

T.C.

KONYA ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

PROF. DR. ERHAN VAROĞLU

**SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN PET-BT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARŞ. GÖR. DR. FARİSE YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜNGÖR TAŞTEKİN

2012-KONYA

T.C.

KONYA ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

PROF. DR. ERHAN VAROĞLU

SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN PET-BT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

ARŞ. GÖR. DR. FARİSE YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜNGÖR TAŞTEKİN

2012-KONYA

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO, RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞERLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Akciğer Anatomisi ve Segmental Dağılımı	3
2.1.2. Akciğer Embryoloji ve Histolojisi	3
2.2. AKCİĞER KANSERLERİ	4
2.3. SOLİTER PULMONER NODÜLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	10
2.3.1. Soliter Pulmoner Nodül Tanımı	10
2.3.2. Soliter Pulmoner Nodülün Radyolojik Özellikleri	11
2.3.2.1. Boyut	11
2.3.2.2. Lokalizasyon	11
2.3.2.3. Kenar Özelliği	11
2.3.2.4. İç Yapı Özelliği	11
2.3.2.4.1. Kalsifikasyon	11
2.3.2.4.2. Kavitasyon	12
2.3.2.4.3. Kontrast Tutulumu	12
2.3.2.4.4. Diğer Özellikleri	12
2.3.3. Nodül Büyüme Hızı	13
2.3.4. Malignite Olasılığı	13
2.3.5. Benign Ve Malign Soliter Pulmoner Nodüller	14
2.4. SOLİTER PULMONER NODÜL TANI YÖNTEMLERİ	15
2.4.1. Klinik Tanı Yöntemleri	15
2.4.1.1. Balgam Sitolojisi	15
2.4.1.2. Bronkoskopi	15
2.4.1.3. Cerrahi Yöntemler	15
2.4.2. Radyolojik Yöntemler	15
2.4.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	15
2.4.2.2. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (TTİAB)	16
2.4.2.3. Manyetik Rezonans (MR)	16
2.4.2.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	16
2.5. SOLİTER PULMONER NODÜLLERDE TANISAL YAKLAŞIM ALGORİTMASI	26
2.6. SOLİTER PULMONER NODÜL DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET-BT'NİN YERİ	27
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. HASTA GRUBU	29
3.2. PET-BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ	29
3.3. GÖRÜNTÜ DEĞERLENDİRİLMESİ	30
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	31
3.5. VERİ TABANI VE İSTATİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. ÖZET	48
7. ABSTRACT	50
8. KAYNAKLAR	52
9. TEŞEKKÜR	60

KISALTMALAR

Ark.	Arkadaşları
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DT	Doubling Time
EBUS	Endobronşiyal Ultrasonografi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FDG	Florodeoksiglukoz
F-18	Flor 18
GLUT	Glukoz Taşıyıcı
HU	Hounsfield Ünitesi
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
LR	Likelihood Ratio (Olabilirlik Oranı)
MBq	MegaBequerel
mCi	miliCüri
MR	Manyetik Rezonans
Ort.	Ortalama
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pCa	Malignite Beklentisi
SD	Standart Deviasyon
SPN	Soliter Pulmoner Nodül
SUV	Standardize Edilmiş Uptake Değeri
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TİAB	Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLO, RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

- Tablo-1. Akciğerlerin lobları ve segmentleri
- Tablo-2. TNM sınıflaması
- Tablo-3. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelemesi
- Tablo-4. Soliter pulmoner nodül etiyojisi
- Tablo-5. Pozitron yayıcı radyonüklidler
- Tablo-6. Kristal materyallerinin özellikleri
- Tablo-7. SPN için tanı algoritması
- Tablo-8. 167 erkek ve 74 kadından oluşan SPN'lilerin ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-9. Nodül çapı < 1cm ve \geq 1cm olan grupların ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-10. Santral ve periferik pulmoner nodül gruplarının ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-11. Düzgün kenarlı ve düzensiz kenarlı SPN'lerin ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-12. Nodül kalsifikasyonu olan ve olmayan grupların ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-13. SUVmax \geq 2.5 olan ve SUVmax < 2.5 olan SPN'lerin ort. HU ve SD değerleri
- Tablo-14. Benign, malign ve metastatik SPN gruplarının ort. SUVmax ve SD değerleri
- Tablo-15. Tüm SPN'lerin görsel değerlendirme, kantitatif SUVmax ve HU değerleri
- Tablo-16. Histopatolojik incelemesi yapılan SPN'lerin SUVmax değerleri

RESİMLER

- Resim-1. Siemens Biograph-6 model HI-RES PET-BT cihazı
- Resim-2. 73 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobta düzensiz kenarlı periferik nodül
- Resim-3. 70 yaşında kadın hasta, sol akciğer üst lobta düzensiz kenarlı santral nodül
- Resim-4. 73 yaşında kadın hasta, sağ akciğer üst lobta düzensiz kenarlı santral nodül
- Resim-5. 57 yaşında kadın hasta, sol akciğer üst lobta düzensiz kenarlı periferik nodül
- Resim-6. 71 yaşında erkek hasta, sol akciğer üst lobta düzgün kenarlı periferik nodül
- Resim-7. 80 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobta düzgün kenarlı santral nodül

ŞEKİLLER

- Şekil-1. Anhilasyon ($\beta(+)$: pozitron)
- Şekil-2. Glukoz ve F18-FDG moleküllerinin yapısı
- Şekil-3. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eski adı 'coin lezyon' olan soliter pulmoner nodül (SPN) çevresi normal akciğer dokusuyla net ayrılabilen 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak dansite artışı gösteren, beraberinde lenfadenopati veya atelektazi eşlik etmeyen lezyondur (1). SPN görülme sıklığı PA akciğer grafilerinde % 0.09-0.2 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Son dekatlarda spiral BT'lerin devreye girmesiyle klinikte daha sık görülmektedir. Akciğer kanserlerinin % 40-60 oranında bir bulgusu olabileceğinden son derece önem taşımaktadır (3). Erken evrede saptanan ve cerrahi rezeke edilen akciğer kanser hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranları yüksektir. SPN'li hastalar risk faktörleri ve radyolojik görünümüleriyle değerlendirildiğinde düşük, belirsiz (indetermine) ve yüksek riskli gruba ayrılır (4). Düzgün kenar, kalsifikasyon ve iki yıllık takipte stabil kalma gibi selim radyografik özelliklerin kanseri ekarte etmede her zaman doğru sonuç vermediği, benign ve malign nodüllerin radyolojik özellikler açısından çoğu zaman benzer özellikler taşıyabileceği gösterilmiştir (5). Belirsiz gruptaki SPN'lerde gerek transbronşial gerekse transtorasik biopsilerle her zaman kesin sonuç elde edilememekte ve böylece hastaların yarısından fazlası gereksiz yere torakotomi gibi ağır bir ameliyata maruz kalabilmektedirler (6). Dinamik kontrastlı BT ile nodül perfüzyonunun araştırılması ve kontrast sonrası Hounsfield ünitesinde (HU) 15 birimlik bir artış olması ile malign nodüllerin ayırımında yüksek duyarlılık, ancak düşük özgüllük ve klinik yaklaşım açısından yetersiz doğruluk değerleri elde edilmiştir (7). Radyolojik görüntülemenin benign/malign SPN ayırımındaki değerlendirme zorlukları SPN'li hastalarda radyolojik görüntülemeler yanında PET-BT gibi fonksiyonel görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

Malign nodüllerde glukoz metabolizmasının artışına paralel olarak F18-FDG tutulumu artmaktadır. Buna karşın FDG tutmayan nodüllerde malignite olasılığı son derece düşüktür. Birçok araştırmada FDG-PET ile SPN'lerde malign/benign ayırımı açısından yüksek doğrulukta neticeler alınmıştır. Ancak bütün bu araştırmalar aynı zamanda FDG-PET'in başta granulomatöz hastalıklar olmak üzere, aktif makrofaj içeren bütün infeksiyon ve inflamasyonlarda yalancı pozitif sonuçlara (%10-25) yol açtığını ortaya koymuştur. Ayrıca karsinoid, bronkoalveoler ve müsinöz tümörler de normal veya ılımlı artmış FDG tutulumları nedeniyle yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Çapı 1 cm'nin altındaki nodüllerde PET-BT görüntülemesinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu bildirilmiştir.

Biz bu çalışmada, PET-BT görüntüleme ile SPN'li hastalarda görsel olarak nodül boyutu, kenar yapısı, lokalizasyonu, kalsifiye olup olmadığının tespiti, kantitatif analizlerle

nodül SUVmax ile HU değerlerinin ölçülmesi, histopatolojik incelemede benign, malign ve metastatik lezyon olarak tanı alan nodüllerdeki SUVmax ve HU değerlerini karşılaştırarak PET-BT görüntülemenin malign/benign SPN ayırıcı tanısındaki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1.1. Akciğer Anatomisi ve Segmental Dağılımı

Akciğerler göğüs kafesinin içerisinde yerleşmiş ve plevra ile çevrili solunum organlarıdır. Akciğerlerin çevresindeki plevra iki kısımdan oluşur. Organa yakın olan içteki tabaka plevra viseralis veya plevra pulmonalis olarak isimlendirilir ve akciğer dış yüzü ile beraber, loblar arasındaki yarıklardan da sokularak akciğerleri sıkıca sarar. Bu tabaka dıştan plevra parietalis adı verilen başka bir tabaka ile örtülmüştür. Plevra parietalis, toraks duvarının iç yüzünün, mediastinum çevresinin ve diafragma torakoabdominalenin üst yüzünün büyük bir bölümünü örter. Viseral ve parietal plevra yaprakları radix pulmonis çevresinde ve ligamentum pulmonalede birbirleriyle devam eder.

Trakea, mukoza ile kaplı, kıkırdak ve fibromuskuler membrandan yapılmış tüp şeklinde bir yapıdır. 10-11 cm uzunluğunda olan trakea larinksin devamında 6. servikal vertebra seviyesinden 5. torakal vertebranın üst sınırına kadar uzanır ve buradan itibaren sağ ve sol olmak üzere iki ana bronşa uzanır. Trakea mobildir ve derin inspirasyonda 6. torakal vertebraya kadar yer değiştirebilir.

Akciğerler dışarıdan bakıldığında çok belirgin olmayan hatlarla birbirinden ayrılan segmentlerden oluşurlar. Ayrıca akciğerleri loblara ayıran sağda oblik ve horizontal; solda yalnız oblik fissürler yer alır (8). Her iki akciğerin lob ve segmental dağılımları Tablo-1'de belirtilmiştir. Her segment bronş ve damar yatağıyla ayrı bir ünite olup tabanı periferde, tepesi hilusa doğru bakan koni biçimindedir. Bir terminal bronşiolün distalindeki akciğer ünitesi asinüs olarak adlandırılmaktadır. Asinüs terimi respiratuar bronşial, alveoler kanalları ve alveollerini kapsamakta ve her respiratuar bronşiole 5-6 alveol kanalı, her alveol kanalına 3-6 adet alveol kesesi açılmaktadır.

2.1.2. Akciğer Embryoloji ve Histolojisi

Solunum sisteminin ilk taslağı 22-24 günlük embriyoda, ilkel barsağın (intestinal trakt) ventral kısmında belirmektedir. Embriyonun 25-27. günlerinde ise ilkel larenks-trakea çıkıntısıyla gelişerek uzunlamasına büyür ve laringotrakeal oluk adını alır. Solunum sisteminin içini döşeyen epitel ile birlikte endoderm mukoza glandlarını yapmakta, laringotrakeal oluk çevresinde bulunan mezoderm kaynaklı mezenkim ise solunum sisteminin damarlar ve bağ dokusunu meydana getirmektedir. Yine bu günlerde ilkel laringotrakeal çıkıntının kuyruk kısmı trakeayı oluşturmak üzere uzar. Bu uzantıdan sırasıyla trakea ve bronşlar oluşur, apikal bölgeden ise larenks oluşmaktadır.

Tablo-1. Akciğerlerin lobları ve segmentleri

SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER
A-Üst Lob:	A- Üst Lob:
1. Apikal segment	1, 2. Apikal apiko-posterior segment
2. Posterior segment	3. Anterior segment
3. Anterior segment	A1-Lingular
B- Orta Lob:	4. Süperior lingular segment
4. Lateral segment	5. İnférieur lingular segment
5. Medial segment	B-Alt Lob:
C- Alt Lob:	6. Süperior bazal segment
6. Süperior bazal segment	7. Anterior bazal segment
7. Medial bazal segment	8. Lateral bazal segment
8. Anterior bazal segment	9. Posterior bazal segment
9. Lateral bazal segment	
10. Posterior bazal segment	

Pulmoner lob gelişimi 33. günde görülebilir, solunum sisteminin intrauterin gelişmesi 36 haftada tamamlanmakta ve ilk 6 haftalık embriyoner dönem, 16 haftaya kadar psödoglandüler ve glandüler dönem, 17. haftadan itibaren kanaliküler dönem, 29. haftadan itibaren sakküler dönem, 36. haftada alveolar dönem olmak üzere beş dönemi kapsamaktadır. Bu arada 32-35. haftalarda alveollerde sürfaktan yapımına başlanmakta ve postnatal dönemdeki alveol kollapsı önlenmektedir. Solunum sisteminin gelişimi doğum olayından sonra da devam etmektedir. Akciğerlerin gelişirken kendilerini çevreleyen coelomu arkaya ve yanlara itmesi sonucu splanik alandan visseral; somatik alandan parietal plevra oluşmaktadır.

2.2. AKCİĞER KANSERLERİ

Günümüzde en çok tanı alan ve kansere bağlı ölümlerde en sık neden olarak karşımıza çıkan, bütün tedavi seçeneklerine karşın 5 yıllık sağkalımın % 10-15'lerde kaldığı akciğer kanseri büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (9). Erkeklerde görülen en yaygın 3 kanser türü sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserler iken kadınlarda sırası ile meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerdir. Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4'ünü, kanserden ölümlerin % 17,6'sını akciğer kanserleri temsil etmekte ve insidans her yıl % 0,5 artış göstermektedir (10).

Son yıllarda akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımında önemli değişiklikler olmuştur. En sık görülen tip 1980'li yıllarda skuamöz hücreli tip iken,

günümüzde adenokanserler birinci sırayı almış, skuamöz tip ise tüm akciğer kanserlerinin ancak üçte birini oluşturmuştur.

Tütün içiciliği akciğer kanserlerinin % 80-90'ının nedenidir. ABD'de erkeklerde % 32 kadınlarda % 28 iken, Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda % 24, erkeklerde ise % 63'tür. Tütün dışında akciğer kanserinin diğer nedenleri arasında mesleki-çevresel birçok fiziksel ve kimyasal karsinojenlerle karşılaşma da sayılabilir (8). Beslenme faktörlerinin etkisi üzerinde durulsa da öncelikle belirlenememiştir (11).

Akciğer kanserlerinin günümüzde kullandığımız sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılı histolojik sınıflamasıdır. Bu sınıflamada skuamöz hücreli kanser, adenokanser, küçük hücreli kanser ve büyük hücreli kanser tüm kanserlerin %90-95'ini oluşturmaktadır (8).

2004 yılı WHO sınıflaması ile akciğer kanserleri şu başlıklar altında toplanmaktadır:

1. Skuamöz hücreli kanser
2. Küçük hücreli kanser
3. Adenokanser
4. Büyük hücreli kanser
5. Adenoskuamöz kanser
6. Sarkomatoid kanser
7. Karsinoid tümör
8. Tükürük bezi tipi kanserler
9. Preinvazif lezyonlar

Skuamöz hücreli kanser genellikle santral yerleşimli olup tüm kanserlerin % 30'unu oluşturmaktadır. Düzensiz sınırlı, büyük boyutta olup ortası nekroza bağlı kaviteye sahiptir. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid olmak üzere dört alt tipi vardır. Küçük hücreli akciğer kanseri kulchitsky hücresinden köken alan yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerdendir. Adenokanser; genç yaş, kadın hasta grubu, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipidir. Genellikle periferik yerleşimlidir. Uzun yıllar santral skarın adenokanserinin öncü lezyonu olduğu düşünülmüş ancak sonraları skarın sonuç olarak geliştiği saptanmıştır (12). Mikst, asiner, papiller ve bronşyoalveolar kanser olmak üzere dört tipe ayrılır. Büyük hücreli akciğer kanseri; büyük nükleuslu, iyi sınırlı, diğer akciğer kanserlerinin özelliklerinden hiç birini göstermeyen indifferansiyel epitelyal malign tümördür. Periferik mass lezyonu yapar ve nekrozlaşma eğilimindedir. Nöroendokrin özellikler saptanması kötü prognoz işareti olarak kabul edilmesine neden olmaktadır (13).

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile

kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (14). Hastaların % 35-75'inde öksürük, % 25-50'inde hemoptizi, % 25'inde göğüs ağrısı ve % 25'inde dispne görülür. Vena Cava Superior sendromu, vena kava süperiorun ekstrensek basısı veya tromboz ile obstrüksiyon sonucu meydana gelir. Obstrüksiyonun % 65-80'ninden bronkojenik karsinomlar sorumludur. Başta dolgunluk hissi ve nefes darlığı en sık karşılaşılan semptomdur (15).

Pancoast sendromu (süperior sulcus tümörleri), subklavian arterin oluşturduğu süperior sulcusta ve akciğer üst lob apeksinde oturan tümörlerde gözlenir. Omuzdan ön kola, skapulaya ve parmaklara yayılan duysal ve nöropatik ağrı ile fonksiyon kaybı görülür. Fizik muayenede fasiyal ödem, Horner Sendromu (toraks içinde ipsilateral sempatik sinir tutulumuna bağlı unilateral enoftalmi, pitosiz, miyozis ve anhidrozis) ve tümörün olduğu taraftaki el parmaklarında atrofi saptanabilir. Skuamöz hücreli ve adenokarsinom gibi küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde daha sık gözlenir (16).

İntratorasik metastazlar en çok mediastinal lenf nodları, plevra, nervus frenikus, nervus rekurrens ve akciğer metastazı olarak gerçekleşebilir.

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır. En sık olarak sürrenal bezler, beyin, karaciğer, akciğer ve kemiğe metastaz yaparlar. Beyin metastazı en sık küçük hücreli akciğer kanserinde ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ise en fazla adenokanser subgrubunda görülür. Karaciğer ve kemik metastazları, en sık küçük hücreli akciğer kanserinde % 60 sıklıkla izlenir.

Paraneoplastik sendromlar kanserli olgularda tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif çeşitli hormon ve protein üretimleri nedeniyle uzak yerlerde etkin olarak meydana getirdiği semptom ve bulgulardır. En sık küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür.

Akciğer kanserinde radyolojik bulgular tümörün boyut ve anatomik lokalizasyonu ile ilgilidir. Kanserler 2/3 oranında sağ akciğerde daha sık görülmekle beraber özellikle üst loblar ve anterior segmentte lokalize olmuştur. Akciğer kanserlerinin % 40'ı lob ve segment bronşlarından kaynaklanan santral tümörler iken, % 30 oranında periferik lokalizasyon gösterirler. Epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanseri daha çok santral, adenokarsinom ise periferik lokalizasyon özelliğindedir.

Santral tümörlerin en belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir.

Ayrıca lokal aşırı havalanma bulgusu, bronş duvarı kalınlaşması ve tek taraflı diafram paralizisi de görülebilmektedir.

Periferik tümörler ise soliter pulmoner nodül, mass lezyonu, apikal opasite, plevra ve göğüs duvarı tutulumu şeklinde görülür. Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şekildeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir. Soliter pulmoner nodüller (SPN)'in ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Çapı 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde spiral BT konvansiyonel BT'ye göre üstündür. Pulmoner nodüllerin BT ile incelenmesinde nodülün lokalizasyonu (parankimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır (17). Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodül dansitesinin 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen SPN'ler ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda tekrar taranarak nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise öncelikle benign, 15 HU üzerinde artış ise malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmalarında sensitivite % 100, spesifisite % 50-77 arasında bulunmuştur (18).

MR görüntüleme akciğer kanserinin belli dokulara (perikart, diyafram ve göğüs duvarı) invazyonunu standart BT'den daha iyi gösterebilir. Özellikle apikal tümörlerde göğüs duvarı ilişkisini tespit etmede MR, BT'den üstün iken, (MR'ın duyarlılığı % 94, BT'nin duyarlılığı % 63) patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesinde MR'ın BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. F-18 FDG ile yapılan PET-BT görüntülemesi mediastinal lenf nodları başta olmak üzere, uzak metastaz, tanı ve ayırıcı tanıda sık kullanılan bir yöntemdir. Şüpheli lenf nodlarının değerlendirilmesinde duyarlılığı % 90'ın üzerindedir.

Akciğer kanserinin histopatolojik tanısında kullanılan en az invazif yöntem balgam sitolojisidir. Schreiber ve McCrory birçok çalışmanın sonuçlarını analiz ederek balgam sitolojisinin ortalama duyarlılığını % 66, özgüllüğünü % 99 olarak saptamışlardır (19). Santral tümörlerde ve epidermoid hücre tipinde tanı değeri fazladır. Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde % 82,5 iken, periferik yerleşimlilerde % 48'dir. Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri

uygulanıp tanıya yardımcı örnekler alınabilir. Özellikle santral yerleşimli tümörlerde bronkoskopik yöntemin duyarlılığı % 88'dir. Periferik lezyonlarda bronkoskopinin duyarlılığı % 78'lerdedir. Lezyonun boyutu başta olmak üzere, alınan biyopsi sayısı (altıdan fazla olması), beraberinde floroskopi kullanılması ve TBİA ile örnek alınması periferik lezyonlarda bronkoskopinin duyarlılığını artırmaktadır. Son yıllarda endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endobronşyal ultrasonografi (EBUS), electromagnetic navigation gibi daha yeni tetkiklerin bronkoskopi ile kombinasyonu tanısal kazancı artırmaktadır. Ayrıca transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (periferik lezyonlarda duyarlılığı % 90), torasentez ve plevra biyopsisi, supraklavikuler/skalen lenf bezi biyopsisi, metastatik lezyondan iğne aspirasyonu, torakoskopi, video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinoskopi /mediastinotomi ve torakotomi diğer tanısal girişimlerdir.

Akciğer kanserli olgular hastalığın beş yıllık yaşam süresinde anlamlı farklılık oluşturan dört evreye ayrılmıştır. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri için hastaların cerrahi yada radyoterapi ile kür şanslarının değerlendirilmesi amacıyla uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre hastalar T (tümör boyutu), N (bölgesel lenf nodu yayılımı) ve M (uzak metastaz varlığı ya da yokluğu) gibi değişik faktörler gözönünde bulundurularak farklı evrelere ayrılmaktadır (Tablo-2 ve 3).

Tablo-2. TNM sınıflaması

T (Primer Tümör)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
T0	Primer tümöre ait bir bulgu yok
T1	Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok) T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük T1b: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük fakat 3 cm'e eşit veya daha küçük
T2	Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7 cm'den daha büyük değil veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip ise: -Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş -Visseral plevra invazyonu var -Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
T3	Tümör 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip, - Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu - Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede - Akciğerin tamamını kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni - Tümörle aynı lobta satellit nodül
T4	Aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş herhangi büyüklükteki tümör - Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu ve karina - Primer tümör ile aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül
N (Bölgesel Lenf Nodu)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraflı peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz ve intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarının tutulumu
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu
M (Uzak Metastaz)	
M0	Metastaz yok
M1	- Uzak metastaz mevcut M1a: Karşı akciğerde metastatik nodül, malign plevral veya perikardiyal efüzyon, plevrada tümör nodülleri M1b: Uzak organ metastazı

Tablo-3. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelemesi

Gizli karsinom	T0	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

Küçük hücreli akciğer kanserleri için ise iki evreli sistem kullanılmaktadır. Tek hemitoraksta ve bölgesel lenf nodları (mediastinal, karşı taraf hiler ve genellikle aynı taraf supraklaviküler lenf nodları) ile sınırlı lokal evre hastalık ve bu sınırları aşan yaygın hastalık.

Akciğer kanserleri için tedavinin planlanmasında rol oynayan en önemli faktör tümörün histolojik tipidir. Küçük hücreli karsinomlarda tanı anında sıklıkla yayılım izlendiğinden cerrahi tedavi küratif olmamaktadır. Bu nedenle primer tedavi yaklaşımı radyoterapi ile birlikte veya tek başına kemoterapidir. Aksine küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanı anında yayılım beklenmediğinden cerrahi tedavi veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri kemoterapiye küçük hücreli karsinomlar kadar iyi yanıt vermemektedir (20).

2.3. SOLİTER PULMONER NODÜL İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.3.1. Soliter Pulmoner Nodül Tanımı

Soliter pulmoner nodül (SPN), normal akciğer dokusuyla çevrili, beraberinde atelektazi, lenfadenopati veya plörezinin eşlik etmediği, 3 cm'den küçük, radyografide lokal dansite veya opasite artışı şeklinde dikkati çeken; tek, yuvarlak veya oval görünümlü lezyonlar olarak tanımlanırlar (1).

2.3.2. Soliter Pulmoner Nodülün Radyolojik Özellikleri

2.3.2.1. Boyut

Nodül boyutu arttıkça malignite olasılığı artar. Yapılan çalışmalarda 2 cm'den küçük nodüllerin % 90'ının benign nedenlere bağlı olduğu saptanmıştır. Malign nodüllerin % 15'i 1 cm'den, % 42'si ise 2 cm'den daha küçük çaptadır (21)

2.3.2.2. Lokalizasyon

Primer akciğer kanserleri % 70 oranında üst loblarda, çoğunlukla sağ akciğerde yerleşim gösterir (22). Benign nodüller ise üst ve alt loblarda lokalize olabilirken, metastatik nodüller alt loblarda daha sık görülür.

2.3.2.3. Kenar Özelliği

Soliter pulmoner nodüllerde dört farklı kenar özelliği izlenmektedir;

1. Düzgün kenarlı nodüller: Bu tip nodüller sıklıkla benign nedeni olmakla birlikte, malign soliter pulmoner nodüllerin % 21.2'si bu tip kenar özelliğine sahiptir (23).
2. Lobülasyonun izlendiği nodüller: Lobülasyon, nodülün düzensiz büyümesinin bir sonucu olup sıklıkla maligniteyi düşündürmektedir.
3. İrregüler ve az sayıda spiküler uzantı gösteren nodüller: Bu tip kenar yapısına sahip nodüllerin % 83'ü maligndir (23).
4. Çok sayıda spiküler uzantı gösteren nodüller: Kenar düzensizliği ve spiküler çıkıntılar malign hücrelerin interlobüler septa, lenfatikler, küçük havayolları ve kan damarlarına uzanımı sonucu oluşmaktadır. Bu tip nodüllerin yaklaşık % 90'ı maligndir. Ancak düzensiz sınırlı nodüller granümatöz hastalıklarda, lipoid pnömonide ve ilerleyici masif fibroziste de görülebilmektedir. Benzer şekilde düzgün sınırlı nodüllerin çoğu benign özellikte olmasına rağmen malign lezyonların üçte biri düzgün sınırlı olup çoğunlukla metastatik kaynaklıdır (23,24).

2.3.2.4. İç Yapı Özelliği

2.3.2.4.1. Kalsifikasyon

Benign ve malign SPN'ler için çeşitli kalsifikasyon paternleri tanımlanmıştır. Benign kalsifikasyon paternleri; diffüz, laminer, santral ve patlamış mısır (popcorn) olmak üzere dört grupta sınıflandırılır. İlk üç tip tüberküloz ve histoplazmoz gibi granümatöz hastalıklarda görülürken, patlamış mısır tipi kalsifikasyon hamartomlar için tipiktir (25). Ekzantrik ve noktasal kalsifikasyonlar ise sıklıkla malign nodüllerde görülen kalsifikasyon çeşitleridir. Benign nodüllerin % 40-60'ı kalsifikasyon içermemekle birlikte; osteosarkom metastazları, müsinöz adenokarsinom, tiroid karsinom metastazları ile karsinoid tümörler benign kalsifikasyon paternleri gösterebilmektedir (26).

2.3.2.4.2. Kavitasyon

Kavitasyon, malign ve benign SPN'lerde görülebilen bir bulgudur. İnce ve düzgün duvarlı kaviter lezyonlar genellikle benign, kalın ve düzensiz duvarlı kaviter lezyonlar genellikle maligndir (27). Kavite duvar kalınlığının artması ile nodülün malign olma olasılığı artmaktadır. Woodring ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kavite duvar kalınlığı 4 mm veya daha az olduğunda nodüllerin % 95'nin , duvar kalınlığı 5-15 mm arasında olan nodüllerin % 72.7'sinin benign olduğu, duvar kalınlığı 16 mm veya üzerinde olan kavite varlığında ise nodüllerin % 84.2'sinin malign olduğu bildirilmiştir (28).

2.3.2.4.3. Kontrast Tutulumu

Dinamik spiral BT ile nodüldeki vaskülaritenin değerlendirilmesi malign ve benign nodülün ayırıcı tanısında yararlı yöntem olarak kabul edilmiştir. Kontrast madde uygulamasından sonra nodül dansitesinde artış 15 HU'in altında ise büyük olasılıkla benign olduğu düşünülmektedir. Nadiren adenokarsinomlar santral nekroz nedeniyle bu şekilde izlenebilir. Dansite artışı 15 HU'in üstünde ise % 58 olasılıkla maligndir. Kontrast madde uygulanması sonrası nodül davranışı malignite değerlendirilmesi açısından duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük olan bir yöntemdir (18,29).

2.3.2.4.4. Diğer Özellikleri

SPN'de nadir bir bulgu olmakla birlikte hava bronkogramı saptanabilir. Yaklaşık olarak malign tümörlerin % 30'unda, benign lezyonların ise % 6'sında hava bronkogramı izlenmektedir (29). Hava bronkogramı; sarkoidoz, lenfoma, pnömoni ve bronkoalveolar karsinomda da saptanabilir.

Nodül küçük ise yağ içeriğini saptamak güçtür. Nodülde yağ mevcutsa büyük olasılıkla hamartoma ya da lipoma söz konusudur. Ancak liposarkom ya da renal hücreli kanser metastazlarında da yağ içeriği izlenmektedir. Bilinen kanser öyküsü olmayan hastalarda saptanan fokal yağ içeriği -40 ile -120 HU arasında ise hamartomayı akla getirmektedir (23,29).

SPN'ler özellikle ince kesitli BT'de solid, kısmen solid ve buzlu cam görünümünde nodüller olarak sınıflandırılabilirler ve bu sınıflama benign/malign ayırımında yardımcı olabilir. Solid nodüller en çok rastlanan tip olup daha az olasılıkla maligndirler. Kısmen solid nodüller solid olmayan nodüllere oranla daha yüksek oranda malignite riski taşımaktadır. Buzlu cam görünümündeki nodüller sıklıkla atipik adenomatöz hiperplazi veya bronkoalveolar karsinom, kısmen solid veya solid nodüller eğer malign iseler genellikle adenokarsinom ancak aynı zamanda yassı hücreli karsinom veya küçük hücreli karsinom olarak saptanırlar.

2.3.3. Nodül Büyüme Hızı

Soliter pulmoner nodüllerde büyüme hızını saptamak için genelde nodül çapı ölçümü kullanılmaktadır. Nodülün küre biçiminde (sferik) bir yapı olduğu kabul edildiğinde, nodül hacmindeki artış çap değişikliği ile takip edilebilir. Küre hacmi $\frac{4}{3} \pi r^3$ ile hesaplandığına göre, hacmin iki katına çıkması çapın % 26 oranında artmasına karşılık gelmektedir. Hacmin iki katına çıkması için geçen süre “doubling time” (DT) olarak tanımlanmaktadır. Bu süre 20-30 günden daha kısa veya 400-450 günden daha uzun ise nodül benign olarak düşünülür. Sürenin üst sınırının iki yıl olması daha doğru bir yaklaşım olarak düşünülmektedir. Bazen karsinoid tümör, bronkoalveolar karsinom ve düşük dereceli malignitelerde DT süresi 400 günden daha uzun olabilir. Ayrıca, büyüme hızı buzlu camlı opasitelerde solid olanlara göre daha yavaştır. Bir cm’den küçük nodüllerde nodül boyutunda artma her zaman radyolojik olarak saptanmayabilir. Bu nedenle küçük nodüllerin takibinde nodül çapı yerine hacminin kullanılması önerilmiştir (30).

Doubling time formülü: $DT = (t \times \log 2) / \{3 \times [\log (d2/d1)]\}$

t: Akciğer grafileri arasındaki gün sayısı

d2: Son akciğer grafisindeki nodül çapı

d1: Önceki akciğer grafisindeki nodül çapı

2.3.4. Malignite Olasılığı

Soliter pulmoner nodüllerin malignite olasılıklarını saptamak amacıyla pek çok metod kullanılmasına rağmen halen geçerli olan yöntem klinik değerlendirmedir. Bu nedenle hastanın bilinen klinik ve radyolojik risk faktörlerine göre Bayes analizi kullanılarak malignite olasılığı hesaplanmaktadır. Bu risk faktörleri hastanın hemoptizi şikayeti, kanser öyküsü veya sigara kullanım öyküsü olması, yaşının 70’ten büyük olması, nodül boyutunun 20-30 mm olması, BT’de kavite duvarının 16 mm’den kalın olması veya düzensiz veya spiküle kenarlı lezyon olması ve nodül büyüme hızının 7-450 gün arasında olması gibi belirti ve bulguları içermektedir. Olasılık hesaplanması ile malignite tahmininin doğruluk oranı % 53-96 arasında değişmektedir. Ancak klasik Bayes Analizi dinamik helikal BT ve PET gibi daha gelişmiş metodları kapsamamaktadır (24,31,32). Hastadan elde edilen klinik ve radyolojik verilerin değerlendirilmesiyle, olabirlik oranı (likelihood ratio, LR) ve malignite beklentisi (pCA) hesaplanmaktadır. İngiliz matematikçi Bayes tarafından geliştirilen bu yöntem ile bu hesaplamalar yapılmaktadır. Buna göre olabirlik oranı; $LR = a$ bulgusu saptanan malign SPN sayısı/a bulgusu saptanan benign SPN sayısı formülü ile hesaplanır. LR’nin 1.0 olması %50 olasılığı, 1.0’dan küçük ise benign, büyük ise malign SPN’yi gösterir. Hastaların pCA değeri bulunabiliyorsa, genel

yaklaşımında, 0.05'ten küçük pCA değeri takibi, 0.60 ve üzeri değerler rezeksiyonu, 0.05 ile 0.60 arasındaki değerler ise biyopsi vb. girişimsel ileri incelemeleri gösterir.

2.3.5. Benign Ve Malign Soliter Pulmoner Nodüller

SPN'ler malign ve benign lezyonlar olarak iki ana gruba ayrılır. Benign lezyonlarda neoplastik ve non-neoplastik olarak iki alt gruba ayrılabilirler. Çoğunlukla granüloma, akciğer kanseri ya da hamartoma kökenli olmakla birlikte SPN etyolojisinde benign ve malign pek çok hastalık yer almaktadır (Tablo-4) . Bir çok yayında benign lezyonların sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (25,33) . Benign lezyonların yaklaşık %70-80'ni infeksiyöz granülomlar, % 10'unu ise hamartomlar oluşturur. Rezeksiyon yapılan SPN'lerde malign lezyonların sıklığında artış olduğu bilinmektedir.

Tablo-4. Soliter Pulmoner Nodül Etiyolojisi

Malign Tümörler	İnflamatuvar
• Primer akciğer kanseri	• Wegener granülomatozis
• Primer pulmoner lenfoma	• Romatoid artrit
• Pulmoner karsinoid tümör	• İntrapulmoner lenf bezleri
• Soliter metastatik tümörler	• Sarkoidoz
Benign Tümörler	• Masif fibrozis
• Hamartom	Vasküler
• İnflamatuvar psödötümör	• Arteriyovenöz malformasyon
• Kondrom	• Hematom
• Lipom	• İnfarkt
• Teratom	• Pulmoner arter anevrizması
• Leiomyom	Konjenital
• Endometriozis	• Bronkojenik kist
İnfeksiyonlar	• Sekestrasyon
• Tüberküloz	• Bronşiyal atrezi
• Mantar	Diğer
• Nokardiya	• Mukosel
• Septik emboli	• İnfekte bül
• Apse	• Silikotik nodül
• Yuvarlak pnömoni	
• Ekinokok	
• Dirofilarya	
• Askaris	

2.4. SOLİTER PULMONER NODÜL TANI YÖNTEMLERİ

2.4.1. Klinik Tanı Yöntemleri

2.4.1.1. Balgam Sitolojisi

Soliter pulmoner nodülü olan hastaların çoğu asemptomatiktir ve balgamın sitolojik incelemeleri sıklıkla negatiftir. Yine de SPN tanısı içerisinde, balgam incelemesinin tanı değeri, malign lezyonlarda % 10-20, en iyi koşullarda % 30 civarındadır. Ancak hızlı sonuç vermesi ve invaziv olmaması nedeniyle tümüyle vazgeçilmemesi gerekir (34).

2.4.1.2. Bronkoskopi

Bronkoskopinin SPN'lerin tanısındaki değeri, nodülün çapına ve lokalizasyonuna göre değişir. Tanı değeri santral lezyonlarda % 82, periferik lezyonlarda ise % 53 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 2 cm'den küçük çaplı lezyonlarda bronkoskopinin tanı değerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (35). Bir başka çalışmada, yöntemin duyarlılığı 1.5 cm'den küçük lezyonlarda % 10, 2-3 cm çaplı nodüllerde ise % 40-60 olarak bildirilmiştir (36). Bronkoskopinin tanı değeri, malign nodüllerde % 64, benign nodüllerde ise % 35'tir (35).

2.4.1.3. Cerrahi Yöntemler

Yüksek kanser olasılığı olan nodüllerde ve PET pozitif olanlarda cerrahi rezeksiyon endikasyonu bulunmaktadır. SPN'lerde video yardımcı göğüs cerrahisi (VATS) veya torakotomi yöntemi kullanılmaktadır. Plevraya yakın olanlarda VATS tercih edilmektedir. Nodülden alınacak frozen sonucuna göre rezeksiyonun boyutu değişmektedir. Video yardımcı göğüs cerrahisi için tanısal özgüllük % 100, morbidite % 9,6 ve mortalite % 0,5 olarak bildirilmiştir (11). Torakotomi ile VATS'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada tanısal açıdan fark bulunmamıştır.

2.4.2. Radyolojik Yöntemler

Radyolojik yöntemlerin başında düz akciğer grafisi (PA) ve lateral grafiler gelir. Son yıllardaki teknik gelişmelere karşın, düz göğüs radyografisi, göğüs hastalıklarının tanı ve tedavisinde hastalığın gelişimini ve tedavinin etkiliğini izlemekte, bugün bile en önemli güncel görüntüleme yöntemidir (37). Yüksek kilovoltaj (120-150 kV) tekniğinin kullanılması ile kemiklerdeki kontrast azalması yumuşak dokudan daha fazla olduğu için nodülün algılanmasında istatistik olarak anlamlı bir artış olmuştur (38).

2.4.2.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografinin akciğerin çeşitli patolojik değişikliklerini göstermekte düz göğüs radyografisinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda kullanılması gittikçe yaygınlaşan spiral BT, özellikle 5 mm veya daha küçük çaptaki

nodülleri göstermede geleneksel BT'ye üstündür. Nodül kalsifikasyonlarının varlığı, özelliği ve dağılımı, hamartomların içerdiği yağ dokusu BT ile görüntülenir. Ayrıca BT nodülün bronşlarla olan anatomik ilişkisini belirler ve bronkoskopiste bir "yol haritası" çizerek yardımcı olur. Siegelman ve ark., lezyonun malign veya benign oluşunun kararlaştırılmasında, lezyon dansitesinin BT ile değerlendirilmesini önermişlerdir (39). Benign inflamatuvar lezyonlar, mikrokalsifikasyonlar nedeniyle yüksek dansiteye dolayısıyla yüksek HU değerine sahiptirler. Bunun yanında malign lezyonlar mikrokalsifikasyon yokluğu nedeniyle düşük dansiteye sahiptir.

2.4.2.2. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (TTİAB)

Bronkoskopiden daha az invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir. Periferik nodüllerde tercih edilmektedir. Malign nodüllerde tanı değeri % 64-100 arasında, benign nodüllerde % 12-68 arasında bildirilmiştir (1). Malignite şüphesi olan nodüller için en iyi tanısal girişim olduğu düşünülmektedir (25). Çapı 2 cm'den küçük SPN'de bronkoskopiden daha yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir (40). Tek akciğeri olanlarda işlem kontrendikedir. En sık komplikasyonu olan pnömotoraks, % 25-30 oranında görülebilir.

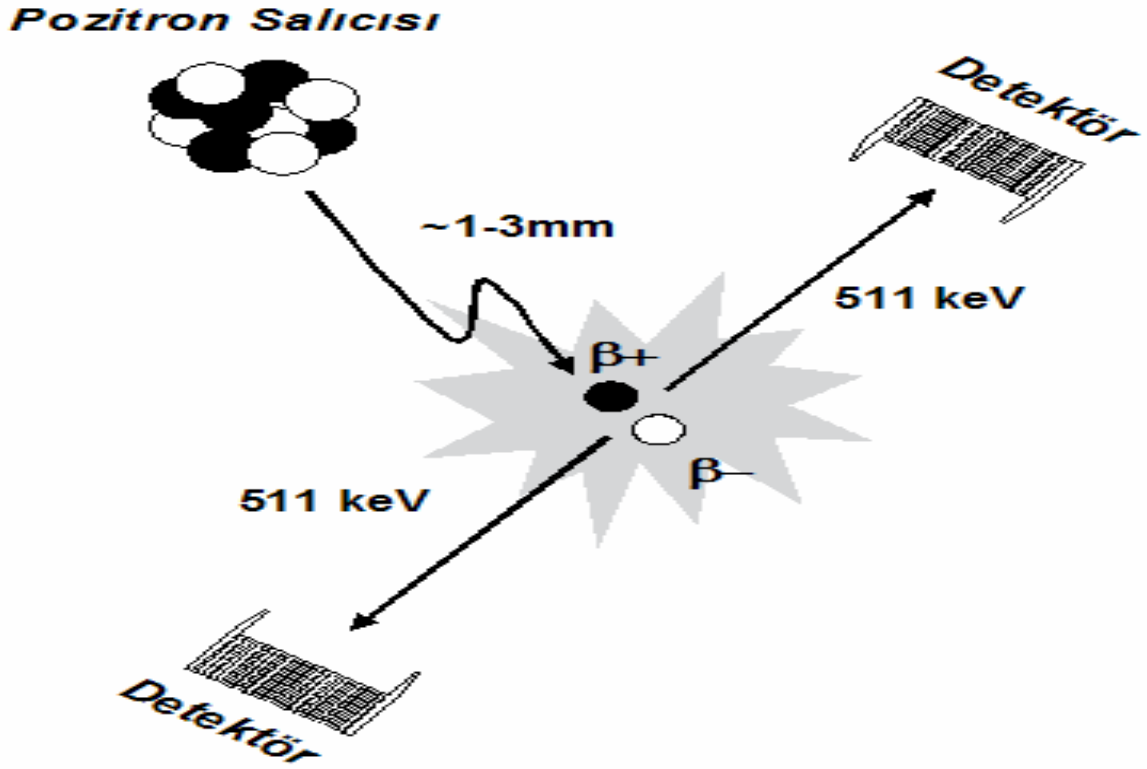
2.4.2.3. Manyetik Rezonans (MR)

MR' da kullanılan kontrast maddelerin T1 ve T2 relaksasyon sürelerinde oluşturduğu değişiklikler (genellikle sinyal intensitesini artırmakta) nedeni ile lezyonların daha iyi görülmesini sağlamaktadır. Benign lezyonla mukayese edilince, bolus tarzında kontrast madde verilmesinden sonra malign lezyonda sinyal intensitesinde önemli derecede artış olmaktadır. Ancak bazen kontrast madde verilmesinden sonra sinyal intensitesinde yüzde olarak tanımlanan değişikliğin malign lezyonlardan benign lezyonların ayırt edilmesini sağlayacak kadar yeterli olmamaktadır.

2.4.2.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET, vücutta biyokimyasal düzeyde spesifik bir fonksiyonu saptamak amacıyla seçilmiş, radyonüklidle işaretli tracer molekülündeki pozitron yayılımını takiben, zıt yönlerde oluşan iki anihilasyon fotonunu ölçer (Şekil-1). Dolayısıyla diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine moleküler seviyedeki metabolik değişimlere dayanarak, tanıya gidilebilmesi ve henüz morfolojik değişiklikler oluşmadan önceki erken evrelerde yüksek duyarlılık gösterme olanağı sunar. İki anihilasyon fotonunun eş zamanlı olarak algılanması, tek foton görüntülemeye kıyasla duyarlılığı artırır (41). Ancak PET imajlarının fonksiyonel görüntüler olması nedeniyle, morfolojik görüntüleme yöntemleri ile elde edilen anatomik detaylar mevcut olmadığından, saptanan lezyonu lokalize etmekte sorunlar yaşanmaktadır.

Bu nedenle günümüzde bu sorunu ortadan kaldırmak için PET ve BT görüntülerinin birlikteliğini sağlayan entegre PET-BT cihazları üretilmiştir. PET, diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemleri gibi “emisyon” tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemi olup hastaya verilen radyonüklid veya radyofarmasötikten yayılan ışınlar dışarıdan dedekte edilerek dağılımları ölçülür ve/veya görüntülenir. PET teknolojisini klasik gama kameralardan ayıran, kullanılan radyonüklidler ve farklı dedektör özellikleridir.



Şekil-1. Anhilasyon (β^+) = pozitron)

PET’ de kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve düşük yarı ömürlü elementlerdir. İnsan uygulamalarında başlıca kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler Tablo-5’de verilmiştir.

Tablo-5. Pozitron yayıcı radyonüklidler

Radyonüklid	Fiziksel Yarı ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

Siklotronda yapay olarak oluşturulan ve çekirdeklerinde proton fazlalığı olan bu radyonüklidler, kararlı hale geçmek için çekirdekten pozitif yüklü bir elektron “pozitron” fırlatırlar. Bu partikül ortamda birkaç milimetre ilerledikten sonra başka bir atomun elektronu ile çarpışır. Bu çarpışmada pozitron ve elektron kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur ve birbirine 180 derece açıyla zıt hareket eden 511 kiloelektronvolt (keV) sabit enerjide iki gamma ışını oluşur. Bu olay çift oluşumu olarak isimlendirilir. PET’de görüntülemenin temel prensibi oluşan bu iki gamma ışınının eş zamanlı dedekte edilmesidir.

C-11, N-13 ve O-15 çok kısa yarı ömürleri (2-20 dakika) nedeniyle taşınmaları ve dağıtılmaları zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle, siklotron ünitesinin PET kamerasının yanında kurulması gereklidir. Ancak, 110 dakika gibi nispeten yüksek yarı ömre sahip, F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötiklerin belirli mesafelere ulaştırılması mümkün olabilmektedir. Pozitron yayıcı izotopların nükleer tıpta kullanılan konvansiyonel radyonüklidlere göre, diğer önemli farkı da biyogenik yapılar olmalarıdır. Bu elementlerin kararlı izotopları birçok biyolojik molekülün yapısında bulunduğu için, yer değiştirme suretiyle ilgili biyolojik moleküle kolayca bağlanabilirler. Bu nedenle, pozitron yayan radyonüklidler, organizma içerisindeki değişik biyokimyasal ve metabolik olayları izleyebilecek yeni radyofarmasötiklerin geliştirilme potansiyeline sahiptirler.

Sadece pozitron yayan radyonüklidlerin görüntülenmesinde kullanılan dedicated PET (dPET) kameralar, konvansiyonel gamma kameradan oldukça farklıdır. dPET kamerası daha çok BT cihazına benzer. Dairesel tarzda dizayn edilmiş dedeksiyon ünitesinin iç yüzeyi, yüksek enerjili (511 keV) gamma ışınlarını durdurabilecek kimyasal bileşikler içeren (sıklıkla Bizmut Germanyum Oksit) kristal paketlerinden oluşan çok sayıda dedektör ve diğer elektronik üniteler ile kaplanmıştır. Karşılıklı her dedektör çifti elektronik olarak eş zamanlı dedeksiyon yapmaya ayarlanmıştır. Karşılıklı iki dedektör ancak aynı anda foton saptarsa bunun bir “çift oluşum “ olayı olduğunu algılar ve sisteme kaydeder (elektronik dedeksiyon). Böylece klasik gamma kameralardan farklı olarak kolimatör kullanımına gerek kalmaz ve sistemin sayım etkinliği belirgin olarak artar. Yine eş zamanlı dedeksiyon nedeniyle dPET kameralarda çok saçılma olmaz ve görüntü kalitesi yükselir. Uzaysal rezolüsyon dPET kameralarda 5-7 mm iken, gamma kameralarda 12-15 mm arasındadır. Ayrıca konvansiyonel gamma kameralardan farklı olarak yapılabilen atenuasyon düzeltmesi invivo radyofarmasötik konsantrasyonunun mutlak ölçümüne de olanak sağlamaktadır.

Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre invivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanım hızı, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması, nörotransmitter sentezi, enzim aktivitesi, reseptör bağlanma dansitesi ve gen ekspresyon düzeyinin saptanması PET ile değerlendirilebilen parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan parametre, glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 işaretli FDG bileşiği kullanılmaktadır. PET uygulamalarının yaklaşık % 80'i F-18 FDG ile yapılırken bu çalışmaların % 85-90'ının onkolojik hasta grubu oluşturmaktadır. F-18 FDG ile PET özellikle tümörlerin tanısı, evrelemesi, takip ve nükslerin belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz tayini gibi kritik süreçlerde yerini almaktadır.

2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-D-Glukoz Görüntüleme

2-[Florin-18] Floro-2-Deoksi-D-Glukoz (F18-FDG)'un tümör görüntülenmesinde kullanımı 1920'lerde başlayan araştırmalarda neoplastik hücrelerin, normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizmasını göstermesine dayanmaktadır. Bu artmış glukoz kullanımının hızlı büyüyen tümörlerde daha da fazla olduğu bilinmektedir (42).

F-18 FDG, bir glukoz analogu olup glukozu benzer mekanizmalarla hücreye alındıktan sonra glikolizin ilk enzimi olan heksokinaz ile bir fosfat molekülünün eklenmesi sonucu F-18 FDG-6-fosfat'a fosforile olur (Şekil-2). Ancak bu safhada glukoz metabolizmasının aksine F-18 FDG-6-P, Glukoz-6-P izomeraz ile reaksiyona giremez (Şekil-3). FDG-6-P düşük membran permeabilitesine bağlı olarak hücreden çok yavaş temizlenirken, glukoz-6-fosfatazın hücre içinde düşük konsantrasyonda bulunması nedeniyle de F-18 FDG-6-P'in parçalanması da minimaldir. Bütün bunlar F-18 FDG'nin hücre içinde birikmesine neden olur (43).



Şekil-2. Glukoz ve F18-FDG moleküllerinin yapısı



Şekil-3. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

Glukozun ve F-18 FDG'nin hücelere alınması, hücre membranında bulunan glukoz taşıyıcı moleküller aracılığı ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir. Malign transformasyonun, glukoz transport sistemini kodlayan genin artmış ekspresyonuna yol açtığı deneysel olarak kanıtlanmıştır (44). Sonuç olarak, transforme hücrelerin membranı, normal hücelere göre çok daha fazla sayıda glukoz taşıyıcı molekül içermektedir. Glukoz taşıyıcılarının hızlı ve yüksek glukoz alımı tümör hücelerinin yüksek glikolitik aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Günümüzde glukoz taşıyıcılarını kodlayan yedi gen bilinmektedir (GLUT 1-7). Fakat, malign hücelerin artmış glukoz alımından GLUT-1 ve 3' ün aşırı ekspresyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (45). GLUT-1 ve 3 gerçekte tüm memeli hücelerinde bulunur ve temel glukoz ihtiyacını karşılamada görev alır; glukozun belirli bir oranda hücre içine taşınmasını sağlar. GLUT-1 iskemi ve/veya hipoksi gibi glikolize daha fazla ihtiyaç duyulan durumlarda aşırı eksprese olur. Bu nedenle GLUT-1'in aşırı ekspresyonu, kanser hücresi için uygun enerji kaynağı sağlanmasında önemli faktördür. Brown ve Wahl (46), GLUT-1'in insan meme karsinomunda, normal meme dokusuna göre aşırı ekspresyonunu gösterirken; kanser hücelerinin daha yoğun olduğu alanlarda F-18 FDG alımının ortalama tümör alımından belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir.

F-18 FDG'nin tutulumu malign dokularla sınırlı değildir. Kubota mikrootoradyografi ile yaptığı çalışmada fare tümörlerinde, tümörün nekrotik bölgesini çevreleyen ve dokunun kenarlarında masif infiltrasyon gösteren yeni oluşmuş granülasyon dokusu ve makrofajların, canlı tümör hücelerinden daha fazla F-18 FDG aldığını göstermiş ve bunun da enflamatuar reaksiyona bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (47). Kullanılan glukozun % 29'unun tümör içindeki nontümöral dokuda tutulduğu saptanmıştır. Farelerde oluşturulan deneysel enflamatuar dokuda, fibroblastlar, damarların endotel hüceleri, makrofaj ve nötrofillerde yüksek oranda F-18 FDG uptake'i izlenmiştir (48).

Farklı bireylerde aynı tümör tipinin FDG uptake'i içerdiği makrofaj sayısına göre değişkenlik gösterebilir.

Metabolik aktif makrofajların F-18 FDG alımı, benign enflamatuar lezyonlarda artmış F-18 FDG akümülyasyonunu açıklayabilir. Enfeksiyöz hastalıklarda FDG'nin uptake mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, abseler, sinüzit ve akut pankreatit FDG akümülyasyonu gösterebilir. İyileşmekte olan kemik dokusu ve osteoartrit de FDG uptake'i gösterebilir. Sarkoidoz ve tüberküloz gibi aktif granüloamatöz hastalıklar da yüksek F-18 FDG uptake sebebi olurlar (42). Sarkoidozda F-18 FDG tutulum miktarı hastalık aktivitesini yansıtabilir; çünkü anti-enflamatuar tedavi sırasında tutulumun azaldığı gösterilmiştir (49). Tiroidte diffüz F-18 FDG tutulumu subklinik kronik tiroidit veya Hashimoto tiroiditinin göstergesi olabilir.

Hipokside artmış F-18 FDG uptake'inin mekanizması da tam olarak açıklanamamakla birlikte tümördeki prenekrotik veya hipoksik hücrelerin F-18 FDG uptake'i yüksek olarak saptanmıştır. İnvitro çalışmalar farklı malign hücre kültürlerinde (HTB 63 melanoma ve HTB 77 IP3 Over Ca) hipoksinin F-18 FDG'nin hücrese uptake'ini arttırdığını göstermiştir (50).

F-18 FDG'nin biyodağılımı yüksek kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Hiperglisemide F-18 FDG, glukoz ile yarışır ve neoplastik hücrelerde F-18 FDG akümülyasyonu azalır. Bu nedenle PET çalışmaları olgunun açlık durumunda gerçekleştirilmelidir. İnsülinin sebep olduğu hipoglisemi, tümörün F-18 FDG alımını azaltıp, zemin kas aktivitesini arttırarak tümörün saptanmasını zorlaştırabilir.

Beyin ve myokard gibi glukoz-6-fosfatazın düşük konsantrasyonda olduğu dokularda glukoz-6-fosfat hücrenin glikoliz düzeyiyle orantılı olarak hücre içinde birikir. Karaciğer, dalak, kemik iliğı, böbrek, barsaklar ve kas dokusu değişik glukoz-6- fosfataz aktivitesine sahip olduklarından aynı düzeyde FDG-6-P akümüle etmezler. Beyin, glukozu substratı olarak kullanmaktadır, bu nedenle F-18 FDG'nin serebral korteks, bazal ganglionlar ve talamustaki tutulumu fizyolojik olarak fazladır. Enjekte edilen dozun yaklaşık % 6'sı beyin tarafından tutulur. Myokardın normal F-18 FDG tutulumu, enjekte edilen dozun yaklaşık % 4'üdür ve kandaki glukoz ve serbest yağ asidi seviyesine bağlıdır. Toklukta myokard, yağ asitleri yerine glukoz kullanmayı tercih eder ve kardiyak F-18 FDG alımına bağlı oluşabilecek artefaktların önlenmesi için açlık halinin (4-6 saat) tercih edilmesi gerekmektedir. İstirahat halinde F-18 FDG kaslarda çok az akümüle olmaktadır. Ancak egzersiz sonrasında kullanılan kas gruplarındaki artmış tutulum değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Bu nedenle F-18 FDG ile çalışmanın yapılacağı gün hastanın fizik aktivitesi

kısıtlanmalıdır. Konuşma sırasındaki kasılma aktivitesi ile orantılı şekilde laringeal kaslarda da F-18 FDG'nin tutulduğu görülmüştür (51).

F-18 FDG idrar ile atıldığı için renal toplayıcı sistem, üreter ve mesanede yoğun aktivite ile karşılaşılır. Bu aktivite renal veya pelvik tümörlere yönelik çalışmalarda lokal tümörlerin görülmesini engelleyebilir yada artefakt oluşturacak karışıklığa neden olabilirler. Gastrointestinal sistem de kısmen düz kas aktivitesine bağlı olarak F-18 FDG tutulumu gösterebilir. Yoğunluk kalın barsakda, mide ve ince barsağa göre daha belirgindir. Premenapozal kadınlarda glandüler meme dokusu sıklıkla orta derecede F-18 FDG tutulumu gösterebilir. Menapoz sonrasında çok az meme aktivitesi izlenmekle beraber östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda bu aktivitenin yoğunluğunda artış görülebilir. Menstruasyon periyodunda uterusda FDG tutulumu görülebilir. Lenfoid dokular belirgin F-18 FDG uptake'i gösterebilir; tonsiller ve adenoidlerin görülmesi bu nedenle normaldir. Yine normal varyasyon olarak çekal aktivitenin görülmesi bu bölgede lenfoid doku varlığına kısmen bağlanabilir.

F-18 FDG Uptake'nin Histopatoloji ile İlişkisi

Malignansinin derecesi mitotik indeks, farklılaşma ve nekrozun miktarı ile belirlenir. Düşük dereceli tümörler, orta ve yüksek derece tümörlere göre daha az F-18 FDG tutar. Yumuşak doku sarkomlarında yapılan bir çalışmada hastaların histopatolojik malignensi dereceleri ile F-18 FDG kullanılarak ölçülen ortalama glukoz tüketimi korele bulunmuştur (52). İntrakranial tümörlerde F-18 FDG alımının, malignensi derecesi ile ilişkisi araştırılmış; fare beyin tümörlerinin glukoz kullanımının tümörün malignensi derecesi ile korelasyon gösterdiği otoradyografik tekniklerle gösterilmiştir (53). Yüksek dereceli serebral astrositomaların (III ve IV) düşük dereceli gliomlara göre (I ve II) daha yüksek glukoz tükettiği; karaciğer kanserinde ve değişik gastrointestinal tümörlerde diferansiyasyon kaybı ile F-18 FDG uptake'inin arttığı bilinmektedir. Fakat baş ve boyun tümörlü ve meme kanserli hastalarda farklılaşma derecesi ile F-18 FDG uptake'i arasında korelasyon bulunmamıştır (54,55). Primer akciğer tümörlerinde F-18 FDG alım miktarı tümörün büyüme oranı ile doğru orantılıdır. Hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT 1 ve 3) aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu immünohistokimyasal analiz aracılığı ile ortaya konmuştur (56). Bu bulgular, artmış glukoz uptake'i gösteren tümörlerin daha aktif ve biyolojik olarak daha saldırgan olduklarını desteklemektedir.

Görüntü Alma veya Veri Toplama:

Klinik PET uygulamalarının yaygınlaşması ile birlikte PET tarayıcılarda gerek donanımsal gerekse yazımsal çok hızlı gelişmeler yaşanmaktadır.

1- Tam Dedektörlü Özgün Sistemler: Bu tip sistemlerde modeline göre değişen 3 veya 4 sıralı çok sayıda kristal paketlerinden oluşan ve bu paketlerin tam bir dairesel diziliş gösterdiği dedektörler mevcuttur. Kristal sıralarının arasında foton saçılmasını önlemek için tungsten septalar bulunur. Yeni jenerasyon sistemlerde bu septalar yazılım aracılığıyla kontrol edilebilmektedir. Septaların açık veya kapalı olması durumuna göre iki boyutlu (2 D) ve üç boyutlu (3 D) olarak adlandırılan çekim modları geliştirilmiştir. 2 D modda kristal sıralarının arasında septalar yer alır ve sıraların arasında çapraz foton geçişi olmaz, böylece saçılma ve rastgele ışınımların deteksiyonu az olur, sayım toplama duyarlılığı bir miktar düşük olmasına karşın uzaysal çözümüleme daha iyi olur. 3 D'de ise septalar kurşun yuvaların içine geri çekilir. Dolayısıyla kristal sıraların arasında çapraz foton geçişleri mümkün olur ve saçılma ve rastgele ışınımların deteksiyonu bir miktar artar ve çözümüleme nispeten azalabilir, ancak sayım duyarlılığı artar. Tam dedektörlü özgün tarayıcılarda, atenüasyon düzeltilmesinde transmisyon görüntüleri için dedektör içerisinde eşit aralıklarla yerleştirilmiş 3 adet Germanyum-68 kaynağı bulunur. Transmisyon görüntüleri ile fotonun vücuttan geçerken uğradığı kayıp hesaplanır ve buna göre emisyon görüntüleri düzeltilir. Atenüasyon düzeltilmesinin etkin bir şekilde düzeltilmesi sayesinde PET görüntülerinde sayısal bilgi elde edebilmenin doğruluğu artar.

Bu sistemlerde dedektörün görüş alanı, değişmekle birlikte son jenerasyon tarayıcılarda 15-16 cm civarındadır. Dolayısıyla standart beden görüntülenmesi (kafa tabanı - üst uyluk) hastanın boyuna göre 5-7 yatak pozisyonunda mümkün olmaktadır.

2- Parsiyel dedektörlü özgün sistemler: PET tarayıcıların maliyetini artıran en büyük faktör kristal olduğu için dedektör içine daha az sayıda kristal koyarak bunların slip-ring teknolojisi sayesinde sürekli döndürülmesi ile sayım toplamaya yönelik sistemlerdir. Bunlarda kristal dizilerinin arasında septa yoktur ve bu sistemler 3 D moda bilgi toplayabilirler. Transmisyon görüntüleri için Sezyum 137 kaynak kullanılmaktadır. Uzaysal çözümlenmeleri diğer özgün sistemlere oranla bir miktar düşük olmakla birlikte, daha az düzeyde aktivite enjeksiyonu gibi avantajları vardır.

3- Yeni kristal tipleri: Kristal, bir PET tarayıcı sisteminin en önemli ve pahalı ünitesidir. Günümüzdeki modern PET tarayıcılarda sodyum iyodür-talyum NaI (TI), bizmut germanat (BGO), gadolinyum oksiyortosilikat (GSO) ve lutesyum oksiyortosilikat (LSO) gibi materyallerden üretilen kristaller kullanılmaktadır (Tablo-6). NaI (TI) kristalli dedektörler

yüksek enerji fotonları detekte etmede yetersiz ancak sayım duyarlılıkları çok iyidir. BGO kristalleri ise 511 keV fotonu durdurabilmekte başarılı, ancak sayım duyarlılığı nispeten düşüktür. Bu özelliklerin ikisini de içeren LSO, GSO gibi kristaller ile daha yüksek sayım dolayısıyla daha hızlı tarama yapabilmek mümkündür. LSO kristali, birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama yeteneği nedeniyle en hızlı görüntüleme yapabilen, ancak en pahalı olan kristal tipidir. Örneğin normal şartlarda BGO kristalli sistemlerde yatak pozisyonu başına tipik olarak 5-7 dk emisyon görüntüleme gerekirken, LSO kristalde bu süre yarıya düşmektedir. GSO kristal ise ikisi arasında bir performansa sahiptir.

Tablo-6. Kristal materyallerinin özellikleri

Özellikler	BGO	LSO	GSO
Yoğunluk	7,1	7,4	6,7
Atomik Ağırlığı	74	66	59
Işık Yayınlama Zamanı	300 nsec	40 nsec	60 nsec
Işık Çıkış Gücü	4,8 /kev	30 /kev	6,4 /kev
Enerji Rezolüsyonu	%25	%20	%15

4- Kombine sistemler: (PET-BT) Aynı gantri içine hem pozitron dedektörü ve hemde X-ışın tüpü ve dedektörü entegre edilmiş aygıtlardır. Atenüasyonun düzeltilmesinde BT tekniğini kullandığı için mükemmel düzelme yapabilmektedir. Ayrıca aynı pozisyonda hem BT hem PET görüntüleri alınarak üst üste görüntülenebildiği için morfolojik ve metabolik görüntü kombinasyonu yaratılmaktadır.

5- Yazılım: Bir diğer önemli gelişme de tekrarlayan işleme (İterative Reconstruction) tekniğidir (OSEM). Artık görüntüler daha hızlı ve artefakt olmaksızın işlenebilmektedir.

Görüntü toplama opsiyonları:

1- Standart beden görüntüleme: Onkolojik endikasyonlarda en çok tercih edilen görüntüleme şeklidir. Her ne kadar genel özelliği itibariyle PET bir tüm vücut görüntüleme yöntemi olsa da tipik bir onkoloji çalışmasında kafa tabanından üst uyluklara kadar olan bölgenin taranması alışılabilir uygulamadır. Ancak periferik metastaz şüphesi olan hastalarda uyluk ve bacaklar, beyin metastaz şüphesi olan hastalarda ise beyin görüntü alanına dahil edilir. Özgün PET sistemlerinde kafa tabanından uyluk üst kısmına kadar tarama hastanın boyuna göre 5-7 yatak pozisyonu gerektir ve klasik BGO veya NaI(Tl) kristalli tarayıcılarda 2 D moda yaklaşık 1 saatte tamamlanır. Genellikle 2 D moda her

yatak pozisyonu için 7 dakika emisyon + 3 dakika transmision görüntüsü alınır. Gerçek bir tüm vücut görüntüleme ise yaklaşık 2 saati bulur ki bu hastaların dayanabilirliğini zorlaştırmaktadır. 3 D modda daha düşük aktivite miktarı ile biraz daha hızlı çekimler yapılabilmektedir (yatak pozisyonu başına 6-8 dk.). LSO kristalli kamerada bu süreler hemen hemen yarıya indirgenebilmektedir.

2- Sınırlı Alan Tomografik Görüntüleri: Bilinen bir bölgeye yönelik olarak yapılır. Dinamik görüntüleme ile birlikte uygulanarak tümörün metabolik hızının sayısal anlamda saptanması mümkün olabilir.

3- Sayısal Bilgi Oluşturma : Gerçek kantifikasyon matematik modellemeye dayanır ve rutinde pek uygulanmamaktadır. Bunun yerine lezyondaki aktivite yoğunluk indeksini veren semikantitatif parametreler kullanılmaktadır. Tümör metabolizmasının semikantitatif tayini lezyon aktivitesinin göreceli olarak enjekte edilen doz ve vücut ağırlığına normalizasyonu esasına dayanır. Bunun için tipik olarak 45'inci dakikada alınan statik bir emisyon görüntüsü gereklidir (FDG plato konsantrasyonuna ulaşıktan sonra alınan görüntüler). İlave olarak, toplam olarak enjekte edilen F18-FDG dozu, hastanın vücut ağırlığı veya yağsız vücut kitlesinin ölçülmesi için boyu veya vücut yüzeyinin ölçümü için her ikisi de gereklidir. Bir kalibrasyon faktörü kullanılır. Bu ölçüm kan glikoz konsantrasyonuna göre düzeltilebilir. Bunlardan en çok kullanılan SUV (Standardized Uptake Value) hesaplaması aşağıdadır;

$$\text{SUV} = \frac{\text{Doku Aktivitesi (mCi(MBq)/ml)}}{\text{Enjekte Edilen Aktivite (mCi(MBq))/Vücut Ağırlığı (g)}}$$

Toplanan verilerin tomografik görüntü haline getirilmesi işleme rekonstrüksiyon adı verilir. Bu işlem, diğer tomografik görüntüleme yöntemlerinde yapılan rekonstrüksiyon ile aynı prensiplere dayanır. Elde edilen görüntüler orijinal radyoaktivite dağılımını yansıtır ancak bulanıktırlar ve matematiksel bir işlem olan filtreleme ile gözle değerlendirilebilir hale gelirler. Tercihen iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile transaksiyel, koronal ve sagittal planlarda kesitlenmiş görüntüler oluşturulur. Standart tam dedektörlü özgün PET tarayıcılarda 9-11 mm'lik görüntü çözümü elde edilir. SUV hesaplanması benign/malign ayrımında yardımcı olabilir. Ancak bunun için her laboratuvarın kendi normal değerlerini saptaması gerekmektedir. Birlikte genelde 2,5-4,5 üzeri bir SUV değeri malign olarak kabul edilmektedir.

Tüm vücut görüntüleri, genellikle atenüasyon düzeltilmeli olarak elde edilir. Gerek görülürse atenüasyon düzeltilmesiz görüntüler de elde edinilebilir. Koronal, sagittal ve transaksiyal kesitler ve aynı zamanda dönen projeksiyon görüntülerinin bilgisayarda eşzamanlı olarak gösterilmesi anormal FDG biriken odağın doğru lokalizasyonu ve normal fizyolojik radyofarmasötik birikiminin patolojik olandan ayrılmasına yardım eder.

Yorumlama:

PET görüntüleri diğer görüntüleme yöntemleri ile elde edilmiş verilerle birlikte değerlendirilmelidir. FDG'nin fizyolojik tutulumu yorumlamada göz önünde tutulmalıdır. Bu fizyolojik tutulum yerleri; Myokard, beyin, iskelet kası, karaciğer, dalak, mide, bağırsaklar, böbrekler, mesane ve tiroid olarak özetlenebilir. FDG tutulumunun arttığı durumlar: Tümöral dokular, radyoterapi ve kemoterapi sonrası inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak (2 hafta-2 ay), iyileşmekte olan cerrahi yaralar, granülomatöz dokular, enfeksiyon ve inflamasyonlardır. Kantitatif veya semikantitatif analiz benign/malign odakların ayırımında yardımcı olabilir.

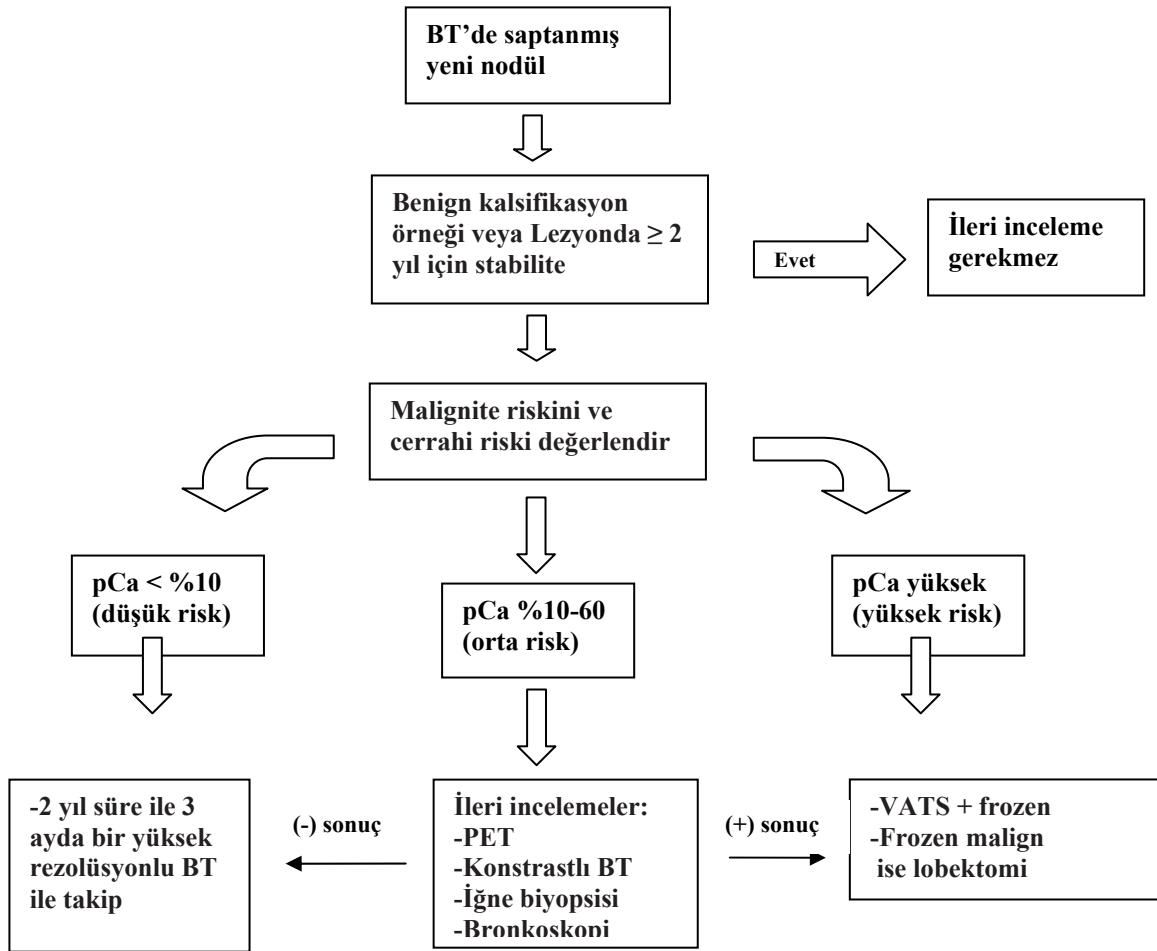
Yorumlamada hataya yol açan durumlar:

- Üriner sistem ve barsaklardaki rezidüel aktivite abdomende yalancı pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilir.
- Lokal enflamasyonlarda (özellikle granülomatöz lezyonlar) artmış FDG tutulumu izlenebilir.
- Kemoterapi ve radyoterapi FDG'nin tümöral tutulumunu azaltabilir.
- Özellikle gençlerde ve kemoterapi uygulananlarda timusda fizyolojik FDG tutulumu izlenebilir.
- Radyoterapi sonrası akciğer ve plevrada artmış FDG tutulumu izlenebilir.
- Özellikle paraspinal kaslarda olmak üzere iskelet kaslarında fizyolojik FDG tutulumu izlenebilir.
- Atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış olgularda belirgin çevre doku ve deri aktivitesi izlenir.
- Cerrahi yaralarda ameliyat sonrası 6. aya kadar artmış FDG aktivitesi izlenebilir.

2.5. SOLİTER PULMONER NODÜLLERDE TANISAL YAKLAŞIM ALGORİTMASI

Soliter pulmoner nodül tanısına yaklaşımla ilgili çeşitli algoritmalar yayınlanmaktadır (57). Aşağıda SPN tanı algoritması örnek olarak görülmektedir(Tablo-7).

Tablo-7. SPN için tanı algoritması



2.6. SOLİTER PULMONER NODÜL DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET-BT'NİN YERİ

F18-FDG PET-BT soliter pulmoner nodüllerin morfolojik olarak değerlendirilmesinin yanında fonksiyonel ve metabolik durumu hakkında da bilgi vermektedir. Malign nodüller benign nodüllere oranla daha fazla miktarda F18-FDG tutulumu gösterirler. Genel olarak ortalama SUVmax değeri 2,5 ya da daha yüksek olan lezyonlar malign kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda FDG PET-BT duyarlılığı % 97, özgüllüğü % 82 ve doğruluğu % 92 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca tümörün ikilenme zamanı ile SUVmax değeri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (31). SPN'lerin tanısında F18-FDG PET-BT'nin kullanılması ile girişimsel tanı yöntemleri giderek daha az tercih edilmektedir. Bu nedenle bu yöntemlere bağlı komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır.

Önemli noktalardan biri F18-FDG PET-BT ile saptanan nodül boyutudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda çapı 10 mm'nin üstünde olan malign lezyonların tanısında F18-FDG PET-BT'nin duyarlılığı yaklaşık olarak % 95 bulunmuştur (58).

SUVmax değeri 2,5'un üstünde olan lezyonlar malign olarak kabul edilmekle birlikte pek çok benign durumda da yüksek F18-FDG tutulumu izlenebilmektedir. Bu nedenle benign lezyonların malign olanlardan ayırımı için farklı kriterler kullanılabilir. Bunlardan biri F18-FDG uygulanmasından yaklaşık olarak bir saat sonra yapılan statik tüm vücut görüntülemeye ek olarak yaklaşık 2 saat sonra geç görüntü alınmasıdır. Bu yöntemde malign lezyonlarda SUV değerinde zaman içerisinde artış izlenirken, benign lezyonlarda SUV değeri zamanla azalmaktadır. Bu durum malign hücreler ile benign hücreler arasındaki glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim düzeylerindeki farklılık ile açıklanmaktadır (59).

Bazı malign durumlarda da düşük metabolik aktiviteye bağlı olarak düşük F18-FDG tutulumu izlenmektedir. Fokal bronkoalveolar hücreli karsinomlar periferik nodül olarak izlenirler ve diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine oranla daha yavaş çoğalma potansiyeline sahip olup, ortalama ikilenme zamanları uzundur. Bu nedenle F18-FDG PET-BT ile yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bronkoalveolar karsinomların çok sayıda nodülden oluşan multifokal formları ise yüksek oranda F18-FDG tutmaktadır. Karsinoid tümörlerde F18-FDG tutulumu düşük orandadır. F18-FDG PET-BT ile fokal bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümör tanısının duyarlılığı diğer akciğer kanserlerine oranla düşük olup % 50'nin de altındadır (31).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Temmuz 2010 ile Ocak 2012 tarihleri arasında pulmoner nodül veya akciğer dışı diğer malign patolojiler ön tanısı nedeniyle PET-BT görüntülemesi yapılanlar arasında pulmoner nodül tespit edilen toplam 241 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 167'si erkek, 74'ü kadın olup, yaşları 20 ile 86 arasında değişmekteydi.

Tüm hastaların PET-BT görüntülerinin vizüel değerlendirmesinde akciğer parankiminde tek nodül mevcuttu. Çalışmaya alınan hastalarda, sırasıyla pulmoner nodülün boyutu, santral veya periferik olmak üzere yerleşim lokalizasyonu, kenar yapılarının düzenli veya düzensiz olması, nodül içerisinde kalsifikasyon olup olmadığı ve nodüllerin kantitatif analizle HU ve SUVmax değerleri ölçüldü.

Çalışmaya alınan toplam 241 hastadan 91'inin histopatolojik inceleme sonucuna ulaşıldı. Bunlardan 32'si benign, 37'si malign ve geri kalan 22'si metastatik nodül tanısı almıştı.

3.2. PET-BT Görüntüleme protokolü

Çalışmada hastaların PET-BT görüntülemelerinde Nükleer Tıp Anabilim Dalımızdaki "Siemens Biograph 6 HI-RES PET-BT" cihazı kullanıldı (Resim-1).



Resim-1. Siemens Biograph-6 model HI-RES PET-BT cihazı

Hastalar PET-BT görüntüleme öncesi son bir gün içerisinde ağır fiziksel egzersizden kaçınmış ve en az 6 saat aç olarak çağrıldı. Hastaların radyofarmasötik

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

Siemens Biograph-6 Model HI-RES PET-BT cihazı detektör teknolojisi LYSO kristallerinden imal edilmiştir. LYSO sintilasyon materyalleri en hızlı bozunma zamanına sahip kristal tiplerinden biridir. Bu sayede hasta çekim süreleri NaI(Tl), GSO, BGO gibi diğer kristal türlerine sahip PET cihazlarına göre daha kısa olmaktadır.

Siemens PET cihazı 70 cm çaplı FOV'a (Field of View) sahip olan halka şekilli üç detektör dizisine sahip olup her halka bloğu 48 adet bağımsız sintilasyon blok detektörden oluşmaktadır. Ayrıca her bir blok detektör, duyarlılığının artırılması amacıyla kendi içinde 13x13=169 adet bağımsız kristal parçacığına ayrılmış olup, sistem toplamda 24336 adet bağımsız sintilasyon kristali elemanına ayrılmış olmaktadır. Her bir blok kristal 4 adet PMT ile sisteme bağlıdır. Sistem sadece 3 D (3 Dimension/3 Boyutlu) modunda çalışmaktadır. PET cihazı ayrıca sistemle birleşik olarak çalışan BT cihazına da sahip olup, sistemin bilgisayar aracılığı ile her iki sistemden elde edilen görüntüler üst üste çakıştırılarak her iki görüntünün aynı anda yorumlanabilmesi sağlanabilmektedir (Resim-1). BT, spiral tüp yapısı ile geleneksel BT'lerdeki çekim sürelerinden çok kısa sürelerde tüm vücut görüntülemeleri yapabilmektedir. Görüntü kesit kalınlıkları 0.6 ile 10 mm arasında değişmektedir.

3.3. Görüntü Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların FDG PET-BT görüntüleri dijital arşiv ortamından alındı. PET-BT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. FDG PET-BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm'lik kesitler halinde incelendi. FDG-PET görüntülerinin yorumlanmasında

anatomik lokalizasyon, BT görüntüleri ile yapıldı. Vizüel değerlendirmede nodül lokalizasyonu, santral veya periferik olması, kalsifikasyonu ve kenar yapısı belirlendi. Kantitatif analizle nodül boyutu mm cinsinden ölçüldü ve ilgi alanı belirlenerek standardize edilmiş maksimum uptake (SUVmax) ve HU değeri iş istasyonu bilgisayarında bulunan program (Siemens Multimodality Workplace TrueD) kullanılarak ölçüldü.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Hastanemiz otomasyon sisteminde 241 hastadan 91'inin dosya ve arşiv taramalarına ulaşarak 32 benign, 37 malign ve 22 metastatik nodül tespit edildi. Histopatolojik incelemelerin tümü Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

3.5. Veri Tabanı ve İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre ortalama SUVmax ve standart sapma (SD) değerleri hesaplandı.

Pulmoner nodüller 1 cm'in üstünde ve altında olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Grupların ortalama SUVmax ve SD değerleri hesaplandı.

Nodüller lokalizasyon, kenar yapısı ve kalsifikasyon özellikleri ile gruplara ayrılarak ortalama SUVmax ve SD değerleri hesaplandı. Independent Sample Testi (T test) kullanılarak aralarında anlamlı fark olup olmadığı belirlendi.

Arşiv taramasında patoloji incelemelerine ulaşılan hastalar benign, malign ve metastatik gruplara ayrılarak ortalama SUVmax ve SD değerleri Oneway-ANOVA testi ile analiz edildi.

Ayrıca nodüller SUVmax değerlerine göre 2,5'un altı ve üstünde ölçülenler olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. SUVmax değeri 2,5'un üstü ve 2,5'un altı olan grupların HU değerleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı Independent Sample Testi (T test) kullanılarak belirlendi.

Tüm istatiksel analizlerde anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edildi.

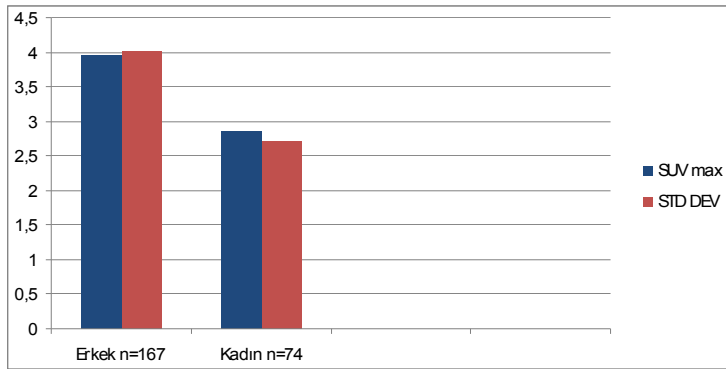
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 241 hastanın yaşları 20 ile 86 arasında değişmekte olup ortalama yaş 61,7 olarak hesaplandı. Hastaların 167'si erkek (% 69), 74'ü kadındı (% 31).

167 erkek hasta grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $3,9476 \pm 4,00348$ ve 74 kadın hastanın ort. SUVmax ve SD değeri: $2,8555 \pm 2,71089$ olarak bulundu (Tablo-8).

Erkek hasta grubunun ortalama SUVmax değeri kadın grubuna göre yüksek bulunmasına karşın erkek ve kadın SPN gruplarının ortalama SUVmax değerleri, T testi ile karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0,05$). Ayrıca yaş artışına bağlı olarak SUVmax değeri bir miktar artmış olmakla birlikte, yaş ile SUVmax arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

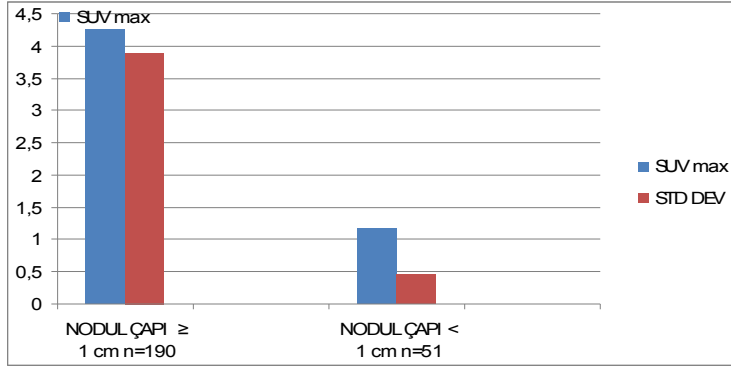
Tablo-8. 167 erkek ve 74 kadından oluşan pulmoner nodül hasta grubunun ortalama SUVmax ve standart sapma değerleri



Çalışmaya alınan hastaların PET-BT görüntülerinin vizüel ve kantitatif incelemesinde 51 hastanın nodül çapının 1cm 'den küçük (% 21), 190 hastanın nodül çapının 1 cm ve üzerinde (%79) olduğu saptandı.

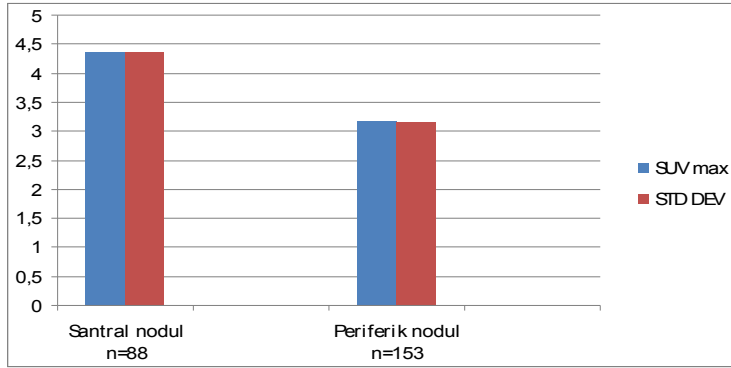
Nodül çapı 1 cm'den küçük 51 hastanın ortalama SUVmax ve SD değeri: $1,1784 \pm 0,46766$ bulundu. Nodül çapı 1 cm ve büyük olan 190 hastanın ortalama SUVmax ve SD değeri $4,2656 \pm 3,89282$ olarak hesaplandı (Tablo-9). Nodül çapı $<1\text{cm}$ ve $\geq 1\text{cm}$ olan grupların ortalama SUVmax değerleri T testi ile karşılaştırıldığında, büyük nodüllerde anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,05$).

Tablo-9. Nodül çapı < 1 cm ve ≥ 1 cm olan grupların ortalama SUVmax ve standart sapma değerleri



Pulmoner nodüllerin vizüel değerlendirmesinde 88 nodülün santral yerleşimli (% 37), 153 nodülün ise periferik (% 63) yerleşim gösterdiği saptandı. Santral lokalizasyon gösteren nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değerleri: $4,3695 \pm 4,36965$ olarak bulundu. Periferik lokalizasyon gösteren nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $3,1767 \pm 3,15978$ olarak hesaplandı (Tablo-10). Santral ve periferik yerleşimli nodül gruplarının SUVmax değerleri T testi analizinde, santral nodül grubunda anlamlı yüksek bulundu ($P < 0,05$).

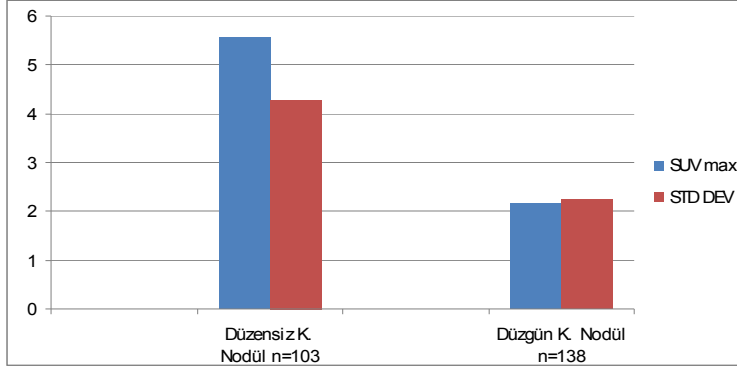
Tablo-10. Santral ve periferik lokalize pulmoner nodül gruplarının ortalama SUVmax ve standart sapma değerleri



241 pulmoner nodülün kenar yapısı incelendiğinde; bunlardan 138'inin düzgün kenarlı(% 57) iken, 103'ünün düzensiz kenarlı (% 43) olduğu tespit edildi. Düzgün kenarlı nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $2,1579 \pm 2,25710$ olarak bulundu. Düzensiz kenarlı nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $5,5609 \pm 4,29011$ olarak hesaplandı (Tablo-11). Düzgün ve düzensiz kenarlı pulmoner nodül gruplarının

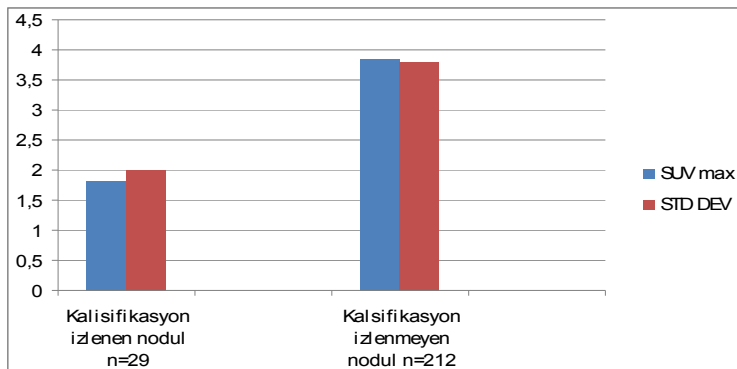
SUVmax değerleri T testi istatistiksel analizinde, dzensiz kenarlı grupta anlamlı yüksek bulundu ($P<0,05$).

Tablo-11. Düzgün kenarlı ve dzensiz kenarlı pulmoner nodül gruplarının SUVmax ve standart sapma değerleri



241 nodülün vizüel değerlendirilmesinde sadece 29 nodülde kalsifikasyon izlenirken (% 12), geri kalan 212 nodülde kalsifikasyon izlenmedi (% 88). Kalsifikasyon izlenen nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $1,8217 \pm 2,00694$ olarak bulundu. Nodüler kalsifikasyon izlenmeyen grubun ortalama SUVmax ve SD değeri: $3,8572 \pm 3,79559$ olarak hesaplandı (Tablo-12). Pulmoner nodül kalsifikasyonu izlenen ve izlenmeyen grupların ortalama SUVmax değerleri T testi ile karşılaştırıldığında, kalsifikasyon izlenmeyen nodül grubunda SUVmax değeri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P<0,05$).

Tablo-12. Pulmoner nodül kalsifikasyonu izlenen ve izlenmeyen grupların ortalama SUVmax ve standart sapma değerleri

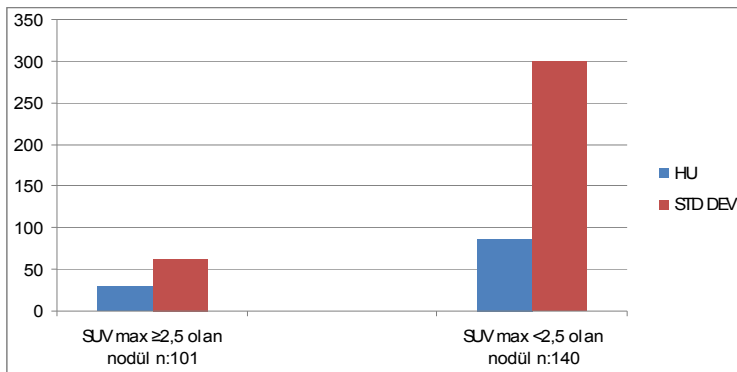


Çalışmada ayrıca SPN'li hastaların SUVmax değerlerinin 2,5'un üstü ve altında olan nodüller iki gruba ayrıldı. SUVmax değeri 2,5 ve üstü olan grupta 101 nodül (% 42),

SUVmax değeri 2,5'un altında 140 nodül saptandı (% 58). SUVmax değeri $\geq 2,5$ ölçülen grubun ortalama HU ve SD değeri: $29,83 \pm 63,551$ olarak hesaplandı. SUVmax değeri $<2,5$ ölçülen grubun ortalama HU ve SD değeri: $86,06 \pm 300,522$ olarak bulundu (Tablo-13).

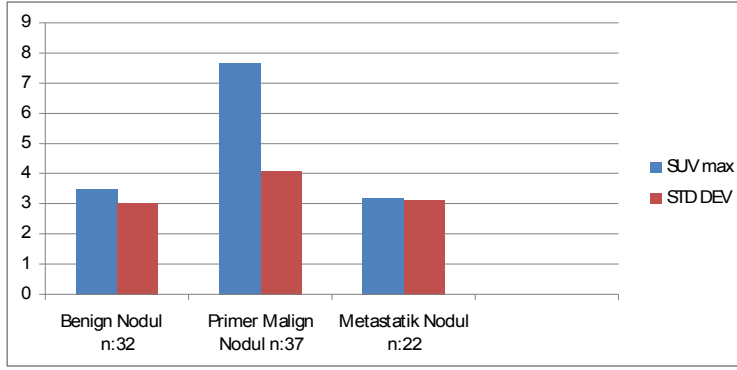
SUVmax değeri $< 2,5$ ve $\geq 2,5$ olan nodül gruplarının ortalama HU değerleri T testi ile karşılaştırıldığında, SUVmax $\geq 2,5$ olan grubun HU değerleri anlamlı derecede düşük bulundu ($P<0,05$).

Tablo-13. SUVmax değeri ≥ 2.5 ve SUVmax <2.5 olan nodül gruplarının ortalama HU ve standart sapma değerleri



Çalışmaya alınan SPN'li 241 hastanın arşiv taramaları sonucu 91'inde histopatolojik inceleme mevcuttu. Bunlardan 37'si malign (% 41), 32'si benign (% 35) ve 22 nodül metastatik lezyon (% 24) tanısı almıştı. Malign nodüllerin ortalama çapı 21,54 mm , benign nodüllerin 17,93 mm ve metastatik nodüllerin ise 11,68 mm olarak ölçüldü. Malign nodüllerden sadece 1'inin nodül çapı 1 cm'den küçük ve 37 malign nodülden 5'inin SUVmax değeri 2,5'un altında bulundu. 32 benign nodülün 18'inde SUVmax değeri 2,5'un üzerinde idi. Benign tanı alan nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $3,4925 \pm 3,03412$ olarak hesaplandı. Malign tanı alan nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $7,6943 \pm 4,0865$ olarak bulundu. Metastatik tanı alan nodül grubunun ortalama SUVmax ve SD değeri: $3,1986 \pm 3,1396$ olarak hesaplandı (Tablo-13). Histopatolojik incelemede benign, malign ve metastatik pulmoner nodül gruplarının ortalama SUVmax değerleri One-way ANOVA testi ile karşılaştırıldığında malign nodül grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Benign ve metastatik nodül gruplarının SUVmax değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo-14. Histopatolojik incelemede benign, malign ve metastatik pulmoner nodül gruplarının ortalama SUVmax ve standart sapma değerleri



Çalışma bulgularımız aşağıda kısaca özetlenmiştir (Tablo-15,16):

- Erkek hastalardaki pulmoner nodül SUVmax değerlerinin kadınlara göre daha yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık olmadığı,
- Pulmoner nodül çapı 1 cm ve daha büyük olan nodüllerin SUVmax değerlerinin 1 cm'den küçük nodüllere oranla anlamlı yüksek olduğu,
- Santral nodüllerin SUVmax değerlerinin periferik nodüllere oranla anlamlı yüksek olduğu,
- Düzensiz kenarlı pulmoner nodüllerin SUVmax değerlerinin, düzgün kenarlı nodüllere oranla anlamlı yüksek olduğu,
- Kalsifikasyon izlenmeyen pulmoner nodüllerin SUVmax değerlerinin kalsifiye nodüllere oranla anlamlı yüksek olduğu,
- SUVmax değeri 2,5 ve üzerinde olan pulmoner nodül grubunda ortalama HU değerlerinin 2,5'un altında olan gruba oranla anlamlı düşük olduğu,
- Histopatolojik incelemede malign nodül grubunun ortalama SUVmax değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, benign ve metastatik nodül grupları arasında anlamlı fark olmadığı ayrıca her üç grubun ortalama SUVmax değerlerinin akciğerlerde benign/malign ayırıcı tanısında kullanılan SUVmax 2,5 değerinden yüksek olduğu saptandı.

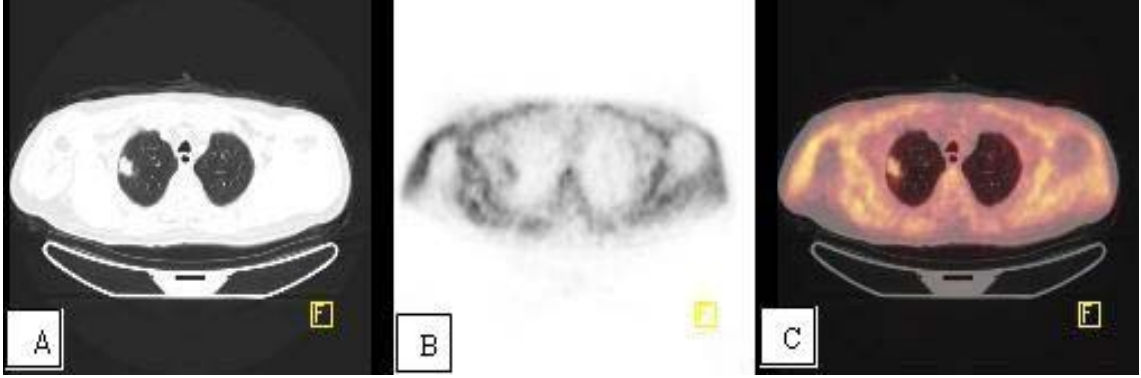
Tablo-15. Tüm SPN'lerin görsel değerlendirme, kantitatif SUVmax ve HU değerleri

	Nodül Sayısı	Ortalama SUVmax	Standart Deviasyon	HU
Erkek	167	3,9476	4,00348	
Bayan	74	2,8555	2,71089	
1 cm ≤ Nodül	190	4,2656	3,89282	
1 cm > Nodül	51	1,1784	0,46766	
Santral Nodül	88	4,3695	4,36965	
Periferik Nodül	153	3,1767	3,15978	
Düzensiz Kenar	103	5,5609	4,29011	
Düzgün Kenar	138	2,1579	2,25710	
Kalsifikasyon (+)	29	1,8217	2,00694	
Kalsifikasyon (-)	212	3,8572	3,79559	
SUVmax 2,5 ≤	101		63,551	29,83
SUVmax 2,5 >	140		300,522	86,06

Tablo-16. Histopatolojik incelemesi yapılan SPN'lerin SUVmax değerleri

Histopatolojik İnceleme	Nodül Sayısı	Ortalama SUVmax	Standart Deviasyon
Benign	32	3,4925	3,03412
Malign	37	7,6943	4,0865
Metastatik	22	3,1986	3,1396

Olgular

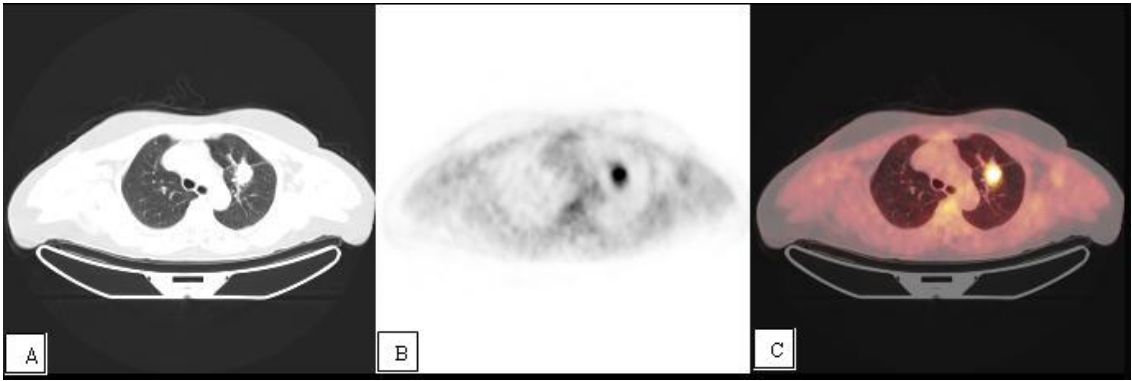


A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-2. 73 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobta 23 mm çapında düzensiz kenarlı periferik nodül. Epidermoid ca, SUVmax: 3,3

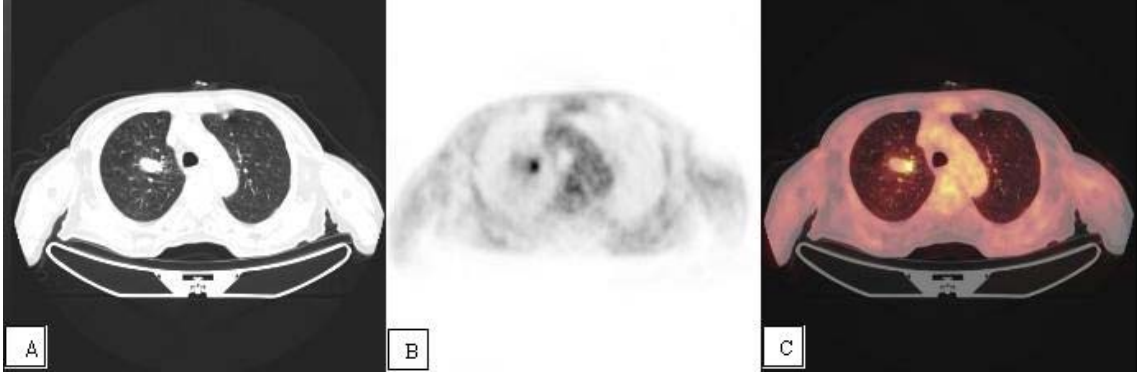


A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-3. 70 yaşında kadın hasta, sol akciğer üst lobta 27 mm çapında düzensiz kenarlı santral nodül. Bronkoalveolar tip-adeno ca, SUVmax: 6,95

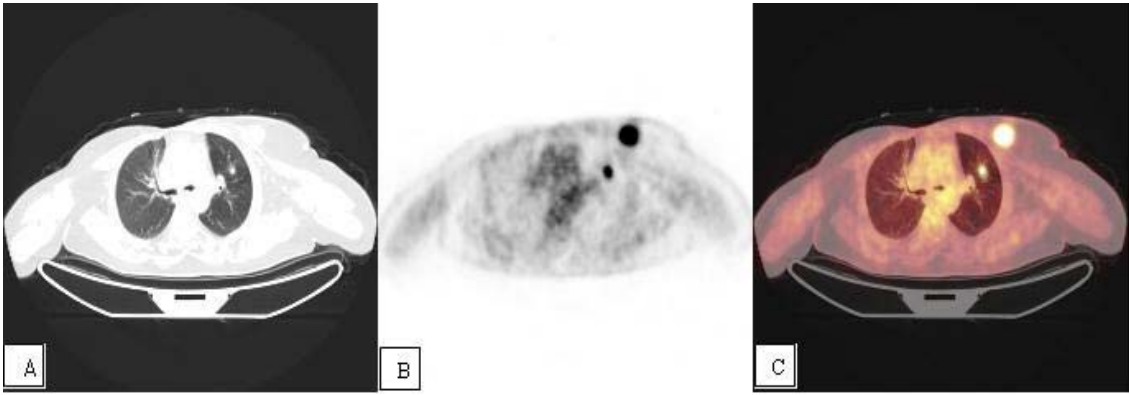


A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-4. 73 yaşında kadın hasta, sağ akciğer üst lobta düzensiz kenarlı 18mm çapında santral nodül. Epidermoid ca, SUVmax: 2,21

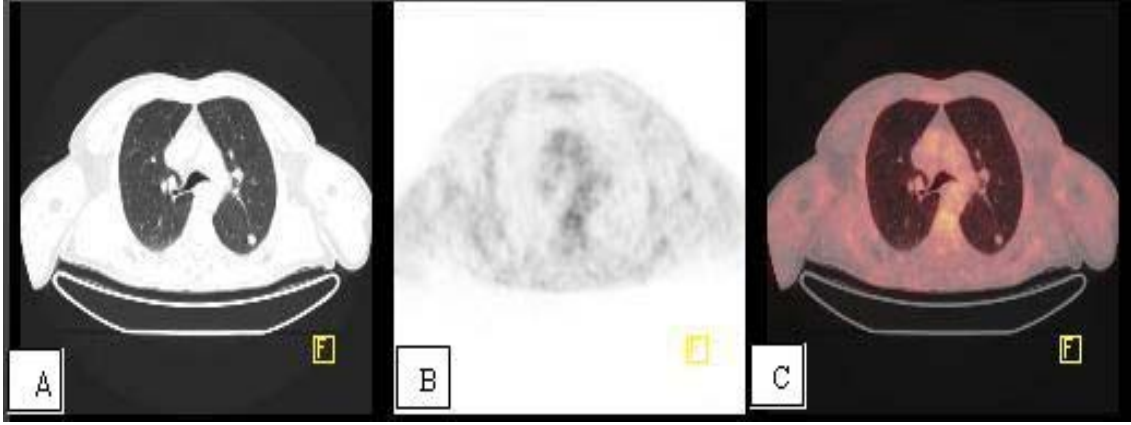


A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-5. 57 yaşında kadın hasta, sol akciğer üst lobta düzensiz kenarlı 10 mm çapında periferik nodül. Primer tümörü meme ca, metastatik nodül SUVmax: 12,35

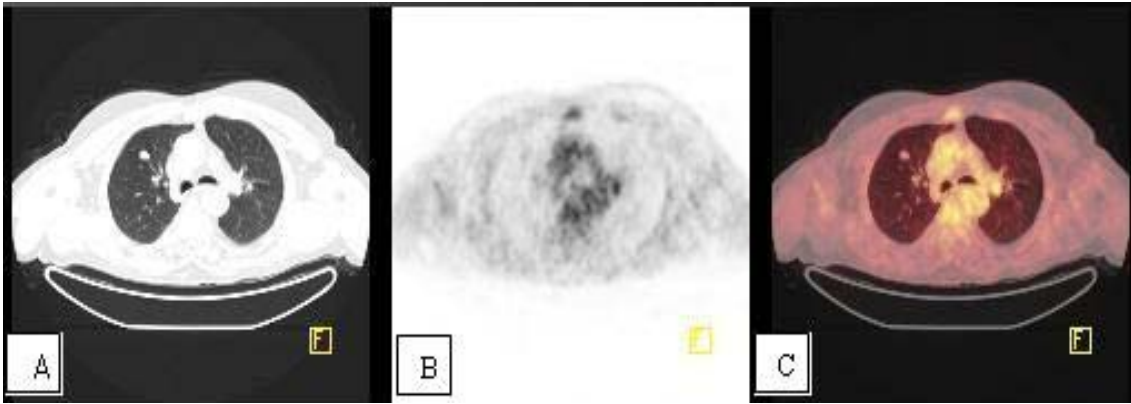


A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-6. 71 yaşında erkek hasta, sol akciğer üst lobta düzgün kenarlı 10 mm çapında periferik kalsifiye nodül. Histopatolojik incelemesi benign, SUVmax değeri: 1,22



A: BT Görüntüsü

B: PET Görüntüsü

C: PET-BT Füzyon

Resim-7. 80 yaşında erkek hasta, sağ akciğer üst lobta düzgün kenarlı 15 mm çapında santral nodül. Histopatolojik incelemesi benign, SUVmax değeri: 1,45

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde en çok tanı alan ve kansere bağlı ölümlere en sık neden olan, bütün tedavi seçeneklerine karşın 5 yıllık sağkalım oranının % 10-15'lerde seyrettiği akciğer kanseri büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (9). Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4'ünü, kanserden ölümlerin % 17,6'sını akciğer kanserleri oluşturur ve insidans her yıl % 0,5 artış göstermektedir (10). Akciğer kanserleri sıklıkla SPN veya fokal bir nonspesifik radyolojik opasite artışı olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalarda SPN'lerin akciğer grafilerinde görülme sıklığı % 0,1-2 arasında değiştiği rapor edilmiştir (60). Dobrowska ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmada, akciğer grafilerinde SPN'nin görülme sıklığını % 2,2 olarak bulmuşlardır (61).

Pulmoner nodül etyolojisinde benign granülomlardan başlayarak malign lezyonlara kadar uzanan geniş bir spektrumda bir çok neden vardır. Radyografi ile nodül görüldüğünde ilk yapılması gereken benign/malign nodül olasılığının değerlendirilmesidir (62). Pulmoner nodülün kalsifikasyon içermesi, düzgün sınırlı olması ve iki yıllık izlemde stabil kalması gibi radyografik özellikler lezyonun benign olduğunu düşündürmekle birlikte bunun her zaman doğru olmadığı ve benign/malign nodül ayırıcı tanısının radyolojik kriterlerle kesin olarak yapılamayacağı gösterilmiştir (60).

Toraks BT ile nodülün morfolojik yapısı, boyutu, lokalizasyonu, kenar düzeni, kalsifiye olup olmadığı, ve dansitesi hakkında bilgi edinilmektedir. Spiküler kenarlı, sınırları net ayırt edilemeyen, pulmoner venlere uzanım gösteren, komşu plevrada çekilme oluşturan ve endobronşial yayılım izlenen nodüller sıklıkla maligndir. Heterojen görünüm ve santral nekroz varlığı maligniteyi desteklemektedir. Ancak bazen lenfoma ve bronkoalveoler karsinomlar benign özellikler taşıyabilmektedir (60). Radyolojik değerlendirmelerde malign nodüllerin % 25-39'u benign olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir (63,25). Bu nedenle SPN ve akciğer kanseri tanısında radyolojik yöntemlere ilaveten PET-BT gibi alternatif görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (6,64,65).

PET'de Glukoz analogu olan F-18 florodeoksiglukozun, glukoz ile aynı mekanizmalarla tümör hücrelerinde tutulduğu, fosforile olduğu, ancak bu aşamadan sonraki glikolitik reaksiyonlara katılmadığı ve buna bağlı olarak da hücre içinde tutulduğu bilinmektedir (66). F18-FDG PET-BT tüm vücut bölgelerinin görüntülenmesine imkan verir. Bu sayede primer lezyon lokalizasyonu ile metabolizması yanında lenf nodu ve uzak metastazların varlığını gösterebilir. Pek çok çalışmada FDG-PET'in akciğer kanserlerinin uzak metastaz tanısında BT ve diğer konvansiyonel metotlara göre üstün olduğu

gösterilmiştir (67-69). Akciğer kanseri tanısında akciğer grafisi, BT ve PET-BT gibi metabolik görüntüleme metodları birbirlerini tamamlayıcı role sahiptir (62).

Klinik uygulamalarda benign/malign nodül ayırımında FDG için SUVmax eşik değeri 2.5 olarak kabul edilmektedir. Vücut ağırlığı, kan glukoz düzeyi, enjeksiyon sonrasında geçen süre, lezyon lokalizasyon ve boyutu gibi pek çok faktörün SUV değerini etkilediği bilinmektedir. Soliter pulmoner nodüllerin karakterinin belirlenmesinde ve malignite olasılığının değerlendirilmesinde PET ve PET-BT görüntüleme, klinik ve morfolojik kriterlere göre daha üstündür (68,70). Retrospektif yapılan bir çalışmada BT, PET ve PET-BT'nin duyarlılığı sırasıyla % 93, % 69, % 97 ve özgüllüğü sırasıyla % 31, % 85, % 85 olarak saptanmış ve PET-BT'nin SPN sınıflandırmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir (71). Buna karşılık SPN'lerde bronkoskopinin tanı değeri, malign nodüllerde % 64, benign nodüllerde ise % 35'tir (35). Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin ise malign nodüllerde tanı değeri % 64-100 arasında, benign nodüllerde % 12-68 arasında olup pnömotoraks gelişme oranı % 25-30 arasında değişmektedir (1).

Günümüzde PET-BT pulmoner nodüllerin benign/malign ayırımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Genelde büyük boyutlu, hızlı büyüme gösteren ve metabolik olarak aktif olan lezyonlarda FDG tutulumu fazladır. Tersine yavaş büyüyen, iyi diferansiye ya da küçük lezyonlarda FDG tutulumu çok azdır veya hiç yoktur (72). Yapılan meta-analiz çalışmalarında FDG-PET'in soliter pulmoner nodüller için benign-malign ayırımında duyarlılığı % 90-100, özgüllüğü % 69-95 olarak hesaplanmıştır (68-70).

Swensen ve ark.'nın SPN'lerin cinsiyet dağılımı ile ilgili yaptıkları çalışmada SPN'li 629 hastadan 320'sinin (% 50.8) erkek , 309'unun (% 48.2) kadın olduğunu (73) yine benzer başka bir çalışmada SPN'li 715 hastanın % 54'ünü erkek, % 46'sını kadın hastalar oluşturduğu bildirilmiştir (74). Bizim çalışmamızda 241 hastanın 167'si (% 69) erkek, 74'ü (% 31) kadın idi. Erkek hasta sayısının fazla olmasının nedeninin, çalışma grubumuza SPN ve SPN dışı malign patolojisi nedeniyle PET-BT yapılan hastaların dahil edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Erkek hastalarda ortalama SUVmax değeri kadınlara oranla bir miktar yüksek bulunmakla birlikte her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

SPN'lerin yaşla ilişkisini inceleyen Lillington ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada 48 yaşından sonra kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (75). Diğer bir çalışmada 30 yaşın altındaki hastalarda tespit edilen SPN'lerde kanser riski % 5'den az iken 70 yaşından sonra bu oranın % 88'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (76). Ülkemizde 35 yaş ve altı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların % 7'sinde kanser tespit edilirken, en sık benign

SPN nedeninin aktif tüberküloz olduğu belirlenmiştir (77). Çalışmamızda yaş ortalamamız 61,7 idi. Yaş arttıkça SUVmax değeri artmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonucun nedeni olarak çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun ileri yaşlarda olması ve 30 yaş altında yalnızca 3 hastanın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nodül boyutu, SPN'li hastaların benign/malign ayırıcı tanısında en önemli kriterlerden biridir. Yapılan çalışmalarda BT'de çapı 5 mm'den küçük izlenen nodüllerin benign olduğu tespit edilmiştir (64,68,70). Lowe ve ark. çapı 1,5 cm'den büyük nodüllerde PET duyarlılığının % 90, çapı 1,5 cm'den küçük nodüllerde % 80 olduğu, ve 1,5 cm'den küçük nodüllerde sistem çözünürlüğünün yetersizliğinden dolayı malignite olasılığının değerlendirilmesinde farklı kriterlere ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (78). Diğer bir çalışmada PET için duyarlılık, 5 ile 10 mm arasındaki nodüllerde % 69 iken 10 mm'den büyüklerde % 95 bulunmuştur (42,79). F-18 FDG ile işaretlenmiş fantom kullanılarak yapılan bir çalışmada 7 mm'nin altındaki nodüller görüntülenememiştir (80).

Bryant ve Cerfolio'nun 2,5 cm'den küçük nodüle sahip 585 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, SUVmax'ın 0-2,5 arasında olanlarda malignite olasılığının % 24 olduğunu göstermişlerdir. SUVmax 2,6-4 arasında ise bu oran % 80, 4'ün üstünde ise % 96 olasılıkla maligndir (81). Farklı çalışmada görsel olarak sıcak izlenemeyen, SUVmax değeri 2,5'un altında olan soliter nodüllerde malignite olasılığının düşük olması beklenirken, bu oran yaklaşık % 60 bulunmuştur (82). Cerfolio ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında evreleme, rekürrens ve sağkalım tahmininde SUVmax değerinin rolünü incelemiş olup SUVmax değerinin önemli bir gösterge olduğunu kanıtlamışlardır (83).

Nomori ve ark.'nın 136 SPN'den oluşan hasta serisinde, 1 cm'nin altındaki 20 nodülde artmış FDG tutulumu izlenmemesine rağmen 8 nodülde malignite tespit etmişlerdir (84). Yine aynı araştırmacılar 1-3 cm arasında boyuta sahip nodüllerden zayıf FDG tutulumu izlenen 17 nodülün 15'inde (% 88) iyi ya da ılımlı derecede diferansiye adenokarsinom rapor etmişlerdir.

Zerhouni ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çapı 3 cm.'yi geçen SPN'lerin % 98'inin malign, % 2'sinin ise benign karakterde olduğunu belirtmişlerdir (85). Kalsifikasyon içermeyen 1 cm'den küçük çaplı nodüllerin değerlendirildiği üç ayrı çalışmada benign SPN oranı % 64, % 71 ve % 92 olarak rapor edilmiştir (86,87). Çalışmamızda 1 cm'nin üzerinde olan 190 hasta grubunun ortalama SUVmax değeri, 1 cm'den küçük nodül grubuna oranla anlamlı yüksek bulunması nodül çapı ile malignensi arasında pozitif korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca histopatolojik incelemede

malign olduğu saptanan nodüllerin ortalama çapı 21,54 mm iken, benign nodüllerin ortalama çapının 17,93 mm olması nodül çapı arttıkça malignite riskinin arttığını desteklemektedir.

Soliter pulmoner nodüllerin kenar özelliklerinin, benign/malign lezyon ayırımında faydalı bilgi verebileceği düşünülmektedir. Lezyonun kenarının ışınal tarzda düzensizlik göstermesi yani, 'corona radiata' görünümü yayınlanan bir seride hastaların % 88-94'ünde kanseri doğru tanımlamıştır (85). Düzgün kenarlı, lobülasyon ve spiküler uzanımlar göstermeyen SPN'ler sıklıkla benign olmakla beraber, malign olarak rapor edilen SPN'lerin % 22.2'sinin bu tip kenar özelliğine de sahip olabileceği unutulmamalıdır (88). Yapılan başka çalışmalarda da malign nodüllerin yaklaşık % 21'inin düzenli kenar yapısına sahip olduğu ortaya konmuştur (89). Bu nedenle radyolojik belirtilerin hiçbiri kanser için özgül değildir. Bizim çalışmamızda düzensiz kenarlı nodül grubunda ortalama SUVmax değerleri düzenli kenarlı gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgu düzensiz kenarlı SPN'lerin malignite potansiyelinin, düzgün kenarlı nodüllere göre yüksek olduğunu desteklemektedir.

Nodülde kalsifikasyonun görülmesi ve değerlendirilmesi önemli bir radyolojik bulgudur. Soliter pulmoner nodüldeki kalsifikasyon şekli benign ve malign patern olarak ayrıldığında, diffüz, merkezi, lamellar ve patlamış mısır şeklinde 'popcorn' kalsifikasyonlar benign; retiküler, noktasal, eksantrik ve amorf kalsifikasyonlar da malign olarak tanımlanmaktadır. Benignlerden diffüz, merkezi, lamellar olanlar daha çok infeksiyöz; patlamış mısır şeklinde olanlar ise hamartoma için tipiktir. Benign nodüllerin % 40-60'ında kalsifikasyon bulunmayabilir (89). Karsinoid tümörlerin 1/3'ünde kalsifikasyon olabilir. Noktasal kalsifikasyon eski kalsifiye granülomların kanser hücresi tarafından fagosite edilmesi, tümör nekrozu yada osteosarkom, kondrosarkom veya müsin sekrete eden kanserlerin metastazları sonucu ortaya çıkmaktadır (90). Toomes ve ark.'nın 955 hastayı içeren ve torakotomi uygulanarak tanı almış geniş bir serisinde kalsifiye SPN'lerin % 92'sinin benign karakterde olduğu bildirilmiştir (91). Çalışmamızda kalsifikasyon içeren nodül grubunda, ortalama SUVmax değerleri kalsifikasyon içermeyen nodül grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Bu bulgu, benign nodüllerde kalsifikasyon görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Literatürde nodül lokalizasyonu ile ilgili BT görüntüleme çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar periferik ve santral nodüllerin saptanmasına yönelik olup, PET-BT ile periferik ve santral nodül SUVmax değeri konusunda çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmada malign

nodül saptanan 37 hastanın 15'i santral 22'si periferik yerleşimli idi. Santral yerleşimli SPN'lerde ortalama SUVmax değerleri periferik yerleşimli gruba oranla anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç santral nodüllerin daha iyi kanlanmasına veya akciğer hilusu ve mediastinal organların yüksek zemin aktivitelerini yansıtarak SUVmax değerinin gerçek değerinden yüksek ölçülmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Cardillo G ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, rezeksiyon yapılmış 429 SPN'li hastanın 309'unda (% 86,3) benign patolojiler tespit edilmişken, 59 (% 13,7) hastaya kanser tanısı konmuştur (92). Benign patolojilerden en sık 309 (% 72.1) hastada hamartom, 27 (% 6.3)'sinde tüberküloz, ve 21 (% 4.8)'inde fibröz skar tespit edilmiştir. Malign nodüller, sıklık sırasına göre skuamöz hücreli kanser (% 10,5), karsinoid tümör ve soliter metastaz (% 7) olarak bildirilmiştir. Hasdirmaz L ve ark.'nın 25 hastada tanımlanamayan SPN'li hastalarda yaptıkları torakotomi neticesinde, nodüllerin % 40'nın malign, % 60'nın ise benign natürde olduğunu belirtmişlerdir (93). Maheshe B. ve ark.'nın yayınladıkları 129 hastalık seride 44 (% 34.1) hastada benign nodül, 85 (% 65.9) hastada ise malign nodül tespit edilmiştir (94). Başka bir organda kanser öyküsü varlığında SPN'nin kanser olma riski artmaktadır (95). Coppage ve ark.'na göre tüm SPN'lerin % 4'ü metastatik kökenlidir (96). Nystrom ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, daha öncesinde vücudun belli bir bölgesinde tümör rezeksiyon hikayesi olan bir hastada, ortaya çıkan SPN büyük ihtimalle kanser olacaktır sonucuna varmışlardır (97). Ülkemizde Taşçı ve ark.'nın malign nodüllerle yapmış olduğu 202 hastalık bir çalışmada primer akciğer kanser oranı % 56, metastaz oranı % 44 olarak bulunmuştur (98). Dowling ve ark. akciğer dışı kanser anamnezi olup da SPN tespit edilen hastaların nodüllerinin metastaz olma olasılığının % 87 olduğunu bildirmiştir (74). Aynı çalışmada tümör hücre tipinin yassı hücreli kanser olduğu hastalarda SPN'nin primer kanser olma olasılığı yüksek iken, metastaz olasılığı daha düşüktür. Ancak primer tümör adenokanser ise % 50, sarkom olması durumunda ise SPN'nin tamamına yakınının metastaz olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda hastaların 32'si benign (% 35), 37'si malign (% 41) ve 22'si metastatik (% 24) SPN tanılı idi. Malign SPN'li 37 hastanın 14'ü (% 38) skuamöz hücreli, 16'sı (% 43) adenokanser, 5'i (% 14) küçük hücreli akciğer kanseri, 1'i (%2,5) bronkoalveoler hücreli ve 1'i (% 2,5) de adenoskuamöz kanser tanıları vardı. Malign SPN tanısı alan 37 hastanın ortalama SUVmax değeri, benign ve metastatik gruba oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Malign nodüllerden sadece 1'inin nodül çapı 1 cm'den küçük ve 37 malign nodülden 5'inin SUVmax değeri 2,5'un altında bulundu. Benign ve metastatik nodül grubu ortalama SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken, her iki grubun da ortalama

SUVmax değerleri 2,5'un üzerinde tespit edildi. 32 benign nodülün 18'inde SUVmax değeri 2,5'un üzerinde idi. Benign nodül grubunun ortalama SUVmax değerlerinin 2,5'tan yüksek bulunması nodüllerin etyolojisinde inflamasyonun daha sık olması açıklayabilir. Metastatik nodülün ortalama SUVmax değerinin malign gruba oranla düşük bulunması, metastatik nodül boyutunun daha küçük olmasına bağlanabilir.

Soliter pulmoner nodül tanısı amacıyla yapılan PET-BT çalışması değerlendirilirken yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular dikkate alınmalıdır. Kas dokusu, kahverengi yağ doku, kemoterapi sonrası hiperplazi gibi durumlarda timus tutulumu ve benzeri çeşitli fizyolojik tutulumlar, akciğer ya da mediastinal infeksiyon veya inflamasyonlar ve malign olmayan tümörlere bağlı tutulumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır (99). Tüm bu tutulumların malign lezyonlardan ayırt edilebilmesi için yapılan çalışmalarda, Zhuang ve ark. malign lezyonların SUVmax değerinin zaman içerisinde giderek arttığını, benign lezyonlarda ise azaldığı ya da sabit kaldığını bildirmişlerdir (100). Fletcher ve ark.'nın 344 SPN'li hasta serisinde, PET ve BT'nin tanı değeri karşılaştırıldığında PET'in malign nodülleri saptamada, benign nodüllere göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (101).

Gould ve ark.'nın yaptığı çalışmada soliter pulmoner nodül tanısında FDG-PET görüntülemenin yüksek duyarlılık (% 96.8) ve özgüllük (%77.8) oranlarına sahip olduğunu göstermişlerdir (102). Ancak buzlu cam görünümündeki küçük nodüllerde FDG-PET ile duyarlılık % 10, özgüllük % 20'lere kadar düşük bulunmaktadır (103). Düşük metabolik aktiviteye sahip olduğu bilinen malignitelerde çok az F-18 FDG tutulumu izlenir. Buna en iyi örnek fokal bronkoalveoler karsinomlar ve karsinoid tümörlerdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin diğer tipleri karşılaştırıldığında fokal bronkoalveoler karsinomların büyüme potansiyelleri az ve ortalama ikilenme zamanı uzundur (104,105). Fokal bronkoalveoler karsinomlar periferik nodül veya buzlu cam görünümü şeklinde izlenirler, bu nedenle FDG-PET ile yanlış negatif sonuçlara yol açarlar. Karsinoid tümörlerin de mitotik aktivitesi düşüktür ve PET'te benzer sonuçlar izlenir (106).

Çalışma sonuçlarımız şu şekilde özetlenebilir:

- Yaş arttıkça ve erkek cinsiyette kadınlara oranla SUVmax değerinde artış olsa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı,
- Çapı 1 cm'den büyük nodüllerde, küçüklere oranla anlamlı yüksek SUVmax değerleri ölçülmesi yüksek malignite potansiyelini gösterdiği,
- Santral yerleşimli nodüllerde, periferik nodüllere göre anlamlı yüksek SUVmax değerleri malign potansiyelin yüksek olduğunu,

- Düzensiz kenarlı nodüllerde, SUVmax değerinin düzgün kenarlılara oranla anlamlı yüksek olması, malignite potansiyelinin arttığı,
- Kalsifiye nodüllerde, kalsifiye olmayanlara oranla SUVmax değerinin anlamlı düşük bulunması malign potansiyelin düşük olduğunu,
- SUVmax değeri 2,5'tan büyük ölçülen nodüllerde düşük HU değerleri bulunduğu ve bu düşük HU değerlerinin de yüksek malignite potansiyelini gösterebileceği,
- Patolojik incelemede malign tanı alan nodülerde, SUVmax değerlerinin benign ve metastatik nodüllerden anlamlı yüksek olduğu,
- Benign ve metastatik nodüllerin SUVmax değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı, bununla birlikte benign ve metastatik nodüllerde ortalama SUVmax değerlerinin 2,5'un üzerinde olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın verileri ışığında, soliter pulmoner nodül çapı 1 cm'den büyük olan hastalarda PET-BT görüntülemenin malign/benign nodül ayırımında önemli rol oynadığı, bununla birlikte 1 cm'den küçük nodüller, küçük tek metastatik nodüllerde ve SUVmax değeri yüksek ölçülen benign nodüllerin ayırıcı tanısında yetersiz kalabileceği kanaati taşımaktayız. Bu nodüllerin radyolojik yöntemlerle periyodik takibi yapılmalıdır. Klinik uygulamalarda PET-BT'de nodül boyutunun büyük olması, SUVmax değerinin yüksek ölçülmesi ve düzensiz kenara sahip olması öncelikle maligniteyi; nodülün küçük olması, kalsifikasyon içermesi ve yüksek HU değeri ise nodülün benign olabileceğini düşündürmelidir.

6. ÖZET

Klinikte soliter pulmoner nodül (SPN) tanısı genellikle akciğer grafisi ve spiral BT ile konur. SPN'ler, akciğer kanserinin bir bulgusu olabileceğinden büyük önem taşımaktadır. Malign nodülün erken evrede tanı konulması ve cerrahi rezeke edilmesi gereklidir. SPN takibinde, benign radyografik özelliklerin kanseri ekarte etmede her zaman güvenilir olmadığı bildirilmiştir (3). Gerek transbronşial gerekse transtorasik biopsilerde her zaman kesin sonuç elde edilemez ve böylece SPN'li hastalardan bazıları gereksiz cerrahiye maruz kalabilmektedir (4).

Radyolojik görüntülemelerde benign/malign SPN ayırıcı tanısındaki zorluklar, PET-BT gibi fonksiyonel görüntülemelere gerek duyulmasına neden olmuştur.

Literatür çalışmalarında F-18 FDG-PET'in SPN'de benign/malign ayırımında yüksek doğrulukta sonuçlar elde edilmesine rağmen, 1 cm'den küçük nodüllerde PET-BT görüntülemesinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda PET-BT görüntülemenin SPN'lerde benign/malign ayırıcı tanısı ve nodül karakteristiğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu nedenle öncelikle görsel olarak PET-BT'de nodül boyutu, kenar yapısı, lokalizasyonu, kalsifiye olup olmadığı tespit edildi. Daha sonra kantitatif analizle nodüllerin SUVmax ile HU değerleri ölçüldü. Ayrıca histopatolojik incelemede benign, malign ve metastatik tanı alan nodüllerin SUVmax ile ilişkileri araştırıldı.

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümünde F-18 FDG PET-BT'de soliter pulmoner nodül saptanan 241 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 20 ile 86 arasında değişmekte olup; 167'si erkek, 74'ü kadın idi.

Yaş artışıyla beraber SUVmax artışı olmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca erkek hasta SUVmax değerleri kadın hastalara oranla yüksek olmakla birlikte bu fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Nodül çapı 1cm'den küçük 51 hastanın ortalama SUVmax değeri: 1,1784, nodül çapı 1cm'den büyük 190 hastanın ortalama SUVmax değeri: 4,2656 olarak hesaplandı ($p<0.05$).

Düzgün kenarlı 138 nodülün ortalama SUVmax değeri: 2,1579 ve düzensiz kenarlı 103 nodül grubunun ortalama SUVmax değeri: 5,5609 olarak hesaplandı ($p<0.05$).

Nodül kalsifikasyonu olan 29 hastada ortalama SUVmax değeri:1,8217 iken kalsifikasyon olmayan 212 hastada ortalama SUVmax değeri: 3,8572 hesaplandı ($p<0.05$).

Santral yerleşimli 88 nodül grubunun ortalama SUVmax değeri: 4,3695 iken, periferik yerleşimli 153 nodül grubunun ortalama SUVmax değeri: 3,1767 bulundu ($p<0.05$).

SUVmax değeri ≥ 2.5 ölçülen 101 nodülün ortalama HU değeri: 29,83 iken SUVmax değeri < 2.5 ölçülen 140 nodül grubun ortalama HU değeri: 86.06 hesaplandı ($p<0.05$).

Histopatolojik inceleme yapılan 91 SPN'li hastanın 37'si malign, 32'si benign ve 22'si metastatik lezyon tanısı aldı. Benign tanı nodül grubunun ortalama SUVmax değeri: 3,4925 iken malign tanı alan nodüllerin ortalama SUVmax değeri: 7,6943 olarak hesaplandı. Malign nodül grubun ortalama SUVmax değeri, benign ve metastatik nodül grubuna oranla anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Metastatik tanı alan 22 nodülün ortalama SUVmax değeri: 3,1986 hesaplandı ve benign nodül grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, özellikle büyük nodül, yüksek SUVmax değeri ve düzensiz kenarlılığın maligniteyi; küçük nodül, kalsifikasyon içermesi ve yüksek HU değeri ise nodülün benign olabileceğini ve dolayısıyla PET-BT'nin malign/benign nodül ayırımında önemli role sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelime: Soliter pulmoner nodul, akciğer kanseri, PET-CT

7. ABSTRACT

PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodule

Solitary pulmonary nodule (SPN) in clinic is generally diagnosed by chest radiography and spiral CT. Since SPNs may be a symptom of lung cancer, they have a great importance. It is necessary to diagnose the malign nodule in early phase and resect surgically. In the follow of SPN, it was reported that benign radiographic features were not always reliable in eliminating cancer (3). In both transbronchial and transthoracic biopsies, the exact result cannot always be obtained and thus some of the patients with SPN may be undergone to the unnecessary surgical operation (4).

In radiological imaging, the difficulties in the distinctive diagnosis benign–malign caused to be needed functional visualizations such as PET–CT.

In literature reviews, although the results of high accuracy are obtained in the distinction of malign–benign of F-18 FDG-PET in SPN, in the nodules smaller than 1 cm, it was reported that the precise and specificity of PET–CT imaging was low.

In our study, it was aimed to assess the role of PET–CT imaging in the distinctive diagnosis of benign/malign. Therefore, primarily in PET–CT visually, the dimension of nodule, its edge structure, localization, and whether it is calcified or not were identified. Then, in a quantitative analysis, HU values of nodules via SUVmax were measured. In addition, scanning benign, malign, and metastatic nodules, their SUVmax relationships were investigated.

The study was retrospectively carried out. In the department of Nuclear Medicine of Meram Medical Faculty, Konya University, 241 patients, on whom pulmonary nodule were identified in F-18 FDG PET-CT, were included in the study. The ages of patients range between 20 and 86 and 167 of them were male, 74 female.

SUVmax increased as the age increased, but this increase was not found statistically significant. In addition the SUVmax values of male patients were higher compared to the female patients, this difference was not again found statistically significant.

Averaged SUVmax value of 51 patients with nodule diameter smaller than 1 cm was calculated as 1.47, the averaged SUVmax value of 190 patients with nodule diameter bigger than 1 cm as 4.26.

The averaged SUVmax value of 138 nodules with smooth edged was calculated as 2.15 and the averaged SUVmax value of 103 nodule group with unsmooth edged as 5.56.

In 29 patients with nodule calcification, while the value of averaged SUVmax was 1.82, in 212 patients without calcification, the value of averaged SUVmax was calculated as 3.85.

While the averaged SUVmax value of 88 central localized nodule group was 4.36, the averaged SUVmax value of 153 module group with peripheral localization was found as 3.76.

The averaged HU value of 101 nodules, whose SUVmax values were measured as ≥ 2.5 , was calculated 29.83; the averaged HU value of 140 nodules, whose SUVmax values were measured as < 2.5 , as 86.06 .

37 of 91 patients with SPN, on whom histopathological examination were made were diagnosed malign, 32 benign, and 22 metastatic lesion. The averaged SUVmax value of benign diagnosed nodule group was 3.49 and the averaged SUVmax value of all malign diagnosed nodules was calculated as 7.69.

The averaged SUVmax value of 22 metastatic lesion diagnosed module was calculated as 3.19 and when compared to benign module group, no significant difference was identified.

As a conclusion, we consider that especially large nodule, high SUVmax value, and unsmooth edge may indicate malignity; that nodule may be benign in case of small nodule, presence of calcification, and high HU value and thus, that PET-CT has an important role in distinction of malign/benign.

Keywords: Solitary pulmonary nodule, lung cancer, PET-CT

8. KAYNAKLAR

1. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123:89-96.
2. Ost D, Fein AM. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:782-7.
3. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000;20:43-58.
4. Akkoçlu A, Altın S ve arkadaşları. Göğüs Hastalıklarında Ayırıcı Tanı. 2009;7:478-488
5. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:325-328.
6. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993;56:825-832.
7. Tateishi U, Nishihara H, Tsukamoto E, et al. Lung tumors evaluated with FDG-PET and dynamic CT: the relationship between vascular density and glucose metabolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:185-190.
8. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010:23-32 (cilt I).
9. Travis WD; IASLC Staging Committee. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009;54:3-11.
10. Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
11. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2007;132:29-55.
12. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2010:1348-1360(cilt II).
13. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C: Tumors of the Chest. Springer 2006.
14. European Respiratory Monograph 2001;17:86-98.
15. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP guidelines. *Chest* 2007;132(suppl):1S-422 S.
16. Webb WR, Higgins CB: Thoracic Imaging. Lippincott Williams-Wilkins 2005.
17. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23:123- 35.

18. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73- 80.
19. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115-28.
20. Kaper DL, Braunwald E, Fauci S, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16. Edition, s:506-516
21. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:782-787.
22. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodüle enhancement at CT: multicenter study, *Radiology* 2000;214:73-80.
23. Yılmaz A, Damadoglu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53:307-318.
24. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization and Guidance for Further Diagnostic Workup and Treatment. *American Journal of Radiology* 2007;188:57-58.
25. Erasmus JJ, McAdams HP, Connoly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterrminate nodule. *Radiographics* 2000;20:59-66.
26. Yurdakul AS, Öztürk C. Soliter pulmoner nodül. *Solunum Hastalıkları, Poyraz tıbbi yayıncılık, Ankara* 2007:239-249.
27. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol* 2003 45:69-77.
28. Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thckness in solitary cavities of the lung: a follow of study. *AJR* 1983;140:473-4.
29. Winer-Muram HT, The Solitary Pulmonary Nodule. *Radiology* 2006 Vol.239 No.1, s:34-49.
30. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Determination of malignancy in small pulmonary nodules based on volumetrically determined growth rates (abstr.) *Radiology* 1998;209:375.
31. Bunyaviroch T, Coleman E. PET Evaluation of Lung Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* 2006;47(3):451-469.
32. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis I. Theory. *Radiology* 1993;186: 405-413.
33. Albert RH, Russel JJ. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Am Fam Physician*. 2009 Oct 15;80:827-831.

34. Yaman M, Koşar F, Çıkrıkçioğlu S. Soliter Pulmoner nodüle yaklaşım. In : Akkoçlu A, Öztürk C, eds. Akciğer Kanseri: Multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999;59-63.
35. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. Chest 2000;117:1049-54.
36. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1990;65:173-86.
37. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2002; 40: 123-143.
38. Shaham D, Guralnik L. The solitary pulmonary nodule radiologic considerations. Semin Ultrasound CT MR 2000;21:97-115.
39. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology 1986;160:307-12.
40. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003;348:2535-42.
41. Eugene C. Lin, Abbas Allavi. Çeviri: Prof. Dr. Tarık Başoğlu, Doç. Dr. Ayşe Mavi. PET ve PET/BT Klinik Klavuzu 2011;3-14.
42. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography, American Journal of Critical Care Medicine 2005;171:1378-1383.
43. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES. Dual time point F18-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. The Journal of Nuclear Medicine 2001;42:1412-1417.
44. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:108-130.
45. AK I, Stokkel M, Pauwels E. 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 2000;126:560-74.
46. Oheir P. Metabolism and transport of glucose and FDG. In: Ruhlman J, Oheir P, Biersack H, editors. Pet in Oncology: Basic and Clinical applications. Berlin Heidelberg: Springer 1999;3:43-57.
47. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. Science 1987;235:1492-95.

48. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:223-30.
49. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer. *Cancer* 1993; 72:2979-85.
50. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamashashi T, Ido T. Intratumoural distribution of F-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissue studied by microautoradiography. *J Nucl Med*1992;33:1972-80.
51. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamashashi N. High accumulation of fluoro-18-deoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med*1995;36:1301-06.
52. Brudin LH, Valind SO, Rhodes CG, Pantin CF, Sweatman M, Jones T, Hughes JM. F-18 uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*1994;21:297-305.
53. Clavo AC, Wahl RL. Effect of hypoxia on the uptake of tritiated thymidine, L-leucine, L-methionine and FDG in cultured cancer cells. *J Nucl Med* 1996; 37:502-26.
54. Kostakoglu L, Wong JC, Barrington SF, Cronin BF, Dynes AM, Maisey MN. Speech-related visualization of laryngeal muscles with fluorine-18-FDG. *J Nucl Med*1996; 37:1771-73.
55. Nieweg OE, Pruijm J, Van Ginkel RL, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Koops HS, Vaalburg W. 18-FDG PET imaging of soft tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37:257-61.
56. Watanabe A, Tanaka R, Takeda N, Washiyama K. DNA synthesis, blood flow and glucose utilization in experimental rat brain tumours. *J Neurosurg* 1989;70:86-91.
57. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535-42.
58. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumours *Cancer* 1988;61:1776-81.
59. Crove JP, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic and pathologic findings. *Ann Surg Oncol*.1994;1:132-40.
60. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, et al. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-566.
61. Dobrowska M, Kolasa A, Zukowska M, et al. Analysis of solitary pulmonary nodules found in chest radiograms. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:37-42.

62. Bombardieri E, Buscombe J, Lucignani G, Schober O. Advances in Nuclear Oncology Diagnosis and Therapy 2007,Chapter 5: Lung Cancer s:62-80.
63. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer, American Journal Of Roentgenology 2000;175:245-249.
64. Fischer BM, Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography, Respiration 2006;73:267-276.
65. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ. Characterization of the solitary pulmonary nodule: F18-FDG PET versus nodule-enhancement CT, American Journal Of Roentgenology 2006;187:1361-1367.
66. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vanteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. The Oncologist 2004;9:633-643.
67. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. New England Journal of Medicine 2000;343:254-261.
68. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. Journal of Nuclear Medicine 1996;137:943-949.
69. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer, Annals of Surgery 1999;220:286-291.
70. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules. Chest 1997;112:416-422.
71. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesion. Journal of Nuclear Medicine 2007;48:214-220.
72. Higashi K, Ueda Y, Yagishita. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. Journal of Nuclear Medicine 2000;41:85-92.
73. Swensen S, Morin R. Radiographic Assessment of Coin Lesions: Radiology 1982;142: 611-613.
74. Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-assisted thoracoscopic surgery for resection of lung metastases. Chest 1998;11: 2-5.
75. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. Postgrad Med 1997;101: 145-50.
76. Muhm JR, Brown LR, Crowe JK. Use of computed tomography in the detection of pulmonary nodules. Mayo Clin Proc. 1977;52:345-348.

77. Gümüş S, Deniz Ö, Örs F ve ark. Genç hastalarda soliter pulmoner nodüllerin etiyolojisi. *Solunum* 2007;9:99-104.
78. Lowe VJ, Fletcher JW. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:1075-1084.
79. Imdahl A, Jenkner S, Brink I. Validation of FDG PET for differentiation of unknown pulmonary lesions. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2001;20:324-329.
80. Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera based PET and dedicated PET. *Radiology* 1999;210:823-828.
81. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Annals of Thoracic Surgery* 2006;82:1016-1020.
82. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Masako M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with F-18 FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47:426-431.
83. Cerfolio R, Bryant A, Ohja B. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of non-small cell lung cancer predict stage, recurrence and survival. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2005;130:151-159.
84. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Visual and semiquantitative analyses for F-18 FDG PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size, *Annals of Thoracic Surgery* 2005;79:984-989.
85. Goldin JG, Brown MS, Petkovska I. Computer-aided diagnosis in lung nodule assessment. *J Thorac Imaging* 2008;23:97-104.
86. 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.
87. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med* 2003;114:29-35.
88. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160:307-12.
89. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2005;43:459-465.
90. Kartal Z. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2008;16:274-283.
91. Toomes H, Delphendahl A, Manke H, et al. The coin lesion of the lung. *Cancer* 1983;51:534-537.

92. Cardillo G, Regal M, Sera F, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1607-1611.
93. Hasdırmaz L, Karaman L. Tanımlanamayan soliter pulmoner nodüllerde cerrahi tedavi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;16:109-113.
94. Maheshe B, Forrester-Wood C, Yunus A. Value of wide-margin wedge resection for solitary pulmonary nodule: a single center experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004;26:474-479.
95. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:272-278.
96. Coppage L, Shaw C, Curtis AM. Metastatic disease to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *J Thorac Imaging* 1987;2:24-37.
97. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977;4:53-58.
98. Taşçı E, Keleş M, Koşar A ve ark. Soliter Pulmoner Nodüle Cerrahi Yaklaşım. *Heybeliada Tıp Bülteni* 2003:Cilt-9:sayı-3.
99. Bakheet SM, Saleem M, Powe J. F-18 FDG chest uptake in lung inflammation and infection. *Clinical Nuclear Medicine* 2000;25:273-278.
100. Zhuang HM, Duarte PS, Pourdahnad M, Li PY, Alavi A. Standardized uptake value as an unreliable index of renal disease on FDG- PET imaging. *Clinical Nuclear Medicine* 2000;25:358-360.
101. Fletcher WJ, Kymes MS, Gould M, Alazraki N, et al. A Comparison Of The Diagnostic Accuracy Of 18F-FDG PET And CT In The Characterization Of Solitary Pulmonary Nodules. *J Nucl Med* 2008;49:179-185.
102. CC, Kuscher Gould MK, Maclean WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of position emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesion: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-924.
103. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 FDG PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter with special reference to the CT images, *Lung Cancer* 2004, Vol.45, s:19-27
104. Higashi K, Ueda Y, Seki H. F-18 FDG PET imaging is negative in bronchioalveolar lung carcinoma, *Journal of Nuclear Medicine* 1998;39:1016-1020.
105. Kim BT, Kim Y, Lee KS. Localized from of bronchioalveolar carcinoma: FDG PET findings, *American Journal Of Radiology* 1998;170:935-939.

106. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose. *American Journal Of Radiology* 1998;170:1369-1373.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erhan Varoğlu'na, sabır ve titizlikle tez çalışmamın her safhasında bilgi, tecrübe ve zamanını esirgemeyen tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Güngör Taştekin'e, değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Oktay Sarı, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Serdengeçti ve istatistik konusundaki yardımlarından ve tavsiyelerinden ötürü Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. A. Said Bodur'a teşekkürlerimi sunarım. Hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tez çalışmalarım sırasında verdikleri destek için Uzman Doktor Buğra Kaya'ya ve araştırma görevlisi arkadaşlarım; İsmail Koçak, Özlem Şahin, Murat İsmailoğlu, Refik Bilgin ve Mustafa Erol ile Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni her konuda destekleyen ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen eşime sonsuz teşekkürler...