

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**YENİ TANI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
PET/BT BULGULARININ KLİNİK EVRE VE HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUSTAFA EROL
UZMANLIK TEZİ**

KONYA, 2015

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

YENİ TANI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
PET/BT BULGULARININ KLİNİK EVRE VE HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA EROL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: YRD.DOÇ.DR. GÜNGÖR TAŞTEKİN

KONYA, 2015

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği geçen değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve beraber çalıőtıđım personelimize teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmasında katkılarından dolayı Gamze İnan'a, asistanlık eğitim sürecimde her türlü desteğini esirgemeyen eőime, oğluma, anne ve babama çok teşekkür ederim.

ÖZET

YENİ TANI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PET/BT BULGULARININ KLİNİK EVRE VE HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MUSTAFA EROL, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2015

Amaç: Akciğer kanserli hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen primer lezyonun en geniş çapı, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax, tümör volümü ve total lezyon glikolizis değerlerinin hastalık evresi ve histopatolojik alt tipler ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 01.01.2012 ile 31.12.2014 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ve evreleme amacıyla PET-BT görüntülemesi yapılan, histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı olan toplam 130 hasta çalışmaya alındı. Hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen primer lezyonun en geniş çapı, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax, TV, TLG değerleri ile histopatolojik alt tipleri, diğer klinik ve radyolojik bilgileri not edildi. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar klinik bilgileri, PET/BT ve varsa diğer radyolojik tetkik sonuçları kullanılarak TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Diğer taraftan küçük hücreli kanser tanısı alanlar ise sınırlı ya da yaygın evre olarak sınıflandırıldı. Veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 118 erkek ve 12 kadın toplam 130 hastanın, Ortalama yaşı $63,46 \pm 9,96$ (aralık 40-87 yaş) olarak hesaplanmıştır. Hastalar histopatolojik olarak 106 (%81.5) KHDAK ve 24 (%18.5) KHAK sınıflandırılmıştır. Histopatolojik tanı konmuş KHDAK nin 62 tanesi epidermoid kanser, 39 tanesi adenokanser, 5 tanesi diğer (3 tane karsinoid tümör, 1 tane büyük hücreli ve 1 tanesi sarkomatoid tümör) tanılardan oluşmaktaydı.

Sonuçlar: PET/BT görüntülerinden elde edilen LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax değerlerinin KHDAK ile KHAK hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği izlendi. Ayrıca bu parametrelerin KHAK de evre ile ilişkisinin saptanmadığı izlendi. KHDAK de LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG parametrelerinin evre ile ilişkili olduğu ve primer tümör SUVmax değeri ile SUVmean, TV ve TLG değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak kısıtlı hasta ile yaptığımız bu çalışmanın KHDAK de SUVmax, SUVmean, TV ve TLG nin prognostik değer olarak kullanılıp kullanılamayacağını görmek için daha fazla sayıda prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, FDG PET/BT, SUV, TV, TLG

ABSTRACT

THE EVALUATION OF PET/BT FINDINGS OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS IN CLINICAL STAGE WITH HISTOPATOLOGICAL DATA

DR. MUSTAFA EROL, THE SPECIALITY THESIS, KONYA, 2015

Aim: It is aimed to investigate the relationship of disease stage and histopathological subtypes between the maximum diameter of primer lesion, SUVmax, SUVmean, background lung SUVmax, mediastinum SUVmax, liver SUVmax, tumor volume and total lesion glycolysis values derived from PET/CT images .

Method: The information of 130 lung cancer patients diagnosed histopathologically between 01.01.2012 and 31.12.2014 in Necmettin Erbakan University Nuclear Medicine Department of Meram Medical Faculty scanned for PET-CT for lung cancer diagnosis and staging, are included in this study. The values of the maximum diameter of primer lesion, SUVmax, SUVmean, background lung SUVmax, mediastinum SUVmax, liver SUVmax, TLG, TV derived from PET-CT scanning and their histopathological subtypes, other clinical and radyological information of patients are noted. The non-small cell lung cancer patients are graded according to TNM staging system using clinical information, PET-CT and other radyological test results if any. On the other hand, the small cell carcinoma diagnosed are categorised as limited or extensive stage. The Data is analyzed by SPSS 20.0 program.

Findings: In this study, the mean age of 118 men and 12 women, totally 130 patients, is evaluated 63.46 ± 9.96 (range 40-87 age). The patients are classified as 106 NSCLC (81.5%) ve 24 SCLC (18.5%). The histopathologically diagnosed NSCLC patients are consists of 62 squamous cell cancers, 39 adenoma cancers, 5 other types (3 carcinoid tumors, 1 large cell cancer and 1 sarcomatoid tumor).

Results: In our study, it is observed that there is no significant relationship between the maximum diameter of the lesion, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, liver SUVmax, mediasten SUVmax and background lung SUVmax values among SCLC and NSCLC patients. Additionally, it is also found that there is no correlation between these parameters and the SCLC stage. The maximum diameter of the lesion, SUVmax, SUVmean, TV and TLG parameters are related with stage and and it is found that SUVmax , SUVmean, TV and TLG values of primary tumor are correlated. As a result, more research is required to decide if SUVmax, SUVmean, TV and TLG values of NSCLC patients can be used as prognostic values.

Key words: Lung cancer, FDG PET/CT, SUV, TV, TLG

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akciğer ve Mediasten Anatomisi.....	3
2.1.1. Akciğer Anatomisi.....	3
2.1.2. Mediasten Anatomisi.....	5
2.2 Akciğer Kanseri.....	5
2.2.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	5
2.2.2. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	8
2.2.3. Akciğer Kanserinin Klinik Özellikleri.....	11
2.3 Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme.....	14
2.3.1. Akciğer Kanserinde Evreleme.....	14
2.3.2. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme Yöntemleri.....	20
2.4 Pozitron Emisyon Tomografisi.....	27
2.4.1. Pozitron Emisyon Tomografisi Fiziği.....	28
2.4.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG.....	29
2.4.3. Akciğer Kanserlerinin Değerlendirilmesinde PET/BT.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Hasta grubu.....	44
3.2. PET-BT Görüntüleme Protokolü ve Görüntünün Değerlendirilmesi.....	44
3.3. Veri Tabanı ve İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri.....	47
4.2. PET/BT Bulgular.....	50
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	73

TABLULAR

- Tablo 1.0 Akciğer Kanserinin Tütün Dışı Nedenleri
- Tablo 2.1 Malign Akciğer Tümörlerinde Histopatolojik Sınıflama (DSÖ, 2004)
- Tablo 2.2 IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması
- Tablo 2.3 Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar
- Tablo 2.4 Akciğer Kanserinde Ekstratorasik Metastaz Bölgeleri
- Tablo 2.5 Akciğer Kanserinde Tümör Evreleme
- Tablo 2.6 Akciğer Kanserinde Lenf Nodu Evrelemesi
- Tablo 2.7 Akciğer Kanserinde Uzak Metastaz Evrelemesi
- Tablo 2.8 Akciğer Kanserinde Yeni TNM Evrelemesi
- Tablo 2.9 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreleme
- Tablo 3.0 Bölgesel N2 Lenf Nodları
- Tablo 3.1 Bölgesel N1 Lenf Nodları
- Tablo 3.2 Akciğer Grafisinin Sistemik İncelemesi
- Tablo 3.3 En Sık Kullanılan Pozitron Salıcı Radyonüklidler
- Tablo 3.4 PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları
- Tablo 3.5 Onkolojik F18-FDG PET/BT Endikasyonları
- Tablo 3.6 Akciğer Kanserlerinde PET Görüntülemeye Yanlış Negatif Durumlar
- Tablo 3.7 Akciğer Kanserlerinde PET Görüntülemeye Yanlış Pozitif Durumlar
- Tablo 3.8 Akciğer Kanserinde PET / BT'nin Duyarlılık ve Özgüllük Oranları
- Tablo 3.9 Akciğer Kanserli Hastaların Demografik Bilgileri
- Tablo 4.0 Doku Örnekleme Biçimleri
- Tablo 4.1 Akciğer Kanserli Hastaların Evrelere Göre Dağılımı
- Tablo 4.2 Akciğer Kanserli Hastaların Histopatolojik Tiplerine Göre Dağılımı
- Tablo 4.3 Akciğer Kanserli Hasta Gruplarında PET/BT Kantitatif değerleri
- Tablo 4.4 KHAK Hastaların Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri
- Tablo 4.5 KHDAK Hastaların T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 4.6 KHD AK Hastalarının N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 4.7 KHD AK Hastaların Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 4.8 KHD AK Hastalarının Patolojik Alt Gruplarına Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 4.9 Yassı hücreli kanserlerde T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.0 Yassı hücreli kanserlerde N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.1 Yassı hücreli kanserlerde Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.2 Adenokanserlerde T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.3 Adenokanserlerde N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.4 Adenokanserlerde Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

Tablo 5.5 KHD AK Hastaların PET/BT Parametrelerinin Birbirleri Arasındaki İlişki

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akciğerin Lob ve Segmentleri

Şekil 2. Mountain ve Dressler'in Lenf Nodu Haritası

Şekil 3. Foton Çiftlerinin PET Sistemlerindeki Dedektör Halkalarca Algılanması

Şekil 4. FDG Uptake'inin Değişik Basamakları için Kompartman Modeli

Şekil 5. Standart Uptake Değerinin Hesaplanması

Şekil 6 . Total Lezyon Glikolizis Değerinin Hesaplanması

Şekil 7. Siemens Biograph-6 model HI-RES PET-BT cihazı

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)
AIS	Adenocarcinoma In Sitü
ATS	American Toracic Society(Amerikan Toraks Derneği)
BAK	Bronşiolu Alveolar Kanser
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BCL-2	B-Cell Leukemia/Lymphoma-2 gene
cm	Santimetre
dk	Dakika
CIS	Carcinoma In Sitü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	Endobronşial Ultrasonoğrafi
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu
ERS	European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)
EUS	Endoskopik Ultrason
EUS-İİA	Endoskopik US eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu
F	Flor
FDG	Fluoro-2-deoxy-D-glucose
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
HEDP	Hidroksi Etilen Difosfonat
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HMDP	Hidroksi Metilen Difosfonat
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği)
ISC	The International Staging Committee (Uluslararası Evrelendirme Komitesi)
keV	Kiloelektron Volt
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
LN	Lenf Nodu
LOR	Line of Response (Eş Cevap Eğrisi)
M	Metastaz
mCi	Milicurie
MDP	Metilen Difosfonat

mm.....: Milimetre
MRG.....: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTV.....: Mean Tumor Volume(Ortalama Tümör Hacmi)
N.....: Nod (Lenf bezi)
Ns.....: Nanosaniye
PA.....: Posteroanterior
PET.....: Pozitron Emisyon Tomografisi
PERCIST.....: PET Response Criteria in Solid Tumors
PF.....: Pulmoner Fibrozis
RECIST.....: Katı Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri
RT.....:Radyoterapi
SUV.....: Standart Uptake Value (Standart Tutulum Değeri)
T.....: Tümör
TBİA.....: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TLG.....: Total Lezyon Glikolizis
TTF1.....: Thyroid Transcription Factor 1
TTİA.....: Transtorasik İğne Aspirasyonu
TV.....: Tümör Völümü
UICC.....: Union for International Cancer Control
(Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)
US.....: Ultrason
VALG.....: Veterans Administration Lung Cancer Group
VATS.....: Video Asisted Thoracic Surgery (Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi)
VKSS.....: Vena Kava Süperior Sendromu
WHO.....: World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında erkeklerde en sık ve kadınlarda ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanser türüdür. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)'nin yeni evreleme sistemine göre belirlediği sağkalım oranları incelendiğinde evre IA'da %50 olan 5 yıllık sağkalım oranı evre IV'de %2 ye düşmektedir. Erken evre küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ise en yüksek 5 yıllık sağkalım oranı %38'dir(Shepherd 2007). Böylesine önemli bir kanser türünde tedavinin planlanması, takibi ve prognozu tahmin etmek için bazı faktörlere gereksinim vardır. Her ne kadar TNM evrelendirme sistemi prognozu belirlemede en çok kabul edilen ve üzerinde çalışılmış prognoz belirteci olsa da aynı evrede olan hastalardaki farklı prognozu açıklayamamaktadır(Birim 2006). Tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında korelasyon saptanması ve immunhistokimyasal olarak transmembran glukoz taşıyıcılarının (Glut 1 ve Glut 3) aşırı üretiminin kötü prognozla ilişkisinin gösterilmesi, prognostik faktör olarak FDG tutulumunun araştırılmasına aracı olmuştur(Duhaylongsod 1995, Younes 1997). Benzer şekilde Ahuja ve arkadaşları evre I-IV arası 155 KHDAK hastasıyla yaptıkları çalışmada aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin farklı olduğunu belirtmişler ve primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımlarının daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir(Ahuja 1998).

Tümör TNM evrelemesinin ve histolojisinin SUVmax ile ilişkisini içeren çalışmalar da yapılmıştır. Cerfolio ve arkadaşları 315 KHDAK'lı hastayı kapsayan çalışmalarında TNM evrelemesine göre evre I-IV arasındaki hastalarda farklı derecelerde SUVmax değeri olduğunu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu bulmuşlardır(Cerfolio 2005). Başka bir çalışmada Li ve arkadaşları değişik histolojilerde, evre I-IV arasında, tümör boyutları 0,9-3,0 cm arasında olan 107 adet KHDAK hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptamışlardır(Li 2009). Ayrıca son zamanlarda FDG PET/BT tetkiklerinde hesaplanabilen ve bazı çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanser hastalarında, hastanın TNM evresinden bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilen metabolik TV ve TLG gibi parametreler de değerlendirilebilmektedir. Metabolik tümör volümü lezyon çevresine çizilen roi (Region of Interest) içinde kalan üç boyutlu toplam hacmi göstermektedir. Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Bunlardan Liao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi geçirmemiş KHDAK hastalarında TV/TLG oranı ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(Liao 2012). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada erken evre KHDAK hastalarında TV ve TLG değerlerinin sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır(Hyun 2013).

PET/BT görüntülemesi akciğer kanserinin tanısında, evrelemesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve prognozu öngörmedeki başarısıyla giderek daha fazla kullanılan, etkin, invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak günümüzde rutin klinik kullanımda yerini almıştır. PET/BT metastatik yayılımı göstermedeki üstün yanlarının yanı sıra tümördeki metabolik aktiviteyi göstererek hastalığın biyolojik saldırganlığı ve prognozu ile ilgili ek bilgi sağlamaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında biz çalışmamızda yeni tanı akciğer kanserli hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen LEGÇ, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax, TV ve metabolik aktiviteyi gösteren TLG değerlerinin TNM evrelendirme sistemi ve histopatolojik alt tipler ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

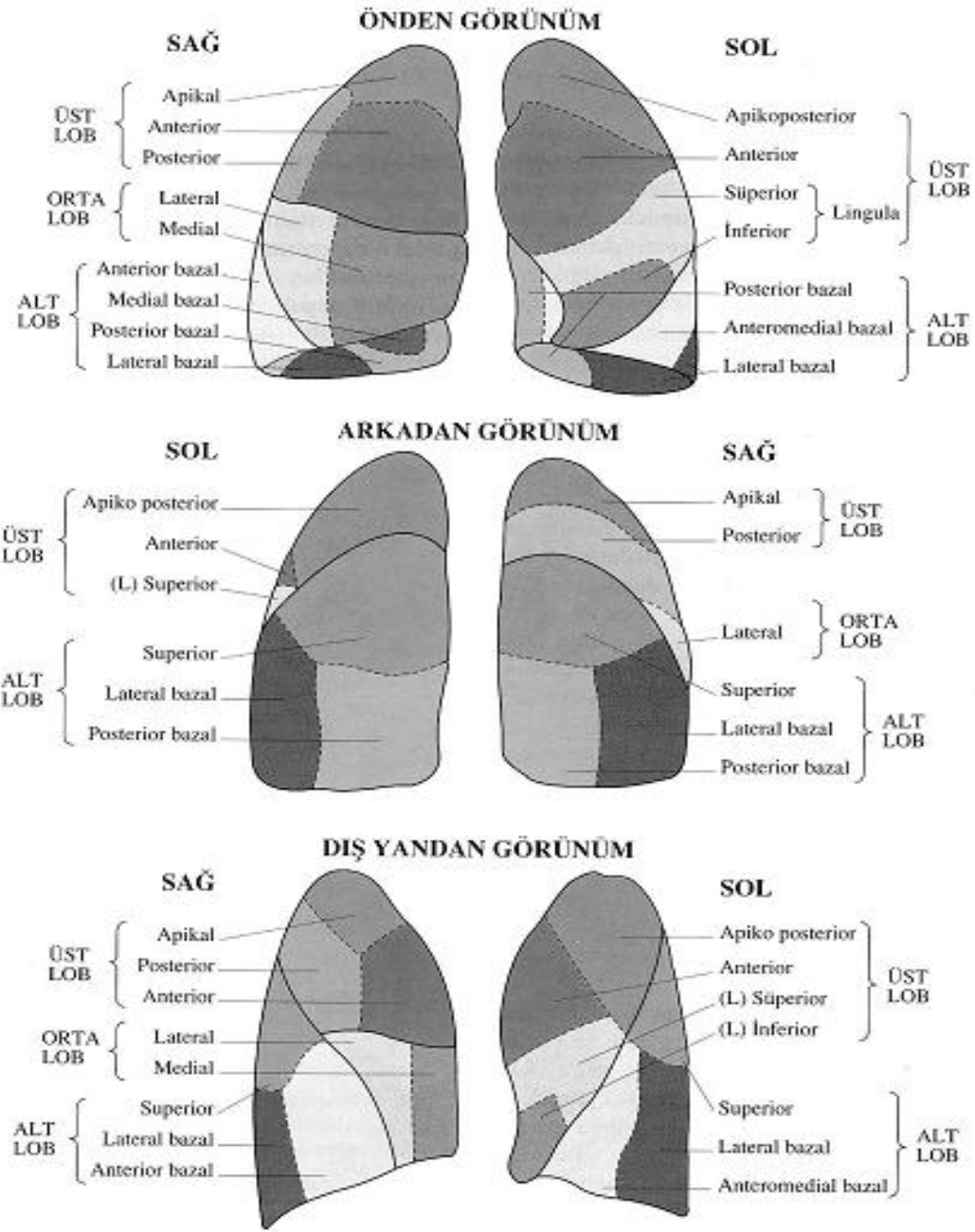
2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER VE MEDIASTEN ANATOMİSİ

2.1.1. Akciğer Anatomisi

Plevra ve akciğerler göğüs boşluğunda mediasteninin her iki yanında yer alırlar. Plevra iki kısımdan oluşur: parietal plevra toraks duvarı iç yüzünde uzanarak, diaphragma'nın torakal yüzünü ve mediasteninin yan yüzlerini örtüp, boyun kökünde toraks girişinde subplevral membranın alt yüzünde uzanır. Visseral plevra ise akciğerlerin dış yüzlerini tamamen örttükten sonra fissura interlobarislerin diplerine kadar uzanır. Plevranın parietal ve viseral yaprakları birbirinden dar bir aralıkla ayrılmışlardır. Burada normalde bulunan az bir sıvı plevranın yüzlerini ince bir film şeklinde örterek iki plevra yaprağının birbirine sürtünmelerini en aza indirerek hareket etmelerine izin verir.

Akciğerler hiluslar aracılığı ile mediastinal yapılara bağlanır. Bronş ve kan damarlarının akciğerlere girdikleri yer olan hilusların diğer elemanları: sinir pleksusları, lenf damarları ve lenf bezleridir. Sol hemitoraksta kalbin bulunması nedeniyle sağ akciğer sola oranla biraz daha büyüktür. Akciğerler fissür adı verilen ve periferden hilusa kadar uzanan yüzeyel planlar ile loblara ayrılmıştır(Şekil 1). Akciğerleri örten visseral plevra, fissür yüzlerini de örterek akciğer loblarının birbirinden bütünüyle ayrılmasını sağlar. İki tarafta bulunan major fissürler (oblik fissür) arkadan öne ve yukarıdan aşağıya doğru uzanarak; sağda üst ve orta lobu alt lobdan, solda ise üst ve alt lobu birbirinden ayırır. Sağda bulunan minör fissür (horizontal fissur) sağ orta lobu ve üst lobu birbirinden ayırır(Snell 1998). Akciğer lobları bronş dallanmasına uygun olarak segmentlere ayrılmıştır. Segmentler kendilerine ait bronş, ven ve arteri bulunan; fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız akciğer üniteleridir. Segmentler en küçük akciğer birimi olan lobüllerden oluşmaktadır. Sağ ve sol akciğerlerde segment sayıları ve bunların topografik dağılımları aynı değildir. Sol akciğerde 8 segment bulunurken sağ akciğerde 10 segment mevcuttur. Sağdan farklı olarak sol akciğer üst lobunun apikal ve posterior segmentleri ortak bir bronşa sahiptir. Ayrıca solda orta lob mevcut değildir(Snell 1998, Lawrence 1995, Arinci 1995).



Şekil 1. Akciğerin Lob ve Segmentleri

2.1.2. Mediasten Anatomisi

Mediasten, yukarda boyun kökünde toraksın üst açıklığından, aşağıda diaphragma'ya kadar uzanan hareketli bir bölümdür. Önde sternum, arkada columna vertebralis'in 12. torakal vertebra arasında uzanmaktadır. Mediasten önde angulus sterni ile arkada 4. torakal vertebra'nın alt kenarı hizasından geçtiği farzedilen bir düzlem ile üst mediasten ve alt mediasten olarak ikiye bölünür. Ayrıca alt mediasten de üç bölüme ayrılır: Perikard ve kalbi içeren bölüm orta mediasten, sternum ile perikard arasında kalan bölüm ön mediasten, perikard ile vertebral kolon arasında kalan bölüm ise arka mediastendir(Sutton 2003). Güncel kaynaklarda üst ve alt mediasten yerine ön, orta ve arka mediasten şeklindeki ayırım daha yaygın kabul görmektedir(Osman 2007).

Ön mediasten içinde gevşek bağ dokusu, timus, birkaç adet lenf nodu, trakea, ana vasküler yapılar ve bunların mediastinal dalları bulunur. Ortada kalp, perikardium, çıkan aorta, vena kava superior'un alt yarısı, azygos venin terminal parçası, trakea bifurkasyonu, ana bronşlar, sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılan pulmoner trunkus, pulmoner venler, frenik sinir ve bazı trakeobronşial lenf nodları vardır. Arka mediastende ise inen aorta, vagus siniri, sempatik zincir, azygos veni, hemiazygos veni, özofagus, torasik duktus ve arka mediastinal lenf nodları bulunur(Osman 2007, Arinci 1995).

2.2. AKCİĞER KANSERİ

2.2.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında erkeklerde en sık ve kadınlarda ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanser türüdür. Akciğer kanseri tüm kanserler içinde, dünya verilerine göre %12,5 oranında insidans hızına sahip ve tüm kanser ölümlerinin %17,5'inden sorumludur(Jemal 2011).

Türkiye'de akciğer kanseri insidansı erkeklerde 66/100000, kadınlarda ise 8,1 /100000'dir. Akciğer kanseri ülkemizde erkeklerde en sık, kadınlarda ise kanser görülme sıklığında 5. sırada yer almaktadır. Son kayıtlara göre erkeklerde kanser türleri görülme sıklığı sırasıyla akciğer, prostat, mesane, kolorektal kanserler ve mide kanseri iken; kadınlarda bu sıralama meme, tiroid, kolorektal kanserler, uterus ve akciğer kanserleri şeklindedir(Sağlık 2009).

Akciğer kanserleri genel olarak erken dönemde bulgu vermediği için erken evrede tanı alma şansı düşüktür. Cerrahi ile başarı sağlamak için hastalığı mümkün olduğunca erken evrede yakalamak gerekir(Shields 2000, Beckles 2003). Akciğer kanserli hastalara

tanı konulduğunda %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), adrenal bezler (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30)(Quint 1996, Mathias 2003).

Akciğer Kanserinin Etyolojisi

Akciğer kanseri oluşumunda %90 tütün kullanımı sorumludur. Tütün kullanımının yarattığı risk birçok faktörü içerir. Bunlar; ortalama tüketim, içme süresi, sigaraya başlama yaşı, tütünün türü ve dumanı içe çekme şeklidir(Boyle 2008). Bu faktörlerden en önemlisi olan günlük sigara sayısı ve akciğer kanserine yakalanma riski arasındaki ilişki, 2000 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışma ile çarpıcı bir şekilde ortaya koyulmuştur. Buna göre günlük sigara sayısı 1-14 arası ise rölatif risk %7,7, 15-24 arasında ise %13,7, 25 ve üzerinde ise %24,5 olarak saptanmıştır(Peto 2000). Ayrıca yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanseri sigara içenlerde en sık tespit edilen histopatolojik tiplerdir(Alberg 2003). Sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalmaktadır. Ancak bırakılma süresi 40 yılı aşanlarda bile risk hiç sigara içmemiş olanlara göre daha yüksektir. Çalışmalara göre cinsiyet ve kullanılan tütün tipinden bağımsız olarak sigaranın bırakılması akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır, bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir(Wu-Williams 1994).

Pasif sigara içiciliği çevresel tütün maruziyeti olarak tanımlanan çevresel sigara dumanının inhalasyonudur. Pasif içicilik ile kanser gelişim riski %3,5'tir. Üstelik sigaranın kenarından çıkan bu duman, asıl sigara dumanından daha fazla oranda toksin ve karsinogen içermektedir(Gönüllü 1995). Boffetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde, kendileri sigara içmiyor olsalar da, akciğer kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda %17'dir(Boffetta 2002). Pasif sigara içicilerinde akciğer kanseri gelişme riski sigara içicilerden daha düşük olsa da tütün karsinogenleri için bir eşik değeri yoktur.

Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Asbest, hava yoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir kanserojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir(Omenn 1986).

Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynayan bir radyoaktif maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir(Ginsberg 2001).

Tütün kullanımı dışında etiyojide birçok mesleki ve çevresel karsinojen maruziyeti rol oynamaktadır. Akciğer kanserinin tütün dışı nedenleri Tablo 1.0'da özetlenmiştir(Özlü 2010).

Tablo 1.0 Akciğer Kanserinin Tütün Dışı Nedenleri

ETYOLOJİ	AÇIKLAMA
Hava kirliliği	İnorganik partiküller, dizel yakıt dumanı, metal parçalar, radyonükleid partiküller.
Radon Gazı	Havalandırması yetersiz binalar, madenler.
Radyasyon	Yüksek doz maruziyeti ile risk artar.
Mesleki maruziyet	Tüm akciğer kanseri olguların %9-15'inden sorumludur. Asbest, silika, arsenik, krom, vinil klorür, uranyum en karsinojen olanları.
Kronik akciğer hastalıkları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömokonyoz, idiyopatik pulmoner fibrozis, tüberküloz sekeli.
Beslenme	Düşük karoteonoidler (antioksidan), yüksek yağlı diet, düşük vücut kitle indeksi.
Genetik yatkınlık	Birinci derece akrabada akciğer kanseri varlığı, sigara içmeyen bir kişide kanser riskini %2,6 artırır.
Onkogen ve tümör süpresör genler	myc ve ras grubu onkogenler ile retinoblastom ve p53 tümör süpresör gen mutasyonları akciğer kanserinde sık izlenir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere fibroze yol açan restriktif hastalıklarda artmış akciğer kanser riski bildirilmektedir. KOAH ve akciğer kanseri için başlıca neden sigaradır. Ayrıca alfa1-antitripsin eksikliğinde sigara içicisi olmayan kişilerde de artmış risk olduğu gösterilmiştir. Silikozis, diğer pnömokonyozlar, idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir(Maitra 1994, Pairen 1991). Tüberküloz, bronşiektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir(Tatar 2000).

Ek risk faktörleri olarak, aile öyküsü ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikler gibi diğer kanserojenlere maruziyet sayılabilir(Janerich 1990, Fraumeni 1975).

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörlerini ortadan kaldırmak için gerekli önlemler alındığında akciğer kanseri gelişiminin %85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir(Spiro 2002).

2.2.2. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

Akciğer kanseri çok fazla histopatolojik sınıflamaya sahiptir ancak esas olan KHAK ve KHDAK ayrımını yapmaktır. Çünkü bu majör iki grubun klinik ortaya çıkış şekli, metastatik potansiyeli, uygulanan tedaviler ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Histopatolojik sınıflandırmanın KHDAK'de günümüzde daha detaylı yapılmasının sebebi geliştirilen yeni tedavilerin uygulanmasında alt tiplerin oldukça önemli olmasıdır. Örneğin adenokarsinom tanısı alan bir hastada EGFR gen mutasyonu varsa, bevacizumab içeren tedavi rejimi oldukça yararlı olacakken yassı hücreli akciğer kanseri tanısı alan bir hastada bu tedavinin yeri yoktur. Günümüzde DSÖ'nün 2004 yılında belirlediği malign akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Ayrıca International Association for the Study of Lung (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)'nin ortak çalışmasıyla belirlenen adenokarsinom sınıflandırmasından ve akciğer kanseri için preinvazif lezyonlardan da bahsedilecektir (Travis 2011).

Tablo 2.1 Malign Akciğer Tümörlerinde Histopatolojik Sınıflama (DSÖ, 2004)

MAJOR HÜCRE TİPİ	VARYANLARI
Yassı Hücreli Kanser	<ul style="list-style-type: none">❖ Papiller❖ Şeffaf hücreli❖ Küçük hücreli❖ Bazaloid
Adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">❖ Mikst tip❖ Asiner adenokarsinom❖ Papiller❖ Bronşioalveoler❖ Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Adenoskuamöz Kanser	
Büyük Hücreli Kanser	<ul style="list-style-type: none">❖ Büyük hücreli nöroendokrin kanser❖ Bazaloid❖ Lenfoepitelyoma benzeri❖ Şeffaf hücreli❖ Rabdoid fenotipli
Sarkomatoid Kanser	<ul style="list-style-type: none">❖ Pleomorfik❖ İğsi hücreli❖ Dev hücreli❖ Karsinosarkom❖ Pulmoner blastom
Karsinoid Tümör	<ul style="list-style-type: none">❖ Tipik❖ Atipik
Tükrük Bezi Tümörleri	<ul style="list-style-type: none">❖ Mukoepidermoid kanser❖ Adenoid kistik kanser❖ Epitelyal-myoepitelyal kanser
Küçük Hücreli Kanser	<ul style="list-style-type: none">❖ Kombine küçük hücreli kanser

Akciğer Kanserinin Histopatolojik Alt Tipleri

Adenokarsinom

Adenokarsinomlar diğer akciğer kanserleri arasında sigara ile ilişkisi en zayıf tiptir. Adenokarsinomlar tipik olarak periferik yerleşimli ve boyutları 4 cm'den küçüktür. Yaklaşık 1/4'ü santralde yerleşir. Sadece %4'ü kaviteye girer. Bronşiol ve alveol epitelinden çıkar. Histolojik olarak bez yapısı gösterir ve mükün salgılayıcıdır. BT'de adenokarsinom ya yavaşça büyüyen lokalize buzlu cam, ya da hızlı büyüyen solid kitle şeklindedir (Aoki 2000). Adenoskuamöz karsinom akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur (Bedsmoore 2003). Histolojik olarak IASLC/ERS ve ATS'nin 2011 adenokarsinom sınıflamasında (Tablo 2.2) bazı değişiklikler yapılmıştır. Yeni tanımlamaları 6 alt başlıkta inceleyebiliriz.

- 1- Bronşiolalveolar kanser (BAK) teriminin kullanılması artık önerilmiyor çünkü eskiden bu terimin altında anılan tümör tipleri günümüzde 5 farklı tümör olarak ele alınmaktadır.
- 2- Adenokarsinoma in situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) olmak üzere 2 yeni terim kullanılmaktadır.
- 3- Mikst tip yerine dominant olan subtip'e göre ifade edilmesi önerilmektedir.
- 4- Eskiden non-mükünöz BAK olarak ifade edilen patoloji saptanmışsa bu tümör lepidik invazif adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır.
- 5- Mikropapiller adenokarsinom kötü prognoza sahip yeni bir alt tip olarak sınıflanmıştır.
- 6- İleri evre adenokarsinom tanısı alan hastaların biyopsi materyallerinin EGFR mutasyonu varlığı açısından incelenmesi önerilmektedir (William 2011).

Tablo 2.2 IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması

Minimal invazif adenokarsinom	
(Tümör içinde ≤ 3 cm'den az lepidik patern ve ≤ 5 mm'den az invazyon)	* Mükünöz * Non-mükünöz * Mikst
İnvaziv Adenokarsinom	İnvaziv Adenokarsinom Varyantları
-Lepidik (Eski adıyla non- mükünöz BAK >5mm'den büyük invazyon)	* İnvaziv mükünöz adenokarsinom (Eski adıyla mükünöz BAK)
- Asiner	* Kolloid
- Papiller	* Fetal
- Mikropapiller	* Enterik
- Mükün baskın solid komponent	

Preinvazif Lezyonlar

Squamöz displazi/carcinoma in situ (CIS), atipik adenomatoid hiperplazi, difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi olmak üzere tanımlanmış bu 3 lezyona ek olarak, 2011'de adenokanserlerin yeniden sınıflandırılması ile beraber adenokanser in situ adıyla yeni bir preinvazif lezyon daha tanımlanmıştır(Travis 2011).

- **Squamöz displazi ve karsinoma in situ**
- **Atipik adenomatöz hiperplazi**
- **Adenokarsinoma in situ**
- **Difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi**

Epidermoid karsinom

Akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur ve ülkemizde en sık görülen türüdür. Sigara kullanımı ile direkt bağlantısı ispatlanmıştır. Tipik olarak santral yerleşimli ve 4 cm'den büyük lezyonlardır. Lobar veya segmental bronşlardan çıkar ve %82'sinde kavitasyon izlenir. Kavite duvarı düzensiz ve 0,5-3 cm kalınlığındadır. Santral yerleşimleri nedeniyle akciğer parankiminde segmental ya da total kollaps sık görülür. Diğer tiplerle karşılaştırıldığında iyi farklılaşmış epidermoid karsinomun metastaz insidansı daha düşüktür. Bölgesel lenf nodu tutulmasından önce çıkarıldıklarında prognoz çok iyidir. Epidermoid karsinom pancoast ya da superior sulkus tümörünü oluşturan en sık tiptir. Göğüs ağrısı ile birlikte apikal plevrada 8 mm'yi geçen kalınlaşma saptanması, brakial ve/veya laringeal sinir paralizisi, kemik destrüksiyonu önemli bulgulardır(Bedsmoore 2003).

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli karsinom kötü diferansiye bir tümördür. Tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Tipik olarak periferik yerleşimlidir ve büyük kitle (>7cm) şeklindedir. Hızla büyürler ve erken evrede mediastinal ve beyin metastazı yaparlar(Bedsmoore 2003).

Küçük hücreli karsinom

Akciğer kanserleri arasında küçük hücreli akciğer karsinomu oranı 1986 yılında %17,4 iken 1998 yılında bu oran %13,8'e kadar düşmüştür. Sigara içimi ile güçlü bir ilişkisi vardır. Klinik özellikler açısından KHDAK'larına göre daha saldırgan olma eğilimindedir. Tedavisiz medyan sağkalım süresi 2-4 aydır(Simon 2003). Mediastinal invazyon sık, kavitasyon nadirdir. Plevral efüzyon %5-50 oranında eşlik eder. Kliniği ortaya çıkmadan önce lenf nodları ve çevre damarları invaze eder ve hematojen yolla tüm vücuda hızla yayılır.

Olguların %10-15'inde hastalık saptandığında metastaz vardır, %50'sinde ise hastalığın seyrinde beyin metastazı görülür. Genellikle cerrahi uygulanmaz(Tuncel 2007).

Karsinoid tümör

Karsinoid tümörler bütün akciğer neoplazmalarının yaklaşık %2'sini oluşturur, 1,5/100000 oranında görülür ve akciğerin nöroendokrin tümörü olarak adlandırılırlar. Bunların %90'ı santral, %10'u ise periferik bronşlarda yerleşimlidir. Tipik bronşiyal karsinoidler bronkopulmoner sistemin düşük grade'li neoplazmalarıdır. Genel olarak tipik ve atipik karsinoid tümürlü hastaların %20-30'unda Karsinoid Sendrom gelişir. Karsinoid kalp hastalığı sıklıkla Karsinoid Sendromlu hastalarda gözlenir; triküspit ve pulmoner kapaklar tutulur, sıklıkla triküspit darlığı ve daha az oranda yetmezliği oluşur. Kalp yetmezliği %20 oranında primer semptomdur. Tipik karsinoid tümörlerde cerrahi sonrası tam kür sağlanır ve 10 yıllık sağkalım oranı %87'dir(Beshay 2003, Wee 2003).

2.2.3. Akciğer Kanserin Klinik Özellikleri

Akciğer kanserli hastalar tümörün yeri, büyüklüğü ve metastaz durumuna göre farklı klinik tablolar ile başvururlar. Çoğunlukla halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yapısal semptomlar tabloya eşlik eder. Semptomlar primer tümöre, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı olmak üzere 4 grupta incelenebilir. Ama genel olarak baktığımız zaman en sık görülen semptomlar sırasıyla öksürük (%75), kilo kaybı (%68), nefes darlığı (%58-60) ve göğüs ağrısıdır (%45-49)(European 2001). Hastaların %6'sında ise semptom olmaz. Lezyon başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde tesadüfen saptanır(Hyde 1974). Semptom tipi ile prognoz arasında da ilişki vardır. Asemptomatik hastaların sağkalımı, primer tümöre bağlı semptomu olanlara göre daha iyidir. Yine bazı semptomlar belli hücre tiplerinde daha sık görülür. Hemoptizi yassı hücreli kanserde sık iken nefes darlığı, göğüs ağrısı, metastaz semptomları ise küçük hücreli akciğer kanserini düşündürür(Buccheri 2004). KHAK ile KHDAK'nin klinik özellikleri birbirinden farklı değildir ancak KHAK de semptomlar daha hızlı ortaya çıkar, hastalık daha hızlı seyrederek ve paraneoplastik sendromlar daha çok görülür. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş gibi genel sistemik semptomlar da yine KHAK'de daha fazladır.

Primer Tümöre Bağlı Semptomlar

Öksürük en sık görülen semptom olmakla beraber tek başına bulunduğu akciğer kanserini düşündürmez ve tanı gözden kaçabilir. Parankimden çok hava yollarını tutan tümörlerde bu durum daha sık olur. Örneğin adenokarsinom periferik yerleşimli olduğu için öksürük ile bulgu vermeyebilir ama yassı hücreli ve KHAK santral hava yollarında gelişmeye eğilimli olduğu için öksürüğe yol açarlar. KHDAK'de öksürük tümörün

mukozada yaptığı ülserler, postobstrüktif pnömoni, plevral efüzyon ve atelektazi sonucu ortaya çıkar. O nedenle ağır sigara içicilerinde yeni başlayan veya karakter değiştiren, 3 hafta süreyle persiste eden öksürük varsa ve bu tabloya hemoptizi eşlik ediyorsa mutlaka akciğer kanseri akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır(Kvale 2006).

Hemoptizi 40 yaşın üzerinde, sigara kullanmış kişilerde mutlaka uyarıcı olmalıdır. Akciğer grafisi normal olsa da %3-5 oranında toraks tomografisi, bronkoskopi ya da balgam sitolojisi ile akciğer kanseri tanısı konulabilir. Hemoptizi, tümör içindeki damarlarda inflamasyon, nekroz ya da tümörün damar invazyonu sonucu ortaya çıkar(Hamilton 2005).

Primer tümörün göğüs duvarı ya da plevral invazyonuna, kosta metastazına bağlı olarak %50'ye varan oranlarda göğüs ağrısı görülebilir. Gençlerde yaşlılardan daha sıktır. Tümörün olduğu tarafta, künt, sürekli, öksürük ya da nefes alıp verme ile değişmeyen vasıfta bir ağrıdır.

Tanı anında yaklaşık %25 hastada saptanan sık semptomlardan biri de nefes darlığıdır. Bronş içi obstrüksiyon, bronşa dıştan bası, atelektazi, lenfanjitik yayılım, pnömotoraks ve plevral/perikardial efüzyon akciğer kanserinde en sık nefes darlığı sebepleridir. Eşlik eden KOAH, konjestif kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar da nefes darlığına yol açabilir.

İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar

Bu başlık altında sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve mediasten içi organların etkilenmesine bağlı olabilecek semptomları inceleyeceğiz.

Ses kısıklığı ile başvuran bir hastada rekürren sinir paralizisinin akla gelmesi gerekir. Primer tümör ya da lenfadenopatilerin basısı sonucu gelişir ve hastanın operasyon şansının kalmadığının göstergesidir. Sıklıkla sol taraf tümörlerinde etkilenir.

Yine sol hemitoraksta yerleşen tümörlere bağlı gelişen diğer bir sinir etkilenimi frenik sinir paralizisidir. Diyafram paralizisi gelişir ve hastalığın lokal ileri evrede olduğunu gösterir.

Akciğer kanserli hastada özofagusa dıştan bası, vokal kord basısı ve radyoterapi nedeni ile disfaji gelişebilir. Çok yaygın bir semptom değildir ancak hastanın beslenmesi bozulmuş ise nutrisyonel destek gerekebilir(Kraut 2000).

KHAK'de %13,1 ve KHDAK'de %2,7 oranında görülen Vena Kava Süperior Sendromu tümörün mediastene direkt yayılımı ya da genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava süperior'a basısı sonucu gelişir. Nefes darlığı, baş boyun bölgesinde şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate venler ve siyanoz görülür(Kraut 2000).

Sekizinci servikal, 1. ve 2. torasik sinir trunkuslarının süperior sulkus tümörü ile invazyonunun sonucu Pancoast Sendromu gelişir. Süperior sulkus tümürleri tüm akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Bu hastalarda omuz ve kol ağrısı, uyuşma, etkilenen taraf kaslarında atrofi, Horner Sendromu (pitozis, myozis, enoftalmi ve anhidrozis) izlenir ve KHDAK'de daha siktir(Beckles 2003).

Tümörün plevraya invazyonu sonucu plöretik göğüs ağrısı gelişir ancak zamanla plevra sıvısı arttıkça bu ağrı kaybolur. Sitolojik incelemede plevra sıvısında malign hücre görülürse eğer hastanın evresi M1a kabul edilir. Bu hasta için artık palyatif tedavi gündeme gelir çünkü küratif tedavi şansı yoktur. Akciğer kanserli olgularda lenfatik obstrüksiyon, postobstruktif pnömoni ve atelektazi gibi nedenlere bağlı benign orjinli sıvılar da gelişebilir(Chernow 1977).

Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendrom tümörün fiziksel etkisi ya da metastazları ile ilgili olmayıp tümör hücrelerinden salınan polipeptit hormonlar, sitokinlerin etkisi ya da vücudun tümöre karşı oluşturduğu bir immün cevap sonucu gelişen bir tablodur. %10-20 oranında bulunur ve tümör boyutuyla sendromun yaygınlığı arası ilişki yoktur.

Akciğer kanserindeki paraneoplastik sendromlar en çok endokrin, kas-iskelet sistemi, nörolojik ve hematolojik sistemleri etkiler. KHAK'de hiperkalsemi başta olmak üzere endokrin sistemi etkileyen sendromlar oldukça siktir. Cushing Sendromunun varlığı KHAK için kötü prognozu gösterir. Uzun kemiklerde ağırlı periost proliferasyonu ile karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati KHDAK'de daha siktir ancak prognostik özellik taşımaz. Nörolojik sendromlardan Lamber-Eaton Sendromu, alt ve üst ekstremitelerde proksimal kas kuvvetsizliği ile seyrederek ve KHAK'de daha sık görülür. Nörolojik paraneoplastik sendromların çoğu tip 1 antinöronal antikolar (anti-Hu antikoru) ile meydana gelir. Hematolojik sendromlar içinde en önce tanımlananlardan biri olan Trousseau's Sendromu gezici yüzeyel trombofilebit oluşumu ile karakterizedir. Sık görülen paraneoplastik sendromlar Tablo 2.3'de özetlenmiştir(Beckles 2003).

Tablo 2.3 Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin	Kas iskelet sistemi	Nörolojik	Heamtolojik
*Hiperkalsemi	*Hipertrofik pulmoner osteoartropati	*Eaton Lambert Sendromu	*Anemi
*Uyumsuz ADH Sendromu	*Çomak parmak	*Mononöritis multiplex	*Lökositoz
*Cushing Sendromu		*Serebellar dejenerasyon	*Trombositoz
		*Polinöropati	*Hiperkoagülabilite

Uzak Metastazlara Bağlı Semptomlar

Büyük hücreli kanser ve adenokanserde daha fazla olmak üzere, akciğer kanserli hastaların 1/3'ünde tanı anında uzak metastaz saptanır. Uzak metastaz bölgeleri ve sıklıkları Tablo 2.4'de belirtilmiştir(Akkoçoğlu 2008). Karaciğer metastazları erken evrede asemptomatiktir. Metastazların sayı ve boyutları arttıkça karaciğer fonksiyon testleri bozular. Ağrı ile yaşam kalitesini oldukça bozan kemik metastazları osteolitik tarzdadır ve en çok vertebra korpusları, kostalar ve uzun kemikleri etkiler. Adrenal bez metastazı asemptomatiktir. Santral sinir sistemi metastazları en çok adenokarsinomda izlenir. Baş ağrısı, denge kaybı bulantı, kusma, görme alanı kaybı ile bulgu verir(Beckles 2003).

Tablo 2.4 Akciğer Kanseri Ekstratorasik Metastaz Bölgeleri

Metastaz Bölgesi	Sıklık (%)
Karaciğer	1-35
Kemik	25
Adrenal	2-22
Kalp-perikard	20
Santral sinir sistemi	0-20
Plevra	8-15
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Deri ve yumuşak doku	1-3

2.3 AKCİĞER KANSERİNDE TANI VE EVRELEME

2.3.1. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra, hastalara uygun tedavi başlanabilmesi ve prognoz değerlendirilmesinin yapılabilmesi için hastalığın doğru bir şekilde evrelendirilmesi gerekmektedir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC (International Association for The Study of Lung Cancer) tarafından geliştirilen TNM evrelendirme sistemi kullanılır. IASLC 1998 yılında multidisipliner üyelerden oluşan ISC (The International Staging Committee / Uluslararası Evrelendirme Komitesini) kurdu. Bu komitenin amacı dünya çapında akciğer kanserli hastaların verilerini toplamak ve analiz etmek idi. UICC (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği) ve AJCC'nin (American Joint

Committee on Cancer) de katılımı ile bu analizlerin sonucunda bir yedinci düzenleme yapılmış ve TNM sınıflandırması (TNM 7) yayınlanmıştır. UICC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde önceki sınıflamada yer alan T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmamıştır. UICC 7. sınıflamasının küçük hücreli akciğer kanseri ve karsinoid tümörlerde de kullanılması kabul edildi. Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda Tablo 2.5-2.8'de belirtilmiştir(Groome 2007).

Tablo 2.5 Akciğer Kanserinde Tümör Evreleme

	Primer Tümör
TX	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	En büyük çapı ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşta invazyon yok)* - T1a: tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm. - T1b: tümörün en büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm.
T2	Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı: • Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm. • Visseral plevra invazyonu. • Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması. - T2a: tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm. - T2b: tümörün en büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm
T3	Tümörün en büyük çapı > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül veya nodüller.
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül veya nodüller bulunması.

Tablo 2.6 Akciğer Kanserinde Lenf Nodu Evrelemesi

	Bölgesel Lenf Nodu
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner nodların tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediasten, hiler aynı veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

Tablo 2.7 Akciğer Kanserinde Uzak Metastaz Evrelemesi

	Uzak Metastaz
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a: Karşı akciğerde farklı tümöral nodül/nodüller, primer tümörle aynı taraflı plevral nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1b: Uzak metastaz

Tablo 2.8 Akciğer Kanseri Yeni TNM Evrelemesi

Gizli Karsinom	Tx	N0	M0
Evre0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre 2B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre 3B	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	Herhangi T	Herhangi N	M1b

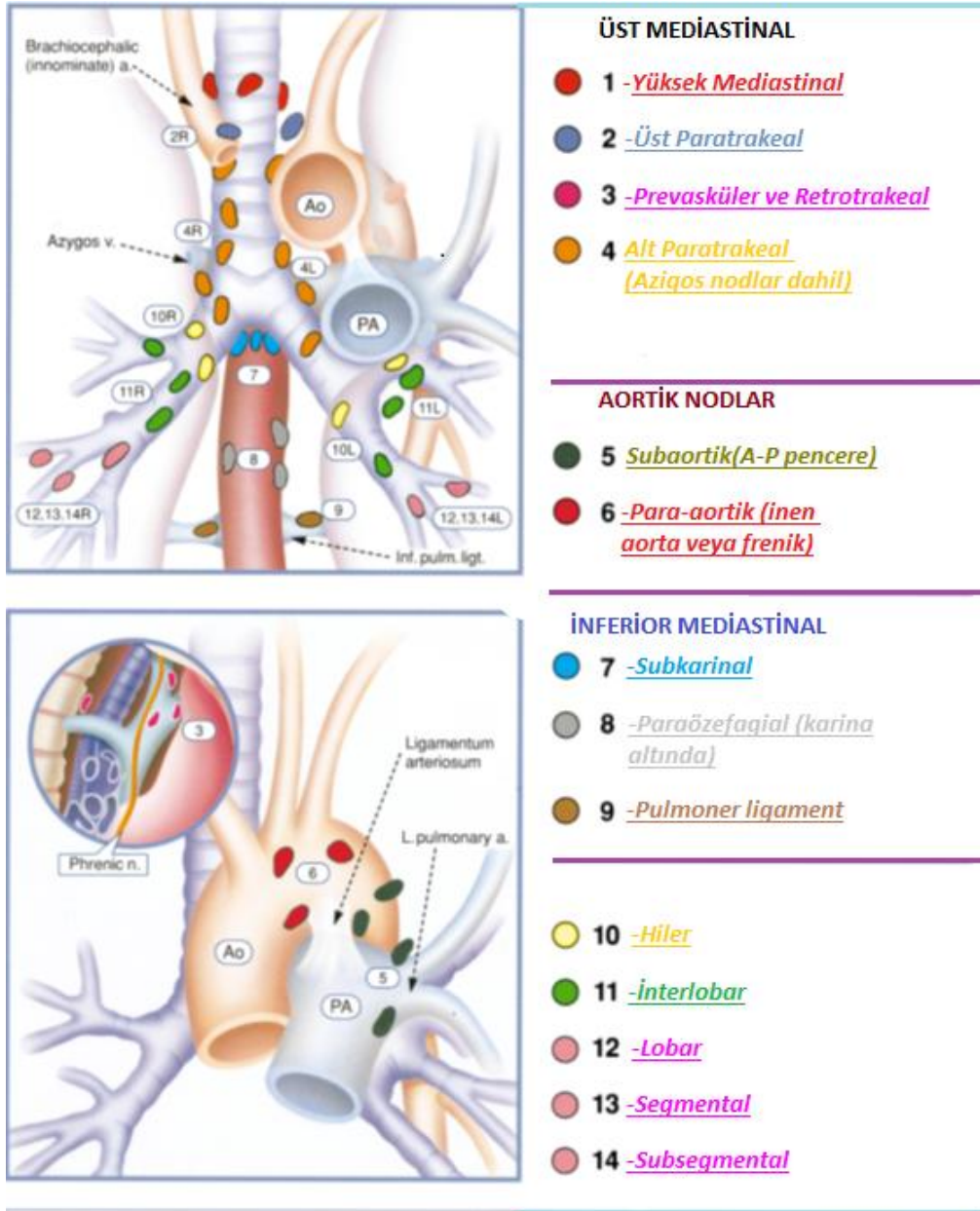
Küçük hücreli akciğer kanserinde “Veterans Administration Lung Cancer Group” (VALG) tarafından önerilen ve IASLC tarafından düzenlenen sistem kullanılmaktadır. Tablo 2.9’da KHAK’de evreleme gösterilmektedir(Aysan 2000).

Tablo 2.9 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Evreleme

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklaviküler lenf nodu metastazı, aynı tarafta malign plevral efüzyon olması.
Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör olarak tanımlanmıştır.

Lenf Bezi İstasyonlarının Anatomik Sınıflaması

Akciğer kanseri evrelemesinde primer tümörün T evresinin tanımlanmasında genellikle sorun yoktur. Tartışmalar en çok lenf nodlarının tanımlanmasında yaşanmaktadır. Bu sorun Mountain ve Dressler'in düzenlediği lenf nodu haritasının (Şekil 2) kullanımı ile çözülmüştür(Mountain 1997).



Şekil 2. Mountain ve Dressler'in Lenf Nodu Haritası

Akciğer kanseri evrelendirmesini yapabilmek için metastazlı lenf nodunun lokalizasyonunu tespit etmek gereklidir. Bu amaçla torakotomi öncesi görüntüleme yöntemleri ve transbronşial iğne biyopsisi, transtorasik iğne biyopsisi, US eşliğinde transözofageal iğne biyopsisi, VATS ve mediastinoskopi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bölgesel lenf nodlarının N1 ve N2 olarak anatomik tanımlaması Tablo 3.0 ve 3.1'de gösterilmiştir(Vansteenkiste 1998, Shields 2000).

Tablo 3.0 Bölgesel N2 Lenf Nodları

1 nolu LN	En üst mediastinal Nodlar	Sol brakiosefalik (sol innominant) venin kenarının trakea orta hattını çaprazladığı noktadan geçen yatay hattın üstünde kalan lenf nodlarıdır.
2 nolu LN	Üst paratrakeal Nodlar	Arkus aortanın üst kenarından geçen yatay hattın üstünde kalan ve 1 nolu lenf nodu istasyonunun altında kalan lenf nodlarıdır.
3 nolu LN	Prevasküler ve retrotrakeal nodlar	Tümör ile aynı taraf olduğu kabul edilen orta hat lenf nodları
4 nolu LN	Alt paratrakeal nodlar	Sağda: Trakea orta hattının sağında; arkus aorta'nın üst kenarından geçen yatay çizgi ile üst lob bronşu kenarı hizasında başlayıp sağ ana bronştan geçen çizgi arasında ve mediastinal plevra içerisinde kalan lenf nodlarıdır. Solda: Trakea orta hattının solunda, arkus aorta'nın üst kenarından geçen yatay çizgi ile üst lob bronşunun en üst kenarından başlayıp sol ana bronştan geçen çizgi arasında ve ligamentum arteriosum'un solundaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içerisinde yer alan lenf nodlarıdır.
5 nolu LN	Subaortik (aortopulmoner pencere) nodlar	Ligamentum arteriosum ya da aorta'nın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içerisinde yer alan lenf nodlarıdır.
6 nolu LN	Para-aortik (çıkan aorta ya da frenik) nodlar	Çıkan aorta'nın ve aort kavsinin ya da brakiosefalik arterin önünde ve yanında yer alan lenf nodlarıdır. Üst sınır aort kavsinin üst kenarı hizasındadır.
7 nolu LN	Subkarinal nodlar	Karina'nın alt seviyesinde yer alan lenf nodlarıdır.
8 nolu LN	Paraözofageal nodlar	Subkarinal lenf nodları hariç özofagus'a komşu lenf nodlarıdır.
9 nolu LN	Pulmoner ligament Nodlar	Pulmoner ligament içerisindeki lenf nodlarıdır. Posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

Tablo 3.1 Bölgesel N1 Lenf Nodları

10 nolu LN	Hiler nodlar	Mediastinal plevranın distalinde lob bronşu ayrılmadan önceki alanda yer alan sağda intermedier bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf nodlarıdır.
11 nolu LN	İnterlobar nodlar	Lobar bronşlar arasında kalan lenf nodlarıdır.
12 nolu LN	Lobar nodlar	Lobar bronşların distalindeki lenf nodlarıdır.
13 nolu LN	Segmental nodlar	Segment bronşuna komşu lenf nodlarıdır.
14 nolu LN	Subsegmental nodlar	Subsegmental lenf nodlarıdır.

Akciğer kanserinin evrelendirilmesi ve uygun tedavi seçeneğini yapabilmek için akciğerin lenfatik drenajının ve metastatik LN lokalizasyonunun bilinmesi büyük önem taşımaktadır(Shields 2000). Kanserlerin lenf nodunu tutulum paterni genelde primer tümörün tuttuğu tarafa bağlıdır. Sağ üst ve orta lob tümörleri sıklıkla sağ hiler ve süperior mediastinal nodlara, sağ alt lob tümörleri sıklıkla sağ hiler ve inferior mediastinal bölgelerdeki lenf nodlarına yayılır. Sol üst lob tümörleri sol hiler, aortik ve sol paratrakeal nodlarını tutarlar, sol alt lob tümörleri ise sol hiler ve inferior mediastinal nodları tutmaya eğilimli olmakla birlikte orta hattı geçip karşı taraf lenf nodlarını tutma eğilimi de gösterebilirler(Wynants 2007).

2.3.2 Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Evreleme Yöntemleri

Direkt Akciğer Grafisi

Sigara kullanan, soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan ve akciğer kanserini düşündüren semptomlarla başvuran bir hastada ilk yapılacak inceleme 2 yönlü direkt akciğer grafisidir. Akciğer kanseri sağ akciğerde ve üst zonlarda daha sık görülür. Grafilerin sistematik incelenmesi Tablo 3.2'de özetlenmiştir(Metintaş 2012). Santral yerleşim daha baskındır. Hastaların %40'ında santral tümör atelektazi ya da konsolidasyona yol açabilmektedir. Periferik tümörler, daha çok soliter pulmoner nodül şeklinde olup, kitle veya buzlu cam dansitesi de görülebilmektedir. Göğüs grafileri akciğer kanserinin histolojik tipini tayin etmede yarar sağlamaz; ancak bir takım ipuçları sunabilir. Skuamöz hücreli karsinomlar en çok kavitasyon gösteren tümör tipidir. Kavitasyonlar ekzantrik yerleşimli, kalın duvarlı ve düzensiz sınırlıdır. Ortalama 8 mm duvar kalınlığı olmakla beraber 4 mm'nin altında da olabilir. Kavitelerin 15 mm'nin üstünde duvar

kalınlığına sahip olması malignite lehine yüksek bir olasılıktır. Masif lenfadenopati ve direkt mediasten invazyonu KHAK'lerinde daha karakteristiktir. Kitlenin hilusa bitişik ya da içinde olması KHAK'lerinin %78'inde görülmektedir(Pearlberg 1988, Foster 1989, Mcloud 2002).

Tablo 3.2 Akciğer Grafisinin Sistemik İncelemesi

Hilus (Değişiklikler genellikle asimetrik)	Hiler genişleme Hiler kitle Hilusun yer değiştirmesi
Parankim	Nodül (çapı <3cm) Kitle (çapı ≥3cm) Lenfanjitik görünüm (perilenfatik mikronodüller-ince retiküler görünüm) Kavite (santral nekroz/sıklıkla yassı hücreli karsinom) Konsolidasyon (postobstrüktif) Nodüler infiltrasyon (akciğer içi yayılımı gösterir) Lokalize amfizem (postobstrüktif)
Mediasten	Genişleme Ek kenar görüntüsü Mediasten kenar düzensizliği
Plevra	Plevral sıvı Düzensiz/nodüler kalınlaşma
Atelektazi	Total Kısmi
Apikal konsolidasyon*	Pancoast tümörü

*Apikal cup' dan ayrımı önemli. Cup varlığında volüm azalması ve çekilme izlenir. Malign durumlarda ise volüm artışı gösteren konsolidasyon izlenir.

Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak uygun şekilde alınmış en az üç örnekte doğru tanı saptanabilir. Tanıdaki duyarlılığı %20-90 arasındadır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını arttırdığı bildirilmektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle takip edilen bir hastada balgam sitolojisinin tanısal olmaması durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır(Risse 1987, Spiro 2002).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı toraks tomografisi akciğer kanserinin tanısı ve evrelemede kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir. Mediasten lenf nodları, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi verir. Tek plan göğüs grafilerine göre akciğer parankiminde 10 mm'den küçük nodülleri saptama duyarlılığından dolayı çok daha üstündür. Mediasten lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptamada belirgin farklılığı BT'nin kullanımını rutin hale getiren özelliklerinden bazılarıdır. BT akciğer apikalindeki lezyonları göstermede magnetik rezonansa göre daha başarılı, endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopiye göre daha az başarılıdır(Tunacı 2000, Kodallı 2001). BT akciğer kanseri evrelemede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers eksenin ≥ 1 cm olmasıdır(Gerard 2007). Gould ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde mediastinal malign lenf nodlarının tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %79 olarak belirtilmiştir(Gould 2003). Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda ortaya çıkan iki problem; mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının %40'nin aslında benign, benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Bu durum hastalığın evresini arttırabilir veya azaltabilir(Gerard 2007).

Magnetik rezonans (MR)

Akciğer kanserinde, MR'ın mediasten değerlendirmesinde sağladığı bilgiler sınırlı olmakla beraber BT kadar iyi sonuçlar elde edildiğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Ancak akciğer kanserinin tanı ve evrelemede rutin olarak MR kullanımı önerilmemektedir. Özellikle hastalığın yayılımı konusunda toraksın bazı bölümlerinde BT'ye üstünlüğü olabilir. Bu MR'ın normal dokularla tümör dokusu arasındaki yoğunluk farkını belirleyebilme özelliğinden kaynaklanır. Bu sebeple göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterebilir. Superior sulkus tümörleri ile brakial pleksus invazyonu şüphesi varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca beyin metastazlarını göstermede de BT'ye göre üstündür(Gerard 2007)

Bronkoskopi

Toraks patolojilerinde rutin kullanılan akciğer grafileri ve BT'ye ek olarak, trakea ve bronş ağacının incelenmesinde en sık fiberoptik ve/veya rijid bronkoskopi yöntemleri kullanılır. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), poliklinikte veya yatarak takip edilen hastalara göğüs hastalıkları kliniklerinde lokal anestezi altında uygulanan bir yöntemdir. Günümüzde video yardımcı olarak göğüs cerrahisi kliniklerinde de, özellikle subsegmental bronşlardaki patolojilerin görüntülenmesi ve periferik yerleşimli yabancı cisimlerin çıkarılmasında kullanılmaktadır. Santral lezyonlar endoskopik olarak görülebilirken periferik lezyonlar

tespit edilemeyebilir. Bu nedenle lezyon lokalizasyonu yöntemin değerini etkilemektedir(Rivera 2007).

Segmental ve subsegmental alana kadar incelemeye izin veren bu yöntem ile direkt lezyonu görerek örnekleme yapılabilmektedir. Santral lezyonlarda duyarlılığı %88 iken periferik lezyonlarda %78 civarındadır. Bu işlem esnasında endobronşial forseps biopsi, fırçalama, bronşial lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri ile materyal elde edilebilir. Santral yerleşen lezyonlarda direkt kitle, submukozal yayılım ve dıştan bası bulguları izlenebilir. Bu lezyonlarda duyarlılık biopsi ile en yüksek %74 iken periferik lezyonlarda %57'ye düşmektedir. Peribronşial yerleşen lezyonlarda TBİA kullanımı daha etkindir.

Periferik yerleşen lezyonun boyutu 2 cm'den büyükse, BT'de lezyon içine uzanan bronş görünümü varsa ve alınan biopsi sayısı fazla ise tanı şansı artar. Özellikle periferik lezyonların daha iyi görüntülendiği, mediastinoskopi ya da transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) gerekliliğini azaltan bronkoskopi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar endobronşial ultrason (EBUS), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, tomografi floroskopi, ultra ince bronkoskopidir(Metintaş 2012). Bunlar içinde EBUS'un kullanımı giderek artmaktadır. 2cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığı %71 iken TBİA'nın duyarlılığı %23 gibi düşük bir değerdir. 3 cm'den büyük lezyonlarda bu oran EBUS için %83, TBİA için %77 bulunmuştur(Paone 2005).

Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA)

Wang iğne aspirasyonu olarak da bilinen bu yöntem primer olarak akciğer kanserinde mediastinal evrelemede kullanılır. Minimal invaziv, güvenli ve kısmen pahalı olmayan bir yöntemdir. Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu ile mediasten değerlendirilmesinde genellikle 4 ve 7 numaralı lenf nodlarına ulaşılabilir. Duyarlılığı %36-71, özgüllüğü %92-100 oranında bildirilmiştir(Farquhar 2006). BT eşliğinde yapılması duyarlılığını artırır. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde de uygulanabilir. İşlem sonrası %2,5 oranında hemoraji ve pnömotoraks komplikasyonu gelişme riski bulunmaktadır(Patelli 2002). Hemoraji biyopsi sırasında gelişen ana komplikasyon olup genellikle orta derecelidir. Majör hemoraji (>50 ml) %2 oranında görülür. TBİA az sayıda pnömotoraks, pnömomediastinum, mediastinal hemoraji ve bakteriyemi görülmesi nedeniyle güvenlidir(Bogot 2000). TBİA ile ilgili çalışmalara dahil edilen olgularda genellikle büyük boyutlarda lenf nodlarının bulunması N2 ve N3 oranını yükseltmektedir. Mediastinal lenf nodları çok büyük değilse TBİA duyarlılığı daha düşük olmaktadır.

Perkütan Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA)

KHDAK'nin mediastinal evrelemede kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemin başlıca gerekçesi malignite şüphesi taşıyan soliter pulmoner nodül, kitle ve infiltrasyon niteliğinin belirlenmesidir. Parankim lezyonları dışında mediasten, plevra ve göğüs duvarından kaynaklanan kitlelerin tanısını da bu yolla koymak mümkündür. Ayrıca primer tümörü bulunan olgularda evreleme amacıyla hiler ve mediastinal lenf nodlarından biyopsi de yapılabilmektedir. TTİA floroskopi, BT ve US rehberliğinde gerçekleştirilir. Floroskopi ile yapılan biyopsilerin avantajları: işlemin kısa sürmesi, daha az masraflı olması ve iğne toraks içinde ilerlerken eş zamanlı olarak görüntülenebilmesidir. Bu yöntem genellikle hem ön-arka, hem de lateral projeksiyonlarda floroskopi ile görüntülenebilen lezyonlarda tercih edilmektedir. Tek projeksiyonda görülebilen lezyonlarda BT'nin tercih edilmesi daha uygundur. Apikal, hiler ve mediastinal yerleşimli, ana damarlara yakın komşulukta veya çok küçük boyuttaki lezyonlarda klavuz görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmaktadır. US rehberliğinde biyopsilere, göğüs duvarı ile kitle arasında havalı akciğer parankimi olmayan periferik yerleşimli lezyonlarda başvurulur. 4, 6 ve 7 numaralı lenf nodlarına uygulanarak yapılan bir çalışmada duyarlılığı %88, özgüllüğü %100 olarak belirtilmiştir(Patelli 2002). Başlıca komplikasyonları pnömotoraks ve minör kanamalardır. Bunların dışında nadir olarak infeksiyon, şiddetli kanamalar, hemotoraks, hemoperikardiyum, hava embolisi, malign hücrelerin iğne yolu boyunca ekimi gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir. Pnömotoraks oranı değişik serilerde %5-61 arasında değişmekte olup en sık rastlanılan komplikasyondur(Shaham 1991, 2000).

Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu (EUS-İİA)

EUS-İİA, endoskopik ultrasonografi probu ile özofagustan girilerek mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi temeline dayanır. İnfeksiyon ve kanama riski olmadan güvenle yapılan bir yöntemdir. Bu teknik özellikle inferior pulmoner ligament, subkarinal ve aortopulmoner penceredeki lenf nodlarının örneklenmesinde kullanılmaktadır. Trakeanın anterolateralindeki lenf nodları (2R, 2L, 4R, 4L) bu yöntemle güvenli olarak örneklenmektedir (bu lenf nodları akciğer kanserinde sık olarak tutulmaktadır). Son dönemde yayınlanan bir derlemede BT, PET ve EUS-İİA karşılaştırılmıştır. Bu derlemede BT için sensitivite %57, spesifite % 82; PET için sensitivite %84, spesifite %89 ve EUS-İİS için sensitivite %78, spesifite %71 olarak rapor edilmiştir(Fritscher-Ravens 2003). Bu yöntem daha çok radyolojik olarak mediastindeki N2 ve N3 tutulumunu düşündüren durumlarda kullanılmaktadır. Ancak yöntemin dezavantajı bir endoskopistin ve gerekli ekipmanın hazır bulunabilmesidir ki bu da ancak birkaç merkezde uygulanmaktadır.

Mediastinoskopi

KHDAK mediastinal lenf nodlarının evrelemesinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Ameliyathane şartlarında ve genellikle genel anestezi altında yapılır. Yöntem suprasternal çentiğin hemen üzerinde bir insizyon yapılması ve buradan trakea'ya paralel şekilde bir mediastinoskop yerleştirilmesi ve mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınmasına dayanır. Başarılı bir girişim için mediastendeki önemli anatomik yapılar hakkında iyi bir bilgiye sahip olunmalıdır. İnominat arter, azigos ven, sağ ana pulmoner arter, süperior vena kava ve sol rekürrent laringeal sinir paratrakeal lokalizasyonda seyreder. Yöntemin morbidite ve mortalite oranları oldukça düşüktür. Bu yöntemle ulaşılabilen lenf nodları sağ ve sol üst ve alt paratrakeal (2R, 2L, 4R, 4L), pretrakeal ve subkarinal (7) lenf nodlarıdır(Popp 1991, Vansteenkiste 1997). Standart servikal yaklaşımla subaortik (5), paraaortik (6), paraözofageal (8) ve pulmoner ligament (9) lenf nodlarına ulaşamaz (Goldsmith 2004). Mediastinoskopinin mediastinal lenf nodu tutlumundaki duyarlılığı %74-92, özgüllüğü %100 ve yanlış negatif oranı %10 olarak bildirilmektedir(Vansteenkiste 1997, Goldsmith 2000). Servikal mediastinoskopide sol rekürren larengal sinir hasarlanması, hemoraji, pnömotoraks, pnömoni, azigos ven zedelenmesi, özofagus perforasyonu ve mediastinit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon oranı yaklaşık %2,5 olarak belirtilmektedir(Patelli 2002). Özellikle sol üst lob tümörlerinde subaortik (5) ve paraaortik (6) nodal tutulumun değerlendirilmesinde anterior mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi veya VATS yapılması gereklidir(Goldsmith 2004).

Video yardımcı torasik cerrahi (VATS)

Göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak izlenebilir ve değerlendirilebilir. Aynı zamanda pulmoner metastazlar, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonu ve aynı taraf lenf nodu değerlendirilebilir. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak tanır. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilebilir ve preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu malign plevral efüzyondan şüphelenilen durumlarda da VATS kullanılabilir(Yim 2005). VATS uygulanan hastalarda hemotoraks, hava embolisi, akciğer veya vasküler yapılarda laserasyonlar gibi komplikasyonlar olabilir. Komplikasyon oranı %14'tür ve %1-3 olguda acil torakotomi gereksinimi olabilmektedir. Mortalitesi yaklaşık %4,5 olarak belirtilmektedir(Patelli 2002).

Torakotomi ve Açık Akciğer Biyopsisi

Torakotomi, soliter pulmoner nodülün tanı ve evrelemesinde diğer tanısal yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulan bir yöntemdir. Genel anestezi altında ve çift lümen entübasyonla yapılır. U ya da V şeklinde zımba aletiyle elektrokoter ya da lazer kullanılır(Bogot 2000). Eğer frozen biyopsi akciğer kanseri ile uyumlu ise, aynı seansda evrelemeyi takiben kürativ cerrahi yapılmaya çalışılır. Erken evre akciğer kanserinde (Evre 1 ve 2), düşük pulmoner kapasite nedeniyle lobektomiye tolere edemeyeceklerde ve daha önce akciğer rezeksiyonu geçirenlerde küratif eksizyonel rezeksiyon yapılabilir.

Erken postoperatif dönemde insizyon yerinde ağrı nedeniyle akciğer kapasitesi azalmakla birlikte bir ya da iki haftada geri döner. Diğer komplikasyonlar arasında hava kaçağı, alveoloplevral ve bronkoplevral fistül, ampiyem, kalıcı plevral hava, diyafragma paralizisi ve atelektazi görülmekte olup bu komplikasyonlar nadirdir(Bogot 2000).

Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi Tc-99m ile işaretli difosfanatlar kullanılarak yapılan bir sintigrafik görüntüleme yöntemidir. Kemik sintigrafisi kemikte oluşan kanlanma artışını ve osteoblastik değişiklikleri, radyolojik yöntemler ise kemik mineral değişiklikleri sonucu oluşan anatomik değişiklikleri göstermektedir. Bu nedenle kemik sintigrafisi radyolojik değişikliklerden çok önce lezyonların gösterilmesini sağlamaktadır. Duyarlılığın yüksek olmasının yanısıra, tek doz radyoaktif madde verilerek bir oturumda ek radyasyon riski olmaksızın tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi klinik açıdan büyük avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür ve genellikle direkt grafi, BT ya da MR gibi diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile korele edilmesi sonrasında tanıya ulaşılabilmektedir.

Kemik sintigrafisinin başlıca endikasyonları: Kemik metastazlarının saptanması, primer kemik tümörlerinde evreleme ve takip, stres fraktürlerinin değerlendirilmesi, avasküler nekroz tanısı, refleks sempatik distrofi, ortopedik protezlerde gevşeme ya da enfeksiyonun araştırılması, paget hastalığının tanısında kullanılmaktadır.

Kemik sintigrafisi çekimi için Tc-99m MDP (methylene diphosphanate), Tc-99m HMDP (hydroxymethylene diphosphanate), Tc-99m HEDP (hydroxyethylene diphosphanate) en sık kullanılan radyofarmasötiklerdir. Radyofarmasötik içinde bulunan difosfanatlar yapısal olarak inorganik pirofosfatlara benzerler. Bu radyofarmasötikler kemorezorsiyon yoluyla kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından tutulurlar. Hastaya radyofarmasötik enjekte edildikten sonra difosfanatlar hızla kandan temizlenerek kemikte birikmeye başlar.

Hastaya bol su ya da sıvı içirilmesi suretiyle de yumuşak doku tutulumları vucuttan uzaklaştırılır. Böylece kemiklerde toplanan radyofarmasötik kemiklerin sintigrafik olarak görüntülenmesine olanak sağlar. İntravenöz olarak verilen difosfonatlar kemikte kan akımı ve kapiller permeabilite değişikliklerine, kemik yüzeyinin artışına ve yeni kemik oluşumuna bağlı olarak tutulur.

Akciğer kanserlerinde kemik sintigrafisinin pozitif olması kötü prognozu gösterir. Kemik sintigrafisinin akciğer kanserlerindeki en büyük etkisi hastanın gereksiz yere operasyona gitmesini önlemesidir. Akciğer kanseri tanısı konan hastalarda operasyon sonrası kemik sintigrafisinin daha kolay yorumlanması için bazal kemik sintigrafisi çekilmesi gerekir. Akciğer kanserlerinde, akciğerlerdeki arteriovenöz şantlara bağlı olarak kemik metastazları genelde ellerde, ayaklarda ve parmaklarda olmak üzere periferik dağılım gösterir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde kemik metastazlarının gösterilmesinde kemik sintigrafisi ve F-18 FDG aynı duyarlılığa sahip olmalarına rağmen FDG'nin doğruluğu kemik sintigrafisinden daha yüksektir(Önsel 2009).

2.4. Pozitron Emisyon Tomoğrafisi

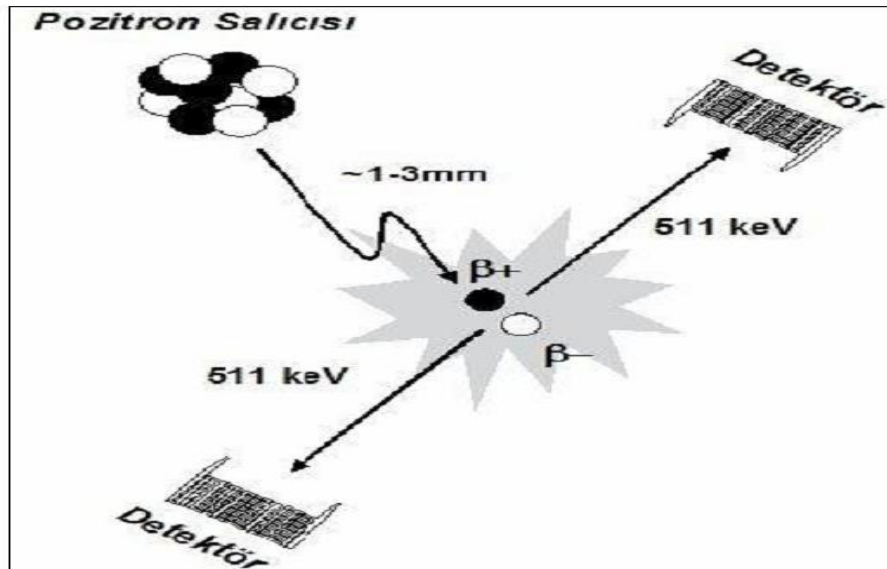
Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) pozitron yayan ve vücudun yapı taşları olan elementlerle çeşitli biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi sonucu elde edilen radyofarmasötikleri kullanarak hücre canlılığını ve metabolizmasını değerlendirme olanağı sunan görüntüleme yöntemidir. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar. PET anatomik görüntüleme yöntemlerinin alternatifi olmayıp genellikle onları tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir. PET ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazlarının birleşmesi ile oluşan PET/BT hibrid bir görüntüleme yöntemidir. BT vücuttaki dokuların anatomik detayını verir. PET ise enjekte edilen radyofarmasötik ile vücuttaki normal veya patolojik dokuların glikoz kullanımını hakkında bilgi vermektedir. Her iki cihazın birleşmesi ile elde edilen veriler, iki cihazın toplamı değil çarpımı kadar fazla bilgi sağlar(Brady 2008).

PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel yapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller saldıkları uygun enerjili ışınlar sayesinde vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde

görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır(Özgüven 2004).

2.4.1. Pozitron Emisyon Tomografisi Fiziği

PET görüntülemesinde pozitron ışınları yayan radyonüklid ajanlar kullanılmaktadır. Pozitron yayıcı radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü (2-110 dk) elementlerdir. Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (F-18 için yaklaşık 2mm) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt (keV) enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Anihilasyon) adı verilir(Özgüven 2004). Anihilasyon fotonlarının birbiri ile 180 derece açı yaparak yayıldığı sanal hat "line of response (LOR, eşcevap eğrisi)" olarak adlandırılır. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları PET tarama sistemlerindeki detektör halkalar içerisinde yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması Şekil 3.'de gösterilmiştir(Demir 2008).



Şekil 3. Foton Çiftlerinin PET Sistemlerindeki Dedektör Halkalarca Algılanması

2.4.2. PET Radyofarmasötikleri ve FDG

PET görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1,3 dakika ile 110 dakika arasında değişmektedir. “Fiziksel yarı ömür” ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET çalışmalarında % 90 oranında Flor-18 (18F) işaretili bileşikler kullanılmaktadır. Flor-18’in fiziksel yarı ömrünün 110 dakika olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. PET görüntülemeye en sık kullanılan radyonüklidler Tablo 3.3’de özetlenmiştir(Özgüven 2004).

Tablo 3.3 En Sık Kullanılan Pozitron Salıcı Radyonüklidler

Radyonüklid	Fiziksel Yarı Ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2,07	Siklotron
Azot-13	9,96	Siklotron
Karbon-11	20,04	Siklotron
Galyum-68	68,30	Jeneratör
Flor-18	109,70	Siklotron
Rubidyum-82	1,25	Siklotron

Günümüzde en çok kullanılan PET görüntüleme ajanları ve kullanım alanları Tablo 3.4’de özetlenmiştir(Özgüven 2004).

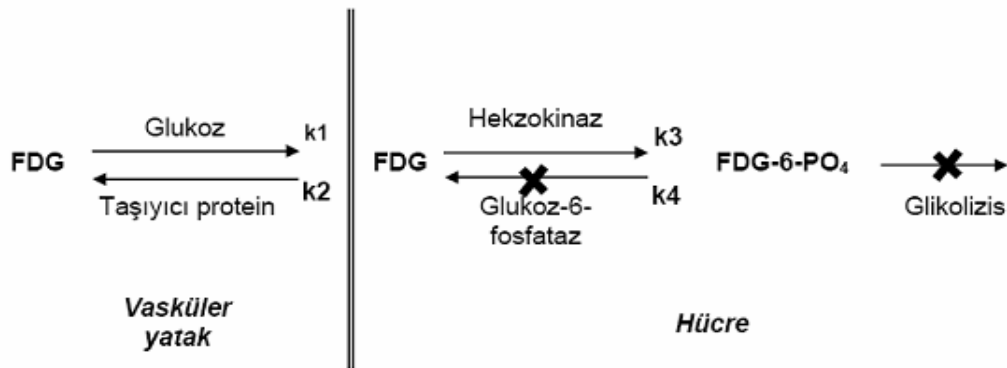
Tablo 3.4 PET Görüntüleme Ajanları ve Kullanım Alanları

Görüntüleme Ajanı	Kullanım Alanı
F-18 florodeoksiglukoz	Bölgesel glukoz metabolizması
F-18 sodyum florid	Kemik tümörleri
C-11 metionin	Amino asit uptake/Protein sentezi
C-11 deoksiglukoz	Bölgesel beyin metabolizması
O-15 oksijen	Oksijen ekstraksiyon fraksiyonu
C-11 karbon monoksit	Beyin kan hacmi
O-15 karbon monoksit	Beyin kan hacmi
O-15 su	Beyin kan akımı
O-15 karbon dioksit	Beyin kan akımı
C-11 bütanol	Beyin kan akımı
C-11 N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
F-18 N-metil spiperon	Dopamin D2, Serotonin S2 reseptörleri
C-11 raclopride	Dopamin D2 reseptörleri
F-18 spiperon	Dopamin D2 reseptörleri
Br-76 bromospiperon	Dopamin D2 reseptörleri
C-11 karfentanil	Opiat mü reseptörleri
C-11 flumazenil	Benzodiazepin (GABA) reseptörleri

FDG Tutulumunda Genel Prensipler

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir(Özgüven 2004). Birçok kanser türü yüksek glukoz metabolizmasına sahiptir. Bu yüzden genel olarak malign hücreler glukozu yüksek miktarda kullanır(Jadvar 2005). Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pekçok dokunun enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizis'tir. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya (karaciğer ve bazı hepatosellüler kanserler hariç) bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur(Özgüven 2004, Jadvar 2005).

FDG metabolizması, glukoz metabolizmasının ilk basamaklarıyla benzerdir. Glukoz ve FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır(Jadvar 2005). Hücre içerisine giren FDG, hekzokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde akümüle olur(Özgüven 2004). Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde kullanılamaz, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılamaz. Bunun yerine hücre içinde birikir(Jadvar 2005). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'in hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar(Özgüven 2004).



Şekil 4. FDG Uptake'inin Değişik Basamakları için Kompartman Modeli

FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemede, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir. FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral abse gibi pekçok enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda benign patolojilerin aksine geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır(Özgüven 2004).

Onkolojik amaçlı F18-FDG PET/BT endikasyonları Tablo 3.5'de belirtilmiştir(Şanlı 2012).

Tablo 3.5 Onkolojik F18-FDG PET/BT Endikasyonları

Tanı; ilgilenilen lezyonun benign-malign ayırımı
Kanserin ilk bulgusu olarak primeri bilinmeyen tümör metastazı fark edildiğinde ya da paraneoplastik sendromlu hastaların değerlendirilmesi
Bilinen malignitelerin evrelendirilmesi
Bilinen malignitelerin tedavi monitorizasyonu (takip ve yönlendirmede)
Tedavi cevabı değerlendirmede; tedavi sonrası fizik muayenede ya da diğer görüntüleme çalışmalarında saptanan anormal bulguların tümöral yapıdan fibroz/nekroz ayırımının yapılması
FDG pozitif ve potansiyel olarak tedavi edilebilir relapsı olan hastalarda yeniden evreleme
Tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda tümör rekürrensini saptanması
Biyopsi; en fazla bilgi verecek lokalizasyonun belirlenmesi
Radyasyon tedavi planlamada rehberlik amaçlı

Florodeoksiglukozun Fizyolojik Dağılımı

Florodeoksiglukoz'un vücuttaki biyodağılımı glukoza oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken FDG'nin biyodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler(Carretta 2000). Normalde glikozu absorbe eden böbrekler FDG'yi normal glikoz gibi algılamaz ve büyük oranda glomerüler filtrasyon ile vücuttan atılır. FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda glomerüler filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içinde, %50'si 135 dakikada idrar ile atılır(Gallagher 1977).

Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, emziren bayanlarda meme dokusu, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek üreme organları ve menstruasyon sırasında uterus FDG tutulumunun doğal olarak artmış bölgeleridir. Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, ergenlik döneminden sonra bezin küçülmesi

ile birlikte gerilemektedir(Gallagher 1977). Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntülemeye sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir(Ziessman 2006). Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir(Özgüven 2004, İlbas 2006). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir. Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve örnekte FDG tutulumu izlenebilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda da değişik düzeyde FDG tutulumu gözlemlenmektedir(Ziessman 2006).

Yanlış pozitif yorumlamanın diğer bir olası nedenide kahverengi yağ dokusudur. Kahverengi yağ dokusu çocuklar ve genç erişkinlerde yoğundur ve servikal, aksiller, paravertebral, mediastinal ve abdominal bölgelerde yer almaktadır(Rosenbaum 2006). Adrenerjik sistem etkisinde olması nedeniyle kahverengi yağ dokusundaki FDG tutulumunun beta blokerler ile azaltılabileceği bildirilmiştir(Cohade 2003).Termogenez ihtiyacının azalması nedeniyle kahverengi yağ dokusu birikimleri yaşın ilerlemesi ile birlikte azalır ve kahverengi yağ dokusu yetişkinlerde azdır. Ancak kış mevsiminde ve zayıf hastalarda daha sık görülebilir. Kahverengi yağ dokusundaki FDG tutulumu tipik olarak bilateral ve simetrik olup nadiren malignite ile karışabilir, ancak FDG tutulumu mediasten ve abdomende asimetric veya fokal olup maligniteyi taklit edebilir. Hastanın solunumu, intravenöz ve peroral kontrast ajanların kullanımı hastada kateter veya diğer metal cisimlerin varlığı gibi uygulama sırasındaki bazı durumlar, BT ile atenüasyonun düzeltilmesinde artefakt oluşturabilmektedir. Çünkü BT'nin düşük-dozlu enerjilerini yüksek-dozlu PET enerjilerine ayarlayan ölçüm algoritmaları normal yumuşak doku dansitelerine göre geliştirilmiştir(Wever 2009).

Normal FDG PET görüntüsünde; oksidatif koşullarda kalp enerjisini serbest yağ asitlerinden sağladığından düşük düzeyde FDG tutulumu normaldir. Ancak iskemik koşullarda glukoz kullanılabilmektedir. İnsülin verilmesi veya yemek sonrası insülin salınımı etkisi ile insülin duyarlı Glut 4 aracılığıyla miyokart ve iskelet kasında artmış aktivite izlenir. En az 4 saat açlık ve 200 mg/dl'den düşük kan glukoz düzeyi ideal

görüntüleme için uygun olacaktır(Özülker 2010). Miyokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla deteksiyonu için ise 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk. sonra PET görüntülemesi yapılır(Özgüven 2004).

Kas tutulumu azaltmak için hasta çekim günü egzersizden kaçınılmalıdır. Enjeksiyon öncesi larinks kas tutulumunu önlemek için konuşmaması konusunda uyarılmalıdır. Koldan intravenöz (IV) enjeksiyonun damar dışı olması nedeniyle bu alanın drenajını sağlayan aksiller lenf nodunda aktivite görülebilir. Midede diffüz veya segmental uptake görülebilir. Kolonda segmental kolon uptake'i genellikle enflamasyon ile ilişkili olabilir. Diyabetik hastalarda oral antidiyabetiklerden metformin kullanımına bağlı barsaklarda en belirgin olarak da kolonda diffüz uptake artışı görülebilir. Bu durumu engellemek için mümkünse çalışmadan 3 gün önce kesilmesi önerilir(Özülker 2010).

Standart Uptake Değeri

Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik tutulumlar dışında geri plan (background) aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. PET'in en önemli özelliklerinden birisi de tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Vizüel değerlendirmede geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede ise "Maksimum Standart Uptake Value (SUVmax)" adı verilen bir parametre kullanılır. Bu değeri plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmesinin tipi gibi faktörler etkiler. SUV değeri seçilmiş bir ilgi alanı (ROI) içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir(Brown 1999, Soret 2007). Standart uptake değeri hesaplamasında değişik yöntemler vardır. "SUVmean" lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki piksellerdeki SUV'ların hesaplanan ortalama değeridir. SUVmax lezyonda en yüksek piksel değeridir. SUV görüntüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir(Soret 2007).

$$SUV = \frac{\text{Ölçülen doku konsantrasyonu}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

Şekil 5. Standart Uptake Değerinin Hesaplanması

Bu hesaplamada ilgi alanındaki en yüksek değer alınarak (SUVmax) ya da ilgi alanının ortalaması (SUVmean) kullanılabilir. Vücut ağırlığı yerine yağsız vücut ağırlığı ya da vücut yüzey alanı koymak özellikle obez hastalarda daha doğru hesaplama yapılmasını sağlayacaktır.

SUV Ölçümünü Etkileyen Faktörler

Hasta Ağırlığı

Obez hastanın normal dokudaki SUV değeri zayıf hastaya göre daha yüksektir. Çünkü yağ dokuda görece daha az glukoz metabolizması olur.

Görüntüleme Zamanı

FDG tutulumu pek çok lezyonda FDG uygulamasını takiben ilk iki saatte hızlı, daha sonra yavaş artar(Keyes 1995).

Erken görüntülemelerde düşük SUV değerleri ölçülmektedir. Bunun aksine gecikmiş taramalarda yüksek SUV değerleri ölçülür. Erken görüntülemeler lezyonlardaki SUV plato değerlerine henüz ulaşmadığından önemli ölçüm hatalarına neden olabilir. Tedavi girişimlerinden sonra SUV plato değerine daha erken ulaşır.

Plazma glukoz düzeyi

İşaretlenmemiş glukoz FDG tutulumu ile rekabet durumunda olduğundan, plazma glukozu ne kadar yüksek olursa SUV değeri de o kadar düşük olur. Bu nedenle yüksek glukoz düzeylerinde SUV olduğundan daha düşük hesaplanır. Bu durumda ideal olarak bu değeri yükselten bir düzeltme yapılmalıdır.

Plazma glukoz düzeyine göre SUV değeri düzelmesi kullanılabilir(örneğin SUV değeri X glukoz konsantrasyonu/100mg/dl). Bu öncelikle aynı hastanın ardışık takiplerinde faydalıdır ancak çalışmalar arasında normal dokulardaki SUV değeri değişkenliği artacaktır.

Kısmi hacim etkisi

Kısmi hacim etkilerinden ötürü küçük lezyonlarda işlem hatası sonrası düşük SUV değerleri saptanabilir.

Zemin Aktivitesi

Bir başka kısmi hacim etkisi de zemin aktivitenin ilgi alanı içine sızmasıdır. Bir karaciğer tümörüyle eşit metabolik aktiviteye sahip olan bir akciğer tümörünün SUV değeri, daha az zemin aktivitenin ilgi alanı içine sızmasından dolayı daha düşük olabilir.

Dozun damar dışına kaçması

SUV değerleri olduğundan düşük hesaplanır. Bu durumda zemin aktiviteye oranını kullanmak daha doğru olacaktır.

Rekonstrüksiyon parametresi

Filtrelenmiş geri projeksiyon ve iteratif rekonstrüksiyon ile elde edilen SUV değerleri farklı olacaktır.

BT tabanlı atenüasyon düzeltmesi

BT tabanlı atenüasyon düzeltme ile dış kaynak ile elde edilen SUV değerlerinden farklı olabileceği bildirilmiştir(Eugene 2011).

2.4.3 Akciğer Kanserlerinin Değerlendirilmesinde PET/BT

Akciğer Tümörlerinin Florodeoksiglikoz Afinitesi

Skvamöz ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde FDG tutulumu daha fazladır. Adenokarsinomlar ve özellikle de iyi diferansiye olanlarda FDG tutulumu daha azdır. Bronkoalveolar kanserler ve bronşial karsinoidler düşük FDG tutulumu gösteren tümörler olup FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır(Kodallı 2001, Sönmez 2005).

Akciğer kanserlerinde PET görüntüleme yanlış negatif bulgu veren durumlar Tablo 3.6 'da gösterilmiştir(Erasmus 1998,Marom 2002).

Tablo 3.6 Akciğer Kanserlerinde PET Görüntüleme Yanlış Negatif Durumlar

İyi Diferansiye Adenokarsinomlar
Bronkoalveolar Hücreli karsinom
Karsinoid Tümör
1 cm'den Küçük Lezyonlarda

Bununla birlikte akciğer kanserlerinde PET görüntülemeye yanlış pozitif bulgu veren durumlar da olabilir(Tablo 3.7)(Devaraj 2007, Wynants 2007).

Tablo 3.7 Akciğer Kanserlerinde PET Görüntülemeye Yanlış Pozitif Durumlar

Fizyolojik Nedenler	<ul style="list-style-type: none"> • Beyin (gri korteks), kalp, böbrek, dalak, karaciğer, GİS, tiroid, timus • Kas aktivitesi • Tek taraflı vokal kord aktivitesi (diğer taraf kord paralizisi) • Aortik duvar (aterosklerotik plak) • Kahverengi yağ dokusu
İnfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni (bakteriyel, fungal, viral infeksiyonlar ve tüberküloz) • Ampiyem • Pnömoni (post obstrüktif)
İnflamatuvar Durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • Granüloamatöz hastalıklar (sarkoidoz, Wegener granüloamatozisi, amiloidoz) • Kronik nonspesifik lenfadenit • Artrit (romatoid artrit, romatoid nodül) • Mesleki hastalıklar (antrakosilikozis) • Reflü özofajit • Pulmoner fibrozis • Nonspesifik (bronşektazi, organize pnömoni)
İyatrojenik Nedenler	<ul style="list-style-type: none"> • Radyasyon (özofajit, pnömoni) • Kemoterapi sonrası gelişen kemik iliği hiperplazisi • Girişimsel işlemler (akciğer ve lenf nodu biyopsisi yapılması, göğüs tüpü takılması, torasentez yapılması)
İnfarktlar	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner emboli
Benign Kitle Lezyonları	<ul style="list-style-type: none"> • Tükürük bezi adenomu, Whartin tümörü • Tiroid ve adrenal bez adenomu, hamartom • Kolorektal displastik polip

Son yapılan bir çalışma pulmoner metastaz tespit etme duyarlılığının 8-10 mm'lik nodüllerde %78'e, 5-7 mm'lik nodüllerde de %40'a yakın olduğunu göstermiştir(Reinhardt 2006). Akciğer kanserlerinde PET'in adrenal metastazları algılamadaki doğruluğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen yanlış negatiflikler de bildirilmiştir. Kumar ve ark. akciğer kanseri hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, PET'in adrenal metastaz saptama

hassasiyetini %93, özgüllüğünü %90 olarak bulmuşlardır. Fakat yine aynı çalışmada 5 vaka yanlış negatif olarak değerlendirilmiş; bu durumun hastadaki küçük boyutlardaki adrenal lezyonlardan veya nekrotik metastazlardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür(Kumar 1995).

Akciğer Kanserlerinin Tanı ve Evrelemesinde PET/BT

Direkt akciğer grafisi ve BT'de malignite açısından belirsiz olan nodüllerin patolojik yapısını tahmin etmede PET/BT %91-97 arasında hassasiyet ve %78-88 arasında özgüllüğe sahiptir(Coleman 2001, Pitman 2002). Genelde SUVmax değeri 2,5'tan büyükse malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir; fakat bu limit değeri kesinlik taşımaz. PET/BT'den elde edilen SUVmax değeri 2,5'tan az olsa bile malign gelme ihtimalinin %24 olduğu gösterilmiştir(Cerfolio 2004).

FDG PET/BT pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılan oldukça duyarlı bir yöntemdir. 40 yayının incelenmesi ile yapılan bir meta analizde FDG PET'in 1 cm'nin üzerindeki 1474 lezyonda %96,8 duyarlılık %77,8 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. 18F-FDG PET ile doku histolojisinin karşılaştırıldığı bu çalışmada PET'in oldukça duyarlı, orta derecede özgül olduğu sonucuna varılmış ve negatif öngörü değeri %97,6 olarak rapor edilmiştir(Gould 2001). Bu çalışmanın sonucuna göre 1 cm'nin üzerinde akciğerde nodül saptanan ve FDG tutulumu izlenmeyen nodüllerden %3'ünden daha azının kanser ihtimali olduğu ortaya çıkmaktadır. Sonuçta sıfır olmayan bu oran için bu olgularda belirli aralıklarla takip gerekmektedir.

PET/BT'nin akciğer kanserinde soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesinde, kemik iliği metastazında, adrenal metastazda ve yeniden evrelemedeki hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 3.8'de gösterilmiştir(Kostakoglu 2003).

Tablo 3.8 Akciğer Kanserinde PET / BT'nin Duyarlılık ve Özgüllük Oranları

	Duyarlılık	Özgüllük
Soliter pulmoner nodül	%97	%78
Kemik iliği metastazı	%92	%99
Adrenal metastaz	%100	%80
Yeniden evreleme (KHDAK)	%97-100	%62-100

Akciğer kanserlerinde tedavi öncesi evreleme klasik olarak BT ile TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. Ayrıca PET/BT evrelemede önemli olan, akciğerde saptanabilen satellit veya metastatik nodüllerde malign tutulumu belirlemede ve malign plevral efüzyonu saptamada oldukça faydalıdır(Gupta 2002).

Primer Tümör Evreleme

BT ve MRG gibi mükemmel morfolojik detay verebilen görüntüleme yöntemleri T evrelemede vazgeçilemeyecek araçlardır. Tek başına PET, anatomik detayları iyi gösteremediğinden T evrelemede primer yöntem olamaz. Ancak yine de PET, BT'de farkedilmesi zor olan santral tümörler ve atelektazik zeminlere gizlenmiş olan tümöral odakları ortaya koyarak T evrelemede rol oynayabilir. Ayrıca aynı anda morfolojik ve biyolojik verileri ortaya koyan entegre PET/BT sistemleri ile T evrelemede daha yüksek doğruluk değerleri elde edilmektedir(Lardinois 2003).

Mediastinal Evreleme

PET/BT mediastinal evrelemede BT ve MR'dan daha üstündür. Bazı lenf bezleri benign bir olaydan dolayı büyümüş olabilir ya da boyutu küçük olduğu halde lenf bezlerinde tümör infiltrasyonu olabilir. BT'de küçük olduğu için negatif kabul edilen bazı invaze lenf nodlarının FDG'yi tuttuğu, ayrıca büyük olduğu için pozitif kabul edilen bazı reaktif lenf nodlarının PET ile negatif olduğu gösterilmiştir. PET'in nodal evrelemede BT'den daha etkin olduğunu bildiren birçok çalışma yapılmıştır. 14 çalışma ve 2226 hastayı içeren bir meta analizde PET'in duyarlılığı %91, özgüllüğü %77 bulunurken, BT'nin duyarlılığı %79, özgüllüğü %60 bulunmuştur(Dwamena 1999). PET'in yanlış pozitiflikleri (enfeksiyon ve inflamasyonlar) nedeniyle PET pozitif olgular mutlaka mediastinoskopi veya diğer işlemlerle histolojik olarak ispatlanmalıdır. PET'in negatif prediktif değeri daha yüksek olduğu için, PET normal olduğunda invaziv evrelemeye gerek yoktur(Detterbeck 2003, Şengül 2006).

Genel olarak BT negatif olsa bile PET'i pozitif olan hastalara invaziv evreleme yapılır. PET/BT'de mediastinal lenf bezinde tutulum olmayan periferik tümörlü evre 1 hastalara invaziv evrelemenin gerekli olmadığı kabul görmüştür(Detterbeck 2004, Farrell 2000). Ancak santral tümör varlığı, PET/BT'de N1 hastalık, primer tümörde düşük FDG tutulumu ve BT'de 16 mm'den büyük LN varlığında invaziv evreleme önerilmektedir(Leyn 2007).

PET/BT'de mediastinal lenfatik istasyonlarda tespit edilen lenf nodu pozitifliklerinin invaziv evreleme ile doğrulanması gerekmektedir. Yine de tüm istasyonları ortaya koyan PET/BT invaziv evrelemeye rehberlik etme açısından önem taşımaktadır. Ayrıca PET/BT

konvansiyonel yaklaşımda gözden kaçabilen, ancak N evrelemeyi etkileyen supraklaviküler LN metastazlarını da başarıyla ortaya koyar. Diğer yandan PET/BT santral yerleşimli tümörlerde kitlenin çok yakınındaki LN'nu ayırt edemediği veya mikroskopik metastatik LN'larını gözden kaçırdığı için N evrelemede %5-13 oranında yalancı negatiflik değerleri rapor edilmektedir. Bu nedenle PET/BT'nin duyarlılık ve negatif prediktif değer (NPD) değerleri bazı serilerde invaziv evrelemeyi ekarte edecek düzeyde yetkin bulunmamıştır(Silvestri 2003, Fischer 2001). Son dönemde yapılan bir meta analizde BT'de mediastende 16 mm'den büyük lenf nodu olan, ancak PET'i negatif olan hastalarda test sonrası N2 bulunma olasılığı %21 bulunmuştur(De Langen 2006) .

Uzak Metastaz Evreleme

M evrelemede, tek seferde tüm vücudu görüntüleyebilen ve yüksek lezyon kontrastı veren PET/BT, beyin hariç akciğer kanserlerinin toraks dışı metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir ve tümörün evresine bağlı olarak konvansiyonel yöntemlere PET veya PET/BT eklendiği zaman %5-40 oranında uzak metastaz tespit edildiği bildirilmiştir(Hickeson 2002, Lowe 2003, Mac Manus 2003). PET/BT'nin uzak metastaz saptamadaki başarısını değerlendiren bir meta analizde FDG PET'in duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur(Mayor 2005). Yine başka bir çalışmada PET'in uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %97'dir(Reske 2001). PET/BT uzak metastazları göstermede MR veya BT'den daha üstündür. Bir araştırmada PET ile Evre 1 tümörde %8, Evre 2 tümörde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir. Evre 3 tümörde %24 oranında uzak metastaz tespit edilmiştir(MacManus 2001). Bu şekilde uzak metastaz saptanıp evrelemesi değiştirilmiş ve tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı %40'tır(Gambhir 2001). Prospektif randomize bir çalışmada rezektabl olduğu düşünülen 188 hastada gereksiz torakotomi oranları karşılaştırılmış ve sadece konvansiyonel evreleme yapıldığında gereksiz torakotomi oranı %41 bulunurken, evrelemeye PET eklendiğinde bu oranın %21'e düştüğü ortaya konmuştur(Van Tinteren 2002).

Karaciğer metastazlarının gösterilmesinde PET en az BT kadar etkin bulunmuştur(Marom 1999). Adrenal ve kemik metastazlarını ortaya koymada PET/BT etkindir. BT'de tespit edilen adrenal kitlelerin malign/benign ayırımını yapmada ve evrelemede PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiştir(Erasmus 1998). Benign lezyonların çoğu karaciğerden düşük düzeyde aktivite tutulumu göstermektedir. Karaciğerden yüksek düzeyde sürrenal aktivite tutulumu metastazları adenomlardan ayırt etmede kullanılabilir. Görsel yorumlama da SUV değeri kadar doğruluk göstermektedir(Blake 2006). BT ve MRG'de belirsiz adrenal lezyonları olsa bile F-18 FDG PET sürrenal lezyonların benign/malign ayırımını gösterebilir. FDG

PET ile adrenal lezyonların benign/malign ayrımı üzerine yapılan iki çalışmada yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü %94-100 ve %80-91 olarak saptanmıştır(Yun 2001, Erasmus 1997). PET'in kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisinden daha özgül ve eşit derecede hassasiyete sahip olduğu belirtilmektedir(Bury 1998). Beyin metastazlarını göstermede PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Beyin metastazları değerlendirmede BT, MRG tercih edilmelidir(Frank 1994, Palm 1999).

2010 yılında Antakya'da gerçekleştirilen dahili ve cerrahi bilimlerden doktorların katıldığı Akciğer Kanseri Konsensusu'nda KHDAK'nin evrelemesinde PET/BT'nin önemi yeniden vurgulanmıştır(Aydiner 2010).

Konsensus sonuçlarına göre KHDAK evrelemesinde PET/BT'nin rolü hakkında bazı öneriler sunulmuştur:

- Küratif tedavi planlanan KHDAK tanısı almış tüm hastalarda evreleme amaçlı PET/BT yapılması önerilir.
- Atelektazi yapmış santral yerleşimli tümörlerde veya plevral kalınlaşma ya da efüzyon bulunması durumunda PET/BT, T evrelemeye katkı sağlayabilir.
- PET/BT'de tespit edilen mediasten pozitiflikleri invaziv evreleme ile doğrulanmalıdır.
- Santral yerleşim, FDG afinitesi düşük primer tümör, peribronşial lenf nodu tutulumu (N1 hastalık) varlığı ve bariz hiperglisemi (> 180 mg/dl) gibi PET'te yanlış negatifliklere yol açan faktörlerin herhangi birinin var olması durumunda PET/BT sonucuna bakılmaksızın invaziv evreleme yapılmalıdır.
- Toraks BT'de veya PET/BT'nin BT komponentinde mediastende 1 cm'den büyük lenf nodu olması durumunda PET N0 olsa bile invaziv evreleme yapılmalıdır.
- PET/BT'de özellikle soliter uzak metastaz bulunması durumunda olası yalancı pozitifliklerden kaçınmak için MRG veya BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri ve/veya biyopsi ile doğrulama yapılmalıdır.
- PET/BT bulguları metastaz için karakteristik ise (multipl metastazlar, eşlik eden tipik BT bulguları vb. gibi) histopatolojik doğrulama yapılmayabilir.

KHDAK'de Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

Akciğer kanseri tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına ya da kombine olarak kullanılır. KHDAK'de en iyi tedavi seçeneği küratif cerrahidir. Ancak bu seçenek sadece evre I, II ve bazı evre III vakalarında uygulanabilir. Hastaların daha çok ileri evrede olması nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde BT ve diğer konvansiyonel yöntemlere göre PET/BT daha yararlı bilgiler sunmaktadır. PET/BT

ile rezidü tümör canlılığı, persistan mediastinal hastalık ve uzak metastazlar tespit edilebilir. PET veya PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirmesi BT veya tekrarlayan mediastinoskopiye oranla daha doğru olabilmekle birlikte bildirilen doğruluk aralığı %50 ile %95 arasında yayılım göstermektedir(Detterbeck 2004, Cerfolio 2006, De Leyn 2006).

KHDAK'li hastaların 1/3'ünde, KT başlangıcı sonrası tümör progresyonu olabilir(Sekine 1999, Erasmus 20007). Bu durumu olduğunca erken fark etmek, tedavinin durdurulması ve alternatif bir tedavi uygulaması açısından önemlidir(Erasmus 20007). Tedavi yanıtını belirlemek için, sıklıkla tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutunun seri imaj ölçümleri, WHO ya da Katı Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri (RECIST) kullanılır(WHO 1979, Therasse 2006). BT gibi morfolojik değişiklikler ile değerlendirme yapılan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sunduğu veriler, patolojik yanıt ve tümör canlılığını yansıtmayabilir. Ayrıca yeni KT rejimlerinin birçoğunda anti tümör etkiler sitostatik ve sitotoksik ajanlardan farklı olarak tümör boyutunda regresyona yol açmazlar. PET, FDG tutulumunun proliferatif aktiviteye ve canlı tümör hücre sayısına bağlı olması ile KT'nin etkinliğini erken ve doğru olarak belirleyebilir(Young 1999, Erasmus 2007).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) PET çalışma grubu, metabolik cevabın raporlanması ve değerlendirmesinde tekrarlanan PET ölçümlerinin kullanımı ve uygulanması hakkında bir rehber geliştirmiştir. EORTC önerileri; hastanın hazırlığı, PET tarama zamanlaması, FDG tutulumu ölçme yöntemleri ve tümör yanıtı tanımlarını içerir(Young 1999). Buna göre tümörün metabolik yanıtı 4 grupta sınıflanmıştır:

- ❖ **Tam metabolik yanıt:** Tümör aktivitesinin mediastinal FDG tutulumu düzeyinde bulunması ya da tümörde FDG tutulumu saptanmaması.
- ❖ **Kısmi metabolik yanıt:** Yeni yayılım odaklarının bulunmaması şartıyla; tümörün FDG tutulumunda ya da tümör boyutlarında %25'ten fazla azalma (bazı yazarlara göre bu değer %20 olmalı)(Weber 2003).
- ❖ **Stabil metabolik hastalık:** Yeni malign odak saptanmaması şartıyla; tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında değişiklik saptanmaması ya da <%25 artış veya azalma saptanması.
- ❖ **Progresif metabolik hastalık:** Tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında >%25 artış ve/veya yeni malign odakların varlığı.

FDG tutulumu ve SUV, plazma glikoz ve insülin seviyesi, FDG enjeksiyonu ile görüntünün elde edilmesi arasında geçen zaman, tedavi sırasında vücut ağırlığındaki

anlamli değişimler gibi birçok faktöre bağlıdır. Ayrıca, çekim ve rekonstrüksiyon protokollerine, ilgili bölge analizine ve PET tarayıcı ve veri analiz yazılımı arasındaki farklılıklar gibi konulara da bağlıdır. Bu sebeple, FDG PET tedavi yanıtını belirlemek için kullanıldığında, her hasta için ilk çekimde kullanılan tarayıcı, görüntü rekonstrüksiyonu ve veri analiz koşulları kullanılmalıdır(De Geus-Oei 2007, Westerterp 2007).

Mayıs 2009'da Richard L. Wahl ve ark.'ları RECIST'i referans alarak metabolik yanıtın değerlendirilmesi ile ilgili olarak "PET Response Criteria in Solid Tumors" (PERCIST) kriterlerini yayınlamışlardır(Wahl 2009). EORTC önerilerine benzerlik gösteren PERCIST kriterlerine göre:

- ❖ **Tam metabolik yanıt:** Tüm metabolik aktivitenin görsel olarak kaybolmasıdır.
- ❖ **Kısmi metabolik yanıt:** Tedavi öncesi en yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde tedavi sonrası %30 azalma olması.
- ❖ **Stabil metabolik hastalık:** Tam metabolik yanıt, kısmi metabolik yanıt ve progresif metabolik hastalık kapsamına girmeyen diğer durumları kapsar.
- ❖ **Progresif metabolik hastalık:** En yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde %30'dan fazla artış veya yeni lezyon gelişimi.

Akciğer Kanserlerinde Prognostik Faktör Olarak SUVmax Değeri

Primer tümör SUVmax değerinin, sağ kalım açısından prognostik faktör olma potansiyeli yaygın olarak çalışılmıştır. Tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında korelasyon saptanması ve immunohistokimyasal olarak transmembran glukoz taşıyıcılarının (Glut 1 ve Glut 3) aşırı üretiminin kötü prognozla ilişkisinin gösterilmesi, prognostik faktör olarak FDG tutulumunun araştırılmasına aracı olmuştur(Duhaylongsod 1995, Younes 1997). Li ve ark. 'nın bir çalışmasında primer tümör SUVmax ile T-N-M evresi arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir(Li 2009). Jeong ve ark. KHDAK'li 73 vakayı kapsayan çalışmalarında akciğer kanserli hastalarda, primer tümör SUVmax değeri 7'den büyük olan hastalarda, SUVmax değeri 7'den küçük olanlara göre mortalite riskinin 6,3 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir(Jeong 2002). Ahuja ve arkadaşları, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, evre I-IV arası 155 KHDAK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin anlamlı olarak değiştiğini bulmuşlardır. Buna göre primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımları daha kısa olmaktadır(Ahuja 1998). Vansteenkiste ve arkadaşları da 125 potansiyel opere edilebilir KHDAK hastasında, SUV değerinin 7'nin altında olanların, 2 yıllık beklenen sağ kalımlarının 7'nin üzerinde olanlara

göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir(Vansteenkiste 1999). Ancak hala bu konudaki verilerin az olduğu belirtilmektedir. Nitekim FDG tutulumunun KHDAK'ta sağ kalımı etkileyen bir faktör olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Port ve arkadaşları, TNM evresine göre klinik olarak T1, T2 kategorisinde ve tümör boyutu 2 cm'in altında olan, 13'ü bronkoalveolar karsinom olmak üzere 64 KHDAK hastasını çalışmalarına almışlardır. Bu çalışmaya göre PET, 2 cm'nin altındaki tümörlerde prognoz tayini, tanı ve evrelemede yarar sağlamamaktadır(Port 2005). Sugawara ve arkadaşlarıda 38 KHDAK hastasını kapsayan çalışmalarında, SUVmax degeri yüksek olan hastalarla, düşük olanların sağ kalım süreleri arasında farklılık olmadığını saptamışlardır(Sugawara 1999).

Total Lezyon Glikolizi ve Biyolojik Tümör Volümü

18F-FDG PET/BT tetkiklerinde hesaplanabilen ve bazı çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanser hastalarında, hastanın TNM evresinden bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilen metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizi gibi parametreler de değerlendirilebilmektedir. Metabolik tümör volümü lezyon çevresine çizilen roi (region of interest) içinde kalan üç boyutlu toplam hacmi göstermektedir. Bu hacim içinde ölçülen en yüksek SUV değeri en yüksek SUV (SUVmaks) ve yine bu hacim içinde ölçülen ortalama SUV değeri de ortalama SUV (SUVmean) olarak hesaplanır. Bu iki değer ile direkt bağlantılı olarak lezyonun toplam glikolizisi istenir ise Şekil 6' daki gibi hesaplanmaktadır.

$$TLG (g) = SUVmean (g/ml) \times TV (ml)$$

Şekil 6 . Total Lezyon Glikolizis Değerinin Hesaplanması

Standart tutulum değeri dokuda gram başına düşen metabolik aktiviteyi gösterirken tümörün genel metabolik aktivitesini yansıtmamaktadır. Larson (1999) tarafından tanımlanan total lezyon glikolizi ise hem lezyonun FDG tutulum yoğunluğunu hem de hacmini dikkate alarak hesaplanan bir değerdir.

Biyolojik tümör volümünün saptanması için kullanılan yöntem en yüksek FDG tutulum değerinin yüzdesine göre belirlenmektedir. Fantomlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, parsiyel hacim etkisinin göz ardı edilebileceği 4 ml'nin üzerindeki hacimlerde %40-50 arasındaki sabit bir değer eşik değeri olarak güvenle kullanılabilirliği belirtilmektedir(Erdi 1997).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.04.2015 tarihinde 2015/192 sayılı karar ile onay alındı.

3.1. Hasta Grubu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 01.01.2012 ile 31.12.2014 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ve evreleme amacıyla PET-BT görüntülemesi yapılan toplam 130 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Hastaların akciğer kanseri tanısı ve evreleme amacıyla Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında ilk kez PET/BT çekirmiş olması
2. Histopatolojik olarak küçük hücreli veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olması
3. Hastaların PET/BT öncesinde akciğer kanseri nedeniyle opere olmamış ve hiçbir nedenle KT ve RT almamış olması
4. Hastaların daha önceden bilinen başka bir kanser öyküsünün olmaması
5. Hastaların kan glukoz düzeylerinin 150 mg/dl'nin altında olması

3.2. PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Görüntülerinin Değerlendirilmesi

PET/BT Görüntüleme Protokolü

Çalışmada hastaların PET/BT görüntülemelerinde Nükleer Tıp Anabilim Dalımızdaki "Siemens Biograph 6 HI-RES PET/BT" cihazı kullanıldı(Şekil 7).



Şekil 7. Siemens Biograph-6 model HI-RES PET-BT cihazı

Hastalar PET-BT görüntüleme öncesi son bir gün içerisinde ağır fiziksel egzersizden kaçınmış ve en az 6 saat aç olarak çağrıldı. Hastaların radyofarmasötik enjeksiyonu öncesi glukometre (GlucDr Supersensor) ile parmak ucundan kan şekeri ölçüldü. Daha sonra normal oda ısısı ortamında dinlendirildi. Ayrıca 100 ml Osmolak solüsyon 1000 ml su ile görüntülemeye 30 dakika önce hastalara içirildi. Kan glukoz düzeyi 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 10-15 mCi 18F-FDG intravenöz yoldan intraket ile enjekte edildi ve enjeksiyon sonrası intraket 5-10 ml serum fizyolojik ile yıkandı. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin yeterli biyodağılımı göstermesi ve doku tutulumlarının oluşması için sakin ve rahat bir ortamda, hasta 45-60 dakika dinlendirildi. Çekim öncesi hastalara miksiyon yaptırdıldıktan sonra, sırtüstü pozisyonda kollar yanda olacak şekilde PET/BT cihazının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından kafa tabanından uyluk 1/3 proksimal kesimine kadar olan vücut bölgesinin kontrastsız BT görüntüleri ve takiben PET görüntüleri çekildi. Her hastanın PET/BT görüntüsü ortalama 7-8 yatak pozisyonunda, 2 mm'lik kesitler halinde alınarak yaklaşık 20-25 dakikada tamamlandı.

PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların FDG-PET/BT görüntüleri dijital arşiv ortamından alındı. PET/BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. FDG-PET/BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm'lik kesitler halinde incelendi. FDG-PET görüntülerinin yorumlanmasında anatomik lokalizasyon için BT görüntüleri kullanıldı ve fizyolojik tutulum alanları dışında zemin (background) aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren lezyondan ilgi alanı belirlenerek standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUVmax) Siemens Multimodality Workplace TrueD ile otomatik olarak hesaplandı. Fizyolojik tutulum alanları dışında zemin aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu (SUVmax değeri 2,5 ve üzeri) gösteren odaklar pozitif lezyonlar olarak değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda tüm FDG-PET/BT görüntülerinde primer lezyonun en geniş çapı (LEGÇ), FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde kullanılan standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUVmax), standardize edilmiş ortalama uptake değeri (SUVmean), background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax ve tümör volümü ile metabolik aktiviteyi gösteren total lezyon glikolizis değerleri kullanılmıştır. Tümör volümü belirlenmesinde yazılım tarafından otomatik olarak belirlenen %42 eşik değeri kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümörlerinin tamamını içine alacak ilgi alanları çizilmiş ve SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax, TV ve TLG değerleri not edilmiştir. İlgili alanına varsa tümörün periferindeki konsolidasyon alanı ve yakın komşuluktaki lenf nodları mümkün

olduğunca dahil edilmemeye çalışılmıştır. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, kan glukoz düzeyleri, histopatolojik tipleri ve mevcut ise hastaların sigara kullanım öyküsüne ait bilgileri kaydedilmiştir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar klinik bilgileri ve PET/BT ve varsa diğer radyolojik tetkik sonuçları kullanılarak TNM sistemine göre; küçük hücreli kanser tanısı alanlar ise sınırlı ya da yaygın evre olarak evrelendirilmiştir.

3.3. Veri Tabanı ve İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi. KHAK ve KHDAK hasta grupları arasında hastaların demografik verileri ve PET/BT bulguları bakımından karşılaştırmalar yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım varlığında parametrik testler; parametrik ikili gruplarda Student t-testi, çoklu gruplarda tek yönlü varyans analizi testi kullanıldı. Normal dağılım gözlenmediği durumda ise nonparametrik testler (ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, çoklu gruplarda Kruskal Wallis varyans analizi) kullanıldı. İstatiksel anlamlılık bakımından eşik değer $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

3.9 Hastaların Demografik Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen toplam 130 hastanın 118'ü erkek, 12'si kadın olup, Ortalama yaş 63,46 ± 9,96 (40-87 yaş) olarak bulunmuştur. Hastalar histopatolojik olarak sınıflandırıldığında 24'ü (%18,5) KHAK, 106'sı (%81,5) KHDAK'dir. KHDAK hastalarının da 62 tanesi epidermoid kanser, 39 tanesi adenokanser, 5 tanesi diğer (3 tane karsinoid tümör, 1 tane büyük hücreli ve 1 tanesi sarkomatoid tümör) histopatolojik tanılardan oluşmaktaydı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 3.9'da gösterilmiştir.

Tablo 3.9 Akciğer Kanserli Hastaların Demografik Bilgileri

	KHDAK	KHAK	Toplam
Hasta sayısı (n)	106	24	130
Yaş (ortalama±standart sapma)	63,75 ± 9,84	62,21 ± 10,56	63,46 ± 9,96
Cinsiyet (erkek / kadın)	95/11	23/1	118/12
Sigara kullanımı	76 (%71)	18 (%75)	94 (%72)

Tablo 4.0 Doku Örnekleme Biçimleri

Doku Örnekleme Biçimleri	Sayı (n)
BIYOPSİ	
İnce iğne biyopsisi	58
Kama	37
Tru-cut	13
Total lob/segment rezeksiyonu	10
Plevradan/ metastatik lezyondan biyopsi	9
SİTOLOJİ	10
HAZIR PREPARAT KONSÜLTASYONU	9

Hastaların 58'ine ince iğne biyopsisi ile, 9'una total lob/segment rezeksiyon materyali ile, 37'sine kama biyopsi ile, 13'üne trucut biyopsi ile 10 'nuna sitolojik yöntemler ile ve 9 tanesine ise hazır preperat konsültasyonu ile tanı konmuştur Hastaların 16 tanesine birden çok yöntemle tanı konmuştur. Doku örnekleme biçimleri Tablo 4.0'da gösterilmiştir.

Akciğer Kanserli Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının 16 'sında sınırlı hastalık, 8 'inde yaygın hastalık saptanmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastaların 7'sinde Evre IA, 4'ünde Evre IB, 5'inde Evre IIA, 8'ünde Evre IIB, 23'ünde Evre IIIA, 21'sinde Evre IIIB ve 38'sinde Evre IV hastalık saptanmıştır. Hastalık evrelerinin dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Akciğer Kanserli Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

HASTALIK EVRELERİ	HASTA SAYISI(N)	YÜZDESİ(%)
KHDAK	106	%81,5
Evre IA	7	%6,6
Evre IB	4	%3,8
Evre IIA	5	%4,7
Evre IIB	8	%7,5
Evre IIIA	23	%21,7
Evre IIIB	21	%19,8
Evre IV	38	%35,9
KHAK	24	%18,5
Sınırlı Hastalık	16	%66,7
Yaygın Hastalık	8	%33,3

Akciğer Kanseri Hastaların Histopatolojik Tiplerine Göre Dağılımı

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda en sık yassı hücreli karsinom (%47,7) saptanırken ikinci sıklıkta adenokarsinomlar (%30,0) gelmektedir. Tüm hastaların histopatolojik alt grup dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Akciğer Kanseri Hastaların Histopatolojik Tiplerine Göre Dağılımı

Histopatolojik Alt Tipleri	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)
KHDAK	106	%81,5
Yassı hücreli karsinom	62	%47,7
Adenokarsinom	39	%30,0
Diğer	5	%3,8
KHAK	24	%18,5
Toplam	130	%100

4.2. PET/BT Bulguları

KHAK ile KHDAK Hasta Grupları Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen kantitatif değerlerden LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, background akciğer SUVmax, karaciğer SUVmax değerleri karşılaştırıldığında KHAK ile KHDAK hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0,05$). Sadece KHDAK ile KHAK hasta grupları arasında mediasten SUVmax değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$). Akciğer kanserli hasta gruplarında PET/BT kantitatif değerleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Akciğer Kanserli Hasta Gruplarında PET/BT Kantitatif değerleri

	KHDAK	KHAK	P
	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortalama \pm Standart Sapma	
LEGÇ (mm)	52,37 \pm 22,75	58,38 \pm 15,18	0,12*
SUVmax (g/ml)	15,10 \pm 6,29	15,33 \pm 8,04	0,88*
SUVmean (g/ml)	7,49 \pm 2,75	7,93 \pm 3,89	0,52*
TV (ml)	88,04 \pm 83,42	92,05 \pm 51,29	0,17**
TLG (g)	723,09 \pm 745,93	811,99 \pm 732,61	0,24**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,64 \pm 0,19	0,66 \pm 0,17	0,58*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,41 \pm 0,49	2,64 \pm 0,48	0,047*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,33 \pm 0,68	3,60 \pm 0,75	0,08*

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

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

KHAK'da Sınırlı Evre İle Yaygın Evre Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Sınırlı evre ile yaygın evre KHAK hastaları arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, TV, TLG, yönünden anlamlı farklılık saptanmadı(P>0,05). Sadece hastaların mediasten SUVmax ve karaciğer SUVmax değerleri sınırlı evre ile yaygın evre arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı(P<0,05). Evrelere göre bu değerler Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 KHAK Hastalarının Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

	KHAK SINIRLI EVRE		KHAK YAYGIN EVRE		P
	Ortalama ± Standart Sapma		Ortalama ± Standart Sapma		
Hasta Sayısı(n)	n=16		n=8		
LEGÇ (mm)	60,00	± 16,38	55,13	± 12,81	0,471*
SUVmax (g/ml)	15,35	± 7,55	15,29	± 9,50	0,986*
SUVmean (g/ml)	7,59	± 3,60	8,62	± 4,59	0,555*
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,63	± 0,16	0,74	± 0,16	0,127*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,49	± 0,41	2,94	± 0,49	0,026*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,34	± 0,64	4,12	± 0,69	0,012*
TV(ml)	97,97	± 58,03	80,22	± 34,45	0,569**
TLG(g)	827,52	± 763,59	780,92	± 715,80	0,976**

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

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

KHDAK'de Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarda LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerlerinde farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). KHDAK hastalarının T evresine göre değerleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 KHDAK Hastalarının T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

	T EVRESİ (Ortalama ± Standart Sapma)				P
	T1 (n=12)	T2 (n=18)	T3 (n=35)	T4 (n=41)	
Hasta Sayısı (n)					
LEGÇ (mm)	19,08±5,12	38,50±10,53	57,22±17,42	64,04±21,59	<0,001*
SUVmax (g/ml)	7,36±3,51	12,41±5,43	16,31±4,39	17,50±6,55	<0,001*
SUVmean (g/ml)	4,13±1,73	6,41±2,26	8,20±2,02	8,34±2,88	<0,001*
TV (ml)**	5,05±4,27	34,11±24,46	95,99±74,33	129,22±90,23	<0,001**
TLG (g)**	23,67±22,75	255,72±248,18	769,66±619,24	1093,2±849,09	<0,001**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,72±0,19	0,56±0,15	0,66±0,21	0,61±0,16	0,080*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,59±0,58	2,20±0,45	2,43±0,49	2,44±0,45	0,163*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,62±0,80	3,06±0,60	3,29±0,60	3,38±0,70	0,138*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLİS ile karşılaştırma yapılmıştır.

KHDAK hastalarında LEGÇ yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T2, T3 ve T4 arasında, T2 ile T3 ve T4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Farklı T evreleri arasında sadece T3 ile T4 arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK hastalarında SUVmax ve SUVmean yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T3 ve T4 arasında, T2 ile T4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Farklı T evreleri arasında T1 ile T2, T2 ile T3 ve T3 ile T4 evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). KHDAK hastalarında TV ve TLG yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T3 ve T4 evreleri arasında ve T2 ile T3 ve T4 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). T1 ile T2 ve T3 ile T4 evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK'da Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarında farklı N evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 4.6'da bu parametrelerin N evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.6 KHDAK Hastalarının N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

	N EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)				P
	N0 (n=18)	N1 (n=18)	N2 (n=32)	N3 (n=38)	
Hasta Sayısı (n)					
LEGÇ (mm)	36,22±22,90	38,50±20,22	58,03±19,51	61,81±19,50	<0,001*
SUVmax (g/ml)	10,62±5,57	13,36±5,99	16,62±5,82	16,75±6,08	0,001*
SUVmean (g/ml)	5,49±2,70	6,66±2,36	8,54±2,40	7,94±2,69	<0,001*
TV (ml)**	45,18±70,49	46,89±70,96	97,65±79,02	119,73±84,20	<0,001**
TLG (g)**	341,41±559,48	360,97±543,08	831,47±683,93	984,13±832,45	<0,001**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,55±0,20	0,67±0,15	0,64±0,18	0,65±0,19	0,225*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,29±0,49	2,55±0,59	2,45±0,48	2,36±0,43	0,367*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,11±0,65	3,62±0,80	3,38±0,62	3,23±0,63	0,101*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

KHDAK hastalarında LEGÇ, TV ve TLG değerleri açısından farklı N evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; N0 ile N2 ve N3 evreleri arasında ve N1 ile N2 ve N3 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). N0 ile N1 ve N2 ile N3 evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK hastalarında SUVmax ve SUVmean yönünden farklı N evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; N0 ile N2 ve N3 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer N evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK'da Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarında farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). KHDAK hastalarında farklı hastalık evreleri arasında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 4.7'de bu parametrelerin hastalık evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.7 KHDAK Hastaların Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

EVRE	HASTALIK EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)					P
	Evre 1	Evre 2	Evre 3A	Evre 3B	Evre 4	
Hasta Sayısı (n)	n=11	n=13	n=23	n=21	n=38	
LEGÇ (mm)	22,81 ± 10,98	31,38 ± 11,01	51,56 ± 18,46	64,42 ± 19,00	61,92 ± 20,18	<0,001*
SUVmax (g/ml)	7,19 ± 3,63	11,69 ± 4,67	15,23 ± 3,57	18,47 ± 7,62	16,60 ± 5,57	<0,001*
SUVmean (g/ml)	3,88 ± 1,91	6,07 ± 2,08	8,17 ± 1,76	8,69 ± 3,13	7,94 ± 2,45	<0,001*
TV (ml)**	9,69 ± 11,70	19,58 ± 16,93	74,64 ± 73,38	126,38 ± 77,78	121,05 ± 87,22	<0,001**
TLG (g)**	51,25 ± 81,07	135,31 ± 147,89	599,92 ± 584,79	1070,72 ± 654,75	1001,00 ± 849,85	<0,001**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,61 ± 0,23	0,65 ± 0,16	0,66 ± 0,15	0,64 ± 0,20	0,62 ± 0,20	0,926*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,31 ± 0,49	2,44 ± 0,64	2,58 ± 0,46	2,33 ± 0,45	2,37 ± 0,46	0,402*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,20 ± 0,72	3,41 ± 0,85	3,50 ± 0,55	3,22 ± 0,66	3,27 ± 0,68	0,601*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLİS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ ve TLG yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3A, evre 3B ve evre 4 arasında, evre 2 ile evre 3A, evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Farklı hastalık evreleri arasında SUVmax ve TV yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3A, evre 3B ve evre 4 arasında, evre 2 ile evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Farklı hastalık evreleri arasında SUVmean yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3A, evre 3B ve evre 4 arasında, evre 2 ile evre 3B arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK'ın Farklı Patolojik Alt Tipleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarının farklı patolojik alt tipleri arasında, SUVmax, SUVmean, yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). KHDAK hastalarında LEGÇ, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax yönünden farklı patolojik alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). KHDAK hastalarının patolojik alt gruplarına göre PET/BT parametrelerinin dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 KHDAK Hastalarının Patolojik Alt Gruplarına Göre PET/BT Parametreleri

	PATOLOJİK ALT GRUPLAR (Ortalama±Standart Sapma)			P
	EPİDERMOİD	ADENO	DİĞER	
Hasta Sayısı (n)	n=62	n=39	n=5	
LEGÇ (mm)	51,43 ± 20,00	56,25 ± 24,57	33,60 ± 33,70	0,097*
SUVmax (g/ml)	16,5 ± 6,57	14,03 ± 4,71	5,92 ± 4,44	<0,001*
SUVmean (g/ml)	8,16 ± 2,87	6,98 ± 1,90	3,15 ± 2,16	<0,001*
TV (ml)**	80,75 ± 71,20	103,25 ± 95,43	59,72 ± 121,38	0,095**
TLG (g)**	701,88 ± 698,66	802,27 ± 814,55	795,79 ± 368,38	0,073**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,60 ± 0,18	0,68 ± 0,19	0,72 ± 0,14	0,051*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,36 ± 0,50	2,47 ± 0,48	2,57 ± 2,83	0,413*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,23 ± 0,69	3,45 ± 0,67	3,41 ± 0,21	0,294*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

KHDAK hastaların SUVmax, SUVmean, yönünden farklı patolojik alt grupları arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; KHDAK'lerinin diğer patolojik alt tipleri ile epidermoid ca ve adeno ca alt tipi arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Epidermoid ca ile adeno ca arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli Kanselerde Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

T evreleri arasında LEGÇ, SUVmax SUVmean, TLG, TV, mediasten SUVmax, ve karaciğer SUVmax değerleri bakımından anlamlı farklılık ($p<0,05$) saptanırken, background akciğer SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Yassı hücreli kanselerde T evresine göre PET/BT parametrelerinin dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Yassı Hücreli Kanselerde T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

T EVRE	T EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)				P
	T1	T2	T3	T4	
Hasta Sayısı (n)	n=5	n=12	n=23	n=22	
LEGÇ (mm)	17,40 ± 3,71	41,08 ± 10,62	51,69 ± 14,24	64,54 ± 19,26	<0,001*
SUVmax (g/ml)	7,22 ± 2,68	13,35 ± 5,54	16,74 ± 4,03	20,09 ± 7,16	<0,001*
SUVmean (g/ml)	4,61 ± 1,63	6,70 ± 2,05	8,48 ± 2,02	9,42 ± 3,32	0,001*
TV (ml)**	2,93 ± 1,53	39,35 ± 26,73	72,57 ± 54,27	129,5 ± 80,75	<0,001**
TLG (g)**	13,81 ± 9,95	303,5 ± 278,5	585,7 ± 405,1	1196,9±854,6	<0,001**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,65 ± 0,28	0,51 ± 0,17	0,66 ± 0,18	0,57 ± 0,15	0,11*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,71 ± 0,86	2,02 ± 0,44	2,49 ± 0,40	2,32 ± 0,46	0,02*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,81 ± 1,10	2,81 ± 0,58	3,35 ± 0,50	3,21 ± 0,71	0,03*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Yassı hücreli kanselerde LEGÇ yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T2, T3 ve T4 arasında, T2 ile T4 arasında, T3 ile T4 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0,05$). Farklı T evreleri arasında sadece T2 ile T3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanselerde SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T3 ve T4 arasında, T2 ile T4 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer T evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanselerde mediasten SUVmax yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; T1 ile T2 arasında ve T2 ile T3 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer T evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanserlerde karaciğer SUVmax, yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında; Sadece T1 ile T2 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer T evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli Kanserlerde Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Yassı hücreli kanserlerde farklı N evreleri arasında LEGÇ, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Yassı hücreli kanserlerde SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 5.0'da bu parametrelerin N evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5.0 Yassı hücreli kanserlerde N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

	N EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)				P
	N0 (n=9)	N1 (n=8)	N2 (n=24)	N3 (n=21)	
Hasta Sayısı (n)					
LEGÇ (mm)	37,33±20,51	40,50±21,03	54,66 ±17,18	57,95 ± 19,07	0,017*
SUVmax (g/ml)	11,84±5,97	15,44±6,88	17,36 ± 6,34	17,94 ± 6,43	0,101*
SUVmean (g/ml)	6,20±2,67	7,53±2,31	8,77 ± 2,67	8,54 ± 3,13	0,109*
TV (ml)**	45,64±62,13	49,07±59,73	87,10 ± 66,17	100,61± 78,81	0,027**
TLG (g)**	349,69±480,12	450,92±573,23	751,57± 575,17	891,62± 882,82	0,024**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,46±0,17	0,67±0,21	0,60 ± 0,16	0,62 ± 0,19	0,099*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,27±0,53	2,53±0,80	2,41±0,49	2,27 ± 0,36	0,540*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,00±0,74	3,70±1,08	3,32±0,62	3,06 ± 0,48	0,102*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Yassı hücreli kanserlerde farklı N evreleri arasında LEGÇ yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında sadece N0 ile N3 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanserlerde farklı N evreleri arasında TV yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında N0 ile N2 ve N3 arasında ve N1 ile N3 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanserlerde farklı N evreleri arasında TLG yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında N0 ile N2 ve N3 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli Kanselerde Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 5.1'de bu parametrelerin hastalık evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5.1 Yassı hücreli kanselerde Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

EVRE	HASTALIK EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)					P
	Evre 1	Evre 2	Evre 3A	Evre 3B	Evre 4	
Hasta Sayısı (n)	n=5	n=6	n=16	n=17	n=18	
LEGÇ (mm)	25,00 ± 13,56	31,16 ± 13,18	46,62 ± 13,05	60,76 ± 15,51	61,00 ± 20,22	<0,001*
SUVmax (g/ml)	7,94 ± 4,09	12,31 ± 4,60	15,35 ± 3,61	19,51 ± 7,76	18,48 ± 5,87	0,001*
SUVmean (g/ml)	4,55 ± 2,21	6,49 ± 1,79	8,25 ± 1,98	9,19 ± 3,26	8,66 ± 2,82	0,009*
TV (ml)**	11,47 ± 13,84	18,94 ± 19,34	54,56 ± 41,95	109,40 ± 58,86	116,82 ± 87,29	<0,001**
TLG (g)**	66,20 ± 106,13	148,21 ± 182,99	430,08 ± 278,25	991,05 ± 576,47	1031,50 ± 928,82	<0,001**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,43 ± 0,22	0,65 ± 0,23	0,64 ± 0,15	0,62 ± 0,20	0,56 ± 0,15	0,197*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,10 ± 0,61	2,41 ± 0,93	2,62 ± 0,42	2,34 ± 0,49	2,20 ± 0,27	0,112*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	2,86 ± 0,97	3,50 ± 1,07	3,52 ± 0,62	3,24 ± 0,69	3,00 ± 0,41	0,128*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, TV ve TLG yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3B ve evre 4 arasında, evre 2 ile evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında SUVmax ve SUVmean yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Adenokanserlerde Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanserler ayrı olarak incelendiğinde T evreleri arasında LEGÇ, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Adenokanserlerde farklı T evreleri arasında SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Tablo 5.2'de bu parametrelerin T evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5.2 Adenokanserlerde T Evresine Göre PET/BT Parametreleri

T EVRE	T EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)				P
	T1	T2	T3	T4	
Hasta Sayısı (n)	n=4	n=5	n=11	n=19	
LEGÇ (mm)	24,75 ± 0,95	33,40 ± 10,03	65,63 ± 17,78	63,47 ± 24,54	0,001*
SUVmax (g/ml)	9,82 ± 3,23	11,84 ± 4,53	15,74 ± 5,27	14,51 ± 4,24	0,113*
SUVmean (g/ml)	4,83 ± 1,35	6,60 ± 2,26	7,76 ± 2,04	7,09 ± 1,57	0,061*
TV (ml)**	10,35 ± 2,30	24,82 ± 17,87	128,5 ± 81,38	128,8 ± 103,7	0,001**
TLG (g)**	50,15 ± 16,99	184,8 ± 151,9	1061,2±816,5	973,1±849,5	0,002**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,74 ± 0,09	0,67 ± 0,05	0,70 ± 0,27	0,67 ± 0,17	0,909*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,56 ± 0,40	2,50 ± 0,19	2,26 ± 0,64	2,57 ± 0,42	0,390*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,60 ± 0,77	3,55 ± 0,26	3,14 ± 0,79	3,57 ± 0,65	0,384*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Adenokanserlerde LEGÇ yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında T1 ile T3 ve T4 arasında, T2 ile T3 ve T4 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Adenokanserlerde TV, TLG yönünden farklı T evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında T1 ile T3 ve T1 ile T4 arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Adenokanserlerde Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanserlerde farklı N evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Adenokanserlerde farklı N evreleri arasında mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 5.3'de bu parametrelerin hastalık evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5.3 Adenokanserlerde N Evresine Göre PET/BT Parametreleri

	N EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)				P
	N0 (n=6)	N1 (n=8)	N2 (n=8)	N3 (n=17)	
Hasta Sayısı (n)					
LEGÇ (mm)	45,50 ± 26,69	30,50±7,76	68,12 ±23,67	66,58 ± 19,52	0,001*
SUVmax (g/ml)	11,96 ± 3,87	12,54±4,67	14,41 ± 3,25	15,29 ± 5,43	0,370*
SUVmean (g/ml)	5,98 ± 2,35	6,40±2,06	7,88 ± 1,17	7,19 ± 1,86	0,226*
TV (ml)**	66,35 ± 95,05	19,68±12,50	129,29± 108,35	143,35 ± 89,90	0,001**
TLG (g)**	497,29±773,42	132,83±106,79	1071,1± 947,0	1098,4 ± 776,6	0,002**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,55 ± 0,20	0,69±0,08	0,76 ± 0,21	0,69 ± 0,19	0,226*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,26 ± 0,58	2,51±0,43	2,57±0,46	2,48 ± 0,49	0,690*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,14 ± 0,70	3,57±,61	3,58±0,59	3,44 ± 0,75	0,638*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Adenokanserlerde LEGÇ, TV ve TLG yönünden farklı N evreleri arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında N1 ile N2 ve N1 ile N3 evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Adenokanserlerde Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında SUVmax, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tablo 5.4'de bu parametrelerin hastalık evresine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5.4 Adenokanserlerde Hastalık Evresine Göre PET/BT Parametreleri

EVRE	HASTALIK EVRESİ (Ortalama±Standart Sapma)					P
	Evre 1	Evre 2	Evre 3A	Evre 3B	Evre 4	
Hasta Sayısı (n)	n=3	n=6	n=6	n=4	n=20	
LEGÇ (mm)	27,66 ± 8,32	31,33 ± 10,80	58,00 ± 23,09	80,00 ± 26,94	62,75 ± 20,63	0,001*
SUVmax (g/ml)	8,84 ± 1,71	12,33 ± 4,33	15,39 ± 3,93	14,07 ± 5,85	14,91 ± 4,82	0,234*
SUVmean (g/ml)	4,25 ± 1,20	6,31 ± 1,91	8,26 ± 1,11	6,57 ± 1,21	7,29 ± 1,90	0,026*
TV (ml)**	14,93 ± 12,32	20,55 ± 17,65	94,54 ± 92,19	198,55 ± 115,23	124,86 ± 89,24	0,001**
TLG (g)**	72,78 ± 76,24	139,48 ± 129,64	854,19 ± 904,69	1409,31 ± 947,01	973,55 ± 795,56	0,003**
Background Akciğer SUVmax (g/ml)	0,71 ± 0,12	0,65 ± 0,09	0,75 ± 0,14	0,70 ± 0,19	0,67 ± 0,23	0,898*
Mediasten SUVmax (g/ml)	2,57 ± 0,39	2,40 ± 0,31	2,45 ± 0,60	2,31 ± 0,26	2,52 ± 0,54	0,931*
Karaciğer SUVmax (g/ml)	3,63 ± 0,28	3,30 ± 0,74	3,45 ± 0,45	3,17 ± 0,62	3,52 ± 0,78	0,860*

*Gruplar normal dağılım gösterdiği için ANOVA ile karşılaştırma yapılmıştır.

**Gruplar normal dağılım göstermediği için KRUSKALL WALLIS ile karşılaştırma yapılmıştır.

Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3B arasında, evre 2 ile evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında SUVmean yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3A arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında TV yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında evre 1 ile evre 3B arasında, evre 2 ile evre 3B ve evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

Adenokanserlerde farklı hastalık evreleri arasında TLG yönünden ikili karşılaştırmalar yapıldığında sadece evre 2 ile evre 4 arasında anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Diğer evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).

KHDAK Hastaların PET/BT Parametrelerinin Birbirleri Arasındaki İlişki

KHDAK hastalarda PET/BT parametrelerinden LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerlerinin birbirleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildiğinde Tablo 5.5'de gösterilen sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 5.5 KHDAK Hastaların PET/BT Parametrelerinin Birbirleri Arasındaki İlişki

	LEGÇ	SUV max	SUV mean	TV	TLG	Background Akciğer SUVmax	Mediasten SUVmax	Karaciğer SUVmax
LEGÇ	1	0,464 0,000	0,352 0,000	0,946 0,000	0,886 0,000	0,043 0,661	-0,035 0,724	-0,047 0,634
SUVmax	0,464 0,000	1	0,903 0,000	0,411 0,000	0,582 0,000	0,141 0,149	0,052 0,598	0,098 0,318
SUVmean	0,352 0,000	0,903 0,000	1	0,279 0,004	0,481 0,000	0,154 0,115	0,061 0,535	0,104 0,289
TV	0,946 0,000	0,411 0,000	0,279 0,004	1	0,941 0,000	0,116 0,236	0,021 0,831	0,049 0,620
TLG	0,886 0,000	0,582 0,000	0,481 0,004	0,941 0,000	1	0,159 0,103	0,026 0,792	0,082 0,402
Background Akciğer SUVmax	0,043 0,661	0,141 0,149	0,154 0,115	0,116 0,236	0,159 0,103	1	0,597 0,000	0,608 0,000
Mediasten SUVmax	0,035 0,724	0,052 0,598	0,061 0,535	0,021 0,831	0,026 0,792	0,597 0,000	1	0,862 0,000
Karaciğer SUVmax	0,047 0,634	0,098 0,318	0,104 0,289	0,049 0,620	0,082 0,402	0,608 0,000	0,862 0,000	1

Tablo 5.5'de görüldüğü üzere KHDAK hastaların LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerleri arasındaki ilişki;

- LEGÇ ile SUVmax ve SUVmean arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- LEGÇ ile TV ve TLG arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.

- SUVmax ile SUVmean arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.
- SUVmax ile LEGÇ, TV ve TLG arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- SUVmean ile TV arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon saptandı.
- SUVmean ile LEGÇ, ve TLG arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- TV ile LEGÇ ve TLG arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.
- TV ile SUVmax arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- TV ile SUVmean arasında istatistiksel olarak zayıf bir korelasyon saptandı.
- TLG ile LEGÇ ve TV arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.
- TLG ile SUVmax ve SUVmean arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- Background akciğer SUVmax ile mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.
- Mediasten SUVmax ile karaciğer SUVmax arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında erkeklerde en sık ve kadınlarda ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanser türüdür. Akciğer kanseri dünya kanser verilerine göre tüm kanserler içinde, %12,5 oranında görülme sıklığına sahip ve tüm kanser ölümlerinin %17,5'inden sorumludur(Jemal 2011). Böylesine önemli bir kanser türünde tedavinin planlanması, takibi için ve prognozu tahmin etmek için bazı faktörlere gereksinim vardır. Performans durumu, KHAK ve KHDAK'de hastanın prognozuyla yakından ilişkilidir. Ancak tek başına yeterli bir parametre olmayıp prognozun değerlendirilmesinde tümör histolojik tipi, tümör diferansiasyonu, tümör evresi diğer bazı faktörlerinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Her ne kadar TNM evrelendirme sistemi prognozu belirlemede en çok kabul edilen ve üzerinde çalışılmış prognoz belirteci olsada aynı evrede olan hastalardaki farklı prognozu açıklayamamaktadır(Birim 2006). FDG tutulumunun prognostik faktör olarak önemli olduğu ileri sürülen birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuda yapılmış bir çalışmada tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır(Duhaylongsod 1995). Konuyla ilgili olarak Ahuja ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yayınlanan çalışmada evre I-IV arası 155 KHDAK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin farklı olduğunu belirtmişler ve primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımlarının daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir (Ahuja 1998). Yine benzer bir çalışmada Lee ve arkadaşları da 76 sınırlı ve yaygın evre KHAK hastasının verilerini incelemiş ve her iki evrede de yüksek SUVmax değerlerinin kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(Lee 2009). Ancak Hoang ve arkadaşları tarafından evre III-IV arası, 214 KHDAK hastasıyla yapılan retrospektif başka bir çalışmada hastaların primer tümör SUVmax değeri ortalaması 11,1 olup bu değer altındaki ve üstündeki olan hastaların sağ kalım açısından anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır(Hoang 2008).

Tümör boyut ve histolojisinin SUVmax ile ilişkisini içeren çalışmalar da yapılmıştır. Bununla ilgili olarak Brown ve arkadaşları adenokarsinom, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinom histolojik tiplerinden oluşan 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada SUVmax değeri ile histolojik bulguları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre tüm histolojik tipler birlikte değerlendirildiğinde SUVmax değeri tümör boyutunun artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak histolojik alt tiplere göre bakıldığında adenokarsinomda tümör boyutu ile SUVmax değeri arasında korelasyon mevcutken epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinomda anlamlı korelasyon bulunmamıştır(Brown 1999). Yine Vesselle ve arkadaşlarının evre I-IV arasında, tümör boyutu 0,7-6,1cm olan 39 KHDAK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(Vesselle 2000).

Benzer şekilde Li ve arkadaşları değişik histolojilerde, evre I-IV arasında, tümör boyutları 0,9-3,0 cm arasında olan 107 adet KHDAK hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptamışlardır(Li 2009). Bununla beraber bazı araştırmacılar da aksi yönde, yani tümör boyutu ile SUVmax değeri arasında korelasyon olmadığını gösteren veriler elde etmişlerdir(Eschmann 2006).

Tümör histolojisinin SUVmax ile ilişkisini içeren çalışmalar da ise Li ve arkadaşları evre I-IV arası 266 epidermoid karsinom ile adenokarsinom hastasını karşılaştırdıkları çalışmada epidermoid karsinomun SUVmax değeri adenokarsinoma göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(Li 2010). Benzer başka çalışmalarda da epidermoid karsinomların metabolik aktivitelerinin, adenokarsinomların metabolik aktivitelerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur(Aquino 2007, Nambu 2009, Imamura 2010). Bununla beraber Cerfolio ve arkadaşları evre I-IV hastaları kapsayan çalışmalarında epidermoid karsinom ve adenokarsinomun SUVmax değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır(Cerfolio 2005). Benzer olarak Dhital ve arkadaşlarının yaptığı adenokarsinom, epidermoid karsinom, büyük hücreli karsinom ve az sayıda KHAK ile karsinoid tümörün de değerlendirildiği çalışmada histolojik alt tip ile SUVmax değerleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır(Dhital 2000). Yine Dooms ve arkadaşları evre I-II, epidermoid, büyük hücreli ve adenokarsinom alt tiplerini içeren 91 hasta üzerinde yapılan çalışmalarında, histolojik tipler arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır(Dooms 2009).

TNM evrelemesinin SUVmax ile ilişkisini içeren çalışmalar da yapılmıştır. Cerfolio ve arkadaşları 315 KHDAK'lı hastayı kapsayan çalışmalarında TNM evrelemesine göre evre I-IV arasındaki hastalarda farklı derecelerde SUVmax değeri olduğunu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Yine bu çalışmada SUVmax değerinin; T, N, ve M kategorileri ile pozitif korelasyonu olduğu ve lenfovasküler invazyonu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir(Cerfolio 2005). Yine başka bir çalışmada Li ve arkadaşları TNM evrelemesine göre evre I-IV arasında ve hepsi klinik olarak T1 kategorisinde olan değişik histolojik alt tiplerdeki 107 KHDAK hastayı içeren çalışmalarının sonucunda evre ilerledikçe SUVmax değerinin arttığını ve evreler arasındaki bu SUVmax artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Ayrıca bu çalışmada NOM0 hastaların primer tümör SUVmax değerinin, N1-3M0 hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır(Li 2009). Bu çalışmalara aksi yönde olarak Dooms ve arkadaşları primer akciğer tümörünün FDG tutulumu ile histolojik alt tipler ve TNM evresi arasında ilişki saptamamışlardır(Dooms 2009). Sachs ve arkadaşları da evre I-IV arası, lenf nodu ve uzak metastaz durumu patolojik olarak doğrulanmış 139 KHDAK'lı olguyu çalışmalarına almışlardır.

Sonuç olarak primer tümörün SUVmax değeri ile nodal veya uzak metastaz varlığı arasında yüksek derecede anlamlı korelasyon saptamışlardır(Sachs 2005). Bununla birlikte Han ve arkadaşlarının çalışmasında evre I-III arasındaki 23 hastada, lenf nodu metastazı olan olmayan hastaların primer tümör SUVmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır(Han 2009).

Yakın zamanda metabolik tümör völümü ve total lezyon glikolizis değerleri ile yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Bunlardan Hyun ve arkadaşlarının erken evre (evre 1 ve 2) KHDAK olan 529 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; çok değişkenli analizlerde, metabolik tümör völümü ve total lezyon glikolizis değerlerinin tümör evresi, tümör histolojisi ve ameliyat tipinden bağımsız olarak artmış rekürrens ve ölüm riski ile bir ilişkisi olduğunu saptamışlardır(Hyun 2013). Meloni ve arkadaşları KHDAK olan erken evre hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise total lezyon glikolizis değerinin lokal rekürrenslere gösteren bağımsız bir değişken olduğunu saptamışlardır(Melloni 2013). Chen ve arkadaşlarının KDAK olan 105 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da tüm vücut total lezyon glikolizis değerinin TNM evresi, tümör histolojisi, yaş, cinsiyet, performans durumu ve tedavi tipinden bağımsız olarak genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm vücut TLG nin TNM evresinden daha iyi bir belirteç olabileceğini önermişlerdir(Chen 2012). Liao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da preoperatif KHDAK hastalarında TV ve TLG ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(Liao 2012). Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, ileri evre (evre III ve IV) hastalığı olan hastalarda yüksek TV ve TLG değerleri (≥ 90 ml ve ≥ 600 g sırasıyla), hastalığı olmayan sağkalım oranının düşük olduğunu gösteren bağımsız parametrelerdir. Bununla birlikte, sadece evre I ve II hastalarda, ne TV nede TLG değerleri önemli prognostik belirleyiciler değildir(Chung 2013).

Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, TV ve TLG hem sınırlı evre hemde yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda progresyon ve sağkalım açısından önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada primer tümörün SUVmax değerinin sağ kalım ile ilişkisi bulunmamıştır(Zhu 2011).

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada erken evre KHDAK hastalarında TV ve total lezyon glikolizis değerlerinin sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır(Hyun 2013). Ancak Yoo ve arkadaşlarının T1N0M0 ve T2N0M0 evre, 80 KHDAK (adeno ca 58, epidermoid ca 20 ve diğer 2) hastası ile yaptığı başka bir çalışmada yüksek SUVmax(>4) ve adenokarsinom histolojisi kısa hastalığı olmayan sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada MTV prognoz ile doğru ilişkili olmasına rağmen SUVmax ın aksine, bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır(Yoo2014).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda yeni tanı akciğer kanserli hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen LEGÇ, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax, TV ve metabolik aktiviteyi gösteren TLG değerlerinin TNM evrelendirme sistemi ve histopatolojik alt tipler ile arasındaki ilişkiyi araştırdık.

KHAK ile KHDAK Hasta Grupları Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, background akciğer SUVmax, karaciğer SUVmax değerleri karşılaştırıldığında KHAK ile KHDAK hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada da KHAK ile KHDAK hasta grupları arasında LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri ile anlamlı farklılık saptanmamıştır(Şahiner 2013).

KHDAK ile KHAK hasta grupları arasında sadece mediasten SUVmax değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı(P=0,047). Bu durumun KHAK hastaların tümörlerinin T ve N evrelerinin ileri evrelerde olmasından ve tümörlerin daha çok mediasten invazyonu yapmasından dolayı mediastinal zemin aktivitelerinin yüksek olduğunu düşünüyoruz.

KHAK'da Sınırlı Evre İle Yaygın Evre Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Küçük hücreli akciğer kanseri hastaları ayrı olarak incelendiğinde sınırlı evre ile yaygın evre KHAK hastaları arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, TV, TLG, yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Sınırlı evre ile yaygın evre KHAK hastaları arasında metabolik aktivite farkı görmememizin nedeni küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının TNM evreleme sistemine göre evre 3 ile evre 4 olmasından ve hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada da sınırlı evre ile yaygın evre KHAK hastaları arasında LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(Şahiner 2013). Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, TV ve TLG hem sınırlı evre hemde yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda progresyon ve sağkalım açısından önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. (Zhu 2011).

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerleri sınırlı evre ile yaygın evre arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. Mediasten SUVmax ve karaciğer SUVmax değerlerinin ortalaması yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında daha yüksek bulundu.

KHDAK'de Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları ayrı olarak incelendiğinde LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin T1 evreden T3 evreye doğru artış

gösterdiği saptandı. T3 ve T4 evre tümörlerde ise LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin birbirine yakın değerler olduğu saptandı. T evreleri ile ilgili bu bulguların nedeninin T1, T2 ve T3 evrelendirmesinde asıl belirleyicinin çoğunlukla boyut olmasına karşın T4 evrelendirmesinde boyut dışı etkenlerin devreye girmesi olduğu düşünülmüştür. Şahiner' in 2010 yılında yaptığı tez çalışmasında da LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde 39 KHDAK hastası üzerinde yapılan bir çalışmada da tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(Vesselle 2000).

KHDAK hastalarında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerlerinde farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KHDAK'de Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarında farklı N evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. N evreleri arasında N0 dan N3 evreye doğru gidildikçe LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG ortalama değerleri artış göstermektedir. Benzer şekilde lenfovasküler invazyonu olan hastalarla olmayan hastalar arasında primer tümörün SUVmax değeri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(Cerfolia 2005, Sachs 2005, Li 2009).

KHDAK hastalarında farklı N evreleri arasında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

KHDAK'de Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarında farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin evre 1 den evre 3B ye doğru artış gösterdiği saptandı. Evre 4 tümörlerin LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin evre 3B tümörlerden daha düşük olduğu saptandı. Klinik olarak evre 4 tümörlerde asıl belirleyici tümörün metastaz yapmasıdır. Bazı tümörlerde erken dönemde bile tümörün metastaz olduğu için evre 4 tümörlerin LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin evre 3B tümörlerden daha düşük olduğu saptandı. Şahiner ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada da KHDAK hastalarında farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri ile benzer bulgular bulunmuştur(Şahiner 2013). Benzer şekilde evre ile primer tümörün SUVmax değeri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(Cerfolia 2005, Li 2009).

KHDAK hastalarında farklı hastalık evreleri arasında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

KHDAK'ın Farklı Patolojik Alt Tipleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

KHDAK hastalarının yassı hücreli kanser alt tipi ile adenokanser patolojik alt tipi arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak primer tümörün SUVmax değeri ile epidermoid ve adenokanser hastaları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(Dhital 2000, Cerfolio 2005, Dooms 2009). Çalışmamıza zıt olarak KHDAK hastalarda primer tümörün SUVmax değeri ile farklı patolojik alt tipleri arasında anlamlı bir farklılık olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(Nambu 2009, Imamura 2010 Li 2010).

KHDAK hastalarının diğer patolojik alt tipleri ile yassı hücreli kanserler ve adenokanser arasında SUVmax, SUVmean yönünden anlamlı farklılık saptandı. Bunun nedeni çalışmamızdaki diğer patolojik alt tiplerin sayısının azlığı ve diğer patolojik alt tiplerin klinik olarak erken evrelerde tespit edilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Yassı hücreli kanserlerden elde edilen SUVmax ve SUVmean değerlerinin ortalaması adenokanserlerden daha fazla olmasına karşın arada anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun nedeni nekroz ve kavitasyonun sık olarak görüldüğü yassı hücreli kanserlerdeki heterojen metabolik aktivite olabilir. Ayrıca yassı hücreli kanserlerden elde edilen ortalama tümör volümleri ile ortalama total lezyon glikoliz değerleri adenokanserlerdekine oranla daha düşük olmasına karşın arada anlamlı bir fark bulunamadı.

Yassı hücreli Kanselerde Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Yassı hücreli kanserler ayrı olarak incelendiğinde T evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TLG, TV, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerleri bakımından anlamlı fark saptanırken, background akciğer SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yassı hücreli kanselerde LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin T1 evreden T4 evreye doğru artış gösterdiği saptandı. Şahiner' in 2010 yılında yaptığı tez çalışmasında da LEGÇ, TV ve TLG değerleri yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde tümör boyutu ile primer tümör SUVmax değeri arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(Vesselle 2000, Li 2009).

Yassı hücreli Kanselerde Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Yassı hücreli kanselerde farklı N evreleri arasında LEGÇ, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. N evreleri arasında N0 dan N3 evreye doğru gidildikçe LEGÇ, TV ve TLG ortalama değerleri artış göstermektedir.

Yassı hücreli kanselerde SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Yassı hücreli Kanselerde Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı fark saptandı. LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG ortalama değerlerinin evre 1 den evre 4 e doğru artış gösterdiği saptandı. Şahiner' in 2010 yılında yaptığı tez çalışmasında ise LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri yönünden farklı hastalık evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yassı hücreli kanselerde farklı hastalık evreleri arasında background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Adenokanselerde Farklı T Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanserler ayrı olarak incelendiğinde T evreleri arasında LEGÇ, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. Şahiner' in 2010 yılında yaptığı tez çalışmasında da LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde tümör boyutu ile primer tümör SUVmax değeri arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarda vardır(Brown 1999, Li 2009).

Adenokanserler hastalarında farklı T evreleri arasında SUVmax, SUVmean, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Adenokanselerde Farklı N Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanselerde farklı N evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. Adenokanselerde farklı N evreleri arasında mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Adenokanselerde Farklı Hastalık Evreleri Arasında Yapılan Karşılaştırmada

Adenokanselerde farklı hastalık evreleri arasında LEGÇ, SUVmean, TV ve TLG yönünden anlamlı farklılık saptandı. Adenokanselerde farklı hastalık evreleri arasında SUVmax, background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax yönünden anlamlı fark saptanmadı. Adenokanselerde farklı hastalık evreleri arasında SUVmax değerlerinin ortalaması anlamlı bir farklılık bulunmamasının nedeni farklı hastalık evrelerindeki hasta sayılarının düşük olmasına bağlı gelişmiş olabilir. Şahiner' in 2010 yılında yaptığı tez çalışmasında da LEGÇ, SUVmax, TV ve TLG değerleri yönünden farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

KHDAK Hastaların PET/BT Parametrelerinin Birbirleri Arasındaki İlişki

KHDAK hastalarında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG değerlerinin birbirleri arasında ikili ilişkinin ve background akciğer SUVmax, mediasten SUVmax, karaciğer SUVmax değerlerinin birbirleri arasındaki ikili ilişki;

- TV ile LEGÇ ve TLG arasında, SUVmax ile SUVmean arasında ve Mediasten SUVmax ile karaciğer SUVmax arasında istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon saptandı.
- SUVmax ile LEGÇ, TV ve TLG arasında, TLG ile SUVmax ve SUVmean arasında ve background akciğer SUVmax ile mediasten SUVmax ve karaciğer SUVmax arasında istatistiksel olarak orta dereceli bir korelasyon saptandı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının PET/BT görüntülerinden elde edilen LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax değerlerinin evre ile ilişkisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ise LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG gibi parametrelerin evre ile ilişkili olduğu ve primer tümör SUVmax değeri ile LEGÇ, SUVmean, TV ve TLG değerleri ile arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

KHDAK hastalarında yassı hücreli kanser ile adenokanserler arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV, TLG, karaciğer SUVmax, mediasten SUVmax, background akciğer SUVmax yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Yassı hücreli kanser hastalarında farklı evrelerdeki LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

Adenokanserli hastalarda farklı evreleri arasında LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG değerleri yönünden anlamlı fark saptanmasına rağmen SUVmax değerinin evre ile ilişkisi istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması, diğer çalışma göre toplam hasta sayısının az olması, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının TNM evreleme sistemine göre evrelerinin ve histopatolojik alt tiplerinin heterojen dağılım göstermesi, çalışmamızda KHDAK'de patolojik olarak diğer grupta sınıflandırılan tümörlerin erken evrelerde olması ve hasta sayısının az olması, PET/BT görüntülerinden TV ve TLG değerlerinin hesaplanmasında kullandığımız tümörün ilgi alanının çizilmesi yönteminin elle yapılması gibi sebeplerin zamanla düzeltilmesi durumunda çalışmalarda istatistiksel olarak daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak kısıtlı hasta sayısı ve TNM evreleri arasındaki dağılımın eşit olmadığı bu çalışmada LEGÇ, SUVmax, SUVmean, TV ve TLG değerlerinin histolojik alt tipe göre ve TNM evresine göre değişikliklerini öngörmek için yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. KHDAK de SUVmax, SUVmean, TV ve TLG nin prognostik değer olarak kullanılıp kullanılmayacağını görmek ve en güvenilir TV ve TLG hesaplama yönteminin geliştirilmesi ve hangi eşik değerinin uygun olacağını belirlemek için daha fazla sayıda prospektif çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918 –924.
- Akkoçoğlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U, Akciğer Kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T(eds) Akciğer ve plevra maligniteleri tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008: 15.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. 2003; 123;21-49.
- Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling times. *Am J Roentgenol*. 2000; 174: 763-768.
- Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, Fischman AJ. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med*. 2007 Mar;19(3):495-9.
- Arinci K, Elhan A. Anatomi (1,2). Ankara, Güneş Kitabevi, 1995. 2.2.1. Toraks Duvari
- Aydiner A, Ece T, Topuz E, ve ark.: Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip.Antakya konsensus raporu Nobel tıp kitapçevleri, İstanbul 2010; 34-6.
- Aysan T, Göksel T. Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In: Haydaroglu A. Eds. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi. izmir: Ege üniversitesi basımevi, 2000:91-101
- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. İntial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 97-104.
- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. İntial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123:97-104.
- Bedsmoore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radio*. 2003; 45: 8-17.
- Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23: 251-3.
- Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, et al. Adrenal Lesions: Characterization with Fused PET/CT Image in Patients with Proved or Suspected Malignancy—İntial Experience. *Radiology* 2006;238(3):970-977.
- Boffetta P. İnvolutary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28:30–40.
- Bogot NR, Shaham D. Semi-invasiv and invaziv procedures for the diagnosis and staging of lung cancer 2:Bronchoscopic and sugical procedurs. *Radio Clin Am*. 2000;38:535-544.
- Boyle P, Levin B. Dünya Kanseri Raporu 2008. Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu, Fransa, 2008.
- Brady Z, Taylor ML, Haynes M. The clinicalapplication of PET/CT: a contemporary review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2008;31:90-109.
- Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Feb;32(1):12-23.

- Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40(4):556-65
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung Cancer. Clinical presentation and specialist referral time. *European Respiratory Journal* 2004; 24; 898-904.
- Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-47.
- Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:377-83.
- Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al: The accuracy of integrated PETCT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1017-23.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(1):151-159.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1229-35.
- Chen HH, Chiu NT, Su WC, et al. Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology* 2012;264:559-566
- Chernow B, Shaus A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analyses of 96 patients. *The American Journal of Medicine* 1977;63: 695.
- Chung HW, Lee KY, Kim HJ, et al. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lungadenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013
- Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. 'USA-Fat': prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med* 2003;44(8):1267-1270.
- Coleman RE: PET in lung cancer staging. *Q J Nucl Med* 2001; 45:231-4.
- De Geus-Oei LF, van der Heijden HFM, Cortens FHM, Oyen WJG. Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer. *Asystematic review. Cancer* 2007; 110: 1654-64.
- De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a metaanalysis [Review]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
- De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333-9.
- Demir M. Nükleer Tip Fiziği ve Klinik Uygulamalar. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul 2008; 24-96.
- Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003:167-75.

- Detterbeck FC, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, Part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300–8.
- Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, et al. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004;126(5):1656-66.
- Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62(2):97-108.
- Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18: 425-428.
- Dooms C, van Baardwijk A, Verbeken E, van Suylen RJ, Stroobants S, De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Association between 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7):822-828.
- Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr., Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18F-FDG-PET. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1348–1352.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer. Mediastinal staging in the 1990s: metaanalytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999; 213:530-8.
- Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(5):1357-60
- Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998:1369-73.
- Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. Positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 2155-68.
- Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997 Dec 15;80(12 Suppl):2505-9.
- Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, Scheiderbauer J, Machulla HJ, Dittmann H, Vonthein R, Bares R. Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(3):263-269.
- Eugene C. Lin, Abbass Alavi çeviri: Prof. Dr. Tarık Başıoğlu, Doç. Dr. Ayşe Mavi, PET ve PET/BT Klinik Kılavuzu İkinci Baskı. 2011
- European respiratory monograph 2001; 17: 86-98.
- Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000; 215:886-90.
- Farquhar TH, Llacer J, Sayre J, Tai YC, Hoffman EJ. ROC and LROC analyses of the effects of lesion contrast, size and signal-to-noise ratio on detectability in PET images. *J Nucl Med*. 2000;41:745-54.
- Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2:659–66.

- Foster BB, Muller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 170:441–445.
- Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP, Bohuslavizki KH, Bobrowski C, Lund C, et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1293-7.
- Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977;18:990-6.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42:1-93.
- Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T, Tanoue, Douglas M, Eric T, Frank D. Non invasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178-201.
- Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:925-83.
- Goldsmith SJ and Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radi Clin N Am*. 2000;38:511-524.
- Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. *Thorac Surg Clin*. 2004;14:95-112.
- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:879-892.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285(7):914-924
- Gönüllü U. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 361-4.
- Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH et al. IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics. Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):694-705.
- Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest*. 2002;122:1918-24.
- Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60: 1059-65.
- Han B, Lin S, Yu LJ, Wang RZ, Wang YY. Correlation of 18F-FDG PET activity with expressions of survivin, Ki67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2009; 30:831–837.

- Hickeson M, et al: Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDGPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1639-49.
- Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE II, Patz EF Jr Prognostic Value of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1459-1464.
- Hyde L, Hyde CI, Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-304.
- Hyun SH, Choi JY, Kim K, et al. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg* 2013;257:364-70
- Hyun SH, Ahn HK, Kim H, et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:50-8
- Jadvar H, Parker JA. *Clinical PET and PET/CT* London: Springer, 2005:45-67.
- Janerich DT, Tompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-6.41
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics *Ca. A Cancer Journal for Clinicians* 2011; 61:69–90.
- Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM et al. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23(9):865-70. 26. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-46.
- Imamura Y, Azuma K, Kurata S, Hattori S, Sasada T, Kinoshita T, et al. Prognostic value of SUVmax measurements obtained by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer*. 2010 Apr 27.
- İlbas Z. *Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkı (tez)*. Ankara: GATA Genel Cerrahi AD; 2006.
- Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med*. 1995 Oct; 36(10):1836-9.
- Kodallı N. *Göğüs Cerrahisinde Görüntüleme Yöntemleri*. Yüksel M, Kalaycı G. Ed. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2001; 49–302.
- Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003;23:315–40.
- Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). *Lung cancer principles and practice*, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company, Second Edition, 2000; 52: 150-8.
- Kumar R, Xiu Y, Yu Jİ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058-62.
- Kvale PA, Chronic cough due to lung tumors. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2006; 129: 147-53.
- Lardinois D, Weder W, Hany TF. Staging of non small cell lung cancer with integrated PET and CT. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.

- Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999 May;2(3):159-71.
- Lawrence H.B: The respiratory system. In: Williams LP(Ed.). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*. 38th ed. New York: Churchill Livingstone Pub. 1995: 1627 –1676
- Leyn DP, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for nonsmall cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 32:1-8.
- Lee YJ, Cho A, Cho BC, Yun M, Kim SK, Chang J, Moon JW, Park IK, Choi HJ, Kim JH. High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(7):2426-32.
- Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P, Fu Z, Yang G, Yu J. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63(3):383-386.
- Li M, Sun Y, Liu Y, Han A, Zhao S, Ma L, Zheng J, Yu J. Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET-CT for non-small cell lung cancer patients: An observation. *Lung Cancer* 2010;68(3):394-7.
- Lowe VJ: Positron emission tomography scanning in lung cancer. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:119-27.
- Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2): 287-93.
- Mac Manus MP, Hicks RJ: PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin surg Oncol*.2003; 21:149-60.
- Maitra A, Kumar V. The lung. n: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. *Robbins pathologic basis of disease: 8th ed*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 529-530.
- Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803–9.
- Marom EM, Sarvis S, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002;223(2):453-9.
- Mathias P, Michael G. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. 2003:p.305.
- Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *Br Med J* 2005; 330(7489):439.
- Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-35.
- Melloni G, Gajate AM, Sestini S, et al. New positron emission tomography derived parameters as predictive factors for recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1254-61
- Metintaş M. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, Cilt-2, 1361-83.

- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111:1718-23.
- Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2009 May;23(3):269-75.
- Omenn GS, Merchant J, Boatmann E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-6.
- Osman E. Solunum Sistemi Radyolojisi (3. baski). İzmir Güven Ofset, 2007; 243-278
- Önsel Ç. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ders Kitabı 2009:117-131
- Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, İlğan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar. GATA Basimevi. Ankara.2004.
- Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2010; 1319-37.
- Özülker T, Özülker F, Mert M, Ozpaçacı T. Clearance of the high intestinal (18)F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 May;37(5):1011-1017.
- Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991; 4:730–744.
- Palm İ, Hellwig D, Leutz M. Brain metastases of lung cancer: Diagnostic accuracy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Med Klin* 1999;94; 224-7.
- Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, et al. endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005; 128: 3551-7.
- Patelli M, Agli LL, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:407-11.
- Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1988; 150:265–268.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323-9.
- Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, et al: Performance of sodium iodide based (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol* 2002; 75:114-21.
- Popp W, Rauscher H, Ritschka L, Redtenbacher S, Zwick H, Dutz W. et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer*. 1991;67:72-75.
- Port JL, Andrade RS, Levin MA, Korst RJ, Lee PC, Becker DE, Altorki NK. PET scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(6):1611-1615.
- Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):246-50.

- Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation corrected and non-attenuationcorrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:134-9.
- Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III". *Eur J Nucl Med*, 2001; 28:1707-1723.
- Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987;31:159-65.
- Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131-48.
- Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake the role of PET/CT. *Eur Radiol* 2006;16:1054-65.
- Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D. Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal or distant metastases at presentation in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 6(5):310-313.
- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2009 yılına ait kanser veri istatistikleri. www.kanser.gov.tr/daire faaliyetleri/kanser istatistikleri (26.11.2014)
- Sekine I, Tamura T, Kunitoh H, et al. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 731-3.
- Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for diagnosis and staging of lungcancer 1: Percutaneous transthoracic needle biyopsy. *Radio Clin N Am*. 2000;38:525-534. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer*. 1991;67:72-75.
- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Dec;2(12):1067-77.
- Shields TW, *Lymphatics of the Lungs*. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London: William & Wilkins. 2000 Chapter 6.
- Shields TW. Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer. *General Thoracic Surgery*. Lippincott, Williams and Wilkins. 2000 fifth edition. P 1311-41.
- Simon GR, Wagner H, American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 259-271.
- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasiv staging non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*.2003;123:147-56.
- Snell Richard S. Toraks Göğüs Boşluğu. Snell RS ed. Klinik anatomi. 5. Baskı İstanbul: Nobel & YÜCE 1998;82-8
- Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6):932-45.
- Sönmez K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(1):94-112.

- Spiro SG, Porter JC Lung Cancer Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
- Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD, Russo JE, Recker BE, Saran PA, Wahl RL. Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin Positron Imaging*. 1999; 2:111–118.
- Sutton D. Textbook of radiology and imaging. In: Jenkins PRJ, Whitehouse RW, Robinson PJA, Allan PL, Wilde P, Stevens JM. *The mediastinum*. 7th ed. London: Churchill Livingstone Publ; 2003.
- Şanlı Y, Tekin B.O, Tokmak H, Töre G, Bozkurt F, Bekiş R, Demir H, Polack B.D. F18-FDG PET/BT ile Onkolojik Görüntüleme Uygulama Kılavuzu, Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Onkoloji Çalışma Grubu, 2012.
- Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, Aksel N, Halilçolar H, Özacar R. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1031-9.
- Travis WD. pathology of lung cancer, *Clinics in Chest Medicine*, Volume 32, Issue 4, Pages 669-692, December 2011.
- Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.
- Tuncel E. *Klinik radyoloji*. Bursa, Nobel ve Güneş, 2007: 307-308.
- Şahiner I. Akciğer kanseri olgularında 18F-FDG Tutulumunun Klinik Evre ve Histopatolojik Tip ile İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2010
- Şahiner I, Atasever T, Akdemir U.O, Öztürk C, Memiş L . Relationship between primary lesion metabolic parameters and clinical stage in lung cancer/ *Rev Esp Med nucl Image Mol* 2013;32(6):357-363
- Şengül E. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Mediasten Evrelemesinde PET/BT'nin yeri. *Ağustos* 2006.45-8.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122-50.
- Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003;21: 2651-7.
- Wee JO, Sepic JD, Mihaljevic T, Cohn LH. Metastatic carcinoid tumor of the heart. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1721-2.
- Westerterp M, Pruim J, Oyen W, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 392-404.
- Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33:201-12.
- WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
- World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization 2004

- Wu-Williams A, Samet JM. Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer* New York, NY: Marcel Dekker 1994; 71–108.
- Wynants J, Stroobants S, Dooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer *Radiol Clin North Am.* 2007;45(4):609-25
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL and Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Leuven Lung Cancer Group Chest.* 1997;112:1487-1493.
- Vansteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G, Menten J, Lerut T, Demedts M. et al. Present status of induction treatment for N2 non-small cell lung cancer: a review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:1-12.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-PET scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol.* 1999; 17(10):3201-6.
- Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer. The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388 - 92.
- Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shields TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 314-326.
- Yoo, I., Chung, S. K., Park, H. L., Choi, W. H., Kim, Y. K., Lee, K. Y., & Wang, Y. P. (2014). Prognostic value of SUVmax and metabolic tumor volume on 18F-FDG PET/CT in early stage non-small cell lung cancer patients without LN metastasis. *Bio-medical materials and engineering*, 24(6), 3091-3103.
- Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of Glut 1 and Glut 3 in stage 1 nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997; 80:1046-1051.
- Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999; 35:1773-82.
- Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42(12):1795-9.
- Ziessman H, O'Malley J. *Nuclear Medicine The Requisites in Radiology*. Third edition. 2006:302-46.
- Zhu D, Ma T, Niu Z, et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73:332-7