülen kan şekeri 103 mg/dL geldi.



Şekil 17: 59 yaşında adenokanser tanılı erkek hasta. Hastanın sol akciğer üst lobda 3 cm çapında artmış FDG tutulumu gösteren kitlesi mevcut. Kitle SUVmax:31,88. Ayrıca T9 vertebra korpusunda litik metastaz da görülen hastanın TLG değeri 684,1 hesaplandı. Beyin kesitsel ve 3 boyutlu görsellerde kaudat nükleus ve putamende artmış glukoz metabolizması görülmekte. Solda daha belirgin frontal ve temporal loblarda hipometabolizma izlenmekte. Ayrıca bilateral supramarginal gyruslarda da hipometabolizma görülmekte. Tetkik öncesi ölçülen kan şekeri 82 mg/dL geldi.



Şekil 18: 76 yaşında küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hasta. Hastanın sol akciğer üst lobunda 12x10x11 cm boyutlarında kitlesi mevcut. Kitlenin lokal invazyonu dışında metastatik lezyon izlenmedi. Kitle SUVmax değeri 23,90, TLG değeri 9109 ölçüldü. Beyin kesitsel ve 3 boyutlu görsellerdesol serebral hemisferde yaygın hipometabolizma görülmekte. Biltaral korpus sitriatumda, cerebellum medial kesiminde ve kısmen de bilateral talamusta hipermetabolizma izlenmekte. Tetkik öncesi ölçülen kan şekeri 98 mg/dL geldi.



5. TARTIŞMA

Sinir hücreleri nörotransmitterler vasıtasıyla kanser hücrelerinin oluşumu ve kanserin progresyonunda düzenleyici rol oynamaktadırlar (Faulkner 2019). Tümörü innerve eden sinir hücreleri, tümör hücreleri için proliferatif veya promigratör sinyaller olan nörotransmitterleri serbest bırakabilir. Ayrıca sinir lifleri, perinöral invazyon olarak bilinen tümör hücresi yayılımı için de kullanılır (Entschladen 2007). Sempatik innervasyonun, kanser mikroçevresinde noradrenalin salınması yoluyla kanserin progresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Zahalka 2017). Prostat kanseri üzerine yapılan bir çalışmada, prostatın sinirlerinin denervasyonu ile kanser ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir (Magnon 2013). Denervasyon ile kanser progresyonunun yavaşlatılması/durdurulması ilerleyen yıllarda pankreas ve mide kanserlerinde de gösterilmiştir (Zhao 2014, Saloman 2016). Yine, yüksek dereceli gliomalarda nöroligin-3 adlı sinaptik proteinin malign hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Venkatesh 2015). Ayrıca vagatomi yapılan hastalarda akciğer dahil çeşitli kanserlerin insidansında ve metastazlarında artış bildirilmiştir. Sonuçlar vagus aktivitesinin kansere karşı koruyucu rol oynadığını göstermektedir (Ekbom 1998, Erin 2008).

Tüm sinirler doğrudan veya dolaylı olarak santral sinir sistemi ile bağlantılıdır. Tümör progresyonunda sinirsel uyarıların etkisi gösterildiğinden; tümör ile santral sinir sistemi arasında fiziksel ve fonksiyonel bağlantı varlığı gündeme gelmiştir. Tümör-beyin bağlantısına örnek olarak kansere bağlı ağrının nöronal yolla beyne ulaşması gösterilebilir (Zhou 2021).

Klinik onkoloji çalışmalarında kemoterapilerle tedavi edilen bazı kanserli hastaların bilişsel gerilemeleri gösterilmiştir. Ayrıca kanser dokusunun, kendi gelişimini desteklemek için beyindeki nöral progenitörleri çekerek, tedavi olmamış hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma yapabileceği düşünülmektedir (Mauffrey 2019).

Bahsedilen çalışmalar tümör mikroçevresindeki sinirlerin kanserin ilerlemesindeki gerekliliğini göstermektedir. Beyin tarafından üretilen sinyallerin kanserin ilerlemesine katkısı daha geniş ölçekli çalışmalar ile multi-disipliner bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamıza tedavi almamış 44 akciğer kanseri tanısı olan ve 17 malignite tanısı olmayan kişi dahil edildi. Bu iki grup hasta ve kontrol grubumuzu oluşturmaktadır. Tüm

bireylerin beyin PET görüntüleri değerlendirilerek beyin metabolizmasında anlamlı değişiklik gösteren bölgeler tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda beyin glukoz alımı ile hastanın toplam tümör yükünün ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Bu azalma beyin ile hipermetabolik tümör dokuları arasındaki rekabete bağlanmıştır (Hanaoka 2010, Nonokuma 2014). Bizim çalışmamızda da hasta grubu tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük izlendi (tüm beyin p:0,018 ; beyin sapı p:0,025).

Yine bilateral putamende, sol talamusta, bilateral frontal lobda, inferior frontal gyrus opercular, orbital, triangular bölümlerinde; bilateral middle frontal gyrusta ve orbital parçasında; bilateral suplementary motor area'da; bilateral superior frontal gyrus orbital, medial orbital, medial, dorsolateral bölümlerinde; bilateral precentral gyrusta; bilateral temporal lobda, bilateral superior, middle, inferior temporal gyrusta; bilateral insulada, bilateral fusiform gyrus, parahipocampus, hipocampus, amigdalada; bilateral parietal loblarda, bilateral superior, inferior, supramarginal, angular, postcentral parietal gyruslarda; bilateral cingulat ve paracingulat gyruslarda ve her iki cerebellar hemisferlerde SUVmean değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük hesaplandı.

Sağ talamusta, bilateral kaudat nükleusta, bilateral pallidumda ise SUV mean değerlerinde yine hasta grubunda daha düşük olmakla beraber her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Zhou ve arkadaşlarının tedavi öncesi lenfoma hastalarında yaptığı beyin PET çalışmasında; bilateral superior, middle, inferior frontal gyrus, orbital gyrus, precuneus, cuneus, cingulat gyrus, fusiform gyrus, insula ve cerebellumda kontrol grubuna göre anlamlı hipometabolizma izlenmiştir (Zhou 2021).

Yukarıda sözü geçen hipometabolik alanlar tümör-beyin arasındaki glukoz rekabetine bağlı olabilse de bazı bölgesel hipometabolizmaları bu mekanizma ile açıklamak doğru olmayacaktır. Bu yüzden rekabet mekanizmasını dışlayabilmek için ilgili bölgenin SUVmean değerini tüm beyin ve beyin sapı SUVmean değeri ile oranladık.

Olası diğer nedenler arasında limbik ensefalit gibi paraneoplastik nörolojik sendromlar bölgesel metabolik değişiklikleri açıklamada makul görünmektedir (Zhou

2021).Ayrıca beynin homeostazı eski haline getirme çabası (Golan 2009), hastanın duygudurumu (Li 2015), viseral sempatik aktivite ve dorsal dikkat ağı fonksiyonları ile ilişkili olabileceği (Zhang 2016) de olası fikirler arasındadır.

Dorsal dikkat ağı dikkatin bilinçli olarak dağıtılmasında görev almaktadır. Anatomik olarak intraparietal sulcus çevresinde ve middle frontal gyrus ile precentral gyrus arasında konumlanmış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bilateral olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ventral dikkat ağı ise beklenmedik olaylara dikkatin dağıtılması görevini üstlenmektedir. Lokalizasyonu dorsal dikkat ağı kadar belirgin olmasa da ventral frontal korteks ve temporo-parietal bileşkede olduğu düşünülmektedir. Ventral sistem sağ hemisferde daha lateralizedir. Bu iki sistem farklı rolleri üstlense de birbirleri ile işbirliği halindedirler (Vossel 2014, Ahrens 2019).

Zhang ve arkadaşlarının tedavi öncesi akciğer kanseri hastalarında yaptığı çalışmada bilateral inferior parietal lobul, sol superior parietal lobul ve sol fusiform gyrusta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük glukoz metabolizması izlenmiştir (Zhang 2016). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki bölgelerde bilateral hipometabolizma izlenmiştir. Ancak tümör-beyin glukoz rekabetini dışlamak için yaptığımız tüm beyin ve beyin sapı oranlamalarında bu bölgelerde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hasta grubunda yaptığımız beyin bölgesel analizinde ise sol supramarginal gyrus oran1 ve oran2'de, sağ angular gyrus oran1'de ve sol fusiform gyrus oran1 ve oran2'de TLG ile negatif korelasyon izlenmiştir. Supramarginal ve angular gyrus dorsal dikkat ağı lokalizasyonuna uysa da (inferior parietal lobule ait bölgeler) hipometabolik bölgeleri sadece bu hipotezle açıklamak doğru olmayacaktır. Çünkü kontrol grubuyla yaptığımız oranlamalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak toplam tümör yükü artışıyla birlikte dorsal dikkat ağı fonksiyonlarının bozulması da tamamen rekabet kaynaklı olmayabileceğini gösterebilir.

Chen ve arkadaşlarının 31 meme kanseri tanılı ve 34 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı beyin perfüzyon çalışmasında hasta grubunda kontrol grubuna göre ve kemoterapi sonrası hastalarda öncesine göre uyarıcı ve yürütücü dikkat ağı bölgelerinde beyin perfüzyonunda belirgin artış izlenmiştir. Ayrıca hastaların bu fonksiyonlarında düşük performans sergilediklerini de rapor etmişlerdir. Sonuç olarak dikkat ağı performansının azalmasıyla beyin perfüzyonunda negatif korelasyon bulmuşlardır (Chen 2017). Bu glukoz metabolizması

azalan bölgelerde izlenen perfüzyon artışı bize homeostazı eski haline getirme çabası olabileceğini düşündürmektedir.

Yine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunda glukoz metabolizması artan bölgeler bilateral insula, putamen , pallidum, talamus, hipocampus, amigdala, sağ inferior frontal gyrus, sağ cerebellum-10 ve vermis-4-5 olarak sıralanmıştır (Zhang 2016).

Zhou ve arkadaşlarının lenfomalı hastalarda vefat eden ve sağ kalan iki grup arasında yaptığı çalışmada ise bilateral amigdala, putamen, sol parahipocampal gyrus, limbik lob, uncus ve talamusta vefat eden grupta anlamlı hipermetabolizma izlenmiştir (Zhou 2021).

Bizim çalışmamızda ise oranlamalara baktığımızda benzer olarak yalnızca sağ pallidum oran1 hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Sol pallidum, sağ talamus, bilateral hipocampus, bilateral amigdala ve sağda daha belirgin olmak üzere bilateral cerebellar hemisferlerde oranlar hasta grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak TLG ile bölgesel korelasyona baktığımızda sağ insula oran1'de, bilateral putamen oran1'de, bilateral pallidum oran1'de, sağ kaudat oran1'de, sağ hipocampus oran1'de, bilateral amigdala oran1'de pozitif korelasyon izlenmiştir. Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda kaudat nükleusta sağ oran1'de ve sol oran2'de anlamlı olarak hasta grubu yüksek bulunmuştur.

Sağ cerebellumdaki hipermetabolizmanın nedeni olarak; medulla oblongatanın içinde gömülü halde bulunan, Nervus Vagus'un da sinir liflerinin bulunduğu Nucleus Tractus Solitarius'un yakınlığından kaynaklandığı düşünülmüştür (Golan 2009, Zhang 2016). Ayrıca bu çekirdeğin hipotalamusla bağlantıları olması nedeniyle immün regülasyonda rol aldığı ve hipermetabolizmanın homeostazı eski haline getirme girişimi olarak düşünülebilir (Golan 2009). Zhou ve arkadaşlarının lenfoma tanılı hastalarda yaptığı çalışmada ise bilateral cerebellumda hasta grubunda anlamlı hipometabolizma izlenmiştir (Zhou 2021). Bizim çalışmamızda ise oranlarda sağ cerebellumda daha belirgin bir hipermetabolizma olsa da anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında sağ inferior frontal gyrusta hipermetabolizma izlenirken, Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında ve bizim çalışmamızda bu bölgede hipometabolizma izlenmiştir (Zhang 2016, Zhou 2021).

Yine hipocampus ve amigdalaadaki hipermetabolizmaların kanser anksiyetesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Zhang2016). Çalışmamızda bu bölgelerde kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak kontrol grubumuzun kanser olup olmadıklarını bilmemesi ve bu yüzden anksiyeteleri olduğunu varsaymaktayız. Nitekim bu iki bölgede hasta grubumuzda TLG ile korele artış gösteren hipermetabolizma saptadık.

Yukarıdaki iki çalışmaya (Zhang 2016, Zhou 2021) ek olarak kaudat nükleusta da hipermetabolizma saptadık. Diğer bazal ganglionlarla beraber kaudat nükleus da periferden beyne gelen sinyal iletim yollarının ana bölgeleridir. Artan metabolizma bu bölgelerin aktivasyonunu gösterebilir. Bu alanların kanser ile beyin arasındaki iletişimde rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Meme kanseri tanılı hastalarda yapılan beyin perfüzyon çalışmasında sol posterior ve middle cingulat gyrusta perfüzyonda artış izlenmiştir (Chen 2017). Yine lenfomalı hastalarda yapılan metabolizma çalışmasında sağ cingulat gyrusta kontrol grubuna göre belirgin hipometabolizma izlenmiştir (Zhou 2021). Bizim çalışmamızda ise bilateral cingulat ve paracingulat kortekste kontrol grubuna göre belirgin hipometabolizma izlenmiştir. Ancak oranlamalara baktığımızda yalnızca sağ cingulat ve paracingulat gyrus oran1’de hasta grubunda anlamlı hipometabolizma izlenmiştir. Limbik sistemin parçası olan bu bölge motivasyonel, duygusal, öğrenme ve bellek becerilerini içerir. Bulgularımızın kanser anksiyetesi, post-travmatik stres ve depresif durumla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca sağ hemisferde daha baskın görünmektedir. Perfüzyon artışı ise homeostazı eski haline getirme çabası olabilir.

Yüz iki paraneoplastik sendromlu hastayı kapsayan bir çalışmada ve lenfoma tanılı hastalarda yapılan beyin metabolizma çalışmalarında precentral ve postcentral gyrusların (sensorimotor korteks) metabolizmasının korunduğu gösterilmiştir (Clapp 2013, Zhou 2021). Bizim çalışmamızda bu bölgelerde hipometabolizma izlese de tümör-beyin glukoz rekabetini dışlamak için yaptığımız oranlamalarda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Ancak TLG ile korelasyonuna baktığımızda sağ precentral oran1’de pozitif korelasyon tespit edildi. Sol precentral gyrusta ise oranlarda TLG ile negatif korelasyon tespit edildi. Motor sinir hücreleriyle ilişkili, vücudun karşı tarafının motor hareketin kontrolünden

sorumlu, beyin sapı, omurilik ve diğer kortikal alanlarla doğrudan bağlantılı bu bölgenin TLG ile pozitif ve negatif korelasyonunu açıklayabilecek bir veri bulamadık. Bu alanların daha geniş grupta çalışmalarda değerlendirilmesi uygun olacaktır.

49 kanser hastasıyla yapılan beyin metabolizması çalışmasında sol inferior temporal gyrus metabolizması erkeklerde kadınlara göre belirgin düşük izlenmiştir. Hipometabolik bölgelerin emosyonel stres ve depresif duygudurum ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (Yao 2019). Lenfoma tanılı 30 hasta grubundan oluşan başka bir çalışmada bilateral superior ve middle temporal gyruslarda TLG ile negatif korele hipometabolizma izlenmiştir (Nonokuma 2014). Bizim çalışmamızda ise bilateral inferior temporal gyrus oranlarında hasta grubunda anlamlı düşüklük izlenmiştir. Ayrıca TLG ile korelasyonuna baktığımızda sol middle ve inferior temporal gyrus oranlarında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bulgular hastaların depresif duygudurumu ile ilgili olabileceği gibi paraneoplastik nörolojik sendromlarla da ilgili olabilir.

Frontal lob metabolizmasına baktığımızda Tashiro ve arkadaşlarının yaptığı 12'si akciğer kanseri olmak üzere çeşitli malignite tanıları olan 19 hastadan oluşan beyin metabolizma çalışmasında orbitofrontal ve dorsolateral frontal kortekste hipometabolizma izlenmiştir (Tashiro 1999). Zhou ve arkadaşlarının lenfoma çalışmasında bilateral superior, middle, inferior ve orbital frontal kortekste hasta grubunda anlamlı hipometabolizma izlenmiştir (Zhou 2021). Nonokuma ve arkadaşlarının lenfoma çalışmasında ise bilateral middle ve inferior frontal kortekste total glikolitik volüm ile negatif korelasyon gösteren metabolik değişiklikler izlenmiştir (Nonokuma 2014). Bu çalışmalarda tanımlanan hipometabolizmalar hastaların depresif durumları, tümör-beyin glukoz rekabeti, sayıca az da olsa paraneoplastik sendromlar ve sadece 1 hastada izlenen lenfomanın serebral intravasküler tutulumuna bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da bilateral frontal lobda belirgin hipometabolizma izlendi. Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak rekabeti dışlamak için yaptığımız oranlamalarda ise bilateral frontal lob oranlarında anlamlı farklılık tespit edildi. Broca alanına uyan inferior frontal gyrusun opercular ve triangular bölümlerinde de anlamlı hipometabolizma tespit edildi. Yine bilateral superior frontal gyrus medial bölümü ve middle frontal gyrusta oranlarda anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu bulgular bölgesel hipometabolizmaların tümör ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Total lezyon glikolizisi ile korelasyonuna baktığımızda sol frontal lobda,

sol superior frontal gyrus dorsolateral bölümünde ve sol middle frontal gyrusta negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Orbitofrontal kortekste ise anlamlı hipometabolizma tespit edilmesine rağmen oranlamalarda ve TLG ile korelasyonunda anlamlı farklılık izlenmedi. Bunun tümör-beyin glukoz rekabetine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü yapılan oranlamalarda anlamlı farklılık saptanmadı.

Broca alanının temel görevi beyin ses üretimi ile ilgili işlevleri yönetmesidir. Bu alanların prefrontal korteks ve superior temporal ile bağlantıları vardır (Skipper 2007). Broca alanının konuşulan dili anlama, karmaşık cümlelerin işlenmesi, eylemleri tanıma ve yorumlama, konuşma ile ilgili jestlerde de görevi bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre Broca alanının beyin-kanser arasındaki sinyal yollarından olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız retrospektif olduğundan hastalarımızın Broca fonksiyonlarını muayene etme imkanımız olmadı. Daha net sonuçlara ulaşabilmek için geniş ölçekli kohort çalışmalarında Broca alanının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Son olarak patolojik alt tipler üzerinden yaptığımız analizde skuamoz hücreli kanser ile adenokanser arasında tüm ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu yüzden bu iki patolojik alt tipi birleştirerek tek grup haline getirdik (grup1). Grup1 ile küçük hücreli kanser tümör SUVmax değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak TLG değerlerinde ise küçük hücreli karsinomda anlamlı yükseklik saptandı. Hacim bazlı PET parametreleri (MTV ve TLG) son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda TLG'nin prognozu göstermede SUVmax'tan daha değerli olabileceği gösterilmiştir (Chang 2012, Chung 2012, Usmanij 2013, Chung 2014, Hyun 2014, Burger 2015). Nitekim bizim çalışmamızda da SUVmax değeri anlamlı farklılık göstermezken TLG, kötü prognoz beklentisi olan küçük hücreli karsinomda yüksek saptanmıştır. Hastalarımızın 21'inde skuamoz hücreli karsinom, 16'sında adenokarsinom ve 7'sinde küçük hücreli karsinom patolojik tanısı bulunmaktaydı.

Beyin bölgesel ölçümlerine bakıldığında sol middle frontal gyrus oran1 ve oran2, sağ superior frontal gyrus medial bölümü oran1 ve oran2, sol middle temporal gyrus oran2, sağ fusiform gyrus oran2, sağ parietal lob oran1 ve oran2, sol parietal lob oran1, sağ superior parietal gyrus oran2, sağ angular gyrus oran1 ve oran2, sağ cerebellum oran2 ve sol cerebellum oran2 ölçümlerinde küçük hücreli karsinomda anlamlı düşüklük hesaplandı. Bu

bölgeler glukoz rekabetinden diğer bölgelere göre daha yüksek oranda etkilenmiş olabilir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tüm patolojik alt tiplerde hipometabolizma olmakla birlikte adenokarsinom ve squamoz hücreli karsinom arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak küçük hücreli karsinom tanılı hasta grubunda sağ inferior parietalde ve hipocampuste diğer iki alt tipe göre anlamlı hipometabolizma izlenmiştir. Bulgular farklı patolojik alt tipteki kanser hastalarının depresyondan farklı miktarda muzdarip olabileceklerini ve farklı belirtiler gösterebileceklerini göstermektedir (Li 2015). Zhang ve arkadaşlarının tedavi öncesi akciğer kanseri hastalarında yaptığı çalışmada bilateral inferior parietal lobul, sol superior parietal lobul ve sol fusiform gyrusta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük glukoz metabolizması izlenmiştir (Zhang 2016). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmasa da bilateral parietal lob oran1'de küçük hücreli kanserde anlamlı düşüklük saptandı. Bulgularımız kanserin agresifliği ve prognozla ilişkili olabilir.

Küçük hücreli kanser grubunda anlamlı yükseklik olan bölgeler ise sol pallidum oran1, sağ precentral gyrus oran1, sağ insula oran1 şeklindedir. Bu bölgeler rekabetten en az etkilenen bölgeler olup artmış metabolizmasının kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bazal gangliyonlarla beyin bölgelerinin ilişkisini araştıran PET/MR çalışmasında dorsal striatum ile insula arasında güçlü korelasyonlar gösterilmiştir. İnsula birçok beyin yapısıyla bağlantılı olup tat alma, işitsel, koku alma, dil, ağrı, viseral motor/duyusal, somatik duyuların işlenmesinde, dikkat ve duyguyu modüle etmede rol oynar. Dorsal striatum da bu işlevlerin çoğuyla ilgilidir. İnsulanın bazal gangliyonlarla ilişkisi oldukça önemlidir (Kim 2017).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda öncelikle hasta grubunda beyin glukoz metabolizmasının anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdik. Bunun başlıca nedeni tümör – beyin glukoz rekabetidir. Bu daha önceki yapılmış çalışmalarda da gösterilmiştir. Ancak bunu sadece bu mekanizma ile açıklamak doğru olmaz. Hastaların emosyonel durumları, paraneoplastik sendromlar, serebral vasküler tutulumlar da bölgesel hipometabolizma nedenleri olup göz ardı edilmemelidir.

Kanser-beyin iletişimi son yıllarda ilgi odağı olmuştur. Birçok çalışmada kanser biyolojisi hakkında ümit verici bölgeler tanımlanmıştır. Bu bölgelerin başında bazal gangliyonlar gelmektedir. Bazal gangliyonlardaki artmış glukoz aktivitesinin kanser agresifliğiyle ve tümör beyin arasındaki iletişikle yakından ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yine sağ insula artan metabolizması nedeniyle gelecek çalışmalarda üzerinde durulması gereken diğer bir bölgedir. Bazal gangliyonlar dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik bağlantılar içerir. Bu nedenle, bazal gangliyonların pre ve postsinaptik ajanlarla da görüntülenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Özellikle frontal lobda gözlenen hipometabolizma ise hastanın depresif duygudurumu ve bilişsel gerilemesiyle ilişkili olabilir. Hastanın emosyonel durumu ile ilişkili frontal lob dışında farklı bölgeler de tanımlanmıştır. Bu bölgelerin, görüntüleme öncesi ruhsal durum muayenesi yapılarak değerlendirilmesi daha doğru verilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Her şeyden önce bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Bu nedenle hastalarımıza ruhsal durum muayenesi yapılmadı ve tetkik anında hastaların beyin metabolizmasını etkileyebilecek ruhsal durumlarıyla ilgili veri elimizde yoktu. Bekleme süresince hastalara her ne kadar konuşma, okuma, dinleme işleri yapmadan loş bir ortamda beklemeleri tembihlense de bunun ne kadar mümkün olduğunu bilmiyoruz. Hastalarımızın sağlık mı solak mı olduğunu da bilmiyoruz. Ayrıca kontrol grubumuzdaki örnek sayısı kısıtlılığı nedeniyle bulgularımızın daha geniş katılımlı çalışmalarda değerlendirilmesinin daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Ahrens MM, Veniero D, Freund IM, Harvey M, Thut G. Both dorsal and ventral attention network nodes are implicated in exogenously driven visuospatial anticipation. *Cortex*. 2019 Aug;117:168-181.
- Akdemir ÜÖ, Aydos U. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evrelemede Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Yeri. *Nucl Med Semin* 2018;4:6-17.
- Atalar M. Beyin Gelişimi ve Miyelinasyon. *Trd Sem* 2019;7(3):294-305.
- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1-24.
- Birinci Ş, Ülgü MM, Bora Başara B, Soytutan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA, et al. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yıllığı. Ankara; 2018
- Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*. 2014 May-Jun;34(3):684-701.
- Burger IA, Casanova R, Steiger S, Husmann L, Stolzmann P, Huellner MW, et al. 18F-FDG PET/CT of Non-Small Cell Lung Carcinoma Under Neoadjuvant Chemotherapy: Background-Based Adaptive-Volume Metrics Outperform TLG and MTV in Predicting Histopathologic Response. *J Nucl Med*. 2016 Jun;57(6):849-54.
- Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J*. 2017 Jun 1;36(11):1474-1492.
- Chang KP, Tsang NM, Liao CT, Hsu CL, Chung MJ, Lo CW, et al. Prognostic significance of 18F FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*. 2012 Jan;53(1):21-8.
- Chen X, He X, Tao L, Cheng H, Li J, Zhang J, et al. The attention network changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: Evidence from an arterial spin labeling perfusion study. *Sci Rep*. 2017 Feb 17;7:42684.

- Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1966-72.
- Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Jan;140(1):89-98.
- Clapp AJ, Hunt CH, Johnson GB, Peller PJ. Semiquantitative analysis of brain metabolism in patients with paraneoplastic neurologic syndromes. *Clin Nucl Med*. 2013 Apr;38(4):241-7.
- Çipil H, Demircioğlu S. Hiponatremi ve Uygunsuz ADH Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2016;9(3):16-20.
- Çok G. Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi. *Nucl Med Semin* 2018;4:1-5.
- Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605-44.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
- Ekbom A, Lundegårdh G, McLaughlin JK, Nyrén O. Relation of vagotomy to subsequent risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ*. 1998 Feb 14;316(7130):518-9.
- Entschladen F, Palm D, Drell TL 4th, Lang K, Zaenker KS. Connecting a tumor to the environment. *Curr Pharm Des*. 2007;13(33):3440-4.
- Erer OF. Akciğer Kanseri Tanısında Endoskopik Yöntemler. *Nucl Med Semin* 2018;4:18-25.
- Erin N, Akdas Barkan G, Harms JF, Clawson GA. Vagotomy enhances experimental metastases of 4THMpc breast cancer cells and alters substance P level. *Regul Pept*. 2008 Nov 29;151(1-3):35-42.
- Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. *Cancer Discov*. 2019 Jun;9(6):702-710.

- Golan H, Kennedy JA, Frenkel A, Parmet Y, Feintuch A, Levi O, et al. Brain mapping of patients with lung cancer and controls: inquiry into tumor-to-brain communication. *J Nucl Med*. 2009 Jul;50(7):1072-5.
- Güney Y, Yılmaz S, Özel Türkçü Ü, Kurtman C. Kemik Metastazlarında Tanı ve Tedavi. *Acta Oncologica Turcica* 2008;41:1-6.
- Hanaoka K, Hosono M, Shimono T, Usami K, Komeya Y, Tsuchiya N, et al. Decreased brain FDG uptake in patients with extensive non-Hodgkin's lymphoma lesions. *Ann Nucl Med*. 2010 Dec;24(10):707-11.
- Hess S, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. Historic images in nuclear medicine: 1976: the first issue of clinical nuclear medicine and the first human FDG study. *Clin Nucl Med*. 2014 Aug;39(8):701-3.
- Hyun SH, Ahn HK, Kim H, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, et al. Volume-based assessment by (18)F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):50-8.
- Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*. 2017 Aug 28;7:193.
- Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2017 Jan;4(1):011013.
- Kaplan Serin E , Ozdemir A , Savas M . Cancer Risk Factors and Prevention in Turkey. *International Journal of Health Services Research and Policy*. 2018; 3(3): 143-150.
- Kim JH, Son YD, Kim JM, Kim HK, Kim YB, Lee C, et al. Interregional correlations of glucose metabolism between the basal ganglia and different cortical areas: an ultra-high resolution PET/MRI fusion study using 18F-FDG. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Nov 13;51(1):e6724.
- Li WL, Fu C, Xuan A, Shi DP, Gao YJ, Zhang J, et al. Preliminary study of brain glucose metabolism changes in patients with lung cancer of different histological types. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Feb 5;128(3):301-4.

- Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*. 2013 Jul 12;341(6142):1236361.
- Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V, Bemelmans AP, Firlej V, Allory Y, et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature*. 2019 May;569(7758):672-678.
- Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci*. 2013 Oct;36(10):587-97.
- Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine and molecular imaging*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Nonokuma M, Kuwabara Y, Takano K, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshimitsu K. Evaluation of regional cerebral glucose metabolism in patients with malignant lymphoma of the body using statistical image analysis. *Ann Nucl Med*. 2014 Dec;28(10):950-60.
- Rhoton AL Jr. The cerebrum. *Anatomy. Neurosurgery*. 2007 Jul;61(1 Suppl):37-118; discussion 118-9.
- Robb RA. X-ray computed tomography: from basic principles to applications. *Annu Rev Biophys Bioeng*. 1982;11:177-201.
- Saloman JL, Albers KM, Li D, Hartman DJ, Crawford HC, Muha EA, et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 15;113(11):3078-83.
- Scott G, Mahmud M, Owen DR, Johnson MR. Microglial positron emission tomography (PET) imaging in epilepsy: Applications, opportunities and pitfalls. *Seizure*. 2017 Jan;44:42-47.
- Shiota K. Embryology of the Human Brain. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 2(3):1-8.
- Skipper JI, Goldin-Meadow S, Nusbaum HC, Small SL. Speech-associated gestures, Broca's area, and the human mirror system. *Brain Lang*. 2007 Jun;101(3):260-77.

- Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/CT practice guideline in oncology. *Nucl Med Semin.* 2020;6:339-357.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):149-160.
- Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010 Dec;20(4):327-48.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
- Tashiro M, Kubota K, Itoh M, Yoshioka T, Yoshida M, Nakagawa Y, et al. Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positron emission tomography. *Psychooncology.* 1999 Jul-Aug;8(4):283-6.
- Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:99-110.
- Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
- Tun K, Silav G, Uğur HÇ, Ünlü A. Serebral Metabolizma. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2001;1:51-56.
- Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, Peters-Bax L, van der Heijden EH, Kaanders JH, et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med.* 2013 Sep;54(9):1528-34.
- Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Aug;43(9):1723-38.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J* 2001;17:802-820.

- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Dec;36(12):2103-10.
- Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, Noll A, Tang Y, Nagaraja S, et al. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015 May 7;161(4):803-16.
- Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*. 2014 Apr;20(2):150-9.
- Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):327-339.
- Yao Z, Fang L, Yu Y, Zhang Z, Zheng W, Li Z, et al. Gender-disease interaction on brain cerebral metabolism in cancer patients with depressive symptoms. *BMC Psychiatry*. 2019 Jan 8;19(1):14.
- Yaylı O, Makineci Koç P, Aydın F, Salancı BV, Kaya M, Akdemir Ö, et al. TSNM Procedure Guideline for PET Brain Imaging using F-18 FDG. *Nucl Med Semin*. 2015;1:62-74
- Yıldırım M. Temel Nöroanatomi. 1. Baskı. İstanbul;2000
- Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science*. 2017 Oct 20;358(6361):321-326.
- Zhang W, Ning N, Li X, Niu G, Bai L, Guo Y, et al. Changes of Brain Glucose Metabolism in the Pretreatment Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective PET/CT Study. *PLoS One*. 2016 Aug 16;11(8):e0161325.
- Zhao CM, Hayakawa Y, Kodama Y, Muthupalani S, Westphalen CB, Andersen GT, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med*. 2014 Aug 20;6(250):250ra115.

Zhou Z, Guo Z, Hu Q, Ding W, Ding C, Tang L. Regional Brain Glucose Metabolism and Its Prognostic Value in Pretreatment Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Patients. *Onco Targets Ther.* 2021 May 14;14:3179-3191.

Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *The requisites.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

