



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA  
PET/BT BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI ve PROGNOZİK DEĞER

Dr. Burcu SEVİLM

UZMANLIK TEZİ

Bursa 2014



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA  
PET/BT BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI ve PROGNOZİK DEĞER

Dr. Burcu SEVİM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR

Bursa 2014

## Ç İNDEK İLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	1
Akciğer Kanseri Etiyolojisi	2
Akciğer Kanseri İmmunohistopatolojisi	3
Akciğer Kanserinde Klinik	5
Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri	7
Akciğer Kanserinde Evreleme	13
Küçük Hücreli D <sup>2</sup> Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtları	
Değerlendirilmesinde Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi	21
Gereç ve Yöntem	28
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar	40
Teşekkür	51
Özgeçmişi	52

## ÖZET

İleri evre küçük hücreli akciğer kanserleri (KHDAK), kanser nedenli ölümlerin başlıca nedenidir. Erken evre KHDAK cerrahi ile tam tedavi edilebilirken, lokal ileri ve ileri evre KHDAK cerrahi ve/veya kemoterapi/kemoradyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Günümüzde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde bir metabolik görüntüleme yöntemi olan Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)nin vazgeçilmez bir rol oynadığı kabul görülmüştür. Retrospektif özellikteki çalışmamızda yeni tanı alan ve preoperatif kemoterapi (KT) uygulanan hastalarda tanı anında ve neoadjuvan KT sonrası PET/BT görüntülemelerinin; cerrahi sonrası patolojik verilerle karşılaştırılarak kemoterapi etkinlik değerlendirilmesindeki değeri ve prognozun belirlenmesine sağlayacağı katkıların araştırılması amaçlandı.

Tanı, evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılan 573 hasta incelendi. Bu olgulardan histopatolojik olarak KHDAK tanı almış, tanı anında ve neoadjuvan KT sonrası PET/BT görüntülemeleri yapılmış ve opere edilmiş 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan KT ile birlikte radyoterapi (RT) de alan, KT sonrası opere edilmeyen, tanı veya neoadjuvan KT sonrası PET/BT görüntülemesi olmayan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 10-60 ay süreyle takip edildi (Ortalama: 29,1 ay; Medyan: 24 ay). Hastaların ilk PET/BT görüntülemeleri ile neoadjuvan KT sonrası PET/BT görüntülemeleri arasındaki maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) değeri ile operasyon sonrası tümörde patolojik olarak saptanan nekroz oranları Spearman korelasyon katsayısıyla değerlendirildi ve aralarında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ). Bu retrospektif çalışmamızın verilerine göre PET/BTnin KHDAKta neoadjuvan KT sonrası opere edilen olgularda SUVmax değerlerindeki değeri ile nekroz oranları arasında doğrudan bir şekilde öngörebileceği, cerrahiden yarar görebilecek hastaların tespitinde yararlı olabileceği görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük Hücreli D<sup>2</sup> Akciğer Kanseri; PET/BT; neoadjuvan kemoterapi; histopatoloji.

## **SUMMARY**

### **CORRELATION and PROGNOSTIC VALUE of PET/CT FINDINGS and HISTOPATHOLOGY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY in LUNG CANCER PATIENS**

The leading cause of cancer-related deaths is advanced stage of non-small cell lung cancer (NSCLC). Early stage NSCLC can be treated with surgery but locally advanced and advanced stage NSCLC can be treated with surgery and/or chemotherapy or radiotherapy alone or in combination. Currently, as a molecular imaging modality, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) has been accepted to have an essential role in the evaluation of treatment response. The aim of this retrospective study was to make researches on the effect of the role of the chemotherapy efficiency value and the contribution of the prognosis on patients with newly diagnosed and preoperative chemotherapy applied by comparing their PET/CT imaging during diagnostic and after neoadjuvant chemotherapy, with their patologic datas after surgery.

573 patients have been examined with PET/CT imaging with the purpose of diagnosis and staging. 20 of these patients with histopathologically proven NSCLC, diagnosis and after neoadjuvant chemotherapy PET/CT imaging were performed and have been operated were included in this study. Patients who received radiation therapy with neoadjuvant chemotherapy, patients who haven't been operated after neoadjuvant chemotherapy and patients who didn't have PET/CT imaging for diagnosis or after neoadjuvant chemotherapy haven't been included in this study. Patients were followed up for 10-60 months continuously (average:29,1 months; median:24 months). The maximum standardized uptake value (SUVmax) variations of first and after neoadjuvant

chemotherapy PET/CT imaging and the necrosis percentages of tumor histopathologically determined after surgery have been evaluated with Spearman korelation faktor, and their negative and statistically significant relation has been determined ( $p < 0,05$ ). According to the data of this retrospective study, it appears PET/CT can accurately predict the pathologically necrosis percentages of the SUVmax variations on patients with NSCLC who have been operated after neoadjuvant chemotherapy and can be useful to detect which patient will benefit from surgery.

**Key Words:** Non-small cell lung cancer; PET/CT; neoadjuvant chemotherapy; histopathology

## G R

Akci er kanseri dünyada ve Avrupa'da oldu u gibi ülkemizde de kanser nedeni ölümlerin ba ında gelmektedir. Yeni tan² akci er kanserlerinin %80-85'ini küçük hücreli d² ² akci er kanserleri (KHDAK) olu turmaktadır (1,2). Erken evre KHDAK cerrahi ile tam tedavi edilebilirken, ileri evre KHDAK'deri cerrahi ve/veya kemoterapi (KT) ya da kemoradyoterapi (KRT) kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (3,4). Ieri evre hastalar²n ço unlu unda küratif rezeksiyon sonrası nüks veya uzak metastaz izlenmektedir. Adjuvan kemoterapi uygulamalar² ise çok az² hariç anlaml² bir sa kal²m avantaj² sa layamamaktadır. Tüm bu gerçekler preoperatif kemoterapi (neoadjuvan kemoterapi) uygulamas²n²n temellerini olu turmaktadır. Ayr²ca nüks riski yüksek bir tümörde, bölgesel ve uzak mikrometastatik odaklar² potansiyel olarak eradike etmek için derhal uygulanan sistemik tedavi olmas² ve lokal tümör yükünün azalt²arak rezeksiyonun daha kolay ve ba ar²² yap²labilmesini sa layaca ından neoadjuvan tedavinin faydal² oldu u bilinmektedir (3).

Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), kanser tedavisinde KT'ye yan²²n de erlendirilmesinde kullanılan ve ilk tercih olarak kabul gören, tümöral hücrelerin fazla glukoz tüketmesi esas²na dayanarak bir seferde tüm vücudun metabolik ve anatomik görüntülemesini sa layan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (5-8).

### 1. Akci er Kanseri Epidemiyolojisi

Akci er kanseri s²kl² ² ya ile artar ve 50-60'd² ya larda en üst seviyelere ç²kar. Akci er kanseri dünyada ve Avrupa'da oldu u gibi ülkemizde de kanser nedeni ölümlerin ba ında gelmektedir (1,2). Dünyada genel olarak kanser vakalar²n²n %12,4'ünü akci er kanseri olu turmaktadır ve 2002 verilerine göre y²da 1,35 milyon yeni olgu ve 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir. Bu rakam ayn² zamanda kanserden ölümlerin %17,6's²n² temsil etmektedir (9).



Akci er kanseri olgularının %80-85'ini KHDAK olu turmaktadır (10). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelerle birlikte KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım oranı %15'in üstüne çıkmamaktadır (1).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre akci er kanseri insidansı erkeklerde yüz binde 53, kadınlarda ise yüz binde 7'dir. Aynı verilere göre erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, kanserden ölümlerde de ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise görülme sıklığı ile 4. sırada, kanserden ölümlerde 1. sırada yer almaktadır (11).

ABD'de 2007 verilerine göre akci er kanseri görülme sıklığı erkek ve kadınlar için %15 iken, mortalite oranları erkeklerde %31, kadınlarda ise %26 oranında olduğu belirtilmektedir (12).

## 2. Akci er Kanseri Etiyolojisi

Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akci er kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sigara sorumludur. Sigara içmek, akci er kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Risk, kullanılan sigara sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır (13). Bofetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi değil olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akci er kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Bu oranı yerinde pasif maruziyeti olanlarda ise %17'dir (14). Sigara bırakıldıktan sonra akci er kanseri oluşma riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir risk düzeyine inmektedir. Bu risk azalması akci er kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir (15).

Türkiye'de akci er kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Asbest, hava yoluyla taşınan liflerle karışık olarak, özellikle de sigara içenlerde, akci er kanseri riskini arttırdığı bilinen bir kanserojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akci er kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (16).

Radyasyona maruz kalanlarda da akci er kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akci er kanseri etiyolojisinde rol oynayan bir radyoaktif maddedir ve doğada de i ik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir (17).

Kronik obstrüktif akci er hastal2 ında, tekrarlayan akci er en' amasyonu ve akci erdeki skar dokularında kanser geli imi artmaktadır. Özellikle ba -boyun kanseri olan ki ilerde akci er kanseri daha s2k olarak görölmektedir. Bu, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeye etki yapmas2na ba lıdır.

Ek risk faktörleri olarak, aile öyküsü ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bile ikleri gibi di er kanserojenlere maruziyet sayılabilir (18,19).

Akci er kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörlerini ortadan kaldırmak için gerekli önlemler alındı ında akci er kanseri geli iminin %85-100 oranında geli iminin engellenebilece i tahmin edilmektedir (20).

### **3. Akci er Kanseri mmünohistopatolojisi**

KHDAK, tüm akci er kanseri olgularının %80-85 kadarından sorumludur ve ba lıca üç tipi vardır; Skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom (AK) ve büyük hücreli karsinom. Geriye kalan %15-20lik oran2 küçük hücreli akci er karsinomu (KHAK) ve di erleri olu turur.

Primer tümörlerin % 95i AK, SHK, KHAK, büyük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonlarından olu maktadır. Bir tümörün kombine tümör olarak tiplendirilebilmesi için minör komponentin %10dan az olmaması gerekmektedir (21).

AK genellikle periferik yerleşimli alveolar yüzey epiteli ya da bronko mukozal bezlerinden köken almaktadır. Akci er enfeksiyonlarına ve interstisyel akci er hastalığına ba lı geli en fibrozise ikincil olarak da geli ebilir. Geli mi ş ülkelerde ilk sırada izlenen tümör tipi AK'dır. Genç kadı n hastalarda ve sigara içmeyenlerde en s2k görülen tümör tipi de AK'dır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) AK'da asiner, papiller, bronkoalveoler ve solid tip olmak üzere 4 ana gruba ayırmakta; ayrıca nadir görülen varyantları tanımlamaktadır.

Bronkoalveoler karsinom (BAK); stromal, lenfatik ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca neoplastik hücrelerin

proliferasyonu ile karakterize, akci er AKçının önemli bir alt tipidir. BAK son yıllarda tedavi biçimi nedeni ile özellikle önem kazanmış tür. Akci er kanserinde EGFR mutasyonu, bronkoalveolar differansiyasyon ile bağlantısına dair kanıtlar nedeni ile giderek daha çok dikkat çekmektedir (22).

Akci er AK genellikle Sitokeratin (CK) 7 pozitif, CK 20 negatiftir. Kolorektal AKlar, CK 7 negatif / CK 20 pozitif boyanmalar ile kolaylıkla ayrılabilir. Nonmüsinöz tip BAK, tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve CK 7 pozitif, CK 20 negatif iken; müsinöz tip BAK, sıklıkla TTF-1 negatif olup, CK 7 ve CK 20 pozitifdir (23,24).

SHK; proksimal segment bron larından köken alır. En erken formu karsinoma insitu dır. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma insitu ya ve invaziv karsinoma gidi 5-15 yıl alabilir. Skuamöz displazi ve karsinoma insitu normal mukozaya geri dönebilir. Radyolojik olarak merkezi kaviteasyon ve mikroskobik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilir (25,26). Geli mekte olan ülkelerde en sık görülen KHDAK alt tipidir. SHK alt tipleri olarak; papiller, effaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid morfoloji tanımlanmış tür (27). SHKlar TTF. 1, CK 7 ve 20 negatif iken; AKlar genel olarak TTF. 1 ve CK 7 pozitif, CK 20 negatif immünreaktivite göstermektedir. SHKlarda p63 ve CK 5-6 pozitifdir ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanıyı kesinle tirilmesinde yardımcı olabilir (28,29).

Büyük hücreli karsinom periferik veya santral yerle imli olabilir. Kötü diferansiye özellik gösterirler ve özellikle nöroendokrin özellik taşıyanlar kötü prognozludur.

KHAK sıklıkla peribron iyal yerle imli, submukoza ve periferik parankimal dokulara infitri eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Primer akci er kanserleri içinde hızlı seyirli olması, erken dönemde hematogen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahiden çok medikal tedavi uygulanması nedeniyle diğer akci er kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedirler (21,30). KHAK ve KHDAK ayrımları salt nöroendokrin belirleyicilerle olmaması mutlak morfoloji ile birleştirilmelidir. KHDAKların %10 oranında en az bir belirteç için immünoreaktif olduğu da unutulmamalıdır (31).

Operasyon sırasında frozen section inceleme ya da peroperatif TB A, mediastinal lenf nodu örnekleme, bron rezeksiyon hattı ve di er rezeksiyon sınırları, plevroperikardial sıvı incelemesi yapılabilir (27,32).

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması WHO tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiş olup invaziv malign olanlar Tablo-1de sunulmuştur (33).

#### 4. Akciğer Kanserinde Klinik

Akciğer kanserli hastaların klinikleri tümörün evresi ile ilişkili olup çok değişkendir. Hastalar en sık öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı ve/veya kemik ağrısı ile başvurur (34). Yapılan çalışmalarda, hastaların %27sinde primer tümörle ilgili semptomlar mevcutken, %34ünde metastaz dü ündüren sistemik semptomlar, %32sinde metastaz alanına spesifik semptomlar olduğu bildirilmiştir. Asemptomatik olup tesadüfen radyolojik tanı alanların oranı sadece %6dır. 1227 hastayı kapsayan bir çalışmada sadece 154 hastanın (%13) tanı anında asemptomatik olduğu bildirilmiştir (35,36). Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %18 iken primer tümöre ait semptomu olanlarda bu oran %12dir. Nonspesifik semptomları olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %6 iken metastaz bölgesi ile ilgili semptomu bulunanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı söz konusu değildir.

Tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak bulgular değişkenlik gösterir. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulursa ses kısıklığı, özefagusu yaygın veya basması olursa yutma güçlüğü gelişebilir. Tümör vena kava superioru invaze eder ya da basarsa vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık KHAKda, daha az SHKda görülebilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak SHKda görülmektedir. Tümör invazyonuna bağlı olarak kardiyomegali, aritmi, tamponat, hıçkık ve diyafragma paralizisi de görülebilir.

**Tablo-1:** WHO-2004'e göre akciğer kanserleri histolojik sınıflaması.

<b>SKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOM</b>	<b>KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Papiller</li><li>• Berrak hücreli</li><li>• Küçük hücreli</li><li>• Bazaloid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kombine küçük hücreli karsinom</li></ul>
<b>ADENOKARSİNOM</b>	<b>BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adenokarsinom, mikst subtip</li><li>• Asiner adenokarsinom</li><li>• Papiller adenokarsinom</li><li>• Bronkoalveoler karsinom</li><li>• Müsinöz</li><li>• Nonmüsinöz</li><li>• Mikst</li><li>• Müsin salgılayan solid adenokarsinomlar</li><li>• Fetal</li><li>• Kolloid</li><li>• Müsinöz kistadenokarsinom</li><li>• Ta 1<sup>2</sup> yüzük hücreli</li><li>• Berrak hücreli</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>• Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom</li><li>• Bazaloid karsinom</li><li>• Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li><li>• Berrak hücreli karsinom</li><li>• Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</li></ul>
<b>ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM</b>	<b>SARKOMATOID KARSİNOM</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pleomorfik karsinom</li><li>• hücreli karsinom</li><li>• Dev hücreli karsinom</li><li>• Karsinosarkom</li><li>• Pulmoner blastom</li></ul>
<b>KARSİNOM DİTÜMÖR</b>	<b>TÜKRÜK BEZİTİPİNDEKİ KARSİNOMLAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipik karsinoid</li><li>• Atipik karsinoid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mukoepidermoid karsinom</li><li>• Adenoid kistik karsinom</li><li>• Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</li></ul>

Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının %15-50'inde plevral efüzyon görülebilmektedir.

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlere

olmaktadır. Genellikle osteolitik olmakla birlikte AKÇda osteoplastik tipte kemik metastazlar da görülebilmektedir. Karaci er metastaznda sa üst kadran a r<sup>2</sup>s<sup>2</sup>, bulant<sup>2</sup>, kilo kayb<sup>2</sup> ve anemi görülebilir. Sürrenal tutulumu genellikle asemptomatiktir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabilece i gibi fokal nörolojik semptomlarla ortaya ç<sup>2</sup>kabilir (37,38).

Akci er kanserlerinin %7-15inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tümörün boyutundan ba <sup>2</sup>ms<sup>2</sup> olup bir k<sup>2</sup>sm<sup>2</sup>nda tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler, bir k<sup>2</sup>sm<sup>2</sup>nda ise tümör dokusuna cevaben normal dokulardan sal<sup>2</sup>nan maddeler sorumludur. Hiperkalsemi SHKÇda, uygunsuz antidiüretik hormon sal<sup>2</sup>n<sup>2</sup>m<sup>2</sup>, ektojik adrenokortikotropik hormon sal<sup>2</sup>n<sup>2</sup>m<sup>2</sup>, nörolojik paeraneoplastik sendromlar, Eaton Lambert sendromu s<sup>2</sup>kl<sup>2</sup>kla KHAKÇde görülürken, çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati KHDAKÇde görülmektedir (34,37).

## **5. Akci er Kanserinde Tanı Yöntemleri**

### **5.1 Non- nvaziv Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri**

#### **5.1.a Direkt Radyografi**

Direkt gö üs radyografisi akci er kanseri tan<sup>2</sup>s<sup>2</sup>nda kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir. Akci er kanserlerinin ço u bu yöntem ile tespit edilir. Mutlaka posteroanterior ve lateral görüntüler alınmalıdır. İleri evre kanserlerde lezyonlar net bir ekilde seçilebilirken, özellikle erken dönemde baz<sup>2</sup> olgularda lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Erken dönem radyolojik bulgular direkt tümörün kendisi tarafından olu turulur. En önemli erken bulgular; akci er parankimi içerisinde izlenen homojen dansite art<sup>2</sup> <sup>2</sup>, tümör içerisinde düzensiz ve kalın duvarlı kavite, s<sup>2</sup>n<sup>2</sup>rlar<sup>2</sup> net ay<sup>2</sup>rt edilemeyen dansite art<sup>2</sup> <sup>2</sup>, segmental konsolidasyon, hiler geni leme, lobar ya da segmental atelettazi, plevral efüzyon ve daha az s<sup>2</sup>kl<sup>2</sup>kla mediastinal geni lemedir (39).

#### **5.1.b Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Akci er grafisi ve toraks BT akci er kanserlerinin tan<sup>2</sup> ve evrelemesi için kullanılan standart tekniklerdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün

lokalizasyonunu, büyüklü ünü ve anatomik yapılar ile ili kisini ayrıntılı olarak gösterebilmektedir. Ayrıca mediastinal lenf nodları (LN) de erlendirilmesinde de kullanılmakta olup sıklıkla bir LN'nin kısa aksının bir cm'inin üzerinde olması patolojik kabul edilir (40). BT lokal invazyon ve uzanımın saptanmasında oldukça yararlıdır. 3 boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleriyle gö üs duvarı ve mediasten hakkında çok daha iyi bilgi sağlanır. Asemptomatik olguların %3-10'unda metastatik hastalık olasılığı nedeniyle BT protokollerine sürrenal bezler de girmelidir (41).

Toraks BT'nin en önemli handikapı mediastinal LN'nin de erlendirilmesindeki yetersizliği dir. Gould ve arkadaşlarının (42) yaptığı meta-analizde mediastinal malign LN'nin tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllü ü ise %79 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHK'de hastalarda ortaya çıkan iki problem, mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının %40'unun aslında benign olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Suzuki ve arkadaşları (43) da benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Nodal metastaz olup olmaması hastanın evresini artırabilir veya azaltabilir (44).

Intravenöz kontrast uygulaması ço u hastada ek katkı sağlamamakla birlikte, damar invazyonu ve görüntüleme alanına sürrenal ve karaci er dahil edilecekse olasılığı metastatik lezyonların saptanabilmesi amacıyla tercih edilir. BT ile mediasten ve gö üs duvarı invazyonu, superior sulkus tümörlerinde brakial pleksus invazyonu gösterilebilir (40).

### **5.1.c Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG iyonizan radyasyon içermeyen, her üç düzlemde de görüntü elde edebilen bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Akci er kanserlerinin de erlendirilmesinde tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Pancoast tümörleri ve iyotlu kontrast maddeye karşı allerjisi olanlarda akci er kanserinin evrelemesinde primer modalite olabilir. Pancoast tümörlerinin rezektabilitesinde ve tümörün mediasten, gö üs duvarı ve diyafragma invazyonunun de erlendirilmesinde belirgin tanısal değ ere sahiptir (45). MRG'nin BT'ye üstünlü ü daha yüksek doku rezolüsyonuna sahip olmasıdır. MRG'nin hilar-mediastinal LN görüntülemesinde ve primer lezyon boyutunun saptanmasında toraks BT'ye üstünlü ü gösterilememiştir. LN'nin

ile damarsal yapıyı ayrıntılı olarak BT'ye göre daha üstün olduğunu ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodularını da belirlemede daha kesin sonuçlar verebilmektedir (46).

#### **5.1.d Kemik Sintigrafisi**

Kemik metastazlarının varlığını tedavi protokolünü önemli ölçüde etkileyecek şekilde erken dönemde tespiti önemlidir. Difosfonat bileşiklerinin (metilen difosfonat, hidroksi metilen difosfonat vb) Teknesyum 99m ile üretilenerek intravenöz yoldan hastaya verildikten 2-4 saat sonra tüm vücut görüntülerinin elde edildiği kemik sintigrafisi bu amaçla kullanılır. Difosfonatın verildiği yerdeki hidroksiapatit kristallerindeki kalsiyum ile yer değiştirmesi sonucu kemik yapıları görüntülenir. Başta metastazlar olmak üzere osteoblastik aktivitenin arttığı tüm kemik patolojilerinde artmış difosfonat tutulumu saptanır. KHKDAK, kemik metastazı yapan maligniteler arasında ilk sıralarda yer alır. Kemik sintigrafisi özgül olmamakla birlikte diğer görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı olması ve tek seferde tüm vücudu değerlendirilmesi nedeniyle erken dönem kemik metastazı olan hastaların saptanmasında oldukça değerli bir tanı aracıdır. Ancak, kemik sintigrafisi bulguları tek başına malign/benign ayrımı yapmak için yeterli değildir ve genellikle diğer görüntüleme yöntemleriyle veya histopatolojik olarak teyit edilmesi gerekir.

#### **5.2 İnvaziv Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri**

##### **5.2.a Bronkoskopi ve Bronkoskopik Biyopsi**

Bronkoskopi ile akciğer kanserlerinin tanımlanması için tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilgili klavuzdur. Santral lezyonu olan 4507 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde tanı duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek başına tanısal duyarlılığı %74'dür. Lavaj ve fırçalamanın ise duyarlılığı %60'dır (47). Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düzlemlerle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yakınlarda örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. TB A submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün derin invazyon durumlarında bronkoskopinin duyarlılığı artırılmaktadır (48).



### **5.2.b Transtorasik ince net Aspirasyonu (TT A)**

Periferik akci er kanserlerinde TT A, ultrasonografi (US), floroskopi veya BT e li inde kullan 2abilir. BT e li inde %92, floroskopi e li inde ise %88 olmak üzere ortalama %90 tan 2 duyarlı 2 2 mevcuttur. Yanlı 2 pozitiflik oran 2 çok dü ük (%1-2) oldu undan pozitifli i kanser tan 2s 2 için yüksek derecede güvenilirdir (47). Pnömotoraks riski nedeniyle deneyimli bir radyolog tarafından yap 2mal 2d 2r.

### **5.2.c Mediastinoskopi ve Mediastinotomi**

Mediastinoskopinin akci er kanserindeki en önemli endikasyonu tan 2 koyma ve mediasten LN biyopsisi ile evreleme yapmakt 2r. Bir çalı 2 maya göre tan 2sal duyarlı 2 2 %95, özgüllü ü %100 bulunmu tur (49). Mediastinoskopinin yalanc 2 negatiflik oran 2 ortalama %90dur. Yalanc 2 negatiflik paratrakeal alanda çok dü ükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Mediastinoskopi ile ula 2lamayan lezyon ve LNda 2rında mediastinotomi ve video yard 2ml 2 torasik cerrahi (VATS) kullan 2abilir. Akci er kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinde yayg 2n mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak küçük boyutlu LN varlı 2 2nda non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin (BT ve PET) yetersiz kalabilece i ve invaziv evreleme yap 2lmas 2 gerekti i belirtilmektedir. Sadece evre I periferik tümörlerde PETde hipermetabolik mediastinal LN yoksa invaziv evrelemeye gerek olmayabilece i belirtilmektedir (50).

### **5.2.d Video Yardimli Torasik Cerrahi (VATS)**

Gö üs yan duvar 2 ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral bo luk direkt olarak de erlendirilebilmektedir. Ayn 2 zamanda plevral metastazlarla birlikte, pulmoner metastazlar, gö üs duvar 2 invazyonu ve ayn 2 taraf LNda 2rında da de erlendirebilen ve üpheli metastazlardan biyopsi al 2nmas 2na olanak sa layan bir yöntemdir. Böylece VATS ile preoperatif de erlendirmede radyolojik olarak görüntülenememi metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif oldu u malign plevral efüzyondan üphelenilen durumlarda da VATS kullan 2abilir (51).

### 5.3 Akci er Kanserinde PET/BT

PET'in radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel metabolik görüntüleme sağlamasıdır. Görüntüleme için uygun pozitron saçılımı yapan bir radyoizotopla işaretli, incelenecek metabolizmaya spesifik bir molekül, substrat ya da ilaçtan oluşan radyofarmasötik kullanılır. Onkolojik çalışmalarda en sık Flor-18 işaretli glukoz analogu olan Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır.

FDG hücre içine endojen glukoz gibi glukoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile aktif transport yoluyla girer. Bu işlemde GLUT-1 başlıca rolü oynar (52). Hücre içine giren FDG sitoplazmada glukolitik yola girerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforillenir. Ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığı için glukolitik yolda ilerleyemez ve FDG-6-fosfat hücre içinde birikir. FDG-6-fosfat hücre içinde glukoz-6-fosfataz ile tekrar FDG'ye dönüşülerek hücre dışına çıkarılır ve böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Glukozdan farklı olarak tubuler reabsorpsiyona uğramaz.

Normal dokularda açlık durumunda ve insüline bağımlı glukoz transport mekanizmasına sahip dokularda, yağ asidi veya keton cisimleri gibi alternatif enerji yolları kullanılır. Hipoksik dokular süreklilik arzeden artmış glukoz tüketimini karşılamak için enerji kaynağı olarak anaerobik glukolizi kullanır (53). Yeterli oksijen varlığında bile hızlı replike olan kanser hücrelerinde glukoliz ana metabolik yoldur (54). Bu durum ilk kez 1930 yılında Warburg (55) tarafından gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak genetik mutasyonlar sonucu membran glukoz transport reseptörlerinin ve glukolitik enzimlerin artmış ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (56). Kanser hücrelerinde glukolitik yolun ve buna başlıca olarak hücre içine glukoz transportunun artmış derecesi, tümörün agresifliği ve metastaz potansiyeli ile doğru orantılıdır. FDG, bu prensiple tümör görüntülemede benzersiz bir metabolik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Açlık durumunda intravenöz FDG uygulaması sonrasında gerçekleştirilen PET görüntülemede tümör dokularında normal dokulara göre artmış tutulum odakları saptanır. Saptanan bu odakların malignite açısından değerlendirilmesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra elde edilen görüntülerin görsel olarak

de erlendirilmesi ve görüntülerden hesaplanan, normalize edilmi hedef/zemin aktivite oranından yansıtılan ve yarı niceliksel bir de er olan  $SUV_{max}$  ile birlikte elde edilen görüntülerin niteliğinin görsel olarak yorumlanması ile yapılır.  $SUV_{max}$  FDG'ye ait standart tutulum de erinin İngilizce karşılığı olan %Standard Uptake Value+ ifadesinin kısaltılmasıdır.  $SUV_{max}$  PET veya PET/BT cihazlarının içerdiği yazılım tarafından aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$SUV_{max} = C / (ID / w)$$

Bu formülde **C**: seçilen ilgi alanında Bq/ml ya da mCi/ml cinsinden FDG konsantrasyonunu, **ID**: Bq ya da mCi cinsinden hastaya enjekte edilen toplam FDG dozunu ve **w**: hastanın kg cinsinden ağırlığı ifade etmektedir. Genelde  $SUV_{max}$  de eri 2,5'ten büyükse, kesinlik tahmin etmekle birlikte malignite şüphesi vardır ve biyopsi gerektirir. Çeşitli çalışmalar  $SUV_{max}$  de erinin malignite potansiyeli ve prognozu tahmin etmede başarılı bir öngörü aracı olduğunu ve kullanımları arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir (57-59).

PET akciğer kanseri evrelemesinde ve soliter pulmoner nodüllerin (SPN) de erlendirilmesinde 1998 yılında ABD'de klinik kullanım onay almıştır. Aynı yıl PET tarayıcıları BT ile birleştirilmi , yapılan çalışmalarda alınan başarı sonuçlarından sonra kombine PET/BT cihazları 2001 yılından itibaren ticari olarak üretilmeye başlamıştır. Böylece vücudun kafa tabanı ile uyuk proksimali arasında kalan kesimi 15-25 dakika gibi kısa süre içerisinde tek seferde ve aynı artlar altında PET ve BT görüntüleri ayrı ayrı elde edilebilmekte ve bunların kombine edilmi görüntüleri (füzyon görüntüleri) bilgisayar yardımıyla kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Yapılan çalışmalarında günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtının de erlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak araştırılması, myokardial perfüzyon ve viabilite çalışmaları, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarının tanınması ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geniş klinik kullanım alanı bulmuştur (60,61).

KHDAK'ın birçok histopatolojik tipinde ve KHAK'da artmış FDG tutulumu mevcuttur. Malign tümörlerde ve BAK'da nispeten düşük GLUT-1 ekspresyonu, düşük metabolik aktivite düzeyi veya düşük malign hücre

yo unlu u ile ili kili olarak FDG tutulumu normal düzeylerde bulunabilir (52, 62). Akci er kanserinin evreleme ve yeniden evrelemesinde PET'ın yararlılığı konusunda genellikle KHAK'lerini konu alan birçok ara tırma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu; 1. SPN ayırıcılığı tanısında, 2. TNM evrelemesinde, 3. Radyoterapi planlamasında, 4. Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmede ve 5. Yeniden evrelemede ve prognoz tahmininde PET'ın konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğunu belirtmektedir (63,64). KHAK'le PET'ın yararlılığı konusunda ise daha az sayıda çalışma yapılmış olup, bilinmeyen ekstratorasik metastazların saptanmasında ve tedavi sonrası yeniden evrelemede PET'ın yüksek doğruluk ve özgüllük oranları bildirilmektedir (65-67), PET/BT'nin akci er kanserinde başlıca endikasyonları Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** Akci er kanserinde PET/BT endikasyonları (63,64).

- 
- Soliter pulmoner nodüllerin metabolik karakterizasyonu\*
  - TNM evrelemesi\*
  - Tedavi yanıtı değerlendirilmesi\*
  - Rekürrens tespiti ve yeniden evreleme\*
  - Sınırlı evredeki KHAK'le ekstratorasik metastaz araştırılması\*
  - Radyasyon tedavisi planlama\*
  - Malign plevral hastalık tanısı\*
- 

\*Sıklık Uygulama Tabline (SUT Ek2-D1) göre akci er kanserlerinde PET/BT endikasyonları

## 6. Akci er Kanserinde Evreleme

Akci er kanserlerinin evrelemesinde TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin 7. TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology'de 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akci er Kanseri Konferansında tartışıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarında düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcılarında lokalizasyonlar dışında bir değişiklik yapılmamıştır. T, N ve M yeni sınıflandırmaya da belirtilmiştir (68).

### **T (Primer tümör):**

-Tx primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronlavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

-T0 primer tümör kanıt yok.

-Tis karsinoma in situ.

-T1 en büyük çapı  $\leq 3$  cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronkundan daha proksimale invazyon kanıt olmayan tümör (örneğin, ana bronkusta invazyon yok. Ana bronkusa proksimaline uzanan bronkiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır).

-T1a tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm

-T1b tümörün en büyük çapı  $>2$  cm ancak  $\leq 3$  cm

-T2 tümörün en büyük çapı  $>3$  cm ancak  $\leq 7$  cm olmalı veya tümör ağızdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

“Ana bronkusta tutulmuş, ancak karinaya uzaklığı  $\leq 2$  cm

“Visseral plevra invazyonu.

“Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstruktif pnömoniye neden olması.

-T2a tümörün en büyük çapı  $>3$  cm ancak  $\leq 5$  cm

-T2b tümörün en büyük çapı  $>5$  cm ancak  $\leq 7$  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 karinaya tutmayan ana bronkustaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan, atelektazi veya obstruktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).

-T4 tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren larengeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina

gibi yapılarından herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

### **N (Bölgesel lenf bezleri):**

-Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

-N0 bölgesel lenf bezi metastaz yok.

-N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya hilar lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

-N2 aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

-N3 karşı taraf mediastinal, hilar; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastaz.

### **M (Uzak metastaz):**

-Mx uzak metastaz varlığı değerlendirilememesi.

-M0 uzak metastaz yok.

-M1 uzak metastaz var.

-M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör (Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlıdır ve eksüda özelliğinde de ildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir).

-M1b uzak metastaz.

IASLC'nin önerdiği TNM evrelemesine göre akciğer kanseri evreleri ve T, N, M tanımları Tablo-3'de verilmiştir.

Çoğu akciğer kanseri ilk olarak, hastanın tıbbi yardım başvurusunda çekilen direkt akciğer grafisi ile fark edilir. BT, akciğer kanserinin TNM evrelemesinde ilk ve en çok başvurulan standart görüntüleme yöntemidir. Histopatolojik olarak tanımlanmış ve BT ile yaygın uzak metastaz saptanan hastalarda bazı evreleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek kalmayabilir. BT, akciğer kanserinde primer tümör evrelemesinde lezyon boyutu ve lokalizasyonunu doğru şekilde tespit eder. Ancak benzer atenuasyon

de erleri nedeniyle atelektazik akci er dokusunda malign kitle lezyonu ayrt edilemez. ntravenöz kontrast uygulamas<sup>2</sup> damar invazyonunu de erlendirmek ve görüntüleme alan<sup>2</sup>na karaci er dahil edilecekse olas<sup>2</sup> metastatik lezyonlar<sup>2</sup>n saptanabilmesi için tercih edilir (40).

**Tablo-3:** International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) taraf<sup>2</sup>ndan önerilen akci er kanseri evreleme sistemi.

Gizli karsinom	Tx N0 M0
<b>Evre 0</b>	Tis N0 M0
<b>Evre IA</b>	T1a N0 M0
	T1b N0 M0
<b>Evre IB</b>	T2a N0 M0
<b>Evre IIA</b>	T1a N1 M0
	T1b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
<b>Evre IIB</b>	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
<b>Evre IIIA</b>	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
<b>Evre IIIB</b>	T4 N2 M0
	Herhangi bir T N3 M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T Herhangi bir N M1a
	Herhangi bir T Herhangi bir N M1b

Akci er kanserinin ilk bulgusu bir soliter pulmoner nodül (SPN) olabilir. SPN, tümüyle akci er parankimi ile çevrilmi , lenfadenopati, atelektazi ya da pnömoni ile birlikteli i bulunmayan 3 cm<sup>2</sup>den küçük çaptaki radyolojik opasitelerdir. Ço u SPN, granülom ya da hamartom gibi benign

patolojiler ya da akci er kanseri ile ili kilidir (69). Toraks BTde SPNde spiküle kontur yapıs, kısmen solid ve kısmen buzlu cam görünümü, üst lob yerle imi, hava bronkogramları varlığı, kalsifikasyon izlenmemesi ve en geni oldu u kesitte çapının 1 cm'den büyük olması malignite olasılığının arttırılan bulgulardır. SPNde lezyon boyutu ile malignite potansiyeli doğrudan orantılıdır. Yine de çoğu SPN'in BT ile malign-benign ayrılması yapılamaz. Henschke ve arkadaşları (70) 1 cm'den küçük SPNlerin %80'inin malign olduğunu göstermiştir. SPNlerde lezyon yerle imi ya da küçük boyutlar nedeniyle histopatolojik verifikasyon yapılamayabilir (71). Radyolojik olarak önemi belirlenemeyen ve patolojik örnekleme alamayan nodüllerde genel yaklaşımlar, 3, 6 ve 12 aylık takip BT görüntülemeleri ile boyut değişiminin değerlendirilmesidir (69).

Klinikte T1 ve T2 tümörler arasında tedavi seçimi açısından belirgin fark bulunmaması nedeniyle T evrelemede temel sorun invazyonun değerlendirilmesidir. Kemik destrüksiyonu veya erozyonu, belirgin mediasten invazyonu gibi belirgin bulguların bulunmadığı olgularda BT'nin tanıya erişmesini sağlar. Bu durumda mediastinal yapıları planlarının izlenmemesi, plevral kalınlıkla değerlendirilmesi ve geni tümör-göğüs duvarı açığı bulguların invazyon lehine değerlendirilmesi, ancak güvenilir bulunmamaktadır (72,73). Göğüs duvarı ve mediasten invazyonunun daha doğru değerlendirilmesi için BT'nin belirsiz kaldığı durumlarda MRG yararlı olabilir (74,75). Malign plevral effüzyon tanısında da BT spesifik bulgular vermez, oysa plevral effüzyon akci er kanserinde nadir olmayan bir bulgudur (76). Yüksek çözünürlük ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeniyle MRG, T evrelemede (özellikle superior sulkus tümörleri gibi bazı özel durumlarda ve vasküler invazyonların değerlendirilmesinde) diğer yöntemlere üstünlük sağlar.

BT ve MRG gibi mükemmel morfolojik detay verebilen görüntüleme yöntemleri T evrelemede vazgeçilemeyecek araçlardır. Tek başına PET, morfolojik detayı iyi gösteremediğinden T evrelemede primer yöntem olamaz. Ancak yine de PET, BTde 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 (77). Ayrıca PET/BT evrelemede önemli



olan, akci erde saptanabilen satellit veya metastatik nodüllerde malign tutulumu belirlemede ve malign plevral efüzyonu saptamada oldukça faydalıdır (78). Direkt akci er grafisi ve BT ile malignite açısından belirsiz olan nodüllerin patolojik yapısını tahmin etmede PET/BT %91-97 arasında hassasiyet ve %78-88 arasında özgüllüğe sahiptir (79,80). Genelde  $SUV_{max}$  değeri 2,5'ten büyükse malignite şüphesi taşır ve biyopsi gerektirir; fakat bu limit değeri kesinlik taşımaz. PET/BT ile elde edilen  $SUV_{max}$  değeri 2,5'ten az olsa bile malign gelme ihtimalinin %24 olduğu Cerfolio ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu yüzde oran  $SUV_{max}$  değeri 2,6-4,0 arasında oldu unda %80'e,  $SUV_{max}$  değeri 4,1 ve daha büyük oldu u durumlarda %96'ya kadar çıkmaktadır. Mediastinal LN'da  $SUV_{max}$  değerlerinde de benzer bir eğilim bulunmuştur. Mediastinal N2 LN'ın  $SUV_{max}$  değeri 5,3'ten büyükse bunun malign olması daha muhtemeldir (82). Prospektif olarak yapılan çalışmalarda, PET ve BT'nin ayrı ayrı görsel korelasyonlarına oranla, PET/BT hastaların %41'inde fazladan bilgi sağlanmıştır (77,83). Benzer şekilde, tüm hastaların biyopsi ile histopatolojik olarak verifiye edildiği prospektif başka bir çalışmada KHDAK'da hastalarda T, N, M evrelerinin doğruluğunda PET/BT'nin, PET'e göre daha üstün olduğu saptanmıştır (81). Özellikle çalışmanın BT komponenti yüksek dozda, iv kontrast verilerek ve soluk tutturularak yapıldığında T evrelemedeki PET/BT'nin doğruluğundan azından diagnostik toraks BT'ye değeri düzeyeye gelmektedir (77,84-86). Ancak, günümüzde çoğu merkezde PET/BT çalışmasının BT komponenti genellikle düşük dozda, hastaya soluk tutturulmadan ve çoğunlukla iv kontrast verilmeden yapıldığı için T evrelemede PET/BT genellikle diagnostik toraks BT çalışmasının yerini dolduramaz. Yine de primer tümörü atelektaziden daha iyi ayırtabilir, atelektazik zeminlere gizlenmiş diğer satellit tümöral odakları gösterebildiği ve plevra metastazları veya malign plevral efüzyonları ortaya koyabildiği için PET/BT uygulanan BT protokolünden başlıca olarak birçok durumda T evrelemeye katkı sağlayabilmektedir (85,86).

Mediastinal LN evrelemede BT ile benign ve malign ayrımını yapmada 1 cm kritik sınırdır (40). Görüntüleme yöntemi olarak sadece toraks BT kullanıldığında T1 tümör, yassı hücreli karsinom hücre tipi ve BT ile 1

cmøden küçük LN haricindeki hastalara invaziv mediastinal evreleme önerilmi tir (87). Baz<sup>2</sup> lenf bezleri benign bir olaydan dolayı<sup>2</sup> büyü mü olabilir ya da boyutu küçük oldu u halde lenf bezlerinde tümör infiltrasyonu olabilir. PET<sup>q</sup>ın nodal evrelemede BT<sup>q</sup>den daha etkin oldu unu bildiren birçok çal<sup>2</sup> ma yap<sup>2</sup>lm<sup>2</sup> tır. 14 çal<sup>2</sup> ma ve 2226 hastay<sup>2</sup> içeren bir meta analizde PET<sup>q</sup>ın duyarlı<sup>2</sup> <sup>2</sup> %91, özgüllü ü %77 bulunurken, BT<sup>q</sup>ın duyarlı<sup>2</sup> <sup>2</sup> %79, özgüllü ü %60 bulunmu tur (88). 39 çal<sup>2</sup> may<sup>2</sup> içeren ba ka bir meta analizde de benzer sonuçlar bulunmu tur (42).

Günümüzde pek çok merkezde PET veya PET/BT akci er kanserli hastalar<sup>2</sup>n ilk de erlendirmesinde kullan<sup>2</sup>lmakta ve cerrahiden yarar görece k hastalar belirlenmektedir (84). Genel olarak BT negatif olsa bile PET<sup>q</sup> pozitif olan hastalara invaziv evreleme yap<sup>2</sup>ılır. PET/BT<sup>q</sup>de mediastinal lenf bezinde tutulum olmayan periferik tümörlü evre 1 hastalara invaziv evrelemenin gerekli olmad<sup>2</sup> <sup>2</sup> kabul görmü tür (89,90). Ancak, santral tümör varlı<sup>2</sup> <sup>2</sup>, PET/BT<sup>q</sup>de N1 hastal<sup>2</sup>k, primer tümörde dü ük FDG tutulumu ve BT<sup>q</sup>de 16 mmøden büyük LN varlı<sup>2</sup> <sup>2</sup>nda invaziv evreleme önerilmektedir (87).

N evrelemede konvansiyonel BT<sup>q</sup>ye oranla daha iyi sonuçlar vermesine ra men, yalanc<sup>2</sup> poziti' ik oran<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n yüksek olmas<sup>2</sup> (%13-44) nedeniyle PET/BT<sup>q</sup>ın özgüllü ü ve pozitif prediktif de eri (PPD) yeterli etkinli e ula amamaktadır (91-95). PET/BT<sup>q</sup>de mediastinal lenfatik istasyonlarda tespit edilen lenf nodu poziti' iklerinin invaziv evreleme ile do rulanmas<sup>2</sup> gerekmektedir. Yine de tüm istasyonlar<sup>2</sup> ortaya koyan PET/BT invaziv evrelemeye rehberlik etme aç<sup>2</sup>s<sup>2</sup>ndan önem ta<sup>2</sup>lmaktadır. Ayr<sup>2</sup>ca PET/BT konvansiyonel yakla<sup>2</sup>mda gözden kaçabilen, ancak N evrelemeyi etkileyen supraklaviküler LN metastazlar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> da ba arıyla ortaya koyar. Di er yandan PET/BT santral yerle imli tümörlerde kitlenin çok yak<sup>2</sup>n<sup>2</sup>ndaki LN<sup>q</sup>ı ay<sup>2</sup>rt edemedi i veya mikroskopik metastatik LN<sup>q</sup>lar<sup>2</sup>n<sup>2</sup> gözden kaç<sup>2</sup>rd<sup>2</sup> <sup>2</sup> için N evrelemede %5-13 oran<sup>2</sup>nda yalanc<sup>2</sup> negati' ik de erleri rapor edilmektedir. Bu nedenle PET/BT<sup>q</sup>ın duyarlı<sup>2</sup>k ve negatif prediktif de er (NPD) de erleri baz<sup>2</sup> serilerde invaziv evrelemeyi ekarte edecek düzeyde yetkin bulunmam<sup>2</sup> tır (45,96). Son dönemde yap<sup>2</sup>ılan bir meta analizde BT<sup>q</sup>de mediastende 16 mmøden büyük lenf nodu olan, ancak PET<sup>q</sup> negatif olan hastalarda test sonrası N2 bulunma olasılı<sup>2</sup> <sup>2</sup> %21 bulunmu tur (97) .

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 (98-100). PET/BT'nin uzak metastaz saptamadaki başarısında belirleyici bir meta analizde FDG PET'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur (101). En sıklıkla kemik iliği, kemik ve adrenal metastazlar tespit edilmektedir. Entegre PET/BT sistemlerinde üpheli bazı metastazların konfirme edilmesi veya PET negatif metastazların (özellikle akciğer parankim) görülebilmesi mümkün olmakta ve tanısal doğruluk artmaktadır (81). Kemik metastazlarının gösterilmesinde PET/BT daha yüksek tanısal doğruluk sağlayarak kemik sintigrafisinin yerini almıştır (102-104). Adrenal metastazların gösterilmesinde PET/BT'nin doğruluğu yüksektir (105). Karaciğer metastazlarının gösterilmesinde PET en az BT kadar etkin bulunmuştur (106). Beyinde ise gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET yaklaşık %60 duyarlılık vererek metastazları göstermede yetersiz kalmaktadır (106,107). Konvansiyonel evrelemeye PET eklendiğinde yaklaşık olarak 1/3 hastada evrelemenin değiştiği ve bunların da önemli bir kısmında hastaya tedavi yaklaşık %20'nin değiştiği ortaya konmuştur (108,109). Prospektif randomize bir çalışmada rezektabil 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 (110).

2010 yılında Antakya'da gerçekleştirilen Akciğer Kanseri Konsensusunda KHDAK'nin evrelemede PET/BT'nin önemi yeniden vurgulanmıştır (111). Konsensus sonuçlarına göre KHDAK evrelemede 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/BTde tespit edilen mediasten pozitiflikleri invaziv evreleme ile do rulanmalıdır.
- “ Santral yerleşim, FDG afinitesi düşük primer tümör, peribronial lenf nodu tutulumu (N1 hastalık) varlığı ve bariz hiperglisemi (> 180 mg/dl) gibi PETde yanlı negatifliklere yol açan faktörlerin herhangi birinin varlığı durumunda PET/BT sonucuna bakılmaksızın invaziv evreleme yapılmalıdır.
- “ Toraks BTde veya PET/BTnin BT komponentinde mediastende 1 cm’den büyük lenf nodu olması durumunda PET NO olsa bile invaziv evreleme yapılmalıdır.
- “ PET/BTde özellikle soliter uzak metastaz bulunması durumunda olası yalanc pozitifliklerden kaçınmak için MR veya BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri ve/veya biyopsi ile do rulama yapılmalıdır.
- “ PET/BT bulguları metastaz için karakteristik ise (multipl metastazlar, eklemler tipik BT bulguları vb. gibi) histopatolojik do rulama yapılmayabilir.

## 7. KHDAKde Tedavi Yanıtının De erlendirilmesinde PET/BT

Akciğer kanseri tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi tek başına ya da kombine olarak kullanılır. KHDAKde en iyi tedavi seçeneği küratif cerrahidir. Ancak bu seçenek sadece evre I, II ve bazı evre III vakalarında uygulanabilir. Ayrıca, KHDAKlı hastaların yalnızca %30’una erken evrede tanı konmuştur ya da rezeke edilebilir durumdadır (112,113). Sitotoksik KT, KHDAK tedavisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Operabl erken evre hastalıkta adjuvan KT uygulanması kür başarısını yükseltir. Lokal ileri KHDAKta indüksiyon tedavisi sonrası yeniden evreleme ve yanıt tahmininde potansiyel bir role sahip olabilir. Planlanan cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavi alan hastalarda, mediastinal lenf nodlarının tümörden temizlenmesini de erlendirmede çok önemlidir. Sıklık oranı, mediastinal temizlenme ve hasta dokunun komplet rezeksiyonu durumunda önemli ölçüde artar. indüksiyon tedavisi sonrası mediastinal nodlarda rezidü tümör varlığında cerrahi rezeksiyondan genellikle kaçınılmaktadır.

De erlendirilebilen parametreler: rezidü tümör canlılığı, persistan mediastinal hastalık ve uzak metastazlar içerir. Ancak, neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede bildirilen PET verileri (öncelikle evre IIIA-N2 hastalarında) çelikilidir. PET veya PET/BT, yanıt değerlendirilmede BT veya tekrarlayan mediastinoskopiye oranla daha doğru olabilmekle birlikte, bildirilen doğruluk aralığı %50 ile %95 arasında yayılım göstermektedir (114-116). İleri evre KHDAK için temel tedavi prensibi maliyet etkin bir KT rejimi veya kemoradyoterapi kombinasyonudur (3,4,117,118). İleri evre KHDAK'te platin bazlı KT rejimleri kullanılır. Sisplatinli rejimler tercih edilmekle beraber karboplatinli rejimlerde alternatiftir (119,120). Evre IV akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler de kullanılabilir (121-123). 2009'da güncellenen American Society of Clinical Oncology rehberinde evre IV KHDAK için tedavi önerileri aşağıdadır (124).

- “ Birinci basamak tedavide, performans statüsü 0 veya 1 olan hastalarda platin bazlı ikili sitotoksik rejim önerilir. Genel durumu platin almaya uygun olmayan hastalarda platin dışı ikili rejimler uygulanabilir. Platin ile beraber 3. kuşak sitotoksik ajan (dosetaksel, gemsitabin, irinotekan, paklitaksel, pemetreksed ve vinorelbin) kullanılmayan karboplatinli rejimlere oranla cevap oranı ve genel sağ kalım oranı açısından üstün bulunmuştur.
- “ Performans statüsü 2 olan hastalarda tek sitotoksik ajanlı tedaviler önerilir.
- “ Hastalık progresyonunda veya 4 kürün sonunda cevapsız olan hastalarda birinci basamak tedavi sonlandırılır. Cevap verenlerde ikili sitotoksik tedavi 6 kürün sonunda durdurulur. Cevap verenlerde veya stabil hastalık varlığında herhangi bir ajanla progresyona kadar devam edilmesine ait kanıt mevcut değildir.
- “ EGFR mutasyonu olduğu bilinen hastalarda birinci basamakta oral tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib önerilebilir. EGFR mutasyonu olmayan veya bilinmeyen hastalarda sitotoksik tedavi tercih edilir.
- “ Klinik özellikleri uygun olan hastalarda paklitaksel ve karboplatinle kombine bevasizumab kullanılabilir. Cevaplı hastalarda progresyona kadar bevasizumaba devam edilebilir.

- “ Setüksimab, immunohistokimya ile EGFR-pozitif tümörü olan hastalarda sisplatin-vinorelbin ile birlikte kullanılabilir. Cevaplı hastalarda setüksimaba progresyona kadar devam edilebilir.
- “ İkinci basamak tedavide kullanıma uygun olan tedavi seçenekleri tek ajan olarak, dozetaksel, erlotinib, gefitinib veya pemetrekseddır. Genel sağ kalım açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmamıştır.
- “ Erlotinib, daha önce gefitinib ve erlotinib kullanmayanlarda, EGFR durumuna bakılmaksızın 3. Basamakta, performans statüsü 3 ve üstü olan hastalarda tercih edilebilir. Üçüncü basamakta sitotoksik tedavi kullanımına ait yeterli veri mevcut değildir.
- “ Kemoterapi seçimine yönelik moleküler biyobelirteçlerin rutin kullanımına ait veri yeterli değildir.

Birçok kanserde yapılan çalışmalarda kemoterapi veya radyoterapi sonrası tümörün kullandığı glukoz düzeyinin PET ile gösterilmesi, histopatolojik regresyon ve hastanın gidiatı ile uyumlu bulunmuştur. Tedaviden kısa süre sonra glukoz metabolizmasındaki değişiklik tedaviye cevapla öngörülebilir (125-129). PET bulgusu pozitiften negatife dönen hastalarda, pozitif kalanlara göre genellikle daha fazla patolojik tam yanıt, daha uzun hastalık süresi ve genel sağ kalım süreleri gözlenir. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, FDG tutulumundaki azalma oranının hangi ekleme göre değerlendirileceği belli değildir. Bu ekleme hastalığa bağlı olarak değişebilir.

KHDAK'da hastaların 1/3'ünde, KT başlangıcı sonrası tümör progresyonu olabilir (130,131). Bu durumu önceden fark etmek, tedavinin durdurulması ve alternatif bir tedavi uygulaması açısından önemlidir (130). Tedavi yanıtını belirlemek için, sıklıkla tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutunun seri imaj ölçümleri, WHO ya da Katı Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri (RECIST) kullanılır (132,133). BT gibi morfolojik değişiklikler ile değerlendirme yapılan konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sunduğu veriler, patolojik yanıt ve tümör canlılığına yansıtılamaz. Ayrıca yeni KT rejimlerinin birçok unda anti tümör etkiler sitostatik ve sitotoksik ajanlardan farklı olarak tümör boyutunda regresyona yol açmazlar. PET, FDG tutulumunun proliferatif aktiviteye ve ayrıca canlı

tümör hücre sayısına bağımlı olması ile KTK'nin etkinliğini erken ve doğru olarak belirleyebilir (130,134).

PET ile tedavi cevabının değerlendirilmesinde çok sayıda yöntem tartışılmaktadır.  $SUV_{max}$  bunlar arasında en çok kullanılan, daha karmaşık analitik yaklaşımlarla da uyum gösteren yöntem olarak görülmektedir (135-138). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu (EORTC) PET çalışmaları grubu, metabolik cevabın raporlanması ve değerlendirilmesinde tekrarlanan PET ölçümlerinin kullanılması ve uygulanması hakkında bir rehber geliştirmiştir. EORTC önerileri; hastanın hazırlanması, PET tarama zamanlaması, FDG tutulumu ölçme yöntemleri ve tümör yanıt tanımları içerir (134). Buna göre tümörün metabolik yanıtı 4 grupta sınıflandırılmaktadır:

- **Tam metabolik yanıt:** Tümör aktivitesinin mediastinal FDG tutulumu düzeyinde bulunması ya da tümörde FDG tutulumu saptanmaması.
- **Kısmi metabolik yanıt:** Yeni yayılım odaklarının bulunmaması artışla; tümörün FDG tutulumunda ya da tümör boyutlarında %25'ten fazla azalma (bazı yazarlara göre bu değer %20 olmalıdır.) (139).
- **Stabil metabolik hastalık:** Yeni malign odak saptanmaması artışla; tümör FDG tutulumunda ya da boyutlarında deyimlik 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 anlamlı 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 (140,141).

Mayıs 2009'da Richard L. Wahl ve arkadaşları (142) RECIST'i referans olarak metabolik yanıtın değerlendirilmesi ile ilgili olarak **PERCIST** olarak

Criteria in Solid Tumors+ (PERCIST) kriterlerini yayınlamışlardır. 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.

### 7.1 Evre I ve II KHDAK'da Tedavi ve PET/BT

Evre I ve II KHDAK'da hastalarda tedavinin temelini küratif cerrahi rezeksiyon oluşturur. Bu hasta grubunda adjuvan KT uygulanmıyorsa ise yaklaşık %50'inde nüks gelişir. Söz konusu nükslerin çoğu uzak metastaz olarak ortaya çıkar (140,143). Birçok çalışmada (144-146) tedavi öncesi yapılan PET çalışmasında farklı ve yüksek SUV değerleri saptamalarıyla birlikte kendi içlerinde yüksek SUV gösteren grupların adjuvan KT'den daha az yarar gördüğü, daha çok nüks tespit edildiği ve hastalıklı yaşam sürelerinin anlamlı derecede farklı olduğunu göstermiştir.

### 7.2 Lokal İleri Evre (IIIA) KHDAK'da Tedavi ve PET/BT

Lokal ileri KHDAK'da hastalarda (özellikle mediastinokopik olarak N2 saptanan evre IIIA) küratif cerrahi ile 5 yıllık yaşam %10'un altında olup, bu oran yüz güldürücü değildir. Tedaviye platin bazlı KT eklendiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (114,147). Bunun için KT sonrası patolojik yanıt görmek için yeniden mediastinoskopik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Ancak evreleme amaçlı mediastinoskopi ve bağılangıç KT sonrası gelişen fibrotik dokular ve yapısal değişiklikler teknik zorluklara neden olmaktadır. Bu durumda PET veya PET/BT ile yapılan yeniden mediastinal değerlendirilmenin BT'den daha üstün ve umut verici olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (148,149). Birçok çalışmada PET ile belirlenen metabolik yanıtın patolojik yanıt ile bağlantılı olduğu ve yaşamı doğrudan



öngördü ü saptanm<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r(148-155). Vansteenkiste ve ark. d<sup>2</sup>ar<sup>2</sup> (154) taraf<sup>2</sup>ndan yap<sup>2</sup>lan bir çal<sup>2</sup> mada, KHDAKd<sup>2</sup>i 15 hastada ba lang<sup>2</sup>ç tedavi öncesi ve sonras<sup>2</sup> PET uygulamas<sup>2</sup> yap<sup>2</sup>lm<sup>2</sup> , primer tümör ya da mediastinal FDG tutulumunun en az %50 oran<sup>2</sup>nda azalmas<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n, standart WHO kriterlerine göre yap<sup>2</sup>lan BT yerine uzun dönem sa kal<sup>2</sup>m tahmini için PET<sup>2</sup>in daha kullan<sup>2</sup> l<sup>2</sup> olaca <sup>2</sup>na karar verilmi tir. Eschmann ve ark. d<sup>2</sup>ar<sup>2</sup> (156) taraf<sup>2</sup>ndan yap<sup>2</sup>lan prospektif çal<sup>2</sup> mada evre IIIA (patolojik N2) KHDAKd<sup>2</sup>i 65 hasta ba lang<sup>2</sup>ç KT öncesi ve sonras<sup>2</sup>nda PET taramas<sup>2</sup> yap<sup>2</sup>lm<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. İlk PET taramas<sup>2</sup> ile ba lang<sup>2</sup>ç KT sonras<sup>2</sup> uygulanan PET aras<sup>2</sup>ndaki FDG tutulum fark<sup>2</sup>n<sup>2</sup>n, uzun dönem sa kal<sup>2</sup>m için yüksek öngörü de erine sahip oldu unu bulmu lard<sup>2</sup>r. Ba lang<sup>2</sup>ç KT sonras<sup>2</sup> SUV de erinde görülen %60d<sup>2</sup>k azalma, 5 y<sup>2</sup>ll<sup>2</sup>k genel sa kal<sup>2</sup>m ile anlaml<sup>2</sup> olarak ili kiliydi. SUV de erinde %25<sup>2</sup>in alt<sup>2</sup>nda azalma görülen hastalar<sup>2</sup>n %5<sup>2</sup>inden daha az<sup>2</sup>nda 5 y<sup>2</sup>ll<sup>2</sup>k sa kal<sup>2</sup>m görüldü. Cerfolio ve ark. d<sup>2</sup>ar<sup>2</sup> (157) taraf<sup>2</sup>ndan yap<sup>2</sup>lan bir çal<sup>2</sup> mada cerrahi olarak ç<sup>2</sup>kar<sup>2</sup>abilir tümörlerde SUV de erindeki de i im ile canl<sup>2</sup> olmayan tümör hücresi yüzdesi aras<sup>2</sup>ndaki ili ki incelendi ve do rusal yak<sup>2</sup>n bir ili ki bulundu. PET ile saptanan metabolik yan<sup>2</sup>t patoloji ile, BT<sup>2</sup>deki tümör boyutu de i iminden daha iyi korelasyon sa lam<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. Cerfolio ve arkadaş lar<sup>2</sup> (115) taraf<sup>2</sup>ndan yap<sup>2</sup>lan ba ka bir çal<sup>2</sup> mada, biyopsi ile evre IIIA patolojik N2 olarak evrelendirilmi 93 KHDAKd<sup>2</sup>i hasta prospektif olarak incelenmi , yeniden evreleme mediastinoskopi, PET/BT ve BT ile ayr<sup>2</sup> ayr<sup>2</sup> gerçekleştirilmi tir. Yeniden evreleme, ba lang<sup>2</sup>ç KT<sup>2</sup>inden 4-12 hafta sonra yap<sup>2</sup>lm<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. Kemoterapi sonras<sup>2</sup> de erlendirmede, PET/BT, BT<sup>2</sup>den daha iyi tan<sup>2</sup>sal performans sa lam<sup>2</sup> t<sup>2</sup>r. Çal<sup>2</sup> ma sonunda, primer tümör SUV<sub>max</sub><sup>2</sup>da, %75 ya da daha fazla azalman<sup>2</sup>n tam patolojik yan<sup>2</sup>t ihtimaline i aret etti ini belirtmi lerdir. N2 LN<sup>2</sup>da SUV<sub>max</sub><sup>2</sup>da %50 ya da daha fazla azalma, LN<sup>2</sup>da rezidüel metastatik hastal<sup>2</sup>k olmad<sup>2</sup> 2 anlam<sup>2</sup>na gelmektedir. Di er ara t<sup>2</sup>rmac<sup>2</sup>lar (114,158,159) da tedaviye yan<sup>2</sup>t<sup>2</sup>n de erlendirilmesinde sa kal<sup>2</sup>m<sup>2</sup> öngörme ve patolojik yan<sup>2</sup>t<sup>2</sup> tahmin etme konusunda PET/BT<sup>2</sup>in ayr<sup>2</sup> ayr<sup>2</sup> PET ve BT<sup>2</sup>den daha üstün ve tekrarlanan mediastinoskopiye yak<sup>2</sup>n oranda ba ar<sup>2</sup>lı oldu unu yapt<sup>2</sup>klar<sup>2</sup> çal<sup>2</sup> malarla ortaya koymu lard<sup>2</sup>r.

### 7.3 İleri Evre (IIIB ve IV) KHDAK'da Tedavi ve PET/BT

Evre IIIB ve IV tanılan ileri evre KHDAK'da hastalarda tedavi yanıtının erken tahmini oldukça önemlidir. Çünkü hastaların %30'unda ilk kür KT sonrasında tümörde progresyon görülür. Bu, hastaların önemli bir kısmının haftalar boyunca toksik tedaviye maruz kalması demektir (112). İleri evre hastalar için ikinci basamak tedaviler ve yeni hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ve kullanılabilirliği, güvenilir tedavi yanıt görüntüleme yöntemlerinin kullanılması daha da gerekli kalmaktadır (112).

KHDAK'da neoadjuvan KT sonrasında tedaviye verilen yanıt ve operasyon sonrası histopatolojik verilerle karşılaştırılması arasında yurtdışı çalışmalar olmakla birlikte ülkemizde konuyla ilgili yeterli çalışma yapılmamış olması nedeniyle bu alanda Ocak 2009-Agustos 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tedavi planlanmak üzere tedavi öncesi ve neoadjuvan KT sonrasında erken tedavi yanıtını belirlemek amacıyla rutin PET/BT çekilen ve sonrasında operasyona alınan KHDAK'da hastalarda erken dönem tedavi yanıtının FDG PET/BT ile belirlenmesi ve SUV değeri ile canlı olmayan tümör hücreleri oranı arasındaki ilişkinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Hastalar ve Özellikleri

Retrospektif özellikteki çalışmamızda, Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer tıp Anabilim Dalında soliter pulmoner nodülü olan hastalarda lezyon karakterizasyonu amacıyla veya KHDAK tanısı olan ve evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılan 573 hasta incelendi. KT öncesi tanı ve/veya evreleme amaçlı PET/BT (bazal PET/BT) görüntülemesinden 1 ay öncesi ile 1 ay sonrasında zaman dilimi içerisinde histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış, uygulanan neoadjuvan KT sonrası tedavi etkinliğini de erlendirme amaçlı olarak rutin PET/BT (ara PET/BT) görüntülemesi yapılmış olan ve sonrasında 1-2 aylık süreçte opere edilen, hepsi erkek, toplam 20 hasta dahil edildi. Hastaların ya ortalaması 58,4 yıl, ya aralığı ise 46-73 yıl arasında idi. Bu çalışmamız için Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onay aldığı tır (Etik Kurul Tarihi:06/12/2011; Etik Kurul Karar No:2011-2/16).

Hastalar 10-60 ay süreyle takip edildi. Neoadjuvan KT sonrası opere edilemeyen, KT ile birlikte RT de alan, bazal veya ara PET/BT görüntülemesi Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılmamış ya da bu iki görüntülemeden herhangi biri hiç yapılmamış olan hastalar çalışmamızdan dışlandı. Hastalara ait genel bilgiler Tablo-4de yer almaktadır.

### 2. Tedavi

Tüm hastalar platin bazlı 2-5 kür KTyi tamamladı. Tedavi etkinliğini de erlendirildiği ara PET/BT sonuçları, varsa diğer görüntüleme, laboratuvar ve klinik verilerle birlikte hastanın tedavi ve takibini yapan klinisyenler tarafından multidisipliner yaklaşımla de erlendirilerek, hastaların operasyona uygun olduklarına karar verildi. Ara PET/BT görüntülemeleri neoadjuvan KT bitiminden 14-21 gün sonra, operasyonlar ise 1-2 ay sonra yapılmış tır.

### 3. PET/BT Görüntüleme

**Tablo-4:** Çal<sup>2</sup> maya dahil edilen hastalar<sup>2</sup>n genel özellikleri.

<b>Cinsiyet</b>	Kadın	0
	Erkek	20
<b>Evre</b>	Evre IIA-IIB	5
	Evre IIIA	12
	Evre IIIB	3
<b>Küçük Hücreli Dış Akciğer Kanserinin Histopatolojik Tipi</b>	Adenokarsinom	2
	Skuamöz hücreli	15
	Adenosquamöz Ca	2
	Büyük hücreli karsinom	1
<b>Neoadjuvan Kemoterapi sayısı</b>	2 kür	7
	3 kür	4
	4 kür	5
	5 kür	4
<b>Uygulanan kemoterapi rejimi</b>	Paklitaksel&Karboplatin	11
	Dosetaksel&Sisplatin	6
	Gemcitabin&Karboplatin	1
	Vinorelbin&Sisplatin	2
<b>Tedavi yanıtı</b>	Tam metabolik yanıt	2
	Kısmi metabolik yanıt	10
	Stabil metabolik hastalık	7
	Progresif metabolik yanıt	1
<b>Operasyon tipi</b>	Lobektomi	13
	Bilobektomi	3
	Pnöminektomi	4

Çal<sup>2</sup> maya dahil edilen tüm hastalar<sup>2</sup>n PET/BT görüntülemeleri, Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 LSO 18F-FDG PET/BT tarayıcı (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre, görüntüleme öncesi son iki günde hastalar<sup>2</sup>n ağız fizik egzersizden

kaçınmalar ve so u a maruz kalmamalar önerildi. En az alt saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz düzeyi 180 mg/dl'in üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi kan şekeri regülasyonu amacıyla ertelendi. FDG dozu 0,15 mCi/kg olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-70 dakika boyunca dinlendirildi. Hastalara herhangi bir medikasyon, intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, 6 kesitli, çok detektörlü spiral tarayıcıda, 130 kV, 40-110 mAs (bu değer üretici firmanın kullandığı doz modülasyon yazılımı tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir), pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi. BT görüntülemesinin hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut kesimini içine alan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile incelenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmadı ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmadı. PET görüntülerine dönüldü.

Tüm hastaların PET/BT görüntüleri en az bir nükleer tıp uzmanı ve bir yardımcı nükleer tıp asistanı tarafından rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltilmesi yapılmadı ve yapılmadı multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (SyngMI Apps, e-soft Workstation, Siemens, Almanya) LCD monitör üzerinde incelendi. Değerlendirmede, görüntüleme öncesinde hasta dosyası ve hasta ile do rudan görüşme yoluyla elde edilen klinik öykü, mevcut yakınmalar, konvansiyonel görüntüleme bulguları, biyopsi sonuçları ve geçirilmiş operasyon bilgileri göz önünde bulunduruldu. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğunu yarı-niceliksel  $SUV_{max}$  yöntemi ile hesaplandı.

#### 4. Tedaviye Metabolik Yanıt Değerlendirme

Ara PET/BT verileri ile bazal PET/BT verileri karşılaştırılarak ve PERCIST Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) kriterleri göz önüne alınarak hastaların neoadjuvan KT'ye verdikleri metabolik yanıt, progresif metabolik yanıt (PMYH), stabil metabolik hastalık (SMH), kısmi metabolik yanıt (KMYH) ve tam metabolik yanıt (TMYH) olarak sınıflandırıldı. Bu çalışmada neoadjuvan KT sonrası tüm metabolik aktivitenin görsel olarak kaybolması tam metabolik yanıt, tedavi öncesi en yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde tedavi sonrası %30 azalma olması kısmi metabolik yanıt, en yoğun 5 lezyonda düzeltilmiş SUV değerinde %30'dan fazla artış veya yeni lezyon gelişimi progresif metabolik yanıt hastalık, tam metabolik yanıt, kısmi metabolik yanıt ve progresif metabolik hastalık kapsamına girmeyen diğer durumlar ise stabil metabolik hastalık olarak tanımlandı.

#### 5. İstatistiksel Analiz

Neoadjuvan KT sonrası opere edilen hastaların bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUV<sub>max</sub> değerindeki değişim ile operasyon materyalinde patolojik olarak saptanan nekroz oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) değerleri ile gösterildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Ardışık ölçüm değerleri için yüzde değişim değerleri hesaplandı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılığın ifadesi olan p değerinin 0,05'ten küçük olması ( $p < 0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### 1. Erken metabolik yanıtın de erlendirilmesi

Bu çalışmada toplam 20 erkek hasta yer almaktadır. Ara PET/BT görüntülemesi sonrası hastaların neoadjuvan KTe verdikleri yanıt PERCIST kriterlerine (142) göre de erlendirilmi ve Tablo-5de özetlenmi tir.

**Tablo-5:** Ara PET/BT görüntülemesi sonrası metabolik yanıt de erlendirmesi.

METABOLİK YANIT	FREKANS	YÜZDE
Tam metabolik yanıt hastalık	2	10,0
Kısmi metabolik yanıt hastalık	10	50,0
Stabil metabolik hastalık	7	35,0
Progresif metabolik yanıt hastalık	1	5,0
<b>Toplam</b>	20	100,0

Hastalar bu metabolik yanıt sonuçları, laboratuvar, klinik ve varsa di er görüntüleme bulguları ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla yeniden de erlendirildi ve operasyon kararı alındı. Sağ santral kitlesi olan ve progresif metabolik yanıt gösteren 1 hasta Evre IIIA olup, kitle boyutunda artış olmaksızın SUVmax değerinde artış olması ve mediastinal lenf nodu örneklemesinde malignite saptanmaması nedeniyle neoadjuvan KT sonrası ikinci ayda hastaya sağ üst bilobektomi uygulanmıştır. 2 hastada bazal PET/BT görüntülemesinde izlenen lezyon ara PET/BT görüntülemesinde saptanmamıştır. Tam metabolik yanıt gösteren 2 hasta dünde kalan 18 hastanın iki PET/BT görüntülemesi arasındaki SUVmax değerlerinde ortalama %39 (medyan: -0.39; minimum: -0.86; maksimum: 0.98) düşüş saptandı. Evre IIIB olan 3 hastanın neoadjuvan KT sonrası Evre IIIAya gerilediği görülmü ve hastalar operasyona alınmıştır.

**2. Bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerlikleri ile operasyon sonrası patoloji preparatlarında saptanan nekroz oranları arasındaki ilişki**

2 hastada bazal PET/BT görüntülemesinde izlenen lezyonlar ara PET/BT görüntülemesinde saptanmamış olup bu hastalar opere edildiklerinde patoloji preparatlarında canlı tümör hücresi izlenmemiştir. Bu hastaların birinin patoloji preparatında %100 fibrozis dokusu görülürken diğ erinde ise %50 nekroz %50 fibrozis dokusu görülmüştür.

Hastaların operasyon sonrası patoloji preparatları bir uzman patolog ve bir yardımcı patoloji asistanı tarafından incelenmiştir ; nekroz oranları nekroz yok, hafif derecede nekroz, orta derecede nekroz ve ileri derecede nekroz olarak, fibrozis oranları ise tam fibrozis, yaygın fibrozis ve orta derecede fibrozis olarak sınıflandırılmıştır. Nekroz ve fibrozis oranları Tablo-6 ve Tablo-7de özetlenmiştir.

**Tablo-6:** Patoloji preparatlarındaki nekroz oranı.

NEKROZ ORANI	FREKANS	YÜZDE
Nekroz yok	3	15,0
Hafif derecede nekroz	5	25,0
Orta derecede nekroz	9	45,0
İleri derecede nekroz	3	15,0
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>

**Tablo-7:** Patoloji preparatlarındaki fibrozis oranı.

FİBROZ ORANI	FREKANS	YÜZDE
Tam fibroz	5	25,0
Yaygın fibroz	8	40,0
Orta derecede fibroz	7	35,0
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>



Bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerlikleri ile patoloji preparatlarında saptanmış olan nekroz oranları arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. Bu ilişki arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı ( $r=-0.550$ ;  $p=0.018$ ) bir ilişki saptandı. 10-60 ay arasında takip edilen hastalardan 10. ayda ölümü gerçekleştiren hastanın bazal ve ara PET/BT görüntülemesi arasında %120'ye kadar bir artış görüldü ve hastaya preoperatif mediastinal lenf nodu örneklemesi yapılmadı. Patoloji preparatlarında canlı tümör hücreleri görülmeyen 5 hastanın bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerlerinde ortalama %79 (medyan: -0.79; minimum: -0.54; maksimum: -1.00) düşüş görüldü. Bu hastaların 4'ü 24-30 aylık takiplerde progresyonsuz sağ kalım göstermekte olup 1'inde 30 aylık takip sürecinde nüks gelişti ve hasta total sağ kalım göstererek takip ve tedavisine devam etmektedir. Geri kalan 14 hastanın 10'ünün 36. ayda ölümü gerçekleşti, 18-60 aylık takiplerde diğer 13 hastadan 7'si total sağ kalım, 6'sı progresyonsuz sağ kalım göstererek takiplerine devam etmiştir.

## TARTI MA VE SONUÇ

Akci er kanseri Dünya da ve Avrupa da oldu u gibi ölkemizde de kanser nedenli ölümlerin ba ında gelmektedir (1,2,11). Dünyada genel olarak kanser vakalar ının %12,4 ünü akci er kanseri olu turmaktadır ve 2002 verilerine göre y ıda 1,35 milyon yeni olgu ve 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir (9). Tan ve tedavideki tüm geli melere ra men KHDAK ı 5 y ıllık sa kal ım %15 ın üstüne ç ık mamaktadır (1). Akci er kanseri olgular ının %80-85 ını KHDAK olu turmaktadır (10). Akci er grafisi ve toraks BT akci er kanserlerinin tan ve evrelemesi için kullan ılan standart tekniklerdir. MRG akci er kanserlerinin de erlendirilmesinde tamamlayıcı yöntem olarak kullan ılmaktadır. PET ın radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli fark ı fonksiyonel metabolik görüntüleme sa ılamasıdır. Onkolojik çal ı malarda en sık Flour-18 i aretli glukoz analo u olan FDG kullan ılmaktadır. FDG hücre içine endojen glukoz gibi GLUT proteinleri ile aktif transport yoluyla girer. Bu i lemde GLUT-1 ba lıca rolü oynar (52). PET akci er kanseri evrelemesinde ve SPN ılerin de erlendirilmesinde 1998 y ında ABD de klinik kullan ım onay ı alm ı tır. Günümüzde PET/BT, birçok kanser türünün evrelemesi, yeniden evrelemesi, tedaviye yan ıt ın de erlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde primer odak ara tır ı mas ı, myokardial perfüzyon ve viabilite çal ı malar ı, nörolojik ve psikiyatrik hastal ıklar ın tan ve tedavi seçiminde non-invaziv metabolik görüntüleme yöntemi olarak geni klinik kulan ım alan ı bulmu tur (60,61).

Akci er kanserinin evreleme ve yeniden evrelemesinde PET ın yararlı ı ı konusunda genellikle KHDAK ılerini konu alan birçok ara tır ı ma yapılm ı tır. Bu çal ı malar ın ço u TNM evrelemesinde, RT planlamasında, tedavi sonrası yeniden evrelemede ve prognoz tahmininde PET ın konvansiyonel yöntemlerden üstün oldu u belirtilmektedir (63,64). Akci er kanseri tedavisi cerrahi, KT, RT ve bunlar ın kombinasyonundan olu ur.

Erken evre KHDAK cerrahi ile tam tedavi edilebilirken, ileri evre KHDAK cerrahi ve/veya kemoterapi ya da kemoradyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (3,4). İleri evre hastaların çoğunda küratif rezeksiyon sonrası nüks veya uzak metastaz izlenmektedir. Adjuvan kemoterapi uygulamaları ise çok az hariç anlamlı bir şekilde avantaj sağlamamaktadır. Tüm bu gerçekler preoperatif kemoterapi (neoadjuvan kemoterapi) uygulamalarının temellerini oluşturmaktadır. Ayrıca nüks riski yüksek bir tümörde, bölgesel ve uzak mikrometastatik odaklar potansiyel olarak eradike etmek için derhal uygulanan sistemik tedavi olması ve lokal tümör yükünün azaltılarak rezeksiyonun daha kolay ve başarılı yapılabilmesini sağlayacağından neoadjuvan tedavinin faydalı olduğu bilinmektedir.

Retrospektif özellikteki çalışmada hastaların bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerimleri ve tedaviye verdikleri metabolik yanıt PERCIST kriterlerine (142) göre değerlendirildi. Hastalardan %10 tedaviye tam metabolik yanıt verirken, %50 kısmi metabolik yanıt, %35 stabil metabolik yanıt ve %5 ise progresif metabolik yanıt vermiştir. Tam metabolik yanıt gösteren 2 hasta dışında kalan 18 hastanın bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerimleri de değerlendirildiğinde ortalama %39'lık bir düşüş saptandı. Hastalar opere edildikten sonra operasyon materyallerindeki nekroz oranları ile bazal-ara PET/BT görüntülemelerindeki SUVmax değerimleri karşılaştırıldı. Cerfolio ve arkadaşları (157) tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi olarak çıkarılabilir tümörlerde SUV değerimindeki düşüş ile canlı olmayan tümör hücresi yüzdesi arasındaki ilişki incelendi ve doğrusal olarak yakınlık bulundu. PET ile saptanan metabolik yanıt patoloji ile, BT'deki tümör boyutu değeriminden daha iyi korelasyon sağlandı. Cerfolio ve arkadaşları (115) tarafından yapılan başka bir çalışmada, biyopsi ile evre IIIA patolojik N2 olarak evrelendirilmiş 93 KHDAK hastası prospektif olarak incelenmiş, yeniden evreleme mediastinoskopi, PET/BT ve BT ile ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Yeniden evreleme, başlangıçta KT'den 4-12 hafta sonra yapılmıştır. Kemoterapi sonrasında değerlendirilmede, PET/BT, BT'den daha iyi

tanısal performans sağlamıştır. Çalışmada sonunda, primer tümör SUV<sub>max</sub>da, %75 ya da daha fazla azalmanın tam patolojik yanıt ihtimaline işaret ettiği belirtilmiştir. N2 LN'da SUV<sub>max</sub>da %50 ya da daha fazla azalma, LN'da rezidüel metastatik hastalık olmadığını anlamına gelmektedir. Diğer taraftan ara tırmaklar (114,158,159) da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sağ kalım öngörme ve patolojik yanıt tahmin etme konusunda PET/BT'nin ayrı ayrı PET ve BT'den daha üstün ve tekrarlanan mediastinoskopiye yakınlığında başarıldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda nekroz oranları nekroz yok, hafif, orta ve ileri derecede nekroz olarak sınıflandırıldı ve bazal-ara PET/BT görüntülemelerindeki SUV<sub>max</sub> değerleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısıyla değerlendirildi ve aralarında negatif ( $r = -0.550$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p = 0.018$ ) bir ilişki saptandı.

20 hastadan 10. ayda ve 36. ayda hayatını kaybeden iki hasta hariç diğer 18 hasta 18-60 aylık takip sürecinde sağ kalım gösterdi. 10. ayda ölümü gerçekleştiren hastanın bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasında %12'den fazla bir artış oldu ve hastaya preoperatif mediastinal lenf nodu örnekleme yapılmadı. 36. ayda ölümü gerçekleştiren hastanın ise bazal ve ara PET/BT görüntülemesi arasında %52'den fazla bir azalma oldu ve değerlendirildi. Patoloji preparatlarında canlı tümör hücresi görülmeyen 5 hastanın bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUV<sub>max</sub> değerlerinde ortalama %79 (medyan: -0.79; minimum: -0.54; maksimum: -1.00) düşüş görüldü. Bu hastaların 4'ü 24-30 aylık takiplerde progresyonsuz sağ kalım göstermekte olup 1'inde 30 aylık takip sürecinde nüks gelişti ve hasta total sağ kalım göstererek takip ve tedavisine devam etmektedir. 18-60 aylık takiplerde diğer 13 hastadan 7'si total sağ kalım, 6'sı progresyonsuz sağ kalım göstererek takiplerine devam etmiştir. KHDAK'da 5 yıllık sağ kalım erken evrede %60, evre IIIA'da %13, evre IIIB'de %5 ve evre IV hastalıkta %1'dir. Bu oranlar yüz güldürücü değildir. Bizim çalışmamızda hastalar 10 ile 60 ay arasında takip edilmiş ve TSK oranlarının bu süreçte evre IIA-IIB'de %100, IIIA'da

%83,5 ve evre IIIB'de %100 oldu u görüldü. Bu durumun hasta sayısındaki azlığı ve takip sürelerinin kısalmasına bağlı olarak değerlendirildi.

Lokal ileri KHDAK'di hastalarda (özellikle mediastinokopik olarak N2 saptanan evre IIIA) küratif cerrahi ile 5 yıllık sağ kalım %100'un altında olup, bu oran yüz güldürücü değildir. Tedaviye platin bazlı KT eklendiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (114,147). Bunun için KT sonrasında patolojik yanıt görmek için yeniden mediastinoskopik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Ancak evreleme amaçlı mediastinoskopi ve başlangıç KT sonrasında gelişen fibrotik dokular ve yapısal değişiklikler teknik zorluklara neden olmaktadır. Bu durumda PET veya PET/BT ile yapılan yeniden mediastinal değerlendirilmenin BT'den daha üstün ve umut verici olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (148,149). Literatürde hemen tamamı prospektif olarak gerçekleştirilen PET ile tedavi yanıtı değerlendirilen çalışmalarda, seçilen hasta grubuna ve çalışmanın amacına göre önemli derecede değişiklik gösteren tedavi seçeneklerine gidildiği görülmektedir. De Geus-Oei ve arkadaşları (136) evresine bakılmaksızın KT endikasyonu olan KHDAK'di 51 hasta ile prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada ikinci PET sonrasında 15 hastada (%29,4) tedavi değişikliğine gitmişlerdir. 15 hastanın 10'u radikal RT, 3'ü palyatif RT ve 2'si cerrahi ile tedavi görmüştür. Hoekstra ve arkadaşlarının (155) çok merkezli prospektif çalışmalarında tedavi öncesi, 1. ve 3. kür KT'den sonra tedavi yanıtı değerlendirilen evre IIIA-N2 KHDAK'di 47 hastanın 25'ine (%53) KT sonrasında cerrahi tedavi uygulamışlardır. 15 hastaya radikal RT, 6 hastaya ise palyatif RT verilmiş ve 1 hastaya tedavisiz izlem almışlardır. Cerrahi tedavi uygulamışları 25 hastanın 4'üne postoperatif RT uygulamışlardır. Evre IIIA ve IIIB KHDAK tanısıyla operasyon planlanan 70 hastaya içeren bir çalışmada indüksiyon KT'si ve RT sonrasında tedavi yanıtı değerlendirilmiştir, ortaya çıkan sonuçlara göre 20 hastada (%28,5) operasyondan vazgeçilmiştir (160). KHDAK'derinin büyük bir kısmı tanıtı konulduğunda operasyon başarısızlığı olan evre III ve evre IV hastalardır. Bu hastaların PSK ve TSK süre ve oranları erken evre hastalarından farklı olarak belirgin şekilde azdır. Platin bazlı KT protokollerinin kullanılmaya başlanmasından ve hedefe yönelik tedavilerin de kullanılmaya girmesinden

sonra ileri evre KHDAK'larının prognozunda azda olsa iyileşmeler sağlanmıştır (119-124). KT protokolü seçiminin hastaya özel olarak belirlenmesi ve tedavi yanıtının PET/BT ile morfolojik değişiklikler yanında metabolik değişikliklerin de değerlendirilebilmesi prognozdaki iyileşmelere büyük katkı sağlamıştır (125-129). Bizim çalışmamızda 7'isi N2 olmak üzere 12 hasta Evre IIIA ve 3 hasta Evre IIIB grubunda idi. Evre IIIB hastalarından 1'inin 2 kür, 1'inin 3 kür ve diğelerinin 5 kür KT sonrasında Evre IIIA'ya gerilediği görülmüştü ve hastalar operasyona alınmıştır. Bu 3 hastanın 27-33 aylık takip sürelerinde sağ kalım gösterdikleri görülmüştür. Evre IIIA-N2 olarak gruplandırılan hastalardan 2'sinin neoadjuvan KT sonrasında Evre IIA'ya ve 3'ünün Evre IIB'ye gerilediği görülmüştü ve hastalar operasyona alınmıştır. Bu da göstermektedir ki, KT öncesi operabilite kararı verilemeyen potansiyel opere edilebilir Evre IIIA ve IIIB hastaların seçiminde PET/BT önemli bir rol oynamakta ve muhtemelen hastaların sağ kalımına katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmamızın verilerine göre PET/BT'nin KHDAK'da neoadjuvan KT sonrasında opere edilen olgularda SUVmax değerlerindeki değişikliklerin patolojik olarak saptanmış nekroz oranlarının doğrudan bir şekilde öngörebileceği, cerrahiden yarar görebilecek hastaların tespitinde yararlı olabileceği ve hastaların sağ kalımına katkı sağlayabilecek güce sahip bir yöntem olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızın retrospektif yapısı, tek merkezli olması, olguların uzun süre takip edilememesi olması ve olgu sayısının azlığı limitasyonlarımızı oluşturmaktadır. Bazal ve ara PET/BT görüntülemeleri arasındaki SUVmax değerleri arasındaki değişiklikler ile histopatolojik veriler arasındaki ilişkinin saptanması ve prognoz üzerine etkilerinin belirlenmesi için uzun süreli, çok merkezli, prospektif ve randomize çalışmalarımıza ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta, GA. American Cancer Society; 2006. 5-6.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000. 02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8:784. 96.
3. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:523. 9.
4. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123 (1 suppl): 226. 43.
5. Rankin SC. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2008; 8:27-31.
6. Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2006; 21:123-36.
7. Gamez C, Rosell R, Fernandez A, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol*. 2006; 1:74. 7.
8. Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, et al. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. *Arch Broncopneumol*. 2007; 43:562-72.
9. Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
10. Grene FL, Page DL, Fleming ID, AJCC cancer staging manual. 6th edition. New York: Springer; 2002.
11. T.C. Sa Ğk Bakanl<sup>2</sup> 2. Kanser statistikleri 2005. Eri im: [www.saglk.gov.tr](http://www.saglk.gov.tr) Eri im tarihi: 15.12.2011
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:43-66.
13. Wald NJ, Nanchahal K, Tompson SG, et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986; 293:1217-22.
14. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28:30. 40.
15. 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.
16. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986; 70:51-6.
17. 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.
18. 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.

19. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-46.
20. 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.
21. Zeren EH. Akci er Kanserine Patolojik Yaklaşım. İçinde: Hastürk S, Yüksel M, Eds. Akci er Kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup, 2000; 2: 29. 45.
22. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26:1472-8.
23. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: A review of the epidemiology, pathology and treatment. *Sem Resp Critical Care Med* 2005;26(3):342-52.
24. Blons H, Cote JF, Le Corre D, et al. Epidermal Growth Factor Mutation in Lung Cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1309-15.
25. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-35.
26. Riviera MP, Metha CA, Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:131-48.
27. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) .*Chest* 2007; 132:79-93.
28. Zhang H, Liu J, Cagle PT: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol*. 2005;18:111-8.
29. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma. *APMIS* 2008; 116: 526-9.
30. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, (eds.) Lung cancer principles and practice. 2nd edition Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins; 1996; 361. 89.
31. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, et al. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology*. 2003;42:156-66.
32. Osella FV, Putnam JV, Komaki V. Lung Cancer, Springer, New York, 2003.
33. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Pres* 2004; 1:344-57.
34. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149-60.



35. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73:1003. 24.
36. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24:898. 904.
37. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, (eds.) *Lung cancer*. 2nd edition. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-34.
38. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528. 96.
39. Hollings N, Shaw P. Daignostic imaging of lung cancer. *Eur Resp J*. 2002; 19:722-42.
40. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung cancer staging and management: Comparison of contrast-enhance and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999; 212:56-60.
41. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging lung cancer. *Eur Resp J*. 2002; 19:40-8.
42. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. 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; 139:879-92.
43. Suzuki K, Naga K, Yoshida J, et al. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J. Thorac. Surg*. 1999;117:593. 8.
44. Gerard A, Silvestri GA, Michael K, et al. Noninvasive staging of non-smallll cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178-201.
45. 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.
46. Kramer H, Harry J.M. Groen. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg*. 2003;238:180-8.
47. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007; 132; 131-48.
48. Shulman L., Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:271. 7.
49. Porte H, Roulmilhac L, Eraldi L. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:196-9.
50. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:202-20.
51. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thorasic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thorasic surgery*, 6th edition. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 314-26.

52. Chung J-H, Lee WW, Park SY, et al. FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer. *EJSO* 2006; 32:989-1095.
53. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008;49:24-42.
54. Wu R, Racker E. Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism. IV. Pasteur effect and Crabtree effect in ascites tumor cells. *J Biol Chem.* 1959;234:1036-41.
55. Warburg O. *Über den Stoffwechsel der Tumoren.* London: Constable; 1930.
56. Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004;84:1014-20.
57. Nabi HA, Zubeldia JM. Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002; 30:3-9.
58. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al: Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3837-44.
59. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-14.
60. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49:480-508.
61. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003;23:315. 40.
62. Brown RS, Leung JY, Kison PV, et al. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human nonsmall cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999;40:556. 65.
63. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, et al. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-34.
64. Devaraj A, Cook GJR, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62:97-108.
65. Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A, et al. Can positron emission tomography be used as staging tool for small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer* 2008;9:30-4.
66. Niho S, Fujii H, Murakami K, et al. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET [corrected] scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2007;57:328-33.
67. Kut V, Spies W, Spies S, et al. Staging and monitoring of small cell lung cancer using [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Am L Clin Oncol* 2007;30:45-50.
68. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067-77.

69. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239. 49.
70. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *Am J Roentgenol* 2002;178:1053. 7.
71. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160:319. 27.
72. Pearlberg JL, Sandler MA, Beute GH, et al. Limitations of CT in evaluation of neoplasms involving chest wall. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:290. 3.
73. Pennes DR, Glazer GM, Wimbish KJ, et al. Chest wall invasion by lung cancer: limitations of CT evaluation. *Am J Roentgenol* 1985;144:507. 11.
74. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002;44:172-81.
75. Shiotani S, Sugimura K, Sugihara M, et al. Diagnosis of chest Wall invasion by lung cancer: useful criteria for exclusion of the possibility of chest wall invasion with MR imaging. *Radiat Med* 2000;20:697. 713.
76. Jeremic B, Brady LW, Heilmann PH, Molls M (eds). *Advances in radiation oncology in lung cancer*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2005. 48-49.
77. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of nonsmall cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
78. 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.
79. 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.
80. Coleman RE: PET in lung cancer staging. *Q J Nucl Med* 2001; 45:231-4.
81. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al: The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1017-23.
82. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al: Maximum standard uptake Value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts Pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:417-23.
83. Steinert HC, von Schulthess GK: Initial experience using a new integrated in-line PET/CT system. *Br J Radiol* 2002; 75:36-8.
84. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*. 2003; 229:526-33.
85. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005; 236:1011-9.

- 86.** De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, et al. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol.* 2007; 17:467-73.
- 87.** 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.
- 88.** Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer. Mediastinal staging in the 1990s: meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999; 213:530-8.
- 89.** Detterbeck F, 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.
- 90.** 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.
- 91.** Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137. 46.
- 92.** Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598. 609.
- 93.** Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, et al. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med.* 2007;32:607-12.
- 94.** Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, et al. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:294-9.
- 95.** Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and soft ware image fusion. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2289-97.
- 96.** 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.
- 97.** De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis [Review]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
- 98.** Lowe VJ: Positron emission tomography scanning in lung cancer. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:119-27.
- 99.** Mac Manus MP, Hicks RJ: PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin surg Oncol.*2003; 21:149-60.
- 100.** 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 maging* 2002;29:1639-49.
- 101.** Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *Br Med J* 2005; 330(7489):439.

- 102.** Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178-201.
- 103.** Gayed I, Vu T, Johnson M, et al. Comparison of bone and 2-deoxy-2(18F) floro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol imaging Biol* 2003;5:26-34.
- 104.** Min JW, Um SW, Yim JJ, Han SK. The role of whole body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J. Korean Med. Sci* 2009;24 (2):275-80.
- 105.** Gupta NC, Graeber GM, Tamim WJ, et al: Clinical utility of PET-FDG imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001;3:59-67.
- 106.** Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803. 9.
- 107.** Ludwig V, Komori T, Kolb D, et al: Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2(18F) floro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol imaging Biol* 2002;4:359-67.
- 108.** Hicks R, Kalff V, MacManus M, et al. 18-F FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42:1596. 604.
- 109.** McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, et al. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 2000;118:1610-5.
- 110.** 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.
- 111.** Aydinler A, Ece T, Topuz E, ve ark.: Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip. Antakya konsensus raporu Nobel tıp kitapçevleri, İstanbul 2010; 34-6.
- 112.** 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. A systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-64.
- 113.** Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1247-55.
- 114.** De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy 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.
- 115.** 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.
- 116.** 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.

**117.** Strauss G, Herndon JE, Maddaus M. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22: 621.

**118.** Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-97.

**119.** Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-8.

**120.** Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.

**121.** Sandler A, Gray R, Perry MC, et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.

**122.** Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al: Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007; 12:90-8.

**123.** Rosell R, Robinet G, Szczesna A, et al: Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as firstline therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:362-9.

**124.** Baldini E, Ardizzoni A, Prochilo T, et al: Gemcitabine, ifosfamide and Navelbine (GIN): a platinum-free combination in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49:25-8.

**125.** Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al: Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:931-8.

**126.** Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1676-88.

**127.** Weber WA, Ott K, Becker K, et al: Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-65.

**128.** Johnson EA, Marks RS, Mandrekar SJ, et al: Phase III randomized, double-blind study of maintenance CAI or placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after completion of initial therapy (NCCTG 97-24-51). *Lung Cancer* 2008; 60:200-7.

**129.** Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al: Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16:1160-8.

- 130.** Erasmus JJ, Macapinlac HA, Swisher SG. Positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2007; 110: 2155-68.
- 131.** 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.
- 132.** WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
- 133.** Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1031-9.
- 134.** 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.
- 135.** Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, et al. Prediction of short-term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer following chemotherapy based on 2-deoxy-2-[F18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography: A feasibility study. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 308-17.
- 136.** De Geus-Oei LF, Van der Heijden HFM, Visser Eric P. et al. Chemotherapy Response Evaluation with 18F-FDG PET in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:1592. 8.
- 137.** Krak NC, van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, et al: Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:674-81.
- 138.** Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 2000; 27:647-55.
- 139.** 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.
- 140.** 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. A systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-64.
- 141.** 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.
- 142.** 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.
- 143.** Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 10907-15.
- 144.** Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 39-45.

- 145.** Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, et al. Prognostic significance of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 107: 2468-73.
- 146.** 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* 2006; 130: 151-9.
- 147.** Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with respectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1-11.
- 148.** Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1285-92.
- 149.** Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 769-74.
- 150.** Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 892-9.
- 151.** Cerfolio RJ, Ohja B, Mukherjee S, et al. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 938-44.
- 152.** Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDGPET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35: 179-87.
- 153.** Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 259-64.
- 154.** Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol*. 1998; 9:1193-8.
- 155.** Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2'-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8362-70.
- 156.** Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 55:165-71.
- 157.** Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1903-9.



- 158.** Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, et al. Value of 18Ffluoro-2deoxy-D-glucose-positron emission tomography / computed tomography in non-small cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse alter neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 2: 97-106.
- 159.** Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Metabolic (FDGPET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer* 2005; 49: 95-108.
- 160.** Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al: 18 F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvantradio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 463-71.

## TE EKKÜR

Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sabır ve yardımlarından esirgemediğim paylaştığım başta Anabilim Dalı Başkanım Sn. Prof. Dr. Eray ALPER olmak üzere saygıdeğer hocalarımla Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ, Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR ve Sn. Doç. Dr. Feyza ENÇ emeklerinden dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada yardımcılarımla, bilgisini ve sabrından esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR, katkılarından dolayı Sn. Doç. Dr. Feyza ENÇ, Prof. Dr. Ömer YERCİ, Prof. Dr. Cengiz GEBTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin MELEK ve katkı sağlayan araştırmacı görevlisi doktor arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum başta meslektaşlarımla olan asistan arkadaşlarıma, teknik personele ve diğer tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı personeline anlayışlarından ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Her koşulda desteklerini esirgemeyen, sevgi ve güvenlerini sürekli hissettiren anneme, babama ve bu süreçteki sabrı için abime teşekkür ederim.

Başta Gizem ve Rem olmak üzere Bursa'da bulunduğum süreçte kendimi hep güvende hissettiren ve özel anılara yarenlik eden tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Burcu SEVİM  
Mart 2014-BURSA

## ÖZGEÇM

27 Ocak 1983'te Samsun'da doğdum. İlkokulu Samsun Atatürk İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu ve liseyi Samsun Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2007 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. 2007-2009 yılları arasında Amasya Göynücek Damlaçimen Sağlık Ocağı ve Amasya Göynücek Toplum Sağlık Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 23 Ocak 2009'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Türkiye Nükleer Tıp Derneği üyesiyim.