

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİNDE PET/BT VE SADECE BT
TETKİKLERİNİN OPERASYON ÖNCESİ
TÜMÖR EVRELEMESİNDEKİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EKREM KARAKAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERKAN YILMAZ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİNDE PET/BT VE SADECE BT
TETKİKLERİNİN OPERASYON ÖNCESİ
TÜMÖR EVRELEMESİNDEKİ
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EKREM KARAKAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ERKAN YILMAZ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2008

İÇİNDEKİLER

1. Tablo listesi, Şekil listesi, Kısaltmalar	II,III,IV
2. Özet (Türkçe)	1
3. Özet (İngilizce)	2
4. Giriş ve Amaç	3
5. Genel Bilgiler	4
a) Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evreleme	10
b) Evrelemede özel durumlar	16
c) Mediastinal evreleme	17
d) Pozitron emisyon tomografisi	18
e) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemede genel öneriler	28
6. Gereç ve yöntem.....	29
7. Bulgular	31
8. Olgu örnekleri	46
9. Tartışma	60
10. Kaynaklar	70

TABLO LİSTESİ:

TABLO 1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı

TABLO 2: TNM sınıflaması

TABLO 3: TNM'ye göre evreleme

TABLO 4: Bölgesel lenf nodu sınıflaması

TABLO 5: Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin toraks BT ile değerlendirilmesi

TABLO 6: Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin PET ile değerlendirilmesi

TABLO 7: Histolojik Tiplere Göre Yaş Dağılımı

TABLO 8: Cerrahi Rezeksiyon ile Çıkarılan Lenf Nodlarının Nodal İstasyonlara Göre Dağılımı

TABLO 9: Metastatik Lenf Nodlarında BT ve PET/BT Bulguları

TABLO 10: Metastaz Olmayan Lenf Nodlarında BT ve PET/BT Bulguları

TABLO 11: FDG Tutulumu Olan Non-metastatik Lenf Nodu/Nodlarına Sahip Hastaların Bulguları

TABLO 12: PET/BT'de Yalancı Negatif Lenf Nodlarına Ait Hasta Bilgileri

TABLO 13: Histopatolojik ve BT ile Yapılan Evrelendirmelerin Karşılaştırılması

TABLO 14: Evrelemede BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 15: Histopatolojik ve PET/BT ile Yapılan Evrelendirmelerin Karşılaştırılması

TABLO 16: Evrelemede PET/BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 17: Evrelemede PET/BT ile BT'nin Karşılaştırılması

TABLO 18: Nodal Evrelemede Histopatoloji ile BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

TABLO 19: Nodal Evrelemede BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 20: Nodal Evrelemede Histopatoloji ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

TABLO 21: Nodal Evrelemede PET/BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 22: Nodal Evrelemede PET/BT ile BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

TABLO 23: Metastatik Lenf Nodu Saptamada BT'nin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 24: Metastatik Lenf Nodunu Saptamada PET/BT'nin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 25: Primer Tümör Evrelemede Patoloji ile BT'nin Karşılaştırılması

TABLO 26: Primer Tümör Evrelemede Patoloji ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

TABLO 27: Primer Tümör Evrelemede BT ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

TABLO 28: Patoloji ve BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemenin Karşılaştırılması

TABLO 29: Patoloji ve PET/BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemenin Karşılaştırılması

TABLO 30: Evreleme Açısından BT Sonuçlarının Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 31: Evreleme Açısından PET/BT Sonuçlarının Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

TABLO 32: BT ve PET/BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemelerin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ:

ŞEKİL 1: T faktör

ŞEKİL 2: N faktör

ŞEKİL 3: M faktör

ŞEKİL 4: Lenf nodu haritalama

ŞEKİL 5: Histolojik tiplerin dağılımı

KISALTMALAR (Alfabetik sıra ile)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BT: Bilgisayarlı Tomografi

18 FDG: Fluorine 18 fluorodeoxyglucose

FOV: Field Of View

GN: Gerçek Negatif

GP: Gerçek Pozitif

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

mCi: miliCurie

NÖD: Negatif Öngörü Değeri

PET: Positron Emission Tomografisi

PÖD: Pozitif Öngörü Değeri

ROI: İlgilenilen Alan

SUV: Standart Tutulum Değeri

TBİİAB: Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi

TTİİAB: Perkütan transtorasik iğne biyopsisi

UICC: Union International Contre le Cancer

YP: Yanlış Pozitif

YN: Yanlış Negatif

VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı torasik cerrahi öncesi küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemede sadece BT ile PET/BT'nin etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ağustos 2006'dan Ocak 2008'e kadar, 49 KHDAK'lı hasta retrospektif olarak değerlendirildi (4 kadın, 45 erkek; ortalama yaş 63,3). Torasik cerrahi öncesi PET/BT ve sadece BT görüntüleri her görüntüleme yöntemi için farklı iki hekim ekibi tarafından değerlendirildi. Tümör evrelemesi TNM ve AJCC evreleme sistemleri kullanılarak yapıldı. Altın standart olarak histopatolojik sonuçlar alındı. PET/BT ve sadece BT arasındaki tanısal farklılık için McNemar istatistik yöntemi kullanıldı. Her iki yöntem için hastalığın evrelemede duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri hesaplandı.

BULGULAR: Bu çalışmada, histopatolojik olarak 11 hasta T1, 21 hasta T2, 8 hasta T3 ve 9 hasta T4, 31 hasta N0, 13 hasta N1 ve 5 hasta N2 şeklinde dağılım gösterdi. Genel tümör evrelemesi PET/BT'de 39 hastada (%77,6) ve sadece BT'de 40 hastada (%81,6) doğru olarak yapıldı. Genel tümör evrelemede PET/BT ve sadece BT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bölgesel lenf nodu metastazlarını tanımda duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri sırasıyla PET/BT için %64, %97,2, %93,7, %72,2 ve %95,8, BT için ise %72, %93,4, %91,2, %56,3 ve %96,6 bulundu. Malign nodların PET/BT'de 9 ve BT'de 7 tanesi yanlış negatif yorumlandı. Malign olmayan nodlarda yanlış pozitif yorumlamada karşılaştırılma yapıldığında PET/BT'de 6 ve BT'de 14 tanedir.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları KHDAK evrelemede PET/BT'nin sadece BT'ye belirgin üstünlüğü olmadığını gösterdi. Benzer çalışmalar ile sonuçlarımız arasında uyumsuzluk görülmektedir. Bunun nedeninin çalışmamızda erken nodal evredeki hasta sayısının fazlalığı olabileceği düşünülmektedir.

SUMMARY

PURPOSE: The aim of our study was to compare the diagnostic effectiveness of PET/CT versus stand-alone CT in the staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) before thoracic surgery.

MATERIALS AND METHOD: From August 2006 to January 2008, this retrospective study included 49 patients (4 women, 45 men; mean age 63,3) with NSCLC. PET/CT and stand-alone CT images which obtained before thoracic surgery, were evaluated separately by two different physician teams for each imaging modality. Tumor stages were determined by using TNM and AJCC staging systems. Histopathological results were used as gold standard. McNemar tests were applied for the diagnostic difference between PET/CT and stand-alone CT. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for both modalities were calculated in the staging of the disease.

RESULTS: Histopathologically, the distribution of tumor stages was T1 in 11 patients, T2 in 21 patients, T3 in 8 patients and T4 in 9 patients. N0 disease in 31 patients, N1 in 13 patients and N2 in 5 patients were present in the study. Overall tumor stage was correctly determined in 39 patients (%77,6) at PET/CT and 40 patients (%81,6) at stand-alone CT. There was no statistically significant difference between PET/CT and stand-alone CT in terms of tumor staging ($p>0,05$). For the depiction of the locoregional lymph node metastasis, the sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of PET/CT were 64%, 97,2%, 93,7%, 72,2% and 95,8%, respectively; whereas those of stand-alone CT were 72%, 93,4%, 91,2%, 56,3% and 96,6%. False-negative interpretations of malignant nodes were 9 at PET/CT and 7 at stand-alone CT, respectively. When PET/CT was compared with stand-alone CT for the false positive interpretations of non-malignant nodes, there were 6 false-positive interpretations at PET/CT and 14 at stand-alone CT.

CONCLUSION: The results of this study showed that PET/CT had no significant superiority over stand-alone CT images in the staging of NSCLC. Despite discrepancy of our data compared to the results of other similar studies, it seems more likely to be related to the relatively higher number of patients with early nodal stage disease in the present study.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Akciğer kanserinde uygun tedavi için doğru evreleme şarttır. Evrelemenin primer hedefi cerrahiden fayda görecektir olan hastaların seçimidir. Akciğer radyografisi ve BT, rezektabilitenin belirlenmesi ve intratorasik yayılımın değerlendirilmesi için kullanılan standart incelemelerdir. BT hala en değerli morfolojik görüntüleme yöntemidir. Metastaz açısından lenf nodları BT ile boyut ve şekillerine göre değerlendirilir. BT’de normal boyutlarda izlenen lenf nodlarında yalancı negatif olarak metastaz olduğu bilinmektedir. Bunun yanında benign nedenlerle büyüyen lenf nodlarında da yalancı pozitif BT bulguları tanımlanabilmektedir. BT ile mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %52 ile %66 ve %69 ile %93 arasında değişmektedir [1,2,3].

Farklı çalışmalarda, FDG PET nodal hastalığın tanınması yada dışlanmasında BT’den daha üstün bulunmaktadır [4-7]. Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında, metastatik mediastinal lenf nodu tanınmasında BT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %68 ve %61, FDG PET’in ise %87 ve %91 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada metastaz görülen, ancak BT’de tanımlanmayan 17 lenf nodunun 15’inde FDG PET ile doğru mediastinal lenf nodu evrelemesi yapıldığı gösterilmektedir. FDG PET yöntemi, erken nodal metastazın saptanması için daha duyarlı görülmüştür. Bunun nedeni FDG PET’in normal boyutlu lenf nodlarında artmış metabolik aktiviteyi tanımlama yeteneğidir [8]. Weng ve arkadaşlarının çalışmasında, mediastinal lenf nodlarının saptanmasında, BT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %73 ve %77, FDG PET’in ise %73 ve %94 olarak bulunmuştur [9].

PET, anatomik detayı göstermedeki yetersizliği ve spasiyal rezolusyondaki sınırlılığından dolayı, tümör boyutunu, mediasten, göğüs duvarı ve komşu yapıların infiltrasyonunu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır [10]. PET’de yapılan SUV ölçümü, benign ve malign lezyonların karakterizasyonunda ve evrelenmesinde yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, iyi bilinen birçok faktör SUV değerini etkiler. Malignensiden ayırtedilemeyen reaktif hiperplazi ya da granüloamatöz inflamasyonun neden olabileceği benign nodal büyümelerde de glukoz tutulumu artabilir. O halde benign ve malign nodlar arasında ayırım sadece BT ya da FDG PET ile güçtür.

Bizim çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) PET/BT ve sadece BT tetkiklerinin operasyon öncesi tümör evrelemesindeki etkinliklerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER:

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir [11]. Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur [12]. Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır [13]. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır [14]. Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur [11,15]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir [16]. Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik oranla 7. sıradadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir [16].

Sigara içimi akciğer kanseri olgularının %85'inden sorumludur. Akciğer kanseri insidansının artışından sorumlu olan en önemli etken sigara kullanımıdır. Sigara dumanındaki karsinogenik maddeler kısmen tanımlanmış olsa da sigara kullanımı ve akciğer kanseri arasındaki ilişki 50 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir [17]. Polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehidler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren sigara dumanında tanımlanmış olan 40 kadar karsinojenden birkaçıdır. Bunlar arasında, benzopirenin, sigara dumanında bulunan en güçlü mitojen ve karsinogen olarak bronkojenik karsinom gelişiminde direkt etiyolojik rol oynadığı kanıtlanmıştır. Akciğer kanseri olgularının kadınlarda % 78, erkeklerde ise yaklaşık % 90 oranında direkt sigara içimi ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [18]. Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranlara 10-25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini arttırır. Akciğer kanseri gelişme riski, sigaranın bırakılması ile birlikte

progresif olarak azalır ve 15-30 yıllık sigarasız bir dönemden sonra hiç sigara içmemiş popülasyonla yaklaşık eşit düzeye gelir. İçilen sigara miktarı ve süresi, erken yaşlarda sigaraya başlamış olmak, sigaranın derin inhale edilmesi, sigaradaki katran ve nikotin içeriği akciğer kanseri gelişimine ilişkin yüksek risk faktörleridir [19].

Yapılan çalışmalarda, pasif sigara içiciliğinin karsinojenik etkilerinin olduğu ve akciğer kanseri gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Dünya Çevre Koruma Örgütü'nün verilerine göre çevresel sigara dumanı maruziyeti, sigara içmeyenler arasında, yılda yaklaşık 3000 akciğer kanseri ölümünden sorumludur. Eşleri sigara içen kişilerde akciğer kanseri gelişiminde %30 artmış risk söz konusudur ve eşinin 80 paket-yıl ya da daha fazla sigara kullanım öyküsünün olduğu kişilerde bu artmış risk %80' lere ulaşmaktadır [20].

Sigara kullanımını dışında birçok ajan akciğer kanserinde potansiyel karsinojen olarak tanımlanmıştır. Hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler bu karsinojenlerden bazılarıdır. Hava kirliliğinin yol açtığı riskin derecesini belirlemek güç olsa da tüm kanser olgularının %1-2'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [21,22]. Atmosfer havasında bulunan benzen ve benzopiren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel ve krom bilinen insan karsinojenleridir. Yakın zamanlı çalışmalarda 2,5 mm'den daha küçük çaplı partiküllere bağlı hava kirliliği ile kardiyopulmoner hastalık özellikle de akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır [23, 24]. Ozon, nitrojen dioksit, sülfür oksit ve nitrojen gibi karsinojenlerin bu partiküllere absorbe olması sonucu karsinojenik etkinin daha da arttığı bulunmuştur [24].

Mesleki faktörlerden biri olan asbest, fibröz minerallerden oluşan bir grup olup dayanıklılık ve yalıtım özellikleri nedeniyle yapı ve izolasyon malzemesi olarak endüstride sıkça kullanılmaktadır. Asbest maruziyeti ile akciğer kanseri ve mezoteliyoma arasında net bir ilişki olduğu bilinmektedir. Maruziyetin başlangıcı ile malignite gelişimi arasındaki latent periodun 20 yıl ve daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Günümüze dek belirlenmiş üç farklı yapıda asbest vardır ve bunlardan her birinin farklı karsinojenik potansiyel taşıdığı bilinmektedir. Örneğin, krizotil solunum yolu kanserlerine bağlı ölümleri 2-4 kat artırırken; bu durum krozidolit için 5,3 kat; amozit için 10 kat olarak belirlenmiştir. Ülkemizde erinoit sıklıkla kansere yol açar ve Çankırı, Çorum, Tokat, Yozgat, Kütahya, Balıkesir, Kayseri, Malatya, Sivas, Elazığ, Diyarbakır yöresinde asbestli toprakla yapılan badana, çanak, çömlek sonucu akciğer ve plevra kanseri insidansı artmıştır [25]. Asbest maruziyetine bağlı olarak gelişen solunum yolu malignitelerinde sigara kullanımı kritik bir kofaktördür çünkü bu kişilerde sigara kullanımı yoksa akciğer kanseri gelişme riski nadirdir [26,27,28].

Akciğer kanserinde diyetin bu konuda % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β-karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde β-karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59' a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir [29].

Yoğun sigara içicilerinin yalnızca küçük bir kısmının (yaklaşık her 8 kişide 1 kişi) akciğer kanseri geliştirmesi genetik faktörlerin, riskin belirlenmesinde önemli bir unsur olduğunu göstermesi açısından önemlidir [30]. Yapılan aile çalışmalarında, sigara içmediği halde ailesinde akciğer kanseri öyküsü olanlarda riskin 2-3 kat arttığı bulunmuştur. Bu nedenle, genetik faktörlerin akciğer kanseri gelişiminde az da olsa bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [31]. Akciğer kanseri gelişiminde, genetik olarak belirlenen karsinojen metabolizmasının direkt rolü olduğu gösterilmiştir [32]. Sitokrom P-450, glutatyon S-transferaz, aril-hidrokarbon hidroksilaz sistemlerinin hepsi sigara dumanında bulunan karsinojen maddelerin inaktivasyonu ve metabolik detoksifikasyonundan sorumludur [33]. Bu ve benzeri enzimlerde meydana gelen polimorfizmler, karsinojen aktivasyonu ve detoksifikasyonu arasındaki dengenin bozulmasına ve sonuç olarak akciğer kanseri riskinin artmasına yol açarlar. Onkogenler, tümör supressör genler, DNA tamirinden sorumlu olan genlerde meydana gelen bazı değişikliklerin akciğer kanseri ile olan ilişkisi yapılan moleküler çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bunlardan 3.(3p) ve 11.(11p) kromozomların kısa kolundaki DNA sekans kayıpları: myc ailesi (C-myc, N-myc, L-myc), ras ailesi (K-ras, H-ras, N-ras) ve p53 tümör supressör genlerin amplifikasyonu akciğer kanseri gelişiminde genetik faktörler olarak önemli rol oynarlar [34,35,36,37] ancak akciğer kanseri gelişiminde bu gen mutasyonlarının mutlak gerekli olmadığı ve genetik yatkınlığın belirlenmesinde çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı görüşü hakimdir. Bununla birlikte, yüksek riskli genotiplerin belirlenmesi, gelecekte, seçilmiş belirli bir hasta grubunun taranması ve genotipe özgü tedavi seçeneklerinin oluşturulmasında önemli katkılar sağlayacaktır.

PATOLOJİ

Akciğer Kanseri Sınıflaması:

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık örgütü'nün (WHO) öngördüğü sınıflama sistemine dayanmaktadır [38,39,40]. Hücre tipleri ise ışık mikroskobu altındaki görünümüne göre adlandırılmıştır. Sınıflamaya göre, akciğer kanserinde; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom,

adeno-skuamöz karsinom, pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar'dan oluşan başlıca 6 farklı hücre grubu vardır. Amerika ve Japonya'da en sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur (%31-34), daha sonra sırasıyla skuamöz hücreli karsinom (%30), küçük hücreli karsinom (%20-25) ve büyük hücreli karsinomlar (%10) gelir. Ülkemizde ve Avrupa'da epidermoid karsinom en sık görülen hücre tipini oluşturur. Bronkioloalveoler karsinomlar adenokarsinom ailesindedir ve grup olarak tüm akciğer kanserlerinin % 3-4'nü oluştururlar.

Histoloji:

I.Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür [41]. Bu tümörler, başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, interselüler köprüler ve çok katlı hücreli yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelir. Hücreli farklılaşmanın derecesine göre; iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla bir hasarlı epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde, tümör, proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %50'sinde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Skuamöz hücreli karsinomların en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türü olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

II. Adenokarsinom

Adenokarsinom, asiner ya da glanduler yapılar oluşturan ve ülkemizde, kadın erkek, her iki cinsiyette ikinci sıklıkta görülen akciğer karsinomudur [41]. Histolojik olarak tümör; iyi, orta, az diferansiye ve bronkioloalveoler tiplerden oluşur. Adenokarsinomlar, %55-60 oranında periferik akciğer dokusundaki glanduler yapılardan köken alırlar. Periferik adenokarsinomlar, düzgün sınırlı, subplevral yerleşimli ve merkezinde pigmente, fibrotik bir odak bulunan tümöral yapılardır. Klasik bronkioloalveolar karsinomlar, tüm adenokarsinomların %15'ini oluşturur. Tek, multi-sentrik ya da lobar görünümündedirler. Büyümek amacıyla varolan alveolar septaları çatı olarak kullanırlar ve adenokarsinomların aksine skar dokusu ile ilişkileri yoktur. Adenokarsinomların en sık metastaz yaptıkları yerler; karaciğer, adrenaller, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Olguların %50'sinden fazlasında

otopsi ile saptanan beyin metastazı vardır. Tek başına beyin metastazı ise olguların %12' sinde görülür. Multisentrik olguların kemoterapiye yanıtı kötüdür. Adenokanserde müsin oluşturma özelliği de kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir.

III. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturan büyük hücreli karsinomlar, geniş stoplazmalı ve belirgin hücre nukleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşur. Büyük hücreli karsinomlar, hücrel herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için 'indiferansiye karsinom' olarak da adlandırılırlar. Bu tümörlerin tanısı, hücrel farklılaşmanın olmaması nedeniyle bazen kesin olarak konulamaz. Tümör genellikle büyük hacimli, iyi sınırlı, nekrotik kitleler oluşturur ve sıklıkla subplevral yerleşim, lokal invazyon ve yaygın metastaz yapma eğilimindedir. Büyük hücreli karsinomların yaklaşık %60'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. Metastatik yayılımı adenokarsinoma benzer; olguların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı vardır. Büyük hücreli karsinomların dev hücreli varyantı, yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği, büyük, çok nukleuslu ve tuhaf şekilli hücrelerden oluşur. Bu tümörler genellikle agresif yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler. Çoğunlukla geç evrelerde saptanırlar ancak evre I ya da II gibi erken evrelerde saptanırsa cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır. Tümörün yaygın metastaz yapma yeteneği vardır ve ince barsaklar metastazın en sık görüldüğü organdır.

IV. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre, saf küçük hücreli ve kombine küçük hücreli karsinom olarak iki ana gruba ayrılırlar. Histolojik varyantlarından biri olan yulaf hücreli (lenfosit benzeri) karsinom, yuvarlak- oval şekilli, hücre nukleolusları daima belirsiz görünümlü ve bol stoplazmalı hücrelerden oluşur. Poligonal varyant en sık görülür ve fuziform ya da iğsi yapıda nukleus içeren büyük hücrelerden oluşur. Kombine küçük hücreli karsinomda, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom hücreleri bir arada bulunur. En önemli kombine varyant tipi ise küçük hücreli ve büyük hücreli varyanttır. Küçük hücreli karsinomların %75-80'i santral yerleşimli olup trakeobronşiyal ağacın herhangi bir bölümünden kaynaklanabilir. Tümör genellikle submukozayı invaze eder ve pulmoner semptom vermeden önce vasküler kanallara, mediastinal lenf nodlarına ve yumuşak dokulara yayılım gösterir. Skuamöz hücreli karsinomlarda olduğu gibi bronş içi obstrüksiyon oluşturan kitlesel lezyon yerine dış basıya neden olan submukozal yayılım ya da lenf nodu yayılımı daha sık görülür. %70 olguda, küçük hücreli karsinom tanısı konulduğunda tümör toraks dışına yayılım göstermiştir. Tümörün toraksa sınırlı olduğu durumlarda, kemoterapi ve radyoterapi ile %50'den fazla olguda tam

yanıt alınabilir ve bu olguların yaklaşık %30'unda 2 yıla dek uzayan remisyonlar olduğu bildirilmiştir. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler sırasıyla; kemik, karaciğer, kemik iliği, beyin ve ekstratorasik lenf nodlarıdır.

TANI

Akciğer Kanserinin Erken Tanısında Tarama Yöntemleri:

Asemptomatik akciğer kanserli olguların erken evrede olduğunun düşünülmesi, risk gruplarında tarama yapılması düşüncesini ortaya çıkarmıştır. 1970'li yıllarda, akciğer kanseri prevalansını ve erken tanının yaşam süresi ve mortaliteye etkisini değerlendirmek amacıyla akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi sıkça kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Mayo klinik [42], Memorial-Sloan-Kettering kanser merkezi [43], Johns Hopkins hastanesi [44] ve Çekoslovakya [45] çalışmalarında, sigara içen erkeklerde balgam sitolojisi ve akciğer radyografisinin erken tanı yönünden etkileri araştırılmıştır (Tablo I). Tüm bu çalışmalarda, tarama grubunda kontrol grubuna göre daha fazla akciğer kanseri tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, tarama grubundaki olgularda daha erken evrede, daha küçük boyutta akciğer kanseri saptanmasına rağmen mortalite oranlarında azalma görülememiştir. Bu nedenle riskli grupların taranmasında akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi önerilmemektedir. Mayo Klinik çalışmasında [46] olguların 20 yıllık takiplerinde bu sonuç değişmemekle birlikte, randomizasyondan itibaren yapılan ikinci bir analizde, yaşam süresindeki düzelmenin rezeksiyona bağlı olduğu savunulmuş, bu nedenle mortalite yerine yaşam süresindeki düzelme taramanın sağladığı bir kazanç olarak sunulmuştur [47]. Postero-anterior akciğer radyografisinin, küçük nodüllerin saptanmasında yeterince duyarlı olmaması nedeniyle 2 cm'den küçük nodüllerin yarısından fazlası gözden kaçmaktadır. Standart akciğer radyografisi ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm'dir [48]. Ayrıca spiral BT ile saptanan akciğer kanserli olguların evrelerinde de değişim vardır. Spiral BT ile tarama sırasında saptanan küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu (KHDAK) olguların %70-80'i evre I veya II iken klinik pratikte semptom ile başvuran olguların yaklaşık %20'si evre I veya II'dir [49-51]. Mortalite oranını azalttığını gösteren randomize çalışmaların olmaması nedeniyle düşük doz spiral BT'yi risk gruplarının rutin kitle taramalarında önermek için erkendir.

TABLO 1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı

EVRE	%
Evre I	5,6
Evre II	7,7
Evre IIIA	14,2
Evre IIIB	32,1
Evre IV	40,4

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME:

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, tedavilerini planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerinede uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir [52]. On yıldan beri kullanılmakta olan bu evreleme sisteminde Evre I, II ve IIIA içindeki TNM alt gruplarının prognoz açısından oldukça heterojen olduğu gözlenmiştir.

Evreleme sisteminin daha özgül hale getirilmesi amacıyla AJCC ve UICC'nin 1996 yıllık toplantılarında da onaylanan yeni bir düzenleme yapılmıştır (Tablo 2,3) (Şekil 1-3). Evre I ve II, T' nin durumuna göre A ve B olarak ikiye bölünmüş, T3N0M0, T2N1M0 ile benzer prognoz özelliklerine sahip olması nedeniyle IIB'ye alınmıştır. T4 kavramı içine yeni bir tanımlama (tümörle aynı lobda satellit lezyon) sokulmuş, tümörden farklı lobdaki satellit lezyon ise M1 içine dahil edilmiştir [52]. Yeni evreleme sisteminin skuamöz hücreli, adenokarsinom (bronkioloalveoler dahil), büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanısıra spesifik alt grubu belirlenememiş indiferansiye karsinomlara da uygulanması önerilmiştir. Akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde, tedavinin planlanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde bölgesel lenf bezlerinin durumu önemli bir faktördür. Lenf bezlerinin durumunu daha standart bir şekilde değerlendirmek amacıyla haritalar geliştirilmiştir. İlk olarak 70'li yıllarda Naruke ve arkadaşları tarafından geliştirilen harita, AJCC tarafından da kabul edilmiş; 1983'de "American Thoracic Society" tarafından geliştirilen ikinci bir harita daha sonraki yıllarda "North American Lung Cancer Study

Group” tarafından yeniden düzenlenerek yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Aslında birbirine oldukça benzeyen bu iki harita, çalışmaların sonuçlarını yorumlamada karışıklıklara yol açmıştır. AJCC ve “Prognostic Factors TNM Committee of the UICC”nin 1996 yıllık toplantılarında bu iki harita birleştirilmiş ve tek bir bölgesel lenf bezi haritası kullanılması önerilmiştir (Tablo 4) [53].

TABLO 2: TNM sınıflaması

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx : Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0 : Primer tümör belirtisi yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1 : En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (örneğin: ana bronşda olmayan)*.

T2 : Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:

- En geniş çapı > 3 cm,
- Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm,
- Visseral plevra invazyonu,
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.

T3 : Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4 : Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör**; veya tümörle aynı lob içinde satelit tümör nodül ve nodülleri.

BÖLGESEL LENF NODU (N)

Nx : Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler 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, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

UZAK METASTAZ (M)

Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0 : Uzak metastaz yok.

M1 : Uzak metastaz var.***

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündüğüyse sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta da T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

*** Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

TABLO 3: TNM'ye göre evreleme

1996		1986	
	*	Gizli Karsinom: TXN0M0	
EVRE 0	: Tis N0M0	EVRE 0	: Aynı
EVRE IA	: T1N0M0	EVRE I	: T1N0M0
EVRE IB	: T2N0M0		T2N0M0
EVRE IIA	: T1N1M0	EVRE II	: T1N1M0
EVRE IIB	: T2N1M0		T2N1M0
	T3N0M0		
EVRE IIIA	: T3N1M0	EVRE IIIA	: T3N0M0
	T1N2M0		T3N1M0
	T2N2M0		T3N2M0
	T3N2M0		T1N2M0
			T2N2M0
EVRE IIIB**	: T4N0M0	EVRE IIIB	: Aynı
	T4N1M0		
	T4N2M0		
	T1N3M0		
	T2N3M0		
	T3N3M0		
	T4N3M0		
EVRE IV***	: herhangi bir T herhangi bir N M1	EVRE IV	: Aynı

* Gizli karsinom için evreleme yapılmaz, TXN0M0 olarak tarif edilir.
** T4 için tümörün aynı lob içindeki sateelit tümör nodülü denilirdi.
*** Tümör lobu dışındaki nodüller M1 olarak anlaşılmaz.

TABLO 4: Bölgesel lenf nodu sınıflaması

N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir

Superior Mediastinal Bezler

1. Yüksek mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleri.
2. Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleri.
3. Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.
4. Alt paratrakeal: Sağda: Trakea orta hattının sağında; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.
Solda: Trakea orta hattının solunda; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri.

Aortik Lenf Bezleri

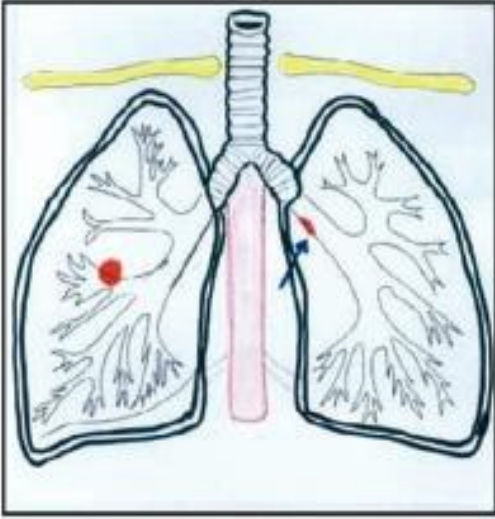
5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.
6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasıdır.

İnferior Mediastinal Lenf Bezleri

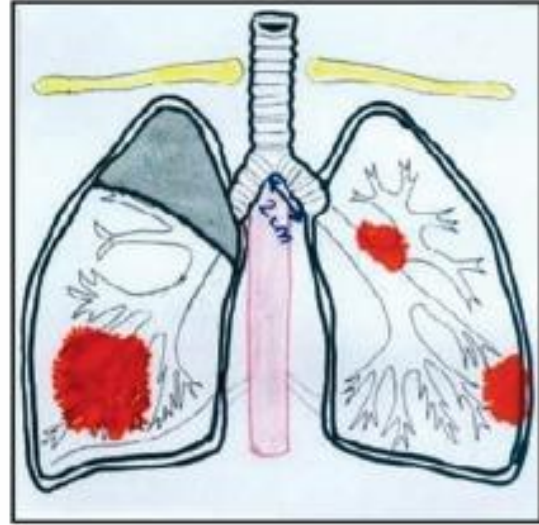
7. Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).
8. Paraözofagial: Özofagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.
9. Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

N1 Lenf Bezleri (Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

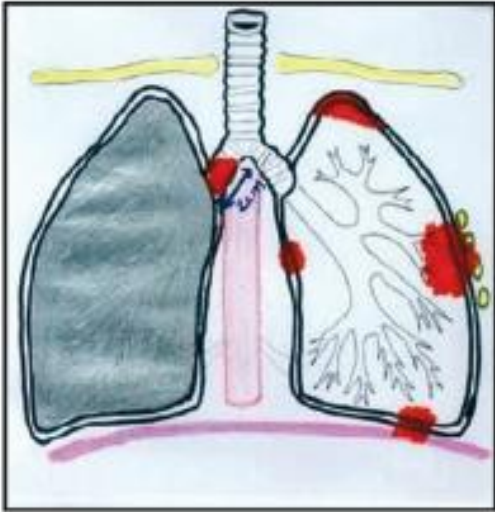
10. Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.
11. İnterlober: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.
12. Lobar: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.
13. Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.
14. Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir.



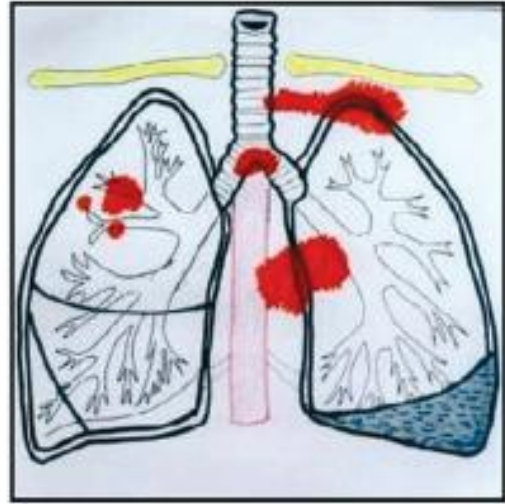
T1



T2

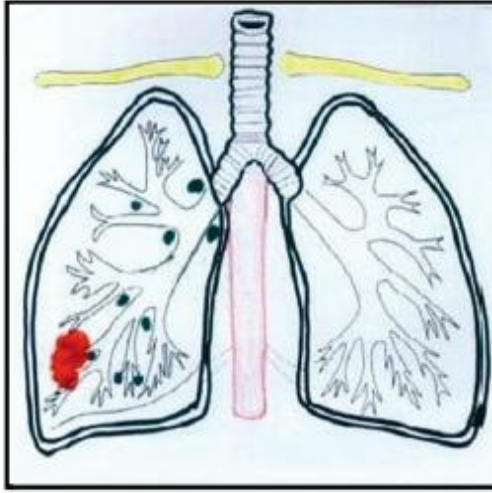


T3

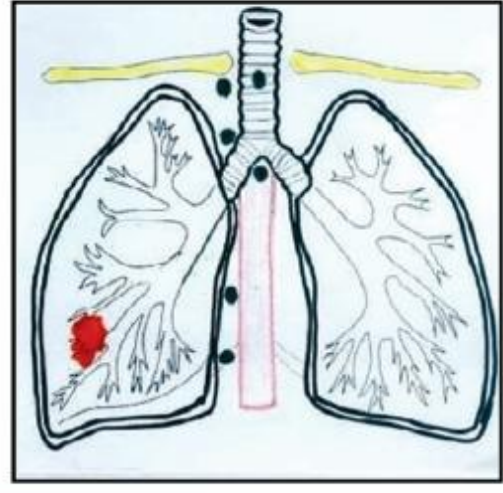


T4

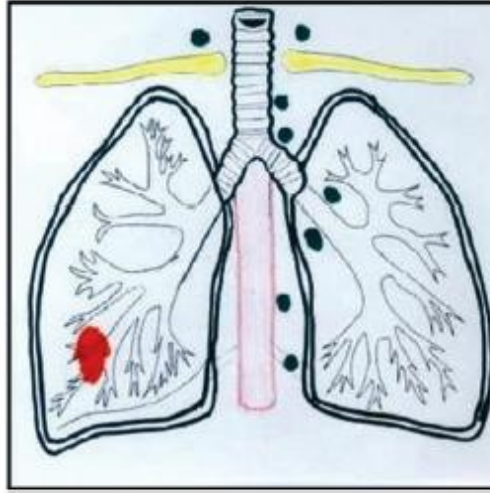
Şekil 1. T faktör



N1

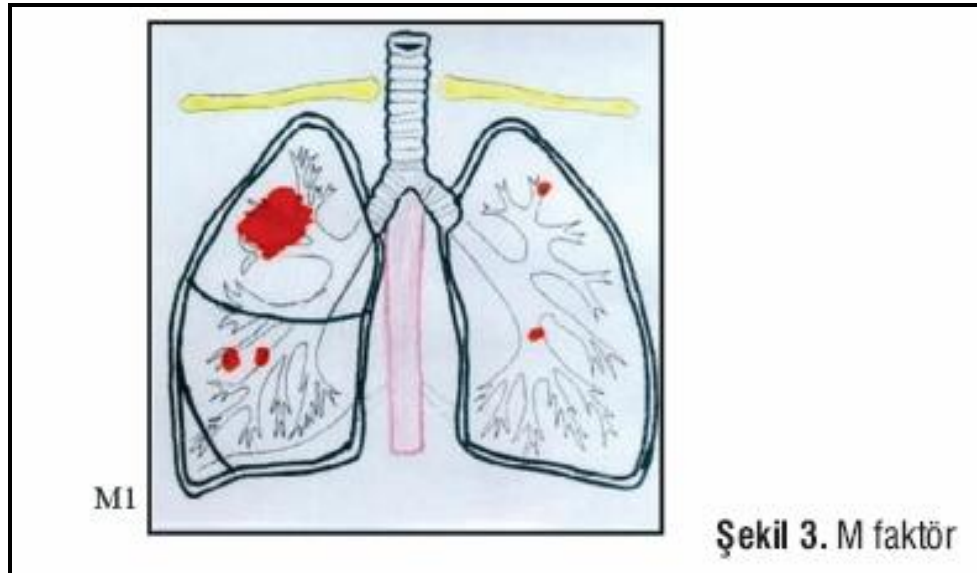


N2



N3

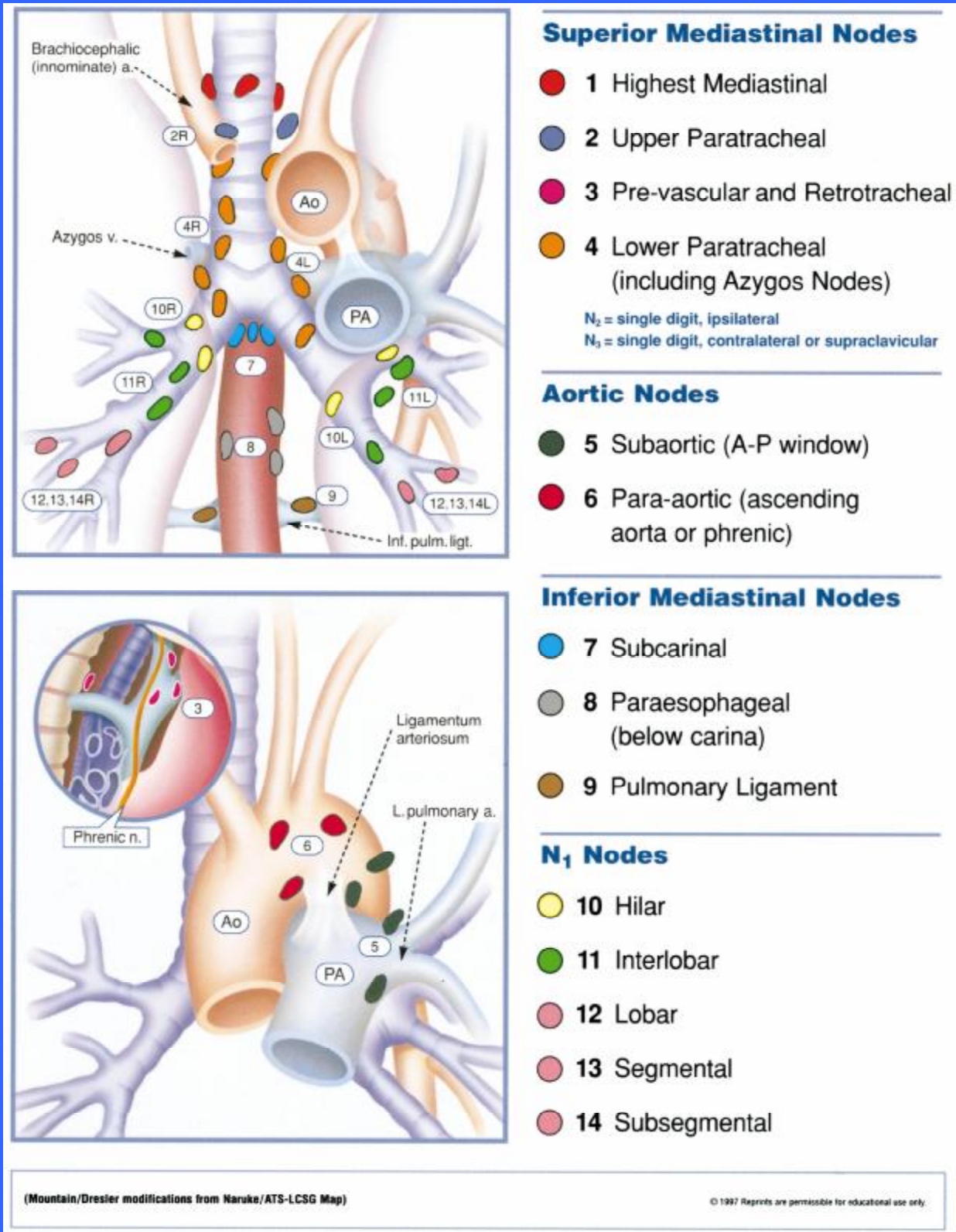
Şekil 2. N faktör



M1

Şekil 3. M faktör

ŞEKİL 4: LENF NODU HARİTALAMA [54]



Evrelemede Özel Durumlar [55,56]:

- Multisentrik dağılım gösteren bronkioloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.
- Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu (nadir bir durumdur ve genellikle semptom vermez) T3 olarak tanımlanır.
- Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken, perikard dışında invazyonu T3 kapsamında ele alınır.
- Süperior sulkus tümörleri (sempatik ganglionların invazyonundan kaynaklanan Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek “Pancoast” sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer.
- Diyafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.
- Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.
- Tümörün diafragmayı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.
- Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir.
- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.
- Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.
- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır.
- Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

Mediastinal Evreleme:

KHDAK'de M0 hastalarda mediastinal lenf nodu tutulumunun olması hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. N0 ya da N1 hastalığı olanlarda öncelikle cerrahi tedavi uygulanır. N2 veya N3 saptanması lokal ileri hastalık olarak değerlendirilir. Bu hastalarda genellikle primer cerrahi tedavi uygulanmaz [57,58]. Evre 3A'da seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapiyle birlikte cerrahi tedavi uygulanabilmektedir [59]. Tutulan lenf nodu sayısı da hastaların prognozunu belirlemede oldukça önemlidir. Tek N2 nodal tutulumlu hastaların multipl N2 nodal tutulumlu hastalardan yaşam süresinin üç kat daha uzun olduğu belirtilmektedir [60]. Mediastinal tutulumun noninvaziv olarak değerlendirilmesinde toraks BT, MRG, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve PET kullanılmaktadır [61].

Mediasten Evrelemede Noninvaziv Yöntemler:**Bilgisayarlı Toraks Tomografisi:**

Toraks BT akciğer kanserlerinin tanısı ve evrelemesi için kullanılan standart yöntemdir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisini gösterebilmektedir [62]. Toraks BT, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Lenfadenopatinin kısa aksının bir cm' nin üzerinde olması patolojik kabul edilir [63]. Toraks BT'nin bu alandaki duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür. Normal boyutta görülen lenf nodlarında %10-64 oranında mikrometastaz bulunabilmektedir [64]. Toraks BT'de büyümüş lenf nodu olmayan %7-64 olguda cerrahide N2 lenf nodu saptanabilmektedir [63]. Toraks BT ile mediasten evrelemesinin değerlendirildiği 3438 hastayı içeren 20 çalışmada duyarlılığı %57, özgüllüğü %82, pozitif öngörü değeri (PÖD) %56 ve negatif öngörü değeri (NÖD) %83 olarak saptanmıştır [59]. 2005 yılında yapılan 60 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise NÖD'si ve özgüllüğü belirgin olarak düşük bulunmuştur [66].

Tablo 5'de toraks BT ile mediasten değerlendirilmesi belirtilmiştir [65,66].

TABLO 5: Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin toraks BT ile değerlendirilmesi

Araştırmacı - yıl	Hasta no	BT tekniği	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Sıklık
Zhi XY - 2005	60	K	0,76	0,50	0,83	0,40	-
Dunagan - 2001	72	K**	0,50	0,87	0,56	0,84	0,25
Kamiyoshira - 2001	546	K	0,33	0,90	0,46	0,84	0,20
Osada - 2001	335	K	0,56	0,93	0,77	0,83	0,30
Pieterman - 2000	102	K	0,75	0,66	0,50	0,85	0,31
Takamochi - 2000	401	K	0,30	0,82	0,30	0,83	0,20
Marom - 1999	79	K	0,59	0,86	0,84	0,63	0,56
Saunders - 1999	84	*	0,20	0,90	0,30	0,84	0,18
Suzuki - 1999	440	K	0,33	0,92	0,56	0,82	0,23
Vansteenkiste - 1998	68	K	0,75	0,63	0,58	0,78	0,41
Vansteenkiste - 1998	56	K	0,86	0,79	0,80	0,85	0,50
Bury - 1997	64	K	0,79	0,84	0,58	0,93	0,22
Gdeedo - 1997	100	K	0,63	0,57	0,41	0,76	0,32
Buccheri - 1996	80	K	0,64	0,74	0,48	0,84	0,28
Burry - 1996	53	K	0,71	0,81	0,63	0,85	0,32
Aaby - 1995	57	*	0,72	0,91	0,86	0,81	0,44
Primack - 1994	159	K	0,63	0,86	0,73	0,79	0,38
Yokoi - 1993	113	K	0,62	0,80	0,61	0,81	0,33
McLoud - 1992	143	K	0,64	0,62	0,44	0,79	0,31
Jolly - 1991	336	K	0,71	0,86	0,69	0,87	0,30
Cole - 1993	150	*	0,26	0,81	0,26	0,81	0,21
* raporlanmamış		K** kontrastlı					

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET, akciğer kanseri tanı ve evrelemesine önemli katkılar sağlamıştır [67,68]. Görüntüleme modalitesi, neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesine dayanır; bu nedenle PET, anatomiden çok, doku fonksiyonuna dayanan metabolik görüntüleme yöntemidir. Tümör hücrelerinde normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizması 18 FDG'nin tümör görüntülemesinde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Tümör hücrelerindeki artmış glikoliz, glukoz tansport proteinlerinin sayısında (özellikle GLUT1) ve intraselüler

heksokinaz enzim düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. ¹⁸ FDG ve glukoz intravenöz verildikten sonra glukoz metabolizmasının belli bir aşamasına kadar aynı yolu izlerler. ¹⁸ FDG, glukoz gibi insülin bağımlı olmayan GLUT1 ile tümör hücresi içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek ¹⁸ FDG-6P formuna dönüştürülür. ¹⁸ FDG-6P, glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığı için glikolizin diğer metabolik reaksiyonlarına girmez. ¹⁸ FDG-6P, kandan yeni ¹⁸ FDG geldiği ölçüde tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. ¹⁸ FDG-6P'nin tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz enzimleri ile ¹⁸ FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak, ¹⁸ FDG-6P'yi ¹⁸ FDG'ye dönüştürecek glukoz-6-fosforilaz enziminin hepatositler dışında dokularda çok az miktarda bulunması nedeniyle geri dönüşüm çok az miktarda olur ve ¹⁸ FDG-6P aktif glikoliz gösteren dokularda (özellikle beyin, kalp ve tümör dokusunda) glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Bu olaya "metabolik kapan" da denmektedir [69].

Hücre içinde biriken bu radyoaktif işaretli bileşikler, PET kameraları kullanılarak görüntülenir. Emisyon tarayıcıları, intravenöz uygulamayı takiben ilk 40 dakika içinde tarama yapmaya başlamalıdır. Pozitron emisyonu (% 97) ve elektron yakalama (% 3) yoluyla bir pozitron emici olan ¹⁸ F, ¹⁸ O'ya dönüştürülür. ¹⁸ F'in yarılanma ömrü 110 dakikadır. İlk olarak, enerjisi 0,9 MeV olan pozitronlar emilir. PET kamerası ile tespit edilen radyasyon, direkt pozitronun yaydığı radyasyon değildir. Pozitron, negatif yüklü bir elektron ile birleştikten sonra iki parçacık, kitleyi enerjiye dönüştürerek imha olur. Sonuçta, 511 keV'luk iki foton, birbirine 180° lik açıyla emisyonla uğrar. Bu emisyon, PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilip, her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. Daha sonra bu ham veriler, rekonstrüksiyon işlemleri uygulanarak tomografik PET görüntüleri meydana getirilir [70,71]. Tek bir doz intravenöz ¹⁸ FDG (aktivite dozu; 185-370 MBq) uygulaması sonrası yayılan, ortalama radyasyon dozu diğer radyolojik ve nükleer medikal yöntemlerle aynı orandadır. PET ile akut radyasyon hasarı beklenmez, olası kronik radyasyon hasarı ise minimaldir. Bu nedenle, ¹⁸ FDG, önerilen tanısal dozlarda, sistemik olarak uygulandığında belirgin yan etkisi olmayan, güvenilir bir maddedir.

Anatomik değişiklikler ortaya çıkmadan malign hastalığın tanımlanması ve radyoaktif işaretli bileşiğin tek bir kez uygulanması ile tüm vücudun metastatik hastalık açısından incelenmesi FDG-PET'in onkoloji alanına kattığı önemli başarılarıdır [72]. PET, görüntülenen lezyonların anatomik lokalizasyonunun güçlüğü nedeniyle düşük özgüllüğe sahipken, lezyonların saptanması açısından duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonları lokalize etmek ve malign paternleri benign olanlardan ayırt etmek klinik okuyucunun

deneyimiyle doğrudan ilişkilidir. FDG, normal organ ve dokularda (örneğin; karaciğer ve kas) metabolize olur ve üriner sistem (örneğin; mesanede artmış tutulum) yoluyla atılır. PET imajlarında anatomik detayın olmayışı, çok spesifik pozitron yayıcılar kullanıldığında kritik bir durum oluşturur. Özellikle malign tümör hücrelerine bağlanması nedeniyle, spesifik radyonüklidlerin uygulanması, fizyolojik tutulum paternlerinin patolojik olanlardan ayırt edilebilmesine yardımcı olur. Bu nedenle, PET'in giderek artan oranda kabul görmesiyle birlikte, anatomik imajlarla fonksiyonel bilgilerin retrospektif olarak birleştirilmesi ve detaylı anatomik bilgi edinilmesi yönünde ciddi çabalar harcanmıştır. Anatomik ve fonksiyonel yapı hakkındaki bilgilerin birleştirilmesinin potansiyel yararını göstermek açısından, bu kombinasyonlara 'anato-metabolik görüntüleme' adı verilir. Son 10 yıldır, BT ve PET imajlarını birleştiren ve kaydeden veri tabanı bazlı bir grup algoritma geliştirilmiştir. Bu retrospektif imaj kayıt yöntemleri ile beyin dokusu oldukça iyi görüntülenir ancak beyin dışı diğer dokular için yüksek oranda tamamlayıcı imaj setlerine ihtiyaç vardır.

i) Anato-metabolik Görüntüleme: İkili - modalite (PET-BT) Görüntülemesi:

Kombine tomografik görüntüleme yönteminde iki ana yaklaşım vardır: bunlardan birincisi, hem ileti ve hem de emisyon taraması için tek bir detektör sisteminin kullanılması; ikincisi de iki farklı tomografin kombine edilerek sırayla kullanılmasıdır. 1991 yılında, Hasegawa ve arkadaşları tarafından geliştirilen, yüksek saflıkta Germanyum (Ge)-68 ışın detektörü esasına dayanan ikili modalite görüntüleme yöntemi, BT ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT) verilerini birleştirme yeteneğine sahipti. Birkaç yıl sonra yine aynı ekip tarafından insanlar üzerinde kullanılmak üzere yeni bir SPECT-BT sistemi daha geliştirildi. 1990'ların ortasında, ilk, kombine, ikili-modalite olan PET-BT tomograf, Townsend ve arkadaşları tarafından geliştirilip, klinik kullanıma sunuldu. PET-BT tomografin ilk prototipi 1998 yılında tamamlandı ve aynı yıl içinde Pittsburg Üniversitesi Tıp Merkezinde kuruldu. Bu prototipin kullanılmaya başlandığı ilk 3 yıl boyunca, 300'den fazla onkoloji hastası incelemeye alındı. Tüm vücut PET ve BT görüntülerinin birleştirilerek kullanıldığı bu yöntem kanser hastalarının tanı ve tedavisinde, kolay erişilebilir olması ve invazif olmaması nedeniyle hekimler tarafından büyük ilgi gördü. İlk klinik sonuçlar, tanısal doğruluk ve güvenilirlik açısından oldukça umut vericiydi. Bu kombine görüntüleme yönteminin klinik ortama tanıtılmasıyla birlikte standart PET-BT protokolü oluşturuldu. Bu protokole göre, kombine tarama yönteminden 1 saat önce, tüm hastalara 350 MBq FDG enjekte edilir. Başlangıç olarak hastaya supin pozisyonu verilir. Standart PET'in aksine, PET/BT'de topogram kullanılarak daha doğru bir inceleme aralığı belirlenir. Topogram, muayene masasının sürekli hareketi ve frontal ya da lateral pozisyonda kilitlenebilen X ışını tüpü ya da

detektörü tarafından oluşturulan, anatomik bütünsel bir imajdır. Aksiyal inceleme aralığının tanımlanmasından sonra, hasta otomatik olarak BT görüntülemesine alınır. Son spiral BT işlemide tamamlandıktan sonra PET görüntülemesine geçilir. Emisyon veri transferi sonrası, BT transmisyon imajları yeniden yapılandırılır ve PET sistemine aktarılır. Yatarak, son kez PET taraması yapıldıktan sonra emisyon imaj rekonstrüksiyonu başlatılır. Yeniden yapılandırılan BT ve düzeltilmiş PET imajlarını görüntülemek için özel görüntüleme araçlarından yararlanır. Böylelikle, BT imajları ile PET imajları üst üste getirilerek füzyon modu oluşturulur.

Günümüzde kullanımda olan tüm PET/BT tomografları ikinci kuşak sistemlerdir. İlk prototip cihazlar ile karşılaştırıldığında ikinci kuşaklar, ışınlama komponentlerinin yakın integrasyonunu gerektirmeden daha yüksek performans gösterirler. Artan sayıdaki çalışmalar, PET/BT görüntüleme yönteminin yararlarını, artmış tanısal doğruluk ve klinik değerini istatistiksel olarak ortaya koymaktadır [73,74,75]. Bu tomografların üç tipik kullanım senaryosu vardır: (1) anatomik alt yapı bilgisi ile hızlı PET tarama yöntemi, (2) yeni kontrast madde olarak FDG' nin kullanıldığı anatomik görüntüleme yöntemi, (3) yüksek kaliteli BT ve PET'in kullanıldığı kombine görüntüleme yöntemi. Günümüzde kullanılan PET-BT teknolojisi her bir senaryodaki çoğu gerekliliği karşılamaktadır. Farklı sayıdaki metodolojik sınırlamaya rağmen, PET-BT klinik kullanımda giderek artan bir kabul görmüştür [76,77].

PET'in klinik kullanımındaki yeri yeterince iyi anlaşılmış olsa dahi artefakt oluşumuna henüz çözüm bulunamamıştır. Bu nedenle, artefaktları kısmen de olsa sınırlamak amacıyla optimize edilmiş veri edinme protokolleri geliştirilmiştir. Örneğin, sınırlı nefes tutma tekniklerinin, BT ve PET arasındaki solunum hareketine bağlı uyumsuzlukları etkili olarak en aza indirdiği gösterilmiştir. BT'de görülen yüksek dansiteli kontrast artefaktlarından kaçınmak amacıyla alternatif BT kontrast enjeksiyon şemaları geliştirilmiştir. Buna rağmen, yüksek dansiteli implantlar ve standardize edilmemiş hasta pozisyonlarından kaynaklanan sorunları gidermek amacıyla bir dizi BT görüntü düzenleme algoritmaları kullanılmaktadır.

Günümüz ve gelecek kuşak PET/BT tomografların klinik kullanımına yönelik en büyük ilgi alanlarından biri görüntü rehberliğinde radyoterapi uygulamasıdır. Fonksiyonel ve anatomik görüntülemeyle elde edilen tanısal bilgi eşliğinde uygulanan radyoterapinin tek başına BT kullanılarak yapılandan çok daha etkili olduğu düşünülmektedir. BT ve PET bilgilerinin kombine PET/BT tomografi ile birleştirilmesi hedef volümlerin daha kesin olarak belirlenmesine ve radyoterapi uygulanırken ek güvenlik sınırlarının daraltılmasına olanak tanır.

Yakın gelecekte, veri edinme ve görüntüleme programlarındaki önemli gelişmelere paralel olarak, PET/BT modalitesinin tanısal ve tedavi amaçlı kullanımı daha geniş bir klinik kabul alanı bulacaktır. Uzak gelecekte ise, total tarama zamanını anlamlı olarak kısaltan yeni detektörler temel alınarak PET ve BT performanslarında ciddi bir artış olması söz konusudur. Gerçek zamanlı, üç boyutlu rekonstrüksiyon, hasta hareketlerinin anında monitörizasyonu ve düzeltilmesi gibi önemli fonksiyonların eklenmesiyle onkoloji hastalarının tam bir tanısal muayenesi sadece 5 dakika içinde gerçekleştirilebilecektir. Üç boyutlu onkolojik görüntülemeye dayanan bilgisayar yardımlı tanı ile tıp biliminde yeni bir çığır açılması beklenmektedir.

ii) PET' in Ölçütlenilmesi:

Yaşayan organizmada, 18 FDG gibi radyoaktif olarak işaretlenmiş moleküller dışarıdan izlenip takip edilebilirler. Belirli bir zamanda ölçülmüş aktivite dağılımlarına bakılarak radyoaktif molekülün metabolizma hızı gibi ilgili molekülün miktarını belirlemek için basit matematiksel denklemlerden yararlanır. Bu amaçla, lineer kompartman modelleri yaygın olarak kullanılır. Bir kompartman modeli bazı boşluk ya da bölgelerden oluşur. İşaretli bileşik, kinetiği belirleyen bir sabit (hız sabiti) ile birlikte bu kompartmanlara dağılır. İşaretli bileşiğin, kompartman içinde homojen olarak dağıldığı kabul edilir. Ayrıca, belirli bir zaman içinde, bir kompartmandan diğerine taşınan bileşik miktarının bir kompartmandaki total bileşik miktarı ile orantılı olduğu da kabul edilmektedir. FDG dağılımı dikkate alınarak dokular 4 kompartmana ayrılır:

1. Kan plazmasında FDG
2. İnterstisyel dokuda FDG
3. Hücre içinde FDG
4. Hücre içinde FDG-6-P

Metabolize edilerek ya da proteinlere spesifik olmayan yolla bağlanarak radyofarmasötiklerin biyokimyasal yapısı her bir kompartman için değişebilir. Tüm diffüzyon ve transport işlemleri iki yöllü olarak analiz edilmelidir. Bu amaçla, Skoloff ve arkadaşları 18 FDG metodunu kullanarak glukoz metabolizmasını hesaplamak amacıyla 'üç kompartman modeli' adını verdikleri bir model geliştirmişlerdir [78]. Uygun olarak işaretlenmiş substrat analogları kullanıldığında, dokulara ulaşan radyoaktivite miktarını sadece kan ya da plazma akımı değil aynı zamanda hücresel transport ve/veya hücre içi metabolik reaksiyonlar belirler. Görsel kalitatif PET imaj çalışmaları normalde değerlendirme için yeterlidir ancak bazı durumlarda kantitatif değerlendirme de yapmak gerekebilir. Bu durum meme karsinomu olgularında önem kazanır. Farklı hastaların PET imajlarını karşılaştırabilmek için hastaların

değişen aktivite ve kiloları göz önüne alınarak imaj analizleri yapılır ve aktivite konsantrasyonlarına göre PET verileri kalibre edilir. Bu sonuçlarla elde edilen yatay parametrik kesitler, tutulum noktasındaki bölgesel radyonüklid konsantrasyonunun standart ölçümünü simgeler. Buna standart tutulum değeri (SUV) adı verilir.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Dokudaki aktivite konsantrasyonu (Bq/g)}}{\text{Uygulanan aktivite Bq / kilo (g)}}$$

Bu veriler hem görsel hem de sayısal değerlendirmeler için kullanılır. FDG dağılımının normalize edilmiş SUV grafikleri, PET'in görsel olarak değerlendirilmesi amacıyla X ışını film üzerine kaydedilir. PET, aktivite ölçümlerinin in vivo olarak yapılmasına olanak verir ve böylelikle glukozun vücuttaki dağılımının kalitatif olarak değerlendirilmesinin yanında radyonüklid konsantrasyonunun sayısal olarak da ölçülmesini sağlar. Bölgesel FDG imajı (SUV değeri) ilgilenilen bölge (ROI) tekniği kullanılarak belirlenir. ROI içindeki ortalama SUV değeri, teknik değerlendirme amacıyla kullanılır. Kantitatif imaj analizleri ayrıca tümör büyüklüğünden de etkilenir. Parsiyel volüm etkisinden dolayı, 2 cm çapından daha küçük tümörlerin SUV değeri oldukça düşük saptanır. Buna karşın parsiyel volüm düzeltme yöntemleri kullanılarak doğru sonuçlar elde edilir. Etkin bir fikir olmasına rağmen pek çok düzeltme yapmayı gerektirdiğinden SUV metodunu kullanmak zordur. Ayrıca, glukoz konsantrasyonu, kilo, injeksiyon sonrası geçen zaman, ROI büyüklüğü ve PET ünitesinin çözünürlük kapasitesi gibi fazla sayıda değişken faktör nedeniyle standardizasyon oldukça güçtür. Farklı çalışma protokolleri ve PET sistemleri kullanan farklı merkezlerin SUV değerlerini karşılaştırmak çok mümkün değildir.

iii)FDG'nin Normal Tüm Vücut Bidağılımı:

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer bidağılım gösterir [81,82].

Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemez. Enjektelerde edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır [81].

Serebral korteks glukoz kullanımını nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine sahiptir [80]. Metastatik santral sistemi (SSS) lezyonlarının gri cevher ile benzer düzeyde aktivite tutulumu göstermesi nedeniyle, PET görüntülemelerde rastlantısal olarak SSS metastazı

tespit oranı %1'den daha azdır [83]. Bu nedenle rutin tüm vücut görüntüleme kraniyum görüntü alanına alınmamaktadır [84].

Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir [85]. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyen veya konuşan olgularda sırası ile masseter kas grubu ve larinksde de FDG uptake'i gözlemlenebilir.

Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir. Açlık durumunda izlenen düşük düzeydeki myokard aktivitesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir [86].

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir.

Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir [80].

Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntüleme sıklıkla izlenen bir bulgudur. Tedavi edilmiş veya edilmemiş bazı karaciğer metastazlarının, normal karaciğer dokusu ile eşit düzeyde aktivite tutulumu göstermesi nedeniyle bu metastazları FDG-PET ile ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir [87].

Dalakta normalde hafif düzeyde FDG uptake'i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak FDG tutulumu diffüz olarak artabilir [88,89].

Normalde düşük düzeyde kas uptake'i izlenmektedir. Yoğun egzersiz yapılması durumunda ise artmış kas uptake'i izlenebilir. FDG-PET görüntüleme yapılan olgularda strese bağlı gerginlik nedeni ile özellikle trapezius ve paraspinal kaslarda artmış FDG uptake'i izlenebilir [79].

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan akut kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir [90]. Osteodejeneratif eklem ve disk hastalıklarında da artmış aktivite tutulumu saptanabilir. FDG-PET'de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir [91]. Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken [79], granülosit

stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir [92]. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir [90].

Düz kaslardaki peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde ve paternde FDG uptake'i izlenebilir [80,93]. Kolonda belirgin fokal artmış FDG uptake'i varlığında olası malign procesin ekarte edilmesi için olgunun kolonoskopi ile değerlendirilmesi önerilmektedir [93]. FDG'ye ait segmental kolon uptake'i genellikle enflamasyon ile ilişkili iken diffüz uptake'i genellikle normal varyasyonu yansıtmaktadır [80,93]. Düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde uptake izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde (bilobar) izlenen fizyolojik FDG uptake'i, adolosan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir [94]. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus uptake'i ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir [79,91,94].

Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte vasküler sistemde FDG uptake'i izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca katater portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir [90].

Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir [80]. Süte geçiş oranı az olmakla birlikte memede retansiyona uğrayan radyoaktif maddeye bağlı olarak süt çocuğunun emzirme esnasında direk radyasyona maruz kalacağı göz önüne alınarak, FDG görüntüleme sonrası emzirmeye bir süre (12-24 saat) ara verilmesi önerilmektedir [95].

Tablo 6'da mediasten evrelemesinin PET ile değerlendirilmesi verilmistir [96,97].

TABLO 6: Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin PET ile değerlendirilmesi

Araştırmacı - yıl	Hasta no	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Sıklık
Zhi XY - 2005	60	0,92	0,87	0,96	0,77	-
Dunagan - 2001	81	0,52	0,88	0,61	0,84	0,26
Farrell - 2000	84	1,00	0,93	0,40	1,00	0,05
Liewold - 2000	78	0,93	0,78	0,69	0,95	0,35
Pieterman - 2000	102	0,91	0,86	0,74	0,95	0,31
Roberts - 2000	100	0,88	0,91	0,75	0,96	0,24
Magnani - 1999	28	0,67	0,84	0,67	0,84	0,32
Marom - 1999	79	0,73	0,94	0,85	0,88	0,56
Saunders - 1999	84	0,71	0,97	0,86	0,93	0,20
Vansteenkiste - 1998	68	0,93	0,95	0,93	0,95	0,41
Vansteenkiste - 1998	56	0,86	0,43	0,60	0,75	0,50
Bury - 1997	64	0,86	1,0	1,0	0,96	0,22
Guhlmann - 1997	32	0,87	1,0	1,0	0,89	0,47
Steinert - 1997	47	0,92	0,97	0,92	0,97	0,28
Bury - 1996	30	0,88	0,86	0,88	0,86	0,53
Sazon - 1996	32	1,00	1,00	1,00	1,0	0,50
Scott - 1996	27	1,00	1,00	1,00	1,0	0,33
Chin - 1995	30	0,78	0,81	0,64	0,89	0,30
Wahl - 1994	23	0,82	0,75	0,75	0,82	0,48

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

MRG iyonizan radyasyon içermeyen, her düzlemde görüntüleme yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Ancak akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde ikincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır [98]. MRG'nin hiler-mediastinal lenf nodu görüntülemesinde ve primer lezyon boyutunun saptanmasında toraks BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir [99,100]. MRG'de lenf nodları ile damarsal yapı ayrımı BT'ye göre daha üstündür. Bu nedenle hiler ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodlarını değerlendirmede daha kesin sonuçlar verebilmektedir [101]. Süperior sulkus tümörlerinde ve tümörün mediasten, göğüs duvarı ve diyafragma invazyonunun değerlendirilmesinde kullanılması

önerilmektedir [98,99]. BT ve MRG gibi anatomik yapıyı gösteren görüntüleme yöntemlerinde lezyonların benign ya da malign olduğunun anlaşılması güçtür [100].

Endoskopik ultrasonografi:

EUS ile özellikle solda alt paratrakeal (4L), aortikopulmoner pencere (5), subkarinal (7), paraözefagiyal (8) ve pulmoner ligament (9) lenf nodları ve sol adrenal gland metastazları değerlendirilebilir. EUS, toraks BT ile kıyaslandığında malign lenf nodlarını saptama oranı daha yüksek ve yanlış pozitiflik oranı daha düşük bulunmuştur. Lenf nodu değerlendirilmesinde duyarlılığı %54-75, özgüllüğü %71-98 olarak belirtilmiştir [101,102].

Mediasten Evrelemesinde invaziv Yöntemler:

Mediastinoskopi:

KHDAK'da mediasten değerlendirilmesinde mediastinoskopi altın standart olarak değerlendirilmektedir. Servikal mediastinoskopiyle sağ ve sol üst paratrakeal (2R ve 2L), sağ ve sol alt paratrakeal (4R ve 4L) ve subkarinal (7) lenf nodları değerlendirilebilir. Duyarlılığı %44-92, özgüllüğü %100 olarak belirtilmiştir [101]. Standart servikal yaklaşımla subaortik (5), paraaortik (6), paraözefagiyal (8) ve pulmoner ligament (9) lenf nodlarına ulaşılamaz [102]. Servikal mediastinoskopiye sol rekürren larengiyal sinir hasarlanması, hemoraji, pnömotoraks, pnömoni, azigos veni zedelenmesi, özefagus perforasyonu ve mediastinit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon oranı yaklaşık %2,5 olarak belirtilmektedir [101]. Özellikle sol üst lob tümörlerinde subaortik (5) ve paraaortik (6) nodal tutulumun değerlendirilmesinde anterior mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi veya VATS yapılması gereklidir [102]. VATS uygulanan hastalarda hemotoraks, hava embolisi, akciğer veya vasküler yapılarda laserasyonlar gibi komplikasyonlar olabilir. Komplikasyon oranı %14'tür ve %1-3 olguda acil torakotomi gereksinimi olabilmektedir. Mortalitesi yaklaşık %4,5 olarak belirtilmektedir [101].

Perkütan transtorasik iğne biyopsisi (TTİAB):

KHDAK'nin mediastinal evrelemesinde kullanılan bir yöntemdir. Toraks BT eşliğinde yapılması ve genellikle 1,5 cm'den daha büyük lenf nodlarında uygulanması önerilir. 4, 6 ve 7 numaralı lenf nodlarına uygulanarak yapılan bir çalışmada duyarlılığı %88, özgüllüğü %100 olarak belirtilmiştir. Biyopsi sonrası pnömotoraks sıklığı %22'dir [101].

Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBIİAB):

Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu ile mediasten değerlendirilmesinde genellikle 4 ve 7 numaralı lenf nodlarına ulaşılabilir. Duyarlılığı %36-71, özgüllüğü %92-100 oranında bildirilmiştir [103]. BT eşliğinde yapılması duyarlılığını artırır, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde de uygulanabilir. İşlem sonrası %2,5 oranında hemoraji ve pnömotoraks komplikasyonu gelişme riski bulunmaktadır [101].

KHDAK evrelemesinde genel öneriler [104]:

- Uzak metastaz araştırma endikasyonları:
 - Metastaz kuşkusu yaratan semptom ya da bulgu varsa
 - N2-N3 varsa
 - Mediastene invaze tümör (T4) varsa ve radikal tedavi düşünülüyorsa
- Metastaz taramada incelemeye hangi bölgeye ait bulgu varsa oradan başlanmalıdır. Tarama amacıyla üst batın BT (eğer toraks BT karaciğer ve sürrenal bezleri tam olarak kapsamiyorsa), kontrastlı beyin BT/kontrastlı beyin MRG, kemik sintigrafisi incelemeleri yapılır.
- Eğer klinik ve radyolojik görünüm metastaz ile uyumlu ise radyolojik bulgu metastaz kabul edilir. Onun dışında kesin metastaz demek için İİA ya da doku biyopsisi yapılmalıdır.
- Kontrastlı BT’de kısa çapı 1 cm’den büyük lenf bezi olan operasyon düşünülen olgularda mediastinoskopi zorunludur.
- Servikal mediastinoskopi ile 2R, 2L, 4R, 4L, 7 (anterior) istasyonlara ulaşılabilir. 5 ve 6 numara için genişletilmiş mediastinoskopi, anterior mediastinotomi ya da VATS gerekir. 7 (posterior), 8, 9 numaralar için VATS gerekir.
- TTİİAB ve TBIİAB mediastinoskopi öncesi yapılabilir, ancak negatif sonuçlar metastazı dışlamaz.
- Kontrastlı BT’de LAP negatif operabl olgularda mediastinoskopi opsiyoneldir.
 - Cerrahi düşünülen Pancoast tümörlerde ve santral tümörlerde yapılmasında yarar vardır. Rutin olarak öneren merkezler de vardır.
 - Periferik tümörlerde yapılmayabilir.
- Sol üst lob tümörlerinde genişletilmiş mediastinoskopi, anterior mediastinotomi ya da VATS gerekebilir.
- PET’in evrelemede mediastinoskopiye rehberliği:
 - Mediastinal LAP tutuluşu pozitif ise mediastinoskopi ile doğrulama gerekir.
 - Mediastinal LAP tutuluşu negatif ise mediastinoskopi zorunlu değildir, direkt cerrahi uygulanabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya Ağustos 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan ve operasyon öncesinde hem PET/BT hem de BT ile değerlendirilen 49 hasta dahil edildi. Tüm hastaların PET/BT tetkikleri bir dış merkezde GE Discovery ST model PET/BT 16 multi-slice cihaz ile gerçekleştirilmiştir.

Hastalarda çekim öncesi son 24 saat fiziksel aktiviteden kaçınma, en az 6 saatlik açlık ve 150 mg/dl altında açlık kan şekeri sağlandı. Ayrıca 100 ml Osmolak solüsyon 1 litre su ile 30 dakika içinde hastaya iştirildi. Hastalar, kilograma 0.15 mCi (miliCurie) FDG verildikten sonra, 45 dakika yatar pozisyonda hareketsiz dinlendi. Bekleme süresinin sonunda hastalar mesanelerini boşalttı. Sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcının yatağına yatırılarak önce rehber amaçlı skenogram görüntü alındı. Ardından kilograma 2 cc'yi geçmeyecek şekilde non-iyonik kontrast madde (İmeron 400/250) intravenöz olarak verilerek 3.27 mm kesit kalınlığı ve 3.27 mm kesit aralığı ile frontal sinusların 2 cm üzerinden, pubislerin 3 cm aşağısına dek BT görüntüleri elde edildi. BT çekimlerinde kullanılan parametreler; 140 kV, 80 mA, tüp rotasyon süresi 0,5 sn, pitch 6, kesit kalınlığı 3,27 mm idi. BT çekimi esnasında hastalar normal bir şekilde yüzeyel solunum yaptı. BT çekiminin hemen ardından aynı transvers FOV (field of view)'larda PET görüntüleme yapıldı. PET görüntüleri hastanın boy uzunluğuna göre 6-7 FOV ile elde edildi. PET/BT füzyon görüntüleri bilgisayar programı ile oluşturuldu. İncelemeler yaklaşık 20-25 dakikada tamamlandı.

Preoperatif olarak PET/BT değerlendirmesi bir radyoloji ve bir nükleer tıp uzmanı tarafından ortak olarak yapıldı. BT değerlendirmesi iki radyoloji doktoru tarafından, patoloji sonuçları bilinmeden, ayrı ayrı yapıldı. BT görüntülerinde lenf nodlarının kısa aks boyutu 10 mm'den daha büyükse malign olarak kabul edildi. Primer kitlenin boyutu, komşu göğüs duvarı, mediastinal ve vasküler yapılar ile ilişkileri kaydedildi. Nükleer tıp uzmanı normal fizyolojik tutulum ile ilişkili olmayan ve çevre dokular ile karşılaştırıldığında odaksal olarak belirgin FDG tutulumlarını malign patoloji olarak değerlendirdi. Nükleer tıp uzmanı tarafından metastaz olduğu farzedilen primer tümör ve lenf nodlarının lokalizasyonu, sayısı, boyutu, SUV değeri kaydedildi. PET/BT ve kontrastlı BT ile akciğer kanseri evrelemede, American Joint Committee on Cancer ve Union International Contre le Cancer tarafından benimsenmiş sınıflama sistemi kullanıldı. Akciğer kanseri evrelenmesi için nodal istasyonlar, Mountain ve Dresler tarafından oluşturulan lenf nodu haritasına göre ayrıldı ve

değerlendirildi. PET/BT değerlendirmesi sırasında görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde SUV hesaplandı.

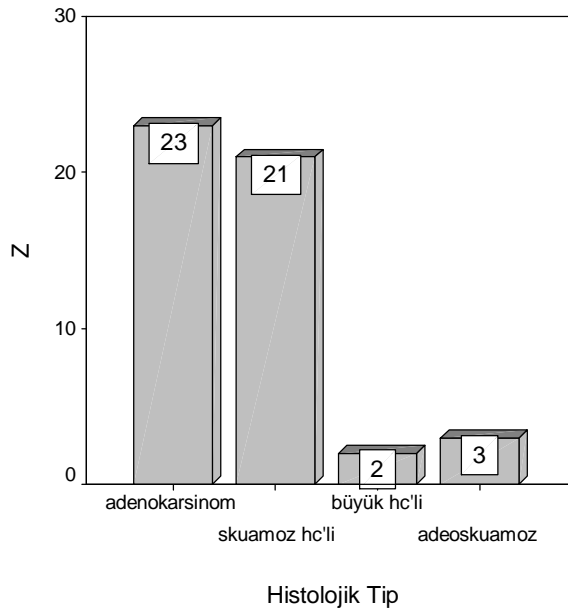
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda sadece üç hastaya pre-operatif mediastinaskopi, tüm hastalara tümör rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Cerrahide çıkarılan lenf nodları ve tümör dokusu Patoloji Anabilim Dalı'nda altın standart kabul edilen histopatolojik evreleme için çeşitli işlemlerden geçirilerek ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

İstatistik hesaplamalarında SPSS 11 programı kullanıldı. BT ve PET/BT sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. Hesaplamalarda; Duyarlılık: gerçek pozitif (GP) / gerçek pozitif (GP) + yanlış negatif (YN), Özgüllük: gerçek negatif (GN) / gerçek negatif (GN) + yanlış pozitif (YP), Pozitif öngörü değeri: GP / GP + YP, Negatif öngörü değeri: GN / GN + YN ve Doğruluk oranı: GP + GN / Toplam formülleri kullanıldı. Patoloji sonuçları ile PET/BT ve sadece BT sonuçları arasındaki tanısal farklılığı değerlendirmede McNemar testi kullanıldı. p değeri ≤ 0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki inceleme sonuçları arası uyum ise Kappa testi ile değerlendirildi. Kappa değeri ≤ 0.20 kötü, 0.21-0.40 zayıf, 0.41-0.60 orta, 0.61-0.80 iyi ve 0.80-1.00 mükemmel uyumu göstermekteydi.

BULGULAR:

Küçük hücreli akciğer kanserli 49 hastanın 4'ü kadın ve 45'i erkek, hastaların yaş ortalaması 63,3 (32-82 yaş arası) idi. Kitle boyutu ortalaması 44,3 mm (15-100 mm arası) ve kitle SUV değeri ortalaması 8,9 (1,7-30 arası) dur. Kitle boyutu ile kitle SUV değeri arasında anlamlı uyum bulunmadı ($r=0,290$). Hastalarda akciğer kanseri histolojik tip dağılımı; adenokarsinom %46,9, skuamoz hücreli karsinom %42,9, büyük hücreli karsinom %4,1 ve adenoskuamoz karsinom %6,1 oranlarındaydı. Histolojik tiplere göre ortalama yaş dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 5 ve Tablo 7).

ŞEKİL 5: Histolojik Tiplerin Dağılımı



TABLO 7: Histolojik Tiplere Göre Yaş Dağılımı

HİSTOLOJİK TİP	N	Min. - Maks.	Ortalama	Std. Sapma
adenokarsinom	23 (%46,9)	41 - 82	65,4	9,1
skuamoz hücreli	21 (%42,9)	37 - 78	61,4	10,8
büyük hücreli	2 (%4,1)	62 - 72	67,5	7,8
adenoskuamoz	3 (%6,1)	49 - 68	58,0	9,6

Cerrahi rezeksiyon ile ulaşılabilen 238 nodal istasyondan toplam 378 lenf nodu örneklendi. PET/BT’de histolojik olarak pozitif 25 nodal istasyondan 16’sı, BT’de 18’i gerçek pozitif olarak saptandı. PET/BT’de histolojik olarak pozitif 25 nodal istasyondan 9’u, BT’de 7’si yalancı negatif olarak değerlendirildi. Histolojik olarak negatif 213 nodal istasyondan PET/BT’de 207’si, BT’de 199’u gerçek negatif olarak değerlendirildi. PET/BT’de histolojik olarak benign 213 nodal istasyondan 6’sı yanlış olarak malign bulundu. BT’de histolojik olarak benign 213 nodal istasyondan 14’ü yanlış olarak malign değerlendirildi (Tablo8, 9, 10).

TABLO 8: Cerrahi Rezeksiyon ile ıkarılan Lenf Nodlarının Nodal İstasyonlara Göre Dağılımı

		Cerrahi olarak çıkarılan lenf nodu sayısı	Lenf nodu istasyon sayısı	Patolojik olarak saptanan metastatik nodal istasyon	Patolojik olarak saptanan metastatik lenf nodu sayısı
Nodal istasyon	1	2	2		
	2R	15	10		
	2L	1	1		
	3	17	13		
	4R	32	21	2	2
	4L	11	9		
	5	44	21	1	5
	6	14	12		
	7	55	28	2	2
	8	39	27	1	2
	9	30	22	1	2
	10R	43	21	7	8
	10L	19	16	5	6
	11R	23	14	2	2
	11L	13	11	3	3
	12R	5	5	1	1
12L	15	4			
Toplam		378	238	25	33

TABLO 9: Metastatik Lenf Nodlarında BT ve PET/BT Bulguları

Nodal istasyon	Metastatik nodal istasyon sayısı	BT		PET/BT	
		GP	YN	GP	YN
1	0				
2R	0				
2L	0				
3	0				
4R	2	1	1	2	
4L	0				
5	1	1		1	
6	0				
7	2	2	0	1	1
8	1		1		1
9	1		1		1
10R	7	6	1	4	3
10L	5	4	1	4	1
11R	2	1	1	1	1
11L	3	2	1	3	0
12R	1	1	0		1
12L	0				
Toplam	25	18	7	16	9

TABLO 10: Metastaz Olmayan Lenf Nodlarında BT ve PET/BT Bulguları

Nodal istasyon	Non-metastatik lenf nodu sayısı	BT		PET/BT	
		GN	YP	GN	YP
1	2	2		2	
2R	10	10		10	
2L	1	1		1	
3	13	13		13	
4R	19	18	3	19	
4L	9	8	1	8	1
5	20	20		20	
6	12	12		12	
7	26	25	2	26	
8	26	26		26	
9	21	21		21	
10R	15	10	5	13	2
10L	11	11		10	1
11R	12	12	2	12	1
11L	8	8		8	
12R	4	3	1	3	1
12L	4	4		4	
Toplam	213	199	14	207	6

PET/BT’de yalancı pozitifliğe neden olabilecek iki hastada amfizem ve antrakozis, bir hastada fokal konsolidasyon alanları saptandı. Bir hastada amfizem izlendi. İki hastada herhangi bir pulmoner hastalık yoktu (Tablo 11).

TABLO 11: FDG Tutulumu Olan Non-metastatik Lenf Nodu/Nodlarına Sahip Hastaların Bulguları

	Yaş/Cinsiyet	Histolojik tip	CT lenf nodu istasyon / boyut	Pulmoner hastalık
Hasta No 1	62/E	Büyük hücreli CA	11R/>1 cm	Amfizem
2	75/E	Squamos CA	4L/>1 cm	Amfizem-antrakozis
3	55/E	Squamos CA	10R/>1 cm	–
4	37/E	Squamos CA	12R/>1 cm	–
5	78/K	Squamos CA	10L/<1 cm	Amfizem-antrakozis
6	68/K	Adeno CA	10R/<1 cm	Fokal konsolidasyon alanları

Beş hastada PET/BT’de yalancı negatifliğe neden olabilecek neden bulunamadı. Bir hastada amfizem ve post-obstruktif pnömoni, 1 hastada amfizem ve antrakozis saptandı (Tablo 12).

TABLO 12: PET/BT’de Yalancı Negatif Lenf Nodlarına Ait Hasta Bilgileri

	Yaş/Cinsiyet	Histolojik tip	CT lenf nodu istasyon / boyut	Pulmoner hastalık
Hasta No 1	65/E	Adeno CA	10R/>1 cm	Postobstruktif pnömoni-Amfizem
2	61/E	Squamos CA	12R/>1 cm	–
3	73/E	Adeno CA	10R/>1 cm	–
4	37/E	Squamos CA	7/>1 cm	–
5	63/E	Adeno CA	10R/>1 cm	–
6	82/E	Adeno CA	11R/<1 cm	–
7	74/E	Squamos CA	10L/<1 cm	Amfizem-antrakozis
8	74/K	Adeno CA	8-9/<1 cm	–

BT, patolojik olarak evre1 olan 22 hastadan 19'unu (%86,4), evre2 olan 11 hastadan 7'sini (%63,6), evre3 olan 15 hastadan 13'ünü (%86,7) ve evre4 olan tek hastayı (%100) doğru olarak değerlendirdi (Tablo 13). BT'nin doğruluğu %81,6 idi. Histopatolojik ve BT evreleme arasında iyi uyum bulundu ($K=0,720$).

TABLO 13: Histopatolojik ve BT ile Yapılan Evrelendirmelerin Karşılaştırılması

		PATOLOJİ				Toplam
		evre1	evre2	evre3	evre4	
BT	evre1	19	1	1		21
	BT-içinde (%)	90,5	4,8	4,8		100,0
	patolojik-içinde (%)	86,4	9,1	6,7		42,9
	evre2	3	7	1		11
	BT-içinde (%)	27,3	63,6	9,1		100,0
	patolojik-içinde (%)	13,6	63,6	6,7		22,4
	evre3		3	13		16
	BT-içinde (%)		18,8	81,3		100,0
	patolojik-içinde (%)		27,3	86,7		32,7
	evre4				1	1
	BT-içinde (%)				100,0	100,0
	patolojik-içinde (%)				100,0	2,0
Toplam		22	11	15	1	49
BT-içinde (%)		44,9	22,4	30,6	2,0	100,0
patolojik-içinde (%)		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Evrelemede BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla %91,4, %78,6, %91,4, %78,6 ve %87,8 bulundu (Tablo 14). BT ile histopatolojik evre arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). BT ile histopatolojik evre arasında iyi uyum izlendi ($K=0,700$).

TABLO 14: Evrelemede BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		T3N1 ve altı	T3N1 üzeri	
BT	T3N1 ve altı	32	3	35
	BT-içinde (%)	PPV 91,4	8,6	100,0
	patoloji-içinde (%)	Duyarlılık 91,4	21,4	71,4
	T3N1 üzeri	3	11	14
	BT-içinde (%)	21,4	NPV 78,6	100,0
	patoloji-içinde (%)	8,6	Özgüllük 78,6	28,6
Toplam		35	14	49
BT-içinde (%)		71,4	28,6	100,0
patoloji-içinde (%)		100,0	100,0	100,0

PET/BT, histopatolojik olarak evre1 olan 22 hastadan 21'ini (%95,5), evre2 olan 11 hastadan 5'ini (%45,5), evre3 olan 15 hastadan 11'ini (%73,3) ve evre4 olan tek hastayı (%100) doğru olarak değerlendirildi (Tablo 15). PET/BT'nin doğruluğu %77,6 bulundu. PET/BT ve histopatolojik evrelemeler arasında iyi uyum izlendi ($K=0,649$).

TABLO 15: Histopatolojik ve PET/BT ile Yapılan Evrelemlerin Karşılaştırılması

		PATOLOJİ				Toplam
		evre1	evre2	evre3	evre4	
PET/BT	evre1	21	4	1		26
	PET/BT-içinde (%)	80,8	15,4	3,8		100,0
	patoloji-içinde (%)	95,5	36,4	6,7		53,1
	evre2	1	5	3		9
	PET/BT-içinde (%)	11,1	55,6	33,3		100,0
	patoloji-içinde (%)	4,5	45,5	20,0		18,4
	evre3		2	11		13
	PET/BT-içinde (%)		15,4	84,6		100,0
	patoloji-içinde (%)		18,2	73,3		26,5
	evre4				1	1
	PET/BT-içinde (%)				100,0	100,0
	patoloji-içinde (%)				100,0	2,0
Toplam		22	11	15	1	49
PET/BT-içinde (%)		44,9	22,4	30,6	2,0	100,0
patoloji-içinde (%)		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Evrelemede PET/BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla %94,3, %71,4, %89,2, %83,3 ve %87,8'di (Tablo 16). Rezektabiliteyi belirlemede PET/BT ile histopatolojik evrelemeler arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Rezektabiliteyi belirlemede PET/BT ve histopatolojik evrelemeler arasında iyi uyum izlendi ($K=0,687$).

TABLO 16: Evrelemede PET/BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		T3N1 ve altı	T3N1 üzeri	
PET/BT	T3N1 ve altı	33	4	37
	PET/BT-içinde (%) patoloji-içinde (%)	PPV 89,2 Duyarlılık 94,3	10,8 28,6	100,0 75,5
	T3N1 üzeri	2	10	12
	PET/BT-içinde (%) patoloji-içinde (%)	16,7 5,7	NPV 83,3 Özgüllük 71,4	100,0 24,5
Toplam		35	14	49
	PET/BT-içinde (%) patoloji-içinde (%)	71,4 100,0	28,6 100,0	100,0 100,0

PET/BT ile BT arasında evrelemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo17).

TABLO 17: Evrelemede PET/BT ile BT'nin Karşılaştırılması

		PET/BT		Total
		T3N1 ve altı	T3N1 üzeri	
BT	T3N1 ve altı	35		35
	BT içinde(%) PET/BT içinde(%)	100,0% 94,6%		100,0% 71,4%
	T3N1 üzeri	2	12	14
	BT içinde(%) PET/BT içinde(%)	14,3% 5,4%	85,7% 100,0%	100,0% 28,6%
Total		37	12	49
	BT içinde(%) PET/BT içinde(%)	75,5% 100,0%	24,5% 100,0%	100,0% 100,0%

Nodal evrelemede BT, histopatolojik olarak N0 olan 31 hastadan 25'ini (%80,6), N1 olan 13 hastadan 11'ini (%84,6), N2 olan 5 hastanın tamamını (%100) saptadı (Tablo 18). BT'nin doğruluğu %83,7 bulundu. Nodal evrelemede, BT ile histopatoloji sonuçları arasında iyi uyum gözlemlendi ($K=0,710$).

TABLO 18: Nodal Evrelemede Histopatoloji ile BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

		PATOLOJİ			Toplam
		N0	N1	N2	
BT	N0	25	1		26
	BT-içinde (%)	96,2	3,8		100,0
	patoloji-içinde (%)	80,6	7,7		53,1
	N1	5	11		16
	BT-içinde (%)	31,3	68,8		100,0
	patoloji-içinde (%)	16,1	84,6		32,7
	N2	1	1	5	7
	BT-içinde (%)	14,3	14,3	71,4	100,0
	patoloji-içinde (%)	3,2	7,7	100,0	14,3
Toplam		31	13	5	49
BT-içinde (%)		63,3	26,5	10,2	100,0
patoloji-içinde (%)		100,0	100,0	100,0	100,0

Nodal evrelemede BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla %100, %95,3, %75, %100 ve %96 idi (Tablo 19). BT ile histopatoloji sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). BT ile histopatoloji sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede çok iyi uyum gözlemlendi ($K=0,834$).

TABLO 19: Nodal Evrelemede BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam	
		N2	N0 ve N1		
BT	N2	6	2	8	
	BT-içinde (%)	PPV 75,0	25,0	100,0	
	patoloji-içinde (%)	Duyarlılık 100,0	4,7	16,3	
	N0 ve N1		41	41	
	BT-içinde (%)		NPV 100,0	100,0	
	patoloji-içinde (%)		Özgüllük 95,3	83,7	
	Toplam		6	43	49
	BT-içinde (%)		12,2	87,8	100,0
	patoloji-içinde (%)		100,0	100,0	100,0

Nodal evrelemede PET/BT, patolojik olarak N0 olan 31 hastanın 29'unu (%93,5), N1 olan 13 hastanın 7'sini (%53,8), N2 olan 5 hastanın 4'ünü (%80) doğru olarak tanıdı (Tablo 20). PET/BT'nin doğruluğu %81,6 bulundu. Nodal evreleme açısından PET/BT ile histopatoloji sonuçları arasında iyi uyum izlendi ($K=0,630$).

TABLO 20: Nodal Evrelemede Histopatoloji ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

		PATOLOJİ			Toplam
		N0	N1	N2	
PET/BT	N0	29	5		34
	PET/BT-içinde (%)	85,3	14,7		100,0
	patolojik-içinde (%)	93,5	38,5		69,4
N1		2	7	1	10
	PET/BT-içinde (%)	20,0	70,0	10,0	100,0
	patolojik-içinde (%)	6,5	53,8	20,0	20,4
N2			1	4	5
	PET/BT-içinde (%)		20,0	80,0	100,0
	patolojik-içinde (%)		7,7	80,0	10,2
Toplam		31	13	5	49
	PET/BT-içinde (%)	63,3	26,5	10,2	100,0
	patolojik-içinde (%)	100,0	100,0	100,0	100,0

Nodal evrelemede, PET/BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değerleri, negatif öngörü değerleri ve doğruluğu sırasıyla %83,3, %97,7, %83,3, %97,7 ve %96 idi (Tablo 21). Nodal evrelemede rezektabiliteyi belirlemede PET/BT ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Nodal evrelemede, rezektabiliteyi belirlemede, PET/BT ile patoloji sonuçları arasında çok iyi uyum görüldü ($K=0,810$).

TABLO 21: Nodal Evrelemede PET/BT'nin Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		N2	N0 ve N1	
PET/BT	N2	5	1	6
	PET/BT-içinde (%)	PPV 83,3	16,7	100,0
	patoloji-içinde (%)	Duyarlılık 83,3	2,3	12,2
N0 ve N1		1	42	43
	PET/BT-içinde (%)	2,3	NPV 97,7	100,0
	patoloji-içinde (%)	16,7	Özgüllük 97,7	87,8
Toplam		6	43	49
	PET/BT-içinde (%)	12,2	87,8	100,0
	patoloji-içinde (%)	100,0	100,0	100,0

PET/BT ile BT arasında, nodal evrelemede, rezektabiliteyi belirlemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

TABLO 22: Nodal Evrelemede PET/BT ile BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

		PET/BT		Toplam	
		N2	N0- N1		
BT	N2		6	2	8
		BT-içinde (%)	75,0	25,0	100,0
	PET/BT-içinde (%)	100,0	4,7	16,3	
	N0- N1			41	41
BT-içinde (%)			100,0	100,0	
				95,3	83,7
Toplam		6	43	49	
	BT-içinde (%)	12,2	87,8	100,0	
	PET/BT-içinde (%)	100,0	100,0	100,0	

BT'nin metastatik lenf nodu saptamada duyarlılığı %72, özgüllüğü %93,4, pozitif öngörü değeri %56,3, negatif öngörü değeri %96,6 ve doğruluğu %91,2 olarak bulundu (Tablo 23).

TABLO 23: Metastatik Lenf Nodu Saptamada BT'nin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		+	-	
BT	+	(GP) 18	(YP) 1 4	32
		PPV 56,3		
	patoloji-içinde (%)	Duyarlılık 72		
	-	(YN) 7	(GN) 199	206
BT-içinde (%)			NPV 96,6	
	patoloji-içinde (%)		Özgüllük 93,4	
Toplam		25	213	238

PET/BT'nin metastatik lenf nodu saptamada duyarlılığı %64, özgüllüğü %97,2, pozitif öngörü değeri %72,7, negatif öngörü değeri %95,8 ve doğruluğu %93,7 olarak bulundu (Tablo 24).

TABLO 24: Metastatik Lenf Nodunu Saptamada PET/BT'nin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

	PATOLOJİ		Toplam
	+	-	
PET/BT +	(GP) 16	(YP) 6	22
PET/BT- içinde (%)	PPV 72,7		
patoloji- içinde (%)	Duyarlılık 64		
PET/BT -	(YN) 9	(GN) 207	216
PET/BT- içinde (%)		NPV 95,8	
patoloji- içinde (%)		Özgüllük 97,2	
Toplam	25	213	238

BT, T1 olan 11 hastanın tamamını (%100), T2 olan 21 hastanın 18'ini (%85,7), T3 olan 8 hastanın 5'ini (%62,5), T4 olan 9 hastanın 6'sını (%66,7) doğru değerlendirdi (Tablo 25). BT'nin doğruluğu %81,6 bulundu. Primer tümör evrelemede BT ile patoloji sonuçları arasında iyi uyum izlendi ($K=0,737$).

TABLO 25: Primer Tümör Evrelemede Patoloji ile BT'nin Karşılaştırılması

	PATOLOJİ				Toplam
	T1	T2	T3	T4	
BT T1	11	1		1	13
BT- içinde (%)	84,6	7,7		7,7	100,0
patoloji- içinde (%)	100,0	4,8		11,1	26,5
T2		18	2	2	22
BT- içinde (%)		81,8	9,1	9,1	100,0
patoloji- içinde (%)		85,7	25,0	22,2	44,9
T3		2	5		7
BT- içinde (%)		28,6	71,4		100,0
patoloji- içinde (%)		9,5	62,5		14,3
T4			1	6	7
BT- içinde (%)			14,3	85,7	100,0
patoloji- içinde (%)			12,5	66,7	14,3
Toplam	11	21	8	9	49
BT- içinde (%)	22,4	42,9	16,3	18,4	100,0
patoloji- içinde (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

PET/BT, T1 olan 11 hastanın tamamını (%100), T2 olan 21 hastanın 17'sini (%81), T3 olan 8 hastanın 5'ini (%62,5), T4 9 hastanın 6'sını (%66,7) doğru olarak saptadı (Tablo 26). PET/BT'nin doğruluğu %79,6 bulundu. Primer tümör evrelemesi açısından PET/BT ile patoloji sonuçları arasında iyi uyum izlendi ($K=0,710$).

TABLO 26: Primer Tümör Evrelemede Patoloji ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

		PATOLOJİ				Toplam
		T1	T2	T3	T4	
PET/BT	T1	11	2		1	14
	PET/BT-içinde (%)	78,6	14,3		7,1	100,0
	patoloji-içinde (%)	100,0	9,5		11,1	28,6
T2			17	2	2	21
	PET/BT-içinde (%)		81,0	9,5	9,5	100,0
	patoloji-içinde (%)		81,0	25,0	22,2	42,9
T3			2	5		7
	PET/BT-içinde (%)		28,6	71,4		100,0
	patoloji-içinde (%)		9,5	62,5		14,3
T4				1	6	7
	PET/BT-içinde (%)			14,3	85,7	100,0
	patoloji-içinde (%)			12,5	66,7	14,3
Toplam		11	21	8	9	49
	PET/BT-içinde (%)	22,4	42,9	16,3	18,4	100,0
	patoloji-içinde (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

PET/BT ile BT sonuçları arasında primer tümör evrelemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

TABLO 27: Primer Tümör Evrelemede BT ile PET/BT Sonuçlarının Karşılaştırılması

		PET/BT		Toplam
		T1-T2	T3-T4	
BT	T1-T2	35		35
	BT-içinde (%)	100,0		100,0
	PET/BT-içinde (%)	100,0		71,4
T3-T4			14	14
	BT-içinde (%)		100,0	100,0
	PET/BT-içinde (%)		100,0	28,6
Toplam		35	14	49
	BT-içinde (%)	71,4	28,6	100,0
	PET/BT-içinde (%)	100,0	100,0	100,0

BT, patolojik olarak evre1A olan 10 hastanın tamamını (%100), evre1B olan 12 hastanın 8'ini (%61,5), evre2A olan 2 hastanın tamamını (%100), evre2B olan 9 hastanın 5'ini (%55,6), evre3A olan 7 hastanın 6'sını (%85,7), evre3B olan 8 hastanın 6'sını (%75) ve evre4 olan tek hastayı (%100) doğru olarak değerlendirildi (Tablo 28). BT'nin doğruluğu %77,6 bulundu. Evrelemede BT ile patoloji sonuçları arasında iyi uyum izlendi ($K=0,726$).

TABLO 28: Patoloji ve BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemenin Karşılaştırılması

		PATOLOJİK EVRE							Toplam
		1A	1B	2A	2B	3A	3B	4	
BT EVRE	1A	10	1						11
	BT-içinde (%)	90,9	9,1						100,0
	patoloji-içinde (%)	100,0	8,3						22,4
1B	BT-içinde (%)		8		1		1		10
	patoloji-içinde (%)		80,0		10,0		10,0		100,0
2A	BT-içinde (%)			2					2
	patoloji-içinde (%)			100,0					100,0
2B	BT-içinde (%)		3		5		1		9
	patoloji-içinde (%)		33,3		55,6		11,1		100,0
3A	BT-içinde (%)				3	6			9
	patoloji-içinde (%)				33,3	66,7			100,0
3B	BT-içinde (%)					1	6		7
	patoloji-içinde (%)					14,3	85,7		100,0
4	BT-içinde (%)							1	1
	patoloji-içinde (%)							100,0	100,0
Toplam	BT-içinde (%)	10	12	2	9	7	8	1	49
	patoloji-içinde (%)	20,4	24,5	4,1	18,4	14,3	16,3	2,0	100,0
		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

PET/BT, patolojik olarak Evre1A olan 10 hastanın tamamını (%100), Evre1B olan 12 hastanın 10'unu (%83,3), Evre2A olan 2 hastadan 1'ini (%50), Evre2B olan 9 hastanın 4'ünü (%44,4), Evre3A olan 7 hastanın 5'ini (%71,4), Evre3B olan 8 hastanın 6'sını (%75) ve Evre4 olan tek hastayı (%100) doğru olarak değerlendirdi (Tablo 29). PET/BT'nin doğruluğu %77,5 bulundu. Evrelemede PET/BT ile patoloji arasında iyi uyum görüldü (K=0,697).

TABLO 29: Patoloji ve PET/BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemenin Karşılaştırılması

		PATOLOJİK EVRE							Toplam
		1A	1B	2A	2B	3A	3B	4	
PET/BT EVRE	1A	10	1	1					12
	PET/BT-içinde (%)	83,3	8,3	8,3					100,0
	patoloji-içinde (%)	100,0	8,3	50,0					24,5
1B	PET/BT-içinde (%)		10		3		1		14
	patoloji-içinde (%)		71,4		21,4		7,1		100,0
2A	PET/BT-içinde (%)			1					1
	patoloji-içinde (%)			100,0					100,0
2B	PET/BT-içinde (%)		1		4	1	1		7
	patoloji-içinde (%)		14,3		57,1	14,3	14,3		100,0
3A	PET/BT-içinde (%)				2	5			7
	patoloji-içinde (%)				28,6	71,4			100,0
3B	PET/BT-içinde (%)					1	6		7
	patoloji-içinde (%)					14,3	85,7		100,0
4	PET/BT-içinde (%)							1	1
	patoloji-içinde (%)							100,0	100,0
Toplam	PET/BT-içinde (%)	10	12	2	9	7	8	1	49
	patoloji-içinde (%)	20,4	24,5	4,1	18,4	14,3	16,3	2,0	100,0
		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Evrelemede BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluğu %97,5, %77,8, %95,1, %87,5 ve %93,9 bulundu (Tablo 30). Evreleme açısından BT ile patoloji sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Evreleme açısından BT ile patoloji arasında rezektabiliteyi belirlemede iyi uyum izlendi ($K=0,787$).

TABLO 30: Evreleme Açısından BT Sonuçlarının Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		3A ve altı	3A üzeri	
BT	3A ve altı	39	2	41
	BT-içinde (%)	95,1%	4,9%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	97,5%	22,2%	83,7%
	3A üzeri	1	7	8
	BT-içinde (%)	12,5%	87,5%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	2,5%	77,8%	16,3%
Toplam		40	9	49
	BT-içinde (%)	81,6%	18,4%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	100,0%	100,0%	100,0%

Evrelemede PET/BT'nin rezektabiliteyi belirlemedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluğu %97,5, %77,8, %95,1, %87,5 ve %93,9 bulundu (Tablo 31). Evreleme açısından PET/BT ile patoloji sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Evreleme açısından PET/BT ile patoloji sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede iyi uyum izlendi ($K=0,787$).

TABLO 31: Evreleme Açısından PET/BT Sonuçlarının Rezektabiliteyi Belirlemedeki Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Öngörü Değerleri

		PATOLOJİ		Toplam
		3A ve altı	3A üzeri	
PET/BT	3A ve altı	39	2	41
	PET/BT-içinde (%)	95,1%	4,9%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	97,5%	22,2%	83,7%
	3A üzeri	1	7	8
	PET/BT-içinde (%)	12,5%	87,5%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	2,5%	77,8%	16,3%
Toplam		40	9	49
	PET/BT-içinde (%)	81,6%	18,4%	100,0%
	patoloji-içinde (%)	100,0%	100,0%	100,0%

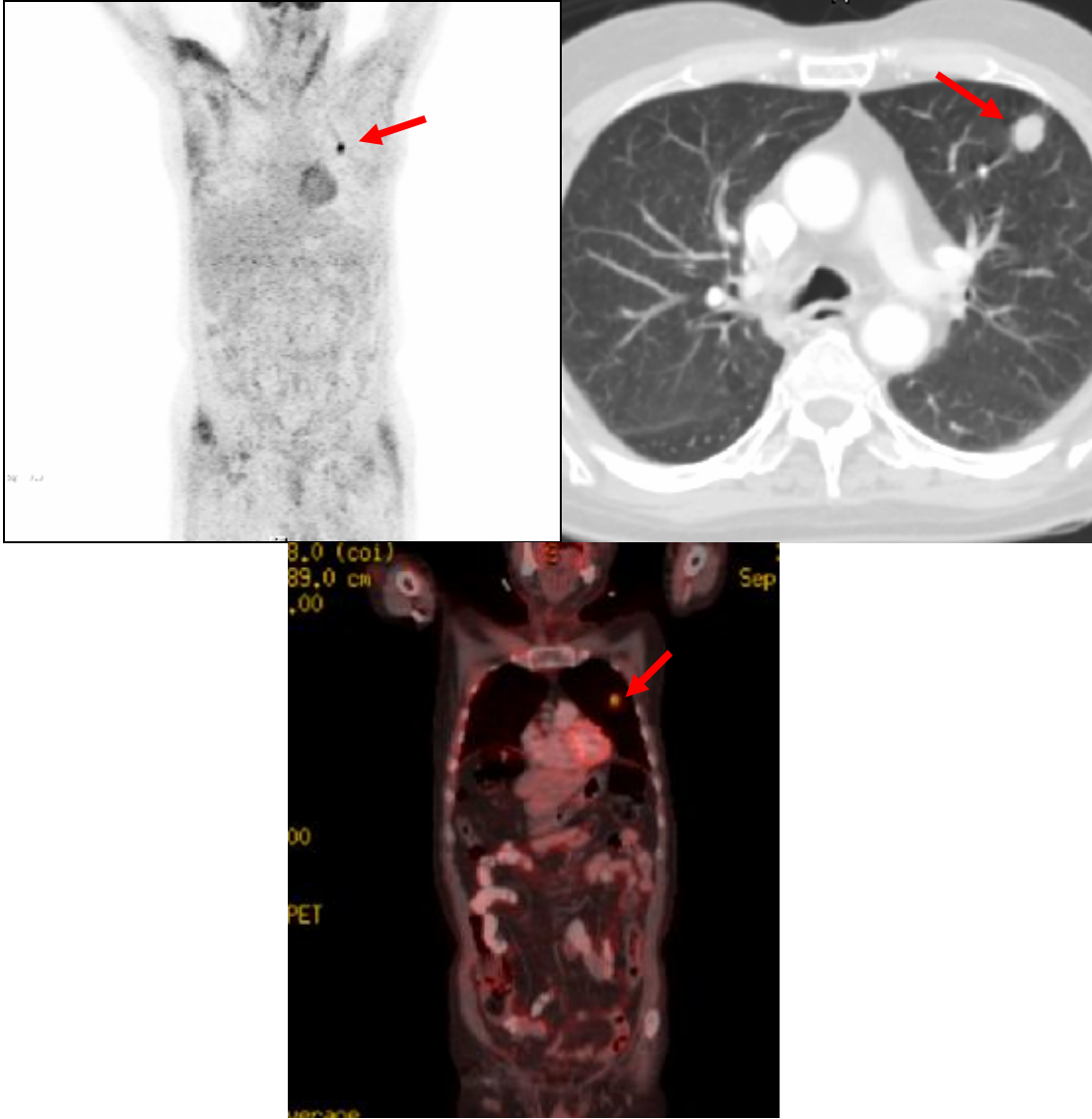
PET/BT ile BT sonuçları ile yapılan evrelemeler arasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 32).

TABLO 32: BT ve PET/BT Sonuçları ile Yapılan Evrelemelerin Karşılaştırılması

	PET/BT evre		Total
	3A ve altı	3A üzeri	
BT evre	3A ve altı	41	41
	BT içinde(%)	100,0%	100,0%
	PET/BT içinde(%)	100,0%	83,7%
	3A üzeri	8	8
	BT içinde(%)	100,0%	100,0%
	PET/BT içinde(%)	100,0%	16,3%
Total		41	49
	BT içinde(%)	83,7%	100,0%
	PET/BT içinde(%)	100,0%	100,0%

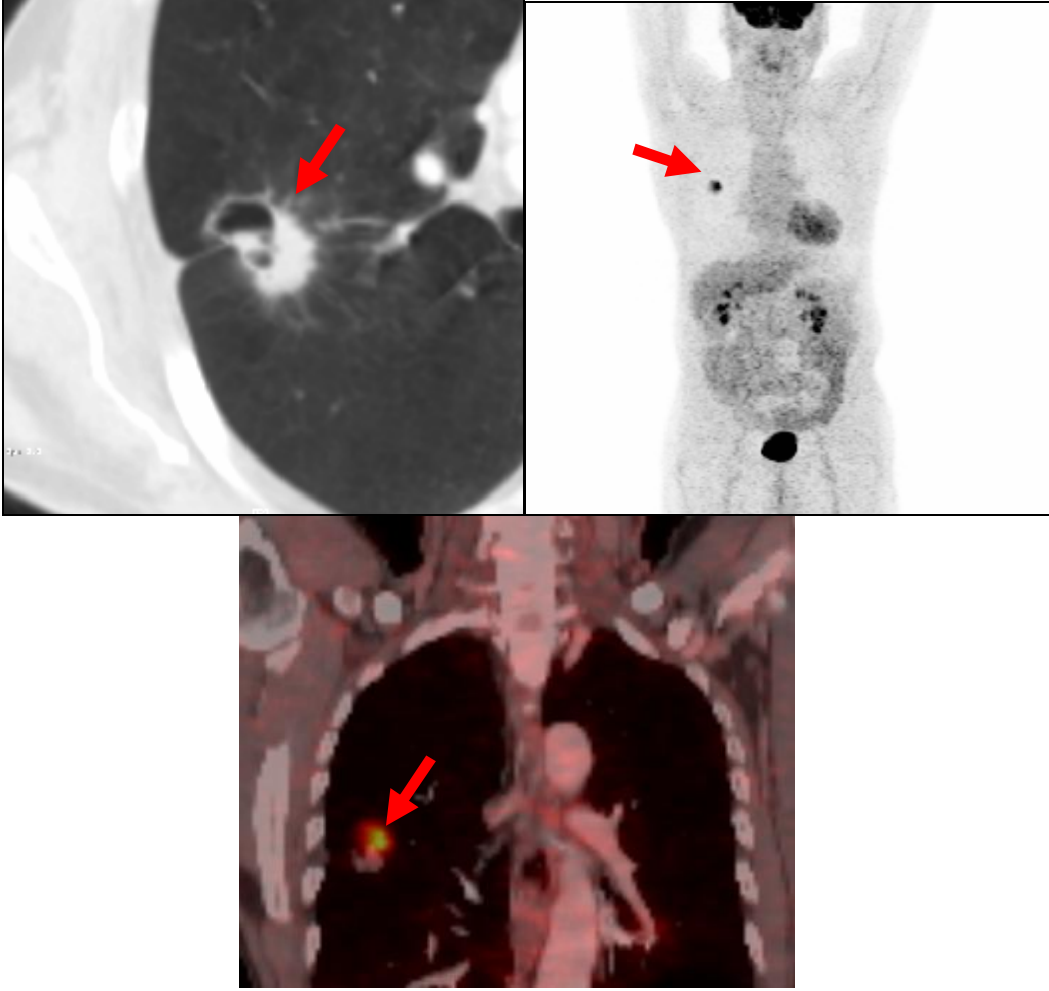
OLGU ÖRNEKLERİ:

OLGU 1:



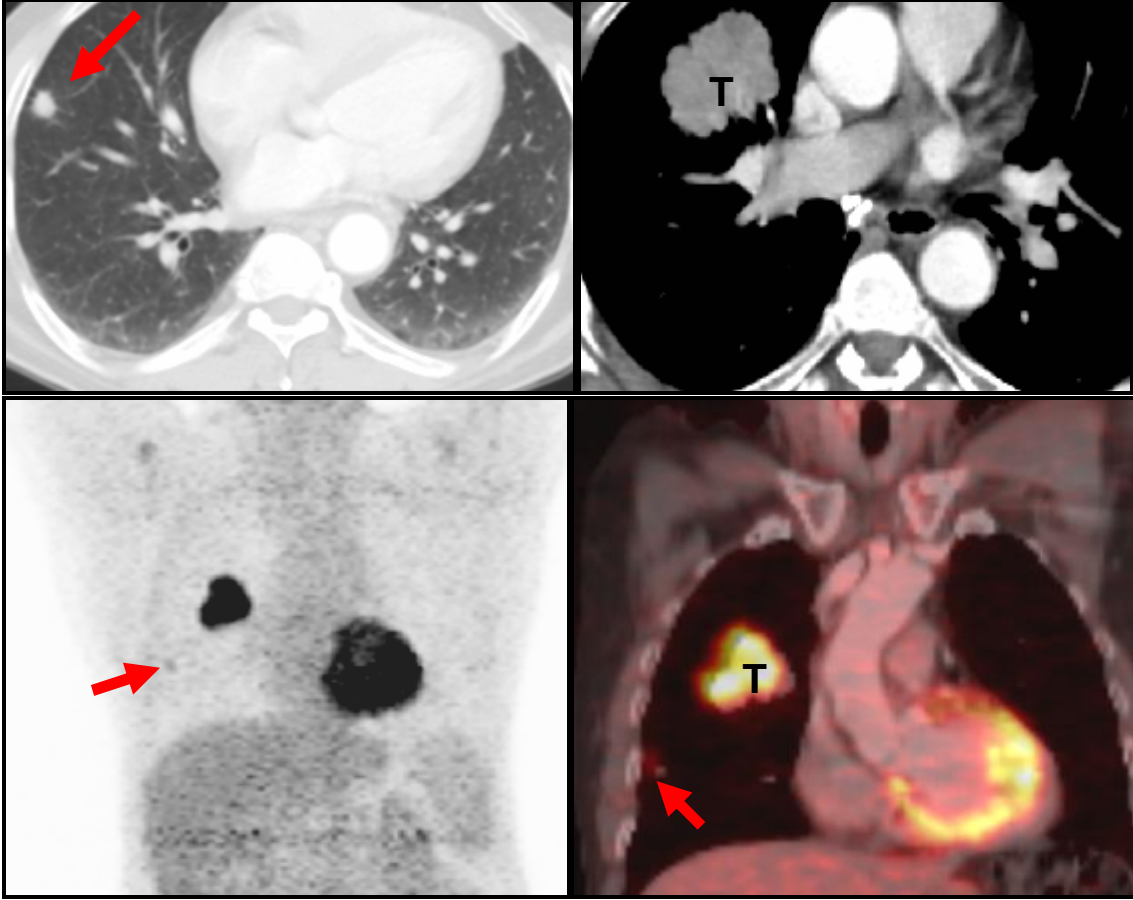
Sol üst lobda soliter pulmoner nodul (SPN)(oklar) izlenmektedir. SPN SUV değeri 8,57 olarak ölçüldü. Histopatolojik, BT ve PET/BT evresi T1N0 (Evre1A) olarak değerlendirildi.

OLGU 2:



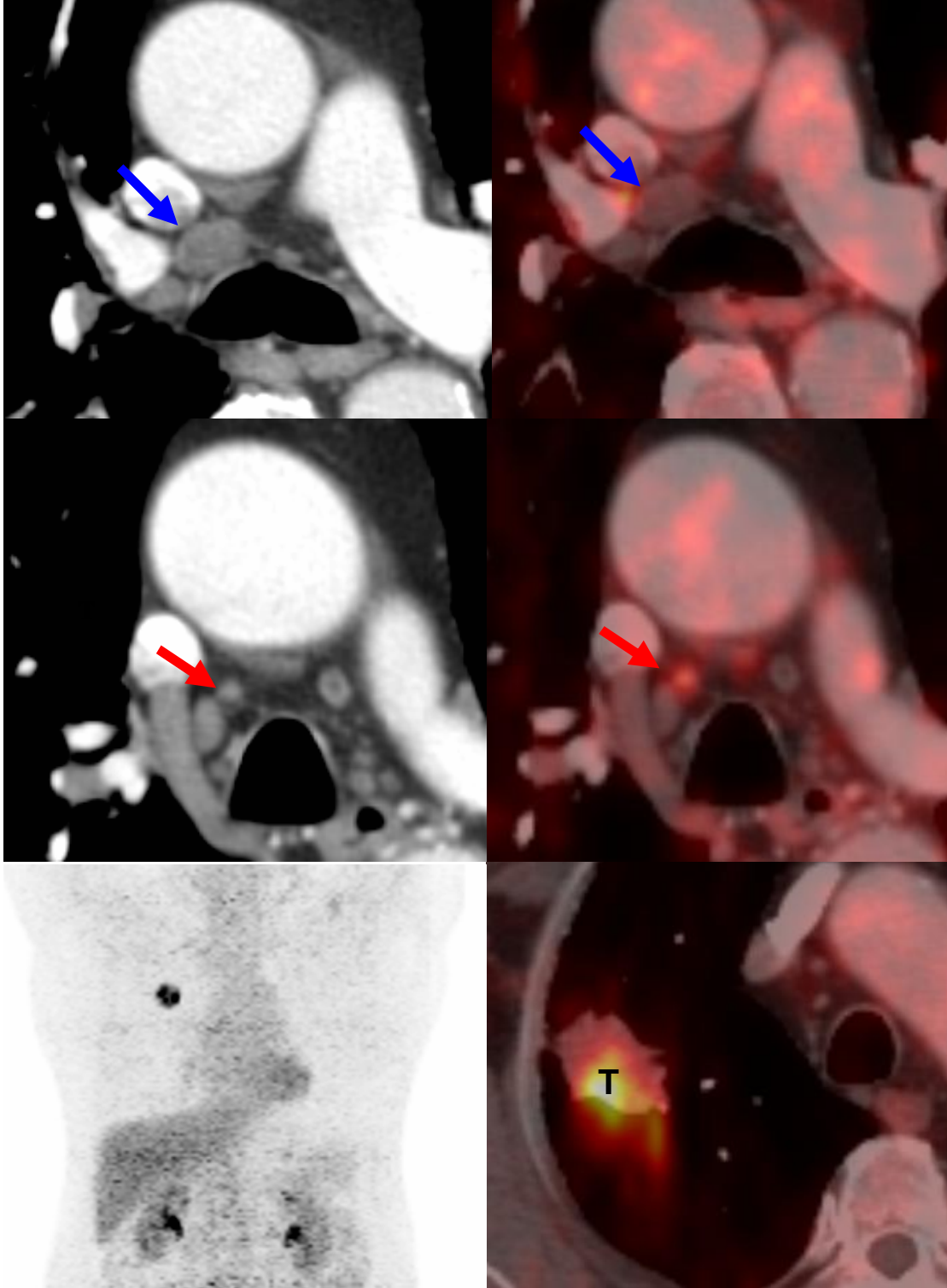
Major fissure oturan kaviter spikuler uzanımları izlenen kitlesel lezyon (oklar) izlenmektedir. Kitle SUV değeri 10 ölçüldü. Histopatolojik, BT ve PET/BT evresi T1N0 (Evre1A) olarak değerlendirildi.

OLGU 3:



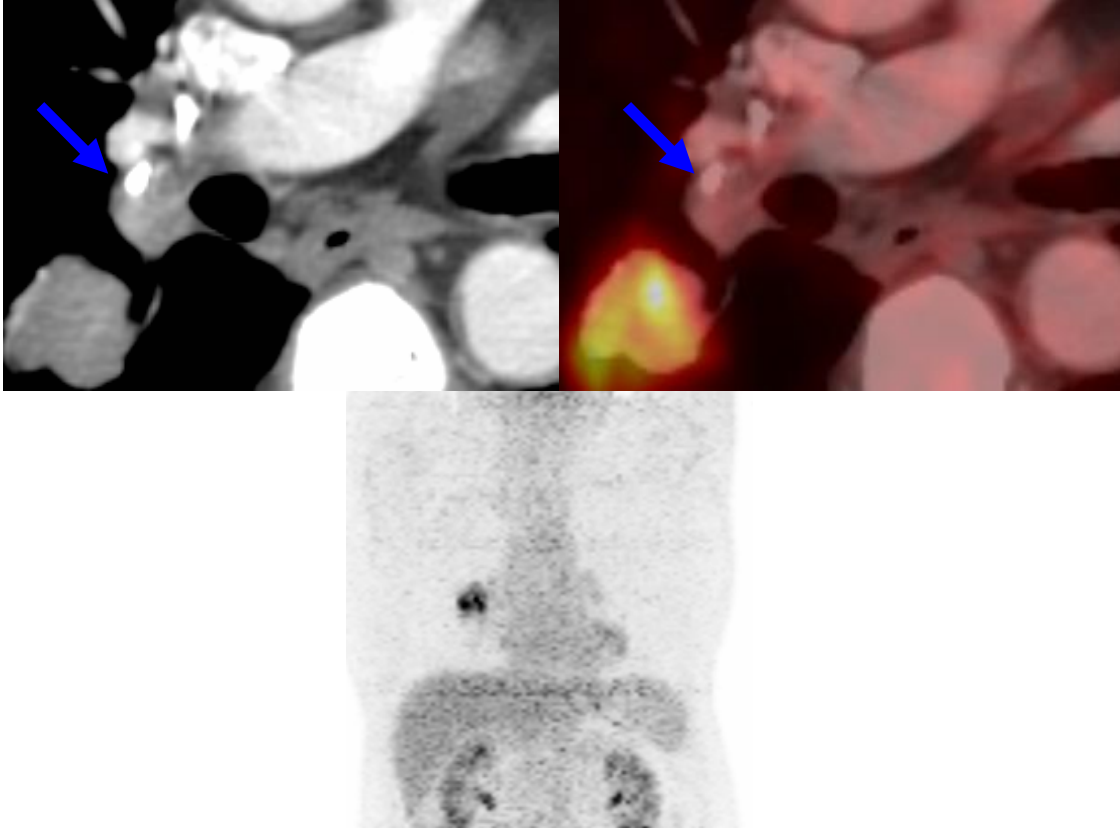
Sağ üst lobda primer kitlenin (T) SUV değeri 22,3 ölçüldü. Orta lob lateral segmentte metastatik nodul SUV değeri 3 ölçüldü (oklar). Histopatolojik, BT, PET/BT evresi T2N0M1 (Evre4) olarak değerlendirildi.

OLGU 4:



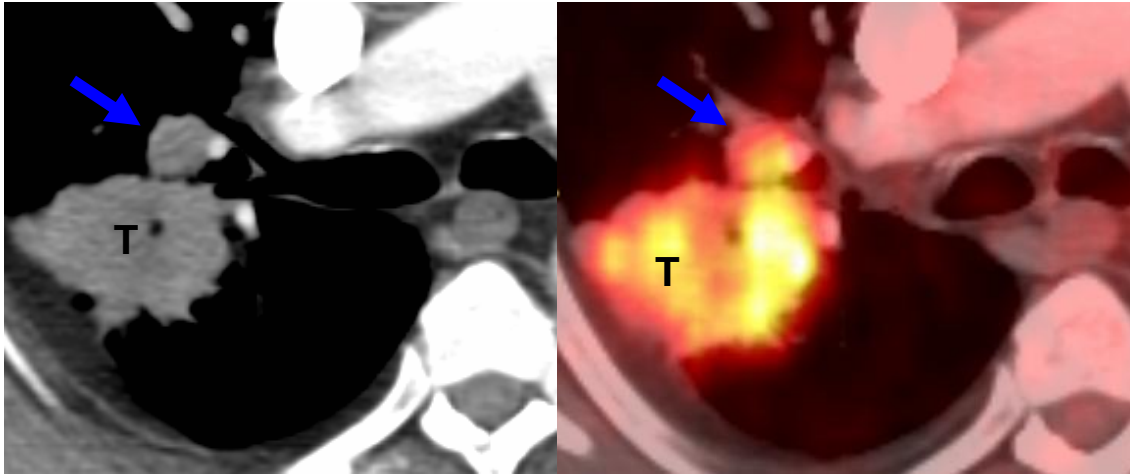
Primer kitle (T) SUV değeri 11,4 ölçüldü. BT’de yalancı pozitif 15 mm N2 lenf nodu (mavi oklar) ve PET/BT’de gerçek pozitif N2 lenf nodu SUV:4,4 olup boyutu 5 mm (kırmızı oklar) idi.

OLGU 5:



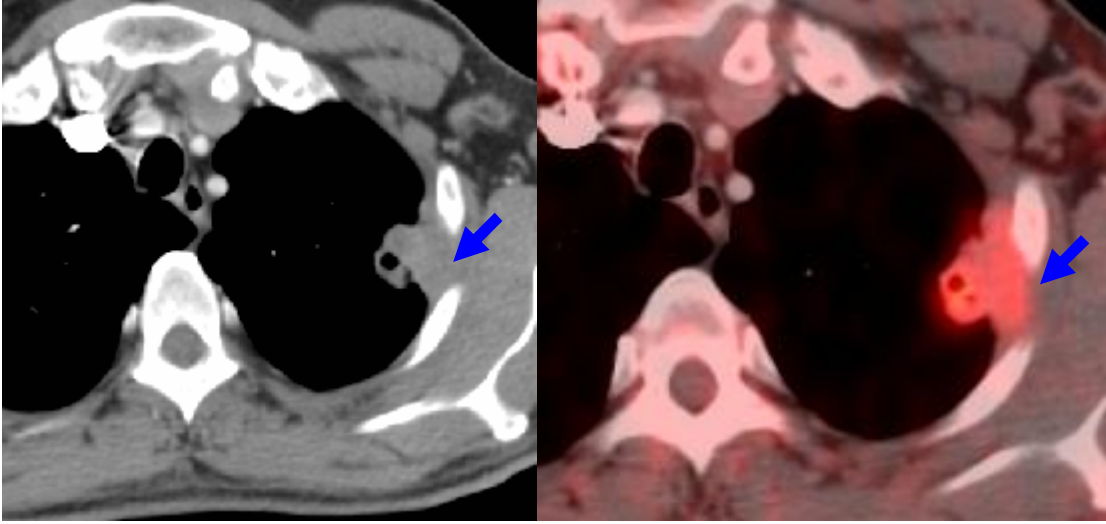
Histopatolojik olarak malign değerlendirilen, BT'de 18 mm çapında 10R lenf nodu izlenmektedir. FDG tutulumu saptanmadı.

OLGU 6:



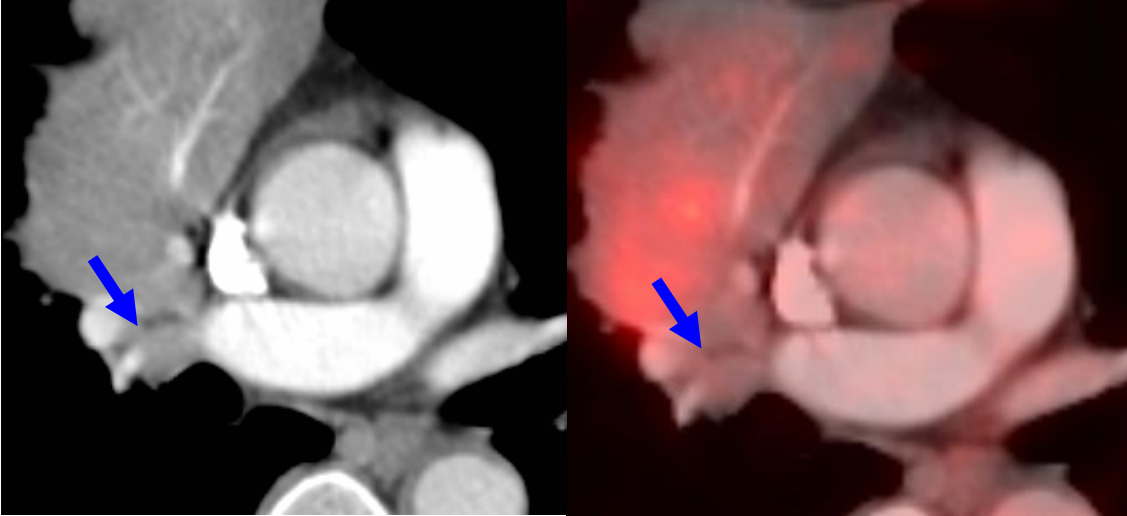
Primer kitle (T) SUV değeri 9 ölçüldü. PET/BT'de yalancı pozitif 10R N1 lenf nodu SUV değeri 6,8'dir (oklar).

OLGU 7:



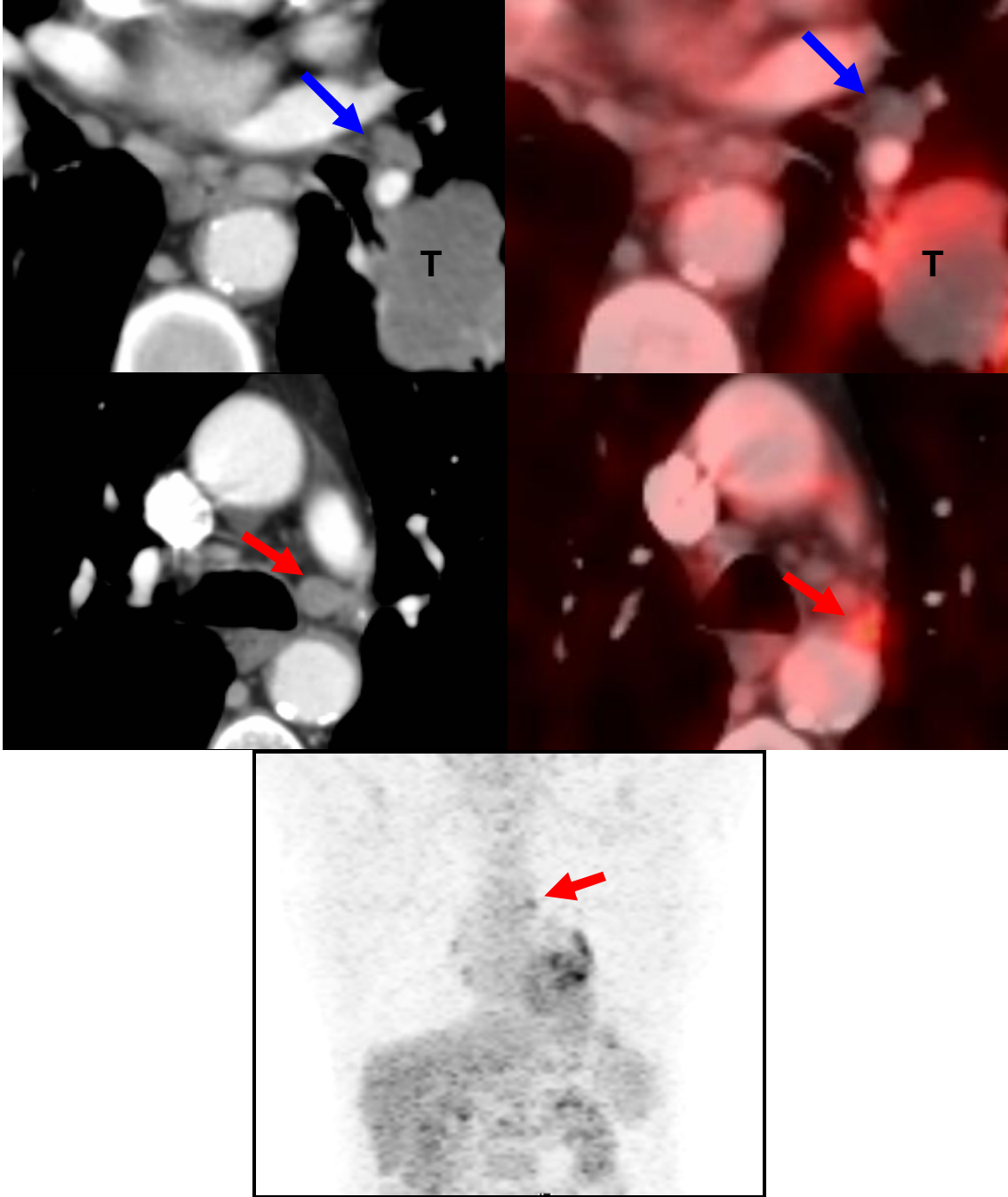
Primer kitle SUV değeri 4,15 dir. Göğüs duvarında tümörün yayıldığı alanın SUV değeri 3,15 ölçüldü. Histopatolojik, BT ve PET/BT evresi Evre2B olarak değerlendirildi.

OLGU 8:



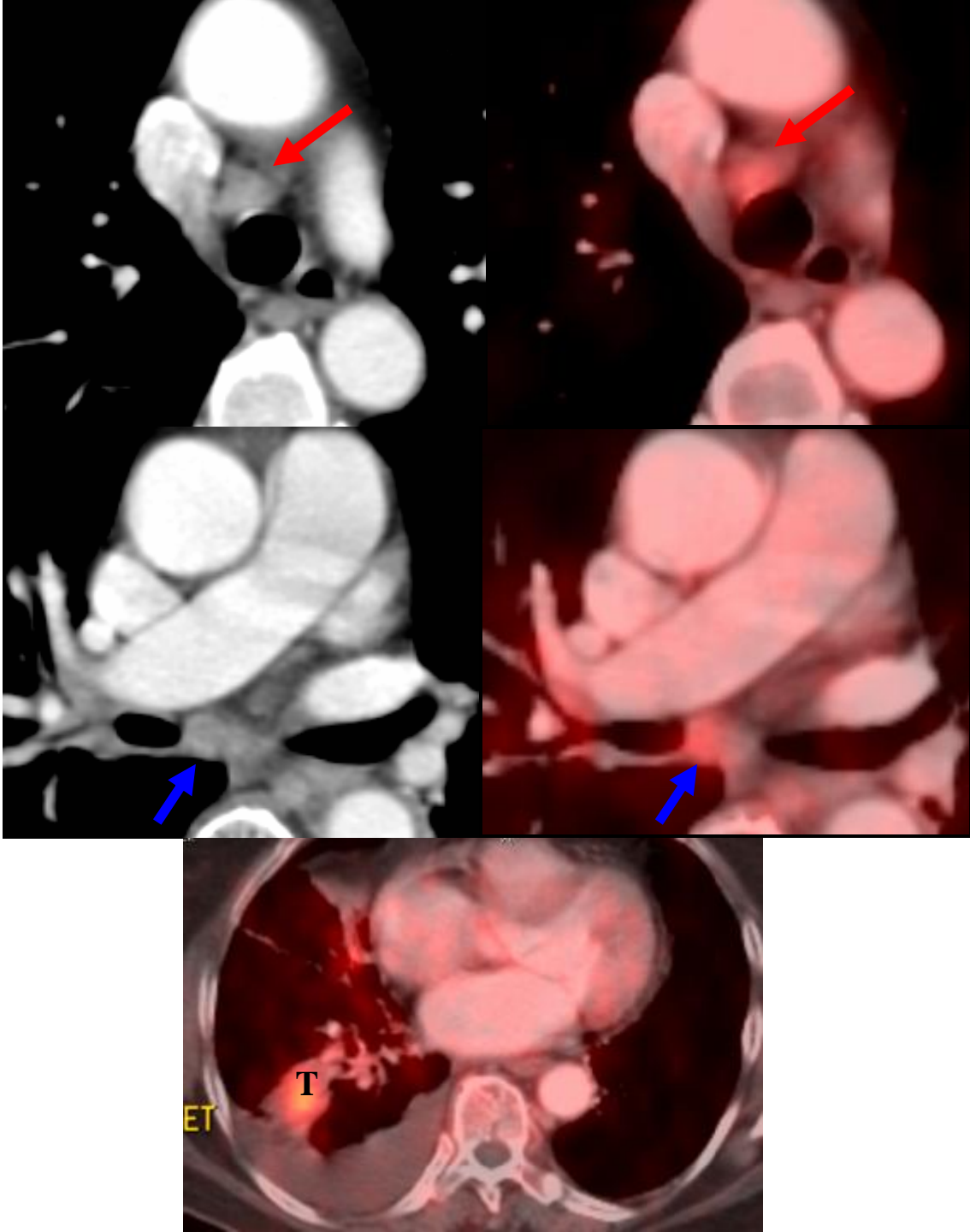
Histopatolojik olarak malign olarak değerlendirilen 10R lenf nodunda PET/BT'de FDG tutulumu izlenmemektedir (oklar).

OLGU 9:



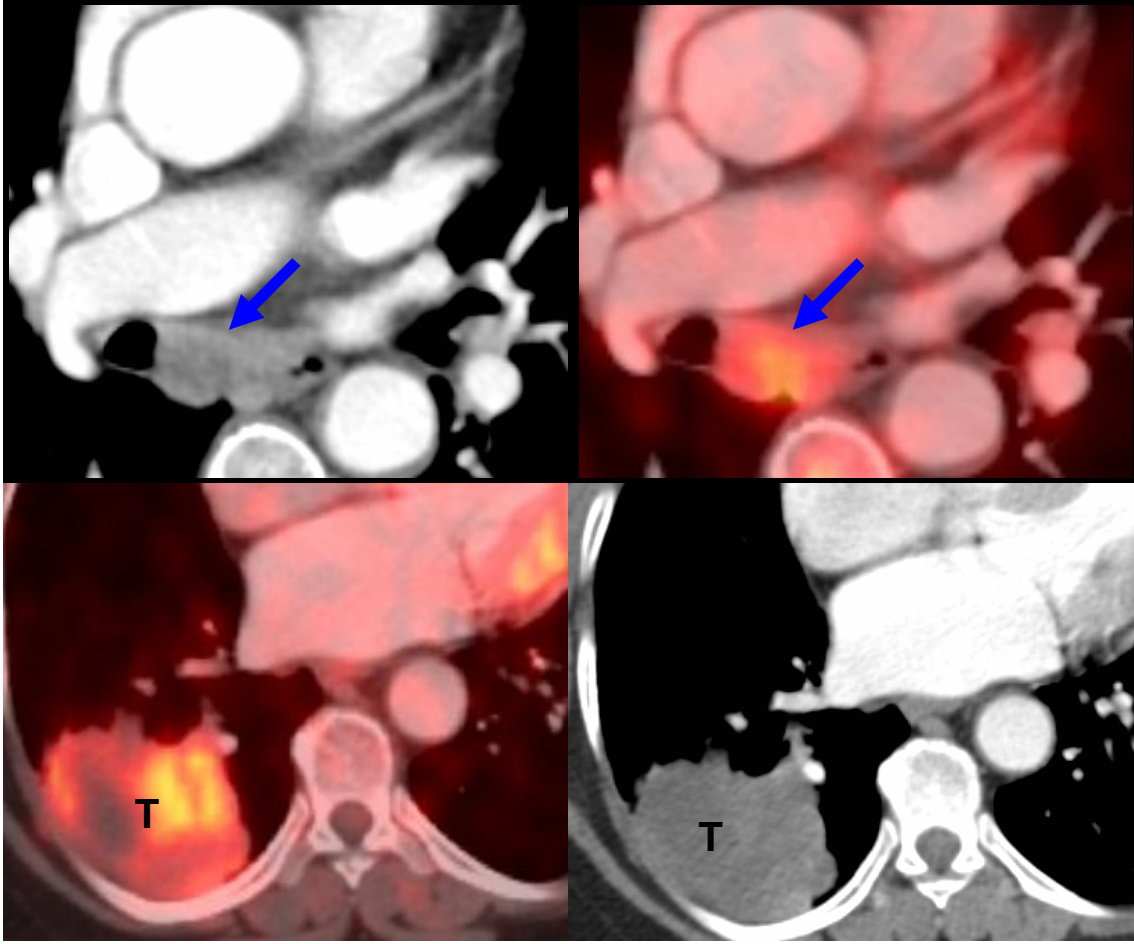
Primer kitle (T) SUV değeri 7,8-8,2 ölçüldü. PET/BT'de 10L istasyonunda 8 mm yalancı negatif lenf nodu izlendi (mavi oklar). PET/BT'de 4L istasyonunda 11 mm çapında yalancı pozitif N2 lenf nodu mevcut olup SUV değeri 4,5-5,9 ölçüldü (kırmızı oklar).

OLGU 10:



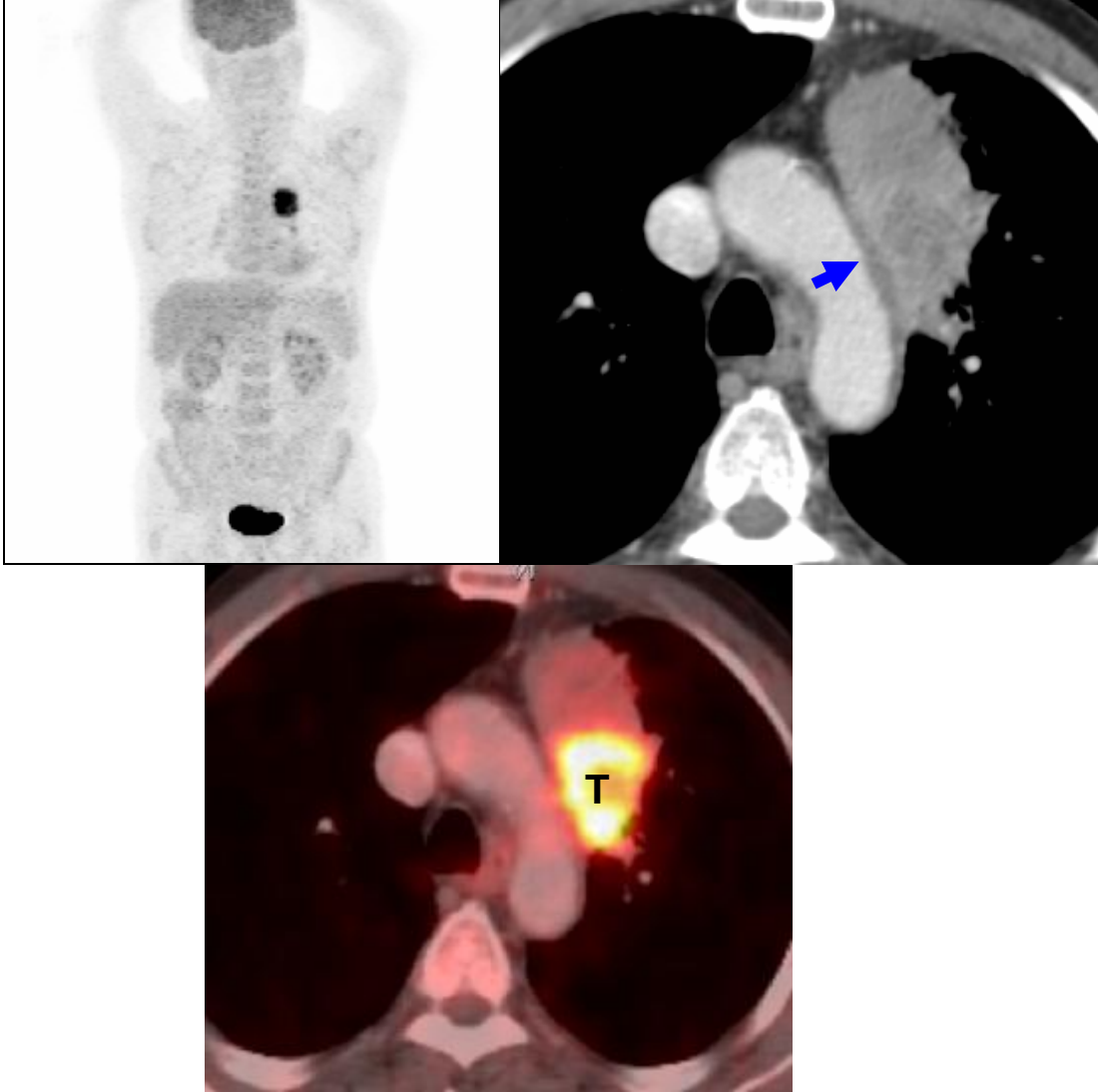
Primer kitle (T) SUV değeri 3,5-6 ölçüldü. 4R istasyonundaki 12 mm çapında (SUV:3,16) ve 7 nolu istasyonda 10 mm çapında (SUV:4,7) gerçek pozitif N2 lenf nodları saptandı. Histopatolojik, BT ve PET/BT evresi T4N2 (Evre3B) değerlendirildi.

OLGU 11:



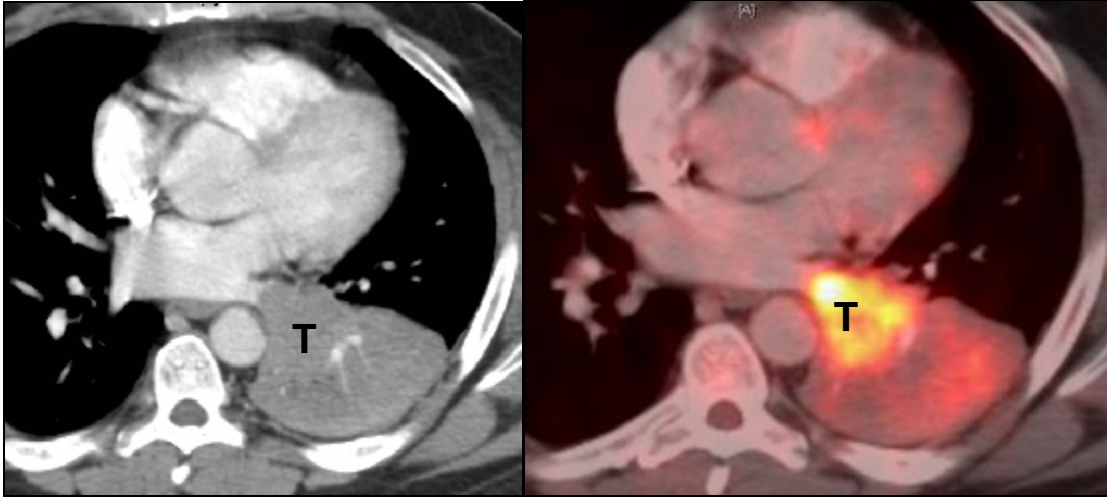
Primer kitle (T) SUV değeri 8,13 ölçüldü. 7 nolu istasyondaki N2 lenf nodu histopatolojik olarak malign değerlendirildi. BT'de kısa aks boyutu 1 cm üzerindeki. PET/BT'de FDG tutulumu izlenmektedir (SUV:4,13).

OLGU 12:



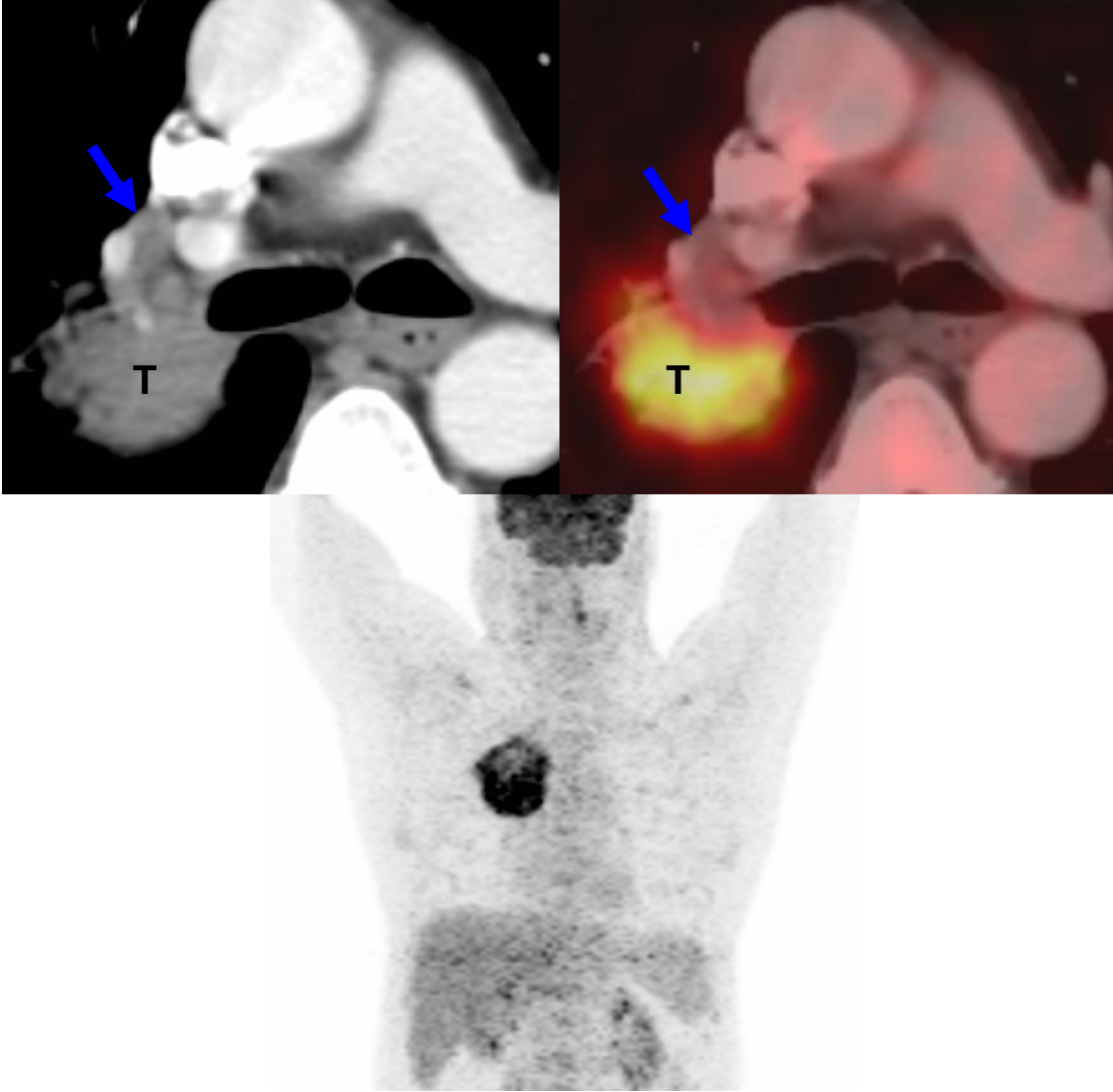
PET/BT'de sol üst lobda post-obstruktif atelektazi alanı içersindeki kitle (T) lezyonunun belirgin FDG tutulumu saptandı. Buna bağlı olarak kitle boyutu ve çevre anatomik yapılarla ilişkisi net izlenmektedir. BT'de kitle ile arkus aorta arasındaki yağ planı seçilmektedir (ok).

OLGU 13:



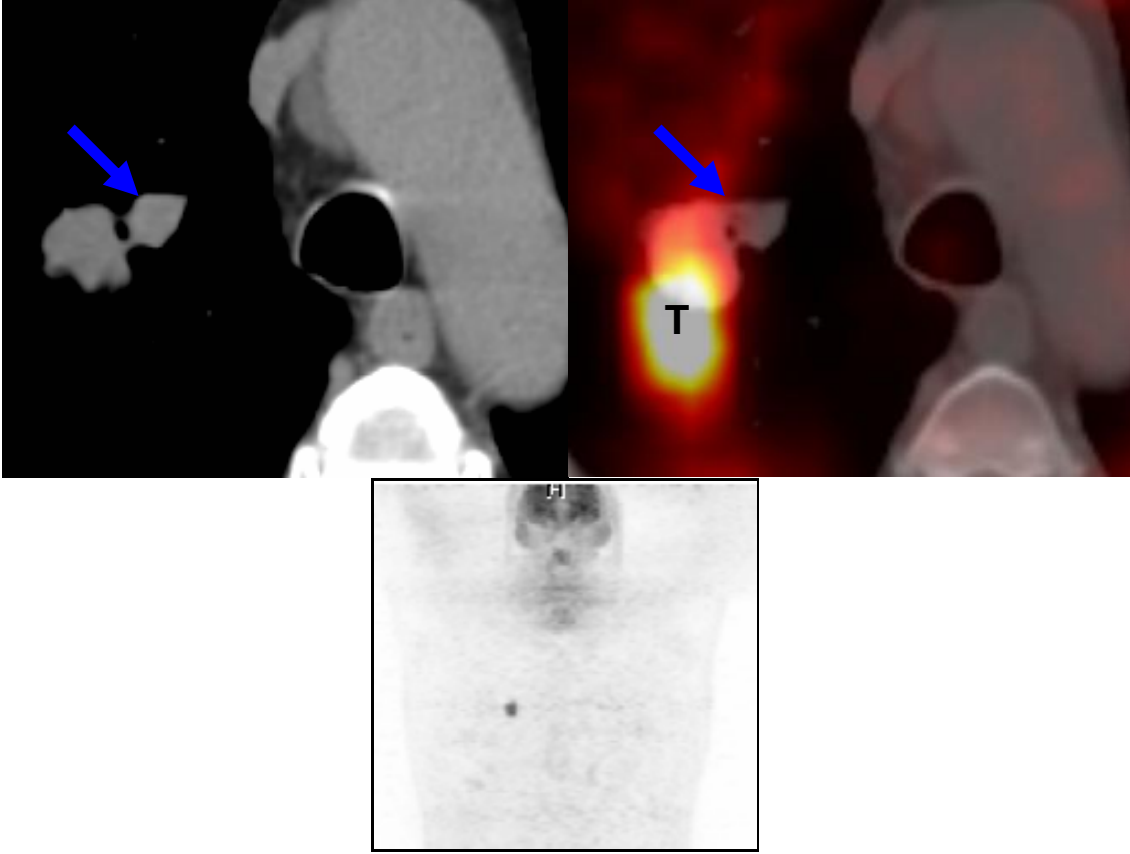
PET/BT ile sol total alt lob atelektazisi içersindeki kitle lezyonun boyutu ve çevre anatomik yapılarla ilişkisi net olarak izlenmektedir.

OLGU 14:



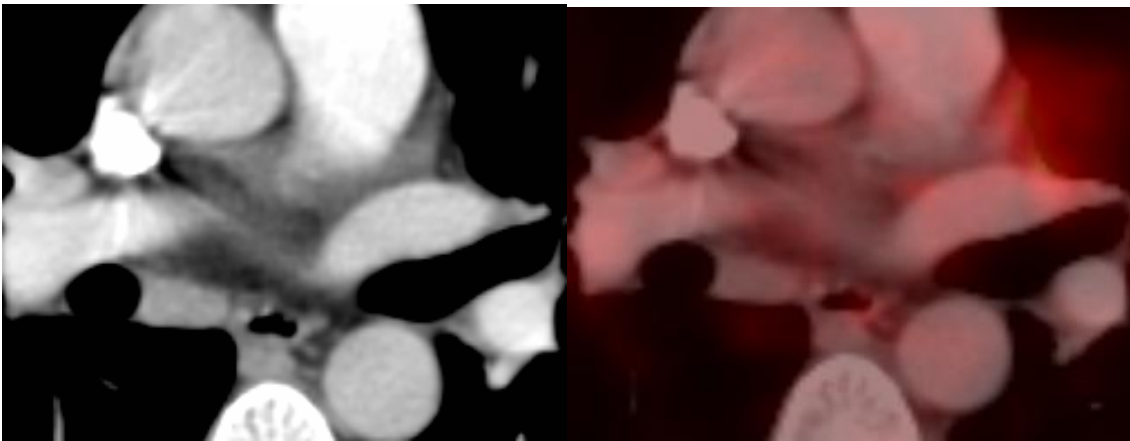
Histopatolojik olarak 10R istasyonunda malign lenf nodu izlendi. Ancak PET/BT'de FDG tutulumu saptanmadı (oklar).

OLGU 15:



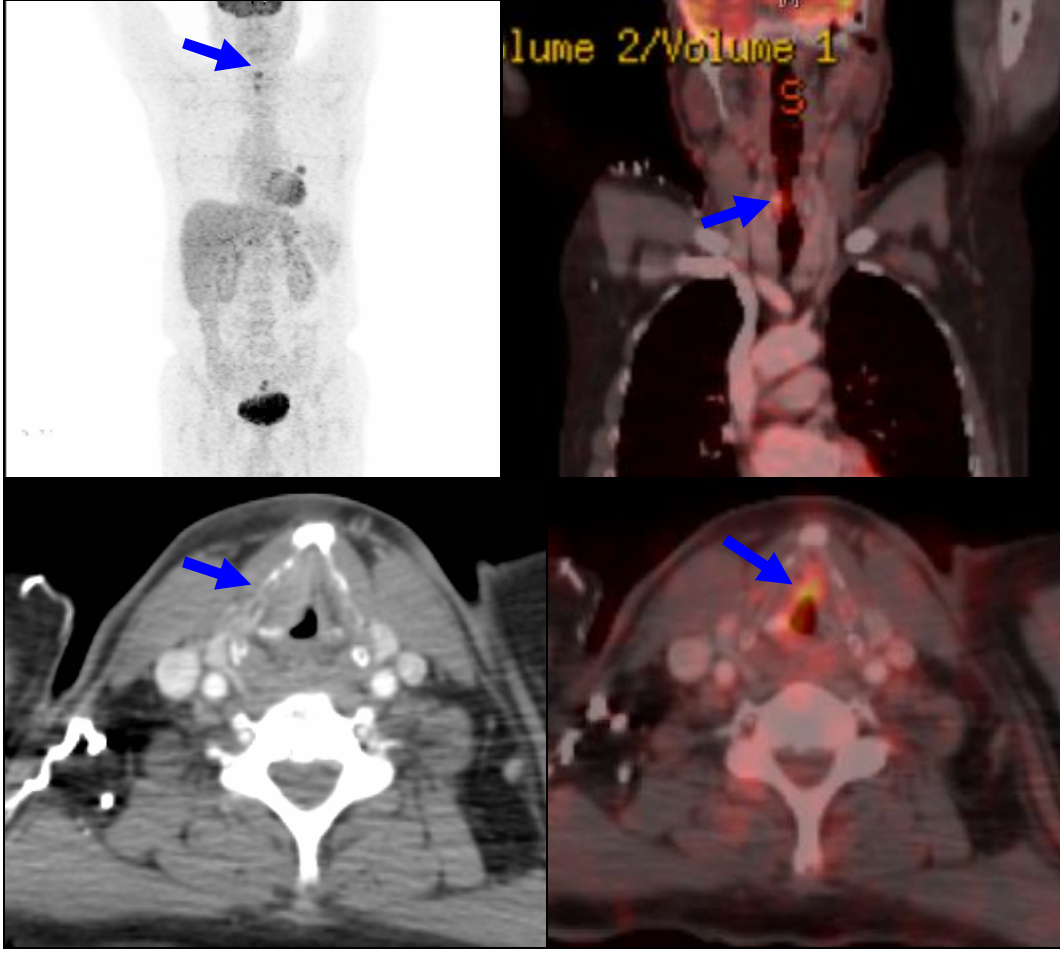
12R istasyonu histopatolojik olarak malign değerlendirildi. BT'de malign olarak değerlendirilen 12R lenf nodunda PET/BT'de FDG tutulumu saptanmadı.

OLGU 16:



7 nolu istasyonda FDG tutulumu saptanmadı. Ancak histopatolojik olarak malignite saptandı.

OLGU 17:



60 yaşında erkek hasta. Sağda vokal kord düzeyinde anteriorda orta hatta uzanım gösteren SUV değeri 6,3 kitle lezyonu saptandı (oklar). Histopatolojik tanısı squamoz hücreli larinks kanseridir.

TARTIŞMA:

Akciğer kanserinde uygun tedavi için doğru evreleme şarttır. Evrelemenin primer hedefi cerrahiden fayda görecek olan hastaların seçimidir. Akciğer radyografisi ve BT, rezektabilitenin belirlenmesi ve intratorasik yayılımın değerlendirilmesi için kullanılan standart incelemelerdir. BT hala en değerli morfolojik görüntüleme yöntemidir. Metastaz açısından lenf nodları BT ile boyut ve şekillerine göre değerlendirilir. BT’de normal boyutlarda izlenen lenf nodlarında yalancı negatif olarak metastaz olduğu bilinmektedir. Bunun yanında benign nedenlerle büyüyen lenf nodlarında da yalancı pozitif BT bulguları tanımlanabilmektedir. BT ile mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %52 ile %66 ve %69 ile %93 arasında değişmektedir [1,2,3]. Bizim çalışmamızda BT’nin nodal hastalığı tanımadaki duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %93,4 ile literatürde belirtilen değerlerin biraz üzerinde bulundu.

Farklı çalışmalarda, FDG PET nodal hastalığın tanınması yada dışlanmasında BT’den daha üstün bulunmaktadır [4-7]. Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında, metastatik mediastinal lenf nodu tanınmasında BT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %68 ve %61, FDG PET’in ise %87 ve %91 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada metastaz görülen, ancak BT’de tanımlanmayan 17 lenf nodunun 15’inde FDG PET ile doğru mediastinal lenf nodu evrelemesi yapıldığı gösterilmektedir. FDG PET yöntemi, erken nodal metastazın saptanması için daha duyarlı görülmüştür. Bunun nedeni FDG PET’in normal boyutlu lenf nodlarında artmış metabolik aktiviteyi tanımlama yeteneğidir [8]. Weng ve arkadaşlarının çalışmasında, mediastinal lenf nodlarının saptanmasında, BT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %73 ve %77, FDG PET’in ise %73 ve %94 olarak bulunmuştur [9].

PET, anatomik detayı göstermedeki yetersizliği ve spasiyal rezolusyondaki sınırlılığından dolayı, tümör boyutunu, mediasten, göğüs duvarı ve komşu yapıların infiltrasyonunu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır [10]. PET’de yapılan SUV ölçümü, benign ve malign lezyonların karakterizasyonunda ve evrelenmesinde yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, iyi bilinen birçok faktör SUV değerini etkiler. Bunlar; hastanın kilosu, kan glukoz seviyesi, uptake periodu, parsiyel volumün etkisi, iyileştirme katsayısı, ilgilenilen alanın özelliğidir. Ayrıca, malignensiden ayırtedilemeyen reaktif hiperplazi ya da granülomatöz inflamasyonun neden olabildiği benign nodal büyümelerde de glukoz tutulumu artabilir. O halde benign ve malign nodlar arasında ayırım sadece BT ya da FDG PET ile güçtür.

Özetle, PET sınırlı spasyal rezolüsyon ve yetersiz anatomik detay nedeniyle tümör boyutu ve komşu yapılara infiltrasyonu tanımada yetersizdir. BT ise post-stenotik atelektaziden tümör dokusunu ayırmada sınırlı kalmaktadır. Oysa PET, canlı tümör dokusunu çevre yapılardan ayırması nedeniyle, bu morfolojik görüntüleme yetersizliğinin üstesinden gelebilir. PET, BT’de normal boyutlardaki lenf nodlarında erken metastazın saptanmasında da daha duyarlıdır. Bilgisayar programları yardımıyla morfolojik ve fonksiyonel bilgilerin sonradan işlenmesi ve birleştirilmesi teknikleri kullanılarak geliştirilen PET/BT yöntemi, tek başına PET veya BT’den daha doğru bilgi sağlamaktadır [105,106,107].

PET/BT ilk evrelemede, tedavi sonrası evreleme ve değerlendirmede önemli bir role sahiptir. KHDAK’nın değerlendirilmesinde PET/BT’nin yalnız PET ve yalnız BT’ye olan başlıca avantajları, düşük FDG duyarlılığı olan lezyonları daha yüksek oranda tanınması, küçük lenf nodlarında tümöral infiltratları saptaması ve lokalize etmesidir. PET/BT, KHDAK evrelemede doğruluğu en yüksek olan görüntüleme tekniği olarak bildirilmektedir. Sachelarie ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada [108] tümör(T), lenf nodu(N) ve metastaz(M) evrelemesi için PET/BT’nin doğruluğu sırasıyla %97, %93 ve %96, Lardinois ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı benzer bir çalışmada da [109] sırasıyla %70, %78, %83 olarak belirtilmektedir. Lardinois ve arkadaşlarının çalışmasında [109], KHDAK’li 50 hasta yan yana PET ve BT görsel korelasyonu, yalnız PET, yalnız BT sonuçları ile PET/BT’nin sonuçları karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. PET/BT, hastaların %41’inde önemli ek bulgular göstermiş olup T ve N evrelemede PET’e göre üstün, M evrelemede daha doğru olarak bulunmuştur. T evrelemede PET/BT ve PET’in BT’ye göre tanısal avantajı tümör boyutunu daha doğru ölçebilmesi ve lokal invazyonu daha doğru değerlendirmesidir. Antoch ve arkadaşları [110] ve Halpern ve arkadaşları [111] N evrelemede PET/BT’nin PET’e avantajı olmadığını bildirmektedir. Shim ve arkadaşları yaptıkları [112] çalışmada T evrelemede PET/BT’nin BT’ye önemli bir avantajı olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Ancak küratif cerrahi rezeksiyon uygulanan 106 hastada N evrelemede PET/BT’nin BT’den önemli derecede yüksek doğruluğa sahip olduğunu belirtmişlerdir (PET/BT ile %84, BT ile %69) [113]. De Wever ve arkadaşları 50 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada [114], cerrahi evreleme referans standart kabul edilerek, PET/BT’yi, yalnız PET ve yalnız BT ile karşılaştırdılar. Beklendiği gibi T evrelemede PET/BT, yalnız PET ve BT’den daha üstün bulundu. Aynı zamanda PET/BT mediastinal N evrelemede daha yüksek doğruluğa sahipti. Çalışmada TNM evrelemesi en doğru PET/BT ile yapıldı (PET/BT ile %70, BT ile %46, PET ile %30). Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçlar, bazı çalışmalarda intravenöz kontrast madde verilmesi, bazılarında düşük doz X-ışını kullanılması gibi teknik faktörler ve yorum kriterleri

arasındaki farklılıklar ile açıklanabilir [115]. Çalışmamızda, primer tümör(T) ve lenf nodu(N) evrelemesi, PET/BT ile hastaların sırasıyla %79,6 ve %81,6'sında doğru olarak yapıldı. Bu oranlar Sachelarie ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmaya göre düşük, ancak Lardinois ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucuna göre yüksektir. T evreleme açısından, Shim ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak biz de PET/BT'nin sadece BT'ye belirgin bir üstünlüğünü bulmadık. Ancak bu sonuç, De Wever ve arkadaşları ile Lardinois ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda TNM evrelemede, De Wever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak PET/BT ile BT arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$) ve hem PET/BT hem de BT ile daha fazla oranda hasta doğru evrelendi.

Antoch ve arkadaşlarının çalışmasında [116], histopatolojik olarak primer tümör evrelemesi yapılan 16 hasta değerlendirildi. BT'de 12 (%75) hasta doğru evre, 3 hasta yüksek evre ve bir hasta düşük evre olarak tanımlandı. Bu hastaların 15'i (%94) PET/BT ile doğru evre, bir hasta ise yüksek evre olarak değerlendirildi. PET'de ise 12 hasta doğru, 2 hasta yüksek evre ve 2 hasta düşük evre olarak bulundu. Lardinois ve arkadaşlarının çalışmasında [109], 40 hastanın BT ile 23'ü (%56), PET ile 16'sı (%40) ve PET/BT ile 35'i (%87,5) doğru olarak evrelendi. Shim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [112] 106 hastayı PET/BT ve BT ile ayrı ayrı değerlendirdi ve histopatolojik evreleme referans kabul edildi. BT ile 84 hasta (%79) ve PET/BT ile 91 hasta (%86) doğru evrede tanımlandı. PET/BT ile BT arasındaki ortaya çıkan farklı sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.25$). Histopatolojik olarak 44 hasta T1, 52 hasta T2, 6 hasta T3 ve 4 hasta T4 olmasına rağmen, PET/BT T1 olan 8 hastayı, T2 olan 3 hastayı, T3 olan 2 hastayı, T4 olan 2 hastayı yanlış evreledi. BT ise T1 olan 11 hastayı, T2 olan 5 hastayı, T3 olan 6 hastayı, T4 olan 2 hastayı yanlış evreledi. Bizim çalışmamızda histopatolojik evrelemesi yapılmış 49 hastanın BT ile 40'ı (%81,6) ve PET/BT ile 39'u (%79,6) doğru evrelendi. BT ile PET/BT sonuçları arasında primer tümör evreleme açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Histopatolojik olarak 49 hastanın 11'i T1, 21'i T2, 8'i T3 ve 9'u T4 idi. BT ve PET/BT ile T1 olan hastaların tamamı doğru evrelendi. BT ile T2 olan 3, T3 olan 3, T4 olan 3 hasta yanlış evrelendi. PET/BT'de ise T2 olan 4, T3 olan 3 ve T4 olan 3 hasta yanlış evrede değerlendirildi. BT ile 3 hasta yanlış olarak yüksek ve 6 hasta yanlış olarak düşük evrelendi. PET/BT'de ise 3 hasta yanlış olarak yüksek ve 7 hasta yanlış olarak düşük evrelendi. Primer tümör evrelemede BT ile histopatolojik evreleme sonuçları arasında ve PET/BT ile histopatolojik evreleme sonuçları arasında iyi uyum izlendi (BT için $K=0,737$, PET/BT için $K=0,710$). Bizim çalışmamız, Antoch ve arkadaşlarının çalışmasıyla [116] karşılaştırıldığında primer tümörün BT ile doğru evrelenme

oranı biraz yüksek, PET/BT’de ise düşüktü. Lardinois ve arkadaşlarının yaptığı çalışma [109] sonuçlarına göre BT ile doğru evreleme oranı oldukça yüksek, PET/BT ile doğru evreleme oranı biraz düşüktü. Shim ve arkadaşlarının çalışmasıyla [112] karşılaştırıldığında sonuçlarımız benzer bulundu. Çalışmamızda, beş hastada kitleye bağlı atelektazi izlendi. İki hastada sol alt lobda total atelektazi, diğerlerinde sol üst lob apikoposterior segmentte, sol üst lob anterior segmentte ve sağ üst lob anterior segmentte kitle periferinde atelektazi vardı. Bu hastaların BT’lerinde kitlenin boyutu çok net değerlendirilemedi. Buna karşın BT ile PET/BT’leri arasında T evrelemede farklılık saptanmadı. Dört hasta her iki inceleme yöntemi ile evre T2 olarak değerlendirildi. Bir hasta kitlenin karınaya 2 cm’den daha yakın olması nedeniyle evre T3 kabul edildi. Her iki inceleme yöntemi ile evre T2 olarak yorumlanan bir hasta, histopatolojik evrelemede mediastinal invazyon nedeniyle T4 idi. Diğer hastalarda ise her iki görüntüleme yöntemi sonuçları ile histopatolojik evreleme sonuçları aynı bulundu. Ancak yine de PET/BT’nin atelektaziye neden olan kitlenin boyutu ve çevre yapılar ile ilişkisini daha açık bir şekilde gösterdiği dikkati çekti.

Shim ve arkadaşlarının çalışmasında [112] malign lenf nodlarını tanımda BT’nin duyarlılık, özgüllük, doğruluğu sırasıyla %70, %69, %69 ve PET/BT’nin %85, %84, %84 olarak bulundu. Antoch ve arkadaşları çalışmalarında [116] BT’nin duyarlılık, özgüllük, doğruluğu, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %70, %59, %63, %50 ve %77, PET/BT’nin sırasıyla %89, %94, %93, %89 ve %94 olarak bildirdiler. Wenfeng Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [117] BT’nin nodal hastalığı tanımda duyarlılığı %69, özgüllüğü %71, doğruluğu %70, pozitif öngörü değeri %43, negatif öngörü değeri %88 bulundu. PET/BT’nin nodal hastalığı tanımda duyarlılığı %86, özgüllüğü %85, doğruluğu %85, pozitif öngörü değeri %64, negatif öngörü değeri %95 bulundu. Tournoy ve arkadaşları [118] malign lenf nodu invazyonunun tanınmasında PET/BT ile BT’nin duyarlılığını eşit (%84), PET/BT’nin özgüllüğünü %85, BT’nin özgüllüğünü %61 ve PET/BT’nin doğruluğunu %85 ve BT’nin doğruluğunu %69 olarak buldu. Bizim çalışmamızda BT’nin nodal hastalığı tanımda duyarlılığı %72, özgüllüğü %93,4, doğruluğu %91,2, pozitif öngörü değeri %56,3 ve negatif öngörü değeri %96,6 olarak bulundu. PET/BT’nin nodal hastalığı tanımda duyarlılığı %64, özgüllüğü %97,2, doğruluğu %93,7, pozitif öngörü değeri %72,7 ve negatif öngörü değeri %95,8 olarak saptandı. Shim ve arkadaşlarının çalışmasıyla [112] karşılaştırıldığında, çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmasında BT’nin duyarlılığı benzer, özgüllüğü ve doğruluğu belirgin yüksek iken, PET/BT’nin duyarlılığı belirgin düşük, özgüllüğü ve doğruluğu yüksekti. Antoch ve arkadaşlarının çalışmasıyla [116] karşılaştırıldığında, çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmasında BT’nin duyarlılığı

benzer, özgülülüğü belirgin yüksek, pozitif öngörü değeri biraz yüksek, negatif öngörü değeri yüksek, doğruluğu belirgin yüksekti. PET/BT'nin ise duyarlılığı belirgin düşük, özgülülüğü benzer, pozitif öngörü değeri düşük, negatif öngörü değeri ve doğruluğu benzerdi. Wenfeng Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla [117] karşılaştırıldığında, çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmasında PET/BT'nin duyarlılığı belirgin düşük, özgülülüğü belirgin yüksek, pozitif öngörü değeri yüksek, negatif öngörü değeri benzer ve doğruluğu yüksekti. BT'nin duyarlılığı benzer, özgülülüğü belirgin yüksek, pozitif öngörü değeri yüksek, negatif öngörü değeri yüksek ve doğruluğu belirgin yüksekti. Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma [118] ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmasında BT'nin duyarlılığı düşük, özgülülüğü ve doğruluğu belirgin yüksektir. PET/BT'nin duyarlılığı belirgin düşük, özgülülüğü ve doğruluğu yüksekti. Tüm bu çalışmaların sonuçları birlikte yorumlandığında; çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanmada PET/BT'nin duyarlılığının düşük olmasının nedeni olarak nodal grupların homojen dağılım göstermemesi ve az sayıda N1 ve N2 varlığı düşünüldü. Yukarıda karşılaştırılan benzer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda BT sonuçlarının PET/BT sonuçlarına yakın olduğu dikkati çekmektedir. Bunun sebebinin BT görüntülerinin iki ayrı radyolog tarafından değerlendirilmesi, tartışmalı olgularda tekrar değerlendirme ile konsensus sağlanması ve PET/BT değerlendirmesini yapan nükleer tıp uzmanının deneyiminin rölatif olarak az olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Shim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [112] PET/BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı saptanmada BT'ye kıyasla duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Histopatolojik olarak metastaz saptanan 33 nodal gruptan BT 23'ünü, PET/BT ise 28'ini doğru olarak değerlendirmiştir. Ancak iki yöntem arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). PET/BT'de duyarlılığın yüksek olması küçük lenf nodlarında (kısa aksı 10 mm ve altı lenf nodları) metastazın saptanabilmesi olarak açıklanmıştır. Bu çalışma, BT'de boyuta dayalı olarak yapılan lenf nodu karakterizasyonunun sınırlılığını göstermiştir. Elde edilen verilere göre 10 mm ve daha küçük olmasına rağmen malign olan lenf nodları %21 ve 10 mm'den büyük olmasına rağmen benign olan lenf nodları %40 oranındaydı. 360 nodal gruptan 112'si BT'de yanlış olarak malign değerlendirildi (%31). Oysa ki bu lenf nodları benign nodal hiperplaziye sekonder olarak boyut artışı göstermişti. PET/BT değerlendirmesinde 360 nodal gruptan 58'i yanlış olarak malign değerlendirildi (%16). Bu lenf nodlarında yalancı pozitifliğin nedeninin, granümatöz hastalık, aktif inflamasyon ya da reaktif hiperplaziye bağlı FDG tutulumu olduğu düşünüldü. Aynı konuda başka çalışmalar, yalancı pozitifliğe yol açabilen nedenleri pnömoni, bronşektazi, aktif tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz, histoplazmositoz ve diğer fungal enfeksiyonlar gibi granümatöz inflamatuvar

süreçler ve primer tümörün mediastinal yapılara yakın komşuluğu olarak göstermişlerdir. Santral kitlelerde, mediastene yakın komşuluk nedeniyle, tümörün komşu lenf nodu metastazından ayırılması güç olabilir. Bunun yanında hava yolu obstruksiyonu bölgesel lenf nodlarında subakut inflamasyona yol açarak yalancı FDG tutulumuna neden olabilir [119,120]. Bir başka çalışma sadece aktif inflamasyonun değil iyileşmiş ya da inaktif olan geçirilmiş tüberküloz, silikozis ve antrakozisin potansiyel olarak hiler ve mediastinal lenf nodlarında yalancı FDG tutulumuna neden olabileceği gösterilmiştir [121]. Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon ile ulaşılabilen 238 nodal istasyondan toplam 378 lenf nodu örnekledi. PET/BT’de histopatolojik olarak malign olan 25 nodal istasyondan 16’sı, BT’de ise 18’i gerçek pozitif olarak değerlendirildi. Aralarında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$). PET/BT’de histopatolojik olarak malign olan 25 nodal istasyondan 9’u, BT’de ise 7’si yalancı negatif olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak malign olmasına rağmen BT’de kısa aks boyutu 10 mm’den küçük olduğu için (malign için 10 mm üzeri kısa aks boyut kriteri olduğundan) 7 nodal istasyon yanlış olarak benign değerlendirildi. PET/BT’de ise histopatolojik olarak malign 9 nodal istasyon yanlış olarak benign değerlendirildi. Bunun olası nedenleri, mikrometastazların saptanmasında PET’in duyarlılığının düşük olması, SUV değerini etkileyen faktörlerin varlığı (hastanın kilosu, kan glukoz seviyesi, uptake period, parsiyel volumün etkisi, iyileştirme katsayısı, ilgilenilen alanın özelliği) ya da primer tümör histolojik tipinin bronkioloalveolar karsinom olması sayılabilir. Çalışmamızda bronkioloalveolar karsinom histolojik tipi mevcut değildi. İki hastada BT’deki lenf nodlarının boyutu 10 mm’den küçüktü. Bir hastada ise 8. ve 9. istasyon lenf nodları BT’de izlenmedi. Histopatolojik olarak benign olan 213 nodal istasyondan PET/BT’de 207’si, BT’de ise 199’u benign olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak benign olan 6’sı PET/BT’de malign değerlendirildi. Bu lenf nodlarında yalancı olarak FDG tutulumuna, granülomatöz hastalıklar, aktif inflamasyon ya da reaktif hiperplazinin neden olabileceği düşünüldü. Ancak histopatolojik olarak granülomatöz hastalık saptanmamasına karşın iki hastada amfizem ve antrakozis ve bir hastada fokal konsolidasyon alanları izlendi. BT’de, benign 213 nodal istasyondan 14’ü malign değerlendirildi. Bu yalancı pozitifliğin nedenini benign nodal hiperplaziye sekonder, lenf nodu büyümesi olarak düşündük.

Wenfeng Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [117] kanıtlanmış yada şüpheli KHDAK olan 122 hastaya cerrahi öncesinde PET/BT ve kontrastlı BT yapıldı. Histopatolojik bulgular ile görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. Operasyonlarda toplam 639 lenf nodu çıkarıldı ve histopatolojik analizlerle değerlendirildi. 73 hastada 153 lenf nodu maligndi. Preoperatif nodal evreleme ile postoperatif histopatolojik nodal evreleme karşılaştırıldığında

lenf nodu metastazı prevalansı %60 olarak bulundu (122 hastanın 73'ü). Türkmen ve arkadaşları [122] ise lenf nodu metastazı varlığını hastaların %53'ünde saptadı. Tournoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [118] malign lenf nodlarının prevalansı %36 idi. Wenfeng Yang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada [117] 48 hastada N1 ve 25 hastada N2 nodal hastalık mevcuttu. Nodal evrelemede PET/BT ile %80 hasta doğru, %13 hasta yüksek, %8 hasta düşük evrelendi. BT'de ise %56 hasta doğru, %26 hasta yüksek ve %18 hasta düşük evrelendi. N0-N1 hastalar PET/BT ile %82 ve BT ile %57 doğru evrelendi. N2 hastalar PET/BT ile %72 ve BT ile %52 doğru evrelendi. N0-N1 hastalar PET/BT ile %16 ve BT ile %33 yüksek evrelendi. N2 hastalar PET/BT ile %25 ve BT ile %48 düşük evrelendi. Çalışmamızda histopatolojik olarak yapılan değerlendirmede mediastinal lenf nodu metastazı prevalansı %37 (49 hastanın 18'i) ile Türkmen ve Wenfeng Yang'ın çalışmalarına göre oldukça düşük, Tournoy'in yaptığı çalışma ile benzerdi. 13 hastada N1 hastalık, 5 hastada N2 hastalık vardı. Nodal evrelemede PET/BT ile %83,6 hasta doğru evre, %2 düşük evre, %14,3 yüksek evre; BT'de ise %81,6 hasta doğru, %12,2 hasta düşük, %6 hasta yüksek evreydi. Çalışmamızda, PET/BT'nin doğru evreleme oranı Wenfeng Yang ve arkadaşlarının sonuçlarına yakın iken, BT'nin doğru evreleme oranı daha iyi bulundu. Bizim çalışmamızda N0,N1 nodal evrelemede PET/BT ile %79,5 hasta doğru evre, %11,3 hasta düşük evre, %7 hasta yüksek evre; BT'de ise %82 hasta doğru evre, %2,3 hasta düşük evre, %16 hasta yüksek evreydi. Bu sonuçlar, Wenfeng Yang ve arkadaşlarının çalışmasındaki [117] PET/BT sonuçlarına yakın iken, BT sonuçlarımız daha iyi bulundu. N0-N1 nodal evrelemede hem PET/BT hem de BT ile yüksek evreleme oranlarımız yarı yarıya düşüktü. Çalışmamızda N2 nodal evrelemede PET/BT ile %80 hasta doğru evre, %20 düşük evre; BT'de ise %100 hasta doğru evrelendi. Wenfeng Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla [117] karşılaştırıldığında PET/BT ve BT doğru evrelemede oldukça iyi, düşük evrelemede PET/BT oranımız biraz düşük, BT ile hatasızdı. Çalışma sonuçlarımız gösteriyor ki, nodal evrelemede hem BT hem de PET/BT'de tedavi planı değişikliğine neden olabilecek yanlış evreleme oranlarımız düşük ve BT'de doğru evreleme oranlarımız çok yüksekti.

Cerfolio ve arkadaşlarının çalışmasında [123] şüpheli pulmoner nodülü ya da biopsi ile kanıtlanmış KHDAK'i olan 153 hastanın tamamına PET/BT ve sadece BT yapıldı. Klinik evrelemede PET/BT ve BT ile 136 (%88,9) hasta N0, PET/BT ile 17 (%11,1) hasta N1 olarak değerlendirildi. Daha sonra tüm hastalara mediastinoskopi (2R,2L,4R,4L,7) ve endoözafagial ultrasonografi ve ince iğne biopsisi (EÖS-İİB)(7,8,9) uygulandı. Eğer N2, N3 hastalık kanıtlanamadıysa torakotomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Klinik evrelemede PET/BT ve sadece BT ile N0 olarak değerlendirilen 136 (%88,9) hastanın

127'sine torakotomi ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı ve 6 hastada N2 lenf nodu saptandı. Mediastinoskopi ile 3 hasta N2 ve 1 hasta N3 olarak değerlendirildi (%2,9). EÖS-İİB ile 5 hasta N2 olarak değerlendirildi (%3,7). PET/BT ile N1 olarak değerlendirilen 17 (%11,1) hastanın 10'una torakotomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı ve N2 lenf nodu saptanmadı. Mediastinoskopi ile 2 hasta N2 ve 1 hasta N3 olarak değerlendirildi (%17,6). EÖS-İİB ile 4 hastada N2 bulundu (%23,5).

KHDAK'lı hastaların 5 yıllık hayatta kalma oranları sadece %15'tir. Bununla birlikte, torakotomi ve pulmoner rezeksiyondan önce N2 hastalığın tanınmasıyla hayatta kalmada iyileşme sağlanabilir. Roth ve arkadaşları [124,125] ve Rosell ve arkadaşları [126,127] ilk çalışmalarından bu yana N2 hastalarda standart tedaviyi neoadjuvan kemoterapi olarak belirlemişlerdir. Pulmoner rezeksiyon evre düştüğünde yani N2 lenf nodu rezölüsyona uğrayınca uygulanır. Haddad ve arkadaşları [128] klinik olarak N0 olan 149 hastaya rutin olarak mediastinoskopi yapmış ve sadece %2,7 oranında N2 hastalık bulmuşlardır. Benzer şekilde Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada [123] %2,9 N2 hastalık bildirmektedir. Bu çalışmalar göstermektedir ki, mediastinoskopi bedel-etkin değildir. Ayrıca posterior mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaz. Bu da EÖS-İİB ile birlikte uygulanmasını yani iki invaziv yöntemin birlikte kullanımını gerektirmektedir. Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [123] PET/BT ve sadece BT ile N0 olan hastalarda mediastinoskopi sonuçları sadece %2,9 pozitif ve EÖS-İİB sonucu sadece %3,7 pozitif bulunmuştur. Bu bulgular neticesinde PET/BT ve sadece BT ile N0 olan hastalarda bu iki testin rutin olarak yapılmasını önermemektedirler. N0 olarak tahmin edilen hastalarda PET'in negatif öngörü değeri yüksektir [129]. Çalışmamızda KHDAK tanısı nedeni ile opere edilen 49 hastayı değerlendirdiğimizde, operasyon öncesi PET/BT ve BT ile N0 olarak değerlendirilen 27 hastanın 26'sı histopatolojik olarak N0, biri N1, N1 olarak evrelenen 7 hastanın tamamı N1, N2 olarak evrelenen 5 hastanın 4'ü N2, biri N1 olarak tanımlandı. Sadece PET/BT ile N0 olarak değerlendirilen 7 hastanın 6'sı N0, biri N1, N1 olarak değerlendirilen 3 hastanın 2'si N0, biri N2 olarak değerlendirildi. Sonuç olarak; PET/BT ile N0 olarak değerlendirilen 34 hastanın hiçbirinde cerrahi rezeksiyonu engelleyecek N2 nodal hastalık izlenmedi. PET/BT ile N1 olarak değerlendirilen 10 hastada cerrahi rezeksiyonu engelleyecek sadece bir N2 nodal hastalık saptandı. Bu bir kez daha PET/BT'nin N0 olarak yorumladığı hastalarda ek doğrulamanın gerekmediğini açıkça göstermektedir. Çalışmamızda PET/BT ile N1 olarak evrelenen 10 hasta ve N2 olarak evrelenen 5 hasta mediastinoskopi yapılmadan opere edildi. Sadece üç hastaya mediastinoskopi yapılmış olup bu hastalarda nodal hastalık saptanmadı. Bu üç hastada lenf nodlarında sinus histiositosis ve antrakozis

izlendi. Bu hastalardan birinde PET/BT'de 1 cm'den küçük 4L lenf nodunda FDG tutulumu mevcuttu. Diğer iki hastada PET/BT'de nodal hastalık izlenmedi. Bir hastada BT'de 4R,7,10R lenf nodları 1 cm'den büyüktü. Diğer hastada ise BT'de 10R lenf nodu 1 cm'den büyük olup N2 nodal hastalık yoktu.

Mediastende metastaz saptanan lenf nodu sayısı hastaların prognozunu etkilemektedir. Tek N2 nodal tutulumu olan hastaların, multipl N2 nodal tutulumu olan hastalara oranla yaşam süresinin üç kat daha uzun olduğu belirtilmektedir [60]. Inoue ve arkadaşları [130] N2 nodal hastalığı olan ve cerrahi tedavi uygulanan 219 hastayı yaşam süreleri açısından değerlendirdi. Tek mediastinal N2 hastalığı olanlarda 3 ve 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla %74,9 ve %53,5 bulundu. Çok sayıda N2 hastalığı olanlarda ise 3 ve 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla %45,3 ve %28,1 olarak belirtildi. Bizim çalışmamızda da PET/BT'de tek N2 nodal tutulumu olan üç hasta ve iki N2 nodal tutulumu olan iki hasta opere edildi.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, cerrahi rezeksiyon, evre1 ve evre2'de temel tedavi şeklidir. Evre3A'da seçilmiş olgulara da cerrahi tedavi yapılırken, evre3B'den başlayarak cerrahi tedavi yerini kemoterapi ve radyoterapi gibi çoklu seçeneklere bırakır. Shim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [112] genel evrelemede BT ile 106 hastadan 70'i (%66) ve PET/BT ile 92'si (%87) doğru olarak evrelendi ($p<0,05$). Antoch ve arkadaşlarının çalışmasında [116] BT ile 27 hastadan 19'u ve PET/BT ile 26'sı doğru olarak evrelendi ($p<0,05$). Çalışmamızda nodal evrelemede, cerrahi tedavi yada neoadjuvan kemoterapi tedavi kararını vermede PET/BT ile BT sonuçları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Nodal evrelemede rezektabiliteyi belirlemede BT ile iyi uyum ($K=0,834$) ve PET/BT ile mükemmel uyum izlendi ($K=0,810$). Genel evrelemede BT ile 49 hastadan 40'ı (%81,6) ve PET/BT ile 49 hastadan 38'i doğru olarak evrelendi (%77,6). Genel evrelemede, cerrahi tedavi yada neoadjuvan kemoterapi tedavi kararını vermede PET/BT ile BT sonuçları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Genel evrelemede rezektabiliteyi belirlemede BT ile patoloji sonuçları arasında iyi uyum ($K=0,700$) ve PET/BT ile patoloji sonuçları arasında iyi uyum izlendi ($K=0,687$). Çalışmamızın aksine, Antoch ve arkadaşları [127] ile Shim ve arkadaşları [123] yaptığı çalışmalarda BT ve PET/BT sonuçları arasında rezektabiliteyi belirlemede istatistiksel fark buldular. Bu farklılık bizim çalışmamızda BT görüntülerinin iki ayrı radyolog tarafından ortak değerlendirilmesi ve nükleer tıp uzmanının PET/BT deneyiminin az olması ile ilgili olabilir.

Birçok klinik çalışmada FDG tutulumu standart tutulum değeri (SUV) ile ifade edilir. Bir lezyonun SUV değeri glukoz kullanımının yarı kantitatif ölçüsüdür. Litaratür bilgisine göre, SUV değeri 2,5'un altında olan lezyonlar %96 duyarlılık ile benignidir. Fakat 10

mm'den küçük, düşük metabolik aktiviteli lezyonlarda karsinoid tümör gibi ya da bronkioloalveolar karsinomlarda SUV değeri yanıltıcı olarak düşük saptanabilir. Bu nedenle pozitif lenf nodunun tanımlanmasında hala kesin fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar yüksek SUV değeri seçerken bazıları da mediasten yoğunluğuna eşdeğer bir ölçü kullanırlar. Bu durumda, seçilen çok yüksek ya da düşük SUV değerine göre duyarlılık ve özgüllük oranları değişik çalışmalarda farklılık göstermektedir [131,132]. Bizim çalışmamızda da primer tümör ve lenf nodu yayılımını değerlendirmede 2,5 ve üzeri SUV değerleri malignite kabul edildi. Tüm hastalarda kitlelerin SUV değerleri ölçüldü ve ortalama SUV değeri $8,9\pm 4,7$ olarak bulundu. Kitle boyutu ile kitlenin SUV değeri arasında ilişki yoktu ($r=0,290$).

Buck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada [133] KHDAK'lı 205 hastayı BT, PET ve PET/BT ile incelediler. Hastalar TNM ve UICC evreleme sistemine göre BT, PET ve PET/BT ile ayrı ayrı değerlendirildi. 87 hastaya cerrahi tedavi ve 118 hastaya palyatif tedavi uygulandı. Hastalar ortalama 455 gün izlendi. PET/BT'nin PET ve BT ile karşılaştırıldığında, T ve N evrelemede tanısal doğruluğu daha yüksekti ($p<0,0001$). PET/BT ile hastaların %12 tedavi planı değişikliği yapıldı. İlerlemiş hastalıkta gereksiz cerrahi tedaviyi azaltmasından dolayı PET/BT bedel-etkin bulundu. Bizim çalışmamızda bedel etkinlik hesaplamaları yapılmadı.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları; retrospektif bir çalışma olması, nodal grupların dağılımının homojen olmaması, N1 ve N2 nodal hastalığın göreceli olarak az sayıda olguda bulunması, sınırlı hasta sayısı, PET/BT çekimlerinin kurum dışında yapılması ve bedel-etkinlik hesaplamalarının yapılmamasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde, nodal evreleme açısından, PET/BT ve sadece BT sonuçları arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ayrıca bu iki yöntemin genel evrelemeye katkısı eşdeğer bulundu. Ancak nodal evrelerin homojen dağılım gösterdiği daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, et al. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of nonsmall cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 741–748.
2. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MRI imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705–713.
3. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Müller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal lymph node metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186:129–132
4. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004; 44: 175–181.
5. 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;213:530–536.
6. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212: 803–809.
7. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371–377.
8. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521–527.
9. Weng E, Tran L, Rege S, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000;23:47–52.
10. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med* 2004; 45: 784–788.
11. 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.
12. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
13. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.

14. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti; 2001: 50-56.
15. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; eds: Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Companies; 1998: 1707-19.
16. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
17. Davila DG, Williams DE, et al: The etiology of lung cancer, Mayo Clin Pro1993;68: 170.
18. Özlü T, Bülbül Y. Sigara ve akciğer kanseri. Tuberküloz ve Toraks Dergisi 2005;53(2):200-209.
19. Loeb LA, et al: Smoking and lung cancer:an overview, Cancer Res1984;44: 5940.
20. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development: Respiratory health effect of passive smoking: lung cancer and other disorders, Washington, DC, 1992, US Environmental Protection Agency.
21. Doll R, Peto R, et al. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66 (6):1191-1308.
22. Cohen AJ, et al. Air pollution and lung cancer: what more do we need to know? Thorax 2003;58(12):1010-1012.
23. Pope CA III, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 2002; 287(9): 1132-1141.
24. Pyne S, et al. Air pollution. Small particles add up to big disease risk. Science 2002; 295(5562): 1994.
25. Yaman M. Akciğer Kanseri. In: Erk M, ed. Göğüs Hastalıkları 11. Cilt, İstanbul: 2001, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:237, 753 805.
26. Beckett WS, et al. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993;14(1):1
27. Craighead JE, Mossman BT, et al. The pathogenesis of asbestos-associated disease. N EngJMed 1982;306(24): 1446-1455.
28. Yesner R, et al. Pathogenesis and pathology. Clin Chest Med 1993;14(1):17-30.
29. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.
30. Sellers TA, et al. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. J Natl Cancer Inst 1990;82(15): 1272-1279.

31. Samet JM, Humble CG, et al. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(3):466-470.
32. Hect SS, et al. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(14):1194-1210.
33. Kazazian HH Jr, et al. A geneticist's view of lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1976;113(3):261-266.
34. Economou P, Lechner JF, et al. Familial and genetic factors in the pathogenesis of lung cancer. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York: Marcel Dekker Inc, 1994:353-396.
35. Alberg AJ, Samet JM, et al. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(1 suppl):21S49S.
36. Lynch TJ, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med* 2004;350(21):2129-2139.
37. Rom WN, et al. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161(4Pt 1):1355-1367.
38. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77(2):123-136.
39. Yesner R, Carter D, et al. Pathology of carcinoma of the lung. Changing patterns. *Clin Chest Med* 1982;3(2):257-289.
40. Travis WD, Under J, et al. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996.
41. Yaman M. Akciger Kanseri. In: Erk M, ed. *Göğüs Hastalıkları 11*. Cilt, İstanbul: 2001, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:237, 753 805.
42. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130: 561-5.
43. Melamed MRG, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
44. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in screened population: The John Hopkins Study. *Chest* 1986;89:324S.
45. Kubik A, Parkin DM, Khlat M et al. Lack of benefit from semiannual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.

46. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact on extended followup. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308
47. Strauss GM. The Mayo Lung Cohort: A regression analysis focusing on lung cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1973-83.
48. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. *Radiology* 2000; 217: 42
49. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105
50. Sone S, Li F, Yang Z-G et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *BrJCancer* 2001; 84: 25-32.
51. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. International early lung cancer project: Initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-9.
52. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
53. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-23.
54. CF Mountain and CM Dresler, *Chest* 1997; 111; 1718-1723
55. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. *Thoracic oncology*, Philadelphia: WB Saunders 1995: 84-103.
56. Detterbeck FC, Socinski MA. 2B or not 2B: The current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 229-34.
57. Vansteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G et al. Present status of induction treatment for N2 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 1-12.
58. Martini N, Kris MG, Ginsberg RJ. The role of multimodality therapy in locoregional non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6: 769-91.
59. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 147-56.
60. Luzzi L, Paladini P, Ghiribelli C et al. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically- treated non-small cell lung cancer(NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 30: 99-105.
61. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 137-46.

62. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E et al. The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 511-19.
63. Pugatch RD. Radiologic evaluation in chest malignancies. *Chest* 1995;107:294-97
64. Lewis JW, Pearlberg JL, Beute GH et al. Can computed tomography of the chest stage lung cancer? - Yes and no. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 591-96.
65. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 137-46.
66. Zhi XY, Liu BD, Xu QS. Clinical value of computed tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron remission tomography in diagnosis of mediastinal metastasis of non small cell lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85: 2026-29.
67. Scott WJ, Dewan NA, et al. Use of positron emission tomography to diagnose and stage lung cancer. *Clin Pulm Med* 1999;6:198-204.
68. Vansteenkiste JF, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan:u prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2142-2149.
69. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1989; 19: 1154-61.
70. Shreve PD, Steventon RS, et al. Oncologic diagnosis with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging; dual head coincidence gamma camera versus PET scanner. *Radiology* 1998;207:431-437.
71. Stevens H, Bakker PF, et al. Use of a dual-head coincidence camera and (18) F-FDG for detection and nodal staging of non-small cell lung cancer: Accuracy as determined by 2 independent observers. *J Nuc Med* 2003;44:336-340.
72. Schrcvcns L, Lorent N, et al. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2004;9:633- 43.
73. D'amico TA, Wong TZ, et al. Impact of computed tomography-positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg* 2002;74:160-163.
74. Buryth, Paulus P, et al. Staging of the mediastinum:value of positron emission tomography imaging in non-small lung cancer. *Eur Respir J.* 1996;9:2560-2564.

75. Rosemary F. K, Thao Tran BS, et al. Accuracy and cost- effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2004;125:1413-1423.
76. Marom M, Mc Adams H.P, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
77. Rodriguez F, Martin de Nicolas J, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8348-8356.
78. Skoloff L, Reivich M, et al. The [14C]- deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28:897-916.
79. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med*; 40: 591-603,1999.
80. Ilknur AK, et al. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*; 126: 560-574, 2000.
81. Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, et al. Radiopharmaceuticals XXVII.18F-labeled 2-deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*; 18: 990-996, 1977.
82. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F)2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*; 19: 1154-1161, 1978.
83. Hagge RJ, et al. Positron emission tomography. Brain tumors and lung cancer. *Radiol Clin N Am*; 39: 871-881, 2001.
84. Rohren EM, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology*; 226: 181-187,2003.
85. Goerres GW, et al. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR*; 179: 1337-1343, 2002.
86. Dilsizian V, et al. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technical issues. *J Nucl Cardiol*; 8: 75-88, 2001.

87. Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-(18F) Fluoro-L-Dopa with 18F-FDG and 15O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med*; 42: 248-256, 2001.
88. Sugawara Y, et al. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med*; 40: 1456-62, 1999.
89. Abdel-Dayem HM, et al. Fluorine-18 deoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor stimulation *Clin Nucl Med*;24: 319-322,1999.
90. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept18-20,2002.
91. Jerusalem BG, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F Fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood*; 94 (2): 429-433, 1999.
92. Moog F, et al. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*; 40 (9): 1407-13, 1999.
93. Tatlidil R, et al. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology*; 224: 783-787, 2002.
94. Brink I, et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med*; 42: 591-595, 2001
95. Hicks RJ, et al. Pattern of uptake and excretion of 18F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med*; 42: 1238-1242, 2001
96. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 137-46.
97. Zhi XY, Liu BD, Xu QS. Clinical value of computed tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron remission tomography in diagnosis of mediastinal metastasis of non small cell lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005 ; 85: 2026-29.
98. Heelan RT, Demas BE, Carevelli JF et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 170: 637-41.
99. Grover FL. The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest* 1994;106:391-6.
100. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA et al. CT and MR imaging in staging nonsmall cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1991; 178: 705-713.
101. Kramer H, Harry J.M. Groen. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg* 2003 ; 238: 180-88.

102. Passlick B. Initial surgical staging of lung cancer. *Lung cancer* 2003; 42; 21-25.
103. Patelli M, Agli LL, Poletti V et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non- small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 407-11.
104. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al. The noninvasive staging of non – small cell lung cancer, *Chest* 2003; 123: 147-156.
105. Townsend DW. A combined PET-CT scanner: the choices. *J Nucl Med* 2001;42:533–534.
106. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET-CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 24–34.
107. Antoch G, Egelhof T, Korfee S, Frings M, Forsting M, Bockisch A. Recurrent schwannoma: diagnosis with PET-CT. *Neurology* 2002; 59: 1240.
108. Sachelarie, I., Kerr, K., Ghesani, M. et al. 2005. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. *Review. Oncology*, 19: 481–90.
109. Lardinois, D. Weder, W., Hany, T. et al. 2003. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography. *J. Nucl. Med.* 348:2500–7.
110. Antoch G, Stattaus J, Nemat A, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003;229:526–533.
111. 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 software image fusion. *Chest.* 2005;128: 2289-2297.
112. Shim, S.S. Lee, K.S. Kim, B.T. et al. 2005. Non-smal cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 236:1011–19.
113. Shim SS, Lee KS, Kim B-T, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005;236:1011–1019.
114. De Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol.* May 9, 2006 [Epub ahead of print].
115. Czernin et al. Cancer Staging with PET/CT, *The Journal of Nuclear Medicine* January 2007 Vol. 48 No.1
116. Antoch, G. Stattaus, J. Nemat, A.T. et al. 2003. Non-small cell lung cancer: dual-modality ET/CT in preoperative staging. *Radiology*, 229:526–33.

117. Wenfeng Yang et al. 2007. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 61, 35-43.
118. K G Tournoy et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study *Thorax* 2007;62; 696-701
119. Gupta N.C. Tamim W.J. et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120: 521-527.
- 120.198. Bury Th. Paulus P. et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9: 2560-2564
121. Rodriguez F, Martin de Nicolas J, et al. Accuracy of helical computed tomography and (18 F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J clin Oncol* 2005;23: 8348-8356.
122. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, 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.
123. Robert James Cerfolio et al. Routine Mediastinoscopy and EsophagealUltrasound Fine-Needle Aspiration in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Who Are Clinically N2 Negative: A Prospective Study. *Chest* 2006;130;1791-1795
124. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680
125. Roth JA, Atkinson EN, Fosella F, et al. Long-term follow up of patients enrolled in a randomized clinical trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1–6
126. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153–158
127. Rosell R, Font A, Pifarre A, et al. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC. *Chest* 1996; 109:102S–106S
128. Haddad FJ, Meyers BF, Zoole JB, et al. Should mediastinoscopy be routine for patients with clinical stage I lung cancer screened by CT and PET scans? A decision analysis.

Presented at the American Association of Thoracic Surgeons 2005, April 29 to May 3, 2006, Philadelphia, PA. J Cardiothorac Surg 2006 (in press)

129. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VCG, et al. FDGPET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? Lung Cancer 2004; 44: 175–181

130. Masayoshi Inoue et al. Results of surgical intervention for p-stage 3A (N2) NSCLC. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2004; 127:1100–1106

131. Lowe, VJ; Hoffman, JM; DeLong, DM; Patz, EF, Jr; Coleman, ER. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med. 1994; 35: 1771–1776.

132. Majid Khalaf et al. Relation between nodule size and ¹⁸F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. J Hematol Oncol. 2008; 1: 13.

133. Andreas Buck et al. Diagnostic effectiveness, cost-effectiveness and prognostic utility of PET/CT in non-small cell lung cancer (NSCLC). J Nucl Med. 2008; 49 (Supplement 1):40P