

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde
Beklenmeyen ve Bilinmeyen Uzak Metastazların
Tespitinde PET/BT'nin Yeri**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meftune ÖZHAN

Danışman öğretim üyesi:

Prof. Dr. İlhami USLU - Doç. Dr. Metin HALAÇ

İSTANBUL – 2011

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu olmak üzere; tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Çetin Önsel'e, Sn. Prof. Dr. Haluk Sayman'a, Sn. Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Sn. Prof. Dr. Bedii Kanmaz'a, Sn. Prof. Dr. Mustafa Demir'e ve Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde, hazırlanmasında ve diğer tüm aşamalarda bilgisini, hoşgörüsünü, vaktini ve her konudaki yardımlarını benden esirgemeyen çok değerli tez hocalarım Sn. Prof. Dr. İlhami Uslu ve Sn. Doç. Dr. Metin Halaç'a ayrıca teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını ve sevgilerini esirgemeyen tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma

Daima sevgisi, hoşgörüsü ve sonsuz desteğiyle yanımda olan aileme ve değerli eşim Akın Özhan'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Meftune ÖZHAN

İstanbul-2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	
2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma	
2.1.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom	
2.1.2.2. Adenokarsinom	
2.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom	
2.1.2.4. Küçük Hücreli Karsinom	
2.1.3. Akciğer Kanserinde Evreleme	
2.1.3.1. Primer Tümör (T) Evreleme	
2.1.3.2. Mediastinal (N) Evreleme	
2.1.3.2. Uzak Metastaz (M) Evreleme	
2.2. PET - PET/BT	10
2.3. Akciğer Kanserlerinde PET ve PET/BT	13
2.3.1. Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesi	
2.3.2. KHDAK'de Evreleme	
2.3.3. KHDAK'de Nükslerin Belirlenmesi ve Yeniden Evreleme	
2.3.4. KHDAK'de Tedaviye Cevabın Araştırılması	
3. MATERYAL ve METOD	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	41
7. ÖZET	42
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri %17.8 oran ile kansere bağlı ölümler arasında en sık nedenlerden birisini oluşturmakta olup dünya genelinde her yıl yaklaşık 3 milyon kişi akciğer kanserine yakalanmaktadır.¹ Akciğer kanserlerinin %75-80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır.² Opere edilmiş KHDAK olgularında global sağ kalım oranı %13, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %40 olarak bildirilmiştir.³

KHAK'lerinde tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde hasta uygunluğu ve operabilitesinin multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.⁴ ECOG performans durumu ve hastalığın evresi en önemli prognostik markırlardır.⁵ Evre I, II ve bazı IIIA olgularda en iyi tedavi seçeneği cerrahi tedavidir.⁶ Ne yazık ki, akciğer kanserlerinin ilk tanısı anında uzak metastaz saptanma oranı oldukça yüksek olup, olguların %40'ından fazlasında kemik, beyin, adrenal veya diğer uzak metastazlar izlenebilmektedir.^{3,7} Radikal cerrahi tedavi uygulanmış hastaların %20'sinden fazlasında daha sonra nüks gelişmesi muhtemelen ilk tanı anında var olan occult-küçük metastatik lezyonların saptanamamış olmasından kaynaklanmaktadır.⁸

Malin tümörlerde glikoz metabolizması genel olarak artmış olup, Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) bu lezyonları etkin bir şekilde gösterebilmektedir.⁹ PET veya PET/BT, akciğer kanserlerinde soliter pulmoner nodüllerin metabolik karakterizasyonunda, mediastinal-ekstratorasik evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygınlaşarak kullanılmaktadır.^{10,11} KHDAK'lerinde preoperatif dönemde FDG-PET/BT görüntülemesinin kullanılması evrelemenin daha doğru yapılabilmesi ve cerrahi endikasyonun daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi açısından umut vericidir. FDG-PET/BT metastatik hastalığın belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) veya kemik sintigrafisi gibi konvansiyonel diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. Negatif prediktif değerinin (NPD) yüksek olması nedeniyle FDG-PET/BT mediastinal evrelemede de yararlı bir yöntemdir.¹²

PET veya PET/BT tüm vücut görüntüleme modalitesi olması nedeniyle tek bir seansta torasik ve ekstratorasik metastazların değerlendirilebildiği etkin bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET ile akciğer kanserlerinde beklenmedik uzak metastaz saptanma oranı %6-20 olarak bildirilmiştir.¹³ KHDAK tanılı hastalarda gizli metastazların PET/BT ile saptanma oranı ise %10-20 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ PET/BT'nin beklenmedik uzak metastazların gösterilmesindeki duyarlılığının yüksek olması

rezektable olmayan kanserlerde istenmeden non-küratif cerrahi uygulamalarını azaltabilir.

Biz bu retrospektif çalışmada toraks BT'de akciğerde soliter lezyon (soliter pulmoner nodül veya soliter kitle) izlenen ve metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT yapılmış hastalarda beklenmedik (toraks BT kapsama alanı içerisinde) ve bilinmeyen (toraks BT kapsama alanı dışında) metastazların saptanma oranı ile küçük hücreli dışı akciğer ca tanısı almış olup evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılmış hastalardaki beklenmeyen ve bilinmeyen metastazların saptanma oranını dolayısıyla FDG-PET/BT'nin M evrelemeye katkısını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri önemli bir sağlık problemi olup günümüzde hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden birisidir ve kansere bağlı ölümlerin %17,8'inden sorumludur.¹⁷

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı 2005 yılı kanser istatistikleri verilerine göre akciğer kanseri 30.13/100 000 oran ile ülkemizde tüm kanserler arasında en sık karşılaşılan kanser türüdür. Akciğer kanseri 52.73/100 000 oran ile erkeklerde en sık karşılaşılan kanser türü, kadınlarda ise 7.20/100 000 oran ile meme, deri ve tiroit kanserlerinden sonra dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür.

2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Akciğer kanserlerinin histopatolojik sınıflaması Dünya Sağlık örgütü'nün (WHO) önerdiği sınıflama sistemine dayanmaktadır.¹⁸⁻²⁰ Bu sınıflamada hücre tipleri ışık mikroskopu altındaki görünümüne göre adlandırılmıştır. Akciğer kanserlerinde adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve adeno-skuamöz karsinom ile pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elamanlar içeren karsinomlar'dan oluşan başlıca 6 farklı hücre grubu tanımlanmıştır. Amerika ve Japonya'da en sık görülen histolojik tip adenokarsinom (%31-34) olup daha sonra sırasıyla skuamöz hücreli karsinom (%30), küçük hücreli karsinom (%20-25) ve büyük hücreli karsinomlar (%10) gelmektedir. Bronkioloalveoler karsinomlar ise adenokarsinom ailesinden olup tüm akciğer kanserlerinin % 3-4'nü oluşturmaktadır.

Histopatolojik olarak ABD ve Japonya'da en sık adenokanserler izlenirken, Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanserler daha sık olarak görülmektedir.²¹ Ülkemizde ise en sık olarak skuamöz hücreli kanserler (yaklaşık %45) görülmekte olup, bunu benzer oranlarla (yaklaşık %20) küçük hücreli kanserler ve adenokanserler izlemektedir. Büyük hücreli kanserler ise %2 oranıyla en az görülen kanser tipleridir.²²

2.1.2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, ülkemizde bronkojenik karsinomlar arasında en sık görülen karsinom türüdür.²³ Bu tümörler başlıca yuvarlak ya da poligonal yapıda, interselüler köprüler ve çok katlı hücresel yapılar oluşturmaya eğilimli, hücre tabanında

keratin depolayan neoplastik epitelyal hücrelerden meydana gelirler. Hücrel farklılaşmanın derecesine göre iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. Genellikle, büyük bronşların mukozasından kaynaklanırlar ve sıklıkla hasarlı epitel ya da displazi odağıyla yakın ilişkileri vardır. Olguların üçte ikisinde tümör proksimal ya da hiler lezyon olarak saptanır ve erken dönemde metastaz yapması sıklıkla beklenmez. Büyük hacimli, bronş içinde granüler ya da polipoid kitle şeklinde obstrüksiyon yapmaya meyilli, çoğunlukla kıkırdağı ve ona komşu lenf nodlarını invaze eden tümörlerdir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %50'sinde tümörün toraksa sınırlı olduğu otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır. Skuamöz hücreli karsinomlar genel olarak en iyi prognoza sahip akciğer kanseri türüdürler.

2.1.2.2. Adenokarsinom

Adenokarsinom asiner ya da glanduler yapılar oluşturan ve ülkemizde kadın ve erkek her iki cinsiyette ikinci sıklıkta görülen akciğer karsinomudur.²³ Histolojik olarak iyi diferansiye, orta diferansiye, az diferansiye ve bronkioloalveoler tiplerden oluşur. Adenokarsinomlar %55-60 oranında periferik akciğer dokusundaki glanduler yapılardan köken alırlar. Periferik adenokarsinomlar düzgün sınırlı, subplevral yerleşimli ve merkezinde pigmente, fibrotik bir odak bulunan tümoral yapılardır. Klasik bronkioloalveolar karsinomlar tüm adenokarsinomların %15'ini oluştururlar. Tek, multisentrik ya da lobar görünümündedirler. Büyümek amacıyla varolan alveolar septaları çatı olarak kullanırlar ve adenokarsinomların aksine skar dokusu ile ilişkileri yoktur. Adenokarsinomların en sık metastaz yaptıkları yerler karaciğer, adrenaller, kemik ve merkezi sinir sistemidir. Olguların %50'sinden fazlasında otopsi ile saptanan beyin metastazı vardır. Tek başına beyin metastazı ise olguların %12'inde görülür. Multisentrik olguların kemoterapiye yanıtı kötüdür. Adenokanserde müsin oluşturma özelliği de kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir.

2.1.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturan büyük hücreli karsinomlar geniş sitoplazmalı ve belirgin hücre nükleusu olan pleomorfik hücrelerden oluşurlar. Büyük hücreli karsinomlar hücrel herhangi bir farklılaşma göstermedikleri için indiferansiye karsinom olarak da adlandırılırlar. Bu tümörlerin tanısı, hücrel farklılaşmanın olmaması nedeniyle bazen kesin olarak konulamaz. Tümör genellikle büyük hacimli, iyi sınırlı nekrotik kitleler oluşturur ve sıklıkla subplevral yerleşim, lokal invazyon ve yaygın metastaz yapma eğilimindedir. Büyük hücreli karsinomların

yaklaşık %60'ı periferik akciğer dokusu kaynaklıdır. Metastatik yayılımı adenokarsinomlara benzemekte olup olguların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı vardır. Büyük hücreli karsinomların dev hücreli varyantı yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği büyük, çok nükleuslu ve tuhaf şekilli hücrelerden oluşur. Bu tümörler genellikle agresif yapıda, büyük ve periferik yerleşimlidirler ve yaygın metastaz yapma yetenekleri vardır. Bu tümörler genellikle geç evrelerde saptanmakla birlikte evre I ya da II gibi erken dönemlerde saptanması durumunda cerrahi rezeksiyon ile kür şansları vardır.

2.1.2.4. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomlar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre, saf küçük hücreli ve kombine küçük hücreli olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Histolojik varyantlarından biri olan yulaf hücreli (lenfosit benzeri) karsinom, yuvarlak-oval şekilli, hücre nükleolusları daima belirsiz görünümlü ve bol sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Kombine küçük hücreli karsinomda küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom hücreleri bir arada bulunur. En önemli kombine varyant tipi ise küçük hücreli ve büyük hücreli varyanttır.

Küçük hücreli karsinomların %75-80'i santral yerleşimli olup trakeobronşiyal ağacın herhangi bir bölümünden kaynaklanabilirler. Tümör genellikle submukozayı invaze eder ve pulmoner semptom vermeden önce vasküler kanallara, mediastinal lenf nodlarına ve yumuşak dokulara yayılım gösterir. Skuamöz hücreli karsinomlarda izlenen bronş içi obstrüksiyona neden olan kitlesel lezyonun aksine dış basıya neden olan submukozal yayılım ya da lenf nodu yayılımı daha sık görülür. Olguların %70'inde küçük hücreli karsinom tanısı konulduğunda tümör toraks dışına yayılım göstermiştir. Tümörün toraksa sınırlı olduğu durumlarda kemoterapi ve radyoterapi ile %50'den fazla olguda tam yanıt izlenebilmekte olup bu olguların yaklaşık %30'unda 2 yıla kadar uzayan remisyonlar görülebilir. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler sırasıyla kemik, karaciğer, kemik iliği, beyin ve ekstratorasik lenf nodlarıdır.

Dünya Sağlık Örgütü / Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (WHO / IASLC) tarafından yapılan akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. WHO/IASLC akciğer tümörleri sınıflandırması²⁴

Malin Epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyodotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Plöropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazoloid	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Kombine küçük hücreli karsinom	İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Adenokarsinom, mikst tip	Sinovyal sarkom
Asiner adenokarsinom	Monofazik
Papiller adenokarsinom	Bifazik
Bronkioloalveoler	Pulmoner arter sarkoması
Non-müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Müsinöz	Benin epitelyal tümörler
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz	Papillomalar
Hücre tipi	Skuamöz hücreli papillom
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Ekzofitik
Fetal adenokarsinom	Ters yerleşimli
Müsinöz (kolloid) karsinom	Glandular papilloma
Müsinöz kistadenokarsinom	Mikst skuamöz hücreli ve glanduler papilloma
Taşlı yüzük adenokarsinom	Adenomalar
Berrak hücreli adenokarsinom	Alveolar adenoma
Büyük hücreli karsinom	Papiller adenoma
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Tükürük bezi tipi adenom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Müköz gland adenomu
Bazoloid karsinom	Pleomorfik adenom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Diğerleri
Berrak hücreli karsinom	Müsinöz kistadenom
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Lenfoproliferatif tümörler
Adenoskuamöz karsinom	MALT tipi marjinal zon B hücre lenfoması
Sarkomatoid karsinom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Pleomorfik karsinom	Lenfomatoid granülomatozis
İğ hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
Dev hücreli karsinom	Çeşitli tümörler
Karsinosarkom	Hamartoma
Pulmoner blastom	Sklerozan hemanjiom
Karsinoid tümörler	Berrak hücreli tümör
Tipik karsinoid	Germ hücreli tümör
Atipik karsinoid	Teratom, matür - İmmatür
Tükürük bezi tipindeki karsinomlar	Diğer germ hücreli tümörler
Mukoepidermoid karsinom	İntrapulmoner blastom
Adenoid kistik karsinom	Melanoma
Epitelyal-myoepitelyal karsinom	Metastaik tümörler
Preinvaziv lezyonlar	
Skvamöz hücreli in situ karsinom	
Atipik adenomatöz hiperplazi	
Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

2.1.3 Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra, en iyi tedavi seçeneğinin belirlenebilmesi, opere edilebilirliğin netleştirilmesi ve hastanın prognozunun değerlendirilebilmesi için evrelemenin en doğru şekilde yapılması önemlidir. KHDAK'nin evrelemesi primer tümörün büyüklüğü-yayılımına (T), bölgesel lenf bezi tutulumuna (N), uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi ile yapılmaktadır.²⁵

2.1.3.1 Primer Tümör (T) Evreleme

Güncel TNM evreleme sistemi olan 7. Edisyonda önceki TNM sınıflamalarında tümör boyutunda 3 cm olarak belirtilen tek kritere ek olarak 2, 5 ve 7 cm olmak üzere üç farklı tümör boyut kriteri eklenmiştir. ≤ 3 cm olan T1 kategorisi, 2 cm olan tümörler için T1a veya T1b olarak, >3 cm ancak ≤ 7 cm olan T2 kategorisi ise 5 veya 7 cm olan tümörler için T2a veya T2b olarak tanımlanmıştır. T3 kategorisi boyut olarak >7 cm olan tümörleri tanımlamaktadır. Herhangi bir büyüklükteki tümör göğüs duvarı, diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra veya parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon gösteriyorsa T3, herhangi bir büyüklükteki tümör mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengial sinir, özefagus, vertebra cismi veya karina gibi yapılardan herhangi birine invazyon gösteriyor ise T4 olarak evrelendirilmektedir (Tablo 2).

Bir önceki TNM evreleme sistemi olan 6. edisyonda aynı lobda lokalize multipl tümör T4 ve evre IIIB, ipsilateral veya kontralateral olup olmadığından bağımsız olarak aynı histolojik görünümüne sahip, farklı loblarda lokalize multipl tümör ise M1 ve evre IV olarak sınıflandırılmaktaydı. Yeni TNM evreleme sistemi olan 7. edisyonda aynı lobda lokalize multipl tümör için T3, farklı ipsilateral lobda lokalize multipl tümör için T4 ve kontralateral lobda lokalize tümör nodül(leri) M1a olarak değiştirilmiştir.

Tablo 2. Akciğer kanseri evrelemede TNM sınıflaması, primer tümör (T) evrelemesi²⁶

TX	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malin hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör. Ana bronştan köken alan, bronş mukozası ile sınırlı bulunan herhangi bir boyuttaki yüzeysel tümörler karınaya 2 cm'den daha yakın yerleşim gösterebilirler dahi T1 kabul edilirler. T1a: Tümör \leq 2 cm T1b: 2 cm < tümör \leq 3 cm
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden birine sahip olması - En geniş çapının 3 cm'den büyük olması - Ana bronşa invaze olması ancak ana karınaya uzaklığının 2 cm veya daha fazla olması - Visseral plevra invazyonu bulunmuş olması - Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni olması T2a: 3 cm < tümör \leq 5 cm T2b: 5 cm < tümör \leq 7cm
T3	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) diyafragma, mediastinal plevra, parietal perikard, frenik sinir gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi - Karınaya 2 cm'den yakın ancak karınayı invaze etmeyen ana bronştaki tümör; - Bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör - Tümör > 7 cm - Aynı lobta tümör nodülleri varlığı
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, rekürren larengeal sinir, vertebral kolon, karına gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi - Aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri varlığı

2.1.3.2. Mediastinal (N) Evreleme

KHDAK'de M0 hastalarda mediastinal lenf nodu tutulumunun olması hastalığın prognozu açısından oldukça önemlidir. N0 ya da N1 hastalığı olanlarda öncelikle cerrahi tedavi uygulanır. N2 veya N3 saptanması lokal ileri hastalık olarak değerlendirilir (Tablo 3). Bu hastalarda genellikle primer cerrahi tedavi uygulanmaz. N2 metastazı olan seçilmiş olgularda neoadjuvan kemoterapi - radyoterapiyle birlikte cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.²⁷⁻²⁹

Klinik olarak N0, N1, N2 ve N3 olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım süreleri sırasıyla %50, %39, %31 ve %21 şeklinde bildirilirken patolojik olarak N0, N1, N2 ve N3 olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım süreleri sırasıyla %56, %38, %22 ve %6 şeklinde bildirilmiştir.³⁰

Tablo 3. Akciğer kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması, bölgesel lenf nodu (N) evrelemesi³⁰

NX	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve / veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve / veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karsı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

2.1.3.3. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

TNM evreleme sistemi 7. edisyonda M1 kategorisi M1a ve M1b olarak iki gruba ayrılmıştır (Tablo 4). Akciğer ve/veya plevra dışındaki uzak metastazlar M1b olarak sınıflandırılmaktadır. M1a kategorisi ise a) kontralateral lobtaki nodül(ler) b) pleural nodüller c) malin pleural veya perikardial efüzyon gibi durumları içermektedir. Beş yıllık sağ kalım süreleri uzak metastazı olan hastalarda %1, pleural tutulumu olan

hastalarda %6 ve kontralateral akciğere metastazı olan hastalarda %3 olarak saptanmıştır.³¹

Tablo 4. Akciğer kanseri evrelemede TNM sınıflaması, uzak metastaz (M) evrelemesi - IASLC Evreleme Komitesi önerileri³¹

M Faktörü	TNM 6. edisyon	TNM 7. edisyon
Malin plevral veya perikardial efüzyon, plevral nodüller	T4	M1a
Kontralateral lobta aynı histolojiye sahip nodül(ler)	M1	M1a
Uzak metastaz	M1	M1b

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

2.2. PET-PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET) insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidler aracılığıyla organizmadaki çeşitli biyokimyasal-metabolik olayların (glikoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi vb.) invivo olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir Nükleer Tıp yöntemidir. Fonksiyonel ve metabolik aktiviteleri göstermeye yönelik olması ve birçok patolojik durumda henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemlerdeki fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesi PET görüntülemesinin radyolojik görüntüleme yöntemlerinden farkını oluşturmaktadır. PET görüntülemesi diğer nükleer tıp yöntemlerinde ve MR'da olduğu gibi "emisyon" prensibine dayanmaktadır. Nükleer Tıp'taki emisyon görüntüleme prensibinde hastaya verilen bir radyonüklid veya radyofarmasötikten yayılan gamma ışınları detektörler tarafından (gama kameralar veya PET kameraları) algılanarak vücut içindeki dağılımları belirlenir ve görüntüye çevrilir. PET görüntülemesinde Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13, Oksijen (O)-15, Ga-68 vb. pozitron (β^+) yayılımı yapan radyonüklidler kullanılır. Vücut içerisine verilen bu radyonüklidlerden ortama yayılan pozitronlar karşılıklı olarak bir elektron ile çarpışırlar. Bu çarpışma neticesinde her iki parçacık da enerjiye dönüşerek yok olur (pozitronun yok olması) ve birbirine zıt doğrultularda hareket eden 511 keV sabit enerjide iki gama (γ) ışını meydana gelir. Oluşan yüksek enerjili bu foton çiftleri eş

zamanlı “koinsidans” deteksiyon yapabilen PET kameraları tarafından tespit edilip görüntüye çevrilirler.

PET tarayıcılarında hasta vücudundan gelen sinyallerin oluşturduğu emisyon görüntüleme yanında transmisyona görüntüleme de yapılabilmektedir. Transmisyon görüntülemenin amacı, atenüasyon olarak tanımlanan hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın hesaplanmasıdır. Eski sistem PET kameralarında transmisyona görüntüleme detektörüne yerleştirilmiş olan ve gama ışınımı yapan radyoaktif kaynaklar vasıtasıyla yapılırdı. Normalde özel tungsten zırhlar içerisinde gizlenen bu radyoaktif kaynaklar transmisyona görüntüleme esnasında zırhlarından çıkar ve bunlardan yayılan ışınların görüntü alanındaki her bir kesite denk gelen vücut bölümlerinden geçerken uğradığı kayıplar ölçülerek sisteme kaydedilir. Emisyon görüntülerinin işlenmesi aşamasında aynı pozisyondaki transmisyona özelliklerine göre atenüasyon düzeltme işlemi yapılır. Böylece PET görüntülerinde birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun daha doğru ve mutlak ölçümü mümkün olur.

PET/BT kameralarında ise transmisyona görüntüleme yapmak için radyoaktif kaynak yerine X-ışın tüpü kullanılmaktadır. Böylece çok daha kısa zamanda daha etkin atenüasyon düzeltme işlemi yapılabilirken aynı anda X-ışın transmisyona tomografi (BT) görüntülemesi yapılmış olmaktadır. Kombine PET/BT olarak da adlandırılan bu sistemlerde emisyon görüntülerindeki atenüasyon düzeltme işleminin doğruluğu artarken, aynı zamanda ve aynı pozisyonda yüksek rezolüsyonlu morfolojik (BT) görüntüleme de yapılmış olur. Aynı bilgisayar ekranında emisyon ve transmisyona görüntülerinin üst üste çakıştırılması “füzyon” ile PET teknolojisindeki anatomik bilgi eksikliği giderilebilmekte ve böylece PET görüntülerinde izlenen lezyonların lokalizasyonu çok daha etkin bir biçimde yapılabilmektedir. Bu sistemlerde ayrıca transmisyona süresi çok kısaldığı için toplam görüntüleme süresi konvansiyonel PET kameralara göre belirgin olarak azalmaktadır. Netice olarak gelişmiş entegre PET/BT sistemleri sayesinde anatomik görüntülerle fonksiyonel görüntüler birleştirilerek değerlendirilebilmektedir. Böylelikle daha iyi anatomik lokalizasyon yapılabilmekte ve tanısal doğruluk oranı artmaktadır.

Rutin klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötüğü F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiği olup beyin glikoz metabolizmasının izlenmesi amacıyla geliştirilmiştir.³² FDG 1982’de insanlarda beyin tümörlerinin ve

kolorektal kanserlerin görüntülenmesi amacıyla kullanılmıştır.³³⁻³⁴ Malin hücrelerde artmış FDG tutulumu, artan hipoksi sonucu glikolizin artması ve glikoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1) ile heksokinaz miktarının artmasına bağlıdır. FDG glikoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içerisine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür. FDG-6-fosfat daha sonraki aşama olan izomeraz enzimi için substrat olmadığından dolayı daha fazla metabolize olamaz. Ayrıca malin hücrelerde glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin düşük olması nedeniyle FDG-6-fosfat defosforile edilerek yıkılamaz ve neticede tümör hücresi içerisinde birikir. Hücre içerisinde biriken FDG-6-fosfattan ortama yayılan pozitronların oluşturduğu anihilasyon fotonları aracılığıyla da artan glikoz metabolizması izlenebilir. Bununla birlikte hücrelerdeki glikoz metabolizmasının artması maliniteye özgül olmayıp enflamatuar lezyonlarda da glikoz metabolizmasında artış dolayısıyla FDG birikimi izlenebilir.³⁵

Onkolojik uygulamalar güncel FDG-PET incelemelerinin çok büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Onkolojik amaçlı yapılan bir PET/BT görüntülemesinde önce bir topogram, ardında BT ve hemen sonrasında da PET görüntüleri alınır. Daha sonra elde edilen BT ve PET görüntüleri bilgisayarda birleştirilerek lezyonların kesin lokalizasyonu sağlanmış olur. Onkolojik endikasyonlarla yapılan PET uygulamalarında kafa tabanından uyluk üst kısma kadar olan alan tarama için genellikle yeterli kabul edilmekte olup tüm vücut görüntüleme olarak geçmektedir. Beyin görüntüleme çoğu merkezde rutin tarama alanına dahil edilmemektedir. Bunun nedeni beyin gri korteksindeki fizyolojik yoğun tutuludan dolayı beyin metastazlarının gösterilmesinde FDG-PET'in duyarlılığının düşük olmasıdır. Malin melanom gibi bazı tümörlerde ve klinik şüphe varlığında ise beyin ve alt ekstremiteler de taramaya alanına dahil edilmekte ve gerçek tüm vücut görüntüleme olarak tanımlanmaktadır.

PET görüntülerinin yorumlanması genellikle görsel olarak yapılmaktadır. Normal anatomi ya da fizyoloji ile uyumlu olmayan "artmış" FDG tutulumları patolojik olarak kabul edilmektedir. Hastanın öyküsü ve morfolojik görüntüleme bulguları eşliğinde şüpheli alanlar daha dikkatli bir şekilde gözden geçirilir. PET görüntülerinde vizüel değerlendirmenin yanı sıra kantitatif değerlendirmeler yapmak da mümkündür. Bu amaçla en sık kullanılan parametre maksimum standart uptake değeri (SUDmax) olup birim dokudaki FDG tutulum yoğunluğunun vücut içerisindeki ortalama FDG yoğunluğuna oranlayan semi kantitatif bir ölçüttür. Bu indeks birim alandaki

radioaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına normalize edilmesi ile hesaplanır.

$$SUD_{maks} = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

Bununla birlikte plazma glikoz seviyesi, uygulamadan sonra geçen zaman, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, tarayıcının rezolüsyonu vb birtakım faktörler SUDmax değerini etkileyebilmektedir.³⁶

2.3. AKCİĞER KANSERLERİNDE PET VE PET/BT

PET nükleer tıp alanında son yıllardaki en hızlı gelişen görüntüleme modalitesi olup akciğer kanseri tanı ve evrelemesine önemli katkılar sağlamıştır. Akciğer kanserleri PET veya PET/BT uygulamalarının başında gelmektedir. Soliter pulmoner nodüllerde metabolik karakterizasyon (malignite potansiyelinin değerlendirilmesi, benin-malin ayırıcı tanısı), tanı aldıktan sonra küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin evrelemesi, tedaviye yanıtın belirlenmesi, nüks araştırılması ve yeniden evreleme akciğer kanserlerindeki başlıca PET uygulamalarıdır.³⁷

2.3.1. Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesi

Soliter pulmoner nodüller (spn) önemli bir klinik problem olup genellikle akciğer grafisinde veya BT'sinde insidental olarak saptanırlar. Spn'ler akciğer parankimi içerisinde izlenen çapı 1 ile 3 cm arasındaki nodüler lezyonlardır. Hastaların %75'inden fazlası tanı anında semptomsuzdur.³⁸ SPN saptandığı andaki en önemli soru bu lezyonun malin olup olmadığıdır. Klinisyenin karşısına lezyonun rezekte edilmesi mi, yoksa takip edilmesi mi gerekli sorusu çıkmaktadır. Bu durumda hastaya ve nodüle ait risk değerlendirmeleri yapılmaktadır. Bu değerlendirmelerin sonucunda düşük risk grubuna giren olgularda BT takibi tercih edilmektedir. 2 yıllık takipte boyut artışının izlenmemesi lezyonun benin olması olarak kabul edilir. Yüksek risk grubu lezyonlarda ise histopatolojik örnekleme veya rezeksiyon tercih edilir. Bu yaklaşım benin lezyonların gereksiz yere rezekte edilmesi veya malin lezyonların takip edilerek gereksiz yere zaman kaybedilmesi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca risk değerlendirmesine göre birçok olgu intermediate grup içerisinde kalmaktadır. Spn'lerde karşılaşılan diğer bir durum da çapı 1 cm'den küçük nodüllerdir. Çok kesitli BT'lerin yaygınlaşması ile bu nodüller ile sık olarak karşılaşılmaktadır. Akciğer grafisinde spn olarak tanımlanan lezyona sahip olguların çok kesitli BT'lerinde 1 cm'den küçük

boyutlu birden çok nodüller ile karşılaşılabilmekte olup bu lezyonların takibi eskiye göre daha sık olarak gündeme gelmektedir.

FDG-PET soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Gould ve ark.'larının yaptığı bir meta-analitik değerlendirmede 1 cm'den büyük soliter akciğer lezyonlarında (n= 1474) FDG-PET'in duyarlılığı %96.8, özgüllüğü %77.8 olup duyarlılığı son derecede yüksek, özgüllüğü ise kısmen düşük olarak bildirilmiştir. Buradaki önemli bir nokta negatif prediktif değerinin %97.6 gibi yüksek bir rakam olmasıdır. Bu durum negatif FDG-PET incelemesinde malinite olasılığının %3'den daha az olması demektir.³⁹ Bununla birlikte karşımıza iki problem çıkmaktadır. Bunlardan bir tanesi FDG-PET'in negatif olduğu olgularda malinite riskinin %0 olmaması nedeniyle izlemenin tercih edildiği bu durumlarda takip görüntülemelerin gerekliliğidir. Diğer bir problem de 1 cm'den küçük boyutlu lezyonlardır. Bu lezyonlarda parsiyel volüm efekti nedeniyle duyarlılık düşmekte olup, pozitif prediktif değer daha ön plana geçmektedir. Özellikle indeterminate risk grubunda bulunan spn'lerin ayırıcı tanısında ve biyopsinin riskli olduğu durumlarda FDG-PET'in klinik katkısı büyük olmakla beraber 1cm'nin altındaki lezyonlarda, karsinoid tümörlerde ve bronkioloalveoler karsinomlarda yalancı negatiflik nedeniyle PET'in yararlılığı düşüktür. Ayrıca tüberküloz, histoplazmozis ve romatoid nodüller gibi enfeksiyöz ve enflamatuar lezyonlarda yanlış pozitif sonuçlar izlenebilmektedir.⁴⁰

Sonuç olarak çok düşük veya yüksek malinite olasılığı taşıyan hastalarda invaziv girişimin hastada oluşturacağı risk durumuna ve malinite olasılığına göre PET önerilmezken, düşük-orta ihtimalli grupta, özellikle 1 cm'den büyük lezyonların PET ile değerlendirilmesi önerilmektedir. PET negatif ise bu olguların izleme alınması, pozitif ise riske göre tekrar değerlendirme yapılması ve cerrahinin zorlanması gerekmektedir.⁴¹

2.3.2. KHDAK'lerinde Evreleme

KHDAK'lerinde doğru evreleme prognozun belirlenmesi ve en uygun tedavi modalitesinin seçimi açısından son derecede önemlidir. Evre I ve evre II tümörler erken evre olarak kabul edilir ve lokal tedavi (tercihen cerrahi veya kardiyopulmoner fonksiyonların yetersiz olduğu hastalarda RT) uygulanır. Evre IIIA tümörler (aynı taraf N2 lenf nodu metastazı varlığı) ise lokal ileri evre olarak kabul edilmekte olup lokal ve sistemik tedavilerin kombinasyonu uygulanır.

Primer Tümör (T) Evreleme

T evreleme esas olarak BT bulgularına dayanmaktadır. PET'in kendi başına T evrelemede minör katkısı mevcuttur. Bununla birlikte PET/BT göğüs duvarı invazyonu, mediastinal invazyon ve BT'de izlenen kitlesel lezyonun atelektazik komponentinden ayırt edilebilmesi açısından T evrelemede katkısı vardır. Malin plevral efüzyon ve plevral metastazların saptanması da PET/BT'nin ilave katkılarıdır.⁴²

Mediasten (N) evrelemesi

BT ile lenf nodu metastazının değerlendirmesi kısmen güçtür. BT'de genellikle lenf nodunun kısa eksen boyutunun 1 cm'den büyük olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Bu durumda 1 cm'den küçük boyutlu metastatik lenf nodları gözden kaçabilmektedir. Ayrıca metastaz dışı nedenlerle büyümüş olan lenf nodları da yanlışlıkla patolojik olarak kabul edilebilir. Boyut kriterine göre büyümüş lenf nodlarının %40'ında malinite tespit edilemezken, benin olarak değerlendirilen lenf nodlarının %15'inde N2 veya N3 hastalık mevcut olabilmektedir.⁴³ Mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde mediastinoskopi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen tüm lenf nodlarına ulaşılamayabilmektedir. Mediastinoskopinin mediastinal lenf nodu değerlendirmesindeki duyarlılığı %90'dır.⁴⁴

KHDAK'lerinin evrelemesinde preoperatif non-invaziv hiler ve mediastinal lenf nodu değerlendirmesi FDG-PET'in önemli rol oynayabileceği alanlardan birisidir. FDG PET'in mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT'den daha doğru olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.^{13,45-48} FDG-PET ve BT'nin N evrelemedeki doğrulukları sırasıyla %84 ve %69 olarak belirtilmiştir.⁴⁹ FDG-PET kısmen yüksek oranda yanlış pozitif sonuçların izlenebilmesi (%13-22) nedeniyle mediastinal evrelemede mediastinoskopinin yerini tutamamaktadır. Bu nedenle PET pozitif olgularda mutlaka mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle confirmasyon gerekmektedir.⁴⁹⁻⁵² Kısıtlı uzaysal çözünürlük nedeniyle mikroskopik metastazlar tespit edilemediğinden dolayı PET ile mediasten evrelemede %5-8 oranlarında yanlış negatif sonuç elde edilebilmektedir.^{53,54} Sonuç olarak bazı klinisyenler evre I-II hastalarda PET'in negatif olması durumunda mediastinoskopiye gerek duymadan direkt torakotomi önerirken, diğer bazı klinisyenler mediastende büyümüş lenf nodu varlığında PET negatif olsa bile mediastinoskopi yapılmasını savunmaktadırlar.^{43,55}

Uzak Metastaz (M) Evrelemesi

Uzak metastaz varlığı hastayı evre IV'e yükseltmekte olup kür amaçlı tedaviler yerine genellikle cerrahi dışı ve palyetatif tedavilere yönlendirmektedir. İlk başvuru sırasında KHDAK hastalarının yaklaşık %40'ında, çoğunlukla adrenal bezler, kemik, karaciğer veya beyinde uzak metastaz vardır.⁷ Lokalize gibi görünen bir hastalık için uygulanan radikal tedavi sonrasında hastaların %20'sinde muhtemelen ilk evreleme sırasında var olan bilinmeyen-mikro metastazlar nedeniyle erken uzak nüksler gelişmektedir.⁵⁶ Başka bir ifadeyle belirlenememiş olan gizli uzak metastazlar küratif cerrahi girişimlerinden sonraki 5 yıllık sürvi oranının %60'dan düşük olmasının bir kısmının nedenini oluşturmaktadır.

Aynı anda tüm vücudun görüntülenebilmesi nedeniyle FDG-PET akciğer kanserlerinin beklenmedik metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir.⁵⁷ Uzak metastazların saptanması açısından FDG PET'in duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğunun incelendiği 581 hastalık bir meta-analizde bu değerler sırasıyla %94, 97 ve 96 olarak hesaplanmıştır.¹³ FDG-PET ve FDG-PET/BT'nin beyin hariç uzak metastaz saptamada diğer görüntüleme modalitelerine göre doğruluğu daha yüksektir. KHDAK'nin santral sinir sistemine metastazları sıktır ve M1 hastalık tanılı hastaların %18'inde saptanmıştır.⁵⁸ Beyin gri korteksinin yüksek metabolik aktivite göstermesi nedeniyle beyin metastazlarının saptanmasında FDG-PET'in duyarlılığı düşüktür.

FDG-PET'in karaciğer, kemik ve toraks dışı diğer lenf nodu metastazları ile sekonder malinitelerin saptanmasında özgüllüğü ve duyarlılığı BT'den daha yüksektir.^{59,60} FDG-PET/BT'nin sürrenal metastazların saptanmasında ki duyarlılığı yüksektir ve özellikle SUDmax'ın 3.1'in üzerindeki lezyonlarda duyarlılığı %98, özgüllüğü %92 olup yalancı negatiflik oranı %3.8'dir.⁶¹⁻⁶³ FDG-PET/BT aynı zamanda kemik metastazlarının saptanmasında da yararlı bir yöntem olup sternum ve vertebra metastazlarının saptanmasındaki etkinliği BT'den yüksektir.⁶⁴ FDG-PET/BT'nin kemik metastazlarının saptanmasındaki duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif-negatif prediktif değeri kemik sintigrafisinden üstündür.⁶⁵

2.3.3. KHDAK'lerinde Nükslerin Belirlenmesi ve Yeniden Evreleme

Tedavi sonrası oluşan değişiklikler nedeniyle KHDAK'lerinde nükslerin saptanması gerek klinik, gerekse BT ile sıkıntılıdır. Bu nedenle nüks saptanması ve tümör viabilitesini değerlendirmek için invaziv girişimlere ihtiyaç duyulabilmektedir. FDG-PET/BT erken nükslerin saptanması ve histopatolojik tanı açısından biyopsi

yerinin seçilmesinde yararlı bir yöntemdir. Tedavi sonrası erken nükslerin belirlenmesinde FDG-PET/BT doğruluğu yüksek bir yöntemdir.⁶⁶

2.3.4. KHDAK'de Tedaviye Cevabın Araştırılması

Tedavinin tamamlanmasından sonra rezidiv tümöral lezyonun belirlenmesinde FDG-PET önemli bir rol oynamaktadır. Burry ve ark.'nın tedavinin tamamlanmasından sonra rezidiv hastalığın belirlenmesinde FDG-PET ve BT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında olguların tamamında PET ile rezidiv hastalık belirlenebilirken, BT'nin duyarlılığı %72 olarak bulunmuştur.⁶⁷ Birinci basamak kemoterapi sırasında hastaların yaklaşık 1/3'ünde tümör progresyonu izlenmekte olup, hastalar gereksiz yere uzun süreli toksik ve pahalı tedaviler almaktadır. Bu nedenle tedaviye cevabın erken dönemde tahmini çok önemlidir. Etkatif kemoterapinin primer tümörün SUDmax değerinde hızlı düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ Cerfolio ve ark.'nın neoadjuvan kemoterapiye yanıt araştırmasında FDG-PET ve BT'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında SUDmax değerindeki %80'den fazla azalma tümörde %80'in üzerinde tedavi yanıtını gösterdiği belirtilmiştir. PET'in tedavi yanıtının belirlenmesindeki duyarlılığı %90, BT'nin duyarlılığı ise %47 olarak bulunmuştur.⁶⁹ Weber ve ark.'nın kemoterapiye erken yanıtın değerlendirmesinde FDG-PET'in yerini araştırdıkları çalışmalarında SUDmax değerindeki %20'den fazla azalmayı tedaviye yanıt olarak kabul etmişlerdir. FDG-PET'in tedavi yanıtının belirlenmesindeki duyarlılığı %96, özgüllüğü %97 olarak bulunmuş olup tedaviye yanıtız hastalarda erken dönemde tedavi şemasında değişikliğinin yapılabileceğini belirtmişlerdir.⁶⁸

3. MATERYAL VE METOD

PET/BT görüntüleme ve değerlendirme protokolü

PET/BT çalışmaları 6 kesitli BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcı (Siemens Biograph LSO HI-REZ PET/BT Illionis, ABD) kullanılarak yapıldı. Asgari 4 saat açlıkta kan glikoz seviyesi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara iv yoldan FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrası radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması amacıyla 1-1,5 saat kadar süreyle sakin bir odada istirahat eden hastalar mesane boşaldıktan sonra PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı. Önce topogram, ardından vertex-uyukluk proksimalini içeren bölgenin iv kontrastsız düşük doz BT ve en son olarak da aynı bölgenin PET görüntüleri alındı. Görüntüler genellikle 7-8 yatak pozisyonunda ve 3 dk/yatak modunda alındı.

Değerlendirmede standart olarak atenüasyon düzeltme işlemi uygulanmış PET görüntüleri incelendi. Gerektiği durumlarda atenüasyon düzeltme işlemi uygulanmamış görüntülere de bakıldı. Ayrıca kontrastsız BT görüntüleri de kabaca gözden geçirildi. Fizyolojik arka plan (background) aktivitesinin üzerinde FDG tutulumunun izlenmesi durumunda PET çalışması pozitif kabul edildi. PET pozitif olan lezyonlardan en aktif gözükken kesitten maksimum standart uptake (SUDmax) değeri hesaplandı.

Hasta grubu

Aralık 2004 ile Ocak 2007 tarihleri arasında toraks BT'de akciğerde soliter lezyon (soliter pulmoner nodül veya soliter kitle) saptanan ve metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT yapılmış (grup 1a: metabolik karakterizasyon, soliter pulmoner nodül n= 39 ve grup 1b: metabolik karakterizasyon, soliter kitle n= 117 olmak üzere toplam grup-1: metabolik karakterizasyon, soliter lezyon n= 156) ile küçük hücre dışı akciğer ca tanısı almış olup evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılmış (grup 2: evreleme n= 411) toplam 567 hasta (489 erkek, 78 kadın, yaş ortalaması 60.9±10.7) bu retrospektif çalışmaya dahil edildi.

Grup 1: Metabolik karakterizasyon grubu

Toraks BT'de akciğer parankimlerinde 1 cm \geq boyutta soliter lezyonun saptandığı ve metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesinin yapıldığı hastalar araştırıldı. Bu hastalardan PET/BT görüntülerinde artmış FDG tutulumunun gözlemlendiği (SUDmax \geq 2.5) olgular bu gruba dahil edildi. Bu grupta toraks BT'de soliter pulmoner nodülün saptandığı ve PET/BT

görüntülerinde artmış FDG tutulumunun gözleendiği 39 hasta (grup 1a, soliter pulmoner nodül, boyut<3 cm) ve toraks BT'de soliter kitlenin saptandığı ve PET/BT görüntülerinde artmış FDG tutulumunun gözleendiği 117 hasta (grup 1b, soliter kitle, boyut≥3 cm) olmak üzere toplam 156 hasta (35 kadın, 121 erkek, ortalama yaş 62.6±10.8) çalışmaya dahil edildi.

Toraks BT'de akciğerde soliter lezyon tanımlanan, PET/BT görüntülerinde ise malinite düzeyinde artmış FDG tutulumunun gözleendiği olguların (grup 1) kaç tanesinde uzak metastaz düşündürecek artmış FDG tutulum odağının izlendiği araştırıldı. Bu hastalarda gerek akciğer parankimindeki FDG pozitif soliter lezyonun, gerekse uzak metastaz düşündüren artmış FDG tutulumu gösteren lezyonun doğrulanması histopatolojik inceleme veya klinik-radyolojik takip sonuçlarına göre yapıldı. Çalışmanın amacı soliter akciğer lezyonlarının benin-malin ayırıcı tanısında FDG-PET/BT'nin yerinin değerlendirilmesi olmaması nedeniyle gerek FDG negatif soliter akciğer lezyonlarının, gerekse uzak metastaz düşündürecek artmış FDG tutulumunun izlenmediği FDG pozitif soliter akciğer lezyonlarının doğrulanması yapılmadı. Metabolik karakterizasyon amacıyla PET/BT yapılmış ve toraks BT'de malinite şüpheli ek bulgu tanımlanmamış ve takiplerinde metastazın doğrulandığı olgulardan kaç tanesinde toraks BT kapsama alanı içerisinde (alan içi, beklenmeyen), kaç tanesinde toraks BT kapsama alanı dışarısında (alan dışı, bilinmeyen) uzak metastaz saptandığı araştırıldı.

Grup 2: Evreleme grubu

Histopatolojik inceleme sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılmış toplam 411 hasta (43 kadın, 368 erkek, ortalama yaş 60.2±10.6) bu gruba dahil edildi. T evrelemesine göre bu hastaların 43'ü T-I, 169'u T-II, 177'si T-III ve 22'si T-IV evredeydi.

Toraks BT'de akciğer parankimi dışı metastaz düşündürecek lezyon tanımlanan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca toraks BT'de karşı akciğer parankiminde metastaz düşündürecek lezyon tanımlanan-izlenen olgular çalışma dışı bırakıldı. PET/BT görüntülerinde metastaz düşündüren/metastaz lehine değerlendirilen artmış FDG tutulumu gösteren lezyonların doğrulanması histopatolojik inceleme veya klinik-radyolojik takip sonuçlarına göre yapıldı. Çalışmanın amacı N evrelemede PET/BT'nin yeri olmadığından dolayı N1, N2 ve N3 durumları incelenmedi. Evreleme amacıyla PET/BT yapılmış, toraks BT'de metastaz bulgusu tanımlanmamış ve takiplerinde

metastazın doğrulandığı olguların kaç tanesinde toraks BT kapsama alanı içerisinde (alan içi, beklenmeyen), kaç tanesinde toraks BT kapsama alanı dışarısında (alan dışı, bilinmeyen) uzak metastaz saptandığı belirlendi.

İstatiksel Analiz

Metabolik karakterizasyon grubunda (Grup 1a: soliter pulmoner nodül veya Grup 1b: soliter kitle) soliter akciğer lezyonunun SUDmax değeri ve boyutu ile metastaz saptanıp saptanmaması durumları t-test uygulanarak karşılaştırıldı. Evreleme grubunda (Grup 2) ise primer lezyonun SUDmax değeri ile metastaz saptanıp saptanmaması durumları t-test uygulanarak karşılaştırıldı. Evreleme grubunda ayrıca primer lezyonun T evresine göre metastaz görülme sıklığı Chi-Square Test uygulanarak karşılaştırıldı

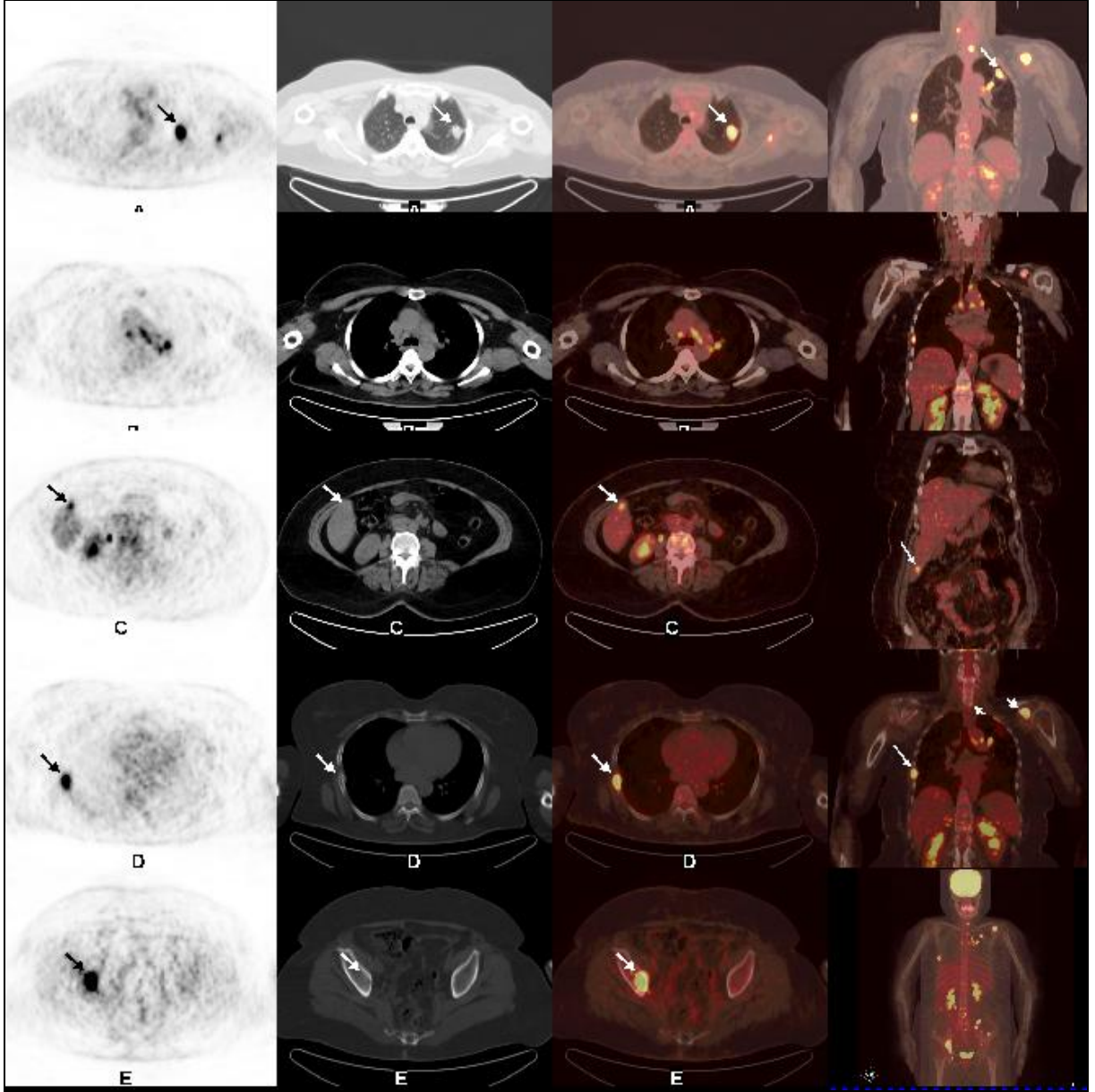
4. BULGULAR

Toraks BT’de akciğer parankiminde $1 \text{ cm} \geq$ boyutta soliter pulmoner nodül saptanması üzerine metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan ve soliter pulmoner nodülde artmış FDG tutulumunun izlendiği 39 hastadan (grup 1a, soliter pulmoner nodül grubu) 32 tanesinde uzak metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağı izlenmedi. 2 hastada uzak metastaz düşündüren yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı (1 hastada sol sürrenalde hafifçe artmış FDG tutulum odağı ile 1 hastada sağ skapula ve sol femur boynunda hafifçe artmış FDG tutulum odağı) izlendi. Bu gruptaki 39 hastadan 5 tanesinde (%12.8) ise uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı) saptandı. Uzak metastaz saptanan bu 5 hastadan 2 tanesinde beyin metastazı (toraks BT kapsama alanı dışında, alan dışı); 1 tanesinde sol hemitoraks kostalarında metastatik lezyonlar ile sol aksillada metastatik LAP’lar (toraks BT kapsama alanı içinde, alan içi); 1 hastada iskelet sisteminde metastatik multipl lezyonlar ile karaciğerde metastatik lezyon (toraks BT kapsama alanı alan içinde ve dışında, alan içi + alan dışı, Resim 1); diğer 1 hastada ise her iki sürrenalde metastatik lezyonlar, peritoneal metastazlar ile iskelet sisteminde metastatik multipl lezyonlar (alan içi + alan dışı) görüldü (Tablo 5).

Grup 1a’da FDG-PET/BT görüntülerinde uzak metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağı saptanmayan 32 hastayla gerçek pozitif metastaz saptanan 5 hastada akciğerdeki lezyonun SUDmax değeri ve lezyon boyutu ile metastaz saptanıp saptanmaması durumları t-test uygulanarak karşılaştırıldı (Tablo 6). Metastaz saptanmayan 32 olguda soliter pulmoner nodüldeki ortalama SUDmax: $11,87 \pm 6.65$, metastaz saptanan 5 olguda soliter pulmoner nodüldeki ortalama SUDmax: 12.00 ± 2.39 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,937$). Metastaz saptanmayan olgularda ortalama lezyon boyutu $18,25 \pm 4,36$ mm, metastaz saptanan olgularda ortalama lezyon boyutu 21.80 ± 5.36 mm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.219$).

(Tablo 5). Toraks BT’de soliter pulmoner nodül veya soliter kitle saptanıp metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT yapılan hastalardaki metastaz dağılımı (Grup 1).

Soliter Pulmoner Nodül (n= 39)	Alan içi uzak metastaz (n= 1)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik			
			Sürrenal			
			Karaciğer			
				Diğer		
			2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik		
				Sürrenal		
				Karaciğer		
				Diğer		
			Multipl uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	1	
				Sürrenal:	0	
				Karaciğer:	0	
				Diğer:	1	
Alan dışı uzak metastaz (n= 2)	1 uzak metastaz (n= 2)		Kemik:	0		
			Sürrenal:	0		
			Karaciğer:	0		
				Diğer:	2	
	2 uzak metastaz (n= 0)		Kemik			
			Sürrenal			
			Karaciğer			
				Diğer		
	Multipl uzak metastaz (n= 0)		Kemik:			
		Sürrenal:				
		Karaciğer:				
			Diğer:			
Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 2)	1 uzak metastaz (n= 0)		Kemik			
			Sürrenal			
			Karaciğer			
				Diğer		
	2 uzak metastaz (n= 0)		Kemik			
			Sürrenal			
		Karaciğer				
			Diğer			
Multipl uzak metastaz (n= 2)		Kemik:	3			
		Sürrenal:	1			
		Karaciğer:	1			
			Diğer:	2		
Soliter kitle (n: 117)	Alan içi uzak metastaz (n= 8)	1 uzak metastaz (n= 4)		Kemik:	1	
				Sürrenal:	2	
				Karaciğer:	0	
					Diğer:	1
		2 uzak metastaz (n= 1)		Kemik:	0	
				Sürrenal:	1	
			Karaciğer:	0		
				Diğer:	0	
	Multipl uzak metastaz (n= 3)		Kemik:	0		
			Sürrenal:	0		
			Karaciğer:	0		
				Diğer:	3	
	Alan dışı uzak metastaz (n= 5)	1 uzak metastaz (n= 1)		Kemik:	1	
				Sürrenal:	0	
				Karaciğer:	0	
				Diğer:	0	
2 uzak metastaz (n= 0)			Kemik:			
			Sürrenal:			
		Karaciğer:				
			Diğer			
Multipl uzak metastaz (n= 4)		Kemik:	1			
		Sürrenal:	2			
		Karaciğer:	4			
			Diğer:	0		
Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 16)	1 uzak metastaz (n= 0)		Kemik			
			Sürrenal			
			Karaciğer			
				Diğer		
	2 uzak metastaz (n= 2)		Kemik:	1		
			Sürrenal:	1		
		Karaciğer:	1			
			Diğer:	1		
Multipl uzak metastaz (n= 14)		Kemik:	1			
		Sürrenal:	4			
		Karaciğer:	3			
			Diğer:	7		



Resim 1. Y.E. 59 yaşında kadın hasta. Toraks BT’de sol akciğer üst lobda soliter pulmoner nodül saptanan hastaya metabolik karakterizasyon amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sol akciğer üst lobda malin karakterde hipermetabolizma gösteren ve primer tümör lehine değerlendirilen nodüler lezyon (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca bilateral mediastinal lenfatik istasyonlarda metastatik hipermetabolik LAP’lar (B) görülmüştür. Bunların dışında karaciğer sağ lop inferior kesimde bilinmedik metastaz ile uyumlu hipermetabolik lezyon (C) ile iskelet sisteminde beklenmedik ve bilinmeyen metastatik lezyonlar saptanmıştır (D, E).

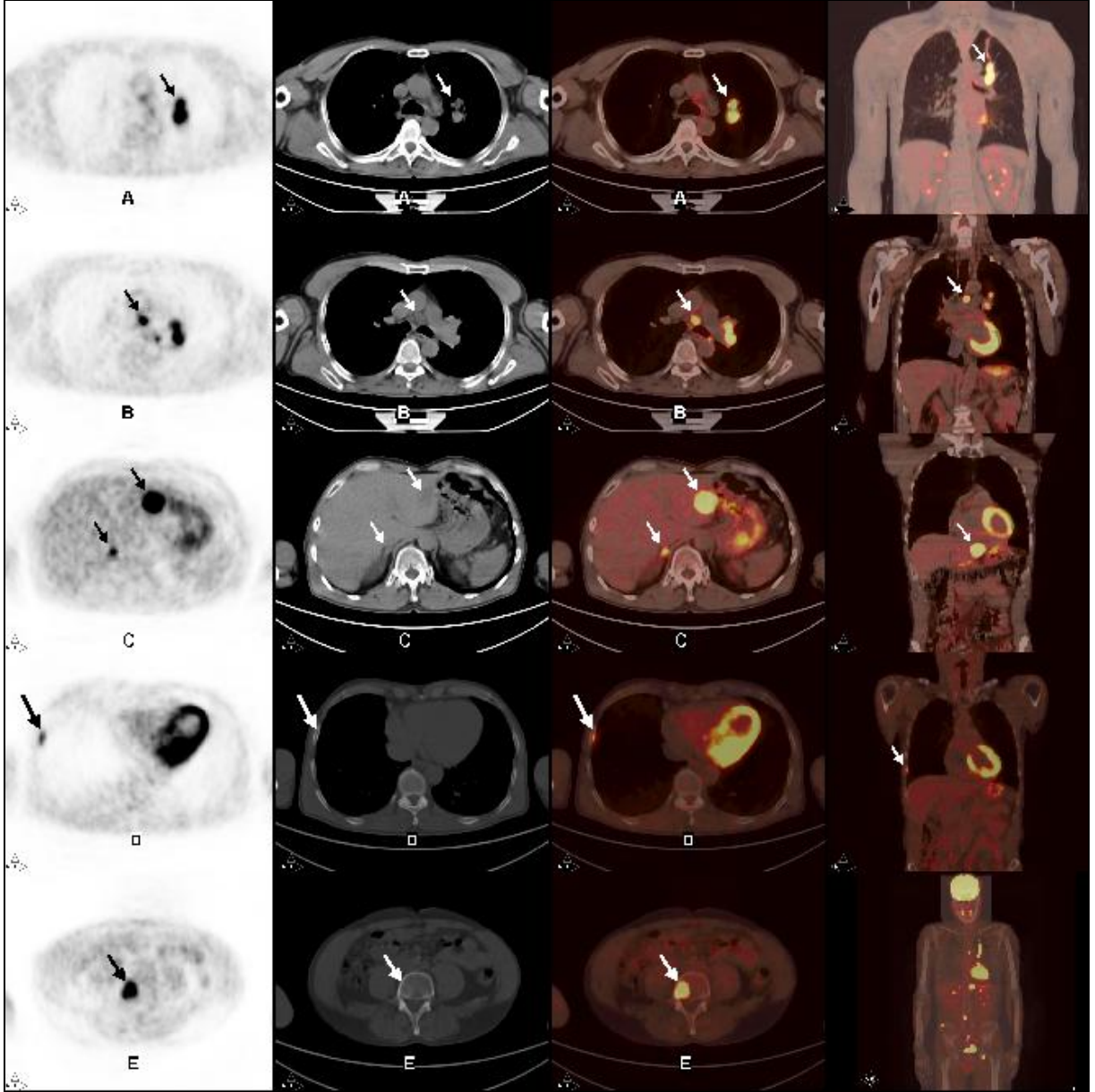
Tablo 6. Toraks BT’de soliter pulmoner nodül saptanan ve metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT yapılan hastalarda (Grup 1a) SUDmax değerleri ve boyut ile metastaz saptanıp saptanmaması durumlarının t-test ile karşılaştırılması.

	Metastaz	n	Ortalama	Std. Deviasyon
Spn, SUDmax	Yok	32	11,87	6,65
	Var	5	12,00	2,39
Spn, boyut (mm)	Yok	32	18,25	4,36
	Var	5	21,80	5,36

P değeri SUDmax için= 0,937, boyut için= 0.219

Toraks BT’de akciğer parankiminde 3 cm \geq boyutta soliter kitle saptanması üzerine metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla PET/BT yapılan ve soliter kitlede artmış FDG tutulumu izlenen 117 hastadan (grup 1b, soliter kitle grubu) 85 tanesinde uzak metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağı izlenmedi. 3 hastada uzak metastaz düşündüren yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı (1 hastada sağ 3. kostada hafifçe artmış FDG tutulum odağı, 1 hastada dorsal 12. vertebrada hafifçe artmış FDG tutulum odağı ile 1 hastada servikal 6 vertebra sol transvers çıkıntısında hafifçe artmış FDG tutulum odağı) izlendi. Bu gruptaki 117 hastadan 29 tanesinde (%24.8) uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı) saptandı (Resim 2). Uzak metastaz saptanan bu hastalardan 8’inde alan içi, 5’inde alan dışı, 16’sında alan içi+alan dışı uzak metastaz görüldü (Tablo 5).

Grup 1b’de FDG-PET/BT görüntülerinde metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağı saptanmayan 85 hasta ve gerçek pozitif metastaz saptanan 29 hastada akciğerdeki lezyonun SUDmax değeri ve lezyon boyutu ile metastaz saptanıp saptanmaması durumları t-test uygulanarak karşılaştırıldı (Tablo 7). Metastaz saptanmayan 85 olguda soliter kitledeki ortalama SUDmax: 14.73 \pm 6.27, metastaz saptanan 29 olguda soliter kitledeki ortalama SUDmax: 14,20 \pm 5,57 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.674). Metastaz saptanmayan olgularda ortalama lezyon boyutu 48.72 \pm 20.08 mm, metastaz saptanan olgularda ortalama lezyon boyutu 49,24 \pm 17.61 mm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.894).



Resim 2. M.H. 58 yaşında erkek hasta, Toraks BT’de sol akciğer üst lobda kitle saptanan hastaya metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sol akciğer üst lobda malin karakterde hipermetabolizma gösteren ve primer tümör lehine değerlendirilen kitle (A) izlenmektedir. Mediastende sol alt paratrakeal ve sol akciğer hiler alanlarda metastaz ile uyumlu hipermetabolik LAP’lar (B) görülmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca karaciğer sol lobda ve sağ sürrenalde beklenmedik metastatik hipermetabolik lezyonlar (C) ile sağ 7. kosta lateralinde beklenmedik metastatik lezyon (D), lomber vertebrada ve iskelet sisteminin diğer kısımlarında bilinmeyen metastatik lezyonlar (E) izlenmektedir.

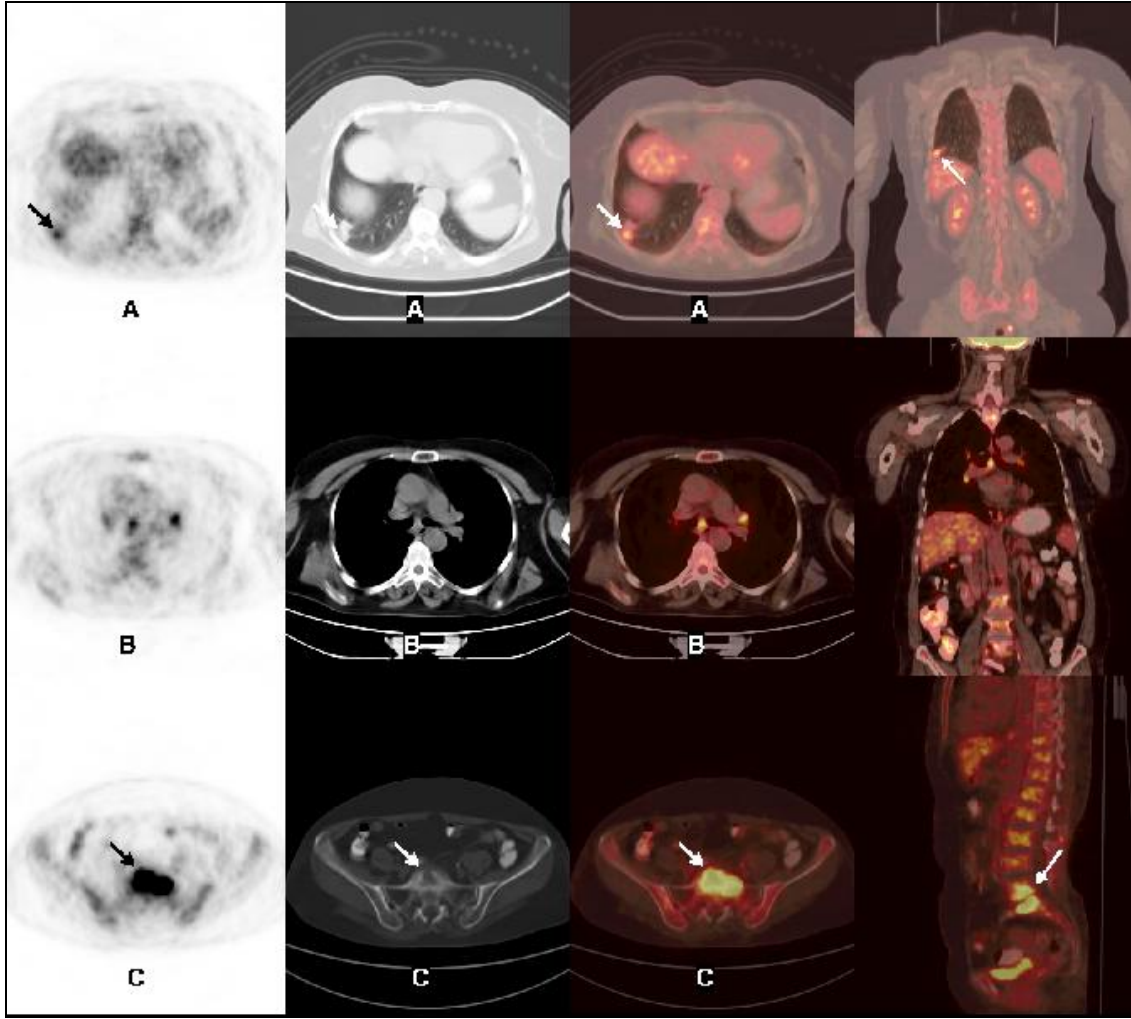
Tablo 7. Toraks BT’de soliter kitle saptanan ve metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amacıyla FDG-PET/BT yapılan hastalarda (Grup 1b) SUDmax değerleri ve lezyon boyutu ile metastaz saptanıp saptanmaması durumlarının t-test ile karşılaştırılması.

	Metastaz	n	Ortalama	Std. Deviasyon
Sk, SUDmax	Yok	85	14,73	6,27
	Var	29	14,20	5,57
Sk, boyut (mm)	Yok	85	48,72	20,08
	Var	29	49,24	17,61

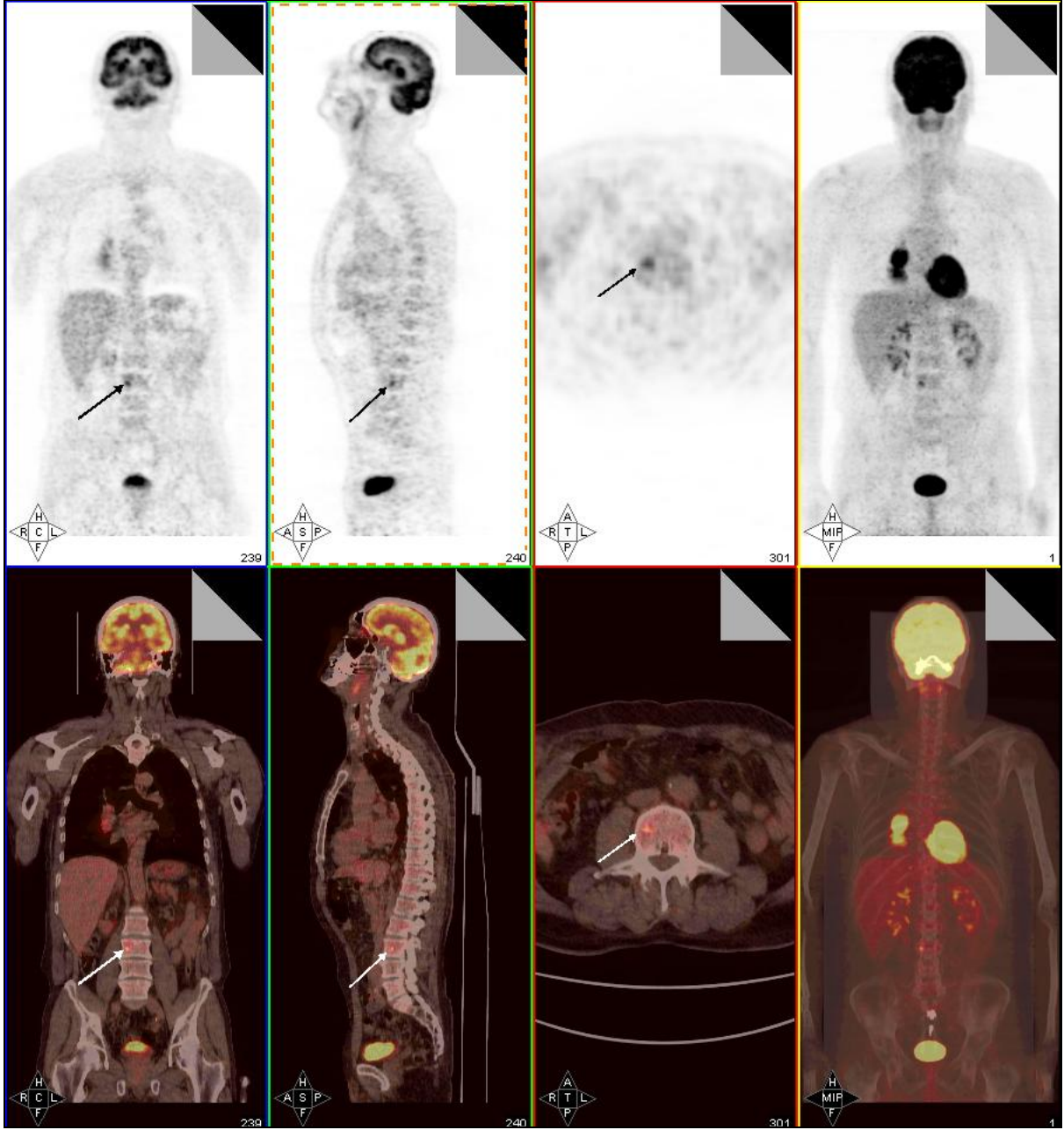
P değeri SUDmax için= 0.674, boyut için= 0.894

KHDAK tanısıyla inisyel evreleme amaçlı FDG-PET/BT yapılan, toraks BT’de metastaz tanımlanmayan toplam 411 hastadan (grup 2) 265 tanesinde uzak metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağı izlenmedi. 17 hastada uzak metastaz düşündüren yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı (5 hastada iskelet sisteminde soliter, 1 hastada iskelet sisteminde birden fazla, 3 hastada sürrenallerde soliter, 1 hastada sürrenal ile iskelet sisteminde soliter, 2 hastada iskelet sisteminde birden fazla ile diğer yapılarda yerleşimli soliter, 1 hastada karaciğerde soliter ve 4 hastada diğer yapılarda yerleşimli artmış FDG tutulum odakları izlendi. Resim 3). Bu gruptaki 411 hastadan 129 tanesinde (%31.4) uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı) saptandı (Resim 4-8). Uzak metastaz saptanan bu hastalardan 42’sinde alan içi, 29’unda alan dışı, 58’inde ise alan içi + alan dışı uzak metastaz görüldü (Tablo 8a ve Tablo 8b). T-I evredeki 43 olgunun 7’sinde (%16.3, 2’si alan içi, 5’i alan içi + alan dışı), T-II evredeki 169 olgunun 51’inde (%30.2, 15’i alan içi, 12’si alan dışı, 24’ü alan içi + alan dışı), T-III evredeki 177 olgunun 62’sinde (%35.0, 22’si alan içi, 15’i alan dışı, 25’i alan içi + alan dışı) ve T-IV evredeki 22 olgunun 9’unda (%40.9, 3’ü alan içi, 2’si alan dışı, 4’ü alan içi + alan dışı) metastaz saptandı. Primer akciğer tümörünün T evresine göre metastaz görülme sıklıkları Chi-Square test uygulanarak karşılaştırıldığında T evresi arttıkça metastaz görülme sıklığının arttığı dikkati çekmektedir (Tablo 9). Bununla birlikte muhtemelen evreler arasında hasta sayılarının dengesiz dağılımından dolayı bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.086).

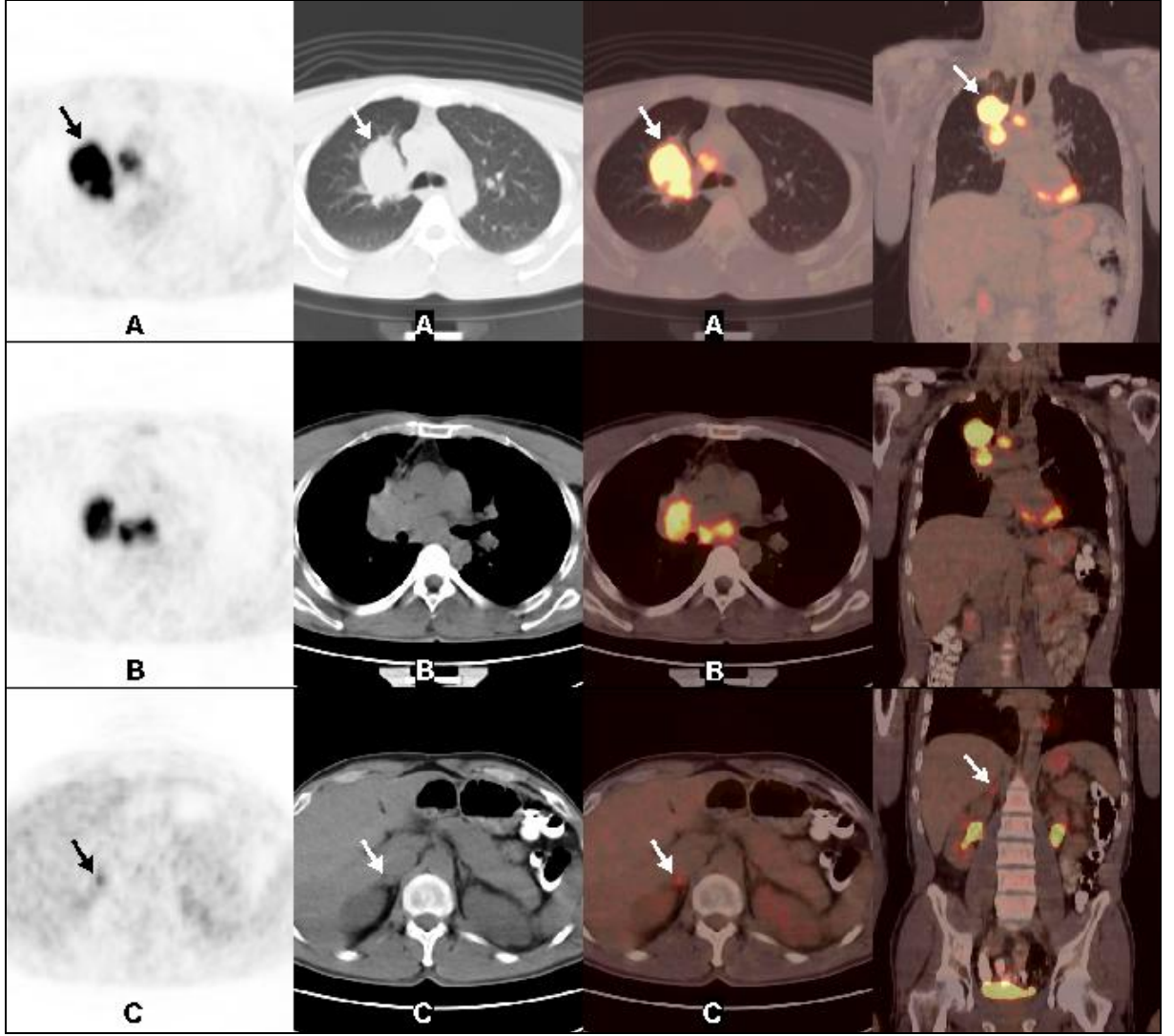
KHDAK tanısıyla evreleme amaçlı FDG-PET/BT yapılan ve uzak metastaz düşündürebilecek artmış FDG tutulum odağının saptanmadığı 265 hasta ve gerçek pozitif metastaz saptanan 129 hastada akciğerdeki primer lezyonun SUDmax değeri ile metastaz saptanıp saptanmaması durumları t-test uygulanarak karşılaştırıldı (Tablo 10). Metastaz saptanmayan 263 olguda primer tümördeki ortalama SUDmax: $16,86 \pm 6,39$, metastaz saptanan 129 olguda primer tümördeki ortalama SUDmax: $15,96 \pm 7,11$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.225$).



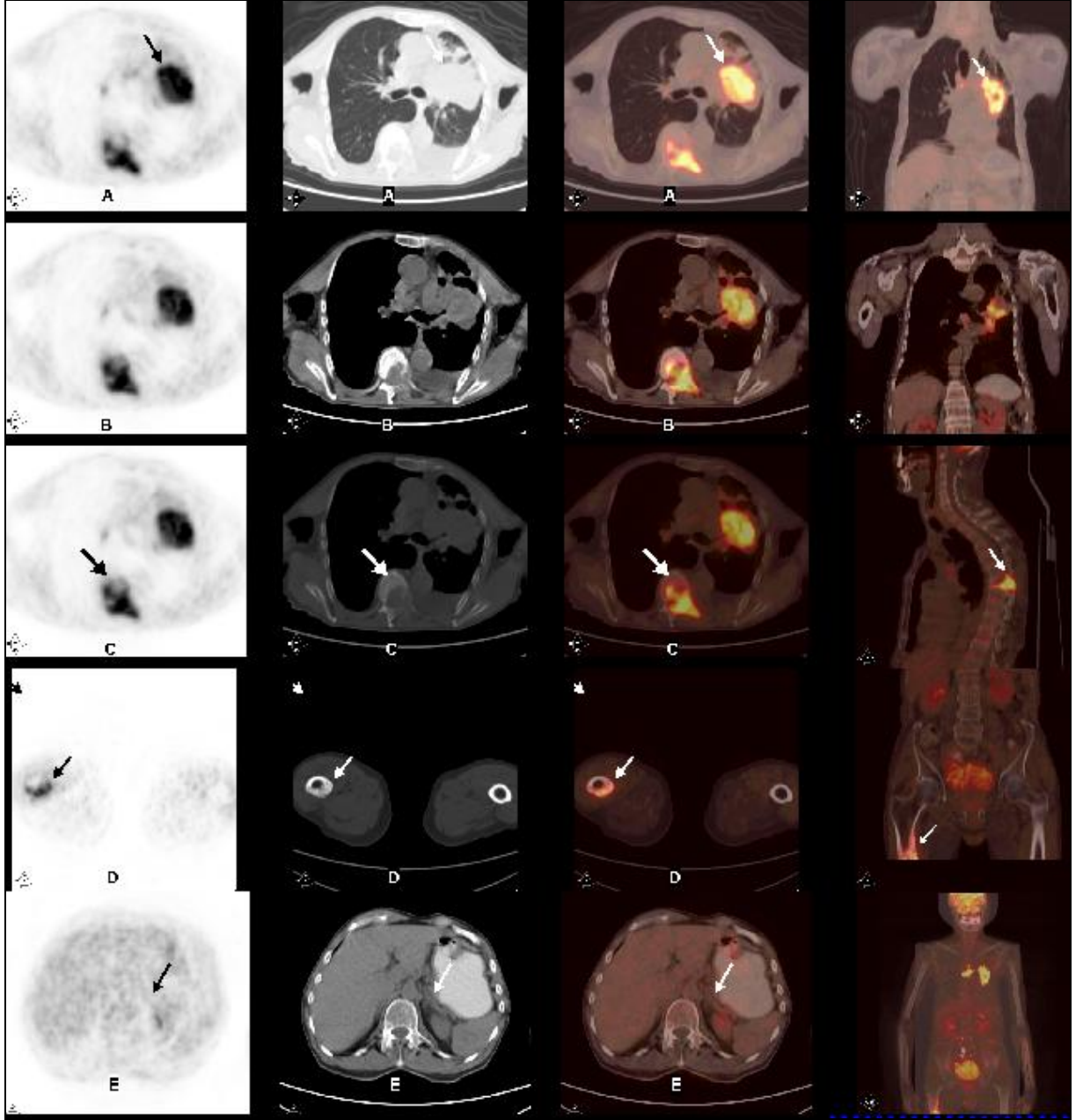
Resim 3. S.K. 66 yaşında kadın hasta. Sağ alt lob bazalde KHDAK tanılı hastaya evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ akciğer alt lobda bilinen kitlesel lezyonda heterojen karakterde artmış FDG tutulumu (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca bilateral mediastinal lenfatik istasyonlarda artmış FDG tutulumu gösteren, metastaz şüpheli hiperdens görünümlü LAP'lar (B) görülmekte olup histopatolojik olarak metastaz doğrulanmıştır. PET/BT görüntülerinde bunların dışında L4 ve L5 vertebralarda metastaz düşündüren yoğun hipermetabolik lezyon (C) saptanmıştır. Lomber vertebralardaki bu lezyon klinik, laboratuvar ve MR bulguları eşliğinde spondilodiskit olarak değerlendirilmiştir.



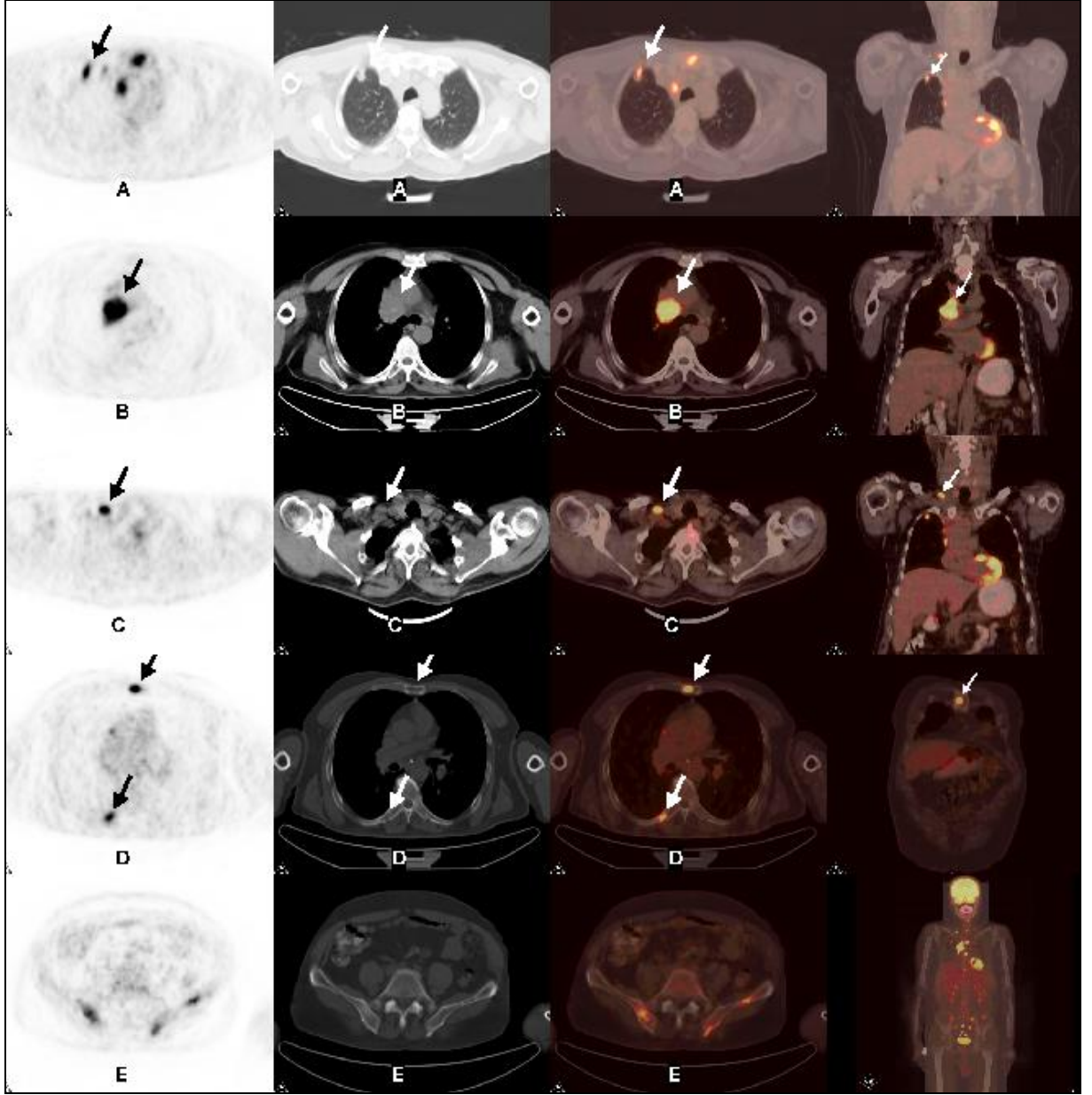
Resim 4. U.O. 62 yaşında erkek hasta. PET/BT görüntülerinde sağ akciğer alt lobda bilinen malin kitlesel lezyonda yoğun hipermetabolizma izlenmektedir. N2-N3 mediastinal lenfatik istasyonlarda ve sürrenal lojlarında patolojik sayılabilecek bulgu saptanmayan olguda L3 vertebra korpusu sağ tarafında metastaz şüphesi uyandıran minimal-hafifçe artmış FDG tutulum odağı dikkati çekmektedir. Korelatif MR görüntülerinde de izlenen bu lezyonun histopatolojik incelemesinde metastaz doğrulandı.



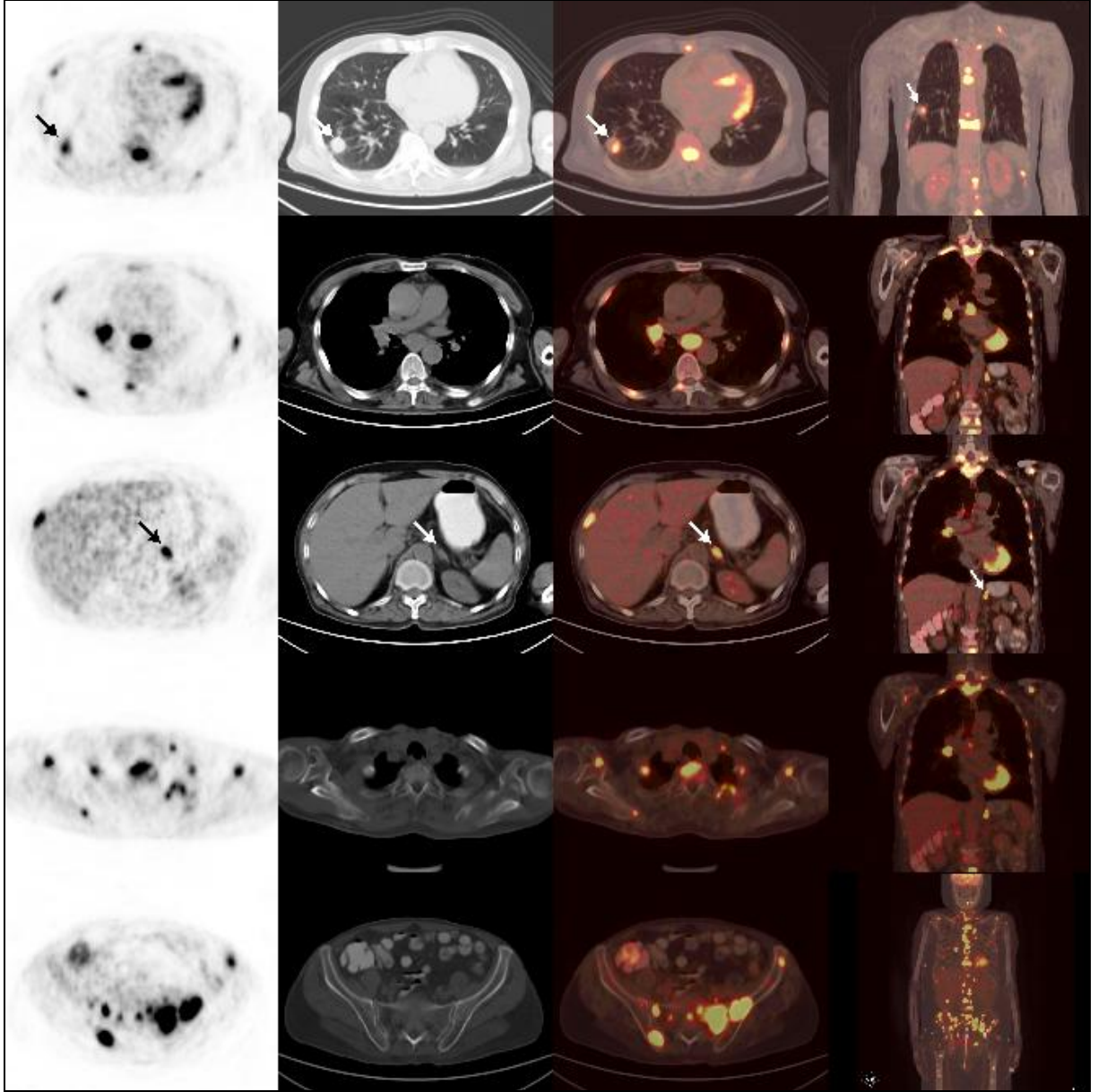
Resim 5. D.A. 40 yaşında erkek hasta. Sağ üst lobda KHDAK tanılı hastaya evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ akciğer üst lobda bilinen malin kitlede hipermetabolizma ve N1-2 mediastinal lenfatik istasyonlarda metastatik LAP'lar (A, B) görülmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca sağ sürrenal lojunda metastaz şüphesi uyandıran beklenmedik subsantimetrik boyutlu minimal-hafifçe hipermetabolizma gösteren nodüler lezyon (C) izlenmekte olup metastaz histopatolojik olarak doğrulanmıştır.



Resim 6. H.İ.F. 75 yaşında erkek hasta. Sol hilusta KHDAK tanılı hastaya evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sol akciğer hiler bölgede yerleşimli bilinen malin santral kitlede hipermetabolizma (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde N2 mediastinal lenfatik istasyonlarda metastatik hipermetabolik LAP'lar (B) görülmektedir. Ayrıca dorsal 7-8. vertebralarda beklenmedik metastatik hipermetabolik lezyon (C) ile sağ femur diafizinde bilinmeyen metastatik hipermetabolik lezyon (D) izlenmektedir. Olgunun toraks BT çalışmasında sol sürrenalde tanımlanan metastaz şüpheli kalınlaşma alanında kayda değer FDG tutulumu (E) seçilmemiştir.



Resim 7. H.A. 59 yaşında erkek hasta. Sağ üst lobta KHDAK tanılı hastaya evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ akciğer üst lobta periferik yerleşimli bilinen malin tümöral lezyonda hipermetabolizma (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca mediastende sağ alt paratrakeal alanda metastaz ile uyumlu yoğun hipermetabolik LAP (B) ile sağ supraklaviküler alanda beklenmedik metastaz ile uyumlu (toraks BT'de tanımlanmayan) hipermetabolik LAP (C) görülmektedir. Bunların dışında iskelet sisteminde toraks BT inceleme alanı içerisinde kalan beklenmedik (D) ve alan dışında kalan bilinmeyen (E) metastatik hipermetabolik lezyonlar izlenmektedir.



Resim 8. E.İ. 63 yaşında erkek hasta. Toraks BT'de sağ alt lob süperiorda kitlesel lezyon ve N2 mediastinal lenf nodları tanımlanan, KHDAK (adeno ca) tanılı hastaya evreleme amacıyla yapılan PET/BT görüntüleri. Sağ akciğer alt lob superior segmentte bilinen malin kitlede hipermetabolizma (A) izlenmektedir. PET/BT görüntülerinde ayrıca sağ akciğer hiler alanda ve mediastende subkarinal bölgede metastatik yoğun hipermetabolik LAP'lar (B) görülmektedir. Bunların dışında sol sürrenalde ve iskelet sisteminde (multipl) beklenmeyen ve bilinmeyen metastatik multipl lezyonlar (C, D, E) izlenmektedir.

Tablo 8a. KHDAK tanısı ile inisyel evreleme amaçlı FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan hastalardaki T evreye göre metastaz dağılımı (Grup2)

T-I (n= 43)	Alan içi uzak metastaz (n= 2)	1 uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	0
			Sürrenal:	1
			Karaciğer:	0
			Diğer:	0
		2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik	
			Sürrenal	
	Karaciğer			
	Multipl uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	0	
		Diğer:	1	
	Alan dışı uzak metastaz (n= 0)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik	
			Sürrenal	
			Karaciğer	
		2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik	
Sürrenal				
Karaciğer				
Multipl uzak metastaz (n= 0)		Kemik		
		Sürrenal		
		Karaciğer		
Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 5)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik		
		Sürrenal		
		Karaciğer		
	2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik		
		Sürrenal		
		Karaciğer		
	Multipl uzak metastaz (n= 5)	Kemik:	4	
		Sürrenal:	2	
		Karaciğer:	2	
T-II (n= 169)	Alan içi uzak metastaz (n= 15)	1 uzak metastaz (n= 11)	Kemik:	6
			Sürrenal:	3
			Karaciğer:	0
			Diğer:	2
		2 uzak metastaz (n= 2)	Kemik:	1
			Sürrenal:	1
			Karaciğer:	0
		Multipl uzak metastaz (n= 2)	Kemik:	1
			Sürrenal:	1
	Alan dışı uzak metastaz (n= 12)	1 uzak metastaz n: 8	Kemik:	5
			Sürrenal:	0
			Karaciğer:	0
			Diğer:	3
		2 uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	1
			Sürrenal:	0
Karaciğer:			0	
Multipl uzak metastaz (n= 3)		Kemik:	2	
		Sürrenal:	0	
Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 24)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik		
		Sürrenal		
		Karaciğer		
		Diğer		
	2 uzak metastaz (n= 7)	Kemik:	5	
		Sürrenal:	1	
		Karaciğer:	0	
	Multipl uzak metastaz (n= 17)	Kemik:	16	
		Sürrenal:	8	
Karaciğer:		6		
Diğer:	6			

Tablo 8b. KHDAK tanısı ile inisyel evreleme amaçlı FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan hastalardaki T evreye göre metastaz dağılımı (Grup2)

T-III (n= 177)	Alan içi uzak metastaz (n= 22)	1 uzak metastaz (n= 13)	Kemik:	4
			Sürrenal:	6
			Karaciğer:	0
			Diğer:	3
		2 uzak metastaz (n= 6)	Kemik:	3
			Sürrenal:	3
			Karaciğer:	0
		Multipl uzak metastaz (n= 3)	Kemik:	1
			Sürrenal:	0
	Karaciğer:		0	
	Alan dışı uzak metastaz (n= 15)	1 uzak metastaz (n= 9)	Kemik:	4
			Sürrenal:	0
			Karaciğer:	0
			Diğer:	5
		2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik:	0
Sürrenal:			0	
Karaciğer:			0	
Diğer:			0	
Multipl uzak metastaz (n= 6)		Kemik:	3	
	Sürrenal:	0		
	Karaciğer:	2		
T-IV (n= 22)	Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 25)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik:	0
			Sürrenal:	0
			Karaciğer:	0
			Diğer:	0
		2 uzak metastaz n:1	Kemik:	0
			Sürrenal:	1
			Karaciğer:	0
			Diğer:	1
		Multipl uzak metastaz (n= 24)	Kemik:	21
	Sürrenal:		9	
	Karaciğer:		8	
	Alan içi uzak metastaz n: 3	1 uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	0
			Sürrenal:	0
			Karaciğer:	0
			Diğer:	1
2 uzak metastaz (n= 2)		Kemik:	2	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	0	
Multipl uzak metastaz (n= 0)		Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
	Karaciğer:	0		
Alan dışı uzak metastaz (n= 2)	1 uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	1	
		Diğer:	0	
	2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	0	
	Multipl uzak metastaz (n= 1)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
Karaciğer:		1		
Alan içi + alan dışı uzak metastaz (n= 4)	1 uzak metastaz (n= 0)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	0	
		Diğer:	0	
	2 uzak metastaz (n= 0)	Kemik:	0	
		Sürrenal:	0	
		Karaciğer:	0	
	Multipl uzak metastaz (n= 4)	Kemik:	4	
		Sürrenal:	2	
Karaciğer:		1		
		Diğer:	3	

Tablo 9. İnisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan hastalarda (grup 2) primer lezyonun T evresine göre metastaz görülme sıklıklarının Chi-Square Test ile karşılaştırılması.

		Primer evreleme		Total	
		Metastaz yok	Metastaz var		
T evresi	I	n	36	7	43
		%	83,7	16,3	100,0
	II	n	118	51	169
		%	69,8	30,2	100,0
	III	n	115	62	177
		%	65,0	35,0	100,0
	IV	n	13	9	22
		%	59,1	40,9	100,0%
Total	n	282	129	411	
	%	68,6	31,4	100,0	

P değeri= 0.086

Tablo 10. Grup 2 hastalarda primer lezyonun SUDmax değeri ile metastaz saptanıp saptanmaması durumunun t-test ile karşılaştırılması.

		n	Ortalama	Std. Deviasyon
Primer T SUDmax	Evreleme yok	265	16,86	6,39
	var	129	15,96	7,11

P değeri= 0.225

5. TARTIŞMA

KHDAK'inde metastaz bulgusunun izlenmesi tedavi seçimi ve prognozu belirleme açısından son derecede önemlidir. Uzak metastaz varlığı (M1) hastalığı evre IV'e yükseltmekte ve genellikle kür amaçlı tedaviler yerine cerrahi dışı ve palyatif tedavilere yönlendirmektedir. Lokalize gibi görünen bir hastalık için uygulanmış kür amaçlı radikal tedaviler sonrasında hastaların yaklaşık %20'sinde muhtemelen ilk evreleme sırasında var olan bilinmeyen-saptanamamış gizli metastazlar nedeniyle erken dönemde uzak nüksler gelişmektedir.⁸ Başka bir ifadeyle inisyel dönemde belirlenememiş uzak metastazlar küratif cerrahi girişimlerden sonraki 5 yıllık sürvi oranının %60'dan daha düşük olmasının önemli bir kısmının nedenini oluşturmaktadır.

KHDAK'li hastalara tanı konulduğunda %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), sürenaller (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30).^{7,70} Akciğer kanserlerinin evrelemede genellikle kontrastlı toraks BT kullanılmaktadır.^{71,72} Bununla birlikte bu yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sınırlıdır. Aynı anda tüm vücudun görüntülenebilmesi nedeniyle FDG-PET incelemesi akciğer kanserlerinin beklenmedik metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir.⁵⁷ FDG-PET'in KHDAK evrelemede kontrastlı BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlığa, özgüllüğe ve doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir.⁷³⁻⁷⁷

KHDAK'lerinde uzak metastaz saptanmasındaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda FDG-PET/BT'nin invaziv olmayan en iyi yöntem olduğu bildirilmiştir.^{14,42,59,78,79} KHDAK tanılı hastalarda FDG-PET/BT ile olguların %10-20'sinde gizli metastazlar tespit edilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Bizim çalışmamızda toraks BT'de soliter akciğer lezyonu saptanıp benin-malin ayırıcı tanısı amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan 156 hastanın 34'ünde yani %21.8'inde (soliter pulmoner nodül grubundaki 39 hastanın 5'inde, yani %12.8'inde ve soliter akciğer kitlesi grubundaki 117 hastanın 29'unda, yani %24.8'inde) ve akciğer kanseri tanısı alıp evreleme amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan 411 hastanın 129'unda (%31.4), total olarak ise çalışmaya dahil edilen toplam 567 hastanın 163'ünde (%28.8) beklenmeyen-bilinmeyen uzak metastazlar saptanmıştır. Bu rakamlara konvansiyonel kontrastlı toraks BT kapsama alanı içerisinde (alan içi, beklenmeyen uzak metastaz) ve toraks BT kapsama alanı dışında (alan dışı, bilinmeyen uzak metastaz) kalan lezyonlar olarak

baktığımızda karşımıza daha ilginç bir durum çıkmaktadır. Toraks BT’de soliter akciğer lezyonu saptanmış olup malinite düşündürecek başka bir bulgunun tanımlanmadığı-izlenmediği ve benin-malin ayırıcı tanısıyla FDG-PET/BT yapılmış hastaların (metabolik karakterizasyon grubu) 9’unda (%5,8) alan içi, 7’sinde (%4,5) alan dışı ve 18’inde (%11.6) alan içi + alan dışı olmak üzere toplam 156 hastadan 34’ünde (%21.8) beklenmeyen-bilinmeyen uzak metastazlar saptanmıştır. KHDAK tanısı almış, konvansiyonel kontrastlı toraks BT’de uzak metastaz düşündürecek başka bir bulgunun tanımlanmadığı-izlenmediği ve evreleme amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların 42’sinde (%10.2) alan içi, 29’unda (%7.1) alan dışı ve 58’inde (%14.1) alan içi + alan dışı olmak üzere toplam 411 hastadan 129’unda (%31.4) beklenmeyen-bilinmeyen uzak metastazlar saptanmıştır. Total olarak ise toraks BT’de uzak metastaz düşündürecek bulgunun tanımlanmadığı-izlenmediği metabolik karakterizasyon veya evreleme amacıyla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılmış çalışmaya dahil edilen toplam 567 hastanın 51’inde (%9.0) alan içi, 36’sında (%6.4) alan dışı ve 76’sında (%13.4) alan içi + alan dışı olmak üzere 163 hastada (%28.8) beklenmeyen-bilinmeyen uzak metastazlar saptanmıştır.

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde uzak metastaz saptanmasında FDG-PET/BT’nin duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %79.2-96.4 olarak bildirilmiştir.⁸⁰⁻⁸³ Uzak metastazların saptanmasında FDG-PET’in yerinin araştırıldığı bir meta-analizde ise duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri sırasıyla %94, 97 ve 96 olarak bulunmuştur.¹³ FDG-PET ve FDG-PET/BT’nin beyin hariç uzak metastazların saptanmasındaki doğruluğu diğer görüntüleme modalitelerinden daha yüksektir.⁵⁸ Beyin korteksindeki normalde de yoğun FDG tutulumu izlenmesi nedeniyle beyin metastazlarının saptanmasında FDG-PET’in yararlılığı düşüktür. FDG-PET’de beklenmeyen beyin metastazı saptanma oranı %0.4-%1.5 olarak bildirilmiştir.^{84,85} Bununla birlikte rezolüsyonun daha yüksek olduğu güncel PET/BT kameralarda bu oranların daha yüksek olabileceği beklenmektedir. Bizim çalışmamızda metabolik karakterizasyon grubunda FDG-PET/BT incelemesinde 156 hastanın 34 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 5 hastada beyin metastazı (3’ü izole beyin metastazı) mevcuttu. Evreleme grubunda ise FDG-PET/BT incelemesinde 11 hastanın 129 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 12 hastada beyin metastazı (6’sı izole beyin metastazı) mevcuttu.

FDG-PET'in karaciğer, kemik ve toraks dışı diğer lenf nodu metastazları ile sekonder malinitelerin saptanmasında özgüllüğü ve duyarlılığı BT'den daha yüksektir.^{59,60} FDG-PET/BT'nin sürrenal metastazların saptanmasında ki duyarlılığı (%98) ve özgüllüğü (%92) olup yalancı negatiflik oranı %3.8'dir.⁶¹⁻⁶³ Bizim çalışmamızda metabolik karakterizasyon grubunda FDG-PET/BT incelemesinde 156 hastanın (konvansiyonel toraks BT'de sürrenaller de dahil metastaz bulgusunun tanımlanmadığı-izlenmediği) 34 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 9 hastada sürrenal metastazı (2'si unilateral, 1'i bilateral olmak üzere toplam 3 hastada izole sürrenal metastazı) mevcuttu. Evreleme grubunda ise FDG-PET/BT incelemesinde 411 hastanın (konvansiyonel toraks BT'de sürrenaller de dahil metastaz bulgusunun tanımlanmadığı-izlenmediği) 129 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 38 hastada sürrenal metastazı (10'u unilateral, 2'si bilateral olmak üzere toplam 12 hastada izole sürrenal metastazı) mevcuttu.

Sınırlı hasta sayısına sahip bir çalışmada KHDAK'inde karaciğer metastazlarının belirlenmesinde PET'in duyarlılık ve özgüllük değerleri %100 olarak belirtilmiştir.⁸⁶ Bizim çalışmamızda metabolik karakterizasyon grubunda FDG-PET/BT incelemesinde 156 hastanın 34 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 6 hastada karaciğer metastazı (1'i izole karaciğer metastazı) mevcuttu. Evreleme grubunda ise FDG-PET/BT incelemesinde 411 hastanın 129 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 22 hastada karaciğer metastazı (2'si izole karaciğer metastazı) mevcuttu.

FDG-PET/BT aynı zamanda kemik metastazlarının saptanmasında da yararlı bir yöntem olup sternum ve vertebra metastazlarının belirlenmesindeki etkinliği BT'den yüksektir.⁶⁴ Kemik sintigrafisi metastazların saptanmasında duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşük bir yöntem olmasının yanı sıra iskelet sistemi ile sınırlıdır. Ayrıca osteolitik metastazlarda kemik sintigrafisinin duyarlılığı düşüktür. FDG-PET'in kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisinden daha özgül ve eşit derecede duyarlı olduğu belirtilmiştir.⁸⁷ Bizim çalışmamızda metabolik karakterizasyon grubunda FDG-PET/BT incelemesinde 156 hastanın 34 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 18 hastada kemik metastazı (2'si toraks BT kapsama alanı içi, 2'si alan dışı, 14'ü alan içi + alan dışı) mevcuttu. Evreleme grubunda FDG-PET/BT incelemesinde 411 hastanın 129 tanesinde uzak metastaz saptanmış olup bunlardan 83 hastada kemik

metastazı (18'i toraks BT kapsama alanı içi, 15'i alan dışı, 50'si alan içi + alan dışı) mevcuttu.

Yeni tanı almış akciğer kanserlerinde kemik metastazı saptanmasında kemik sintigrafisi ile FDG-PET'in karşılaştırıldığı başka bir çalışmada duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri kemik sintigrafisinden üstün bulunmuştur.⁸⁸ Bir başka çalışmada ise kemik metastazlarının saptanmasında FDG-PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif-negatif prediktif değerinin kemik sintigrafisinden üstün olduğu bildirilmiştir.⁶⁵ Bu veriler ışığında FDG-PET/BT'nin akciğer kanserlerinin kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinin yerini alabileceği söylenebilir.

Karışık evreli serilerde PET ile evre I tümörde %8, evre II tümörde %18, evre III tümörde %24 oranında beklenmeyen uzak metastazlar tespit edilmiştir.^{86,89,90} Bizim çalışmamızda ise inisyal evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan T-I evredeki 43 olgunun 7'sinde (%16.3, 2'sinde alan içi, 5'inde alan içi + alan dışı), T-II evredeki 169 olgunun 51'inde (%30.2, 15'inde alan içi, 12'sinde alan dışı, 24'ünde alan içi + alan dışı), T-III evredeki 177 olgunun 62'sinde (%35.0, 22'sinde alan içi, 15'inde alan dışı, 25'inde alan içi + alan dışı) ve T-IV evredeki 22 olgunun 9'unda (%40.9, 3'ünde alan içi, 2'sinde alan dışı, 4'ünde alan içi + alan dışı) metastaz saptanmıştır. T evresi arttıkça metastaz görülme sıklığının arttığı dikkati çekmektedir. Bununla birlikte muhtemelen evreler arasında hasta sayılarının dengesiz dağılımından dolayı bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.086).

Potansiyel olarak operabl küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin evrelemesinde FDG-PET'in kullanılmasının olguların %20'sinde gereksiz torakotomileri engellediği bildirilmiştir.⁹¹ Akciğer kanserlerinde gizli metastazların saptanmasında FDG-PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlerden üstün olduğu ve olguların %25-40'ında klinik evreyi yükselttiği belirtilmiştir.⁹²⁻⁹³ Bununla birlikte PET veya PET/BT görüntülerinde artmış FDG tutulumu metastaza özgül değildir. Değişik enflamatuvar proseslerde de artmış FDG tutulum odağının izlenebildiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da metabolik karakterizasyon grubundaki 156 hastanın 5'inde (%3.2, metastaz düşündürecek artmış FDG tutulumunun izlendiği 39 hastanın %12.8'inde) yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı izlendi. Evreleme grubunda ise 411 hastanın 17'sinde (%4.1, metastaz düşündürecek artmış FDG tutulumunun izlendiği 146 hastanın %11.6'sında) yalancı pozitif artmış FDG tutulum odağı görüldü. Bu nedenle FDG-PET/BT görüntülerinde özellikle soliter lezyonlarda, SUDmax'ın düşük olduğu (FDG

tutulum yoęunluęu dūřuk) ve eřdeęer BT gōrüntülerinin desteklemedięi klinik evrenin yūkseldięi durumlarda artmıř FDG tutulumları deęerlendirilirken daha dikkatli olunmalı ve yalancı pozitif sonuçlardan kaçınmak için gerekirse histopatolojik doęrulama yapılmalıdır.

SONUÇ

PET/BT bir tüm vücut görüntüleme modalitesi olması nedeniyle tek bir seansta torasik ve ekstratorasik lezyonların değerlendirebildiği etkin bir görüntüleme yöntemidir. KHDAK'lerinde uzak metastazların gösterilmesi tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından son derecede önemli olup genellikle kür amaçlı tedaviler yerine cerrahi dışı ve palyatif tedavilere yönlendirmektedir. Soliter akciğer lezyonlarının benin-malin ayırıcı tanısı amacıyla yapılan FDG-PET/BT görüntülerinde bile beklenmedik metastatik lezyonların saptanabilmesi ve KHDAK tanısı ile evreleme amaçlı FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan hastaların önemli bir kısmında beklenmedik-bilinmeyen metastatik lezyonların izlenebilmesi FDG-PET/BT'nin akciğer lezyonlarının değerlendirmesinde ve akciğer kanserlerinin tedavi planlamasında son derecede yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle FDG-PET/BT görüntülemesi akciğerlerde izlenen malinite şüpheli tüm lezyonların değerlendirilmesinde ve KHDAK tanılı tüm hastaların inisyel evrelemesinde yapılmalıdır.

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Beklenmeyen-Bilinmeyen Uzak Metastaz Tespitinde PET/BT'nin Yeri

FDG-PET veya FDG-PET/BT tüm vücut görüntüleme modalitesi olması nedeniyle KHDAK'nde tek bir seansta torasik ve ekstratorasik metastazların değerlendirebildiği etkin bir görüntüleme yöntemidir. KHDAK'nde uzak metastazların gösterilmesi tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından son derece önemli olup genellikle kür amaçlı tedaviler yerine cerrahi dışı ve palyatif tedavilere yönlendirmektedir. FDG-PET/BT'nin beklenmedik uzak metastazların gösterilmesindeki duyarlılığının yüksek olması rezektabl olmayan kanserlerde istenmeden yapılan non-küratif cerrahi uygulamalarını azaltabilir.

Biz bu retrospektif çalışmada toraks BT'de akciğerde soliter lezyon (soliter pulmoner nodül veya soliter kitle) tanısıyla metabolik karakterizasyon (benin-malin ayırıcı tanısı) amaçlı FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda beklenmedik (toraks BT kapsama alanı içerisinde) ve bilinmeyen (toraks BT kapsama alanı dışında) metastazların saptanma oranı ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla evreleme amaçlı FDG-PET/BT yapılan hastalardaki beklenmedik ve bilinmeyen metastazların saptanma oranını dolayısıyla FDG-PET/BT'nin M evrelemeye katkısını araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla Aralık 2004 ile Ocak 2007 tarihleri arasında toraks BT'de akciğerde soliter lezyon saptanan (soliter pulmoner nodül veya soliter kitle) ve metabolik karakterizasyon amacıyla yapılan FDG-PET/BT görüntülerinde primer lezyonda artmış FDG tutulumunun izlendiği 156 hasta (grup 1) ile küçük hücre dışı akciğer ca tanısı almış olup evreleme amacıyla FDG-PET/BT yapılan 411 hasta (grup 2) olmak üzere toplam 567 hasta (489 erkek, 78 kadın, ortalama yaş 60.9±10.7) bu retrospektif çalışmaya dahil edildi.

Metabolik karakterizasyon grubunda FDG-PET/BT'de soliter pulmoner nodülde artmış FDG tutulumunun gözlendiği 39 hastanın 1'i alan içi, 2'si alan dışı, diğer 2'si ise alan içi + alan dışı olmak üzere toplam 5 tanesinde (%12.8) uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı) saptandı. Soliter kitlede artmış FDG tutulumunun izlendiği 117 hastanın 8'i alan içi, 5'i alan dışı ve 16'sı alan içi + alan dışı olmak üzere toplam 29 tanesinde (%24.8) uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı)

saptandı. Evreleme grubunda ise 42'si alan içi, 29'u alan dışı ve 58'i alan içi + alan dışı olmak üzere toplam 411 hastanın 129'unda (%31.4) uzak metastaz (gerçek pozitif artmış FDG tutulum odağı) saptandı.

FDG-PET/BT soliter pulmoner lezyonların benin-malin ayırıcı tanısında ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin bölgesel N evrelemede yararlılığı gösterilmiş bir yöntem olmakla birlikte sınırlılıkları da bilinmektedir. Buna karşın çalışmamızda da görüldüğü FDG-PET/BT görüntülemesi gerek soliter lezyonların metabolik karakterizasyonu amaçlı yapılan incelemelerde sürpriz metastatik lezyonların saptanabilmesi gerekse de KHDAK'nin inisyel evrelemesi amaçlı yapılan incelemelerde beklenmeyen-bilinmeyen metastazların saptanmasındaki etkinliğinin yüksek olması nedeniyle akciğerlerde izlenen malinite şüpheli tüm lezyonların değerlendirilmesinde ve KHDAK tanılı tüm hastaların inisyel evrelemede yapılmalıdır.

SUMMARY

The role of FDG-PET/CT in detecting unsuspected distant metastasis in the staging of NSCLC

Being a whole body imaging modality, FDG-PET or FDG PET/CT is an effective imaging modality which evaluates thoracic and extrathoracic metastasis in only one session in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC). Detection of distant metastasis is essential for the appropriate management and prediction of prognosis in NSCLC. It changes treatment modality to non-surgical and palliative therapy instead of treatments aimed at curing. The high sensitivity of PET/CT in detection of unsuspected distant metastasis decrease the non-curative surgery incidence in patient with unresectable tumor.

Our objective in this retrospective study is assessment of FDG-PET/CT to determine unsuspected (inside the region of thorax CT) and unknown (outside the region of thorax CT) metastasis ratio in patient with diagnosis of solitary pulmonary lesion (solitary pulmonary nodule or solitary mass) on thorax CT who underwent FDG-PET/CT to evaluate metabolic characterization of lesion and in patient with NSCLC who underwent FDG-PET/CT for staging. Consequently, we aimed to investigate the contribution of FDG-PET/CT to describing M staging

Of all 567 patients (489 male, 78 female, mean age 60.9 ± 10.7), 156 patients (group 1) with solitary pulmonary lesion on thorax CT and 411 patients (group 2) with NSCLC underwent FDG-PET/CT to evaluate metabolic characterization of solitary pulmonary nodule or solitary mass and for staging NSCLC respectively between December 2004 and January 2007 were enrolled in this study.

In the metabolic characterization group, of the 39 patients with increased FDG uptake at the solitary pulmonary nodule, 5 patients (12.8%) had distant metastasis (true positive increased FDG uptake focus) in which one of them is inside the area, two of them are outside of the area, two of them are inside + outside of the area. Of the 117 patients with increased FDG accumulation at the solitary pulmonary lesion, 29 patients (24.8%) had distant metastasis (true positive increased FDG uptake) of which 8 inside the area, 5 outside area and 16 inside + outside the area. In the staging group, 129 patients of total 411 patients (31.4%) had distant metastasis (true positive increased

FDG uptake) of which 42 inside the area, 29 outside the area and 58 inside + outside the area.

Although FDG-PET/CT is a useful method for discrimination between benign/malign solitary pulmonary lesion and in regional lymph node staging of NSCLC, it also has some limitations. As it's seen in our study, FDG-PET/CT is proven to be an effective method either in detection of surprise metastatic lesion in patient with solitary pulmonary lesion or determination of unsuspected-unknown metastasis for the initial staging of patients with NSCLC.

KAYNAKLAR

1. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung Cancer. Lancet 2000; 355:479-85.
2. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. Lung Cancer 2001;31:123-137.
3. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, et al. Bronchogenic carcinoma 2000-2001: characteristics and overall survival. Arch Bronconeumol. 2007 Nov;43:594-8.
4. BTS. Thorax 2001;56 Colice GL, Chest 2007;132 SIGN 80. Feb 2008.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". Am. J. Clin. Oncol. 5:649-55.
6. G. A. Silvestri, M. K. Gould, M. L. Margolis, et al. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest, September 1, 2007;132:178S-201S.
7. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996;62:246-250.
8. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. Lancet 1996;347: 649-653.
9. Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. Clinical role of positron emission tomography in oncology. Lancet Oncol. 2001 Mar;2:157-64. Review.
10. Márquez Rodas I, de Miguel Díez J, Alvarez-Sala JL. Positron emission tomography for the study of solitary pulmonary nodules. Arch Bronconeumol. 2008 Sep;44:493-8.
11. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. Arch Bronconeumol. 2007 Oct;43:562-72.
12. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sánchez-Nistal MA, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission

tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23:8348-56.

13. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. *Pneumologie* 2001 Aug;55:367-77

14. Lardinois D, Weder W, Roudas M, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6846-53.

15. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1388-92.

16. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, et al. FDG-PET in staging lung cancer how does it change the algorithm?. *Lung Cancer.* 2004;44:175-81.

17. Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55:74-108.

18. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136.

19. Yesner R, Carter D. Pathology of carcinoma of the lung. Changing patterns. *Clin Chest Med* 1982;3:257-289.

20. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, eds. *Lung cancer principles and practice.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996.

21. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1166-96.

22. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration.* 2002;69:207-10.

23. Yaman M. Akciger Kanseri. In: Erk M, ed. *Göğüs Hastalıkları* 11. Cilt, İstanbul: 2001, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No:237, 753 805.

24. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization 2004.
25. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th Edn. New York, Springer, 2002; pp. 165-177.
26. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of the lung cancer. *J Thorac Oncol* July 2007;2:593-602.
27. Vansteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G et al. Present status of induction treatment for N2 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:1-12
28. Martini N, Kris MG, Ginsberg RJ. The role of multimodality therapy in locoregional nonsmall cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:769-91.
29. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123:137S-146S. Review.
30. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* July 2007;2:603-12.
31. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 Aug;2:686-93.
32. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. 1979 Nov;6:371-88.
33. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, et al. Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology*. 1982 Sep;144:885-9.
34. Yonekura Y, Benua RS, Brill AB, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]Fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J Nucl Med* 1982; 23:1133-1137.

35. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med.* 2002 Jan;32:47-59. Review.
36. Schöder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med.* 2004 Apr;45:559-66.
37. Sönmezoglu K. Akciğer Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Kullanımı İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007;58:133-140.
38. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer.* 1983 Feb 1;51:534-7.
39. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001;285: 914-24.
40. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodüle. *Radiol Clin North Am* 2002;40:123-143.
41. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004;125:2294-9.
42. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19;348:2500-7.
43. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125:2300-8.
44. Van Schil PE, Van HRH, Schoofs EL: The value of mediastinoscopy in preoperative staging of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:240-244,1989.
45. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999 Nov;213:530-6

46. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest*. 2001 Aug;120:521-7
47. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000 Mar;117:773-8.
48. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16:2142-9
49. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005;236:1011-9.
50. Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46.
51. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1598-609.
52. Detterbeck FC, DeCamp MMJ, Kohman LJ, et al. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003;123:167-75.
53. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659-66.
54. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:147-56.
55. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215:886-90.
56. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996;347:649-653

57. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Sep;124:511-9.
58. Rankin SC. The role of positron emission tomography in staging of non-small cell lung cancer *Targ Oncol.* 2008;3:149-159
59. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007;29:995-1002.
60. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14:818-26.
61. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med.* 2006 Jan;47:32-7.
62. Brady MJ, Thomas J, Wong TZ, Franklin KM, Ho LM, Paulson EK. Adrenal nodules at FDG PET/CT in patients known to have or suspected of having lung cancer: a proposal for an efficient diagnostic algorithm. *Radiology.* 2009 Feb;250:523-30.
63. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med.* 2004 Dec;45:2058-62.
64. Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL. Prevalence and patterns of bone metastases detected with positron emission tomography using F-18 FDG. *Clin Nucl Med.* 2003 Apr;28:302-7.
65. Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009 Sep;65:333-8.
66. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med.* 2004 Oct;45:1640-6.
67. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 1999 Dec;14:1376-80

68. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol*. 2003;21:2651-7.
69. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78:1903-9; discussion 1909.
70. Mathias P, Michael G. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. 2003:p.305.
71. Schrevels LB, Lorent N, Doooms C et al. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *The Oncologist*, 2004; 9: 633-643.
72. Little AG, Stitik FP. Clinical staging of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1431-1438.
73. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and CT scanning in pre-operative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1998;229: 286-291.
74. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD et al. Mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:642-648.
75. Steinert HC, Hauser M, Allemann F et al. Non small cell lung cancer: nodal staging with FDG-PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202: 441-446.
76. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112:1480-1486.
77. Bury T, Paulus P, Dowlati A et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:2560-2564.
78. De Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007;17:23-32.

79. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1017-1023.
80. Yi CA, Shin KM, Lee KS et al. Non small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole- body MR imaging. *Radiology* 2008;248:632-642.
81. Quaiia E, Tona G, Gelain F et al. Integrated Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/CT Compared to Standard Contrast- Enhanced CT for Characterization and Staging of Pulmonary Tumors Eligible for Surgical Resection. *Acta Radiol* 2008;23:1-10.
82. Tsushima Y, Tateishi U, Uno H et al. Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non solid solitary pulmonary nodules. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 571-577.
83. Hau NH, Ravel AC, Duclos A et al. FDG-PET-CT and the diagnosis of malignancy of pulmonary nodules and mass lesions. *Rev Mal Respir* 2008;25:33-41.
84. Posther KE, McCall LM, Harpole DH, et al. Yield of brain 18F-FDG PET in evaluating patients with potentially operable non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2006;47:1607-11.
85. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol Imaging Biol.* 2002;4:359-62.
86. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
87. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-1247.
88. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer.* 2004 Jun;44:317-25.

89. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation th Phys 2001;50:287-93.
90. Eshmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. Impact of staging with stage III non-small-cell lung cancer: PET identifies potential survivors. Eur J Nucl Med Mol imaging 2007;34:54-9.
91. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al; American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Dec;126:1943-51.
92. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med. 2000;343:254-61.
93. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:320-32.