



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOLİTER PULMONER NODÜLÜ OLAN
HASTALARA UYGULANAN PET/BT ÇALIŞMASINDA
TÜM VÜCUT BT YERİNE SADECE TORAKSA YÖNELİK ÇEKİLEN
BT'NİN ETKİLERİ

DR.ÇAĞLA HAKSAL

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. GÖZDE DAĞLIÖZ GÖRÜR

Etik kurul onay No: 2013/45

2014

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

Önsöz ve Teşekkür	iii
Kısaltmalar dizelgesi.....	iv
Çizelgeler dizelgesi	v
Çizimler.....	vi
Giriş ve amaç.....	1
Genel bilgiler.....	3
Gereç ve yöntem.....	43
Bulgular.....	49
Tartışma.....	57
Sonuç ve öneriler.....	66
Özet.....	68
İngilizce özet.....	70
Kaynakça.....	72

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım sayın Prof. Dr. Hakan DEMİR, Doç. Dr. Serkan İŞGÖREN' e ve tezimin yazımında ve değerlendirilmesinde emeği geçen tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Gözde DAĞLIÖZ GÖRÜR'e,

Birlikte çalıştığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi, teknisyen, sekreter, sağlık memuru/hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere ulaşmama vesile olan, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve her zaman varlıkları ile beni gururlandıran anneme ve kardeşlerime,

Özellikle asistanlığımın en zor ve uzun günlerinde yolumu sabırla bekleyen, çoğu zaman hastalıklarında bile yanlarında bulunamadığım, mis kokulu yavrularım ZEYNEP ve ÖMER' e, özellikle son 1,5 yıldır evimizin her şeyi olan bana her zaman huzur ve mutluluk veren sevgili eşim Mustafa Haksal'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Çağla HAKSAL

KISALTMALAR DİZELGESİ

ACA	:Akciğer adenokarsinomu
AJCC	:American Joint Committe on Cancer
AKŞ	:Açlık kan şekeri
BKİ	:Beden kitle indeksi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CTDI	:Bilgisayarlı Tomografi Dozu Endeksi
DLP	:Doz Uzunluk Çarpımı
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
F18-FDG PET/BT	:Flor 18- Fluoro-deoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
GLUT	:Glukoz taşıyıcı transmembran protein
Gy	:Gray
HU	:Hounsfield Ünitesi
IARC	:Uluslararası Kanser Ajansı
I-ELCAP	:Uluslararası Akciğer Kanseri Erken Eylem Programı
KHAK	:Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	:Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
MR	:Magnetik Rezonans
PAAG	:Ön- arka akciğer filmi
SCCA	:Skvamöz hücreli karsinom
SPN	:Soliter pulmoner nodül
SUVmax	:Maksimum Standardize <i>Uptake</i> Değeri
SUVmean	:Ortalama Standardize <i>Uptake</i> Değeri
Sv	:Sievert
TNM	:Tümör- Lenf nodu- Metastaz
TGA	:Total Glikolitik Aktivite
UICC	: <i>Union for International Cancer Control</i>

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1.Çizelge: Akciğerin lobları ve segmentleri.....	4
2.Çizelge: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik- klinik bulguları.....	8
3.Çizelge: T faktörü, (Primer Tümör).....	12
4.Çizelge : N faktörü.....	13
5.Çizelge :M faktörü.....	13
6.Çizelge : Akciğer kanseri evrelemesi.....	13
7.Çizelge : Evrelere göre komplet rezeksiyon sonrası (5 yıllık) sürvi oranları.....	14
8.Çizelge : SPN ayırıcı tanısındaki patolojiler.....	17
9.Çizelge : Farklı tetkiklerde alınan efektif dozlar.....	37
10.Çizelge: Farklı tetkiklerde maruz kalınan efektif dozlar.....	38
11.Çizelge:Hastaların genel özellikleri	49
12.Çizelge: Soliter Pulmoner Nodüllerin Özellikleri	49
13.Çizelge: Soliter pulmoner nodüllerin yerleşim yerleri.....	50
14.Çizelge: Soliter pulmoner nodüllerin histopatolojik tanıları.....	50
15.Çizelge: SUVmax 2,5'un üzeri ve altında olan nodüllerin karşılaştırılması.....	51
16.Çizelge:SUVmax>2.5 olup benign tanı alan 5 lezyonuun histopatolojik tanıları.....	51
17.Çizelge SUVmax<2.5 olup malign olan 5 lezyonuun histopatolojik tanıları.....	52
18.Çizelge: Malign ve benign nodüllerin ortalama SUVmax değerleri ve hacimleri.....	52
19.Çizelge: Malign Nodüllerin ortalama SUV max değerleri.....	53
20.Çizelge: NAC ve AC raporları farklı olan hastalar.	54

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1.Çizim: Akciğerlerin lobları ve segmentler.....	5
2.Çizim: GLOBOCAN-2012 verileri.....	6
3.Çizim: Etkin doz hesaplaması.....	42
4.Çizim:Tipik bir PET/BT protokolü.....	45



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada her yıl ölümlerin %15'i kansere bağlı ölümlerdir. Dünya sağlık örgütü ve IARC'nın (Uluslararası Kanser Ajansı) yaptığı analizlere göre 2030 yılında ise 24 milyon insan kansere yakalanacak ve 17 milyon insan aynı yıl yaşamını kanser nedeniyle kaybedecektir. 2030 yılında 75 milyon insan kanserle yaşıyor olacaktır.^{1,2}

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5-10 dolayında) sıklığı daha azdır.³ Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Günümüzde yeni gelişen tanısal yöntemlere, gelişmiş cerrahi tekniklere ve cerrahi dışı tedavi yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen, olguların çoğunda, tanı konulduğunda saptanan tümör akciğerde sınırlı değildir ve %70'i tanı anında cerrahi tedavi şansına sahip olamamaktadır. Bu oran ülkemizde daha da yüksektir. Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubunun 11849 akciğer kanserli olguda yaptığı bir çalışmada; vakaların %90.4'ü erkek: %9.6'sı kadındı ve %77.9'usigara içmekteyken, %10.8'i sigarayı bırakmıştı. Vakaların sadece %11.3'ü hiç sigara içmemişti ve bu çalışmada olguların % 86,7'si ileri evrede yer almaktaydı.⁴

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda yaşam şansının yükseltilmesi için erken tanı ve tedavi seçenekleri büyük oranda evrelemeye bağlıdır. Bu yüzden hızlı ve doğru bir evreleme çok önemlidir.⁵⁻⁷

Akciğer kanserlerinde ortalama olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %12-15 iken soliter pulmoner nodül (SPN) olarak saptanan ve erken dönemde cerrahi olarak tedavi edilen akciğer kanserlerinde bu oran %70-80'e yükselmektedir.² Primer akciğer kanseri olduğu şüphelenilen hastalarda doku tanısı elde etmek, klinik evreleme için pulmoner nodüllerin natürünü belirlemek ve hastalığın yaygınlığını tanımlamak son derece önemlidir.^{5,8-13}

Pulmoner nodüller, akciğer kanserinin erken dönem bulgusu olabileceği için klinik olarak yüksek önem taşırlar. Soliter pulmoner nodül, sınırları kendisini çevreleyen akciğer parankiminden net olarak ayrılabilen, tek, yuvarlak veya oval, çapı 30 mm. veya daha küçük, hiler lenfadenopati ve atelektazi ile ilişkili olmayan lezyon olarak tanımlanmaktadır. Nodül saptandıktan sonra nodülün benign ya da malign olduğunu tespit etmemiz gerekmektedir.

Tüm dünyada yapılan tanısal BT sayısı dramatik olarak artmıştır. ABD' de BT tetkikinin kullanımı her yıl %10'dan fazla artış göstermektedir. Genel popülasyonda radyasyona bağlı kanser riski Sv başına %5 olarak bulunmuştur.¹⁴ PET/BT tetkiki yapılan hastaya, 140 kVP, 80 mA ve adım faktörü 1.5' iken yaklaşık 10 mSv BT' den, yaklaşık 15 mSV PET' den gelen radyasyon dozu ile birlikte hasta toplam 25 mSV doza maruz kalır. Bu da PET/BT' yi yüksek radyasyon veren bir tetkik yapar. BT dozu verteks - uyluk ortası alınan çekimde total PET/BT dozunun yüzde %40' ıdır.¹⁵

Biz bu çalışmada, konvansiyonel metodlarla SPN tanısı konulan hastalarda lezyonun malignite olasılığının belirlenmesinde uygulanan F-18-FDG PET/BT çalışmasının BT parametresini, tüm vücut BT yerine sadece toraksa yönelik BT çekerek hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunu azaltmayı ve torakal bölge dışındaki lezyonları sadece NAC görüntüleri ile değerlendirmenin saptanan lezyonlara etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla Ekim 2012-Ağustos 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilimdalı' na başvuran SPN' ü olan 102 hasta çalışmamıza dahil edilerek, önce toraks dışı alanlar sadece NAC görüntüleri arkasından F-18-FDG PET/BT görüntüleri ile retrospektif olarak değerlendirildi. İki değerlendirme protokolü arasında farklı saptanan lezyonlar kaydedildi. Mevcut hasta grubumuzda sadece torakal bölgeye yönelik BT çekmenin BT kaynaklı radyasyon dozunu ne kadar azalttığını da hesapladık. Ayrıca SPN tanısı ile F-18-FDG PET/BT metabolik karakterizasyon amacıyla yönlendirilen 102 hastaya uygulanan F-18-FDG PET/BT' nin sensivite ve spesivitesite değerlerini de hesapladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Anatomisi

Akciğerler göğüs boşluğu içinde uzanır. Her akciğer diafragma'dan klavikula'nın biraz üzerine kadar uzanır.¹⁶ Mediasten, yukarıda boyun kökünde toraksın üst açıklığından, aşağıda diaphragma'ya kadar uzanan hareketli bir bölümdür. Önde sternum, arkada 12. torakal vertebra arasında uzanmaktadır. Akciğerlerle plevra, göğüs boşluğunda mediasten her iki yanında yer alırlar.

Plevra iki kısımdan oluşur; parietal plevra toraks duvarı iç yüzünde uzanarak, diaphragma'nın torakal yüzünü ve mediasten yan yüzlerini örtüp, boyun kökünde toraks girişinde subplevral membranın alt yüzünde uzanır. Visseral plevra ise akciğerlerin dış yüzlerini tamamen örttükten sonra fissura inter lobarislerin diplerine kadar uzanır.

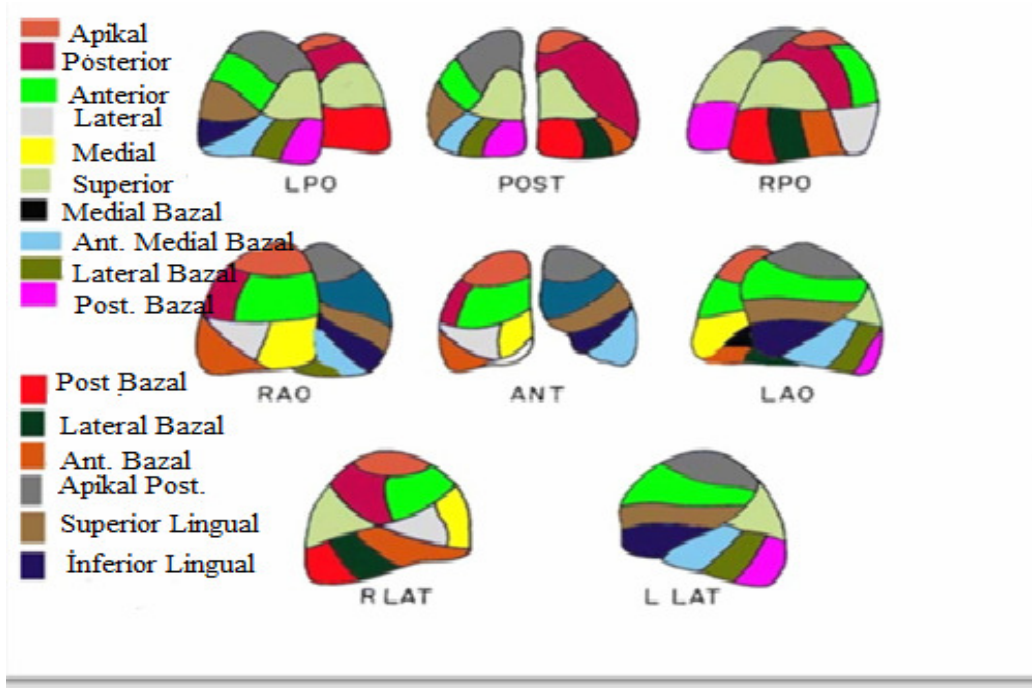
Trakea ve bronş ağacı alt solunum yollarını oluşturmaktadır. Trakea VI. ve VII. servikal vertebra düzeyinde başlar önde sternum açısı, arkada IV. ve V. torakal vertebra düzeyinde ana bronşlara ayrılır. Bu ayırım noktası bifurkasyon ve bu alanda trakea içinde iki ana bronşu ayıran kısım da karina olarak adlandırılmaktadır.

Sağ akciğer transvers ve oblik fissürler ile üç loba, sol akciğer ise oblik fissürle iki loba ayrılmaktadır. Loblar da segmentlere ayrılmaktadır (1. Çizelge; 1. Çizim). Her segment bronş ve damar yatağıyla ayrı bir ünite olup tabanı periferde, tepesi hilusa doğru bakan koni biçimindedir.

1.Çizelge: Akciğerin lobları ve segmentleri.

SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER
A. ÜST LOB 1. Apikal Segment 2. Posterior Segment 3. Anterior Segment	A. ÜST LOB 1,2. Apikal Segment 3. Anterior Segment
B. ORTA LOB 4.Lateral Segment 5. Medial Segment	B. LİNGULA 4. Superior Linguler Segment 5. İnferior Linguler Segment
C. ALT LOB 6. Superior Bazal Segment 7. Medial Bazal Segment 8. Anterior Bazal Segment 9. Lateral Bazal Segment 10. Posterior Bazal Segment	C. ALT LOB 6. Superior Bazal Segment 7. Anterior Bazal Segment 8. Lateral Bazal Segment 9. Posterior Bazal Segment

Sağ akciğer sola göre daha büyüktür. Sağda 10 segment (3 lob) solda 8 segment (2 lob) vardır. Akciğer lobları arası ayırım aksiyel görüntülerde fissürler, bronşial dallanmalar ve sagittal-koronal görüntüler aracılığıyla yapılabilir.

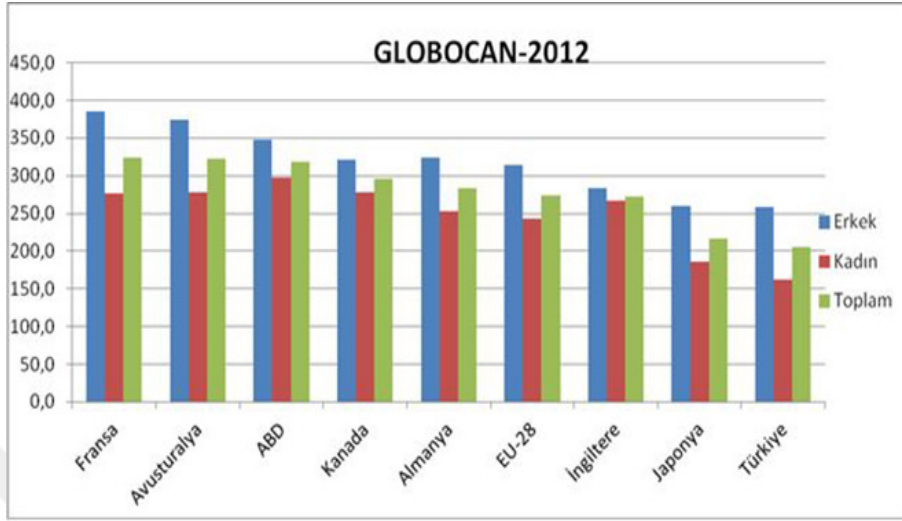


1.Çizim. Akciğerlerin lobları ve segmentleri (16).

2.2. Akciğer Kanserleri

2.2.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Dünyada her yıl yaklaşık, 800.000 – 1.000.000 kişi kanser hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Her yıl ölümlerin %15'i kansere bağlı ölümlerdir. Dünya sağlık örgütü ve IARC'nın (Uluslararası Kanser Ajansı) yaptığı analizlere göre 2030 yılında 24 milyon insan kansere yakalanacaktır.^{17,18} 17 milyon insan aynı yıl yaşamını kanser nedeniyle yitirecektir. 2030 yılında 75 milyon insan kanserle yaşıyor olacaktır. GLOBOCAN 2012 verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mideden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir. Gerek kanser vakalarının (%56,8) gerekse de kanserden kaynaklanan ölümlerin (%64,9) yarısından fazlasının az gelişmiş ülkelerde olduğu gösterilmiştir.¹⁹



2. Çizim: GLOBOCAN-2012 verileri (16).

Türkiye’de kanser sıklığı dünya ve dünyanın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlikler göstermektedir. Ortalama bir bakışla 2030 yılına kadar kanser görülme sıklığında tüm dünyada %100’ün üzerinde bir artış öngörülmektedir. Bu artışın %75’inin ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde ortaya çıkacak olması ve bu ağırlığı kaldırmakla karşı karşıya kalacak ülkelerin kansere dünyada harcanan bütçenin ancak %5’ine sahip bulunuyor olması kanser kontrol programlarında kanseri önlemeye ve erken tanıya ağırlık verilmesini zorunlu hale getirmektedir.

Sağlık Bakanlığında Avrupa Birliği uyum sürecinde kanser kontrol faaliyetleri “Tüketicinin ve Sağlıkın Korunması Faslı” altında değerlendirilmekte ve ulusal kanser kontrol programı uygulanmaktadır. Türkiye’de; 2009 yılında yaşa standardize edilmiş kanser hızı erkeklerde 269,7; kadınlarda ise 173,3’dür (100000 kişide). 2009 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde her yıl yaklaşık 98 bin erkek ve 63 bin kadın kansere yakalanmaktadır.²⁰ Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat iken, tütüne bağlı kanserler erkeklerde önemini korumaya devam etmektedir. Kadınlarda en sık görülen meme kanseri, her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Akciğer kanserinde hastaların yarısı ileri evrede teşhis edilmektedir. Sağkalım süresi incelenen kanserler içinde en kötü olan akciğer kanseridir.²⁰

2.2.2.Akciğer Kanserlerinin Histolojik Tipleri

Dünya sağlık örgütü, akciğer kanserinin histolojik bulgulara göre sınıflandırılmasını 2011 yılında güncellemiştir.²¹ Buna göre akciğer kanserleri büyüme hızı, yayılımı, metastazın zamanlaması, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtına göre temelde küçük hücreli dışı ve küçük hücreli olmak üzere iki ana başlık altında toplandı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi aralarında; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak subgruplara ayrıldı (2. Çizelge).



2.Çizelge: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik- klinik bulguları.

1. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

a. Adenokarsinom

En sık görülen tür

Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür

Sıklıkla periferik yerleşimli

Radyolojik olarak hava bronkogramları şeklinde prezente olabilir

b. Skuamoz Hücreli Kanser

İkinci en sık rastlanılan tür

Sigara ile yakın ilişkili

Sıklıkla santral yerleşimli

Kaviteleşme gösterebilir

c. Büyük Hücreli Kanser

En nadir görülen tür

Sıklıkla periferik yerleşimli

2.KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Sigara ile yakın ilişkili

Sıklıkla santral yerleşimli

Mediastinal lenfadenopati birlikteliği sıktır

En kötü prognozlu tür

2.2.2.1. Küçük hücreli karsinom (~%16)

Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %18-%25' ini oluşturur ve %80'i santral lokalizasyonludur. Bu hastalık oldukça agresif metastaz yapmaya eğilimi ile karakterizedir. En kötü prognozlu akciğer kanseri tipidir. Çok erken dönemde mediastinal lenf nodlarına ve özellikle kemik iliği ve beyne metastaz yapar. Küçük hücreli akciğer kanseri, embriyolojik nöral krestten köken alan hücrelerden oluşur. Bu tümörlerde başvuru anında yaygın hastalık ve agresif metastaz eğilimi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmaz ve kemoterapi tercih edilir. Hastaların yaklaşık %30' unda tam yanıt alınır, buna rağmen beş yıllık sağ kalım oranı sadece %5' dir ve palyasyon amaçlı radyoterapi kullanılır. KHAK' nin davranışı ve prognozou diğer alt tiplerden farklı olduğu için kendine has bir evreleme sistemi kullanılır.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Evreleme

1. Sınırlı Hastalık

Tek taraflı tümör

Regional, hiler, mediastinal, supraklaviküler lenfadenopati (aynı ve karşı tarafta)

Aynı taraf plevral epanşman

VCS, N.Rekürrens tutulumu

2. Yaygın Hastalık

Uzak metastaz

Perikard tutulumu

Karşı taraf plevra epanşmanı

İki taraflı akciğer tutulumu

2.2.2.2.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (~%83)

i.Adenokarsinom (alt tipi Bronkioloalveolar karsinom)

Akciğer adenokarsinomu (ACA) en sık görülen histolojik tiptir ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %45'ini oluşturur. Akciğer ACA bronş epitelindeki mukus sekrete eden hücrelerden köken alır bu tümörler çoğunlukla (%75) periferik yerleşimlidir.

Akciğerin skuamoz hücreli tipinden daha erken metastaz yapma eğilimindedir. Bronkioalveolar karsinom ACA'nın alt tipidir daha iyi prognozlu daha yavaş seyirlidir. Soliter nodül, multiple nodül ya da diffüz parankimal infiltrasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Bronkioalveolar karsinomada tanıyı doğrulamak için rezeksiyon gerekebilir. Soliter çizimdeki bronkioalveolar karsinoma ACA şeklinde tedavi edilmelidir.

ii.Skuamoz Hücreli Karsinom

Skuamoz hücreli karsinom (SCCA) akciğer kanserlerinin yaklaşık %30' unu oluşturur ve en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Bu tümörlerin yaklaşık 2/3'ü santral lokalizasyonludur, bronşlar boyunca gelişir ve bronşlara dıştan basıya neden olur. Bu tümörler santral nekroz ve kavitasyon gösterirler. ACA' dan daha geç metastaz yapma eğilimlidir. SCCA' da balgam sitolojisi ile ACA' dan daha kolay tanı konabilir. Sigara ile kesin ilişkisi gösterilmiştir.²²

iii. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. SCCA veya ACA' daki spesifik sitolojik özellikleri göstermeyen bu tümörler periferel gelişmeye meyillidir ve erken metastaz yaparlar. Kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık görülürler.

iv. Karsinoid Tümör

Karsinoid tümör ender görülen akciğer tümörleridir. Rezeksiyon uygulanan akciğer tümörlerinin %0,4-%3'ünü oluşturmaktadır. Benign-malign olup olmadıkları konusunda uzun yıllar süregelen belirsizlik bu tümörlerin karsinoid olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Karsinoid tümörler malign potansiyelde tümörlerdir. Bronş Kulchitzky hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörler olarak sınıflandırılırlar. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tüm karsinoidlerin %22'si akciğer karsinoididir.

v. Adenoskuamöz karsinom

Genellikle akciğerin periferinde yerleşirler ve genel hatlarıyla büyük hücreli karsinom ve adenokansere benzer. Çoğunlukla glandüler diferansiye alanlarla birlikte indiferansiye karsinoma odakları da içerir.

vi. Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar

2.2.3. Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Akciğer kanserinde sağkalımın en önde gelen belirtecinin tümörün evresi olduğu hatta bunun en az histopatolojik tipi kadar önemli olduğu belirtilmiştir.²³ Bu nedenle yıllar içinde akciğer kanserinde pek çok evreleme çalışması yapılmıştır. UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2009 yılında yedinci TNM sınıflamasını yayınladı.²⁴

Bu sınıflamada Tümör boyutu (T), nodal tutulum (N) ve metastaz (M) durumu belirlendi (3, 4, 5. Çizelge).

3.Çizelge: Akciğer kanserinin evrenlenmesinde T faktörü, (Primer Tümör).

Tx	Balgam ya da bronkoalveloler lavaj sitolojisinde malign hücreler tespit ediliyor fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopide tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ
1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili,lober bronşun daha proksimalinde invazyon bulgusu yok (Bronşun yüzeysel duvarıyla sınırlı süperfisyal tümörler ana bronşa ulaşsa bile T1 olarak değerlendirilir)
1a	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
1b	$2 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T2	$3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$, karinaya 2 cm ve daha fazla uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hilusa uzanan fakat tüm akciğeri kapsamayan obstrüktif atelektazi ya da pnömoni
2a	$3 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 5 \text{ cm}$
2b	$5 \text{ cm} < \text{tümör en büyük çapı} \leq 7 \text{ cm}$
T3	Tümör en büyük çapı < 7 cm, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu, ana bronşun karinaya 2 cm den daha az yakınlıkta invazyonu (karina tutulumu yok), tüm akciğeri kapsayan total atelektazi ya da obstrüktif pnömoni, aynı lobta tümörden anotomik olarak ayrı tümör nodülleri varlığı
T4	Her hangi bir boyuttaki tümörde mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus vertebra korpusu, karina, aynı taraf farklı lobta tümör nodül ya da nodülleri varlığı

4.Çizelge: Akciğer kanserinin evrenenmesinde N faktörü.

Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Aynı taraf hiler, peribronşial, interlober, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu tutulumu
N2	Subkarinal ve ipsilateral mediastinal lenf nodu
N3	Kontralateral mediastinal, ipsilateral ya da kontralateral skalen ve supraklaviküler lenf nodu

5.Çizelge : Akciğer kanserinin evrenenmesinde M faktörü.

Mx	Metastaz değerlendirilemedi
M0	Metastaz kanıtı yok
M1a	Malign plevral efüzyon, malign perikardiyal efüzyon, malign plevral yayılım, kontralateral akciğerde metastaz
M1b	Uzak organ metastazı

6.Çizelge: Akciğer kanseri evrelemesi.

	Tümör Lenf nodu Metastaz
Okült karsinom	Tx 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	T1,2 N2 M0 T3 N1,2 M0 T4 N0,1 M0
Evre IIIB	T4 N2 M0 Tüm T N3 M0
Evre IV	Tüm T Tüm N M1a,b

2.2.4 Akciğer Kanserinde Tedavi ve Prognoz

Akciğer kanserlerinde evreleri göre komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sürvi 7.Çizelge’de özetlenmiştir.

7.Çizelge :Evrelere göre komplet rezeksiyon sonrası (5 yıllık) sürvi oranları.

Evre	Sürvi
T1a (N0M0)	% 77
T1b (N0M0)	% 71
T2a (N0M0)	% 58
T2b (N0M0)	% 49
T3 (N0M0)	% 35

2.2.5. Akciğer Kanserlerinde Tarama ve Erken Tanı

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek olmakla birlikte erken tanı, iyi evreleme, tedavi ve takip ile mortalite ve morbiditesi kısmen azaltılabilir. Sağkalımın tarama ve erken tanıdan olumlu etkilendiği gerçeğinden hareketle, akciğer kanseri tarama programları gündeme getirilmiştir. Bindokuzyüzyetmişli yıllarda, akciğer kanseri prevalansını ve erken tanının yaşam süresi ve mortaliteye etkisini değerlendirmek amacıyla akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi sıkça kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Mayo klinik Memorial-Sloan-Kettering kanser merkez, Johns Hopkins hastanesi ve Çekoslovakya çalışmalarında, sigara içen erkeklerde balgam sitolojisi ve akciğer radyografisinin erken tanı yönünden etkileri araştırılmıştır.²⁵⁻²⁸ Tüm bu çalışmalarda, tarama grubunda kontrol grubuna göre daha fazla akciğer kanseri tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, tarama grubundaki olgularda daha erken evrede, daha küçük boyutta akciğer kanseri saptanmasına rağmen mortalite oranlarında azalma görülememiştir. Bu nedenle riskli grupların taranmasında akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi önerilmemektedir. Mayo Klinik çalışmasında⁶ olguların 20 yıllık takiplerinde bu sonuç değişmemekle birlikte, randomizasyondan itibaren yapılan ikinci bir analizde, yaşam süresindeki düzelmenin rezeksiyona bağlı

olduğu savunulmuş, bu nedenle mortalite yerine yaşam süresindeki düzelme taramanın sağladığı bir kazanç olarak sunulmuştur.

Postero-anterior akciğer radyografisinin, küçük nodüllerin saptanmasında yeterince duyarlı olmaması nedeniyle 2 cm'den küçük nodüllerin yarısından fazlası gözden kaçmaktadır. Standart akciğer radyografisi ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm'dir.⁸

Uluslararası Akciğer Kanseri Erken Eylem Programından (I-ELCAP) gelen veriler; tarama ile erken evrede (Evre I) tanı konulan olguların operasyonu ile 10 yıllık sağkalım %92 iken, tedaviyi kabul etmeyen evre I olguların tamamının 5 yıl içinde kaybedildiğini göstermiştir.²⁹ Mortalite oranını azalttığını gösteren randomize çalışmaların olmaması nedeniyle düşük doz spiral BT'yi risk gruplarının rutin kitle taramalarında önermek için henüz erkendir.

2.3. SOLİTER PULMONER NODÜL (SPN)

2.3.1. Soliter Pulmoner Nodül Tanımı

Soliter pulmoner nodül (SPN) , akciğer parankimi içerisinde çevresi normal akciğer dokusu ile sarılı, 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak veya oval görünümlü, direkt grafide lokal dansite veya opasite artışı ile kendini gösteren lezyonlara verilen isimdir. Atelektazi, lenfadenopati veya plörezinin bu lezyona eşlik etmemesi gerekmektedir. Lezyon 3 cm'den büyük ise kitle olarak tanımlanır ve bu lezyonların malignite olasılığı yüksektir.⁴ SPN malign veya benign olabilir. Böyle bir nodülün %40-60 oranında malign olma olasılığı vardır.³⁰ Ayırıcı tanısında malign ve benign tümörler, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, vasküler, travmatik ve konjenital patolojiler bulunur. SPN'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlar 8.Çizelge' de özetlenmiştir.^{31,32}

Benign SPN'lerin en sık nedenleri granümatöz hastalıklar, hamartom ve intrapulmoner lenf bezleri olup, akciğer karsinomu malign SPN'lerin en yaygın nedenidir. Soliter pulmoner nodül etyolojisinde yer alan lezyonların sıklığı konusunda çeşitli oranlar bildirilmektedir. Malign hastalıklar, SPN etyolojisinin %5-70'inden sorumludurlar. Çoğu seride benign lezyonların sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. SPN'ler görüntüleme çalışmalarında en sık rastlanan tesadüfi lezyonlardır.³¹ Bu nodüller, birçok benign ve malign patolojiler nedeniyle ortaya çıkarlar.

Tanısı olmayan bir pulmoner nodülün bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve akciğer biyopsisi ile konfirme edilmesi, mutlak tanı alması hastanın geleceği açısından son derece önemlidir.³² Akciğer kanserlerinde ortalama olarak 5 sağ kalım oranı %12-15 iken SPN olarak saptanan ve erken dönemde cerrahi olarak tedavi edilen akciğer kanserlerinde bu oran %70-80'e yükselmektedir.⁵ Ayrıca yaşla birlikte bu lezyonlarda malignite potansiyeli artmakta ve 50 yaş üstü kişilerde %60'ın üzerinde bronş kanseri riski ortaya çıkmaktadır. SPN'lerin akciğer grafilerinde görülme ihtimali % 0.1-2 arasında bildirilmektedir.^{33,34}

Bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanılması ile soliter pulmoner lezyonlarının saptanması kolaylaşmıştır. Soliter pulmoner lezyon saptandığında lezyonun boyutu, iç yapısı, kenar özellikleri (kalsifikasyon, yağ içeriği, kaviteasyon, vb.), yoğunluğu, satellit nodülü, büyüme hızı ve kontrast tutulumu benign - malign ayrımının yapılmasında önemli yardımcı bulgulardır. Ancak her zaman bu bulgularla ayırım yapılamamakta ve Magnetik Rezonans (MR) ve PET gibi diğer görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Genel görüş, "aksi ispat edilmedikçe soliter pulmoner lezyonlar malign gibi düşünülmelidir" şeklindedir.

8.Çizelge :Soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısındaki patolojiler.

A. Benign neoplastik lezyonlar 1. Hamartom 2. Lipom 3. Fibroma 4. Endometrioma 5. Kondroma	E. Vasküler lezyonlar 1. Arteriyovenöz malformasyon 2. Hematom 3. Pulmoner arter anevrizması 4. Pulmoner ven varisi
B. Malign neoplastik lezyonlar 1. Primer akciğer karsinomu 2. Soliter metastaz 3. Lenfoma 4. Karsinoid tümör 5. Sarkom	F. Konjenital lezyonlar 1. Sekestrasyon 2. Bronkojenik kist 3. Konjenital kistik adenomatoid malformasyon
C. Enfektif lezyonlar 1. Granülom 2. Yuvarlak pnömoni 3. Abse 4. Kist hidatik 5. Septik emboli	G. Diğer lezyonlar 1. İnfarkt 2. Yuvarlak ateletazi 3. Hematom 4. Silikotik nodül 5. Amiloidozis 6. Mukus tıkaçı 7. Psödötümör 8. Enfekte bül 9. İntrapulmoner LAP
D. İnflamatuvar lezyonlar 1. Romatoid artrit 2. Wegener granülomatozis 3. Sarkoidoz 4. Behçet hastalığı	

2.3.2. Soliter Pulmoner Nodül Klinik Değerlendirme

Sigara öyküsü, ileri yaş, altta yatan bir neoplastik hastalık malignite olasılığını artırır. Periferik SPN'lerin genellikle asemptomatik olduğu bilinmektedir. Bazı yazarlar, SPN'lerin asemptomatik olmaları gerektiği, herhangi bir tanı koydurucu semptom taşımamaları gerektiğini bildirmektedirler.³³

SPN'lerin klinik değerlendirmelerinde ilginç noktalardan birisi, incelenmekte olan bir ekstratorasik tümörü olan bir hastanın preoperatif çekilen kontrol akciğer grafisinde SPN'ye rastlanmasıdır. Bu olgularda tümörün evresi, histolojisi ve diğer organlarda metastaz varlığının bilinmesi önemlidir. Başka organ kanseri öyküsü varlığında, SPNlerin malignite riski artmaktadır.^{34,35} Baş-boyun kanseri olgularının, yaklaşık %25'inin, sekiz yıl içerisinde akciğerlerinde ikinci primer lezyon ile müracaat ettikleri bilinmektedir. Yine baş ve boyun kanseri saptanan olguların çekilen kontrol grafilerinde tespit edilen SPN'lerin %76'sı primer akciğer kanseri, %9'u metastaz ve %15'i benign lezyon tanısı almıştır. Aynı çalışmada diğer organ kanserlerinin varlığında primer akciğer kanseri tanılı SPN oranı, %24-58 olarak bildirilmiştir.³⁵ Benzer çizimde adenokarsinom olduğu belirlenen bir hastada da primer odak açısından meme; kolon ve prostat akla gelmelidir.³⁵

Göğüs hastalıkları ile ilgili klinisyen ve cerrahları meşgul eden bir diğer birliktelik ise, senkron ya da metakron olarak tespit edilmiş, primer akciğer kanserine eşlik eden (ipsilateral, kontralateral) ve malign olduğu belirlenen SPN'dir. Nodül, ilk lezyonun metastazı olabileceği gibi ikinci bir primer tümör de olabilir. SPN saptanan bir olguda, eğer rutin sistemik değerlendirmeler negatif sonuçlanıyorsa, primer tümörün okült olup SPN'nin metastaz olma olasılığının %1'in altında olacağı bildirilmektedir.³⁶ SPN değerlendirmelerinde, önceden çekilmiş bir akciğer grafisinin varlığı, tanıda çok yardımcı olabilir. Çok hızlı büyümeler enfeksiyon lehine olabileceği gibi, yaklaşık iki yıldır stabil olan SPN'ler benign lezyon lehine değerlendirilebilirler.³⁷

Soliter pulmoner nodül saptanan hastalarda ilk yapılması gereken uygulama, eski filmlerin gözden geçirilmesidir. Eğer lezyon en az 18-24 aylık bir stabilite gösteriyorsa ya da ikiye katlanma zamanı 1 aydan daha az ise benign kabul edilir. Akciğer radyografisinde benign kalsifikasyon patternleri; santral, diffüz, laminar, patlamış mısır tarzında olan

kalsifikasyonlardır. Tipik santral ya da diffüz kalsifikasyon lezyonun benign olması konusunda güvenilir bulgular olmakla birlikte, yine de kuşkulu olgularda ileri inceleme yapılmalıdır. Lezyonların boyutu, karakteri, lokalizasyonu ve kalsifikasyon paterni hakkında toraks BT, akciğer radyografisinden daha iyi bilgi vermektedir. Aynı zamanda eşlik eden lezyonları gösterme ve mediasteni değerlendirme şansı vermesi nedeniyle SPN saptanan tüm olgularda kontrastlı toraks BT çekilmelidir.³⁸

Akciğer grafileri SPN'lerin lezyon büyüklüğü, margin özellikleri, kalsifikasyon ve büyüme oranları hakkında temel bilgiler sağlamaktadır. Şuan ki klinik uygulamada direkt grafilerde saptanan SPN hastalarına erken dönemde BT yapılmaktadır, çünkü SPN'lerin sık sebeplerinden biri infektif bronkopnömonidir ancak takip grafilerinin çekilmesi malign nodüllerin tanı ve tedavisinde gecikmeye sebep olacağı için gereksizdir. Direkt grafide saptanan SPN'li hastaların %50 gibi büyük bir kısmında BT ile birden çok nodülü olduğu gösterilmiştir, birden çok nodül olması ise tanıyı değiştirmektedir çünkü çok nodül granümatöz hastalıklar veya metastatik hastalıkları düşündürmektedir.⁵

2.3.3. Soliter Pulmoner Nodülde Tanı Yöntemleri

2.3.3.1. Radyolojik Bulgular

Tümör tanısının konulması ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Burada çekilen yan grafi, postero anterior akciğer grafisine üçüncü boyutu, yani derinliği eklemektedir.

Genel ilke akciğer filmini değerlendirmede, eğer varsa, eski filmlerle karşılaştırılarak okunmalı ve şüpheli durumlarda spiral toraks BT çekilmelidir. Hilusta belli belirsiz bir büyüme tek bir filmle algılanamazken eski filmlerle kıyaslama ile aradaki fark kolayca görülebilir. Akciğer grafisinde büyük çaplı nodül veya kitleler bile en iyi şartlarda gözden kaçabilmektedir. Bunun nedenleri gözlemcinin lezyonu görememesi, gördüğü halde normal anatomik yapı olarak değerlendirmesi veya gördüğü lezyonu fibrotik odak, granülom gibi kabul edip önemsememesidir. Öte yandan, kör noktalar denilen yerlerdeki lezyonların görülememesi nedeniyle ortaya çıkan hatalar da vardır. Kör noktalar; akciğerin

periferi, klavikulanın sternal ucu ya da birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, sağ veya sol paratrakeal alanlar, direkt grafide diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer olarak sıralanabilir.

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde spiral BT, konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte büyüme hızı ve radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parankimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır.^{38,39}

Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda tekrar çekim yapılarak nodülde dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise benign, 15 HU üzerinde artış malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite % 100, spesifisite % 50-77 arasında bulunmuştur.⁴⁰ Kontrastlı BT SPN'lerin benign veya malign ayırımını daha kesin yapmaktadır (sensitivitesi %98, spesifitesi %58, tanı kesinliği %77). İyodine kontrast materyali güçlü bir enjeksiyonla (300mg/mL, saniyede 2mL hızda) verildikten sonra görülen 15 HU'den daha az kontrast tutulumu nodülün kuvvetle benign olduğunu düşündürürken, 20 HU'den fazla tutulum tümörün neo-vaskülarizasyonunu yansıtır ve maligniteye işaret eder.⁴⁰

Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık % 40-45'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise % 80-95'i kansere bağlıdır.³⁹ Bu nedenle, 3 cm üzerindeki lezyonlar, varsa eski radyografilerle kıyaslanmalı, pnömoni düşünülüyorsa aksi ispatlanana kadar malign olarak yorumlanmalıdır. Yine büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacim olarak ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Hacim olarak bir aydan kısa sürede ikiye katlanıyorsa lezyonun daha çok abse, pnömoni gibi benign nedenlerden kaynaklandığı düşünülebilir. 18-24 aydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign patolojide olduğunu gösterir.³⁸

Periferik karsinomların % 10-20'sinde kaviteasyon gözlenir. En fazla kaviteasyon gösteren tümör tipini skuamöz hücreli karsinomlardır. Kaviteasyon en iyi BT ile gösterilebilir. Tümör kaviteasyonları düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kaviteasyonlar da görülebilir. Kavitenin 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir.³⁸ Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla görülmekle birlikte, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir.⁴¹

Santral yerleşimli akciğer kanserleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan kaynaklanır ve çoğu skuamöz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiği gibi tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır.³⁹⁻⁴¹

Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur.⁴² Bilgisayarlı tomografide saptanan SPN'nin, boyutu, kenar özelliği, iç yapısı (kalsifikasyon, yağ içeriği, kaviteasyon, vb.), yoğunluğu,

satellit nodülü, büyüme hızı ve kontrast tutulumu değerlendirmede dikkate alınması gereken hususlardır. Genel olarak nodül boyutu büyüdükçe malignite olasılığının arttığı, nodül çapındaki her 1 cm artışın maligniteyi %13 oranında artırdığı bildirilmiştir.³⁴

2.3.3.2. Klinik tanı yöntemleri:

i.Balgam sitolojisi: SPN' si olan olguların çoğu asemptomatiktir ve balgamın sitolojik incelemeleri sıklıkla negatiftir. 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.⁴³

ii.Bronkoskopi: Bronkoskopi de, SPN' lerin değerlendirilmesinde sınırlı bir katkıya sahiptir. Özellikle merkezi yerleşimli ve büyük lezyonlarda bronkoskopinin tanı oranı artmaktadır ancak küçük veya periferik nodüllerde daha az tercih edilmektedir. Baaklini ve arkadaşlarının yapmış olduğu 177 olguluk SPN serisinde, tüm olgulara bronkoskopi, fırçalama, irrigasyon ve transbronşiyal biyopsi yapılmış, benign olgularda % 35, malign olgularda % 64 sensitivite saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bir başka sonuç ise; lezyon boyutu eğer 2cm' den küçük ise bronkoskopinin başarısının daha da azaldığıdır.⁴⁴ Son yıllarda geliştirilen real-time elektromanyetik navigasyon bronkoskopisi (super dimension) periferik nodülleri saptamada yardımcı olmakla beraber, henüz yaygın kullanıma girmemiştir.

iii.Transtorasik iğne aspirasyon ve biyopsisi: Özellikle periferik nodüllerde tercih edilen bir yöntemdir. Malign nodüllerde tanı değeri % 64-100 arasında, benign nodüllerde % 12-68 arasında bildirilmiştir. Özellikle tru-cut biyopsi ile sonuçlar daha başarılıdır.¹³ Genellikle skopi veya BT eşliğinde yapılmaktadır ve apikal ve diyaframa yakın nodüllere ulaşmak teknik olarak mümkün olmayabilir. En sık komplikasyonu pnömotorakstır ve hastaların %25-30 oranında görülebilir. Bu olguların da ancak % 5-10'u göğüs tüpü gerektirmektedir. Bunun dışında hemoraji, hemoptizi, hava embolisi, tümör hücre implantasyonu da görülebilir.⁴⁵

iv.Cerrahi girişimler: Yüksek malignite riski olan vakalarda F18-FDG PET/BT' de pozitif ise cerrahi rezeksiyon endikasyonu vardır; cerrahi sırasında alınan frozen sonucuna göre cerrahinin boyutu değişmektedir. Soliter pulmoner nodüllerde video

yardımlı göğüs cerrahisi (VATS-video-assisted thoracic surgery) veya torakotomi yöntemi kullanılmaktadır. Torakotomi ile VATS'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ikisi arasında tanısal açıdan fark bulunmamıştır ancak VATS daha az invazivdir ve hastanede yatış süresi daha kısadır.⁴⁵

2.3.4. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım

Gould ve ark. 2013 yılında, soliter pulmoner nodüle tanı ve tedavi yaklaşımıyla ilgili önceki kanıta dayalı öneri kılavuzlarını revize ederek ACCP kanıta dayalı klinik uygulamalar kılavuzunu yayımlamışlardır.

Bu yeni kılavuza göre⁴⁶ SPN'ye yaklaşımda öneriler şu çizimde özetlenebilir:

- PAAG veya BT'de belirsiz nodül varlığında önceki görüntüleme tetkikleri incelenmelidir.
- En az 2 yıldır stabil olan solid, belirsiz nodüllerde ileri tanısal değerlendirme yapmaya gerek yoktur.
- PAAG'de fark edilen belirsiz nodül varlığında, nodülün karakterini belirlemek amacıyla toraks BT çekilmelidir.
- Solid, belirsiz, >8mm nodül varlığında malignite ihtimali klinik değerlendirmeye göre kalitatif olarak ya da geçerli model kullanılarak kantitatif olarak hesaplanmalıdır.
- Solid, belirsiz, >8mm nodül varlığında, düşük-orta malignite riski varsa (%5-65) nodülü karakterize etmek amacıyla tercihen F18-FDG PET/BT ile fonksiyonel görüntüleme yapılmalıdır.
- Solid, belirsiz, >8mm nodül varlığında, aşağıdaki durumlarda seri BT'ler ile takip önerilmektedir.
 - o Klinik olarak kanser ihtimali çok düşükse (<%5).
 - o Klinik ihtimal düşük (<%30-40) ve fonksiyonel görüntüleme testleri negatifse (lezyon F18-FDG PET/BT'de hipermetabolik değil veya dinamik kontrastlı BT'de 15HU'ni aşmıyorsa), sonuçta çok düşük post-test malignite ihtimali varlığında.

- o İğne biyopsisi negatif ve lezyon PET’de hipermetabolik değilse.
- o Tam bilgilendirilmiş hasta bu non-agresif tedavi yaklaşımını tercih ediyorsa.
- Solid, belirsiz, >8mm nodül varlığında takip tercih edildiyse 3,6,9,12 ve 18-24. aylarda ince kesit kontrastsız, düşük doz seri BT’ler ile takip önerilir.
- Seri incelemelerde belirgin malign büyüme gösteren solid, belirsiz nodüllerde özel bir kontrendikasyon yoksa cerrahi olmayan biyopsi ve/veya cerrahi rezeksiyon önerilir.
- ≤ 8 mm, solid nodülü olan, akciğer kanseri için risk faktörü bulunmayan bireyde BT takibinin sıklığı nodülün büyüklüğüne göre belirlenmelidir.
 - o ≤ 4 mm nodüllerin takibine gerek yoktur, ancak hasta bu tür bir yaklaşımın potansiyel yarar ve zararları konusunda bilgilendirilmelidir.
 - o 4-6 mm büyüklükteki nodüller 12. ayda tekrar değerlendirilmeli, eğer değişiklik yoksa takip sonlandırılır.
 - o 6-8 mm büyüklükteki nodüller 6-12 ay arasında tekrar değerlendirilmeli, değişiklik yoksa 18-24. ayda bir değerlendirme daha yapılmalıdır.
- Akciğer kanseri için bir veya daha fazla risk faktörü bulunan ≤ 8 mm nodülü olanlarda BT takibinin sıklığı ve süresi nodülün büyüklüğüne göre planlanmalıdır.
 - o < 4 mm nodüller 12 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir, değişiklik yoksa ek takibe gerek yoktur.
 - o 4-6 mm büyüklükteki nodüller, 6-12 ay arasında tekrar değerlendirilmeli, değişiklik yoksa 18-24 ay arasında tekrar değerlendirilmelidir.
 - o 6-8 mm büyüklükteki nodüller 3-6 ay arasında tekrar değerlendirilmeli, sonrasında 9-12. ayda ve değişiklik yoksa 24. ayda tekrar değerlendirilmelidir.
- ≤ 5 mm nonsolid (saf buzlu cam) nodül varlığında ileri değerlendirme önerilmemektedir
- > 5 mm nonsolid (saf buzlu cam) nodül varlığında, en az 3 yıl yıllık BT ile takip önerilir.

2. 4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.4.1. Genel Bilgiler

Pozitron emisyon tomografisi, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisinin çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel yapı taşları olan karbon (C), oksijen (O₂), flor (F), azot (N₂) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır.

Pozitron emisyon tomografisi tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, aralarında 180° açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda detektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180° açı yapacak çizimde yerleşmiş detektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nano saniye mertebesinde) tespit edilen her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında detektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur.⁴⁷

Pozitron emisyon tomografisinde kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Diğer izotoplar için maliyeti oldukça yüksek olan siklotron bulundurmaları gerekir.⁴⁸ Pozitron emisyon tomografisi çalışmalarında %90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Yarı ömrünün diğerlerine göre uzun olması sebebiyle F-18 (109.7 dakika) ile işaretlenmiş radyofarmasötiklerin kullanımı siklotron ünitesine sahip olmayan merkezler için uygundur ve glukoz analogu olan FDG ile işaretlenmektedir. Radyofarmasötik amaçlı kullanılan florine 18 florodeoksiglukoz (FDG),

bir glukoz analogudur. İntravenöz yoldan enjekte edildikten sonra hücre membranına taşınır, normal glikolitik yollarla fosforile olur ve hücre içinde metaboliz edilmeden kalır.

Kombine F18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET/BT) giderek artan oranda tümör tanısı, evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Kombine PET/BT cihazları, tek bir görüntüleme hem F18-FDG PET'den metabolik bilgi, hem de BT'den anatomik bilgi sağlamaktadır. Tanısal gücü malign hücreler tarafından artmış glukoz kullanımına dayanmaktadır. Özellikle tümör görüntülemesinde tümör hücrelerinin, normal hücrelere göre daha fazla glukoz kullanmaları düşüncesiyle uygulanan bir yöntemdir. 2 flourine-18 flouro- 2-deoxyglucose (FDG)' un dokulardaki metabolik aktivite artışının tespiti esasına dayanır.

PET, bozunan ve pozitron yayan bir radyonüklid kullanılarak, anihilasyon fotonlarının kaydedilmesi ile radyofarmasötiğin dokulardaki üç boyutlu dağılımının tomografik görüntülemesinin yapıldığı bir tekniktir. En yaygın kullanılan ajan, glukoz analogu olan FDG'dir. Dokuda FDG akümüasyonu, glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok malignitede, GLUT-1 glukoz transporter'ın aşırı üretimi ve artmış heksokinaz aktivitesi ile ilişkili olarak glukoz kullanımı artmaktadır. Bu nedenle glukozun dokulardaki kullanım oranını görüntülemek için F18-FDG kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi ise x-ışını kullanan tomografik görüntüleme tekniğidir ve anatomik görüntü oluşturarak, morfolojik ve anatomik yapıları, yüksek rezolüsyonla, tümörün lokalizasyon, uzanım ve karakterizasyonunu belirlemede yardımcı olur. Son on yıl içinde 18florodeoksiglikoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisinin girişimsel olmayan değerli bir görüntüleme tekniği olduğu gösterilmiştir.

Bu tekniğin temel kısıtlılığı uzaysal çözünürlüğün olmamasıdır. İlk entegre PET/BT cihazı klinik uygulamaya 1998'de girmiştir ve gelecekteki tüm PET cihazı kurulumlarının PET/BT şeklinde olması kaçınılmazdır. Entegre PET/BT ile kazanılan ek bilgi aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Daha önce BT veya PET ile görülmeyen lezyonların saptanması,
- Lezyonların yerleşiminin daha doğru olarak belirlenmesi ve çevre yapıların daha iyi gösterilmesi,

- Lezyonun benign veya malign ayrımının yapılması.

Fluorodeoksiglukoz vücutta glukoz ile oldukça benzer biodağıılım gösterir. Görüntü yorumlanırken fizyolojik olmayan ve background aktiviteye oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayrımını değerlendirmede kullanılan semikantitatif bir değer olan “Maksimum Standart uptake değeri” (SUV) kullanılır. Bu değer belirlenmesinde ilgi alanı içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir.⁴⁹

SUV hesaplamaları PET görüntülerinin yorumlanması genelde görsel değerlendirme ile yapılmaktadır. Vizüel değerlendirmede normal anatomi yada fizyoloji ile uyumlu olmayan bir lokalizasyon geri-plan ve çevre doku aktivitesine göre diffüz yada fokal artmış FDG tutulumu gösteren odaklar malignite şüpheli lezyonlar olarak yorumlanır. Ayrıca, tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesi amacıyla maksimum standart “uptake” değeri (SUVmax) adı verilen bir parametre kullanılmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ilgi alanı (ROI) içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi) bölünmesi ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle elde edildi.¹¹⁻¹³ SUV parametresi FDG uptake derecesinin yarı nicel ölçütüdür ve PET yorumlanmasında önem taşımaktadır. Bu değeri; plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörler etkiler. Ancak nekrotik komponenti olan lezyonlarda, 1 cm’den küçük lezyonlarda ve yüksek glukoz ya da insülin düzeyi olan hastalarda bir miktar yanıltıcı olabilmektedir.¹³

Seçilen alandaki ortalama FDG aktivitesi (mCi/ml)

SUVmax = -----

Enjekte edilen FDG aktivitesi (mCi)/ vücut ağırlığı (kg)

SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. İlgi alanı (ROI) manuel veya adaptive tresholding method olmak üzere 2 tekniğe göre ölçülür. SUVmax lezyonda en yüksek pixel değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak

kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir.⁴⁷ SUVmean, lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki pixellerdeki SUV'ların hesaplanan ortalama değeridir. SUVmean çizilen ROI alanına göre ve kabul edilen metabolik tümör volümüne (MTV) göre değişkenlik gösterir. Adaptive thresholding method'ta SUVmax değerinin %35-44 eşik değer kabul edilerek SUVmean ve MTV değerleri program tarafından hesaplanır.^{50,51}

Global tümör yükünü ölçmek amaçlı literatürde son yayınlarda farklı tümör tiplerinde global hastalık değerlendirilmesinde potansiyel fayda sağladığı gösterilen kantitatif parametre "Total glycolytic activity (TGA)" dir. Bu parametre metabolik ve anatomik modalite parametrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. TGA: SUVmean X MTV⁵² (F18-FDG PET automatic adaptive image thresholding technique ile elde edilen).

Rekonstrükte edilmiş PET ve BT görüntüleri bilgisayar ekranında değerlendirilir. Güncel PET/BT cihazlarında yazılım paketleri axial, coronal ve sagittal planlarda PET, BT ve PET+BT füzyon görüntülerini, ayrıca üç boyutlu cine modunda maksimum yoğunluk yansıtan (MIP) görüntüleri elde etmemizi sağlamaktadır. Özellikle fokal olmak üzere, anormal FDG tutulumunun varlığı ya da yokluğu, boyut ve intensitesi ile birlikte değerlendirilmelidir. FDG tutulumunun yokluğu özellikle diğer testlerin anatomik anomalileri saptadığı durumlarda belirleyicidir.

Klinik çalışmalarda SUV görsel değerlendirmeye ek olarak artan çizimde kullanılmaktadır. SUV dağılım hacmine dayalı normalize edilmiş tümör tutulumunun ölçümüdür.⁵³

SUV = Aktivite roi (kBq/ml) / Aktvite uygulanan (MBq)/BW (kg)

Plazma glukoz düzeltmesi yapılacak durumlarda aşağıdaki formül uygulanır;

**SUV = [Aktiviteroi (kBq/ml) /Aktviteuygulanan (MBq)/BW (kg)] X
[Glukozplazma(mmol/l) /5.0 (mmol/l)]**

Her hastanın plazma glukoz seviyelerinin ölçülmesi, SUV değerlerine ek olarak kan şekere göre düzeltilmiş SUV değerlerinin hesaplanmasını sağlar. Hasta yaşı, cinsiyeti

boyu, kilosu gibi parametrelerin bilinmesi diğer SUV normalizasyonlarının hesaplanmasına olanak sağlar.

2.4.2. F18-FDG PET/BT endikasyonları;

PET/BT kullanım alanları şu çizimde özetlenebilir:

- A. Tanı; ilgilenilen lezyonun benign-malign ayrımı,
- B. Kanserin ilk bulgusu olarak primeri bilinmeyen tümör metastazı fark edildiğinde ya da paraneoplastik sendromlu hastada,
- C. Bilinen malignitelerin evrelendirilmesi,
- D. Bilinen malignitelerin tedavi monitorizasyonunda (takip ve yönlendirmede),
- E. Tedavi cevabı değerlendirmede; tedavi sonrası fizik muayenede ya da diğer görüntüleme çalışmalarında saptanan anormal bulguların tümöral yapıdan fibroz/nekroz ayrımının yapılması,
- F. FDG pozitif ve potansiyel olarak tedavi edilebilir relapsı olan hastalarda yeniden evreleme için,
- G. Tümör belirteçlerinin yükseldiği durumlarda tümör rekürensini saptanması,
- H. Biyopside; en fazla bilgi verecek lokalizasyonun belirlenmesi,
- İ. Radyasyon onkolojisinde tedavi planlamada rehberlik amaçlı,
- J. Onkoloji dışı uygulamalarda, enfeksiyon ve aterosklerozun değerlendirilmesi.

2.4.3. PET/BT ve Akciğer Kanseri

Bütün malign hücrelerde olduğu gibi akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunun, glikoza affinitesi yüksektir. Skuamöz ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Ancak bronşialveoler ve karsinoid tümörler düşük glukoz affinitesi gösteren ve F18-FDG-PET/BT imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir.⁵⁴ Birçok seride PET/BT'nin, fokal akciğer lezyonlarında malign-benign ayrımındaki rolü değerlendirilmiştir. Bu konuda Gould ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş bir meta-analitik değerlendirmede fokal akciğer lezyonlarında (n=1474) F18-FDG-PET/BT' in duyarlılığı %83-100 (ortalama=%96) , özgüllüğü ise %50-100 (ortalama %73,5) bulunurken; sadece 3 cm den küçük pulmoner nodül (n=450) ele alındığında F18-FDG-PET/BT' nin duyarlılığı ortalama %93,9 özgüllüğü %85,8 olarak tespit edilmiştir.⁵⁵

F18-FDG-PET/BT'nin akciğer kanserindeki bir diğer önemli kullanım alanı da tedavi planlamasıdır. Özellikle cerrahiye uygun olmayan erken evre (Evre I-II) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde radyasyon onkologlarına radyoterapi tekniği ve hedef hacim tanımlanması için de önemli bilgiler sağlar. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin evrelemede tümör genişliğini daha iyi gösterdiği için F18-FDG-PET/BT'nin BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Van Der Wel ve ark'ın⁵⁶ yaptıkları bir çalışmada, N2 ya da N3 olan 21 hastada F18-FDG-PET/BT ile radyoterapi planlanmasının özofagus ve akciğerlere daha az radyasyon verilmesi ve tümöre anlamlı çizimde daha yüksek doz radyoterapi verilebilmesini sağladığı gösterilmiştir.

Akciğer kanserinin radyoterapi ya da kemoterapi ile tedavisi hastalarda ciddi morbiditelere yol açabilmektedir. Bu nedenle tedavinin takibi ve gereksiz ya da yanıtız vakalarda tedavi kesiminin ya da değiştirilmesinin planlanması da önemlidir.⁵⁷

PET/BT'nin dinamik bir tetkik olması tedaviye yanıtı takip etmede belli avantajlar sağlamaktadır çünkü tedavi yanıtında hücrel metabolik değişiklikler tümör büyüklüğündeki azalmadan daha erken olmaktadır. MacManus ve ark'ın⁵⁸ yaptıkları prospektif bir çalışmada 29 hastanın 30 lezyonunda kemoradyoterapiden 2 hafta sonra yapılan PET sonuçlarında FDG kinetiği ile belirlenen glukoz metabolizmasının kalan hızı ile patolojik tümör yanıtı arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Benzer çizimde 33 tanesi neoadjuvan kemoterapi, 23 tanesi de kemoradyoterapi almış olan toplam 56 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise SUVmax değerindeki değişim ile rezeksiyon materyalindeki cansız dokunun yüzdesi arasında neredeyse lineer bir korelasyon saptanmıştır.⁵⁹ Bir başka çalışmada ise Dooms ve ark'⁶¹, neoadjuvan kemoterapi sonrası PET ile görüntüleme majör mediastinal lenf nodu tutulumu devam eden hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %0 olarak tespit etmişlerdir.⁶⁰ Buck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KHDAK'li 205 hastayı BT, F18-FDG-PET ve F18-FDG-PET/BT ile incelemişler. Hastalar TNM ve UICC evreleme sistemine göre BT, F18-FDG-PET ve F18-FDG-PET/BT ile ayrı ayrı değerlendirildikten sonra 87 hastaya cerrahi tedavi ve 118 hastaya palyatif tedavi uygulanmış. Ortalama 455 günlük izlemde, F18-FDG-PET/BT'nin F18-FDG-PET ve BT ile karşılaştırıldığında, T ve N evrelemede tanısal doğruluğu istatistiksel anlamlı çizimde daha yüksek saptanmış. F18-FDG-PET/BT

ile hastaların %12'sinde tedavi planı değişikliği yapılmış. Onüç çalışmanın ve 1474 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastanın değerlendirildiği bir derlemede SUV değerlerindeki artışın azalmış sürviyi göstermede önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.⁶² Ayrıca 282 evre I akciğer kanseri olan hastanın değerlendirilmesinde de primer tümörün SUVmax değerinin yaşam beklentisini öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.⁶³ Ayrıca bu çalışmada SUVmaxdeğeri 4.7'nin üzerinde olan hastalarda rekürrens riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar evre III ve IV hastalar için de bildirilmiştir.⁶⁴

Ancak F18-FDG-PET/BT'nin akciğer kanserinde prognozu öngörmeye yerinin tam olarak belirlenebilmesi için farklı evrelerde hastaların dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.4 F-18-FDG PET/BT ve Soliter Pulmoner Nodül

Soliter pulmoner nodülü olan hastalarda yapılan çalışmalarda akciğer kanseri insidansı % 2-13 ile % 46-82 arasında değişmektedir.⁶⁵ Direkt grafide saptanabilecek en küçük lezyon büyüklüğü 3-5 mm olarak hesaplanırken yüksek çözünürlüklü BT'de (HRCT) ise 0.3 mm olduğu gösterilmiştir. Lezyonun büyüklüğü ve büyüme oranı nodülün malign özellikte olup olmadığını anlamak için önemlidir. Yapılan 7 çalışmada pulmoner nodül çapının artmasıyla malignite riskinin arttığı bildirilmiştir. 5mm'den küçük, 5-10 mm arasında ve 2 cm'den büyük nodüllerde malignite riski sırasıyla <%1, %6-28 ve %64-82 bulunmuştur.⁶⁵ Son yıllarda soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında F-18-FDG PET/BT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan bir meta-analizde F-18-FDG PET/BT'nin malign nodüller için duyarlılığı % 87 (%80-100 arasında) ve özgüllüğü % 83 (%40-100 arasında) olarak tespit edilmiştir.⁵⁵ Her ne kadar bir çalışmada 1 cm'in altındaki lezyonlar için % 93 sensitivite ve % 94 negatif prediktif değer bildirilmişse de, genel olarak 1 cm'in altındaki lezyonlarda PET'in duyarlılığı azalmaktadır.⁶⁶ F-18-FDG PET/BT'nin yanlış negatif sonuçları genel olarak bronşio-alveoler karsinom, karsinoidler ve müsinöz adenokarsinomlardan kaynaklanmaktadır.⁶⁷ Bunun yanında yanlış pozitif sonuçlar ise genelde tüberküloz, mikozlar, romatoid nodüller ve sarkoidoz gibi enfeksiyöz ya da granümatöz lezyonlara bağlıdır.⁶⁶ Soliter pulmoner nodül yönetiminde PET'in bir diğer avantajı ise malign SPN'lerde gizli, uzak metastazları tanıyabilmesidir. SPN için

araştırılan 156 hastalık bir seride 10 (%6) vakada gizli metastazlar tespit edilmiştir ve PET bunların 8 tanesine tanı koymada başarılı bulunmuştur.⁶⁸

F-18-FDG PET/BT SPN'lerde özellikle risk değerlendirilmesinde önemlidir. Yüksek SUV değerlerine sahip SPN'lerin daha agresif kanserlerle ve daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Ayrıca agresif girişimler için yüksek risk taşıyan hastalarda düşük SUV değerleri invaziv torakotomi kararını yeniden değerlendirmeyi düşündürülebilir; çünkü düşük F-18-FDG tutulumunun histolojik ve klinik olarak daha az agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷⁰

F-18-FDG PET/BT'nin SPN yönetimindeki yeri halen tartışmalıdır. Özellikle BT değerlendirmesinde belirsiz davranışlı olarak nitelendirilen vakaların cerrahiye verilip verilmemesi kararında F-18-FDG PET/BT önemli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, büyük olasılıkla malign olduğu düşünülen SPN vakalarında da F-18-FDG PET/BT evreleme açısından çok faydalı bilgiler sağlayabilir.

2.5.Radyasyon ve Radyasyondan Korunma

2.5.1.Radyasyonla İlgili Genel Kavramlar

Bir atomun elektronlarından bir veya bir kaçının yörüngelerinden kopararak serbest hale gelmesi veya atomun elektron kazanması sonucu atomun elektriksel olarak yüklenmesi olayına iyonizasyon denir. İyonlaştırıcı radyasyon; madde içerisinde geçerken ortama enerji aktarmak sureti ile ortamdaki atomları doğrudan veya dolaylı yollarla iyonlaştıran radyasyondur. Radyoaktif bozunma sonucu, atomun çekirdeğinden ortaya çıkan iyonlaştırıcı radyasyonlar alfa parçacıkları, beta parçacıkları ve gama ışınlarıdır. Röntgen ışınları da denilen X-ışınları; elektromanyetik gamma ışınları ile ultraviyole ışınları arasında yer alan elektromanyetik dalgalarıdır.

Radyasyonun etkilerinin anlaşılabilmesi için farklı tanımlamalar kullanılmaktadır.

Eşdeğer Doz: Bir doku ya da organ üzerinden, söz konusu radyasyonun ağırlık faktörü de uygulanmış olarak ortalaması alınan soğurulmuş dozdur ve birimi Sievert (Sv) 1 Sv = 100 rem'dir.

Etkin Doz: Vücudun tüm ışınlanmalarında, çeşitli organ ve dokuların aldığı radyasyonun farklı dağılımlarının birleştirilmesiyle bulunan toplam sağlığa zararlılık ifadesidir.

Soğurulmuş Doz: Işınlanan maddenin birim kütlesi başına iyonlaştırıcı radyasyon tarafından verilen enerjidir ve birimi Gray (Gy) $1\text{Gy} = 1\text{ J/kg} = 100\text{ rad}$ 'dir.

2.5.2. Radyasyonun Biyolojik Etkileri

Radyasyonun insan vücudu üzerinde yanıklar, kanser ve kalıtsal bozukluklar gibi zararlı etkileri olabileceği uzun zamandır bilinmektedir. İyonlaştırıcı radyasyonun bir canlıda biyolojik bir hasar oluşturabilmesi için radyasyon enerjisinin hücre tarafından soğurulması gerekmektedir ve bunun sonucunda hedef moleküllerde iyonlaşma ve uyarılmalar ortaya çıkar. Bu iyonlaşma hücrenin DNA yapısını bozarak hücre içindeki yasal toksinlerin birikimine neden olur. Bu bozulmanın hemen ardından bir onarım süreci başlar ve hasar çok büyük değilse vücut bunu onarır. Radyasyonun vücutta oluşturduğu hasarı belirleyen bazı parametreler vardır ve bunlar radyasyonun türü, sahip olduğu enerji, doz hızı ve radyasyonla karşılaşma süresidir.⁷¹

Radyasyonun akut dönem etkileri; mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, ateş, bilinç kaybı ve kan hücre sayısında azalma gibi belirtiler oluşur. İki veya üç hafta sonra saç dökülmesi, iştahsızlık, genel halsizlik, kendini kötü hissetme, iç kanama, yüksek ateş, erkeklerde geçici kısırlık ve katarakt gibi diğer belirtiler de görülebilir. Uzunca bir süre içinde aralıklı olarak düşük dozlarla karşılaşılması, yani kronik olarak ışınlanması sonucunda ise, yıllar sonra, katarakt, malignite, doğal yaşam sürelerinde kısalma ile sonraki kuşaklarda kalıtsal bozukluklara rastlanabilir.⁷¹

Canlı organizmaların temel yapısını hücreler oluşturmaktadır ve yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık 4×10^{13} hücre bulunmaktadır. Hücre stoplazması pek çok organel ve metabolizmada kullanılan enzimler ihtiva eder ve hücrenin enerji üreten kısmıdır. Çekirdek ise, karakteristik sayıda kromozom ihtiva eder. Hücre çekirdeğinde bulunan 23 çift kromozomdan her birinin üzerinde binlerce gen bulunmaktadır. DNA genetik bilgileri

taşıyan materyal olup polimerik bir komplekstir ve bütün canlılarda sarmal tarzında birbiri etrafında dolanmış iki polinükleotid zincirinden oluşmuştur (çift sarmal).

İyonlaştırıcı radyasyonun bir canlıda biyolojik bir etki yapabilmesi için radyasyon enerjisinin canlıyı oluşturan hücreler ve dokular tarafından soğurulması gerekir. Radyasyonun organizma üzerindeki zararlı etkisinin temelini hücre üzerindeki etkisi oluşturur.⁷²

i. Radyasyonun Hücre Zarına Etkisi: Radyasyon; normalde "seçici geçirgen" özellik gösteren hücre zarının fonksiyonunu bozar. Moleküllerin hücre zarından geçişlerinde rol oynayan ozmos ve aktif transport gibi olaylar üzerinde, hücre zarı fonksiyonunu gösteremez.

ii. Radyasyonun Sitoplazmaya Etkisi: Radyasyon sebebiyle sitoplazmanın organik temel bileşikleri üzerindeki kimyasal değişiklikler yanında sitoplazma içinde bulunan organellerin fonksiyonları da bozulur. Böylece hücre içinde protein üretimi, farklı enzimlerin üretimi ve hücre solunumu ve oksidasyonu gibi tüm fonksiyonlar etkilenir.

iii. Radyasyonun Hücre Çekirdeğine Etkisi: Radyasyonun en ciddi hasarı hücre çekirdeği üzerine olmaktadır. Hücre çekirdeği radyasyona karşı sitoplazmaya göre 100 kat daha duyarlıdır. Çekirdeğin tahribatı sonucu, protein, enzim ve nükleik asitlerin sentezi yapılamaz. Radyasyona maruz kalma sonucunda DNA'da başlıca 3 tip hasar görülür: baz hasarı, tek sarmal kırıkları ve çift sarmal kırıkları. Baz hasarı en sık görülen hasar tipidir ve genellikle hızla tamir edilip hücrenin canlılığını sürdürmesine engel olmaz. Tek sarmal kırıkları serbest hidroksil radikalleri ile oluşur ve kolaylıkla tamir edilir. Çift sarmal kırıkları ise ya gen seviyesinde ya da kromozom aberasyonları şeklinde oluşabilir.

Radyasyonun organizma üzerinde göstereceği biyolojik hasara; radyasyona maruz kalma süresi, doz hızı, radyasyon enerjisi ve tipi, ortamdaki oksijen konsantrasyonu, bir kısım radyoprotektörlerin varlığı, hücrenin metabolik durumu, kişinin yaşı ve sağlık durumu gibi parametreler etki etmektedir.

Vücudun çeşitli doku ve hücrelerini radyasyona karşı gittikçe azalan duyarlılık ve artan dayanıklılığına göre şu çizimde sıralamak mümkündür: Lenf dokusu, özellikle

lenfositler, kemik iliğindeki gelişmekte olan kan hücreleri, mide-bağırsak hücreleri, gonad hücreleri, saçlı deri, damar dokusu hücreleri, kan hücreleri ve karın-zarı hücreleri, kemik, kas ve sinir dokuları.

Radyasyonun biyolojik etkileri, deterministik etkiler ve stokastik etkiler olmak üzere iki sınıfta incelenir. Işınlanan bireylerde belirli bir eşik doz değerinden sonra kesinlikle gözlenen, vücudun herhangi bir doku veya organında fonksiyon kaybına neden olacak sayıda hücrenin ölümü ve üremesinin durması sonucunda ortaya çıkan etkilere deterministik etkiler denir. Öte yandan belirli bir eşik doz değerine bağlı olmaksızın, radyasyona maruz kalma sonucunda hücrede meydana gelen sabit değişikliklerin hücre bölünmesi ile yeni hücrelere geçmesi sonucunda kişinin kendisinde veya bu olayın üreme hücrelerinde meydana gelmesi halinde gelecek kuşaklarda ortaya çıkması olası etkilere ise stokastik etkiler denir.

Radyasyona bağlı vücutta çeşitli organlarda ortaya çıkabilecek etkiler şu çizimde özetlenebilir:

i. Kan ve Kan Yapıcı Organlar: Radyasyona en duyarlı kan hücreleri lenfositlerdir. Bunun yanında trombosit ve lökosit sayılarında da azalma olur. Radyasyona karşı en dayanıklı kan hücreleri olan eritrositlerin sayısı da yüksek ışınlama sonrasında azalır ve bu azalma anemiye sebep olur. Kemik iliği; kronik ışınlamanın uzun süreli etkisine karşı duyarlıdır. Kan yapıcı organlardan dalak ve lenf düğümleri de radyasyona karşı duyarlı olan organlardır.

ii. Deri, Saç ve Tırnak: Çok küçük dozlarda bile deride klinik belirtiler görülür ve kılların büyümesi durabilir. 1 Gy'lik bir dozdan sonra geçici bir süre için, yüksek dozlarda ise, geri çıkmamak üzere kıllar dökülür, derideki kızarmalar ileri safhada deri kanserine dönüşebilir.

iii. Akciğerler: Hava kesecikleri veya bunları besleyen hücreler doğrudan etkiyle tahrip olur. Solunum yoluyla alınan radyoaktif toz ve buharlardan meydana gelen etkiler ise daha tehlikelidir. Çözünmeyen radyoaktif parçacıklar akciğer tümörleri oluştururlar, çözünebilirler ise hava keseciklerinin zarından geçerek kana karışır ve vücudun başka organlarında hasar yaparlar.

iv.Sindirim Sistemi: Radyasyon etkisiyle salgılama azalır ve hücre yenilenmesi durur. Yüksek dozlarda mide ve bağırsak mukozası yaralanır ve ülser görülür.

v.Göz: Göz merceği ve retina radyasyona karşı duyarlıdır. Gecikmiş radyasyon etkisi olarak katarakt meydana gelir.

vi.Üriner sistem: Radyasyon mesane hücrelerini tahrip eder, böbrek fonksiyonları bozulabilir.

vii. Kemik Dokusu: Kemik dokusu radyasyona karşı görece dayanıklıdır. Küçük dozlarda çocuklarda kemik büyümesi geçici olarak bozulur, orta dereceli dozlarda ise iskeletin gelişmesi durabilir.

viii.Üreme Organları: Radyasyona en duyarlı olan organlar üreme organlarıdır. Küçük dozlara maruz kalma halinde kadınlarda geçici olarak yumurtlama ve reglinin durduğu veya düzensiz olduğu görülür. Gebeliğin ilk döneminde embriyoyu meydana getiren hücre sayısı çok az olduğu için etkilenme tam olur ve hemen daima embriyonun ölümü ile sonuçlanır. Organogenesis periyodunda ışınlanmanın meydana geldiği döneme bağlı olarak organ kusurları ortaya çıkabilir. Bunun hayvan deneylerinden tahmin edilen eşik değeri 0,1 Gy'dir.

Radyasyonun güçlü bir biçimde onkojenik olduğu bilinmektedir. Radyasyon enerjisi kromozom kırılmasına, translokasyonlara ve nokta mutasyonlara neden olur. İyonlaştırıcı radyasyonun da kimyasal karsinojenler gibi onkojenleri aktive edip, tümör baskılayıcı geni inaktive ettiği bilinmektedir.⁷³ Düşük dozlar nedeniyle kanser olup ölme olasılığı katsayısı; 1 Sv (1000 mSv) için 5×10^{-2} olarak kabul edilmektedir. Halkın her yıl almasına izin verilen doz düzeyi 1 mSv'dir. Bu yaklaşımla; 1 mSv doz nedeniyle kanserden ölme olasılığının 100 000'de 5 olduğu varsayılmaktadır.

Radyasyona maruz kalan organizmaların DNA yapılarında çeşitli mutasyonlar geliştiği bilinmektedir. Düşük dozlarda tüm jenerasyonlar için ciddi genetik etki olasılığı 1×10^{-2} Sv'dir. Yani 1 mSv'lik radyasyon dozuna maruz kalan kişilerden doğacak çocuklarda genetik kusurun meydana gelme ihtimali yüzbinde birdir.⁷⁴

2.5.3. Radyasyondan Korunma

Radyasyondan korunmak için Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından önerilen radyasyon doz sınırlamaları 9. Çizelge’de özetlenmiştir.

9. Çizelge: Radyasyon Doz Sınırları.

		Radyasyon Görevlileri	Halk
Etkin doz	Yıllık Ortalama	20 mSv/yıl	1mSv/yıl
	Tek Yıl	50 mSv/yıl	5 mSv/yıl
Eşdeğer Doz	Göz	150 mSv/yıl	15 mSv/yıl
	Cilt	500 mSv/yıl	50 mSv/yıl
	El-Ayak	500 mSv/yıl	50 mSv/yıl

Radyasyondan korunmanın temel prensipleri şunlardır ⁷⁵;

1.Radyasyonun zararlı etkileri göz önünde bulundurularak, net bir fayda sağlamayan hiçbir radyasyon uygulamasına izin verilmemelidir.

2.Tedavi amaçlı tıbbi ışınlamalar hariç, radyasyona maruz kalmayı gerektiren uygulamalarda bireysel dozun büyüklüğü, ışınlanacak kişilerin sayısı, olası tüm ışınlamalar için, ekonomik ve sosyal faktörler göz önünde bulundurularak mümkün olan en düşük dozun alınması sağlanmalıdır.

3. Kişilerin alacakları doz (Medikal olanların dışında) sınırlandırılmalıdır.

ALARA: As Low As Reasonably Achievable: Uygulamaların günlük takibi ile risk azaltılarak net yararın atışı sağlanmalıdır.

Korunmanın optimizasyonu ilkesi sadece gerçekleştirilmiş uygulamalara uygulanır. Bütün ışınlamaların mümkün olan en düşük doz değerinde (ALARA-as low as reasonably achievable) tutulması gerekir. Optimizasyonun (veya ALARA’nın) amacı, ışınlanmayı sıfıra indirmek değil riskleri, bulunduğu koşullarda kabul edilebilir seviyeye düşürmektir.

Radyasyon kaynaklarının boyutunun küçültülmesi, ışınlamaya maruz kalan personelin çalışma zamanının sınırlanması ve insanlar ile radyasyon kaynakları arasındaki mesafenin artırılması, zırhlama malzemelerinin kullanılması gibi uygulamalarla bu optimizasyon yapılabilir. Optimizasyon işleminde dikkate alınacak önemli unsurlardan biri de herhangi bir işlemde ışınlamaya maruz kalan insanların sayısı ve dozların bölgesel dağılımlarıdır.

Toplum üyeleri için ulusal ve uluslararası olarak kabul edilen ışınlama sınır değeri yıllık 1 mSv'dir. Radyasyon çalışanları için uluslararası sınır beş yılda toplam 100 mSv'dir (yılda 50 mSv değerini aşmayacak çizimde). Bazı ulusal otoriteler çalışanlar için yıllık 20 mSv değerini uygulamaktadır.

Herhangi bir gerekçelendirilmiş uygulama için radyasyondan korunma optimize edilmelidir. Bireylerin ışınlanması mümkün olan en düşük doz değerinde ve uluslararası düzenleyici sınırların altında olmalıdır.

Günümüzde yapay radyasyon maruziyetinin en önemli sebeplerinden birisi de tıbbi görüntüleme yöntemleridir ve bunların başında da F-18 FDG PET/BT ve BT gelmektedir. Farklı tetkiklerde maruz kalınan efektif dozlar 10. Çizelge'de özetlenmiştir.

10.Çizelge: Farklı tetkiklerde maruz kalınan efektif dozlar.

Tetkik	Doz (mSv)
Kafa Grafisi	0.07
Akciğer filmi	0.02
Batın Grafisi	1.0
Beyin Tomografisi	2
Toraks BT	8
Abdomen BT	10-20
Pelvis BT	10-20
Tiroit Sintigrafisi (I^{123})	1.9
Paratiroid Sintigrafisi	6.1
FDG PET	14.1

Biz bu çalışmada, konvansiyonel metodlarla soliter pulmoner nodül tanısı konulan hastalarda lezyonun malignite olasılığının belirlenmesinde uygulanan PET/BT çalışmasının tüm vücut BT yerine, sadece toraksa yönelik çekilen BT ile değerlendirilmesinin hastanın maruz kaldığı radyasyon dozuna ve torakal bölge dışındaki lezyonların değerlendirilmesine etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

2.6. Dokular İçin Attenuasyon Düzeltme

Dokular için atenüasyon düzeltme PET-tabanlı görüntülemenin temel gereksinimlerinden biridir, hastanın vücudundan (yani, yumuşak dokuların anatomik dağılımı, hastanın vücudunda bulunan hava v.b. ile hastanın kemik yapısı) kaynaklanan atenüasyon ve görüntü dağılımını düzeltir. Bu tip dokuların atenüasyon düzeltmesi, eskiden, sadece PET cihazlarından oluşan sistemlerde, geleneksel olarak, 511 keV'lik radyoaktif ⁶⁸Ge kaynağının hasta çevresinde döndürülmesi ve zayıflayan gönderi sinyallerinin hastanın "arka tarafında" tespit edilmesiyle yapılmaktaydı. Çok sayıda projeksiyondan, atenüasyon değerlerinin topografisi (μ -haritası) oluşturulmaktaydı. Bu, nispeten çok büyük zaman kaybına yola açan bir prosedürdü, çünkü her bir projeksiyon açısı için belirli bir sayım hızı elde etmek amacıyla ⁶⁸Ge kaynağının hasta çevresinde nispeten düşük hızda döndürülmesi gerekiyordu.

Modern PET/BT hibrit sistemlerinde ise donanım (hasta sedyesi v.b.) ile hasta dokusu μ -haritaları, direkt olarak, sisteme birleşik BT tarayıcısıyla hızlı bir çizimde elde edilen 3-boyutlu BT taramasının (potansiyel olarak düşük dozlu) sonuçlarından oluşturulur. Atenüasyon değerleri, 70-120 keV'lik enerji seviyesinden 511 keV'lik seviyeye dönüştürülür ve böylece PET sisteminin görüş açısında bulunan hasta ile herhangi bir donanımın AC μ -haritası hızlı ve güvenilir bir çizimde oluşturulur. Birleşik bir MR/PET hibrit sisteminde ise doku atenüasyonunun tamamen farklı bir çizimde elde edilmesi gerekir. Bu tür bir hibrit sistemde, BT benzeri herhangi bir atenüasyon verisi mevcut olmadığı için, PET görüntünün yeniden yapılandırılması için gerekli doku atenüasyon düzeltmesinin, MR görüntüleri temelinde yapılması gerekir. Dokuların MR bazlı atenüasyon düzeltmesi de, hava ve kemiklerin siyah görüntülenmesi ve MR görüntüleme sekanslarının bir çoğunun hava ile kemiği birbirinden ayırt edilemez hale

getirmesi problemlerine yol açar. Diğer yandan, BT ve PET görüntüleme teknikleri, hava ve kemiklere ait minimum ve maksimum atenuasyon değerlerini gösterir.⁷⁶

BT taramalarında, radyasyon dozunun ölçümü ve hesaplanması, verimli doz yönetimi açısından önemlidir. CTDI, DLP ve etkin doz gibi nicelikler, doğru olarak kullanıldığında faydalıdır. Hastalara tatbik edilen radyasyon dozunun değerlendirilmesi ve yönetimi, Bilgisayarlı Tomografi sektöründe en çok tartışılan konulardan biridir. Bilgisayarlı Tomografi Dozu Endeksi (CTDI) ve Doz Uzunluk Çarpımı (DLP) gibi standart doz parametrelerinin raporlanması uygulaması 1999 yılından beri süre geliyor. Her bir taramaya ait bilgiler, hasta protokolünde mevcut olarak DICOM görüntüsü formatında görüntülenip arşivlenebiliyor.

Teknik doz parametreleri CTDI_{vol} ve DLP BT sistemlerinde ana doz ölçümü konsepti olan CTDI, Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (IEC)⁷⁷ tarafından tanımlandı ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi çeşitli ulusal kuruluşlarca benimsendi. Ağırlıklı hacim BT Doz Endeksi olan CTDI_{vol} ise, standart görüntüler için tarama hacmi içinde ortalama abzorbe edilen dozu gösterir. Kafa ve vücut analiz koşullarını birbirine yakınlaştırmak için bu sistemlerin çapları 16 ve 32 cm olarak ayarlandı. Bu nedenle görüntüler, kesit bölgeleri yeterince temsil etmez. Ancak CTDI_{vol}, doğrudan ölçümlenen bir niceliğe dayalı objektif teknik bir doz parametresidir. Bu endeks, protokollere özgü parametreleri dikkate alır ve farklı BT tarayıcılarıyla tatbik edilen çeşitli tarama protokollerini kıyaslamak açısından faydalıdır. Bu nedenle, IEC standartları gereği, BT tarayıcısı konsolunda CTDI_{vol} değerinin sürekli olarak görüntülenmesi gerekir. Belirli bir tarama protokolünün genel doz oranını hesaplamak için CTDI_{vol} değeri, tarama alanıyla çarpılır ve bu işlemin sonunda DLP değeri bulunur. Hastalar için uygun dozun değerlendirilmesi “Radyasyon dozu nedir?” sorusu sorulduğunda, insanın aklına gelen ilk husus, “Bu incelemenin ne kadar riskli olduğudur.” Ancak, hastalara özgü radyasyon dozuna ilişkin bilgiler, sistem ve analizin teknik parametrelerine ek olarak hastaya özgü nitelikler gibi çoklu parametrelere dayanır.

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP), maruz kalınan radyasyonun kontrolü ve radyasyondan korunma optimizasyonu için riskli miktarı temsil eden etkin doz konseptini geliştirir. Bu değer, direkt olarak ölçülememekle birlikte

tanımlanmış doz ölçüm modelleri kullanılarak hesaplanır. Yine de bu modeller, referans olarak alınan belirli insanlardan elde edilmiş olup, radyasyona maruz kalacak kişi için mevcut risklerle ilgili olarak yeterli düzeyde bilgi sağlamaz. BT taramalarında etkin dozu belirlemenin pratik yöntemleri BT taramalarında etkin dozu hesaplamak üzere birkaç yaklaşım incelendi. DLP değeri birçok sistemde kullanıldığı için herhangi bir taramanın DLP düzeyinden etkin dozunu hesaplamak üzere genel bir yöntem önerildi.⁷⁸ Çeşitli klinik taramalarda uygulanan etki doz seviyelerine ilişkin Monte Carlo hesaplamalarından DLP başına, normal etkin dozlara ilişkin dönüşüm oranları elde edildi. Bu oranlar, sadece taranan anatomik bölgeye (baş, boyun, toraks, abdomen veya pelvis) bağlıdır.

Şunu anlamak önemlidir: Bu yöntemi kullanarak etkin dozu hesaplamak, sadece gerçek etkin dozun kabaca hesaplanması anlamına gelir, çünkü etkin dozu etkileyen birçok parametre, hesaba katılmaz. Vücut ebatları ile taranan bölgenin radyasyona hassas organlara göre kesin pozisyonu, bu parametrelerden sadece ikisidir. Ancak genelde bu yöntem, etkin doz konseptinin geliştirilmesi için yeterlidir: Radyasyondan korunma sağlamak ve diğer radyasyon kaynaklarıyla da kıyaslanabilir, maruz kalınan toplam radyasyona dair tahmini bir hesaplama yapmak. Örnek olarak, 3.Çizim’de, Shrimpton ve arkadaşları tarafından yayınlanan dönüşüm oranları kullanılarak abdominal bir taramanın etkin doz değerinin nasıl hesaplanacağı gösteriliyor.⁷⁹

1
AbdomenRoutine
000000
*17-Sep-1960, O, 50Y

Anlagenzentrum
SOMATOM Definition Flash
CT 2010A

17-Sep-2010 13:44

Ward:
Physician:
Operator:

Total mAs 1365 Total DLP 274 mGycm

	Scan	kV	mAs / ref.	CTDIvol mGy	DLP mGycm	TI s	cSL mm
Patient Position H-SP							
Topogram	1	120	35 mA			5.3	0.6
Abdomen	2	120	190	12.71	274	0.5	0.6

1 CDoz miktarının hesaplanması. Söz konusu abdominal taramaya ilişkin Hasta Protokolü bilgi ekranında DLP değeri hesaplanabilir:

DLP = 274 mGy-cm
Abdominal taramalar için dönüştürme faktörünü kullanarak, 0,015 mSv/(mGy-cm) [3] etkin doz (E) değerinin E =
 $E = 274 \text{ mGy-cm} \cdot 0.015 \text{ mSv/(mGy-cm)} = 4.1 \text{ mSv}$
4.1 mSv olduğu hesaplanabilir.

Anatomik bölge	DLP-Etkin Doz Dönüşüm Oranı [mSv / (mGy-cm)]				
	0 yaş	1 yaş	5 yaş	10 yaş	Yetişkin
Baş ve boyun	0.013	0.0085	0.0057	0.0042	0.0031
Baş	0.011	0.0067	0.0040	0.0032	0.0021
Boyun	0.017	0.012	0.011	0.0079	0.0059
Göğüs	0.039	0.026	0.018	0.013	0.014
Abdomen ve pelvis	0.049	0.030	0.020	0.015	0.015
Gövde	0.044	0.028	0.019	0.014	0.015

Etkin doz hesaplaması: Çocuk ve yetişkinlerde farklı anatomik bölgelerde DLP değerleri. Çocuklar için verilen dönüşüm oranları, 16 cm çapındaki görüntülerde ölçülmüştür. Eski sistemlerde pediatrik protokollerde kullanılan DLP, genelde 32 cm çapındaki görüntülerde hesaplanır. Bu nedenle, ek düzeltme oranı tatbik edilmelidir.

3. Çizim: Etkin doz hesaplaması (79).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Araştırmaları Değerlendirme Kurulunun 17.12.2013 tarihli, 6/13 no'lu karar numarası ve 2013/45 Protokol kodlu etik kurul onayı ile (EK-1) soliter pulmoner nodülü olan hastalara uygulanan PET/BT incelemesinde tüm vücut BT yerine sadece toraksa yönelik çekilen BT'nin hastanın alacağı radyasyon dozunu ne kadar azalttığını, torakal bölge dışında kalan alanları NAC görüntüleri ile değerlendirmenin hastanın klinik tanı ve tedavisine etkilerini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca SPN'lerde malign, benign ayırımında kullanılan F-18 FDG PET/BT'nin sensitivite ve spesivite değerlerini hesapladık.

Bu amaçla Ekim 2012 - Nisan 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 104 soliter pulmoner nodüllü hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Torakal bölge dışındaki alanlarda atenüasyon düzeltilmesiz görüntüler (non-attenuation corrected- NAC) ile değerlendirildi. Torakal bölge dışı alanların sadece PET ile NAC görüntülerinden değerlendirilmesinin hastanın alacağı radyasyon dozunu ne kadar azalttığını ve hastaların tanı, tedavilerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Bu amaçla Ekim 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına akciğer kitle/nodül tespit edilip metabolik karakterizasyon amaçlı F-18 FDG PET/BT taraması istenen, 200 hasta retrospektif olarak incelendi. Ancak, soliter pulmoner nodül (SPN) tanımına uymayan; nodüle eşlik eden enfeksiyon, eşlik eden atelettazisi olan, santral yerleşimli olup sınırları net ayırt edilemeyen, >3 cm çapındaki nodüller ve bilinen malignitesi olan, görüntüleme kalitesi suboptimal olan ve arşivden tüm görüntüleri elde edilemeyen hastalar çalışmadan dışlandı. Değerlendirilen hastaların 102'si çalışmaya dahil edilerek analizler yapıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksleri, açlık kan şekerleri ve verilen F-18 FDG dozları kaydedildi. Tüm hastaların beden kitle indeksleri (BKİ)'leri $\text{Boy}/(\text{kg})^2$ formülü ile hesaplandı.

İlgilenilen hacim (ROI) üzerinden kitlenin santimetreküp (cm³) olarak hacmi (MTH), maksimum SUV değeri (SUV_{max}) ve ilgilenilen hacimdeki voksel değerlerinin ortalama SUV değeri (mean SUV) program üzerinden otomatik olarak hesaplandı. . TGA metabolik ve anatomik modalite parametrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş bir parametre olup, TGA→ SUV_{mean} X MTV olarak hesaplandı (F18-FDG PET automatic adaptive image thresholding technique ile elde edilen).

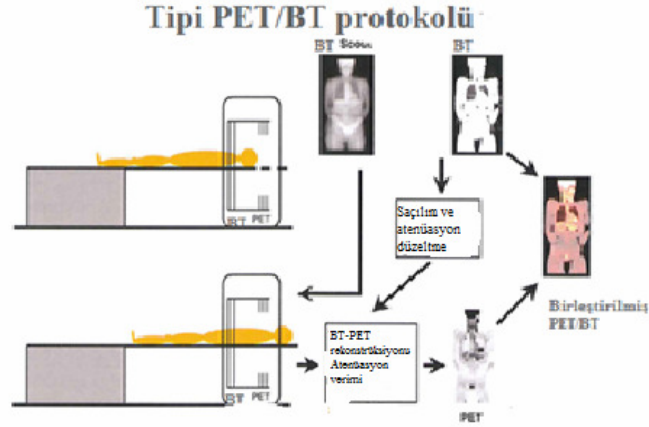
Retrospektif olarak, hastaların dijital veri ortamında kayıtlı bulunan doz raporlarından hastanın tüm vücut BT çekiminde maruz kaldığı radyasyon dozu ve sadece torakal bölgeye yönelik çekilen BT' den kaynaklanan radyasyon dozu hesaplandı.

3.2. PET/BT Görüntüleme Protokolü

Hastaların görüntülemeleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda F-18 FDG ile PET/BT cihazı (Discovery PET/CT 690, GE Healthcare) ile yapılmıştı.

Hastalar PET/BT görüntüleme öncesi son bir gün içerisinde ağır fiziksel egzersizden kaçınmaları ve en az 6 saat aç olmaları istendi. İşlem öncesi tüm hastaların kan glikoz değerleri glikometre (One Touch Select. China) ile ölçüldü. Kan glukoz değeri 200 mg/dl'nin altındaki hastalara 296-555 MBq (8-15 mCi) FDG (Monrol,Eczacıbaşı) 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 yukarıda olacak çizimde PET/BT cihazının yatağına yatırıldı.

Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından verteks - 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, 3.3 mm'lik kontrol kesitler halinde 3 dk alınarak yaklaşık 20-25 dakikada tamamlandı.



Çizim. 4 :Tipik bir PET/BT protokolü. Hastaya önce BT çekilir, sonra aynı bölgeden PET görüntüleri alınır. Daha sonra BT'den elde edilen veriler anatomik görüntüler elde edilmek üzere PET ile birlikte kaydedilir ve PET/BT füzyon görüntüleri oluşur, ayrıca BT verileri PET görüntülerinin rekonstrüksiyonundan önce atenuasyon düzeltme için de kullanılır.

PET/BT çekiminin BT görüntüleri nondiyagnostik görüntüleme olup, esas olarak FDG-PET imajlarının atenuasyon düzeltmesinde ve anatomik lokalizasyonunda kullanıldı. Görüntü kesit kalınlıkları 2.2 mm arasında, otomatik doz modülasyonu (70-100 mAs) ve 120kVp değeri ile supin pozisyonda verteksten uyluğa doğru uygulanmıştır. BT görüntülerini takiben verteksten proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda uygulanmıştır. Entegre PET/BT kamerada, 3D modunda emisyon ve transmisyon görüntüleme yapıldı. Rekonstrüksiyon için iteratif algoritma kullanılmıştır.

Çekim kapsamına giren bölgelerin transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde 3,3 cm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu. Görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde iş istasyonu bilgisayarından PET Review görüntüleme programı kullanılarak SUVmax, SUVmean, TGA değerleri saptandı.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların FDG PET/BT görüntüleri dijital arşiv ortamından alındı. F-18 FDG PET/BT görüntüleri farklı zamanlarda hastaların klinik bilgilerini bilmeyen bir nükleer tıp uzmanı ve bir nükleer tıp uzmanlık öğrencisi tarafından torakal bölge dışında kalan alanlar sadece NAC görüntüleri ile tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) incelendi. SPN metabolik karakterizasyon amacıyla yönlendirilen hastalarda olası akciğer malignitesi olma olasılıklarını da göz önünde tutarak torakal bölgeye supraklavikuler ve sürrenal lojlar da dahil edildi (diagnostik amaçlı çekilen toraks BT görüntüleri ile benzer şekilde). NAC görüntüleri değerlendirilirken background aktiviteden yüksek tutulum gösteren fokal F-18 FDG tutulum alanları pozitif kabul edildi. NAC görüntülerinde aksiyel kesitlerde pozitif kabul edilip, koronal veya sagittal kesitler incelendiğinde devamlılık gösteren (üreter trasesi, kas tutulumları vb.) oluşumlar fizyolojik olarak kabul edildi. Devamlılığı izlenmeyen, fizyolojik olmadığı düşünülen ve net değerlendirilmesi için BT görüntülerine ihtiyaç duyulan şüpheli fokal FDG tutulumu gösteren alanlar kaydedilerek raporlandı. NAC görüntülerinde şüpheli değerlendirilen fokal F-18 FDG tutulum alanları hastaların F-18 FDG PET/BT görüntüleri ile anatomik olarak tekrar değerlendirilerek şüpheli lezyonların hastanın kliniğine etkileri araştırıldı.

Ayrıca çalışmaya alınan 102 hastanın histopatolojik tanı almış lezyonlarında F-18 FDG PET/BT' nin malign, benign ayrımı yapmada sensitivite ve spesivite değerleri hesaplandı.

Maruz kalınan radyasyon dozları hesaplanırken; öncelikle topogram görüntülerinden her bölgeye (baş, boyun, toraks, abdomen ve pelvis) ait uzunluklar ölçüldü. Bulunan uzunluk değerleri, bilgisayarda doz raporlarında otomatik olarak verilen CTDIvol (bilgisayarlı tomografi dozu endeksi) ile çarpılarak her kesit için ayrı DLP (doz uzunluk çarpımı) değerleri bulundu. CTDIvol mGy cinsinden bir parametre olup, DLP ise $mGy \times cm$ olarak ifade edilmektedir. Hesaplanan DLP değerleri vücut bölümleri (baş, boyun, toraks, abdomen ve pelvis) için bilinen dönüştürme faktörleri ile çarpılarak etkin doz değerleri elde edildi. $E = DLP \times DF \rightarrow mGy.cm \times mSV / (mGy.cm) = mSv$.

PET görüntüleri FDG'nin damar yolu ile verilmesinden yaklaşık 60 dakika sonra dozun maksimum olduğu aralıkta alınmıştır. Hastaların tarama sırasında normal olarak nefes alıp vermelerine izin verilmiştir. Görüntüleme işlemine geçilmeden önce ilgili alanı belirlemek için topogram görüntüsü alınmıştır. Hastaların BT taramaları kesit kalınlığı 2.2 mm aralıklarla tüm vücut (verteks-uyluk ortası) boyunca ve BT görüntülerinin ardından hastaların aynı pozisyonda her bir yatak pozisyonunda 3 dakikalık görüntü alan ve yatak pozisyonu başına 16 cm'lik görüntü alan PET görüntüleri alındı. BT görüntüleri piksel boyutu yaklaşık 1 mm ve 512x512 piksel matriksi kullanılarak, PET görüntüleri 3.3 mm kalınlıkla 128x128 piksel matriksi kullanılarak alındı. Klinik uygulamada görüntü ayırma gücü yaklaşık 6.5 mm'dir ve BT tabanlı atenuasyon düzeltmesi yapıldı. PET görüntüleri 5 mm filtreyle iterativ metodla yeniden oluşturuldu. Hastalara damar yolu ile 15 mCi FDG uygulandıktan yaklaşık 45-60 dakika sonra PET görüntüleri alındı. Taraması yapılan hastaların PET ve BT görüntüleri DICOM formatında FocalPro bilgisayarına gönderildi. BT ve PET görüntüleri eşleştirilmeden önce normal dokular BT üzerinde bilgisayarda konturlama yazılımı (CMS, Focalsim) kullanılarak konturlandı.

PET-BT tarayıcılarının kombine edilmesiyle, PET ve BT görüntüleri aynı anda alınabildiği için hasta pozisyonundan gelebilecek hataları en aza indireceğinden bu sistemler tarafından ayrı ayrı alınmış görüntülerin eşleştirilmesinden daha doğru sonuç verecektir. Bu yüzden 18-FDG PET/BT taraması sırasında hastanın aynı pozisyonda yatırılmış olması PET ve BT görüntülerinin image fusion seçeneği ile eşleştirilmesi sırasında hasta pozisyon farklılığından meydana gelen hataların en aza indirilmesini sağlandı.

BT sistemlerinde ana doz ölçümü konsepti olan Bilgisayarlı Tomografi Dozu Endeksi (CTDI), Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (IEC) tarafından tanımlanan ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi çeşitli ulusal kuruluşlarca da benimsenmiştir. Ağırlıklı hacim BT Doz Endeksi olan CTDI_{vol} ise, standart görüntüler için tarama hacmi içinde ortalama abzorbe edilen dozu gösterir. CTDI_{vol}, doğrudan ölçümlenen bir niceliğe dayalı objektif teknik bir doz parametresidir. Bu endeks, protokollere özgü parametreleri dikkate alır ve farklı BT tarayıcılarıyla tatbik edilen çeşitli tarama protokollerini kıyaslamak açısından faydalıdır.

Belirli bir tarama protokolünün genel doz oranını hesaplamak için CTDI_{vol} değeri, tarama alanıyla çarpılır ve bu işlemin sonunda, Doz Uzunluk Çarpımı (DLP) değeri bulunur. BT taramalarında etkin dozu hesaplamak için herhangi bir taramanın DLP düzeyinden etkin dozunu hesaplamak üzere genel bir yöntem önerilmiştir. Çeşitli klinik taramalarda uygulanan etkin doz seviyelerine ilişkin Monte Carlo hesaplamalarından DLP başına, normal etkin dozlara ilişkin dönüşüm oranları elde edilmiştir. Bu oranlar, sadece taranan anatomik bölgeye (baş, boyun, toraks, abdomen veya pelvis) bağlıdır. Bu yöntemi kullanarak etkin dozu hesaplamak, gerçek etkin dozun kabaca hesaplanması anlamına gelir.

Örnek:

Doz raporunda CTDI_{vol} değeri 5 mGy olarak bildirilmiş bir beyin BT çekiminde, beyin için 20 cm'lik bir alanda BT çektiyseniz;

Beyin'in DLP değeri $20 \times 5 = 100$ mGy olacaktır.

Bu değer dönüşüm katsayısı ile çarpıldığında 100×0.0023 (Baş için dönüşüm katsayısı) = 0.23 mSv olarak hesaplanmış olacaktır.

Tüm vücut BT dozu elde edilen veriler toplanarak hesaplandı. Sonrasında da torakal bölgede BT' den kaynaklanan radyasyon dozuna oranlandı. Böylece F-18 FDG PET/BT çekiminde, tüm vücut BT yerine sadece torakal bölgeye çekilen BT'nin, BT' den gelen radyasyon dozunu ne kadar azaltacağı hesaplandı.

3.5. Veri Tabanı Ve İstatiksel Analiz

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde, ortanca ve minimum-maximum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki kare test istatistiği, sürekli ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise dağılımlarına göre Student t test istatistiği kullanıldı. Tüm verilerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya SPN nedeniyle PET/BT çekilmiş olan toplam 102 hasta dahil edildi. Hastaların 78 (76,4%) tanesi erkek, 24 (23,3%) tanesi kadındı. Hastaların genel demografik özellikleri ve açlık kan şekeri 11.Çizelge’de özetlenmiştir.

11.Çizelge: Hastaların genel özellikleri.

	Ortalama	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	62,32 ± 10,59	37,00	85,00
AKŞ (mg/dl)	104,16 ± 20,01	53,00	200,00
Boy (cm)	167,94 ± 8,17	150,00	190,00
Kilo (kg)	75,50 ± 12,53	48,00	110,00
BKI (kg/m ²)	26,96 ± 4,42	17,63	40,90

AKŞ: Açlık kan şekeri, BKİ: Beden kitle indeksi

Tüm hastalarda soliter pulmoner nodüllerin çapları, hacimleri, F-18 FDG PET/BT sonucuna göre SUVmax, SUVmean ve TGA değerleri 12.Çizelge’de özetlenmiştir.

12.Çizelge . Soliter Pulmoner Nodüllerin Genel Özellikleri.

	Ortalama	Minimum	Maksimum
Çap 1	16,4 ± 6,0	4,0	29,0
Çap 2	19,0 ± 5,9	5,0	30,0
En uzun çap	22,5 ± 6,2	10,0	30,0
SUV max	7,0 ± 5,7	0,5	25,3
SUV mean	3,9 ± 3,2	0,3	14,1
TGA	27,1 ± 31,1	0,3	158,5
MTV	9,1±7,1	0,2	27,0

13. Çizelge: Soliter pulmoner nodüllerin yerleşim yerleri.

SAĞ AKCİĞER n:54 (%52,9)				SOL AKCİĞER n:48 (%46,6)		
Üst Lob	Orta Lob	Alt Lob	Santral	Üst Lob	Alt Lob	Santral
n:34 (%33,0)*	n:5 (%4,8)	n:13 (%12,6)	n:2 (%1,9)	n:24 (%23,3)	n:20 (%19,4)	n:4 (%3,8)

Yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde en sık görülen sağ akciğer üst lob (p:0.02) olarak saptandı.

Bu nodüllerin 66 (%64,7) tanesi biyopsi veya patoloji sonucuna göre malign olarak tespit edildi. Soliter pulmoner nodül nedeniyle takip edilen bu 102 hastanın 77 tanesinde histopatolojik tanı mevcuttu. Patoloji sonucuna göre 11 hastada benign lezyon, 39 hastada adenokarsinom, 23 hastada skuamöz hücreli karsinom, 2 hastada NET ve 2 hastada karsinoid tümör saptandı. Geri kalan 25 hastada ise PET sonuçları ve hastanın genel bulguları maligniteyi desteklemediği için göğüs hastalıkları bölümü tarafından bu hastalar takibe alındı ve bu hastaların patolojik doku tanısı yoktu. Takipte bu hastaların 18 tanesinin daha benign olduğu saptandı ve histopatolojik tanısı olmayan 7 vaka kaldı. (14. Çizelge).

14. Çizelge: Soliter pulmoner nodüllerin histopatolojik tanıları.

MALIGN	BENIGN	HISTOPATOLOJİK TANISI YOK	TOPLAM
n:66 (%64,7)	n:29(%28,4)	n:7 (%6,8)	n:102 (%100)
Adeno CA n:39			
Skuamöz CA n:23			
NET n:2			
Karsinoid n:2			

Nodüller SUV max değeri 2,5'un üzerinde ve altında olanlar olarak gruplandırıldığında; nodüllerin 67 tanesinde SUV max > 2,5 , kalan 35 nodülde ise SUV max < 2,5 idi. Bu nodüllerin özellikleri 15.Çizelge 'de özetlendi.

15.Çizelge: SUVmax 2,5'un üzeri ve altında olan nodüllerin karşılaştırılması.

	SUV max < 2,5 (n: 35)	SUV max > 2,5 (n:68)	P
SUV max (min-max)	1,48 ± 0,54 (0,5-2,4)	9,85 ±5,11 (2,5-25,3)	0,001
SUVmean (min-max)	1,02 ± 0,34 (0,3-1,8)	5,49 ± 3,01 (1,2-14,1)	0,001
TGA (min-max)	4,90 ± 5,65 (0,3-22,5)	38,54 ± 32,74 (3,3-158,9)	0,001
BT-Hacim(min-max)	5,41 ± 5,55 (0,3-12,5)	11,09 ± 7,07 (1.4-27,2)	0,001

Malign ve benign nodüllerin ortalama SUVmax değerleri 16.Çizelge' de özetlendi. Malign nodüllerin 5 (% 7,4) tanesinde SUV max 2,5'un altında idi. Ayrıca benign nodüllerin de 5 (% 17,2) tanesinde SUV max 2,5'un üzerinde idi.

16. Çizelge:SUVmax>2.5 olup benign tanı alan 5 lezyonuun histopatolojik tanıları.

HISTOPATOLOJİK TANI	SUV max değeri
Enfeksiyon	4.6
Aspergillus	10.1
Antrakozis	3.8
Antrakozis	6.6
Tüberkuloz	9.9

17. Çizelge SUVmax<2.5 olup malign olan 5 lezyonuun histopatolojik tanıları.

HİSTOPATOLOJİK TANI	SUV max değeri
Adeno CA	2.4
Karsinoid	2.2
Adeno CA	1.8
NET	1.8
NET	1.3

Bu değerler gözönüne alınarak PET BT'nin SUV max 2,5 eşik değeri kullanılarak malignite tanısındaki sensitivitesi ve spesifisitesi hesaplandığında; sensitivitesi %92,4 (%83,2-97,5) ve spesifisitesi % 82,8 (% 64,2-94,0) olarak bulundu.

18. Çizelge: Malign ve benign nodüllerin ortalama SUVmax değerleri ve hacimleri.

	Benign Lezyonlar (n: 11)	Malign Lezyonlar (n:67)	P
Yaş (min-max)	61,1 ± 15 (39-81)	62,4 ± 9,4 (42-85)	0,69
SUV max (min-max)	4,1 ± 3,1 (1,3-10,1)	9,5 ± 5,4 (1,3-25,3)	0,001
SUV mean(min-max)	2,3 ± 1,6 (0,9-5,3)	5,3 ± 3,1 (0,7-14,1)	0,001
TGA(min-max)	12,8 ± 9,6 (1,3-31,5)	38,4 ± 33,1 (3,9-158,9)	0,001
BT-Hacim (min-max)	7,5 ± 5,0 (0,2-15,8)	11,4 ± 7,2 (1,4-27,2)	0,041

Malign lezyonların SUV max değerleri de kendi aralarında karşılaştırıldı (19. Çizelge). SUVmax değerleri karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinom grubundaki nodüllerin SUVmax değerleri adenokarsinom grubundan istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p:0.01). Diğer gruplardaki vaka sayıları düşük olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

19.Çizelge: Malign Nodüllerin ortalama SUV max değerleri.

	Ortalama SUV max	Min-Max
Adenokarsinom (n: 37)	8,6 ± 4,30	1.8-25,3
Skvamöz Hücreli Karsinom (n:22)	12,2 ± 5,31	3,4-21,8
NET (n:2)	1,5 ± 0,53	1,2-1,8
Karsinoid tümör (n:2)	4,1 ± 2,75	2,2-6,1

Torakal bölge dışındaki alanların sadece NAC görüntüleri ile değerlendirildiğinde 2 tanesi baş-boyun, 4 tanesi GIS, 5 tanesi GUS ve dördü kemik trasesine uyan alanlarda izlenen toplam 15 şüpheli fokal tutulumları açıklığa kavuşturmak için NAC görüntüleri yeterli olmadı ve ek olarak BT görüntülerine ihtiyaç duyuldu.

15 lezyonun; 6 (%5,8) tanesinde tüm vücut F-18 FDG PET/BT ile tekrar değerlendirildiğinde metastaz/ metastaz şüphesi saptandı. Lezyonlar, baş-boyun: 1 (beyinde fokal tutulum), GIS: 3 (1 periportal LAP, 2 rektumda fokal tutulum), GÜS: 1 (Mesane post.da fokal tutulum ve paravezikal LAP' lar), kemik: 1 (L iliak kanat). 6 lezyonun 4 tanesi uzak metastaz olarak kabul edildi (beyinde fokal, sol iliak kanat, mesane posteriorunda BT' de duvar kalınlaşmasını eşlik ettiği FDG tutulumu ve periportal LAP).

GİS' de rektumda saptanan 2 adet fokal F-18 FDG tutulumunun kolonoskopik korelasyonu sonucu polip ve divertikül olarak değerlendirildi. Kalan 9 lezyon, F-18 FDG PET/BT görüntüleme ile tekrar değerlendirildiğinde lezyonlar fizyolojik olarak değerlendirildi. Lezyonlar, GIS' de: 2 (kolonda fizyolojik bağırsak aktivitesi), GÜS' de: 4 (2 divertikül, perineal abse, ektopik bb) ve kemikte: 3 (osteodejeneratif/ osteofit) tespit edildi. Bu 15 vakanın genel özellikleri 20. Çizelge' de özetlenmiştir.

20. Çizelge: NAC ve AC raporları farklı olan hastalar.

	Yaş	Cinsiyet	MaxÇap	NAC bulguları	PET/BT bulguları	SPN Tanısı	Doğrulama
1.	76	K	30	Beyin sol kesim fokal tutulum	Sol parietotemporal metastaz	ADENO CA	Difüzyon MR metastaz
2.	71	K	20	Rektumda fokal tutulum	Rektumda şüpheli tutulum	BENİGN	Kolonoskopi; rektumda divertikül
3.	58	E	30	Sternumda metastazi olan hasta, pelvisde fokal tutulum.	Sternum ve sol iliak kanatta metastaz saptandı	ADENO CA	Yok
4.	67	E	30	Rektumda fokal tutulum	Rektumda şüpheli polipoid lezyon	ADENO CA	Kolonoskopi; rektumda polip saptandı; bx: benign
5.	71	E	30	GİS fokal tutulum	Periportal metastatik LAP	SCCA	Yok
6.	76	E	26	Mesane post.da ve R'da fokal tutulumlar	Mesane post.da senkron tm?ve metastatik LAP	ADENO CA	Yok
7.	43	E	25	GİS' de fokal tutulum.	Rektumda fizyolojik bağırsak aktivitesi.	BENİGN	Yok
8.	61	E	30	GÜS' de multiple fokal tutulumlar var.	Mesanede multiple divertiküller.	BENİGN	Yok

9.	52	K	22	Perineal bölgede fokal tutulum.	Perineal bölgede kliniği ile uyumlu abse izlendi.	YOK	Yok
10.	64	E	15	GİS' de fokal tutulum.	Rektosigmoid bölgede fizyolojik bağırsak aktivitesi.	BENİGN	Yok
11.	61	E	30	GÜS' de heterojen tutulum.	Pelvik bölgede ektopik böbrek saptandı.	YOK	Yok
12.	78	E	13	GÜS' de multiple fokal tutulumlar var.	Mesanede multiple divertiküller.	YOK	Yok
13.	58	E	23	Lfemur proksimaline uyan alanda fokal tutulum.	Lfemur trokanterik bölgede osteofit.	YOK	Yok
14.	66	E	22	Servikal bölgede fokal tutulum.	C3 vertebrada osteofit	YOK	Yok
15.	83	K	20	Lumbal bölgede fokal tutulum.	L4-L5vertebra spinöz proseste osteofit.	ADENO CA	Yok

Bu 102 hastanın hepsine standart görüntüleme olan tüm vücut (verteks - uyluk ortası) BT görüntüleri alındı. Tüm vücut BT çekiminde maruz kaldıkları ortalama radyasyon dozları; $7,79 \pm 0,58$ (dağılım: 7,60- 7,97) mSv olarak hesaplandı. Tüm hastalara sadece toraks BT çekilseydi maruz kalacakları ortalama radyasyon dozu ise $2,93 \pm 0,28$ (dağılım: 2,84- 3,02) mSv olarak hesaplandı. İstatistiksel analizde iki farklı BT çekimi ile maruz kalınan ortalama radyasyon dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.001).



5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada, konvansiyonel metodlarla soliter pulmoner nodül tanısı alan 102 hastada metabolik karakterizasyon amacı için çekilen F-18 FDG PET/BT' nin BT komponentini sadece torakal bölge değerlendirilmesinde kullanıldı. Torakal bölge dışındaki alanları sadece NAC görüntüleri ile değerlendirildi. Tüm vücut BT yerine sadece torakal bölgeye çekilen BT' nin, BT' den gelen radyasyon dozunu ne kadar azaltacağı ve torakal bölge dışındaki alanların sadece NAC görüntüleri ile değerlendirildiğinde saptanan lezyonların farklılıklarını, ayrıca SPN' lerde malign, benign ayrımında F-18 FDG PET/BT' nin (SUVmax değerlerinin) duyarlılık ve özgüllük değerlerini saptamayı amaçladık.

Bu amaçla yapılan değerlendirmelerde 15 (%14,7) vakada NAC görüntüleri ile değerlendirmenin tek başına yeterli olmadığı, tanıyı doğrulamak için ek BT görüntülerine ihtiyaç duyulduğu bildirildi. Ek BT çekimine ihtiyaç duyulan bu 15 (%14,7) lezyonun, 6 (%5,9) tanesi F-18 FDG PET/BT ile tekrar değerlendirildiğinde metastaz/ metastaz şüphesi saptandı. Lezyonlar, baş-boyun: 1 (beyinde fokal tutulum), GİS: 3 (1 periportal LAP, 2 rektumda fokal tutulum), GÜS: 1 (Mesane post.da fokal tutulum ve paravezikal LAP' lar), kemik: 1 (L iliak kanat).

GİS' de rektumda saptanan 2 adet fokal F-18 FDG tutulumunun kolonoskopik korelasyonu sonucu benign polip ve divertikül olarak değerlendirildi. NAC görüntülerinde fokal tutulum gösterip şüpheli değerlendirilen 9 lezyon ise F-18 FDG PET/BT ile anatomik olarak tekrar değerlendirildiğinde lezyonların benign F-18 FDG tutulumları olduğu saptandı.

NAC görüntüleri ile değerlendirmenin tek başına yeterli olmadığı, tanıyı doğrulamak için ek BT görüntülerine ihtiyaç duyulan 15 (%14,7) lezyonun, 4 (%3,9) tanesi uzak metastaz olarak kabul edildi (beyinde fokal, sol iliak kanat, mesane posteriorunda BT' de duvar kalınlaşmasını eşlik ettiği FDG tutulumu ve periportal LAP).

Pulmoner nodüller; BT ve akciğer grafilerinde “iyi veya kötü sınırlı, 3cm’ e kadar olabilen yuvarlak opasiteler” şeklinde tanımlanmıştır. Soliter pulmoner nodüller ise (SPN) tek, izole, 3 cm’ den küçük nispeten sferik opasiteler olup tamamen normal akciğer

parankimi tarafından çevrelenen, atelektazi, hiler adenopati ve plevral efüzyon gibi başka bir hastalığa veya patolojiye ait olmayan lezyonlar şeklinde tanımlanmıştır.

Tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin giderek daha sık kullanılması insidental bulgularda ve insidentalomalarda artışa yol açmıştır. Yapılan bir çalışmada tüm vücut BT'lerde asemptomatik hastalarda %14.8 ile pulmoner nodüllerin en sık saptanan insidental lezyon olduğu gösterilmiştir.⁷⁵ 2003 yılında düşük doz BT ile akciğer kanseri üzerine Mayo Klinikte yapılan bir çalışmada hastaların %69'unda pulmoner nodül tespit edilmiş, benign nodüllerin sıklığının arttığı ve normalden fazla tanı koyulması açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.⁸⁰

Ancak bir SPN' nin benignlik yönünde belirgin bir radyolojik özellik göstermediği sürece görüntülemelerde neredeyse her zaman belirsiz olarak saptanır. SPN'si olan hastalarda akciğer kanser insidansı görüntülemelerde %2 ila %13 arasında, PET çalışmalarında %46-82 arasında değişmektedir.⁴⁶ Bizim çalışmamızda SPN tanısı alan 102 hastanın 67 (%65) tanesine histopatolojik olarak malign tanısı konulmuştur. Malign tanısı alan 67 hastanın 62'si (%92.5) F-18 FDG PET/BT görüntülerinde patolojik (malign) tespit edilmiştir.

Akciğer kanseri dünyadaki en sık kanserdir ancak akciğer kanseri olan hastaların sadece küçük bir kısmında görüntülemelerde SPN bulunmaktadır. Bu SPN'lerin cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalımının %65-80 gibi yüksek bir değerde olması, küçük tümör çapı ve erken hastalık dönemini temsil etmesi açısından önemlidir.

Malign nodüllerin büyüklüklerini genellikle 1 ay-1 yıl arasında 2'ye katlamaktadır, bu nedenle 2 yıllık bir süre içerisinde nodülün stabil olması yüksek oranda benign lehinedir.⁸²

Şu anda pulmoner nodüllerin tanısında altın standart perkutan biyopsi veya cerrahi olarak elde edilen dokunun patolojisidir, fakat bu teknikler invazif özelliktedir ve hasta için belirgin risk oluşturmaktadır. SPN ayırıcı tanısında kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi olan 18F-FDG PET/BT tetkiki non-invazif ve kesinliği yüksek bir görüntüleme testidir, bir meta-analizde malign nodüllerin tanısında sensitivitesinin %96.8 spesifitesinin

%77.8 olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ 1990 yılında ortak bir portal sayesinde ve hızlı BT ile PET sekanslarının elde edilmesiyle PET ve BT kombine edilmiştir, böylece iki görüntü modalitesinin yakın görüntü vermesi sağlanmıştır.⁸³ PET ile BT nin bütünleştirilmesi SPN'lerin tanısında önemli bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT tek bir taramada metabolik aktivite, nodül morfolojisi ve anatomi hakkında çok önemli veriler sağlamaktadır. PET/BT nin bunların yanında diğer bir avantajı da metabolik olarak aktif lezyonların ve/veya lenfadenopatilerin saptanması ve böylece SPN'lerin primer veya sekonder olmasının anlaşılmasına yardım etmesidir. Anatomik (BT) ve metabolik (PET) görüntülemenin birleştirilmesiyle BT'nin sensitivitesi ile PET'in spesifitesi korunmuş ve toplamda tanı kesinliği artarak malign benign SPN'lerin ayırımında %85 spesifiteye %97 sensitiviteye ulaşılmıştır.⁸⁴ Bizim çalışmamızda da PET BT'nin SUV max 2,5 eşik değeri kullanılarak SPN'lerde malignite tanısındaki sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandığında; sensitivitesi %92,4 ve spesifitesi % 82,8 olarak bulundu.

18F-FDG PET/BT'nin tanı aracı olarak kullanılması benign SPN'lerde gereksiz yapılan biyopsileri ve torakotomileri azaltacaktır. PET taramaları nitel olarak (vizüel analiz) yorumlanabildiği gibi 18F-FDG tutulum miktarını gösteren standardize tutulum değeri kullanıldığında (SUV) yarı-nicel olarak da yorumlanabilir.⁵⁴ Bryant ve ark'ı⁸⁵ maksimum SUV değerinin (SUVmax) patolojide belirleyici olduğunu göstermiştir. Daha yüksek SUVmax değerleri nodülün malign olma olasılığını artırmaktadır. Literatürde SUVmax için eşik değer 2.5 olarak ifade edilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda deneyimli bir radyolog veya nükleer tıp uzmanı tarafından yapılan vizüel değerlendirmenin SPN'lerin tanımlanmasında yeterli olduğunu fakat kantitatif analizlerden (SUVmax eşik değeri olarak 2.0 kullanılması) üstün olmadığını ifade etmişlerdir.^{86,87}

SUV; lezyon tarafından tutulan glukozun semikantitatif bir ölçümüdür, bu parametre kontrol edilmesi ve belirlenmesi zor olan birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında kullanılan ekipman ve fiziksel özellikleri, biyolojik faktörler yer almaktadır. SUV ölçümlerini belirgin bir çizimde etkileyen diğer faktörler; parsiyel volüm etkisi, atenüasyon düzeltilmesi, imaj gürültüsü, imaj rekonstrüksiyon yöntemi, radyotracer dağılım zamanı (enjeksiyon ile imaj elde edilmesi arasındaki zaman), vücut alanı (kahverengi yağ dokusundaki tutulum ve vücut yağ miktarı), açlık kan glukoz seviyesi ve tracer ekstravazasyonu yer almaktadır.⁸⁸

Benign ve malign nodüllerin ayırımında genellikle SUV değerinin 2.5' dan yüksek olması kullanılır. Ancak önceki çalışmalarda pulmoner nodüllerdeki 0-2.5 arasındaki maksimum SUV (SUVmax) değerinin %24 olasılıkla maligniteye işaret ettiği gösterilmiştir.⁸⁸ Bizim çalışmamızda da malign nodüllerin 5 (% 7,4) tanesinde SUV max 2,5'un altında ve benign nodüllerin de 5 (% 17,2) tanesinde SUV max 2,5'un üzerinde idi. Bu bulgular tek başına SUV kullanımının yeterince sensitif olmadığına işaret etmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda SPN'lerin tanısında 18F-FDG PET/BT' nin sensitivitesi spesifitesinden yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni glukoz metabolizmasının bir göstergesi olan FDG'nin malignitelere spesifik olmamasıdır. Granülomalar, infektif ve inflamatuvar süreçler gibi birçok benign durum 18F-FDG PET/BT' de malign nodülleri taklit edebilir ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu tür durumlarda FDG tutulumu granüositlerin ve/veya makrofajlarda glukoz metabolizmasının artmasına bağlanmaktadır.⁸⁹ Nomori ve ark' larının yaptığı bir çalışmada F-18 FDG PET/BT' nin sensitivitesini daha da düşük bulmuştur (%38) çünkü bu çalışmada tomografide buzlu cam görünümüne sahip az miktarda marker tutulumu olan neoplastik odaklara karşılık gelen lezyonlar da dahil edilmiştir.⁹⁰

Enfeksiyöz ve granümatöz akciğer hastalıklarının yüksek oranda endemik olduğu bölgelerde (örneğin histoplazmozis ve tüberküloz) 18F-FDG PET/BT' nin sınırlılığı artmaktadır. Amerikanın histoplazmozisin endemik olduğu güney merkezinde 279 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada FDG-PET'in pulmoner nodüllerdeki akciğer kanserindeki tanısında spesifitesinin %40 olduğu gösterilmiştir.⁹¹

18F-FDG PET/BT' in yalancı negatifliği yaklaşık %8-10 olup negatif bir PET sonucundan sonra hemen invazif prosedürlerden ziyade görüntüleme çalışmalarıyla hastanın takibi önerilmektedir. Ancak BT ve/veya PET ile seri hasta takipleri bol vakit harcanan ve pahalı bir yoldur, ayrıca hastaya daha fazla radyasyon verilip, tümör progresyon riskini arttırmaktadır. Bunun yanında 18F-FDG PET/BT' in malign lezyonları saptamadaki sensitivitesi düşük metabolik aktiviteli ve küçük çaplı soliter pulmoner nodüllerde başarısız olmaktadır.⁹² Diğer taraftan 18F-FDG PET/BT' nin SPN tanısındaki yalancı negatifliği başlıca 3 ana durumda görülebilir: tümör çapının küçük olması, tümör metabolik aktivitesinin az olması ve hiperglisemi durumlarında.⁹³ Hiperglisemili hastalarda

FDG dolaşımdaki glukozla yarışmakta, bunun sonucunda malign lezyonlarda FDG tutulumu ve birikimi azalmaktadır.

Tümör histolojisi de 18F-FDG PET/BT' nin tanısal değerinde önemli rol oynamaktadır. Bazı yüksek derecede farklılaşmış tümörlerde metabolik aktivite ve proliferasyon hızı düşüktür, bu nedenle PET/BT de yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Bronkoalveolar karsinom ve adenokarsinoma insitu hastalarında 18F-FDG PET/BT yaklaşık %50 yalancı negatif sonuç vermektedir.⁹⁴

F-18 FDG PET/BT ile lezyonların değerlendirilme yöntemleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Aşırı miktarda 18F FDG tutulumu olan neoplastik olmayan lezyonlar; tüberküloz, diğer granülomalar (sarkoidoz), pnömokonyoz, akciğer apsesi ve mikofitik enfeksiyonlar (nekrotik parçasında tutulum olmaz) gibi yüksek miktarda lenfosit ve makrofaj bulunduran lezyonlardır. Artmış tutulum nadiren de kalsifiye hamartom, leiomyoma ve inflamatuvar psödötümör gibi benign tümörlerde de olabilir. Literatürde tamamen solid olmayan lezyonlarda, buzlu cam opasitelerinde ve bronkus lümeninde lokalize lezyonlarda F-18 FDG PET/BT 'nin negatif sonuçlandığı vakalar bildirilmiştir. F-18 FDG PET/BT küçük boyutlu iyi diferansiye adenokarsinomlardaki sonuçları her zaman güvenilir olmayabilir. Lepidik büyüme paternindeki adenokarsinomlarda çok düşük F-18 FDG PET/BT tutulumu gözlenmiştir.⁹⁵ Bu kanser tipi tüm akciğer kanserlerinin %3'ü olup invazif bir adenokarsinomdur. Hastaların çoğunda radyolojik değişiklikler insidental olarak saptanmaktadır.⁹⁶

F-18 FDG PET/BT ile tanı koyulması zor olan diğer bir kanser türü karsinoiddir. Hücrelerin yüksek oranda farklılaşması nedeniyle tipik bir karsinoidde aşırı miktarda FDG tutulumu olmamaktadır.⁵⁴ Bizim çalışmamızda da en yüksek FDG tutulumu Skuamöz Hücreli Karsinom'larda izlenmiştir ve bunları adenokarsinom, karsinoid tümör ve nöroendokrin tümörler takip etmektedir. Bizim çalışmamızda histopatolojik tanısı malign olupta SUVmax değeri 2,5'un altında olan 5 lezyonun/nodülün histopatolojik tanısı (2 Adeno CA, 2 NET, 1 Karsinoid) ve histopatolojik tanısı benign olupta SUVmax değeri 2,5'un üzerinde olan 5 lezyonun/nodülün histopatolojik tanısı (Enfeksiyon, Aspergillus, Antrakozis, Antrakozis, Tüberküloz) literatürlere uygun olarak saptandı.

F-18 FDG PET/BT görüntülemelerde atenüasyon düzeltmesi sık kullanılmaktadır. Bunun için germanyum-68, sezyum-137 ve BT kullanan F-18 FDG PET/BT gibi bir radyonüklid kaynağı kullanılarak transmisyon bir tarama yapılır. Atenüasyon düzeltmesinin avantajları içerisinde kantitatif kesinlik, görüntü slaytlarının homojenitesi yer alırken dezavantajları arasında kontrast kaybı, hastaya verilen radyasyonun artışı yer almaktadır. Önceki çalışmalarda çeşitli tümörlerde atenüasyon düzeltmesi yapılan (AC) ve yapılmayan (NAC) 18F-FDG PET görüntülemenin tümör saptama oranları karşılaştırılmıştır.^{97,98} Bu konuda yapılan bir meta-analizde onkoloji hastalarında NAC ve AC görüntülerinin sırasıyla sensitivite ve spesifitelerinin NAC için %97 ve %64, AC için %99 ve %62 olduğu yani yüksek oranda benzer olduğu gösterilmiştir.⁹⁹

Pulmoner metastazlar için NAC görüntülerinin AC görüntülerine kıyasla lezyonların %41'inde daha yüksek saptanabilirliğe ve vizüel skora sahip olduğu görülmüştür.¹⁰⁰

NAC ve AC PET görüntülerinin lezyon saptayabilirlikleri hakkında bir fikir birliği yoktur. Ancak NAC PET görüntülerinin pulmoner metastaz ve meme ca hastalarında daha fazla lezyon saptayabildiği görülmüştür.¹⁰¹ Yapılan bir çalışmada atenüasyon düzeltmesi yapılmadan rekonstrükte edildiğinde lezyon tespitinin istatistiksel olarak anlamlı ancak az miktarda arttığı gösterilmiştir.¹⁰² Bir başka çalışmada ise onkoloji hastalarında tümör saptaması açısından iki yöntemin benzer olduğu bildirilmiştir.¹⁰³ Bizim çalışmamızda 102 hastada torakal bölge dışındaki alanlar önce NAC görüntüleri ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda metastaz açısından şüpheli 15 (%14,7) fokal tutulum/lezyon saptandı. Lezyonların 4(%3,9) 'ünün malign, 9 (%8,8) 'unun benign olduğu saptandı. NAC görüntüleri değerlendirmede malign lezyonların tamamı saptandıysada, lezyon sayısında bir miktar (%8,8) artışa neden oldu. Kim ve ark'ın⁸⁴ yaptığı çalışmada BT atenüasyon düzeltme olmadan F-18 FDG PET/BT ile 1 cm'den küçük SPN'lerin tanısında sensitivite düşük (%50) bulunmuştur. Schrevens ve ark'ın¹⁰⁵ yaptığı çalışmada 1 cm'den büyük pulmoner malignitelerin tanısında 18 F-FDG PET' in sensitivitesinin %95'in üstünde olduğu gösterilmiştir. Bir akciğer kanseri çalışmasında lezyon lokalizasyonundan bağımsız olarak NAC PET görüntülerinde daha yüksek target-to-background oranı olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁶ Bu bilgiler NAC yöntemlerinden daha iyi performans alınabilmesi için önemlidir.

Bizim çalışmamızda SPN tanısı alan 102 hastanın torakal bölge dışındaki alanlar NAC görüntüleriyle değerlendirildi. Lezyon sayısında bir miktar artış gözlemlendi (9 lezyon %8.8), PET/BT görüntülerinde şüpheli değerlendirilen lezyonların tamamı (6 lezyon) NAC görüntüleri ile de tespit edilebildiği de dikkati çekmiştir.

Radyasyonlar kendi aralarında iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Madde ile etkileştiğinde elektrik yüklü parçacıklar veya iyonlar oluşturan X-ışınları ile radyoaktif maddelerden yayılan alfa, beta, gama ışınları gibi radyasyonlar iyonlaştırıcı radyasyon olarak tanımlanır.¹⁰⁷ İyonlaştırıcı radyasyonlar geçtikleri ortamda bulunan bir atom ya da atom grubunda elektron kaybı ya da kazanımına neden olabilir, dolayısıyla artı veya eksi elektrik yüklü iyonlar oluşabilir. Radyasyon ile çeşitli histolojilerde kanser indüklenebilir.¹⁰⁷ Düşük doz iyonizan radyasyon da yüksek doz gibi DNA hasarına yol açabilir ve bu DNA hasarı vücudun bağışıklık sistemi tarafından düzeltilmeye çalışılır. Ancak bazı hücreler bu düzeltmeden kaçır ve onkogenik transformasyon ile sonuçlanan genomik instabiliteye sahip olabilir.¹⁰⁸

Radyasyon malign transformasyonların doğal oranında artışlara yol açmaktadır. Bu olasılığın artışı ile radyasyon dozu arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Karsinogen etki için bir eşik dozu yoktur ve radyasyon etkisi ile kanser oluşumu arasındaki ilişki her zaman dozun tam bir lineer fonksiyonu şeklinde değildir. Dokuların radyasyonun indüklediği malignitelere duyarlılığı aynı değildir. Tiroid bezi, kemik iliği ve meme dokusu düşük doz, lenfoid doku, akciğer ve karaciğer ılımlı doz ve kemik yüksek radyasyon dozlarında kanser indüksiyonuna duyarlıdır. Radyasyona sekonder kanser gelişiminin latent dönemi vardır. Latent dönem tümör tipine göre değişmektedir.¹⁰⁹ Latent dönemde karsinogenik uyarı almış olan dokuda hiçbir anormallik izlenmez. Maruz kalma sırasında kişinin yaşı, maruz kalınan doz, kişisel özellikler, malign transformasyonun derecesi, tümörün büyüme hızı gibi süreçler latent dönemi etkiler.¹¹⁰

Bilgisayarlı tomografi incelemeleri sırasında kullanılan radyasyon dozları 10.6 mSv düzeyindedir. Bu değer bazen tomografik incelemenin türüne bağlı olarak bir bilgisayarlı tomografi çekimi sırasında kişinin aldığı radyasyon dozu 50 mSv düzeylerine kadar ulaşabilmektedir. Huang ve arkadaşları¹¹¹ tüm vücut PET/BT nin yaydığı radyasyon dozu ile kanser arasında bir ilişki olabileceğini ileri sürmekte ve klinik açıdan zorunlu olmadıkça

bu yöntemle başvurulmamasını, zorunlu hallerde ise düşük radyasyon dozlarının tercih edilmesini önermektedirler.

Son dönemde, radyolojik görüntüleme tetkiklerinin giderek daha sık kullanılması nedeni ile iyonizan radyasyon ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen pekçok çalışma yayınlanmıştır. Dedic ve Pranjic yaptıkları araştırmada, teşhis amaçlı kullanılan X ışınlarının akciğer kanseri için risk etkeni olabileceğini ileri sürmektedirler.¹¹² Gilbert yayınladığı makalede, lösemi ve solid tümörlerinin radyasyonla ilişkilendirildiğini belirtmekte ve yaşamlarının ilk dönemlerinde radyasyona maruz kalan kişilerin radyasyon bağlantılı kanser türleri bakımından yaşam boyu risk altında olabileceğini ileri sürmektedir.¹¹³ Grudzenski ve ark¹¹⁴ bilgisayarlı tomografi uygulamaları sırasında periferik lenfositlerde radyasyon kaynaklı hasarlarda artış olduğunu ileri sürmekte ve bilgisayarlı tomografi ile yapılan kontrast çekimler sırasında yayılan düşük dozlu radyasyonların uzun süreli biyolojik etkilerinin kanser artışı ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını ise bilinmediğini belirtmektedirler.¹¹⁵ Orta-yüksek doz iyonizan radyasyon maruziyeti beyin ve santral sinir sistemi tümörlerinin gelişimi için çevresel bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Özellikle menajiyomların iyonizan radyasyon ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bildirilmektedir.¹¹⁶

Radyasyonun stokastik etkileri dikkate alındığında teorik olarak düşük dozlardaki radyasyon ile kanser oluşum riski arasında ilişki kurulabileceğini ve yüksek dozlardaki radyasyon ile kanser oluşum riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Myles ve arkadaşları yaptıkları araştırmada prostatın teşhis amaçlı radyasyon uygulamaları ile kanser risk artışı arasında bir ilişki olabileceğini ve bunun da kişinin aile hikayesine ve genetik yapısına bağlı olarak değişim gösterebileceğini vurgulamaktadırlar. Hall ve Brener, istatistiklerin tomografik inceleme sayısının son 20 yılda Amerika’da 20 ve İngiltere’de ise 12 kat arttığını gösterdiğini, gereksiz yere art arda tomografi çekimleri yapıldığını ve bunların da kanser riskinde rol oynayabileceğinin açık olduğunu belirtmekte ve bu tür uygulamalarda kar-zarar hesabının mutlaka yapılması gerektiğini özellikle belirtmişlerdir. John ve arkadaşları tıbbi teşhis amaçlı radyasyon uygulamalarının kanser riskini arttıracığını garanti olduğunu ve özellikle BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan bayanların daha dikkatli olmaları gerektiğini belirtmektedirler.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Bütün bu veriler göz önüne alındığında, kullanılan her türlü tetkikte kullanılan radyasyon dozunun minimal düzeylere indirilmesi gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda F-18 FDG PET imajlarının atenüasyon düzeltmesinde ve anatomik lokalizasyonunda kullanılan tüm vücut (verteks-üst uyluk) BT görüntüleri yerine sadece torakal bölgeye BT çekildi. Tüm vücut BT görüntüleme ile maruz kaldıkları ortalama radyasyon dozları; $7,79 \pm 0,58$ (dağılım: 7,60- 7,97) mSv iken sadece toraks BT ile maruz kalacakları ortalama radyasyon dozu ise $2,93 \pm 0,28$ (dağılım: 2,84- 3,02) mSv olarak hesaplandı (maruz kalınan radyasyon dozu ~2.6 kat azaldı). İstatistiksel analizde iki farklı BT çekimi ile maruz kalınan ortalama radyasyon dozları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Retrospektif olarak kliniğimize PET/BT ünitesinin kurulması itibariyle kriterlere uyan tüm hastalar çalışmamıza dahil edildi. Ancak patolojik tanısı olmayan ve F-18 FDG tutulum göstermeyen , göğüs hastalıkları anabilim dalı tarafından takip edilen 25 hastanın, 10 (%9,8) tanesinin takipleri devam ettiği için çalışmaya dahil edilemedi. Ayrıca yalancı pozitif sonuca neden olan pulmoner granülom/enfeksiyon hastasının incelenmeside F-18 FDG PET BT'nin düşük sensivite ve spesifisitede olmasına neden oldu (sensitivite 92,4; spesifisite % 82,8).

Bir başka limitasyon ise hastaların tüm vücut radyasyon dozunu hesaplama konusunda yeteri kadar çalışma olmamasıdır. Tüm vücut BT' den kaynaklı etkin dozu bulmak amacıyla DLP ile çarpılan dönüşüm faktörü ekstremiteler için pelvis ile ortak alınmıştır. Böylece en yüksek dönüşüm faktör sayısına sahip olan pelvik bölgenin tüm vücut oranı artmış ve hesaplanan tüm vücut radyasyon dozunu olduğundan bir miktar yüksek bulmamıza neden olmuştur. Buna rağmen bilgisayarlı tomografi çekilen alanın küçülecek olması ve NAC görüntüleri alındıktan sonra sadece gerekli bölgelere BT çekiminin yapılmasının radyasyon dozunu düşüreceği de aşıkardır.

6, SONUÇ ve ÖNERİLER

Biz bu çalışmada, konvansiyonel metodlarla SPN tanısı konulan 102 hastada lezyonun malignite olasılığının belirlenmesinde uygulanan F-18 FDG PET/BT' nin BT komponentini tüm vücut yerine, sadece torakal bölgeye uygulayarak hastaların torakal bölge dışındaki lezyonlarını sadece F-18 FDG PET (NAC) görüntüleri ile değerlendirdik. Çıkan lezyonları tüm vücut (verteks-uyluk arası) PET/BT sonuçları karşılaştırdık. Uygulanan F-18 FDG PET/BT' nin BT komponentini tüm vücut yerine, sadece torakal bölgeye uygulanmasının hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu ne kadar azalttığını hesapladık, ayrıca SPN' lerde malign, benign ayrımında kullanılan F-18 FDG PET/BT' nin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesapladık.

Yapılan değerlendirmelerde NAC görüntüleri değerlendirme, 15 (%14,7) lezyonda/hastada tek başına yeterli olmadığı ve tanıyı doğrulamak için ek BT görüntülerine ihtiyaç duyulduğu bildirildi. Ek BT çekimine ihtiyaç duyulan bu 15 lezyon/hasta, 4 (%3,9) tanesi malign, geriye kalan 11 (%10,6) tanesi ise benign idi. Ancak NAC görüntüleri değerlendirilen hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntüleri ile karşılaştırıldığında lezyon sayısında bir miktar artış gözlenirse de (9 lezyon %8,8), mevcut lezyonların tamamı NAC görüntüleri ile de tespit edildi.

Soliter pulmoner nodüllerin 54 (%52,9) tanesi sağ akciğerde, 48 (%46,6) tanesi sol akciğer yerleşimli idi. Yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde lezyonlar en sık sağ akciğer üst lobda saptandı (p:0.02). Bu nodüllerin 66 (%64,7) tanesi biyopsi veya patoloji sonucuna göre malign olarak tespit edildi. Soliter pulmoner nodül nedeniyle takip edilen bu 102 hastanın 77 tanesinde histopatolojik tanı mevcuttu. Literatürle uyumlu olarak en sık gözüken histopatolojik tip adenokarsinom olarak tespit edildi. Patoloji sonucuna göre 11 hastada benign lezyon, 39 hastada adenokarsinom, 23 hastada skuamöz hücreli karsinom, 2 hastada NET ve 2 hastada karsinoid tümör saptandı. Geri kalan 25 hastada ise PET sonuçları (F-18 FDG negatif) ve hastanın radyolojik/klinik bulguları malignite içermediği için göğüs hastalıkları bölümü tarafından bu hastalar takibe alındı. Yaklaşık 1.5-2 yıllık takipleri sonucu lezyon boyutlarında değişiklik saptanmayan 18 hasta benign kabul edildi. 7 hastanın takipleri devam etmekte olup histopatolojik doku tanıları da yoktu.

Nodüller SUV max değeri 2,5'un üzerinde ve altında olanlar olarak gruplandırıldığında; nodüllerin 67 tanesinde SUV max > 2,5, kalan 35 nodülde ise SUV max < 2,5 idi. Malign nodüllerin 5 (% 7,4) tanesinde SUV max 2,5'un altında, benign nodüllerin de 5 (% 17,2) tanesinde SUV max 2,5'un üzerinde idi. F-18 FDG PET BT'nin SUV max 2,5 eşik değeri kullanılarak malignite tanısındaki sensitivitesi ve spesifisitesi hesaplandığında; sensitivitesi %92,4 (%83,2-97,5) ve spesifisitesi % 82,8 (% 64,2-94,0) olarak bulundu.

F-18 FDG PET BT'nin spesifisitesinin düşük saptanmasının nedeni yalnızca pozitif sonuca neden olan pulmoner granülom/enfeksiyon hastasının incelenmesidir. Ayrıca çalışmanın kısıtlı bir sürede yapılması nedeniyle F-18 FDG tutulumu gözlenmeyen takipleri devam eden 7 hastanın benign kabul edilememesi de, benign lezyon sayısını olduğundan az saptanmasına neden oldu.

Malign lezyonların SUV max değerleri de kendi aralarında karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinom grubundaki nodüllerin SUVmax değerleri adenokarsinom grubundan istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksekti.

Bu 102 hastanın görüntülenmesinde standart olarak tüm vücut (verteks-üst uyluk) BT görüntüleri alındı. Tüm vücut BT görünümleme ile maruz kaldıkları ortalama radyasyon dozları; $7,79 \pm 0,58$ (dağılım: 7,60- 7,97) mSv olarak hesaplandı. Hastalara sadece toraks BT çekilseydi maruz kalacakları ortalama radyasyon dozu ise $2,93 \pm 0,28$ (dağılım: 2,84- 3,02) mSv (~2.6 kat azaldı) olarak hesaplandı. İstatistiksel analizde iki farklı BT çekimi ile maruz kalınan ortalama radyasyon dozları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı.

Torakal bölge dışındaki alanlarda sadece F-18 PET (NAC)görüntüleri ile değerlendirilen 87 (%85.2) hastanın radyasyon dozunda istatistiksel anlamlı şekilde düşüş oldu (~2.6 kat azaldı) ve torakal bölge dışındaki alanlar NAC görüntüleri ile değerlendirildiğinde hiçbir lezyon kaçırılmadı. Tüm bu nedenler göz önünde tutularak bu yöntem genç hasta popülasyonunda ömür boyu alacakları radyasyon dozunda düşürmek adına kullanılabilir kılmaktadır. Ancak 15 (%14.7) hastada/lezyonda ek görüntülemeye ihtiyaç duyularak tanıda yetersiz kalınması bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır. Ancak bu konuda geniş çaplı ve uzun vadede yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

Giriş ve amaç: Konvansiyonel metodlarla SPN tanısı konulan hastalarda metabolik karakterizasyon amacıyla uygulanan F-18-FDG PET/BT görüntüleme anatomik lokalizasyon ve attenüasyon düzeltme amacıyla kullanılan tüm vücut BT yerine, sadece toraksa yönelik BT çekerek hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunu ne kadar azalttığımızı ve torakal bölge dışındaki alanları sadece NAC görüntüleri değerlendirmenin lezyonların sayısına ve klinik önemine etkilerini saptamayı amaçladık. Ayrıca F-18-FDG PET/BT görüntülemenin SPN' lü hastalarda malignite tespitinde doğruluk ve özgüllüğünü saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ekim 2012-Nisan 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim dalına SPN metabolik karakterizasyon amaçlı F-18 FDG PET/BT taraması istenen, 200 hasta retrospektif olarak incelendi.Kriterlere uyan 102 hasta çalışmaya dahil edilerek, hastaların genel özellikleri, BT kaynaklı maruz kalınan radyasyon dozları, PET/BT ve PET (NAC) sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Torakal bölge dışındaki alanlar sadece NAC görüntüleri ile değerlendirildiğinde 15 hastada, 15 şüpheli fokal tutulumu açıklığa kavuşturmak için ek BT görüntülerine ihtiyaç duyuldu. lezyonların 6 tanesi PET/BT görüntülerinde de patolojik tespit edilmişti, bunlardan 4'ü malign olarak saptandı. NAC görüntüleri ile tespit edilen 9 lezyon fizyolojik/benign FDG tutulumları idi. Bu 102 hastanın hepsine standart görüntüleme olan verteks-üst uyluk BT görüntüleri alındı maruz kaldıkları ortalama radyasyon dozu; $7,79 \pm 0,58$ (dağılım: 7,60- 7,97) mSv olarak hesaplandı. Tüm hastalara sadece toraks BT çekilseydi maruz kalacakları ortalama radyasyon dozu ise $2,93 \pm 0,28$ mSv (dağılım: 2,84-3,02) (~2.6 kat azaldı) olarak hesaplandı (p:0.001). PET BT'nin SUV max 2,5 eşik değeri kullanılarak malignite tanısındaki sensitivitesi ve spesifisitesi hesaplandığında; sensitivitesi %92,4 (%83,2-97,5) ve spesifisitesi % 82,8 (% 64,2-94,0) olarak bulundu.

Sonuç: SPN' lerin malign, benign ayrımında kullanılan F-18 FDG PET/BT duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan non-invaziv tanı testidir. Genel olarak hastalara tanı amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemlerinin sayısının her geçen gün artıyor olması maruz kalınan radyasyon dozlarını da arttırmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen 102 hastaya anatomik korelasyon ve attenüasyon düzeltme için kullanılan BT' yi tüm vücut yerine sadece torakal bölgeye uygulayarak 87 (%85.3) hastada BT kaynaklı radyasyon dozunu~2.6 kat azalttık. Torakal bölge dışındaki alanları sadece PET (NAC) görüntüleri ile değerlendirdiğimizde tüm vücut PET/BT' de patolojik raporlanan tüm lezyonlar (6 =%5.9) saptandı, ancak lezyon (9=%8.8) sayısında bir miktar artış oldu. Tüm bu nedenler göz önünde tutularak bu

yöntem genç hasta popülasyonunda ömür boyu alacakları radyasyon dozunda düşürmek adına kullanılabilir kılmaktadır. Ancak 15 (%14.7) hastanın, 15 lezyonunda ek görüntülemeye ihtiyaç duyularak tanıya yetersiz kalınması bu yöntemin kullanımını sınırlamaktadır. Ancak bu konuda geniş çaplı ve uzun vadede yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Soliter pulmoner nodül, PET/BT



8.ABSTRACT

Introduction and Aim: We aimed to determine the clinical effects of investigation of extra-thoracic regions with non-attenuated correction(NAC) images and taking computed tomography for only thorax instead of whole body in order to decrease the radiation dose in defining the malignity risk among cases diagnosed with solitary pulmonary nodule (SPN) with conventional methods. Moreover, we aimed to define the sensitivity and specificity of F-18-FDG PET/CT imaging in daignosis of malignancy among patients with SPN.

Material and Method:Between October 2012 and April 2014; 200 patients referred to Kocaeli University Nucleer Medicine Department for F-18 FDG PET/BT screening aimed at the metabolic characterization of SPN were retrospectively evaluated and 102 patients with the appropriate inclusion criteria were included in the study. The general features, exposed radiation doses, PET/CT and PET (NAC) results and if present the histopathological data of the nodules are recorded.

Results: In evaluation of patients with only NAC images ecxcept thoracic region, totally 15 patients required additional computed tomographies in order to define the suspected focal upholds. Six of these lesions were determined as pathological in PET/CT images and 4 of those were determined as malignant.Nine of lesions determined with NAC images were having physiologic/benign FDG upholds. Those patients who had vertex- thigh CT results had an approximately exposed to a radition of $7,79 \pm 0,58$ (range: 7,60- 7,97) mSv. However if they only had thorax CT, the exposed radiation dose would be calculated as $2,93 \pm 0,28$ (range: 2,84- 3,02) mSv (p:0.001) and decreased as ~2.6 times. When the sensitivity and specitiy of PET/CT is calculated in malignancy diagnosis with the threshold SUV max level of 2,5; sensitivity was 92,4% (83,2-97,5%) and the specificity was 82,8% (64,2-94,0%).

Conclusion: F-18 FDG PET/CT is a method with high sensitivity and specificity in malign/benign differentiationof SPN. In general, the increased number of radiological tests performed to the patients for the diagnosis also increases the exposed radiation dose. We have decreased the radiation dose due to CT as approximately 2.6 times by applying CT to thorax region instead of whole body which is used for anatomic correlation and attenuation correction in 87 (85.3%) of the 102 patients included. In evaluation of extra-thoracic regions with only PET (NAC) images, all lesions reported with whole body PET/CT (6; 5.9%) were also , however there was anincrease in lesion number (9; 8.8%). With all these reasons, in young patients this method may be regarded in order to decrease the radiation

dose among young patients. However in 15 (%14.7) lesions of 15 patients, requirement of additional images in diagnosis limits the usage of this method. Larger studies with long follow-up periods are warranted.

Key Words: Solitary pulmonary nodule, PET/CT



9.KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of Cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-781.
2. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(9):1166-1196.
3. Radzikowska E, Roszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung cancer*. 2001;33(2-3):203-11.
4. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-210.
5. Leef JL, 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiologic clinics of North America*. 2002;40(1):123-143.
6. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, ve ark. "Anatometabolic " tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med* 1993;34(7):1190-1197.
7. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, ve ark. Staging of mediastinal nonsmall cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-377.
8. Yu J, Li X, Xing L, Mu D, Fu Z, ve ark. Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer: a pilot study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009 Dec 1;75(5):1468-74.
9. Chen HH, Chiu NT, Su WC, ve ark. Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2012 Aug;264(2):559-66.
10. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, ve ark. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013 Nov 6.

11. Kiyohara S, Nagamachi S, Wakamatsu H, ve ark. Usefulness of metabolic volume and total lesion glycolysis for predicting therapeutic response in cancer therapy by 18F-FDG PET/CT. *Kaku igaku The Japanese journal of nuclear medicine*. 2010 Nov;47(4):453-61.
12. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, ve ark. Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *European journal of radiology*. 2012 Dec;81(12):4179-84.
13. Ooi GC, Khong PL, Yau YY. Advances in imaging of the solitary pulmonary nodule. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2004;10(2):107-16.
14. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, ve ark. American College of Chest P. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):89S-96S.
15. Friedman K, Mahesh M, Wahl R. Additional radiation exposure associated with PET/CT compared to PET alone. Presented at: 52nd Annual Meeting of Nuclear Medicine Meeting, Toronto, 2005.
16. Johnson D, Shah P. Thorax. In: Standring S, editor. *Gray's anatomy*, 39th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2005:951-1079.
17. WHO/IARC. Cancer Statistics: Report of a WHO/IARC Expert Committee. WHO Technical Report Series No.632. World Health Organization, Geneva, 1979.
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P ve ark. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004
19. GLOBOCAN 2012 VERİLERİ. <http://globocan.iarc.fr/gfx/globocan2012-title.gif>
20. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, 2009 verileri.
21. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, ve ark. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
22. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, ve ark. Diagnosis of Disease of the Chest, 1999;7:337-366.

23. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi. In: Yüksel M, Kalaycı G, Editörler. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. S. 161-202.
24. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, ve ark. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577.
25. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, ve ark. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(4):561-565.
26. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, ve ark. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*. 1984;86(1):44-53.
27. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in screened population: The John Hopkins Study. *Chest* 1986;89:324S.
28. Kubik A, Parkin DM, Khlat M, ve ark. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1990;45(1):26-33.
29. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K ve ark. The International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2:706- 714.
30. Francis G, Jane PK. Pulmonary Nodules: Detection, Assessment, and CAD. *AJR* 2008; 191:1057-1069.
31. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic work-up and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:57-68
32. Yıldız F, Arslan A. Soliter pulmoner nodüle genel yaklaşım. *Toraks Dergisi* 2001;2:85-90.
33. Fein AM, Feinsilver SW, Areas AC. The solitary Pulmonary nodule: a systematic approach. In Fischman AP (ed): *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd Ed. New York: Mc GrawHill, 1998.
34. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med* 2003; 114:29-35

35. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000; 217: 257-61.
36. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1993;14:111-8.
37. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, ve ark. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
38. McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123 –35.
39. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. *TRD* 1997: 249-57.
40. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE ve ark. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73- 80.
41. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES ve ark. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.
42. Jardin MRG, Remy J. *Spiral CT of the Chest*. 1. baskı. Berlin: Springer; 1996: 74-76.
43. Yaman M, Koşar F, Çıkrıkçıoğlu S. Soliter Pulmoner nodüle yaklaşım. In : Akkoçlu A, Öztürk C, eds. *Akciğer Kanseri: Multidisipliner yaklaşım*: Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1999;59-63.56
44. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, ve ark. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117: 4:1049-54.
45. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2000;20(1):59-66.
46. Gould MK, Donington J, Lynch WR, ve ark. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e93S-120.
47. Fahey FH. Data Acquisition in PET Imaging. *Nucl Med Technol*; 2002, 30: 39-49.

48. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH: Nuclear Medicine The Requisites, third edition 2006: 78-84, USA.
49. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. Thorax; 1998, 53:703-712.
50. Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. Ann Acad Med Singapore 2004;33:133-145.
51. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. Radiology 2007;242:360-385.
52. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2012 May;53(5):709-15.
53. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007 Jun ;48(6):932-45.
54. Detterbeck F, Fallen S, Rivera M, ve ark. Seeking a home for PET , part 2: Defining the appropriate place for positron emisyon tomography imaging in the patients with suspected lung cancer . Chest 2004; 125 2300-8.
55. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, ve ark. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA:the journal of the American Medical Association. 2001;285(7):914-24.
56. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, ve ark. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:78–86.
57. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, ve ark. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small cell lung cancer: A modeling study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:649–655.
58. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, ve ark. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical

- radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1285–1292.
59. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, ve ark. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1903–9.
60. Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, ve ark. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: A model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26:1128–34.
61. Buck A ve ark. Diagnostic effectiveness, cost-effectiveness and prognostic utility of PET/CT in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Nucl Med.* 2008; 49 (Supplement 1):40P.
62. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, ve ark. Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. *Pneumologie.* 2001;55:367–77.
63. Shiono S, Abiko M, Sato T. Positron emission tomography/computed tomography and lymphovascular invasion predict recurrence in stage I lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2011;6:43–7.
64. Kim YS, Lee MK, Kim SJ, ve ark. Prognostic stratification using F-18 FDG PET/CT in patients with advanced stage (stage III and IV) non-small cell lung cancer. *Neoplasma.* 2010;57:241–6.
65. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, ve ark. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:94S-107S.
66. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, ve ark. The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1231–1236
67. Higashi K, Ueda Y, Seki H, ve ark. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1016–1020

68. Lee ST, Berlangieri SU, Poon AM, ve ark. Prevalence of occult metastatic disease in patients undergoing 18F-FDG PET for primary diagnosis or staging of lung carcinoma and solitary pulmonary nodules. *Intern Med J* 2007; 37: 753–759.
69. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, ve ark. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18) F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1087-94.
70. Kwee TC, Basu S, Saboury B, ve ark. A new dimension of FDG-PET interpretation: assessment of tumor biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1158-70.
71. Shimura T, Hamada N, Sasatani M, ve ark. Nuclear accumulation of cyclin D1 following long-term fractionated exposures to low-dose ionizing radiation in normal human diploid cells. *Cell Cycle*. 2014 Apr 15;13(8):1248-55.
72. Öztürk, E. (2003), Radyasyonun Biyolojik Etkileri, Ulusal Tıbbi NBC Savunması Sempozyum Kitabı, TSK Sağlık Komutanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 11-19.
73. Kumar, V. Cotran, R. S., Robbins, S. L., (2002), Basic Pathology, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
74. Demirsoy, A. (2000), Kalıtım ve Evrim, Meteksan AS., Ankara.
75. Furtado CD, Aguirre DA, Sirlin CB, ve ark. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology* 2005;237:385-94.
76. Martinez-Möller A, Souvatzoglou M, Delso G, ve ark. Tüm vücut PET/MRI taramasında atenüasyon düzeltme için potansiyel bir yaklaşım olarak doku sınıflandırması: PET/BT verileriyle değerlendirme. *J Nucl Med*. 2009;50:520-6.
77. IEC 61223-2-6 Medikal görüntüleme bölümlerinde değerlendirme ve rutin testler – Bölüm 2-6: Sabitlik testleri – Bilgisayarlı tomografi X-ray cihazlarının görüntüleme performansı
78. Jessen KA, Panzer W, Shrimpton PC, ve arkadaşları, EUR 16262: Bilgisayarlı Tomografi için Kalite Kriterlerine yönelik Avrupa Birliği Talimatları, Belge, Avrupa Toplulukları Resmi Yayınlar Bürosu'nda sunulmuştur: Lüksemburg, 2000.
79. Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M. Birleşik Krallık'ta BT Dozlarına ilişkin Ulusal Araştırma:2003. *Br J Radiol* Aralık 2006 79(948):968–980.

80. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, ve ark. Lung Cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
81. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, ve ark. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
82. Takashima S, Sone S, Li F, ve ark. Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung Cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:955-64.
83. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75 Spec No:S24-30.
84. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, ve ark. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
85. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1016-20.
86. Kwee TC, Cheng G, Lam MG, ve ark. SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1475-7.
87. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, ve ark. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung* 2013;191:625-32.
88. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004;45:1431-4.
89. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, ve ark. PET/CT imaging in different types of lung Cancer: an overview. *Eur J Radiol* 2012;81:988-1001.
90. Nomori H., Kosaka N., Watanabe K. ve ark. ¹¹C-Acetate Positron Emission Tomography Imaging for Lung Adenocarcinoma 1 to 3 cm in Size With Ground-Glass Opacity Images on Computed Tomography *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 2020–2025.

91. Deppen S, Putnam JB Jr, Andrade G, ve ark. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung Cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg* 2011;92:428-33.
92. Kim BT, Kim Y, Lee KS, ve ark. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:935–939
93. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000;30:150-85.
94. Orlacchio A, Schillaci O, Antonelli L, ve ark. Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT. *Radiol Med* 2007;112:157-
95. Marom E., Sarvis S., Herdon J., Patz E. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223: 453–459.
96. Lis A., Zalewska A., Nykiel-Nalepa E. i wsp. Rak oskrzelikowo- pęcherzykowy u osób młodych. *Onkologia* 2002; 6: 391–394.
97. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, ve ark. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:31–38.
98. Lonneux M, Borbath I, Bol A, ve ark. Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1999;26:591–598.
99. Joshi U, Rajmakers PG, Riphagen II, ve ark. Attenuation-corrected vs. nonattenuation-corrected 2-deoxy-2-[F-18]fluoro- D-glucose-positron emission tomography in oncology: a systematic review. *Mol Imaging Biol* 2007; 9:99–105.
100. Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, ve ark. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:134–139.
101. Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, ve ark. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. *J Nucl Med* 1999; 40:2021–2024.

102. Farquhar TH, Llacer J, Hoh CK, ve ark. ROC and localization ROC analyses of lesion detection in whole-body FDG PET: effects of acquisition mode, attenuation correction and reconstruction algorithm. *J Nucl Med* 1999; 40:2043–2052.
103. Schauwecker DS, Siddiqui AR, Wagner JD, ve ark. Melanoma patients evaluated by four different positron emission tomography reconstruction techniques. *Nucl Med Commun* 2003; 24:281–289.
104. Schrevens L, Lorent N, Dooms C, ve ark. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9:633–643.
105. Bengel FM, Ziegler SI, Avril N, ve ark. Whole-body positron emission tomography in clinical oncology: comparison between attenuation-corrected and uncorrected images. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:1091–1098.
106. Dincer Y, Sezgin Z. Medical Radiation Exposure and Human Carcinogenesis- Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Biomed Environ Sci.* 2014 Sep;27(9):718-728.
107. Martin LM, Marples B, Coffey M, ve ark: DNA mismatch repair and the DNA damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat Rev* 2010;36: 518–527.
108. Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006, Volume 1; 593, page 138. www.unscear.org/docs/.../2006/07-82087_Report_2006_Web.pdf.
109. Preston DL, Cullings H, Suyama A, ve ark: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 428–436.
110. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency (ARPANSA). X-rays. Radiation Protection 2004 [cited 31/01/2008]; Available from: <http://www.arpansa.gov.au/radiationprotection/Basics/xrays.cfm>.
111. Huang BS, Law MWM, Khong PL. Whole-Body PET/CT Scanning: Estimation of Radiation Dose and Cancer Risk. *Radiology* 2009;251:166-74.
112. Dedic S, Pranjic N. Lung cancer risk from exposure to diagnostic x- rays. *Health Med* 2009;3:307-13.
113. Gilbert ES. Radiation-related risk of solid cancers appears to persist throughout life. *Int J Radiation Biol* 2009;85:467-82.

114. Grudzenski S, Kuefner MA, Heckmann MB, ve ark. Contrast Medium-enhanced Radiation Damage Caused by CT Examinations. *Radiology* 2009;253:706-14.
115. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, ve ark. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2012 Nov;14(11):1316-1324.
116. Brent L. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:4-24.
117. Myles P, Evans S, Lophatananon A, ve ark. Diagnostic radiation procedures and risk of prostate cancer. *British J Cancer* 2008;98:1852-1856.
118. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *British J Radiol* 2008;81:362-378.
119. John EM, Phipps AI, Knight JA, ve ark. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007;121:386-394.