



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Mart 2018 Cilt: 4 Sayı: 1 www.nukleertipseminerleri.org



Bölüm Editörü: Ayşegül Akgün
Toraks Malignitelerinde Güncel Yaklaşımlar

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Zehra Özcan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Editör / Editor

Zeynep Burak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Tevfik Fikret Çermik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gamze Çapa Kaya
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülin Uçmak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtsalan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/Galenos Publishing House Owner and Publisher
Erkan Mor

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Web Asistanı/ Web Asistant
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Kolukısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Esra Semerci
Günay Selimoğlu
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Denis Sleptsov

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2018/March 2018

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Dergi <http://nukleertipseminerleri.org> web sayfasında Nükleer Tıp Derneği üyelerinin ücretsiz erişimine açıktır. Nükleer Tıp Derneği'ne üye olmayanlar ise arzu ettikleri yayınları Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu'nun belirlediği bir ücret karşılığında indirebilirler.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

The journal is open for free-access to the members of Turkish Nuclear Medicine Society at the web page <http://nukleertipseminerleri.org>. The non-members can download the preferred content by paying a fee that determined by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlgili Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazılarının bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlgili Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'yi geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesine alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec K, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editör. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Intructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Kanser tanı ve tedavisine her gün yeni bilgilerin eklendiği ve gelişmelerin yaşandığını bir dönemdeyiz. Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin 2018 yılı 1. sayısında "Toraks Malignitelerinde Güncel Yaklaşımlar" konusu ele alınmaktadır. Toraks maligniteleri içerisinde akciğer kanseri Dünya genelinde hem kadınlarda hem erkeklerde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Sağkalımın artırılması için erken tanı, doğru evreleme, moleküler biyolojik ve genetik yöntemleri kullanarak alt grupların belirlenerek daha spesifik ve hedefe yönelik etkin tedavi yöntemlerinin seçimi günümüzde öne çıkmaya başlamıştır. Bu süreçte birlikte çalışan, göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji, nükleer tıp, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı başarı şansını artırmaktadır. Bu sayıyı süreçte PET/BT görüntüleme yöntemi ile aktif rol alan tecrübeli uzmanlarımızın yanı sıra akciğer kanserinde yeni evreleme sistemi, evrelemede kullanılan girişimsel yöntemler, değişen güncel tedavi yaklaşımları, moleküler patoloji gelişmeler konusunda deneyimli olan patolog, göğüs cerrahisi ve klinisyenlerin katkısı ile hazırladık. Sizlerin de ilgi ile okuyacağınız güncel yaklaşımların özellikle vurgulandığı bu bölümün hazırlanmasına zaman ve emek veren değerli meslektaşlarımıza en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla,

Dr. Ayşegül Akgün

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin 2018 yılı ilk sayısını yayınlarken aynı zamanda yayın hayatında 3 yılı geride bırakmanın kıvancını yaşıyoruz. Amacımız güncel konuları kapsayan, konusunda uzman yazarların deneyimlerini içeren bir dergiyi webde meslektaşlarımıza bir tuş uzaklığında sunmak ve Türkçe kaynak konusunda var olan eksikliği gidermekti. Aldığımız olumlu geri bildirimler doğru yolda olduğumuzu gösteriyor. Gelecekteki konu başlıklarını da okuyucularımızın önerilerini dikkate alarak planlamaktayız. Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu, derginin oluşumunda emeği geçen konuk editörlerimiz, deneyimlerini bizimle paylaşan yazarlarımız ve Galenos Yayınevi çalışanlarının destekleri sayesinde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi daha nice ilginç konu ile yayın hayatına devam edecektir.

Bu sayıda konu olarak "Toraks Malignitelerinde Güncel Yaklaşımlar" seçilmiştir. Akciğer kanseri toplum sağlığı açısından bakıldığında çok önemli bir sağlık problemi olup kansere bağlı ölümler göz önüne alındığında en yüksek ölüm oranına sahiptir. Nükleer Tıp bölümlerinde günlük PET pratiğimizin ağırlıklı bir kısmını kapsayan akciğer kanseri olgularında, tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, yeniden evreleme basamaklarındaki yorumlarımız hastalığı tedavi eden hekimler açısından çok önemlidir. Konuk editör Prof. Dr. Ayşegül Akgün'ün önerisi ile hazırlanan 2018 yılı ilk sayımız Toraks Maligniteleri ile ilgili güncel bilgileri ve uygulamaları kapsamaktadır. Akciğer kanserine klinik yaklaşım, tanı yöntemleri, moleküler belirteçler, tedavi seçenekleri, akciğer kanseri dışındaki toraks maligniteleri, mezotelyoma, teranostik yaklaşıma uygun tümörler ve toraks malignitelerindeki PET/BT uygulamaları gibi konular birbirinden değerli yazarlar tarafından hazırlandı. Gerek Dr. Akgün'e gerekse konuk yazarlarımıza değerli zamanlarını ayırarak bize verdikleri destek için çok teşekkür ediyoruz. İlgili ile okuyacağınızı umar saygılarımı sunarım.

Dr. Zeynep Burak

Editör

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi

TNM Staging of Lung Cancer

© Gürsel Çok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri evrelemesi kanserin lokal olup olmadığı, akciğerden lenf bezleri ve diğer organlara yayılıp yayılmadığına bağlıdır. Akciğer kanserlerinin evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu makale, 1 Ocak 2017 itibarıyla dünya çapında standart olan 8. akciğer kanseri evre sınıflandırmasını özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, TNM, 8. evreleme sistemi

Abstract

Staging lung cancer is based on whether the cancer is local or has spread from the lung to the lymph nodes or other organs. TNM staging system is used to in the stage of lung cancers. This paper summarizes the 8th edition of lung cancer stage classification, which is the worldwide standard as of January 1, 2017.

Keywords: Lung cancer, TNM, 8th staging system

Giriş

Akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup, bunun için 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94 708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmaya Avrupa ülkelerinden 46 560, Asya ülkelerinden 41 705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304 hasta dahil edilmiştir (1,2). Bu veritabanındaki 77 156 hastanın verileri değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bunların 70 967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %85'ine cerrahi (tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle kombine) uygulanmış olması nedeniyle olguların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır. Olguların %64'ünde tümör tipi adeno karsinom olarak saptanmıştır (1,2).

T Faktörü Değerlendirmesi

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlamaktadır. Bunun için tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (2,3).

Primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma *in situ* tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir.

Tümör boyutunun ölçümünde inspiyumda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 santimetreye kadar olan tümörler birer santimetre arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 santimetreden büyük ancak 7 santimetre ve altındaki tümörler T3, 7 santimetreden büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmaktadır.

Buzlu cam tarzı nodüllerin değerlendirilmesi için 8. TNM evrelemesinde yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu tarz nodüller genellikle adeno

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gürsel Çok, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: gurselcok@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7749-5203

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

karsinomlarda görülmektedir. Buna göre adeno karsinoma *in situ* tümör Tis (AIS) olarak sınıflanmıştır. Klinik Tis (AIS) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılmaktadır. Patolojik Tis (AIS) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tanımlamaktadır.

Yeni evrelemede minimal invaziv adenokarsinom kavramı da yer almıştır. Klinik T1mi, solid komponenti 0.5 cm veya altında olan 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın nodülü tanımlar. Patolojik T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 0.5 cm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidik baskın adeno karsinom için kullanılmaktadır.

Tümör İnvazyonu

Yeni evrelemede karınaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronştaki tümörler T2 olarak alınmıştır. Benzer şekilde ateletazi veya obstrüktif pnömoninin kısmi ya da total olması da aynı grupta ve T2 olarak değerlendirilmektedir. Viseral plevra invazyonu da T2 kapsamındadır.

Süperior sulkus tümörleri dahil göğüs duvarı invazyonu, pariyetal plevra, pariyetal perikard, frenik sinir inazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüller T3 olarak sınıflanmaktadır.

Yeni evrelemede mediasten invazyonu T değerlendirilmesinden çıkarılmıştır.

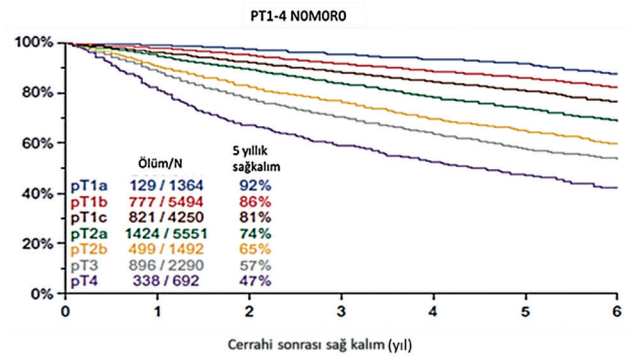
Diyafragma invazyonu 8. evrelemede T4 olarak alınmıştır. Kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül-nodüller de T4 kapsamındadır. T faktörüne göre klinik, patolojik olarak değerlendirilen hastalardaki sağkalım eğrileri Şekil 1 ve 2'de, T faktörü tanımlayıcıları da Tablo 1'de verilmiştir.

N Faktörü Değerlendirmesi

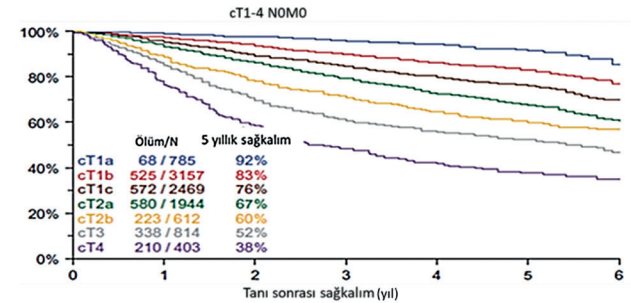
N faktörü tanımlamasında 8. TNM evrelemesinde değişiklik yapılmamıştır. Yedinci evrelemede özellikle N2 lenf bezinin çok istasyonlu olması ya da kapsül dışı invazyon olup olmaması dikkate alınmadığından 8. TNM evrelemesi yapılırken bu yönden değerlendirme yapılmıştır (2,4). Yapılan analizlerde tek istasyon N2 hastalığın çok istasyonlu N2 hastalıktan, benzer şekilde hiler lenf bezi olmadan tek istasyon N2'nin (skip metastaz) hiler lenf beziyle birlikte olan N2 hastalıktan nispeten daha iyi prognozlu olduğu görülmüş, ancak kesin çıkarım yapmak için hasta

sayılarının yeterli olmaması nedeniyle bunların yeni evrelemede dikkate alınmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle de 7. TNM evrelemesindeki lenf nodu sınıflaması değiştirilmeden 8 TNM'de yerini almıştır (2,4). N faktörüne göre sağkalım eğrisi Şekil 3'te verilmiştir.

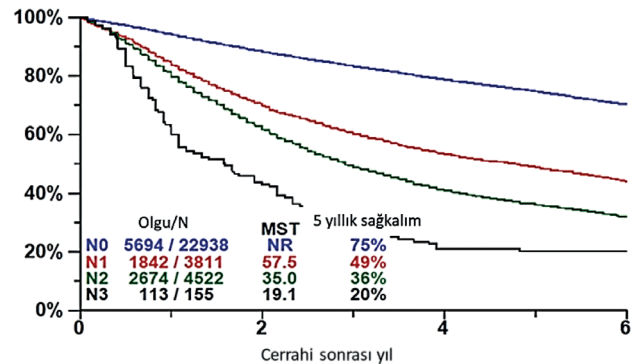
Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemediğinde Nx, herhangi bir lenf bezi saptanmadığında NO, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler



Şekil 1. Patolojik olarak değerlendirilen hastalarda T faktörüne göre sağkalım (3 no'lu kaynaktan alınmıştır)



Şekil 2. Klinik olarak değerlendirilen hastalarda T faktörüne göre sağkalım (3 no'lu kaynaktan alınmıştır)



Şekil 3. N faktörüne göre sağkalım (4 no'lu kaynaktan alınmıştır)

lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1, tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün

Tablo 1. T faktörü tanımlayıcıları (3 no'lu kaynaktan alınmış ve düzenlenmiştir)

Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma <i>in situ</i> ¹
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤2 cm
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı >5-≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller

¹Tis adenokarsinoma *in situ* ve skuamöz hücreli karsinoma *in situ*yu kapsar

²Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır

³Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

⁴Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenmiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır

karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir.

M Faktörü Değerlendirmesi

Yedinci TNM evrelemesinde toraks dışı uzak organ metastazları M1b olarak kabul edilmiştir. Ancak 8. TNM evrelemesi için yapılan değerlendirmede tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek yeni evrelemede buna yer verilmiştir. Bu değişiklik oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı ve tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır (2,5). M faktörüne göre sağkalım eğrisi Şekil 4'te verilmiştir.

Tablo 2. N faktörü tanımlayıcıları

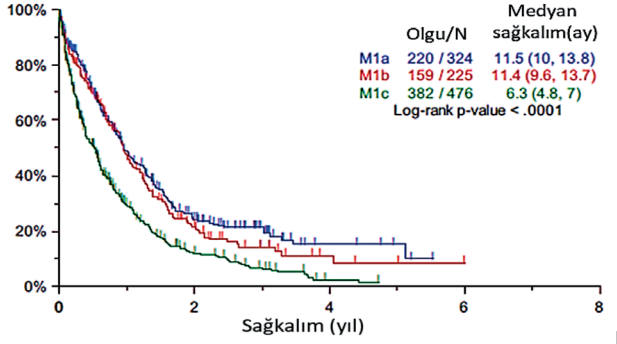
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

Tablo 3. M faktörü tanımlayıcıları

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır

²Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır



Şekil 4. M faktörüne göre sağkalım (5 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Tablo 4. TNM'ye göre evre grupları-1

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Yeni evreleme sisteminde uzak organ metastazı olmaması M0, karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1a, tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz M1b, bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz ise M1c olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3) (2,5).

Evre Gruplamaları

Yeni evrelemede T1 kategorisinin T1a, T1b ve T1c'ye 1 cm arayla bölünmesi ile (N0M0) birlikte evre IA1, IA2 ve IA3 olarak yeni evre grupları oluşturulmuştur (2,6). Ayrıca T3-T4N3M0 hastalığın prognozunun evre IVA hastalara benzer olması nedeniyle bu gruptaki hastalar yeni evrelemede evre IIIC olarak yeni bir gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastalara uygulanan farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle bu ayırımı ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (6).

M1a ve M1b hastaların prognozlarının benzer olması nedeniyle ikisi de evre IVA grubuna dahil edilmiştir. M1a hastalara göre oligometastatik

hastalıkta uygulanabilecek daha agresif tedaviler ayrıcalık oluşturduğu için M1a ve M1b olarak ayırım yapılmış, ancak prognoz benzerliği nedeniyle de aynı evrede yer almışlardır (6).

Tablo 5. TNM'ye göre evre grupları-2

Evre	T	N	M		
Gizli (occult) karsinom	Tx	N0	M0		
Evre 0	Tis	N0	M0		
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0	
		T1a	N0	M0	
	IA2	T1b	N0	M0	
	IA3	T1c	N0	M0	
Evre II	IIB	IB	T2a	N0	M0
		IIA	T2b	N0	M0
		T1a	N1	M0	
		T1b	N1	M0	
		T1c	N1	M0	
		T2a	N1	M0	
		T2b	N1	M0	
T3	N0	M0			
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0	
		T1b	N2	M0	
		T1c	N2	M0	
		T2a	N2	M0	
		T2b	N2	M0	
		T3	N1	M0	
		T4	N0	M0	
	IIIB	T4	N1	M0	
		T1a	N3	M0	
		T1b	N3	M0	
		T1c	N3	M0	
		T2a	N3	M0	
		T2b	N3	M0	
		T3	N2	M0	
IIIC	T4	N2	M0		
	T3	N3	M0		
T4	N3	M0			
	Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Herhangi bir T			Herhangi bir N	M1b	
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c		

Yeni evrelemedeki M1c hastalar evre IVB olarak sınıflandırılmıştır (6). Yeni TNM evrelemesindeki evre grupları Tablo 4 ve Tablo 5'te yer almaktadır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1618-1624.
2. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:300-311.
3. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990-1003.
4. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1675-1684.
5. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515-1522.
6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.



Akciğer Kanserinde Tanı ve Evrelemede Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Yeri

Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Diagnosis and Staging of Lung Cancer

Ümit Özgür Akdemir¹, Uğuray Aydos²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Flor-18 ile işaretli florodeoksiglikoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) akciğerde kuşku parankimal nodülü olan veya akciğer kanseri tanısı alan hastaların klinik yönetiminde kullanılan güçlü bir tanı aracıdır. Bu yazıda FDG PET/BT görüntülemenin kuşku akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde ve yeni tanı akciğer kanserinde evrelemedeki yerinden, sayısal PET değişkenlerinin hasta prognozu ile ilişkisinden, hibrid PET/manyetik rezonans sistemi gibi teknik gelişmelerden ve akciğer kanserinin patofizyolojisi ile ilişkili FDG dışındaki diğer PET radyofarmasötiklerinin kullanımından bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, FDG, PET/BT görüntüleme

Abstract

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) using fluorine-18 labelled fluorodeoxyglucose (FDG) is a powerful tool for managing patients with suspected lung nodules and lung cancer. In this review, we discuss the utility of FDG PET/CT imaging in evaluation of suspected pulmonary nodules and initial staging of patients with newly diagnosed lung cancer, prognostic value of quantitative PET parameters, technical developments in PET imaging such as hybrid PET/magnetic resonance systems, and the use of other PET radiopharmaceuticals related to lung cancer pathophysiology.

Keywords: Lung cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, FDG, PET/CT imaging

Giriş

Akciğer kanseri, en sık görülen kanser türlerinden biri olup, tedavi olanaklarındaki iyileşmelere rağmen kansere bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alır (1). Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), kalan kısmını da küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluşturur (2).

KHAK hastalarının çoğunda tanı anında uzak metastaz bulunması ve bu hastaların cerrahi tedavi olasılıklarının düşük olması; buna karşılık KHDAK hastalarında cerrahi tedavi olasılığının daha yüksek olması nedeniyle bu sınıflama özellikle tedavi yaklaşımı bakımından önem taşır. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda uygun tedavi seçeneğini belirlemek ve hasta prognozunu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ümit Özgür Akdemir, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: o_akdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5401-9853

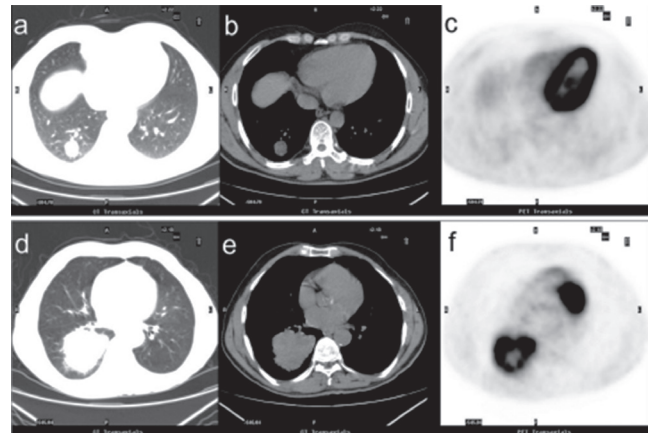
©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

öngörmek için tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) evrelemesinden yararlanır (2,3,4,5,6,7). Ne yazık ki, tanı anında hastaların yarısından fazlasında uzak metastatik hastalık mevcuttur ve standart tedavilere rağmen akciğer kanserinde genel olarak sağkalım oldukça düşüktür. Hastalık akciğer ile sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım oranı %45 oranında iken, bütün evreler için ortalama 5 yıllık sağkalım %15 civarındadır (4). Erken evre KHDAK hastalarında tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon ve/veya radyoterapidir (6,7,8,9). İleri evre KHDAK hastalarında ise öncelikli tedaviler kemoterapi ve kemoradyoterapi uygulamalarıdır (6,7,8,9). Bir glikoz analogu olan flor-18 (F-18) ile işaretli florodeoksiglikoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), günümüzde hem akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde hem de akciğer kanserinin evrelemede klinikte rutin olarak kullanılan bir incelemedir (2,3,8). Akciğer kanseri FDG PET/BT görüntülemenin klinikte öncelikli olarak kabul gördüğü alanlardan birisi olmuştur. Akciğer kanserinde gösterdiği yüksek tanısallık sayesinde günümüzde FDG PET/BT görüntüleme birçok klinik akciğer kanseri yönervesinde rutin bir tanısallık yöntemi olarak yer almaktadır (6,7,8,10,11). PET görüntülerine uygulanan yeni sayısal analiz yöntemleri, PET detektörlerinin manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile eş zamanlı kullanılabilmesi hibrid PET/MR sistemleri ve glikoz metabolizması dışındaki farklı patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen yeni PET radyofarmasötiklerinin üretilmesi gibi gelişmeler sayesinde akciğer kanserinde PET görüntüleme endikasyonlarının ve kullanım yaygınlığının artması öngörülmektedir.

Soliter Akciğer Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Soliter akciğer nodülü, çapı 3 cm'nin altında sferik veya oval yapıdaki, akciğer parankimi ile çevrili lezyondur. Soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde FDG PET/BT gösterdiği yüksek duyarlılık sayesinde, boyutu 8 mm üzerinde olan nodüller için akciğer kanserinin dışlanması amacıyla kullanılır (7,8,10,11,12). PET pozitifliği nodülde FDG tutulumunun görsel olarak mediastinal kan havuzundan daha yüksek olması biçiminde tanımlanmıştır (8). Ancak PET pozitif lezyonu olan hastalarda cerrahi dışındaki tedavilerin uygulanması histopatolojik doğrulama gerektirir (7,8,10,11). Genel olarak FDG tutmayan nodüllerin benign olduğu kabul edilir (Şekil 1) ve bu hastalarda transtorasik biyopsi işleminden sakınılabılır (11). Ancak küçük boyutlu (çapı 1 santimetrenin altında olan) ve solid yapıda olmayan

nodüllerde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı sınırlıdır (8). Bu nodüllerin yapılandırılmış bir program çerçevesinde BT ile izlenmesi gerekir (11). Bunun dışında FDG PET/BT görüntülemenin yanlış negatif sonuçları sıklıkla solid olmayan parankimal nodüller ve adenokarsinomların bir alt tipi olan *in situ* adenokarsinom (eski adı bronkoalveoler karsinom) ile ilişkilidir (8,13). Buzlu cam dansitesindeki akciğer nodüllerinde ve *in situ* adenokarsinomda FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %33-%38 düzeyindedir (14). FDG PET/BT görüntülemenin göreceli olarak düşük duyarlılık (%75) gösterdiği bir diğer kanser türü de akciğerin karsinoid tümörüdür (8,15). Küçük boyutlu ve solid-olmayan akciğer nodülleri dışarıda tutulduğunda, FDG PET/BT görüntülemenin akciğer kanseri tanısında duyarlılığı %88 ile %100 düzeyindedir (3). Akciğer nodüllerinin malignite bakımından FDG PET veya PET/BT ile değerlendirildiği çalışmaları derleyen bir meta-analizde ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %89 ve %75 olarak bulunmuştur (Tablo 1) (12). Aynı meta-analizde yanlış pozitif FDG PET sonuçlarına neden olan tüberküloz gibi endemik akciğer enfeksiyonlarının sık olduğu ülkelerde yürütülen çalışmalar ayrılarak endemik enfeksiyonların



Şekil 1. Benign ve malign akciğer nodüllerinde FDG PET/BT görüntüleme bulguları. Akciğer nodülü ayırıcı tanısı ile FDG PET/BT görüntülemesi (a,b,c) yapılan 37 yaşındaki erkek hastada sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte izlenen düzgün sınırlı 2.5 cm çapındaki solid nodülde düşük dereceli artmış FDG tutulumu SUV_{maks} : 1.3 izlenmektedir. Bulgular benign bir patolojiyi düşündürmektedir. Akciğerde kitle saptanan 71 yaşındaki diğer hastada ise FDG PET/BT görüntülerinde (d,e,f) sağ akciğer alt lob superior segmentte en geniş yerinde 5 cm çapındaki heterojen dansiteli ve düzensiz sınırlı kitlede yüksek dereceli artmış FDG tutulumu (SUV_{maks} : 8,5) izlenmektedir. Kitlenin orta kesiminde tümör nekrozuna bağlı hipometabolik bir alan dikkati çekmektedir. Kitlenin histopatolojik incelemesi yassı-hücreli karsinom olarak sonuçlanmıştır

tanısal doğruluğa etkisi değerlendirilmiştir. Bu analize göre endemik akciğer enfeksiyonlarının sık olduğu ülkelerde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı anlamlı farklılık göstermezken, özgüllük daha düşüktür (Tablo 1). Akciğer nodüllerinin tanısal değerlendirmesinde FDG PET/BT görüntüleme ile ilgili olarak önerilen bir yaklaşım da standart görüntüleme zamanının (FDG enjeksiyonu sonrasında 60. dakika) dışında geç dönemde (FDG enjeksiyonundan 2-3 saat sonra) PET/BT görüntülemenin tekrarlanmasıdır. Malign lezyonlarda FDG tutulumunun zaman içinde devam ettiği, buna karşılık benign lezyonlarda azaldığı düşünülmekte ve geç görüntülemenin FDG PET/BT görüntülemenin özgüllüğünü artıracığı öngörülmektedir. Çift-zamanlı görüntüleme olarak adlandırılan bu yaklaşımda standart tutulum değerlerinde (SUV) birinci görüntüye göre %30 üzerinde bir artış olması malignite, %10 üzerinde bir azalma olması ise benign bir lezyon lehine kabul edilir (16). Ancak çift-zamanlı FDG PET/BT görüntülemenin tanısal doğruluğunu araştıran bir meta-analiz çalışmasında ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %85 ve %77 olarak bulunmuş olup, bu değerler standart görüntüleme için belirtilen değerlerden farklı değildir (17). Bu bakımdan çift-zamanlı FDG PET/BT görüntülemenin standart incelemeye ek bir tanısal katkısının olmadığı söylenebilir. Transtorasik biyopsi işlemi yaklaşık %20 oranında pnömotoraks riski taşır (3). FDG PET/BT görüntüleme ile akciğer nodülü olan birçok hastada bu riskten kaçınmak olanaklıdır. Ayrıca malign bir lezyon söz konusu olduğunda, olası bir pnömotoraksın tanısal değerlendirmeye yönelik yapılması gereken diğer işlemleri geciktirmesi de FDG PET/BT görüntüleme ile

önlenmiş olur. FDG PET/BT görüntülemenin negatif sonuçlandığı hastalarda ise biyopsinin ve diğer tanısal işlemlerin neden olacağı ek riskler ve maliyetler ile, hastaların tanısal belirsizliğin devam etmesinden ve girişimsel işlemlerden dolayı duyacağı anksiyetesinin de azalması sağlanır. PET yönteminin kısmi hacim etkisi adı verilen fiziksel özelliğinden dolayı FDG PET/BT görüntülemenin küçük boyutlu nodüllerin değerlendirilmesinde duyarlılığı sınırlıdır. Kısmi hacim etkisinin neden olduğu bu sınırlılıktan kurtulmak için incelenen lezyonun boyutunun PET detektörünün uzaysal rezolüsyon değerinin en az iki katı kadar olması gerekir. Güncel PET detektörlerinin rezolüsyon değerlerinin 5 milimetrenin altına inmiş olmasına, yeni rekonstrüksiyon tekniklerine ve solunum tetiklemeli PET görüntüleme gibi yeni teknolojilerden yararlanılmasına rağmen PET görüntülemenin bu bakımdan sınırlılığı devam etmektedir (18,19). Bununla birlikte serbest solunum sırasında yapılan FDG PET/BT görüntüleme ile karşılaştırıldığında, solunum tetiklemeli FDG PET/BT incelemesinde özellikle alt loblarda yer alan küçük boyutlu nodüllerde, PET ve BT bulgularının daha iyi örtüştüğü ve nodüle ait maksimum standardize tutulum değeri (SUV_{maks}) değerlerinin daha doğru ölçülebildiği gösterilmiştir (20).

Evrelemede FDG PET/BT

Akciğer kanserinde FDG PET/BT görüntüleme tedavi planlaması için günümüzde mutlaka yapılması gereken bir inceleme olarak kabul edilmektedir (2,3,6,7,8,21). Özellikle erken evre hastalıkta tanısal işlemlerin uzaması hasta prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir (22).

Tablo 1. Akciğer kanserinde florodeoksiglukoz PET/BT görüntülemenin tanıda ve ilk evrelemede tanısal doğruluğuna ilişkin meta-analizlerin sonuçları

Endikasyon	Çalışma sayısı (Örneklem büyüklüğü)	Ortalama duyarlılık (%95 güven aralığı)	Ortalama özgüllük (%95 güven aralığı)
Akciğer nodüllerinin değerlendirilmesi (12)	70 (8511)	%89 (%86-%91)	%75 (%71-%79)
Endemik enfeksiyon var	10 (1431)	%94 (%90-%96)	%61 (%49-%72)
Endemik enfeksiyon yok	60 (7080)	%88 (%85-%90)	%72 (%73-%80)
KHDAK'sinde lenf nodu metastazlarının gösterilmesi (25)	20 (3028)	%72 (%68-%75)	%90 (%88-%91)
FDG tutulumu > zemin aktivite kriterine göre (24)	18 (2823)	%77 (%65-%86)	%90 (%85-%94)
$SUV_{maks} > 2,5$ kriterine göre (24)	12 (1656)	%81 (%70-%89)	%79 (%70-%87)
Uzak metastazların gösterilmesi (30)	9 (780)	%93 (%88-%96)	%96 (%95-%96)
KHAK'de yaygın evrenin belirlenmesi (36)	12 (363)	%97 (%94-%99)	%98 (%95-%99)

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, SUV_{maks} : Maksimum standardize tutulum değeri, FDG: Florodeoksiglukoz

Ayrıca evrelemede temel prensip en yüksek klinik evreyi belirleyecek olan lezyonun, örneğin uzak metastaz lehine bir bulgu olduğunda bu lezyonun veya mediastinal lenf nodunda artmış FDG tutulumu olduğunda bu lenf nodunun örneklenmesidir (8). Bu nedenle, öncelikli olarak yapılacak bir FDG PET/BT çalışması diğer tanısal işlemlerin yürütülmesinde yönlendirici olarak kullanılabilir ve tanısal işlem basamaklarının hızlı bir biçimde gerçekleştirilmesine katkı sağlayabilir. Örnek olarak PET ile toraks dışında metastaz gözlenmemesi durumunda, mediastenin girişimsel olarak evrelendirilmesi sonrasında hasta doğrudan cerrahi tedaviye veya diğer küratif amaçlı tedavilere yönlendirilebilir. Akciğer kanserinde metastatik bir lezyon atlanarak küratif tedaviye yönlenildiğinde, bu tedavilerin belirgin bir klinik faydası olmamakta, hastalar gereksiz yere tedavinin yan etkilerine ve komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Bu nedenle FDG PET/BT görüntüleme ile uzak metastaz varlığı dışlanmadıkça küratif amaçlı tedaviler doğrudan uygulanmamalıdır. Yaygın ve belirgin metastazları olan hastalar dışında, küratif tedavi seçeneğini dışlamaya neden olabilecek pozitif PET bulguları saptandığında ise bu lezyonların biyopsi ile doğrulanması gerekir.

Tümör Evrelemesi

Akciğerdeki primer tümörün evrelemesinde toraks BT incelemesinden yararlanılır. Tanısal bir BT incelemesi ile tümörün anatomik özellikleri ve çevre dokulara uzanımı ayrıntılı bir biçimde değerlendirilebilir (6,7,8). Bu bakımdan tek başına tanısal BT incelemesi, genellikle düşük dozlu olarak ve kontrast verilmeden yapılan bir BT görüntüsünün eşlik ettiği FDG PET/BT incelemesine göre akciğer kanserinin tümör evrelemesinde daha başarılıdır. Özellikle santral lezyonlarda vasküler invazyon varlığı kontrastlı BT incelemesi ile değerlendirilebilir (6,7,8). FDG PET/BT görüntülemenin tümör evrelemesine öncelikli katkısı tümörün çevresindeki post-obstrüktif atelettaki alanının ayırt edilmesidir (2). Benzer biçimde FDG PET/BT görüntüleme primer tümörün göğüs duvarı invazyonunun gösterilmesine de yardımcı olabilir (16). Tümörün superior sulkusa, göğüs duvarına, kalbe ve büyük damarlara uzanımını belirlemede ayrıca MR görüntülemesinden de yararlanılabilir (2,16).

Nodal Evreleme

KHDAK hastalarında N0/N1 ile N2/N3 lenf nodu tutulumlarının ayırdedilmesi cerrahi tedavi kararı bakımından önemlidir. FDG PET/BT görüntülemenin mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemedeki

tanısal doğruluğunu mediastinoskopi ve cerrahi sonuçlarını referans olarak değerlendiren çok sayıda araştırma bulunmakta olup, bu araştırmaların sonuçları çeşitli meta-analizler ile derlenmiştir (23,24,25). Bu çalışmalar FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığının mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için yeterli olmadığını göstermiştir. Mikrometastatik lenf nodu metastazlarında FDG PET/BT görüntüleme yanlış negatif sonuç verebilir. Çapı 1 cm üzerinde olan lenf nodlarında FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %85 düzeyinde iken, 1 cm altındaki lenf nodlarında bu değer %32'ye düşmektedir (26). Ayrıca birçok benign hastalıkta (enfeksiyon, sarkoidoz, tüberküloz gibi) lenf nodlarında artmış FDG tutulumu gözlenebilir (23). Bu nedenle FDG tutulumu göstermeyen mediastinal lenf nodlarında metastaz varlığı dışlamayacağı gibi, FDG tutulumu gösteren tüm lenf nodları da metastatik olarak kabul edilmemelidir (3). Mediastinal lenf nodu metastazlarının doğrulanması veya dışlanması için genellikle girişimsel evreleme işlemlerine (endobronşiyal ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi ve/veya mediastinoskopi) başvurulur. Bununla birlikte klinik olarak N0 olup, primer tümörü küçük boyutlu (<3 cm) ve periferik yerleşimli olan hastalarda FDG PET/BT görüntülemesi lenf nodu tutulumu bakımından negatif olduğunda, girişimsel lenf nodu evrelemesi yapılmadan da cerrahi tedavi yapılabileceği vurgulanmıştır (6,27). Örnek olarak; Lee ve ark. 224 hasta içeren serilerinde küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde okült N2 metastaz oranı %3; büyük ve santral yerleşimli tümörlerde ise %25 olarak bulunmuştur (27). Diğer taraftan FDG PET/BT görüntülemesinde yaygın metastaz bulgusu izlenen hastalarda lenf nodu örneklemesi yapılmadan sistemik tedavi kararı verilebilir. Cerrahi tedavi ve girişimsel işlemler yanlış pozitif FDG PET/BT görüntüleme bulgularına neden olabileceğinden, ideal olarak PET incelemesinin bu işlemlerden önce yapılması önerilir. FDG PET/BT görüntüleme ile yapılan nodal evrelemenin tek başına BT görüntülemeye üstünlüğü BT için tanı kriteri olan lenf nodu boyut artışının metastaz için özgül bir bulgu olmaması ve küçük boyutlu (<1 cm) lenf nodlarının da metastaz içerebilmesi ile ilişkilidir. BT ile FDG PET görüntülemenin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı toplam 39 araştırmanın sonuçlarını derleyen bir meta-analizde, BT görüntüleme için ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %61 ve %79; FDG PET için aynı değerler %85 ve %90 olarak bulunmuştur (28). Bir başka meta-analizde KHDAK hastalarında FDG PET/BT görüntülemenin lenf nodu metastazlarını belirlemede

ortalama duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %90 olarak bildirilmiştir (25). FDG PET/BT çalışmalarında lenf nodu metastazı için farklı kriterler kullanıldığında tanısal doğruluk değerleri de değişiklik göstermektedir. Zemin aktivitesinden daha fazla FDG tutulumu gösteren lenf nodları metastatik olarak kabul edildiğinde FDG PET/BT görüntülemenin ortalama özgüllüğü %90 iken, $SUV_{maks} > 2,5$ kriteri kullanıldığında özgüllük %79'a düşmektedir (24). Bu meta-analizde duyarlılık değerlerinde belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Ayrıca tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde FDG PET/BT görüntülemenin tanısal doğruluğu daha düşüktür (23). Toplam 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hasta bazında nodal evreleme için FDG PET/BT görüntülemenin ortalama duyarlılığı ve özgüllüğü tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde %53 ve %83; tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerde ise %74 ve %89 olarak bulunmuştur (23).

Uzak Metastazların Gösterilmesi

KHDAK hastalarında tanı anında %18-%36 oranında uzak metastaz vardır (2). Adrenal bez, kemik, karaciğer ve beyin en sık metastaz görülen organlardır. FDG PET/

BT görüntüleme uzak metastazların gösterilmesinde konvansiyonel tanısal incelemelerden daha başarılıdır (Şekil 2) (29,30,31,32,33,34,35). Dolayısıyla bu konvansiyonel incelemelerde uzak metastaz saptanmayan hastalarda FDG PET/BT görüntüleme bulguları küratif amaçlı tedavi kararlarını etkilemektedir. Konvansiyonel tanısal incelemeler ile kastedilen genellikle üst batının dahil edildiği toraks BT, kemik sintigrafisi, beyin görüntülemesi ve bronkoskopidir. Konvansiyonel yöntemler ile karşılaştırıldığında tek başına FDG PET/BT görüntüleme gereksiz yere yapılan torakotomileri önleyerek (31,32,33,34) ve genel anestezi gerektiren girişimsel evreleme işlemlerini azaltarak (29) hasta yönetimine katkı yapar. Tüm akciğer kanseri hastaları ele alındığında uzak metastazların belirlenmesinde FDG PET/BT görüntülemenin ortalama duyarlılığı %93, özgüllüğü %96; sadece KHDAK ele alındığında duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %96 düzeyindedir (30). Sadece kemik metastazlarının belirlenmesi bakımından da FDG PET/BT görüntüleme kemik sintigrafisinden daha başarılıdır. Bu karşılaştırmanın yapıldığı çalışmalarda kemik metastazları için kemik sintigrafisinin ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri %87 ve %82; FDG PET veya PET/

Tablo 2. Akciğer kanserinin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesinde kullanılan florodeoksiglikoz dışındaki radyofarmasötikler

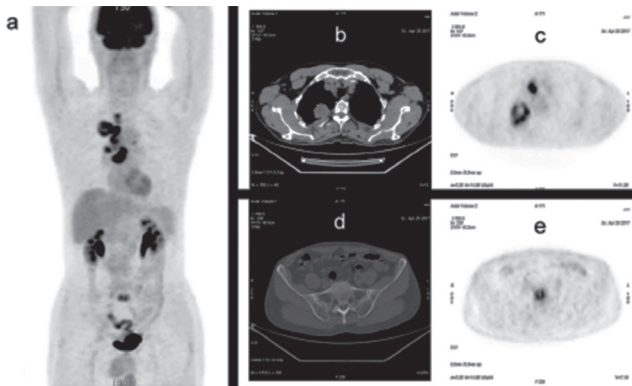
Radyofarmasötik	Patofizyolojik mekanizma	Klinikte potansiyel kullanım endikasyonları
F-18 FLT	Hücre proliferasyonu	Kanser için özgül, ancak sadece S fazında tutuluyor N evrelemesi için duyarlılığı düşük Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir
C-11 veya F-18 işaretli metiyonin	Amino asit metabolizması, hücre proliferasyonu	Malign/benign ayırımında başarılı (Enflamatuvar hastalıkların neden olduğu yanlış pozitif sonuçların azaltılması)
F-18 FDOPA	Amino asit metabolizması, hücre proliferasyonu	Akciğerin karsinoid tümörünün görüntülenmesi, nöroendokrin bileşen içeren akciğer nodüllerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
Ga-68-DOTA-bileşikler	Somatostatin reseptörüne bağlanma	İyi differansiyasyon nöroendokrin tümörlerde özgül bağlanma Lu-177/Y-90-DOTA-bileşikler ile radyonüklid tedavi planlama
F-18 FMISO Cu-64 ATSM	Hipoksi	Tümörün tedaviye yanıtı tümör hipoksisi ile ilişkili Prognozun öngörülmesi
F-18-galakto-RGD F-18 fluciclatide F-18 alfatide	İntegrinlere bağlanıyor	Anjiyogenezin görüntülenmesi
Ga-68 pentixafor	CXCR4 kemokin reseptörüne bağlanma	Kemokin reseptör ekspresyonunun gösterilmesi Lu-177/Y-90 işaretli bileşikler ile radyonüklid tedavi planlama

FLT: Florotimidin, FDOPA: Dihidroksifenilalanin, FMISO: Flomizonidazol, ATSM: Aetiltiosemikarbazon, Ga-68: Galyum-68, F-18: Flor-18, Cu-64: Bakır-64, Y-90: İrityum-90, Lu-177: Lutesyum-177

BT görüntülemenin ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri ise %93 ve %95 düzeyinde bulunmuştur (35). Uzak metastazların FDG PET/BT görüntüleme ile saptanması hastaların klinik evrelemede yaklaşık %20 oranında değişikliğe neden olur (32). Özet olarak, beyin metastazları dışında FDG PET/BT görüntüleme akciğer kanserinin uzak metastazlarını belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreleme

KHAK hasta grubunda FDG PET/BT görüntüleme ile ilgili literatür verisi KHDAK grubu ile karşılaştırıldığında daha sınırlıdır. KHAK'sinde TNM evrelemeden yararlanılsa da daha sık olarak basitleştirilmiş bir sınıflama sistemi kullanılır. Bu sisteme göre KHAK sınırlı (evre 1, 2, 3) ve yaygın evre (evre 4) hastalık olarak sınıflandırılır. Yaygın hastalığın belirlenmesinde FDG PET/BT görüntülemenin tanısasal rolünü araştıran çalışmaların incelendiği bir meta-analiz çalışmasında ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur (Tablo 2) (36). Evrelemede FDG PET/BT görüntülemenin kullanılması KHAK evresinde ve tedavi planında %11-%37 oranında değişikliğe neden olmaktadır (37,38,39). Akciğer kanserinde genel olarak gözlenen SUV_{maks} ve metabolik tümör volümü (MTV) değerleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler KHAK için de geçerlidir (39,40,41).



Şekil 2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evreleme amaçlı FDG PET/BT çalışması. Akciğer kanseri (adenokarsinom) tanısı alan 51 yaşındaki hastaya ait FDG PET/BT görüntülerinde (a,b,c) sağ akciğer üst lob posterior segmentte izlenen nodül ve komşuluğunda izlenen plevral kalınlaşmada yüksek dereceli artmış FDG tutulumu (SUV_{maks} : 8.5) izlenmektedir. Mediastende yaygın metastatik lenf nodları bulunmaktadır. Ek olarak sakrumda intramedüller alanda metastaz ile uyumlu artmış FDG tutulumu izlenmektedir (d,e). Hastanın FDG PET/BT görüntülemesine göre evre 4 (T2N3M1) hastalığı bulunmaktadır

FDG PET/BT Bulgularının Sayısal Analizi

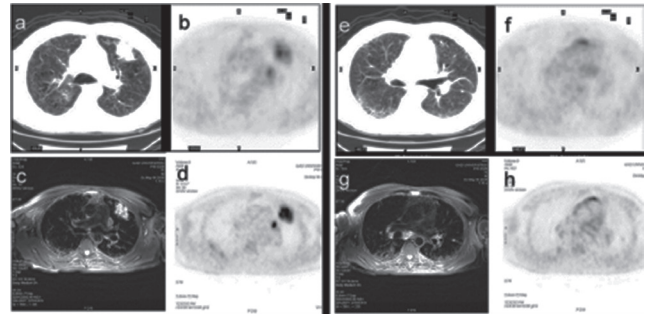
FDG PET/BT görüntülerinin sayısal analizinden elde edilen akciğer tümörüne ait SUV, MTV ve total lezyon glikolizi (TLG) değişkenleri lezyonların ayırıcı tanısında, tümör yükünün belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (10). Akciğer kanserinde bu sayısal değişkenler hasta prognozu bakımından da öngörü değeri taşır (10). Primer tümörün metabolik aktivitesi tümörün agresif biyolojik davranışı ile ilişkili bir bulgu olarak görülür. Nitekim akciğer kanserinde yüksek SUV değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (42,43,44,45). Ancak bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (46,47,48). Bu nedenle klinik yönergelerde SUV değerinin risk belirleme amaçlı kullanımı yer almamaktadır (8). SUV değerleri arasında rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUV_{maks} değeridir. SUV_{maks} değerinin hesaplanmasında lezyon çevresine çizilen ilgi alanı içinde yer alan ve maksimum aktiviteye sahip vokselden yapılan ölçüm dikkate alınır. Yakın zamanlı çalışmalar MTV ve TLG'nin hem primer tümörün hem de tüm vücuttaki toplam tümör yükünün yansımaları olarak, ayrıca metabolik ve hacimsel bilgiyi bir araya getirmeleri nedeniyle SUV'ye göre prognozu öngörmeye daha başarılı olduğunu işaret etmektedir (48,49,50,51,52). KHDAK'nin tüm evrelerinde yüksek MTV ve TLG yüksek advers olay riski ve düşük sağkalım ile ilişkilidir (48,51,52). KHDAK'sinde SUV_{maks} MTV ve TLG'nin hasta prognozu ile ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların derlendiği 36 makale ve 5807 hasta verisi içeren bir meta-analizde bu değerlerin cerrahi tedavi sonrası genel ve hastaliksız sağkalım bakımından öngörü değeri taşıdığı gösterilmiştir (53). Üstelik SUV_{maks} değerleri ile prognoz arasındaki ilişkiler hastalık evresine, patolojik sınıflamaya, ek tedavilere ve SUV_{maks} eşik değerlerine göre yapılan alt grup analizlerinde devam etmektedir (53). PET görüntülerinin sayısal analizinde son dönemde önem kazanan bir diğer yaklaşım da tekstür analizi uygulamalarıdır (54). Tekstür analizi, tümöre ait görüntüyü oluşturan sayısal birimlerin (piksel veya voksel) uzaysal dağılımlarını ve sayısal değerlerini farklı biçimlerde değerlendirmeyi sağlayan çeşitli matematiksel yöntemlerden oluşur (54,55). Tıpta tekstür analizi uygulamaları standart görüntülemelerden ve sayısal analiz yöntemlerinden elde edilen bilginin artırılmasını amaçlar (56). Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda, farklı kanser türlerinde tümör içi heterojeniteyi değerlendirmeye yönelik olarak FDG PET görüntülerine tekstür analizi uygulanmıştır (57,58,59). Bu

çalışmaların sonuçları tekstür analizi bulgularının hasta prognozu ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (58,59). KHDAK'inde özellikle hipoksiye bağlı olarak gelişen tümör nekrozu ve buna bağlı tümör içi heterojenite sık rastlanan bir histopatolojik özellik olup, primer tümörün yüksek derecede heterojeniteye sahip olmasının hastalık nüksü, tedavi direnci ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54,60,61).

PET Görüntüleme Teknolojisinde Gelişmeler

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tanı anında yüksek oranda lenf nodu ve uzak organ metastazları bulunur. Tanıdaki gecikme hastalığın kötü prognozu ve düşük sağkalım oranları ile doğrudan ilişkili olduğundan tarama amaçlı tanısal testler akciğer kanseri için önemlidir. Akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında BT ile yapılan taramanın akciğer kanserinde sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir (62). BT ile yapılan tarama akciğer kanserine bağlı mortalitede %20 oranında azalma sağlamakla birlikte çok yüksek oranda (%96) yanlış pozitif sonuç verir (63). Güncel bir uygulama olarak, özellikle akciğer kanseri için yüksek riskli gruplarda FDG PET/BT görüntülemeden tarama amaçlı yararlanılmaktadır (62). Yeni PET detektör teknolojileri ("Time-of-flight") ve rezolüsyon kazancı sağlayan yeni rekonstrüksiyon teknikleri ("Point spread function") sayesinde küçük boyutlu lezyonların ayırt edilebilirliği artmaktadır (64). Bu sayede daha düşük FDG dozları ile yeterli kalitede görüntüleme yapılabilir. Düşük FDG ve BT dozları kullanılarak yapılan sınırlı bir FDG PET/BT çalışması ile toplam 1 mSv'den daha düşük etkin radyasyon dozlarında yıllık akciğer kanseri taraması yapmanın olanaklı olduğu gösterilmiştir (62). Bu radyasyon dozunun sadece 0.4 mSv'lik kısmı PET görüntülemeden kaynaklanmakta ve bu dozda yeterli kalitede bir PET görüntüsü elde edilebilmektedir (62). Radyasyon dozlarının azaltılması bakımından en önemli teknolojik yenilik hibrid PET/MR sistemlerinin klinik kullanıma girmesidir. Her ne kadar MR görüntüleme akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde kısıtlı bir yöntem olarak kabul edilse de, standart tüm vücut PET/MR görüntülemenin akciğer nodüllerinin saptanmasında düşük doz BT ile benzer performans gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 3) (65). PET/MR görüntülemenin FDG tutulumu gösteren 5 mm'den büyük boyuttaki akciğer nodüllerinde yüksek duyarlılığa sahip olduğu; FDG tutulumu göstermeyen daha küçük nodüllerde ise duyarlılığının düşük olduğu belirtilmiştir (66). Diğer taraftan FDG tutulumu göstermeyen ve MR görüntülemeye saptanamayıp

sadece BT görüntülerinde izlenen nodüllerin çok büyük bir kısmının (%96.4) takipte kaybolduğu ya da stabil seyrettiği, dolayısıyla benign karakterde olduğu gösterilmiştir (67). Küçük akciğer nodüllerinin MR ile görüntülenmesini sağlamak amacıyla UTE (ultrashort echo time) gibi özel sekanslar geliştirilmiştir (68). Ayrıca hibrid PET/MR sistemlerinde, toraksın PET ve MR görüntülemeleri eş zamanlı olarak yürütüldüğünden, PET görüntüsünde solunum hareketleri için düzeltme işlemi MR görüntülemeden yararlanarak yapılabilir. Dolayısıyla, FDG PET/MR küçük pulmoner nodülleri yakalamadaki düşük duyarlılığına rağmen, FDG PET/BT'ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Nitekim akciğer kanserinde yapılmış çeşitli çalışmalarda tümör ve lenf nodu evrelemede FDG PET/MR ve PET/BT görüntülemenin benzer tanısal performans sergilediği gösterilmiştir (69). MR görüntüleme sahip olduğu yüksek yumuşak doku kontrastı, fonksiyonel görüntüleme gibi özellikleri nedeniyle akciğer kanserinin evrelemesine ek katkı sağlayabilir. Özellikle beyin metastazlarının saptanmasında FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı düşük olup, hastaların beyin MR ile değerlendirilmesi önerilmektedir (Şekil 4) (8). Dolayısıyla akciğer kanserinin evrelemede tek başına tüm vücut FDG PET/MR görüntülemeden, ayrı ayrı yapılan tüm vücut FDG PET/BT ve beyin MR görüntülemelerinin yerine alternatif bir yöntem olarak yararlanılabilir.



Şekil 3. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde FDG PET/BT ve PET/MR bulguları. Akciğer kanseri (yassı hücreli karsinom) tanısı alan 71 yaşındaki hastaya ait FDG PET/BT görüntülerinde (a,b,e,f) sol akciğer üst lob anterior segmentte 5 cm çaplı plevral tabanlı kitle, sol hiler patolojik lenf nodu ve fissür üzerinde milimetrik boyutta bir nodül izlenmektedir. Aynı görüntüleme seansında PET/BT görüntülemeden hemen sonra yapılan akciğer PET/MR görüntülemesinde (c,d,g,h) tüm PET bulguları için anatomik korelasyon net bir biçimde yapılabilmektedir. PET/MR incelemesinde solunum tetiklemeli, akciğer parankimini değerlendirmek amacıyla kullanılan özel bir MR sekansı (aksiyel T2 PROPELLER) kaydedilmiştir.

Yeni PET Radyofarmasötikleri

FDG, onkolojide PET görüntülemeye en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik olmakla birlikte çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. FDG ile ilgili en önemli kısıtlılık malign dokular dışında enflamasyonda da FDG tutulumunun artış göstermesidir (70). Ek olarak, karsinoid tümörü gibi iyi diferansiye malign tümörlerde FDG tutulumu düşük düzeyde olabilir. Bu nedenle akciğer kanserinde farklı patofizyolojik özellikleri görüntülemeye yarayan çeşitli PET ajanları geliştirilmiştir (Tablo 2) (71). Bu PET radyofarmasötiklerinin bir kısmı klinikte kullanılmaktadır. Bu ajanların bir kısmı ayrıca beta ve alfa yayan radyoizotoplarla da işaretlenebildiğinden radyonüklid tedavi potansiyeli taşır.

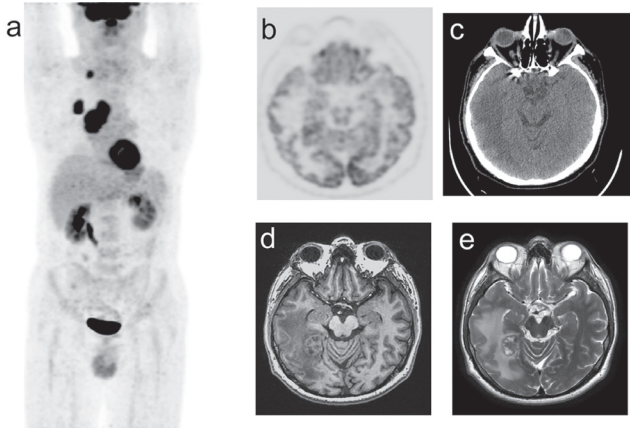
Akciğer kanserinde artmış hücresel proliferasyon hızı F-18 ile işaretli florotimidin (FLT) ile görüntülenebilir. FLT bir timidin analogu olarak hücre döngüsünün S-fazında timidin kinaz-1 enzimi ile fosforile edilerek hücre içinde tutulur. Bu tutulmanın derecesi DNA sentezi ve hücresel proliferasyon hızı ile orantılıdır. Nitekim, KHKDAK hastalarında tümörde FLT tutulumunun histopatolojik Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). FLT'nin malign lezyonlar için özgülüğü FDG'ye

göre daha yüksek olmakla birlikte, sadece S-fazındaki hücrelerde tutulum göstermesi nedeniyle tümördeki FLT tutulumu FDG'ye göre düşüktür (73). Bu nedenle akciğer kanserinde hem primer tümörün hem de lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı FDG PET/BT görüntülemeye göre daha düşüktür (74,75). FLT PET görüntülemenin öncelikli kullanım alanı tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. KHKDAK'inde hem gefitinib (bir epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü) tedavisi sonrasında (76) hem de radyoterapi sonrasında (77) erken dönemde tedaviye yanıtın FLT PET görüntüleme ile değerlendirilebildiği gösterilmiştir.

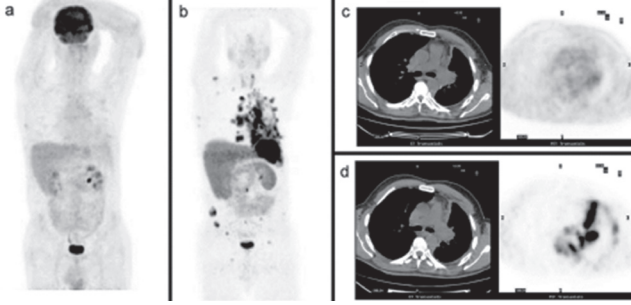
Amino asit metabolizmasının PET ile görüntülenmesini sağlayan metiyonin de akciğer kanserinde FLT ile benzer özellikler gösterir. Karbon-11 veya F-18 ile işaretli radyofarmasötik formları bulunur. Metiyonin tutulumu, bu amino asitin hücre içine taşınmasını ve hücresel proliferasyon hızını yansıtır (78). Malign dokular için özgülüğü FDG'den yüksek olduğundan akciğerin enflamatuvar hastalıklarının FDG PET/BT görüntülemeye verdiği yanlış pozitif sonuçların azaltılmasına katkı yapabilir (79).

Amino asit metabolizması ile ilişkili bir diğer PET radyofarmasötüğü olan F-18 ile işaretli dihidroksifenilalanin (FDOPA) beyin tümörlerinin ve nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılır. FDOPA akciğerde karsinoid tümörünün görüntülenmesi, nöroendokrin bileşen içeren akciğer nodüllerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmıştır (80,81). Ancak günümüzde nöroendokrin tümörlerin PET ile görüntülenmesi için daha yaygın olarak bu hücrelerin hücre zarındaki somatostatin reseptörlerine bağlanan galyum-68 (Ga-68) DOTA ile işaretli somatostatin analogları kullanılmaktadır. Düşük FDG tutulumu gösteren akciğerin karsinoid tümöründe Ga-68 DOTA ile işaretli somatostatin analogları yüksek tutulum göstermesi nedeniyle daha yüksek duyarlılığa sahiptir (Şekil 5) (82). Nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi ve evrelemesi için ideal PET radyofarmasötikleri olan bu ajanlar, Ga-68 yerine beta ışınması yapan lutesyum-177 ile bağlandığında sistemik radyonüklid tedavi amacıyla da kullanılabilir. Bu ajanlar ile moleküler hedefin ilk olarak PET ile görüntülenmesi, sonrasında aynı moleküler hedefin beta yayıcıları ile ışınlanması teranostik yaklaşımın güncel klinik bir uygulamasını temsil etmektedir.

Tümörde hipoksi varlığı, akciğer kanseri dahil olmak üzere genel olarak tüm solid tümörlerde tedavi direnci ve hastanın prognozu ile ilişkilidir (83). F-18 ile işaretli floromizonidazol (FMISO) hipoksinin görüntülenmesi için kullanılan bir PET ajanıdır. FMISO hücre içine pasif



Şekil 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde beyin metastazı ile ilişkili FDG PET/BT ve PET/MR bulguları. Akciğer kanseri tanısı ile evreleme amaçlı FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastanın tüm vücut FDG PET görüntüsünde (a) sağ akciğer hilusunda kitle, sağ paratrakeal ve sağ supraklaviküler lenf nodları izlenmiştir. Beyin kesitlerinde sağ hipokampal alanda kuşku hipermetabolizma (b) ve BT'de (c) sağ temporal lobda yaygın ödem bulgusu bulgusu izlenmesi üzerine beyin metastazından kuşku edilerek aynı seansta beyin için ek PET/MR görüntülemesi yapılmıştır. Bu incelemede alınan T1 (d) ve T2 (e) ağırlıklı MR görüntülerinde beyin metastazı ile uyumlu hipokampal kitle ve çevresinde eşlik eden parankimal ödem bulgusu net olarak ayırt edilebilmektedir.



Şekil 5. Akciğer karsinoid tümöründe FDG ve Ga-68 DOTATATE PET/BT bulguları. Akciğer karsinoid tümörü tanısı ile izlenen 59 yaşındaki hastanın yeniden evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT incelemesinde (a,c) sol akciğer hilusunda izlenen kitlenin ve mediastinal plevral kalınlaşmanın düşük dereceli artmış FDG tutulumu ($SUV_{maks}: 2.3$) gösterdiği izlenmektedir. Hastaya yakın zamanda yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında (b,d) ise hastanın sol hemitoraksta yaygın hastalığı, mediastende patolojik lenf nodları ve yaygın kemik metastazları olduğu görülmektedir. Bu lezyonların birçoğunda FDG PET/BT incelemesinde düşük dereceli FDG tutulumu olduğu dikkati çekmektedir

difüzyon yoluyla girer ve hipoksik dokularda hücre içinde tutulur (84). Dokudaki tutulumunun yavaş gerçekleşmesi ve tümör/geri-plan kontrastının düşük olması FMISO PET görüntülemenin sınırlılıklarını oluşturur. Bakır-64 ile işaretli metiltiosemikarbazon ($Cu-64$ ATSM) fiziksel yarılanma süresinin daha uzun (12.7 saat) olması ve dokudaki tutulumunun daha hızlı gerçekleşmesi nedeniyle önem kazanan bir diğer hipoksi ajanıdır (71). Klinik çalışmalar $Cu-64$ ATSM'nin KHDAK'inde prognostik bir belirteç olarak hipoksinin PET ile görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (85,86). Malign dokuların bir özelliği de bu dokularda anjiogenezin artmış olmasıdır. Tümör anjiogenezini ile ilişkili olarak aktifleşen endotel hücrelerinde integrin adı verilen moleküllerin ekspresyonu artar. İntegrinlerin görüntülenmesine yönelik F-18 ve Ga-68 ile işaretli çeşitli PET ajanları geliştirilmiş, bu ajanlar kullanılarak akciğer kanserinde anjiogenezin PET ile görüntülenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (87,88,89). CXCR4 çeşitli solid kanseri türlerinde artmış ekspresyon gösteren, tümörün metastaz yapma potansiyeli ile ilişkili bir kemokin reseptörüdür (90,91). Ga-68 ile işaretlenen pentixafor bileşiği akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde PET ile görüntüleme kullanılmıştır (90,91). CXCR4 ekspresyonu KHAK'sinde KHDAK'sine göre daha fazladır (92). Özellikle CXCR4 reseptörüne bağlanan, alfa veya beta yayan terapötik radyonüklidler ile işaretlenen yeni bileşiklerin geliştirilmesi bu mekanizmaya önem kazandırmaktadır (91).

Sonuç

Akciğer kanseri kuşkusu olan veya akciğer kanseri tanısı alan hastalarda FDG PET/BT görüntüleme yüksek tanılabilirliğe sahip olan ve günümüzde rutin olarak uygulanan bir incelemedir. Küçük boyutlu ve solid olmayan akciğer nodülleri dışında, düşük FDG tutulumu gösteren veya FDG tutulumu olmayan akciğer nodülleri yüksek olasılıkla benign olarak değerlendirilip izleme alınabilir. Yeni tanı akciğer kanserine FDG PET/BT ile evreleme yapılmadan ve uzak metastaz varlığı dışlanmadan küratif amaçlı tedavilere başlanmamalıdır. Mediastendeki lenf nodlarının değerlendirilmesinde ise genellikle PET bulgularına bakılmaksızın girişimsel evreleme yöntemlerine başvurmak gerekir. FDG PET/BT verisinin sayısal analizi akciğer kanserinde hasta prognozunun öngörülmesine katkıda bulunabilir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda PET/MR sistemleri ile yapılan incelemenin de en az FDG PET/BT görüntüleme kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca günümüzde akciğer kanserinin farklı patofizyolojik özelliklerinin görüntülenmesine ve radyonüklid tedavi planlamasına yönelik, FDG dışındaki PET radyofarmasötikleri ile giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505-527.
2. Kitajima K, Doi H, Kanda T, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:387-399.
3. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Højlund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2084-2097.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chanky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714.
5. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics* 2010;30:1163-1181.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:1-21.

7. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 2013;143:7s-37s.
8. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:255-264.
9. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2013;5:S389-S396.
10. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol I* 2015;42:328-354.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:E93-E120.
12. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: A meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1227-1236.
13. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer*. 2008;61:186-194.
14. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1166-1173.
15. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-260.
16. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, Kratochwil C, Giesel FL. PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. *Semin Nucl Med* 2015;45:268-281.
17. Barger RL, Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:153-158.
18. Hoetjes NJ, van Velden FH, Hoekstra OS, et al. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1679-1687.
19. Salavati A, Borofsky S, Boon-Keng TK, et al. Application of partial volume effect correction and 4D PET in the quantification of FDG avid lung lesions. *Mol Imaging Biol* 2015;17:140-148.
20. Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 2008;49:1223-1231.
21. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:504-535.
22. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-2288.
23. Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015;29:409-419.
24. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
25. Zhao L, He ZY, Zhong XN, Cui ML. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2012;21:230-236.
26. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1203-1211.
27. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:177-181.
28. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-892.
29. Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1800-1806.
30. Li JK, Xu W, Kong FJ, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:151-155.
31. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al. 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;126:1943-1951.
32. Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2357-2362.
33. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *New Engl J Med* 2009;361:32-39.
34. Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB Jr. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1166-1170.
35. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012;19:349-357.
36. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:697-703.

37. Azad A, Chionh F, Scott AM, et al. High impact of 18F-FDG-PET on management and prognostic stratification of newly diagnosed small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2010;12:443-451.
38. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338-345.
39. Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol* 2016;26:3155-3161.
40. Lee YJ, Cho A, Cho BC, et al. High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2426-2432.
41. Oh JR, Seo JH, Chong A, et al. Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:925-935.
42. Davies A, Tan C, Paschalides C, et al. FDG-PET maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2007;55:75-78.
43. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Park B, Rusch V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1419-1427.
44. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
45. Kwon W, Howard BA, Herndon JE, Patz EF Jr. FDG Uptake on Positron Emission Tomography Correlates with Survival and Time to Recurrence in Patients with Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:897-902.
46. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CY. Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose (18)F-FDG positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:691-698.
47. Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1459-1464.
48. Wang D, Koh ES, Descallar J, Pramana A, Vinod SK, Ho Shon I. Application of novel quantitative techniques for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:349-358.
49. Hyun SH, Choi JY, Kim K, et al. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg* 2013;257:364-370.
50. Park SY, Cho A, Yu WS, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT in surgically resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2015;56:45-49.
51. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:241-251.
52. Yıldırım F, Yurdakul AS, Özkaya S, Akdemir ÜÖ, Öztürk C. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is independent prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Respir J* 2017;11:602-611.
53. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One* 2016;11.
54. Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:534-543.
55. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004;59:1061-1069.
56. Cook GJR, Yip C, Siddique M, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013;54:19-26.
57. Orhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med* 2014;55:414-422.
58. Soussan M, Orhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One* 2014;9.
59. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011;52:369-378.
60. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, Trigidou R, Syrigos K. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *Springerplus* 2014;3.
61. Furukawa T, Miyata Y, Kushitani K, et al. Association between [18F]-fluoro-2-deoxyglucose uptake and expressions of hypoxia-induced factor 1 α and glucose transporter 1 in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1154-1161.
62. Schaefferkoetter JD, Yan J, Sjöholm T, et al. Quantitative Accuracy and Lesion Detectability of Low-Dose 18F-FDG PET for Lung Cancer Screening. *J Nucl Med* 2017;58:399-405.
63. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Med* 2011;365:395-409.

64. Shang K, Cui BX, Ma J, et al. Clinical evaluation of whole-body oncologic PET with time-of-flight and point-spread function for the hybrid PET/MR system. *Eur J Radiol* 2017;93:70-75.
65. Stolzmann P, Veit-Haibach P, Chuck N, et al. Detection rate, location, and size of pulmonary nodules in trimodality PET/CT-MR: comparison of low-dose CT and Dixon-based MR imaging. *Invest Radiol* 2013;48:241-246.
66. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R, et al. Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. *Radiology* 2013;268:874-881.
67. Raad RA, Friedman KP, Heacock L, Ponzo F, Melsaether A, Chandarana H. Outcome of small lung nodules missed on hybrid PET/MRI in patients with primary malignancy. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:504-511.
68. Burris NS, Johnson KM, Larson PE, et al. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. *Radiology* 2016;278:239-246.
69. Spick C, Herrmann K, Czernin J. 18F-FDG PET/CT and PET/MRI Perform Equally Well in Cancer: Evidence from Studies on More Than 2,300 Patients. *J Nucl Med* 2016;57:420-430.
70. Baha A, Yildirim F, Kokturk N, Akdemir UO, Demircan S, Turktas H. 18 F-FDG uptake in focal organising pneumonia mimicking bronchial carcinoma. *Clin Respir J* 2016;10:740-745.
71. Szyzsko TA, Yip C, Szlosarek P, Goh V, Cook GJ. The role of new PET tracers for lung cancer. *Lung Cancer* 2016;94:7-14.
72. Buck AK, Hetzel M, Schirrmeister H, et al. Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:525-533.
73. Buck AK, Schirrmeister H, Hetzel M, et al. 3-deoxy-3-[(18)F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 2002;62:3331-3334.
74. Yang WF, Zhang YM, Fu Z, et al. Imaging of proliferation with 18F-FLT PET/CT versus 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1291-1299.
75. Tian JH, Yang XF, Yu LJ, et al. A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine and 18F-FDG. *J Nucl Med* 2008;49:186-194.
76. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008;14:7423-7429.
77. Trigonis I, Koh PK, Taylor B, et al. Early reduction in tumour [18F]fluorothymidine (FLT) uptake in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy alone. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:682-693.
78. Wiryasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, et al. Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET. *J Nucl Med* 2012;53:1253-1261.
79. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, Lee CY, Chang CP, Wang SJ. The feasibility of 11C-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008;22:533-538.
80. Koopmans KP, De Vries EGE, Kerna IP, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728-734.
81. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-1438.
82. Lococo F, Perotti G, Cardillo G, et al. Multicenter Comparison of F-18-FDG and Ga-68-DOTA-Peptide PET/CT for Pulmonary Carcinoid. *Clin Nucl Med* 2015;40:E183-E189.
83. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metast Rev* 2007;26:225-239.
84. Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007;37:451-461.
85. Yip C, Blower PJ, Goh V, Landau DB, Cook GJ. Molecular imaging of hypoxia in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:956-976.
86. Lohith TG, Kudo T, Demura Y, et al. Pathophysiologic correlation between 62Cu-ATSM and 18F-FDG in lung cancer. *J Nucl Med* 2009;50:1948-1953.
87. Morrison MS, Ricketts SA, Barnett J, Cuthbertson A, Tessier J, Wedge SR. Use of a novel Arg-Gly-Asp radioligand, 18F-AH111585, to determine changes in tumor vascularity after antitumor therapy. *J Nucl Med* 2009;50:116-122.
88. Kim JH, Lee JS, Kang KW, et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of (68)Ga-NOTA-RGD, a positron emission tomography agent for angiogenesis imaging. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:65-71.
89. Wan W, Guo N, Pan DH, et al. First experience of 18F-alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination. *J Nucl Med* 2013;54:691-698.
90. Vag T, Gerngross C, Herhaus P, et al. First Experience with Chemokine Receptor CXCR4-Targeted PET Imaging of Patients with Solid Cancers. *J Nucl Med* 2016;57:741-746.
91. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J Nucl Med* 2017;58:77s-82s.
92. Watts A, Singh B, Basher R, et al. 68Ga-Pentixafor PET/CT demonstrating higher CXCR4 density in small cell lung carcinoma than in non-small cell variant. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:909-910.



Akciğer Kanseri Tanısında Endoskopik Yöntemler

Endoscopic Modalities in Diagnosis of Lung Cancer

Onur Fevzi Erer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bronkoskopi Ünitesi, İzmir, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri yaygın ve ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Akciğer kanserinde tanı koymak ve evrelemek için endoskopik olarak birçok yöntem kullanılabilir. Bu derlemede, fiberoptik bronkoskopinin, konveks prob endobronşiyal ultrasonun, endoskopik (trans özefagiyal) ultrasonografinin tanı ve mediastinal evrelemedeki rolleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, bronkoskopi, endobronşiyal ultrason, endoskopik ultrason

Abstract

Lung cancer remains a common and deadly disease. Many modalities are available to the bronchoscopist to evaluate and stage lung cancer. We review the role of fiberoptic bronchoscopy, convex endobronchial ultrasound and endoscopic (trans esophageal) ultrasonography in the diagnostic accuracy of lung cancer and staging of the mediastinum.

Keywords: Lung cancer, bronchoscopy, endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasonography

Giriş

Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı verileri incelendiğinde; ülkemizde 2015 yılı verilerine göre akciğer kanseri görülme sıklığı, tüm kanserler arasında, erkeklerde 20 467 hasta sayısı ile birinci, kadınlarda 3368 hasta sayısı ile beşinci sıradadır. Kansere bağlı ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada olup, bu ölümlerin yaklaşık %20 civarını oluşturmaktadır (1). Kanser ölümlerinin de yaklaşık %40'ı akciğer kanserine bağlıdır. Ancak akciğer kanserinde hastaların yarısından fazlasının ileri evrede teşhis edildiği göz önüne alınırsa akciğer kanserinde tanı ve evrelemenin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkacaktır.

Bu derlemenin amacı, akciğer kanseri tanısında ve evrelemede fiberoptik bronkoskopinin (FOB), konveks prob endobronşiyal ultrasonun (cp-EBUS), endoskopik (trans özefagiyal) ultrasonografinin (EUS) tanı ve mediastinal evrelemedeki rollerini gözden geçirmektir.

Bronkoskopi

Bronkoskopi, trakeobronşiyal ağacın optik bir cihazla havayolu içerisinden görüntülenmesidir. Günümüzde klinisyenlerin ihtiyaçlarının artması ve teknolojik ilerlemeler bronkoskopideki tanıl ve tedavi amaçlı girişimlerde büyük gelişmelere neden olmuştur. Temel olarak iki tip bronkoskop ile bronkoskopi yapılmaktadır. Yapılan işlem de kullanılan cihaza göre adlandırılmaktadır.

1. Rijit bronkoskopi: Bir beyaz ışık kaynağı kullanılarak rijit bir optik ile yine rijit bir tüpün içerisinden solunum yollarının incelenmesi yöntemidir. Rijit tüpün içerisinden optiklerin yanı sıra biyopsi pensleri, aspirasyon kateterleri de gönderilerek tanıl ve terapötik pek çok işlem yapmak mümkündür. Ancak rijit ve geniş bir tüple işlem yapılabildiğinden genellikle genel anestezi eşliğinde yapılmaktadır. FOB'dan bir başka farklı yönü de sadece proksimal havayolları değerlendirilebilmesidir. Ancak solunum yolu kontrolünün daha iyi olması, günümüzde rijit bronkoskopi işlemini yabancı cisim

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Onur Erer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bronkoskopi Ünitesi, İzmir, Türkiye **E-posta:** onurerer@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0509-0722

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

çıkartılması, endobronşiyal tedavi modalitelerinin (tümör desobstrüksiyonları, stent takılması, hemoptizi kontrolü gibi) uygulanması konularında ön plana çıkarmaktadır.

2. Esnek (fleksibl) bronkoskop (FOB): Standart beyaz ışık fleksibl bronkoskopi en sık kullanılan bronkoskopi yöntemidir. Genellikle bilinçli sedasyon altında yapılmaktadır. Bronkoskopun ucunda kamera, optik fiberler, çalışma kanalı, ışık fiberleri bulunmaktadır (Şekil 1). Uç kısmı ekstansiyon ve fleksiyon özelliklerine sahip esnek yapıdadır. Bu sayede solunum yollarının üçüncü dördüncü dallanma seviyesine kadar (bronkoskopun dış çapına bağlı olarak) görüntülenmesi, görüntüleme sırasında da çalışma kanalından çeşitli biyopsi penslerinin kullanılabilmesi, aspirasyon yapılabilmesi mümkün olmaktadır. FOB'un tanısallık duyarlılığı havayolu obstrüksiyonu yapan santral lezyonlarda endobronşiyal veya transbronşiyal biyopsi ile %65-85'dir (2). Ancak FOB'un tanı koyma olasılığı küçük periferik lezyonlarda, havayolunun distalinde subsegment düzeyinde yerleşmiş lezyonlarda veya endoskopik olarak görülemeyen lezyonlarda belirgin şekilde azalmaktadır (3). FOB, senkron tümör varlığını değerlendirmek ve tümörün ana bronş uzanımını, karina tutulumunu belirlemek için de rutin olarak yapılmaktadır. Böylece akciğer tümörlerinde T faktörünün belirlenmesinde ve cerrahi operasyonun şekline karar vermekte önemli bir rol oynamaktadır (2).

FOB ile uygulanan bir diğer yöntem iğne aspirasyon biyopsisi (İAB) ise, büyük, santral mediastinal kitlelerde

uygun bir yöntem olmasına karşın, mediastinal evreleme konusunda ultrasonografik bir rehberlik olmadığı zaman sınırlı bir katkı sağlamaktadır. FOB-İAB ile sağ-sol alt paratrakeal (4R,4L), subkarinal (7) ve daha nadir olarak sağ-sol hiler (10R-10L) lenf bezlerine ulaşılabilir. Ancak meta analizler herhangi bir rehberlik eşliğinde yapılmayan FOB-İAB'nin opere akciğer tümörlerindeki duyarlılığının yaklaşık %39 civarında olduğunu göstermektedir (4). Daha sonraki bölümde de ayrıntılı olarak anlatılacağı gibi, FOB-İAB akciğer kanserlerinde tanı ve evrelemede EBUS-transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisinden (TbİAB) de daha düşük bir duyarlılığa sahiptir (%36 karşın %69) (5,6,7). Bu nedenle FOB-İAB, bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile genişlemiş ve/veya hipermetabolik olarak saptanan lenf bezlerinde eğer EBUS-TbİAB yoksa veya sadece tanısallık işlem için cerrahi uygulamak riskli ise uygulanabilir (7).

Mediastinal Endosonografi (Endobronşiyal ve Transözefagiyal)

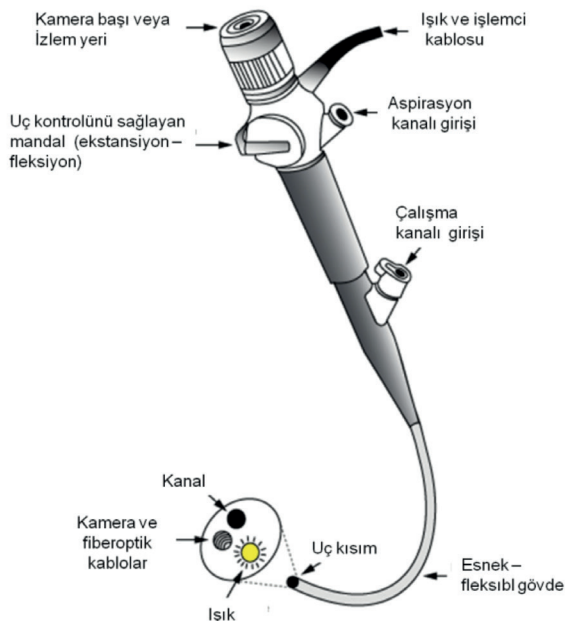
EBUS, havayolu çevresindeki dokuları ultrason yardımıyla görüntüleyen, solunum yolundan uygulanan bir bronkoskopik tekniktir. Endoskopik ultrason (EUS) ise genellikle gastrointestinal sistem yoluyla (transözefagiyal yol ile) uygulanan bir endoskopik tekniktir. Her iki yöntemle de mediastinal lenf bezleri ve mediastinal kitleler anatomik yerleşimine göre görüntülenebilir ve uygun olanlardan biyopsi yapılabilir.

Endobronşiyal Ultrason

Günümüzde kullanımda radyal prob EBUS ve konveks prop EBUS olmak üzere iki tip EBUS vardır;

1. Radyal prob EBUS (rp-EBUS) (mini prob EBUS):

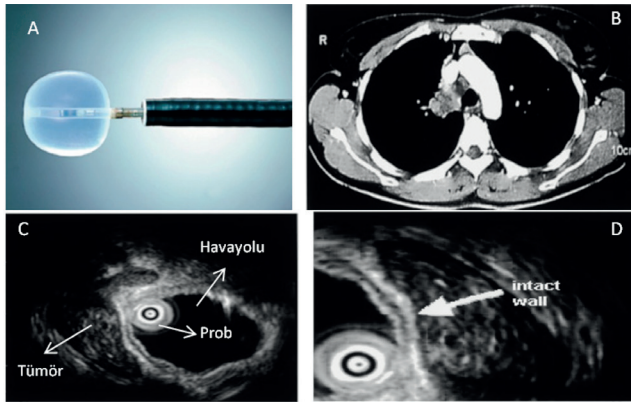
rp-EBUS, ucunda ultrason transdüseri olan bir probun, fiberoptik bronkoskobun 2.8 mm'lik çalışma kanalından havayoluna gönderilerek, etrafındaki balonun serum fizyolojik ile şişirilmesi sonucu havayoluna temas etmesi sağlanarak ultrasonik görüntü elde edilmesine dayanır (Şekil 2). rp-EBUS, genellikle 20 mHz (12-30 mHz) frekansında 360 derecelik bir açıyla yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayarak havayolu duvarı ve çevresindeki yapıların değerlendirilmesini sağlar (Şekil 2). rp-EBUS'nin en önemli avantajı havayolu duvarını çok ayrıntılı bir şekilde gösterebilmesidir. Bu nedenle rp-EBUS bronş karsinomunun erken tanısında, havayolunun tümör ile invazyonunu göstermede ve erken akciğer kanseri tedavisinde kullanılan fotodinamik tedaviye rehberlik etme konusunda kullanılmaktadır (8,9,10).



Şekil 1. Fiberoptik bronkoskopi cihazının bölümleri

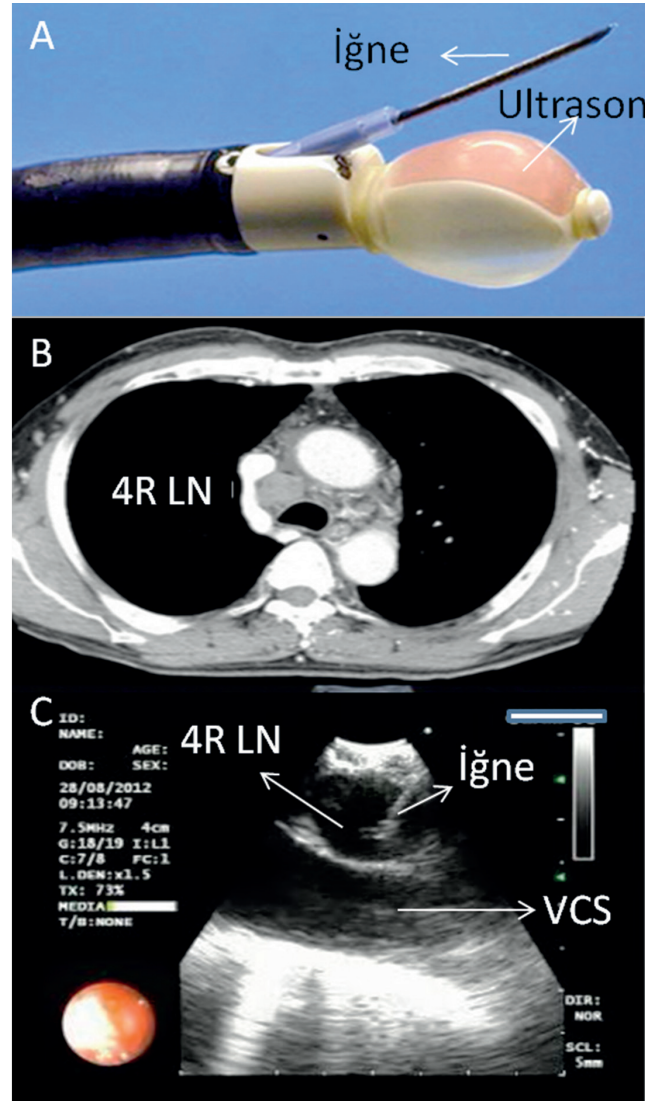
Ancak rp-EBUS ile gerçek zamanlı olarak yani görüntü eşliğinde biyopsi yapılması mümkün değildir. Biyopsi yapmak için rp-EBUS probu, FOB'un çalışma kanalından geri çıkartılmalı ve çalışma kanalından biyopsi pensi gönderilmelidir. rp-EBUS probunun ultrasonu (ultra-miniature) olan bir başka tipi ise 2 mm'lik çalışma kanalı olan daha ince FOB kullanılarak, periferik akciğer nodüllerinin bulunmasında ve transbronşiyal biyopsi yerinin tespitinde bronkoscopiste yardımcı olur. Ancak biyopsi yerinin daha kolay bulunabilmesi ve ardışık olarak biyopsi penslerinin lezyon yerine gönderilebilmesi için yönlendirici kılıf (guide sheath) kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemde mini prob yönlendirici kılıf içerisinde çıkarılırken lezyonun olduğu yerde kalan kılıfın içerisinde biyopsi pensleri (forseps, fırça, iğne biyopsi) gönderilerek örnek alınması mümkün olmaktadır (11). Bir meta analiz sonucuna göre rp-EBUS'un periferik akciğer kanserlerinde tanılabilirliği %73, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (12). Periferik akciğer nodüllerinde tanılabilirliği, BT eşliğinde iğne biyopsisinden üstün olmasa da özellikle daha düşük pnömotoraks oranları nedeniyle güvenlik açısından olgu bazlı değerlendirildiğinde avantajlı olduğu görülmektedir (13). rp-EBUS ve ardından TBİA yöntemi mediastinal lenf bezi örneklenmesi için de kullanılmıştır (14,15). Ancak cp-EBUS cihazının gerçek zamanlı olarak TBİA'ya (EBUS-TBİA) olanak sağlamasından dolayı rp-EBUS günümüzde bu endikasyonla çok fazla kullanılmamaktadır.

2. Konveks prob EBUS (cp-EBUS): cp-EBUS, video bronkoscopun ucuna eklenmiş bir ultrason probundan oluşmuş hibrit bir cihazdır (Şekil 3). Bronkoscop 2,0



Şekil 2. A) Fiber optik bronkoscopi cihazının çalışma kanalından gönderilmiş ve etrafındaki balon şişirilmiş rp-EBUS probu. B) Lezyonun bilgisayarlı tomografi görüntüsü. C) rp-EBUS'un sağladığı ultrasonografik görüntü. D) rp-EBUS ile havayolu duvarının tümör ile infiltre olmadığı görülmektedir. (Kaynak 9'dan değiştirilerek alınmıştır)

veya 2.2 mm bir çalışma kanalına sahiptir. Distal ucunda 1 cm uzunluğunda konveks olarak yerleştirilmiş çeşitli frekanslara ayarlanabilen (EBUS için en sık 7.5 MHz kullanılmaktadır) ultrason probu bulunmaktadır. Prob bronş uzun aksına paralel yönde ve 60-65 derecelik açı (modele göre değişmektedir) ile tarama yapmaktadır. Bronş duvarı ile probun temasını sağlamak için özel üretilmiş bir balon probun ucuna takılır ve gereğinde işlem sırasında serum fizyolojik ile şişirilir. Bronkoscopun optiği ise probun proksimalinde kalmaktadır ve 10-35



Şekil 3. A) cp-EBUS cihazının uç kısmının ve çalışma kanalından çıkarılmış iğnenin görünümü. B) Sağ alt paratrakeal lenf bezinin bilgisayarlı tomografi görüntüsü. C) cp-EBUS ile lenf bezinden iğne biyopsisi yapıldığı sıradaki ultrasonografik görüntü
LN: Lenf nodu, VCS: Vena cava superior

derecelik ön oblik görüş (modele göre değişmektedir) sağlamaktadır. Ultrasonografik görüntü ve bronkoskobik görüntü, aynı ekrandan izlenebilmektedir. Ultrasonografik görüntü içerisinde ayrıca Doppler modu kullanılarak, kan damarları, diğer dokulardan farklı olarak kolaylıkla tanınabilmektedir

cp-EBUS'un en önemli avantajı mediastinal ve hiler lenf bezlerinden veya havayoluna komşu mediastinal kitlelerden gerçek zamanlı olarak TBİAB (EBUS-TBİAB) yapılabilmesidir (Şekil 3). Ancak bronkoskobun çapının (6.7-6.9 mm) fazla olması nedeniyle segment bronş dallanmalarından daha uzağa gitmesi mümkün değildir. Bu nedenle periferik akciğer nodüllerinin örnekleme cp-EBUS ile yapılamamaktadır.

Günlük pratikte cp-EBUS'un temel kullanım alanı akciğer kanser tanı ve evrelemesidir. Cerrahi olarak mediasten değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edilse de, maliyetli ve invaziv bir yöntem olması en önemli dezavantajlarıdır. 2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği tarafından önerilen yeni mediastinal lenf bezi haritası kullanılmaya başladıktan sonra EBUS ile sağ-sol üst paratrakeal (2R-2L istasyonları), retrotrakeal (3p istasyonu), sağ-sol alt paratrakeal (4R-4L istasyonları), sağ-sol hiler (10R-10L istasyonları), sağ-sol interlober (11R-11L istasyonları) ve subkarinal (7. istasyon) kolaylıkla ulaşılabileceği daha net bir şekilde anlaşılmıştır. Ancak cp-EBUS ile periferik zon, prevasküler, paraaortik, paraözefagiyal, pulmoner ligament lenf bezlerine ulaşım mümkün değildir (Şekil 4) (Tablo 1) (16).

Mediasten lenf bezlerinin malign tutulumunu saptamada ilk EBUS-TBİAB çalışmalarında duyarlılık %95 ve negatif kestirim değerleri %90 seviyelerindeyken 2013 yılında yayınlanan bir meta analizde içerdiği çalışmalarda çok büyük farklılıklar göstermekle beraber duyarlılığın %89 (%46-%97 arasında) negatif kestirim değerinin %91 (%60-%97 arasında) olduğu bildirilmektedir (2,17,18,19,20,21,22). Çalışmalar arasındaki farklılıklar ilgili merkezin ve bronkoskopistin deneyimine, heterojen hasta gruplarının olmasına bağlanmaktadır.

EBUS-TBİAB ile mediastinoskopiye karşılaştıran bir çalışmada ise patolojik N saptanması açısından iki yöntem arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Duyarlılık, negatif kestirim değeri ve tanısal doğruluk sırasıyla %81, %91, %93 ve %79, %90, %93 olarak saptanmıştır (23).

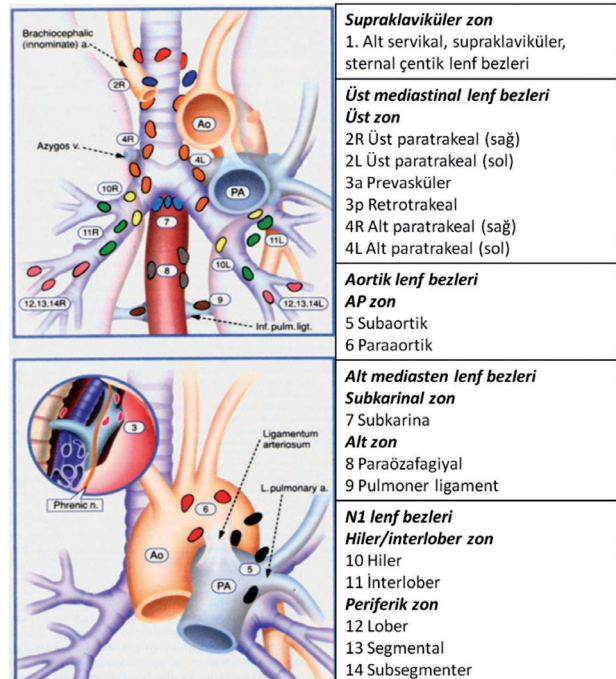
Akciğer kanseri olgularında EBUS-TBİAB ile yeniden evreleme konusunda ise veri oldukça azdır. Herth ve ark. yaptıkları bir çalışmada 124 N2 hastalığı olan hastada yeniden evreleme amacıyla EBUS-TBİAB yapmışlar ve işlemin duyarlılığını %76, özgüllük ve pozitif kestirim

değerlerini %100, negatif kestirim değerini %20, tanısal doğruluğunu da %77 olarak bulmuşlardır (24).

EBUS-TBİAB'nin, günlük pratikte akciğer kanserlerinde ve mediastinal lenfadenopatilerin tanısında ilk tanısal yöntem olarak uygulanması giderek artmaktadır. EBUS-TBİAB'nin en önemli kısıtlılıkları, iğne biyopsisi olması nedeniyle küçük miktarda biyopsi materyali sağlaması, bronkoskopistin deneyimine oldukça bağımlı olması sayılabilir. Küçük miktarda biyopsi materyali sağlaması sorununun her bir istasyonun en az üç kez örneklenmesi ile aşılabileceği belirtilmektedir (25). Eğer moleküler ve genetik araştırmalar yapılacaksa bir fazla örnek alınması da önerilmektedir. Ayrıca işlem sırasında patolojik incelemenin yapılabilmesi [rapid on-site cytopathological evaluation (ROSE)] yeterli doku alınıp alınmadığını belirlemek için faydalı olabilmektedir (26).

Endoskopik Ultrason (Transözefagiyal Ultrason) (EUS)

EUS, gastrointestinal sistemi hastalıkları için kullanılan ve EBUS'ye benzeyen ancak ondan çap ve boy olarak daha büyük olan bir cihazla, transözefagiyal yolla yapılan bir incelemedir. EUS ile de iğne biyopsisi (EUS-İAB) yapılabilmektedir. Temel olarak gastrik ve özefagus tümörlerinin tanısı için geliştirilmiştir. Ancak özefagus



Şekil 4. Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği tarafından önerilen mediastinal lenf bezi haritası (kaynak 16'dan değiştirilerek alınmıştır)

Tablo 1. Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği tarafından önerilen mediastinal lenf bezi haritasına göre nodal istasyonların sınırları

Nodal istasyon	İsmlendirme	Anatomik lokalizasyon
1 (sol/sağ)	Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları	Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırını bilateral klavikular ve orta hatta manubrium üst sınırı oluşturur
2 (sol/sağ)	Üst paratrakeal nodlar	2R: Üst sınır; akciğer ve pleval boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır: Trekea ile innominate venin kesişimi 2L: Üst sınır akciğer ve pleval boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır arkus aortanın üst sınırı
3	Prevasküler ve retrotrakeal nodlar	3a: (Prevasküler) sağda; üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava süperiorun önü sınırları oluşturur Solda: Üstte toraksın üst kısmı altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur 3p: (Retrotrakeal) üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur
4 (sağ R/sol L)	Alt paratrakeal nodlar	4R trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan paratrakeal nodları içerir Üst sınır: trakea ile innominate venin kesişimi Alt sınır: Azigos venin alt sınırı 4L trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir Üst sınır: Arkus aortanın üst sınırı Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5	Subaortik (aortikopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları Üst sınır: Arkus aortanın alt sınırı Alt sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
6	Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları Üst sınır: Arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt sınır: Arkus aortanın alt sınırı
7	Subkarinal nodlar	Üst sınır: Karina Alt sınır: Sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermediler bronşun alt sınırı
8 (sol/sağ)	Paraözefageal nodlar (karinanın altında)	Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nodlarını içermez Üst sınır: Sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermediler bronşun alt sınırı Alt sınır: Diyafragma
9 (sol/sağ)	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır Üst sınır: İnfirior pulmoner ven Alt sınır: Diyafragma
10 (sol/sağ)	Hiler nodlar	Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları Üst sınır: Sağda azigos venin üst kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı Alt sınır: Her iki tarafta interlober bölge
11	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları 11s (süperior): Sağda üst lob bronşu ile intermediler bronş arasında 11i (inferior): Sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında
12	Lober nodlar	Lober bronşa bitişik lenf nodları
13	Segmental nodlar	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14	Subsegmental nodlar	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları

yoluyla subkarinal (7), paratrakeal (2R,2L,4R,4L), retrotrakeal (3p), paraözefagiyal (8) ve pulmoner ligaman (9) lenf bezleri görüntülenebilmektedir. Ayrıca karaciğer sol lobu, sol adrenal bez ve çölyak lenf bezleride EUS ile değerlendirilebilir ve metastaz düşünülen lezyonlardan biyopsi yapılabilir. EUS ile mediasten, büyük damar ve özefagus invazyonları saptanabilir. Akciğer kanseri tanı ve evrelemede tek başına kullanıldığında havayolu değerlendirmesi ve primer tümör değerlendirmesi yapamaması, hiler, interlober bezleri görüntüleyememesi ise en önemli dezavantajlarıdır.

Mediastende posterior, inferiorda veya superiorda özefagusa komşu tümörler EUS-TBİA ile örneklenebilir. Akciğer tümör tanısı ile ilgili EUS-İAB'nin diğer modalitelerle karşılaştırmalı çalışması çok fazla yoktur. FOB ile tanı konamamış 35 hastanın olduğu bir seride EUS-İAB ile akciğer kanserli 26 hastanın 25'ine tanı konabilmiştir. Duyarlılık %96 negatif kestirim değeri %90 bulunmuştur (27).

Evreleme konusunda EUS-İAB ile EBUS-TBİAB'yi karşılaştıran bir çalışmada EUS-İAB duyarlılığı %87 EBUS-TBİAB'nin duyarlılığı ise %91 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). 2013 yılında yayınlanan bir meta analizde EUS-İAB duyarlılığı %89 (%45-100 arasında), negatif kestirim değeri %86 (%68-100 arasında) olarak bildirilmiştir. Meta analize alınan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılık merkezlerin deneyim farklılıkları ve heterojen hasta grupları olması ile açıklanmaktadır (28).

EUS ile metastaz saptanması konusunu (çölyak lenf bezleri, karaciğerin sol lobunda ve sol sürrenal bezde) olgu serileri ve gözlemsel çalışmalar dışında sistematik olarak değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır (29,30,31).

EBUS ve EUS'un Birlikte Kullanımı

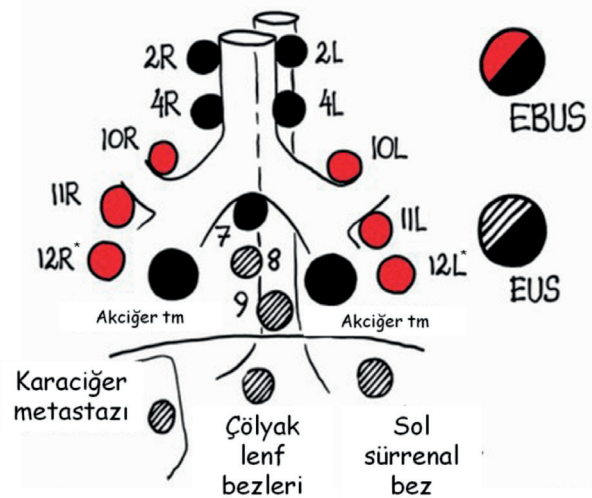
EBUS-TBİAB ile EUS-İAB birlikte kullanılırsa özellikle akciğer kanserlerinde mediastinal evrelemede sensitivite oldukça artacaktır. Çünkü EBUS, EUS ile kombine edildiğinde alt zondaki paraözefagiyal (8. istasyon), pulmoner ligaman (9. istasyon) lenf bezleri, sol surrenaldeki lezyonlar, karaciğer sol lobundaki lezyonlar da değerlendirilebilir. İki sistemin birlikte kullanılmasına "medikal mediastinoskopi" veya kombine ultrason (combined ultrasound, CUS) da denmektedir (Şekil 5).

Wallace ve ark. yaptıkları bir çalışma da sadece EBUS ile EBUS-TBİAB+EUS-İAB birlikte yapıldığında malign mediastinal lenf bezlerinde duyarlılık %69-93 ve negatif kestirim değeri %88-%97 olarak saptanmıştır (32).

Günümüzde EBUS cihazı ile, EBUS-TBİAB yapıldıktan sonra aynı seansta transözefagiyal yol ile de kullanarak iğne biyopsisi (EUS-B-İAB) yapılmaktadır. Böylece tek bir cihazla aynı seansta komple mediastinal endosonografik (EBUS-TBİAB+EUS-B-İAB) evreleme yapılmış olmaktadır. 2014 yılında yapılan bir çalışmada tek cihazla yapılan komple mediastinal endosonografik işleminin tek başına EBUS-TSİAB'ye göre daha duyarlı (sırasıyla %100-%79) ve tanısal doğruluğun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %100-%84) (33).

ASTER çalışmasında, 241 hasta randomize edilerek cerrahi evreleme (116 servikal mediastinoskopi, 3 hasta parasternal mediastinotomi, 2 hasta torakoskopi ile kombine edilmiştir) veya komple endoskopik (EBUS/EUS-B-TBİAB) evrelemeye alınmışlardır. Endoskopik evreleme negatif ise hastalara cerrahi evreleme yapılmıştır. Sonuç olarak, sadece cerrahi evrelemeye göre, endoskopik ve cerrahinin kombine kullanıldığı grupta duyarlılık daha yüksek bulunmuştur (%94-%79) (34).

Mevcut çalışmalar ışığında Avrupa Göğüs Cerrahi Derneği'nin [European Society of Thoracic Surgeons, (ESTS)] 2014 yılında revize edilmiş olan mediasten lenf nodu evrelemesine ilişkin rehberinde, eğer PET/BT'de patolojik mediastinal lenf bezi izlenmiyorsa, tümör periferik yerleşmişse, tümör çapı 3 cm'den küçükse, adenokarsinom dışında bir histolojiye sahip ise mediasten evrelemesi için EBUS-TBİAB veya mediastinoskopiye



Şekil 5. EBUS ve EUS ile ulaşılabilecek lenf bezleri ve organlar gösterilmektedir. Kırmızı daireler: Sadece EBUS ile örneklenebilen istasyonlar. Çizgili daireler: Sadece EUS ile örneklenebilen istasyonlar. Siyah daireler: Hem EBUS hem de EUS ile örneklenebilen istasyonlar

*rp-EBUS ile örneklenebilir (kaynak 11'den değiştirilerek alınmıştır)

gerek olmadığı ifade edilmektedir. Bu durumların dışındaki tüm durumlarda mediasten evrelemesi için ileri incelemeye gerek olduğu ve ilk tercihin mediastinal endosonografi olması gerektiği söylenmektedir. Ancak mediastinal endosonografi ile yapılacak biyopsiden negatif sonuç geldiğinde bu durumun video yardımlı mediastinoskopi ile konfirme edilmesi gerektiği de belirtilmektedir (35).

Mediastinal Endosonografinin Komplikasyonları

EUS ve EBUS işlemleri oldukça güvenli işlemler olarak kabul edilmektedir. Yüz doksan çalışmayı (hasta sayısı 16 181) içeren bir sistematik derlemede EUS-İAB veya EBUS-TBİAB yapılan hastalarda ciddi komplikasyon (pnömotoraks, pnömomediastinim, özefagus perforasyonu, kanama, enfeksiyon, özefagus fistül gelişimi) oranı %0.14, basit komplikasyon oranı %0.22 olarak bulunmuştur. Ciddi komplikasyon oranı EUS-İAB'de %0.3, EBUS-TBİAB de %0.05'tir. En fazla görülen ciddi komplikasyon %0.07 oranıyla enfeksiyon olarak saptanmıştır. Enfeksiyon daha çok kistik mediastinal lezyonlarda ve sarkoidoz olgularında görülmüştür (36).

Hollanda'da 89 hastaneyi kapsayan bir başka çalışmada da 25 ciddi advers olay (%0.15) ve 7 prosedürle ilişkili ölüm olayı bildirilmiştir (%0.04). Ölüm olaylarının hepsi kötü performans durumuyla ilişkilendirilmiştir. Ciddi advers olayların çoğunluğu da enfeksiyon olarak bulunmuştur (37).

Sonuç olarak, mediastinal endosonografik değerlendirme ve biyopsi yöntemleri akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde güvenle kullanılabilir tanısall verimlilikleri yüksek cerrahi kadar invaziv olmayan işlemlerdir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2017.
2. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:(5 Suppl):142.
3. Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQuIRE Registry. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:68-77.
4. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax 2005;60:949.
5. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. Chest 2004;125:322.
6. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest 2005;128:3551.
7. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest 2003;123:1693.
8. Herth FJ. Playing with the wavelengths: endoscopic early lung cancer detection. Lung Cancer 2010;69:131-132.
9. Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. Chest 2003;123:458-462.
10. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. Chest 1999;115:1500-1506.
11. Dietrich CF, Annema JT, Clementsen P, Cui XW, Borst MM, Jenssen C. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. J Thorac Dis 2015;7:E311-E325.
12. Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:902-910.
13. Steinfurt DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial. Respir Med 2011;105:1704-1711.
14. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. Chest 2002;121:1498-1506.
15. Plat G, Pierard P, Haller A. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. Eur Respir J 2006;27:276-281.
16. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:568-567.
17. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer 2005;50:347-354.
18. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. Thorax 2006;61:795-798.

19. Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg* 2008;85:224-230.
20. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:180-186.
21. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1753-1757.
22. Alsharif M, Andrade RS, Groth SS, Stelow EB, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration: the University of Minnesota experience, with emphasis on usefulness, adequacy assessment, and diagnostic difficulties. *Am J Clin Pathol* 2008;130:434-443.
23. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393-1400.
24. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346-3350.
25. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 2014;88:500-517.
26. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* 2013;85:486-492.
27. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-345.
28. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):211-250.
29. Uemura S, Yasuda I, Kato T, et al. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy* 2013;45:195-201.
30. Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999;50:357-361.
31. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, et al. Endoscopic ultrasound: it's accuracy in evaluating mediastinal lymphadenopathy? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:3028-3037.
32. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-546.
33. Lee KJ, Suh GY, Chung MP, et al: Combined endobronchial and transesophageal approach of an ultrasound bronchoscope for mediastinal staging of lung cancer. *PLoS One* 2014;9:e91893.
34. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-2252.
35. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:787-798.
36. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014;87:343-351.
37. von Bartheld MB, Annema JT. Endosonography-related mortality and morbidity for pulmonary indications: a nationwide survey in the Netherlands. *Gastrointest Endosc* 2015;82:1009-1015.



Akciğer Kanserinde Moleküler Patoloji

Molecular Pathology of Lung Cancer

Emine Bozkurtlar, Handan Kaya

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir. Adenokarsinomlar en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Adenokanserlerde mutasyon, gen değişiklikleri, amplifikasyonlar gibi somatik gen değişiklikleri gösterilmiştir. Günümüzde kabul gören kılavuzlarda ileri evre akciğerin küçük hücreli dışı karsinomalarında moleküler testlerin yapılması önerilmektedir. İleri evre akciğer adenokarsinomu hastalarının hepsinde EGFR mutasyonu, ALK ve ROS1 rearranmanlarının test edilmesi önerilmektedir. Zira, EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonu ve rearranmanları hedefe yönelik tedavilere yanıtı belirlemektir. Tüm bu moleküler belirteçlere ek olarak, BRAF, ERBB2 mutasyonu ve amplifikasyonu, MET mutasyonu ve amplifikasyonu ve RET rearranmanı gibi hali hazırda hedefe yönelik tedavi uygulamaları ve kazanılmış ilaç direnci konusunda klinik araştırma aşamasında olan moleküler değişiklikler de vardır. PD-1/PD-L1 yolunu hedef alan immünoterapötiklerin akciğerin küçük hücreli dışı kanserinin tedavisinde yer bulması son birkaç yılın en popüler onkolojik gelişmelerindedir. Tümör hücreleri yanı sıra tümörü infiltrate eden immün hücrelerde PD-L1 immünespresyonunun saptanması ile immünoterapi için en uygun hastalar belirlenebilmektedir. Sıvı biyopsi akciğer kanseri hastalarında çoğunlukla periferik kandan alınan örnek olup dolaşan tümör hücreleri ve dolaşan tümör DNA'sı hastalarda tanısal süreçlerde veya moleküler testlerde kullanılabilir. **Anahtar Kelimeler:** Akciğer, kanser, moleküler patoloji

Abstract

Lung cancer is the most common reason of cancer deaths. Many of lung cancer cases are diagnosed at advanced stage. Lung adenocarcinomas are the most frequent type of lung cancer. Somatic genetic alterations, including mutations, rearrangements, amplifications, which are necessary for oncogenesis, are especially frequent in lung adenocarcinoma. According to current practice guidelines, all patients with advanced non-small cell lung cancer should undergo molecular testing. For lung adenocarcinoma, all patients with advanced disease should undergo testing for EGFR mutations, ALK and ROS1 rearrangements, to predict response to EGFR, ALK, or ROS1 targeted inhibitors. In addition to these, some other molecular alterations are under investigation as predictors of response to targeted therapies or predictors of acquired drug resistance including BRAF, ERBB2 mutations or amplification, MET mutations and amplification, and RET gene rearrangements. Immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 pathway having a role in the therapy of pulmonary non-small cell carcinoma are one of the most popular oncological developments in last years. By detecting PD-L1 expression of tumor cells/tumor infiltrating immune cells, the most suitable patients for immunotherapy can be defined. Liquid biopsy is a sample usually taken from peripheral blood of patients with lung cancer. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA obtained from liquid biopsy can be used for patients in diagnostic procedures and molecular tests. **Keywords:** Lung, cancer, molecular pathology

Giriş

Dünya genelinde akciğer kanseri kanser nedenli ölümlerin en sık sebebidir (1). Bu nedenle üzerinde en çok çalışılan kanser tiplerinden biri olan akciğer kanserinde son yıllarda hem patogenezini anlama hem

de tedavi yaklaşımlarını belirlemede büyük gelişmeler yaşanmıştır. Pek çok moleküler değişiklik "driver" mutasyonlar/moleküler değişiklik olarak tanımlanmıştır. "Driver" mutasyonlar/moleküler değişiklikler kanserin başlangıcından ve gelişiminden sorumludur. Özellikle hedefe yönelik tedavi sürecinde son derece etkili

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Emine Bozkurtlar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: eminebash@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1034-9236

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

farmakolojik formları da bulunan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), “anaplastik lenfoma kinaz” (ALK) ve “proto-onkojen tirozin-protein kinaz 1 ROS” (ROS1) gibi moleküler değişiklikler, akciğer kanseri tedavisinde yeni bir devir açmıştır.

Akciğer kanserinde immünoterapi çoğunlukla PD-1/PD-L1 yolağının blokajıyla küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun tedavisini hedeflemektedir. Tümör hücrelerinde/tümörü infiltre eden immün hücrelerde PD-L1 immünespresyonunun saptanması ile immünoterapi için en uygun hastalar belirlenebilmektedir.

Sıvı biyopsi tüm vücut sıvılarından alınan örnekleri kapsamakla birlikte, günümüzde akciğer kanseri hastalarında çoğunlukla periferal kandan alınmaktadır. Sıvı biyopsiden elde edilen dolaşan tümör hücreleri ve dolaşan tümör DNA’sı hastalarda tanısal süreçlerde veya moleküler incelemelerde kullanılabilir.

EGFR Mutasyonu

EGFR geni kromozom 7p12-13’e lokalize ve hücre membran reseptörleri tirozin kinaz ailesindedir. *EGFR* mutasyonu; bu gen üzerinde aktive edici bir mutasyon olup, gefitinib-erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin hedef alanıdır (2,3,4). *EGFR* mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %20’sinde tespit edilir (3). Sekanslama veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle tespit edilir. Mutasyonlar genellikle *EGFR* geni üzerinde 18-21. ekzonları arasında saptanmaktadır. En sık izlenen mutasyonlar ekzon 19 ve ekzon 21 üzerinde yer almaktadır (2,4). Ekzon 20 üzerinde saptanan mutasyonlar genellikle tedaviye dirençli değişikliklerdir (5). Bu durumun istisnası ekzon 20 üzerinde pozisyon 768 ve öncesindeki insersiyonlardır (6,7). *EGFR* tirozin kinaz inhibitörleriyle tedavi olan hastaların çok büyük bir kısmında tedavinin bir noktasında ilaca karşı gelişen direnç nedeniyle relaps görülür. Bu direncin büyük kısmı diğer *EGFR* mutasyonlarına ikincil olarak tedavi sürecinde gelişen bir mutasyon olan T790M’den kaynaklanır ve geliştiği noktadan itibaren tedaviye dirençten sorumludur (8). Relaps anında alınan yeni biyopsilerle T790M mutasyonu saptanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu mutasyon sebebiyle nüks eden hastalarda yeni geliştirilen ilaç formlarıyla yüz güldürücü sonuçlar alındığı ortaya konmuştur (9,10). T790M mutasyonu daha önce tedavi almamış hastalarda tespit edildiği takdirde “germline” mutasyon olarak bulunuyor olabilir, bu durumda herediter kanser sendromuna işaret edebilir, bu hastalarda genetik danışmalık önerilmelidir (11).

ALK Rearranjmanı

ALK genini içeren bir dizi kromozomal değişikliklerdir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %5’inde görülür ve en sık kromozomal bir insersiyon olan EML4-*ALK* füzyon rearranjmanı şeklinde saptanır (12). *ALK* rearranjmanı saptanan hastalar krizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt verirler (13). *ALK* rearranjmanı saptanan hastaların çoğu genç ve sigara kullanmayan ya da hafif sigara içicileridir. Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) yöntemiyle break-apart probolar kullanılarak *ALK* rearranjmanının saptanması günümüzde “altın standart” yöntem olarak gösterilmektedir. *ALK* rearranjmanı FISH yöntemi 5’ ve 3’ uçlarının ilgili gen bölgelerinin floresan işaretleyicilerle işaretlenmesi ve ardından karanlık ortamda immünfloresan mikroskop altında 5’ ve 3’ uçlarının ayrılması veya 5’ ucunun kaybı şeklinde değişikliğin saptanması esasına dayanır. *ALK* rearranjmanının %15 ve üstünde izlenmesi değerlendirmenin pozitif olduğu yani *ALK* rearranjmanının saptandığı anlamına gelir. *ALK* rearranjmanını saptamanın bir diğer yöntemi immünhistokimya’dır. İmmünhistokimyasal olarak *ALK* protein ekspresyonunun artışı gösteren 5A4 veya D5F3 gibi klonlarla oldukça sensitif ve spesifik olarak *ALK* rearranjmanının tespit edilebildiği ortaya konmuştur (14). *ALK* rearranjmanı saptanan hastalarda uygulanan krizotinibe ilk bir yıl içinde çoğunlukla direnç gelişir (15,16). Krizotinibe direnç durumunda ya da krizotinibi tolere edemeyen hastalarda “ceritinib”, “alectinib” veya “brigatinib” gibi daha etkili tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (17,18).

ROS1 Rearranjmanı

Aynı *ALK* gibi *ROS1* genini içeren bir dizi kromozomal değişikliklerdir. *ROS1* insülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2’sinde görülür ve yine aynı *ALK* gibi *ROS1* rearranjmanı saptanan hastalar bir tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinibe yanıt verir (12,19). *ROS1* rearranjmanı gösterebilmek için FISH, PCR, yeni nesil sekanslama gibi pek çok yöntem kullanılabilir (20,21). *ROS1*’de uygulanan FISH yöntemi *ALK* rearranjmanı için uygulanan yöntemle aynı olup, pozitiflik sınır değeri de %15 ve üstü olarak belirlenmiştir. Günümüzde *ROS1* rearranjmanını ortaya koyabilmek için henüz “altın standart” bir yöntem kılavuzlarda yer almamaktadır. İmmünhistokimyasal olarak D4D6 klonuyla yapılan çalışmalarda spesifitenin düşük olması nedeniyle, immünhistokimya yöntemiyle saptanan *ROS1* protein ekspresyonu artışının başka bir yöntemle doğrulanması gerekliliği ortaya konmuştur

(22,23). ROS1 rearranjmanı *EGFR*, *KRAS* ve *BRAF* diğer onkojenik değişikliklerle bir arada görülebilir (24). ROS1 rearranjmanı gösteren hasta grubunda da krizotinib direnç gelişebilir (25,26). Gelişen direncin altında yatan tüm mekanizmalar henüz ortaya konamamış olsa da, kazanılmış ikincil ROS1 mutasyonlarının bir kısım krizotinib direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (26). Bu hastaların “cabozantinib” gibi birden çok hedefi bulunan tirozin kinaz inhibitörlerine cevap verebildiği saptanmıştır (27).

RET Rearranjmanı

ALK ve *ROS1* gibi *RET* genini içeren bir dizi kromozomal değişikliklerdir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2'sinde görülür ve yine sıklıkla sigara kullanmamış hastalarda saptanır (28,29,30). *RET* gen değişiklikleri FISH yöntemiyle saptanabilir, ayrıca sekanslama veya PCR yöntemlerinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir (31). İmmünohistokimyasal yöntemlerin henüz *RET* rearranjmanı tespitinde net bir yeri yoktur. *RET* gen değişikliklerinin en sık rastlanan formunun KIF5B-*RET* füzyonu olduğu gösterilmiştir (30,32). Günümüze kadar yapılmış klinik çalışmalar, birden çok hedefli kinaz inhibitörlerine *RET* rearranjmanı izlenen hastalarda sınırlı yanıt alındığı ve bu konuda yeni hedefe yönelik etki gösteren ilaçların geliştirilmesi gerekliliğini göstermiştir (30).

KRAS Mutasyonu

Kirsten sıçan sarkomaviral onkogen (*KRAS*) mutasyonu akciğer adenokarsinomlarında izlenen en sık (%20-30) onkojenik değişikliklerden biridir (33). *KRAS* mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. *KRAS* mutasyonu genellikle sigara kullananlarda saptanır ve *KRAS* mutasyonuna sahip tümörler çoğu zaman *EGFR* ve *ALK* gibi diğer onkojenik değişiklikleri içermezler (34,35,36). Ancak son yıllarda tüm bu onkojenik değişiklikleri bir arada gösteren hastaların varlığı ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu tür hastalarda hangi onkojenik değişikliğin “driver” onkojenik değişiklik olduğunu ortaya koymak çoğunlukla hastanın hedefe yönelik tedaviye yanıtı ile gösterilebilmektedir (37). *KRAS* mutasyonu için henüz geliştirilmiş bir hedefe yönelik tedavi ajanı bulunmamaktadır.

BRAF Mutasyonu

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %5'inde saptanır, bu mutasyon grubunun yaklaşık %50'sini V600E mutasyonu oluşturur (38). v-Raf murin sarkomu

viral onkogen homologu B (*BRAF*) mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. Akciğer tümörlerinde immünohistokimyasal yöntemle *BRAF* mutasyonunu göstermek henüz yeterli sensitiviteye ve spesifiteye sahip olmadığı için önerilmemektedir. *BRAF* mutasyonu saptanan hastalarda hedefe yönelik bir ajan olan “dabrafenibin” MEK inhibitörleriyle beraber kullanımında yüz güldürücü sonuçların alındığı klinik ilaç çalışmaları yayınlanmıştır (39).

MET Mutasyonu ve Amplifikasyonu

Mezenkimal epitelyal geçiş geni (*MET*) amplifikasyonu FISH ve yeni nesil sekanslama yöntemleriyle gösterilebilirken, *MET* mutasyonu sekanslama ve PCR yöntemleriyle gösterilebilir. *MET* mutasyonu sıklıkla DNA bazlı sekanslama yöntemiyle tespit edilir ve mutasyonlar çoğunlukla ekzon 14 çevresinde yerleşirler. Ekzon 14 delesyonu ise RNA bazlı ters transkriptaz PCR yöntemiyle tespit edilebilir. Ekzon 14 bölgesinde kayıba sahip hastalarda *MET* inhibitörlerine yanıt alındığını gösteren çalışmalar ortaya konmuştur (40,41). *EGFR* inhibitörlerine direnç mekanizmalarından biri de kazanılmış *MET* amplifikasyonudur (42). *De novo* *MET* amplifikasyonuna sahip hastada ise artmış krizotinib yanıtı olabileceği gösterilmiştir (43). *MET* amplifikasyonu-Met mutasyonu birbirini dışlayan onkojenik değişiklikler değildir, *MET* amplifikasyonu olan hastalarda eş zamanlı *MET* mutasyonu olan ekzon 14 kaybı da izlenebilmektedir.

ERBB2 (HER2) Mutasyonu ve Amplifikasyonu

“İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2” (*ERBB2*) bir tirozin kinaz reseptörüdür. On yedinci kromozom üzerinde yerleşmiştir. *ERBB2* amplifikasyonu FISH ve gümüş bazlı *in situ* hibridizasyon (*SISH*) yöntemleriyle *ERBB2/CEP 17* oranı değerlendirilerek saptanırken, *ERBB2* mutasyonu PCR ve sekanslama yöntemleriyle tespit edilir. Akciğer adenokarsinomlarında *ERBB2* amplifikasyonu yaklaşık %10-20 oranında bulunurken, *ERBB2* mutasyonları yaklaşık %2-4 oranında saptanmaktadır (44,45). *ERBB2* aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu saptanan tümörlerde *EGFR* ve *KRAS* mutasyonları gibi diğer “driver” onkojenik değişiklikler de izlenebilir (46). Bu durum *ERBB2* değişikliklerinin “driver” onkojenik değişikliklerden çok, kanser progresyonu ve kazanılmış ilaç dirençleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (47,48).

İmmünoterapi (PD1/PD-L1)

PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed death- ligand 1) yolağı tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek tümörün gelişimine neden olan mekanizmalardan biridir. Hedefe yönelik tedavilerin çağında PD1/PD-L1 yolağının blokajı temeline dayanan immünoterapiler onkoloji tedavi dünyasında son birkaç yılın en önemli tartışma konularından biridir. Yakın zamanda küçük hücreli dışı karsinomlarda anti PD1 ve PD-L1 ajanların tümöre karşı son derece etkili olduğunu ve immünoterapinin kemoterapi ajanlarıyla tedavilerle karşılaştırıldığında genel sağkalımı belirgin olarak uzattığını gösteren pek çok çalışma literatürde yerini almıştır (49,50,51,52). Özellikle hücre membranında ve sitoplazmasında eksprese olan PD-L1'in immünohistokimyasal yolla boyanarak saptanmasıyla immünoterapi için en uygun hasta adayları belirlenir. PD-L1 immünoekspresyonu gösteren hastaların belirgin olarak immünoterapötiklerden fayda gördüğü gösterilmiştir (53). Ticari olarak DAKO ve Ventana markaları altında yer alan beş adet PD-L1 immünohistokimya antikoruna (22C3, 28-8, SP 142, SP 263 ve 73-10) ve platformunun her biri farklı bir immünoterapötik ajan (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab ve avelumab) için geliştirilmiş olup, her bir antikorun değerlendirmedeki sınır değerler ve yöntemleri (sadece tümör hücreleri veya tümör hücreleri ve tümörü infiltre eden immün hücreler) farklılık göstermektedir. Bu antikorlara laboratuvarlarda geliştirilen ve herhangi bir ticari immünoterapötik ile ilişkilendirilmemiş PD-L1 antikor testleri de eklenince PD-L1 değerlendirmesi daha da karışık bir hal almaktadır. Tanısal biyopsi materyallerinin küçüldüğü günümüzde birden çok antikorla aynı belirtecin taranması fikri hem işgücü hem para kaybına sebep olmakta, pek çok hastada da biyopsi materyalinin sonunu getirmektedir. Son yıllarda yapılan pek çok PD-L1 immünohistokimya uzlaşma çalışması da bu karışıklığı çözmeye yönelik adım atmaya hedeflemektedir (54). Tümör hücrelerinde izlenen PD-L1 immünohistokimyasal pozitifliğinin, sigara kullanımı, artmış somatik mutasyonlar ve yeni antijen ekspresyonlarıyla karakterize TP53 ve KRAS gibi mutasyonlarla birlikteliği, yüksek mutasyon oranına sahip tümörlerde immünoterapinin daha etkili olacağı düşüncesini desteklemektedir (55,56).

Sıvı Biyopsi (Likit Biyopsi)

Sıvı biyopsi (likit biyopsi) genellikle kanser hastalarının periferik kan örneğidir. Dolaşan tümör hücreleri, dolaşan tümör DNA'sı, ekzozomlar, mikro RNA veya plateletler

gibi pek çok materyal bu örneklemeden elde edilebilir. Dolaşan tümör hücreleri kabaca immünoçekim bazlı (EpCAM hedefli) ya da boyut bazlı-dansite bazlı yöntemlerle kan örneğinden elde edilir. Dolaşan tümör hücrelerinde tanısal işlemler ve moleküler incelemeler yapılabilmektedir. *EGFR* mutasyonu, tedavi sonrası gelişen dirençten sorumlu *EGFR* T790M mutasyonu ve *ALK* rearanjmanı taramasının uygulanabildiği gösterilmiştir (57,58,59). Dolaşan tümör DNA'sı ise hücre içermeyen, tümör kaynaklı, kısa DNA fragmanlarıdır. Dolaşan tümör DNA'sı farklı tekniklerle çoğunlukla kolayca tespit edilir ve PCR bazlı veya yeni nesil sekanslama gibi yöntemlerle kolayca işlenir. *EGFR* mutasyonu ve tedaviye dirençten sorumlu *EGFR* T790M mutasyonu dolaşan tümör DNA'sında değerlendirilebilir (60,61,62). Dolaşan tümör DNA'sı günümüzde klinik uygulamalarda yerini bulmuş ve kendini kanıtlamışken, dolaşan tümör hücresi için standardizasyon sorunlarının aşılması gerekmektedir. Her iki yöntemin birbirine üstünlükleri ve her yöntemin kendi içinde bazı zayıflıkları mevcut olup, gelecekte birbirlerinin tamamlayıcısı uygulamalar olabilecekleri düşünülebilir.

Klinik uygulama öncelikle tanısal biyopsi uygulanamayan, moleküler inceleme için yeni biyopsi yapılması gereken ama yapılamayan ya da tedavi sırasında hedefe yönelik ajana dirençten şüphelenilen akciğer kanseri hastalarında uygulanmaktadır.

Sonuç

Akciğer kanseri hedefe yönelik tedaviler açısından son yıllarda başarı kazanılmış olan bir solid tümördür. Her geçen gün yeni bir hedefe yönelik tedavi ajanının ortaya atıldığı bu dönemde doğru hastaya doğru tedavinin uygulanabilmesi için moleküler testler daha da önem kazanmaktadır. Moleküler testler sadece tedavi sürecinin belirlenmesinde değil, aynı zamanda tedavi direnç mekanizmalarının anlaşılmasında ve çözümünde, hastalıkların prognozunun tahmininde ve daha da önemlisi kanserin patogenezinin anlaşılmasında rol almaktadır. Dolaşan tümör hücreleri ve dolaşan DNA üzerinden de yapılmaya başlanan moleküler testler moleküler patolojinin çok yakında daha neler yapabileceğinin habercisi gibidir. Diğer yandan immünoterapinin özellikle PD-L1 immünoekspresyonu izlenen hastalarda gösterdiği başarılı sonuçlar da başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok tümör için umut vericidir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Cancer fact sheet No. 297. Accessed date: 2017 February.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
4. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
5. Uramoto H, Uchiyama T, Izumi H, et al. A new mechanism for primary resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma: the role of a novel G796A mutation in exon 20 of EGFR. *Anticancer Res* 2007;27:2297-2303.
6. Masago K, Fujita S, Iwama K, et al. Good clinical response to gefitinib in a non-small cell lung cancer patient harboring a rare somatic epidermal growth factor gene point mutation; codon 768 AGC > ATC in exon 20 (S768I). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:1105-1109.
7. Improta G, Pettinato A, Gieri S, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 p.S768I mutation in non-small cell lung carcinoma: A case report combined with a review of the literature and investigation of clinical significance. *Oncol Lett* 2016;11:393-398.
8. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73.
9. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
10. Sequist LV, Rolfe L, Allen AR. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:578-579.
11. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *Cancer* 2014;9:554-558.
12. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-381.
13. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-2394.
14. Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, et al. Canadian anaplastic lymphoma kinase study: a model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. *Cancer* 2014;9:1255-1263.
15. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
16. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012;4:120ra117.
17. Jain RK, Chen H. Spotlight on brigatinib and its potential in the treatment of patients with metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer who are resistant or intolerant to crizotinib. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:169-177.
18. Muller IB, de Langen AJ, Giovannetti E, Peters GJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in metastatic non-small cell lung cancer: clinical impact of alectinib. *Onco Targets Ther* 2017;10:4535-4541.
19. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.
20. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870.
21. Mehrad M, Roy S, Bittar HT, Dacic S. Next-Generation Sequencing Approach to Non-Small Cell Lung Carcinoma Yields More Actionable Alterations. *Arch Pathol Lab Med* 2017.
22. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1441-1449.
23. Mescam-Mancini L, Lantuéjoul S, Moro-Sibilot D, et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2014;83:168-173.
24. Warth A, Muley T, Dienemann H, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology* 2014;65:187-194.
25. Mazières J, Zalzman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-999.
26. Song A, Kim TM, Kim DW, et al. Molecular Changes Associated with Acquired Resistance to Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2379-2387.
27. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A Novel Crizotinib-Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-Rearranged Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:2351-2358.
28. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4352-4359.
29. Tsuta K, Kohno T, Yoshida A, et al. RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis. *Br J Cancer* 2014;110:1571-1578.
30. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017;35:1403-1410.
31. Go H, Jung YJ, Kang HW, et al. Diagnostic method for the detection of KIF5B-RET transformation in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013;82:44-50.
32. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18:375-377.

33. Lohinai Z, Ktikovits T, Moldvay J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep* 2017;7:39721.
34. Tam IY, Chung LP, Suen WS, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 2006;12:1647-1653.
35. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
36. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-1733.
37. Ju L, Han M, Zhao C, Li X. EGFR, KRAS and ROS1 variants coexist in a lung adenocarcinoma patient. *Lung Cancer* 2016;95:94-97.
38. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4532-4540.
39. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.
40. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015;5:842-849.
41. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:850-859.
42. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
43. Rabeau A, Rouquette I, Vantelon JM, Taranchon-Clermont E, Mazieres J. [Interest of crizotinib in a lung cancer patient with de novo amplification of MET]. *Rev Mal Respir* 2017;34:57-60.
44. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Franklin WA, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 2002;86:1449-1456.
45. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-550.
46. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2017;12:e0171280.
47. Planchard D, Loriot Y, André F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015;26:2073-2078.
48. Tanizaki J, Okamoto I, Okabe T, et al. Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:6219-6226.
49. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563-567.
50. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
52. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
53. Aguiar PN Jr, De Mello RA, Hall P, Tadokoro H, Lima Lopes G. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data. *Immunotherapy* 2017;9:499-506.
54. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 2017;12:208-222.
55. Scheel AH, Ansén S, Schultheis AM, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: Correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology* 2016;5:e1131379.
56. Dong ZY, Zhong WZ, Zhang XC, et al. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:3012-3024.
57. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359:366-377.
58. Marchetti A, Del Grammaastro M, Felicioni L, et al. Assessment of EGFR mutations in circulating tumor cell preparations from NSCLC patients by next generation sequencing: toward a real-time liquid biopsy for treatment. *PLoS One* 2014;9:e103883.
59. Pailler E, Adam J, Barthélémy A, et al. Detection of circulating tumor cells harboring a unique ALK rearrangement in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2273-2281.
60. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2011;17:7808-7815.
61. Thress KS, Brant R, Carr TH, et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 2015;90:509-515.
62. Karachaliou N, Mayo-de las Casas C, Queralt C, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EURTAC Trial. *JAMA Oncol* 2015;1:149-157.



Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Treatment Approaches in Lung Cancer

Ülkü Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri kadınlarda ve erkeklerde tüm Dünya'da kansere bağlı ölümlerin ilk sıra nedenidir. Her yıl 1.8 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konmakta, bu nedenle 1.6 milyon ölüm bildirilmektedir. Akciğer kanserli hastaların halen büyük bir bölümünün ileri evrede tanı almasına rağmen erken tanıya yönelik yüksek riskli hastalarda tarama modelleri ve yeni tanı yöntemleri geliştirilmiş, yine bu doğrultuda cerrahi ve geleneksel cerrahiye uygun olmayan hastalara yönelik tedavi modelleri geliştirilmiştir. Hastalığın tedavisi hücre türüne, tümörün evresine, moleküler özelliklerine, hastanın genel medikal durumuna göre planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, tedavi

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death in both men and women worldwide, accounting for 1.8 million new cases and 1.6 million deaths annually. Although most lung cancers are still diagnosed at a late stage, there have been significant advances in screening high-risk smokers and in diagnostic modalities. In addition, improvements in surgery and particularly among patients considered unfit for traditional open resection have been developed. Treatment of patients with lung cancer depends upon the cell type, tumor stage, molecular characteristics, and an assessment of the patient's overall medical condition.

Keywords: Non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, treatment

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanseri tüm Dünya'da kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1,2). Akciğer kanserlerinde tedavi kararı başlıca tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve ko-morbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler doğrultusunda verilir. Tedavi seçeneklerini belirlemek, prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Tanısal yöntemlerle ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen klinik evre ve patolojik evre uyumu %50-60 olarak bildirilmektedir (3,4). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60-80 olmaktadır (5). Lokalize, evre 1 ve evre 2 hastalık tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır.

Medikal olarak cerrahiye uygun, mediyasten invazyonu olmayan non metastatik evre 1 ve 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı; cerrahidir (5,6).

Bölgesel tedavi planlanan tüm hastalarda operasyon öncesi kardiyopulmoner risk değerlendirilmelidir (7). Hastanın kardiyopulmoner yeterliliği değerlendirildikten sonra risk spesifik modeller ile operasyon sonrası mortalite ve morbidite belirlenmelidir. Özellikle 65 yaş üzeri hastalar yaş ve yaşam stili ile ilgili çok sayıda komorbiditeye sahip olabilir. Akciğer kanserine yönelik tedavi yaklaşımları pulmoner ve vasküler rezervde azalmaya neden olacaktır, bu nedenle tedavi öncesi dikkatli bir değerlendirme gereklidir (Şekil 1). Cerrahi aday hastalarda operasyon sonrası mortalite ve morbidite, operasyon öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düzeyleri ile öngörülebilir (8). Predikte edilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ülkü Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 567 78 22 E-posta: ulkuylmzdr@gmail.com ORCID ID: orcid.org/000-0003-1393-8385

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

T faktör daha fazla önem kazanmıştır (12). Son yıllarda özellikle “Ulusal Akciğer Tarama Testi” çalışması sonucunda akciğer kanseri ile ilişkili mortalitede %20 azalma sağlandığının gösterilmesi ve bir çok ülkede ulusal tarama programının oluşturulması ile daha küçük nodüller ve bu lezyonlara yaklaşım modelleri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (13). Bu çalışmalarda radyolojik olarak raporlanan buzlu cam dansitesinde opasiteler 2011 yılında IASLC/ATS/ERS ortak konsensusunda patolojik olarak tanımlanmıştır (14). Radyolojik patolojik klasifikasyonu yeni evrelemeye göre düzenlenmiş ve subsolid nodüllerde nasıl ölçüm yapılması gerektiği, “T” kodlamasının nasıl yapılacağı bildirilmiştir (15). Tis (AIS): Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır. Patolojik Tis: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur. Eğer BT’de saf buzlu cam nodülü veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın olan nodül 3 cm’den büyüğe lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır. T1mi: Klinik Tmi: MIA 0.5 cm veya altında solid bileşeni olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir. Patolojik Tmi: MIA histolojik olarak invaziv bileşeni 0.5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik bileşeni baskın adenokarsinomu gösterir. Aynı şekilde, eğer buzlu cam bileşeni baskın kısmi solid nodül 0.5 cm veya altında solid bileşene sahipse veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm’den fazlaysa bu tümörler de cT1a veya pT1a olarak sınıflandırılır. Kısmi solid lezyonlarda T solid komponent ölçülerek belirlenmekte olup tüm boyut ise buzlu cam ve solid komponent olarak kayıt altına alınmaktadır.

Bilgiler ışığında skuamoz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile eş değer sonuçlar açıklanmaktadır (16,17). Adenokarsinom alt tiplerinde sağkalım ve nüks özellikleri farklılık göstermektedir. Prognostik özelliklerin en kötü olduğu subtipler; mikropapiller ve solid adenokarsinomdur. Radyolojik olarak 2 cm’nin üzerindeki solid lezyonlarda seçkin yaklaşım halen lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma *in situ* veya lepidik paternde adenokarsinom alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilecektir. Söz konusu bu alt grupların değerlendirildiği faz 3 CALGB 140503 çalışması sonuçları bu konulara netlik getirecektir (18).

Erken evre hastada R0 rezeksiyon sınırı elde

edildikten sonra az altı adet lenf bezi/istasyonundan, örnekleme/diseksiyon önerilmektedir. Örnekleme sağ yerleşimli lezyonlarda 10, 4, 7 numaralı, sol yerleşimli lezyonlarda 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir (19). Klinik anatomik rezeksiyon uygulanan, intraoperatif NO değerlendirilen evre 1 olgularda örneklemeye ilave diseksiyonun sağkalım katkısı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan evre 2 olgularda örneklemeye ek olarak lenf bezi diseksiyonunun ek sağkalım avantajı sağlayabileceği bildirilmiştir (20).

Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) seçkin yaklaşımdır. Bu yöntem ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür, interstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir (21). Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan santral (kritik organlara 2 cm yakınlıkta) evre 1 olgularda özel planlama yöntemleri ile SRT uygulanabilir ancak ultra-santral olarak isimlendirilen, ana bronş ve trakeayı içerebilecek alana bu yaklaşımlar uygun değildir (10).

Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre 2 hastalarda, 4 cm ve üzerinde evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır (22). Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalıdır ve multi-disipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Adjuvan kemoterapide platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir, üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinorelbin + sisplatin kombinasyonudur (23). Hedefe yönelik tedaviler yada immünoterapilerin adjuvan tedavi uygulamasında da yeri yoktur.

Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir gruptur, bu grup hastada tedavi bir çok yönü ile tartışmalı olmuştur.

Yedinci evrelemeye göre evre 3 hastalık tümörün ekstrapulmoner yapılar (T3 veya 4), mediastinal lenf bezlerine (N2 veya N3) yayılımını ifade etmekteydi. Sekizinci evreleme sistemine göre 5 cm üzerinde tümöre eşlik eden hiler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf bezi tutulumu (T3N1) veya lenf bezi tutulumu olmaksızın 7 cm üzerinde tümör (T4) bu grupta yer alır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre 3C olarak tanımlanmıştır (12,24).

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta yaklaşım: Bu evrede temel yaklaşım; patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur (25). Hastada N2 olduğu ve operasyona uygun, tek istasyon tutulumu düşünülüyorsa mediastenin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastaların tümünde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmalıdır (10,25).

Rezeksiyona uygun, N2 hastalıkta cerrahi ve radyoterapinin birebir karşılaştırıldığı çalışmada etkinlik eşit bulunmuştur (26). Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda rezeksiyona uygun N2 hastalar; indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif K-RT kollarına randomize edilmiş; her iki grup arasında total sağkalım farkı bulunmamıştır. Bu çalışmada yapılan operasyon lobektomi ise cerrahi grubunda sağ kalım sonuçları daha iyi bulunmuştur. (27). Bu konu ile ilgili olarak yakın dönemde yayınlanan iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş; SAKK çalışması kemoterapiye eklenen görece düşük doz RT'nin etkin olmadığını, ESPATUTE çalışmasında ise indüksiyon düşük doz RT ve KT tedavisi sonrası cerrahi sonuçlarının küratif KRT sonuçları ile benzer olduğunu konfirme etmiştir (28,29).

Bu konudaki uluslararası rehber görüşlerine göre (10,25):

- Tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalıdır (1, A).

- Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Post operatif RT standart tedavi değildir ancak lokal ve bölgesel relaps risk olasılığının ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir (4, C).

- cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

- Operasyon öncesi tespit edilen N2'ye yönelik olarak evre küçültmek için verilen indüksiyon KT ardından pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık: Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri küçük hücreli dışı hastalık; indüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanınal işlemler sonrası başlangıçta R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multi disiplinler ekip tarafından karar verilmiş olguları kapsar.

Bu hasta grubunda seçkin tedavi kemo-radyoterapidir. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilmektedir. Ardışık tedavi; indüksiyon kemoterapisinin ardından 60-66 Gy dozun, 30-33 fraksiyonda verildiği, 6-7 hafta süren bir tedavidir. Genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda, sağkalım oranları daha yüksek olduğundan önerilen seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık K-RT önerilmektedir (10).

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalarda rehber önerileri (12,25):

- Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya ko morbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık K-RT önerilir.

- Bu grup hastada profilaktik kraniyal RT yeri yoktur.

- Tedavide uygun KT seçeneği, uygulanmaması yönünde kontrendikasyon yoksa sisplatinli kombinasyonlardır, tek başına radyo duyarlaştırıcı olarak karboplatin kullanımı yönünde kanıt yoktur.

- Litertürde KT olarak sisplatin + vinca alkaloid, sisplatin + etoposid, sisplatin + pemetreksetin (non skuamoz histolojide) verildiği eş zamanlı ve ardışık tedaviler karşılaştırılmış olup paklitaksel karboplatinle diğer protokollerin karşılaştırıldığı faz 3 çalışma yoktur. Ancak operasyon planlanıyorsa, kontrendikasyon söz konusu değilse sisplatin içeren protokoller önerilmektedir.

Adjuvan, neoadjuvan veya konsolidasyon amaçlı immünoterapi PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinin kullanımı doğrultusunda çok merkezli çalışmalar devam etmektedir, rutin uygulamada yeri yoktur (12). Hedefe yönelik tedavilerin evre 4 hastalıkta çok önemli yeri olmakla birlikte, evre 3 hastalık tedavisinde yeri yoktur (30).

İleri Evre Akciğer Kanserinde Tedavi

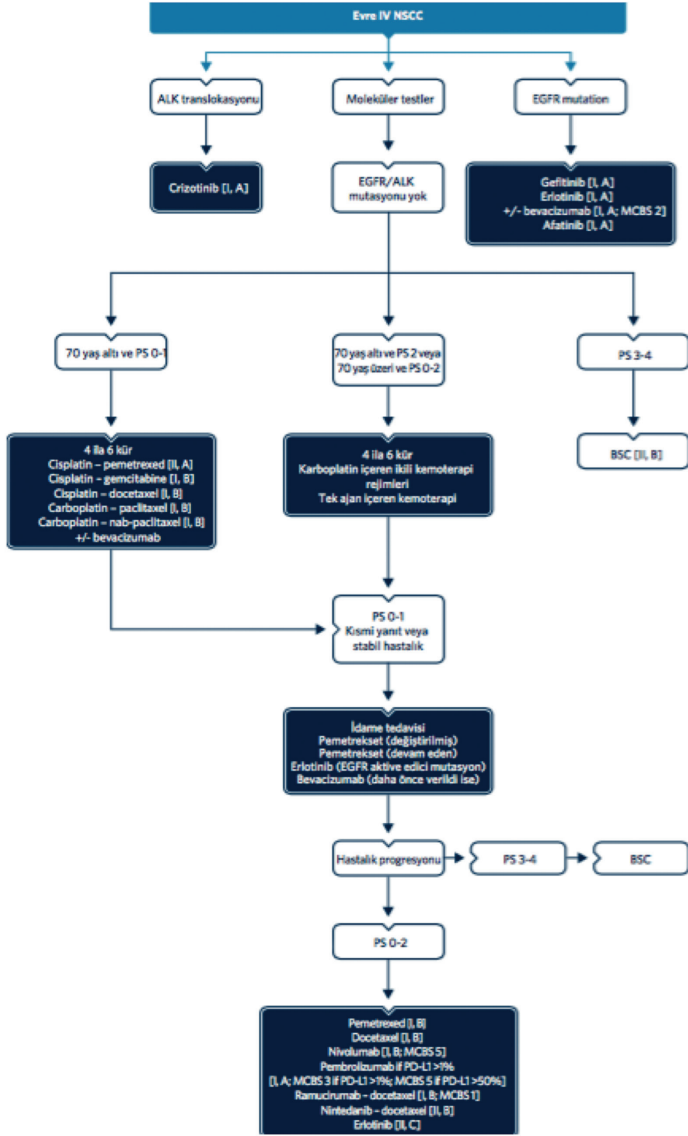
Evre 4 KHDAK'de tedavi hedefi; yaşam kalitesini bozmadan, tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yönlendiren anahtar özellikler (31):

- Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı,

- Skuamoz, non-skuamoz histoloji,

- Adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı; epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı,

- Tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L 1) ekspresyonudur.



Şekil 4. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı (32)

Sürücü mutasyonu olmayan hasta: Bu grup hastada PD L-1 düşük ya da orta derecede ekspres ediliyorsa tedavide başlanan kombinasyon kemoterapisinin (biyolojik ajan; bevacizumab ile birlikte olabilir) en iyi destek tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil 4) (32).

Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolların, sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çığır açmış ve ilk aşamada uygulanan hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamada kullanılması ile kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir. İleri evre akciğer kanserli hastada, hasta

ve tümör odaklı tedavi seçenekleri Şekil 4'de tedavi algoritması olarak verilmiştir (31,32).

Oligometastatik Hastada Yaklaşım

Oligometastatik hastada primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise, PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kraniyal MR ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Rezeksiyona uygun bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrelenir (33,34).

İzole beyin metastazı olan hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun, NO,1 düzeyinde lenf bezi var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapi seçkin yaklaşımdır (34). Benzer şekilde klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, NO,1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evremenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT seçkin yaklaşımdır (33). Küratif tedavi sonrasında, metakron özellikle beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir (35).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20'si nöroendokrin karsinom, bunların da %14'ü küçük hücreli akciğer kanseridir (6). Küçük hücreli akciğer kanseri, hızlı iki katına çıkma süresi, yüksek büyüme fraksiyonu ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir, olguların 2/3'ünde tanı sırasında hematogen metastaz söz konusudur.

Cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında evre 1 hastada mümkündür (36). Bu grup hastada endobronşiyal ultrasonografi ve/veya endoskopik ultrasonografi ile mediastinal evreleme gereklidir. Bunun dışındaki hastalarda tedavi yaklaşımını belirlemek için patolojik evrelemeye gerek yoktur (37).

Küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalarda ayrıntılı bir evreleme, radyoterapi için tedavi rehberi oluşturacaktır. Hastalarda bu amaçla toraks, abdomen BT ve kraniyal MRG planlanmalıdır. Anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığında kemik iliği aspirasyonu planlanmalıdır, bu durumlar dışında gerekli değildir. Sınırlı hastalık kararı PET/BT ile verilmelidir (37). Sınırlı hastalık bir hemitoraksa sınırlı, güvenli RT alanına girebilen lezyondur. Yaygın hastalık malign plevral ve perikardiyal efüzyonu da

içeren, bir hemitoraksın dışına taşan hastalığı ifade eder. Kontrateral mediastinal ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontrateral hiler ve supraklaviküler lenf bezi yaygın hastalık kapsamındadır. Evrelemeye göre evre 1-3 kütatif RT için uygundur ancak multipl nodül nedeniyle T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır (35,37).

Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi kütatiftir ve akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile birlikte platin bazlı KT (sisplatin + etopozid) seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kraniyal ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif radyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (38).

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977-1010.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, et al. Comparison of clinical and surgical-pathological staging of the patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:1000-1005.
- Macia I, Moya J, Escobar I, et al. Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:540-545.
- Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5Suppl):e278S-e313S.
- National Comprehensive Cancer Network guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on, 2018).
- Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011;92:445-448.
- Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):168-190.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-622.
- Turna A, Ak G, Eren Kömürçüoğlu B ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017;25:484-498.
- The National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
- Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204-1223.
- Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol* 2015;33:3447-3453.
- Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1354-1360.
- Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:271-274.
- Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004699.
- Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-670.
- Louie AV, Palma DA, Doherty M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiation Oncol* 2015;114:138-147.

22. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:599-609.
23. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
25. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):314-340.
26. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.
27. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
28. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015;386:1049-1056.
29. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE). *J Clin Oncol* 2015;33:4194-4201.
30. Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. *Chest* 2016;149:1384-1392.
31. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3484-3515.
32. Aydın A, Öz B, Çetinkaya E ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanı ve tedavi kılavuzu, 2017.
33. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:651-65.
34. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e369S-399S.
35. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
36. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e400S-419S.
37. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:215-219.
38. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099.



Akciğer Kanseri Tedavisinde Güncel Minimal İnvaziv Cerrahi Yaklaşımlar

Current Minimally Invasive Surgical Approaches for Lung Cancer Treatment

Özgür Samancılar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

1990'lı yıllarda uygulanmaya başlayan video yardımcı torasik cerrahi (VATS) önceleri plevra biyopsisi, akciğer biyopsisi, ampiyem ve pnömotoraksın tedavisi için kullanılmakta iken akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde de yerini almaya başlamıştır. İlk aşamada periferik tümörlü hastalarda yapılan VATS ile anatomik rezeksiyonlar giderek daha kompleks tümörlerde de uygulama alanı bulmaktadır. Robotik cerrahinin göğüs cerrahisinde de kullanıma girmesi akciğer kanseri rezeksiyonlarına yeni bir perspektif getirmiştir. Özellikle ameliyat sonrası dönemde daha az ağrı ve erken mobilizasyon gibi avantajları nedeniyle minimal invaziv cerrahi girişimler akciğer kanseri tedavisinde de tercih edilmektedir. Bu derlemede, günümüzde yaygın olarak kullanılan bu yöntemler ile ilgili son gelişmelerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Video yardımcı torasik cerrahi, robotik cerrahi, akciğer kanseri

Abstract

Starting to be applied in the beginning of 1990s, video-assisted thoracic surgery (VATS) was firstly used for pleural biopsy, biopsy of lung parenchyma, treatment of empyema, and pneumothorax and is now taking a role in the surgical treatment of lung cancer. As VATS anatomic resections were applied to peripheral small tumors at the very beginning, it is now used for more complex tumors. Implication of robotic surgery to thoracic surgical practice brought a new perspective. Minimally invasive approach is preferred in lung cancer surgery because of its advantages such as less postoperative pain and early mobilization. In this review, we aimed to present the recent developments in this widely used technique.

Keywords: Video-assisted thoracic surgery, robotic surgery, lung cancer

Giriş

1980'lerin ortasında laparoskopik kolesistektominin oldukça başarılı olarak uygulanması ile cerrahi pratiğe giren ve yeni bir çığır açan minimal invaziv cerrahi teknikler günümüzde tüm cerrahi branşlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Göğüs cerrahisi de bu branşlardan biridir. Postoperatif erken dönemde daha az ağrı, erken mobilitenin sağlanması, hastanede yatış süresinin kısaltılması ve kozmetik görünüm minimal invaziv cerrahinin en önemli avantajları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hastalar tarafından da öncelikli

tercih konusu olmaktadır. Her ne kadar kullanılan özel cerrahi alet ve malzemeler sebebiyle maliyetinin yüksek olduğu belirtilse de hastanede yatış süresinin kısalığı ve işgücü kaybının azaltılması bu yöntemlerin maddi açıdan kabul edilebilir olduğunu göstermiştir. 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlayan video yardımcı torasik cerrahi (VATS) önceleri plevra biyopsisi, akciğer biyopsisi, ampiyem ve pnömotoraksın tedavisi için kullanılmakta iken özellikle 2000'li yılların başlarından itibaren akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde de yerini almaya başlamıştır. Bu durum ise bazı tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Onkolojik prensiplere ne kadar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özgür Samancılar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: ozgursamancilar@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7658-2957

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

uygun olduğu, lenf nodu diseksiyonunun ideal olarak yapıp yapılmadığı gibi konular halen gündemdedir. Robotik cerrahinin göğüs cerrahisinde uygulama alanı bulması ise akciğer kanserinin minimal invaziv cerrahi yöntemlerle tedavisinde yeni bir ufuk açmıştır. Bu derlemede, günümüzde giderek yaygın olarak kullanım alanı bulan bu iki yöntemin akciğer kanserinin cerrahi tedavisindeki etkinliği ve bu konudaki son durumun incelenmesi amaçlanmıştır.

Tarihçe

Bilinen ilk torakoskopik işlem Hans Christian Jacobaeus isimli İsveçli bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından sistoskop ile göğüs boşluğuna girilerek tüberkülozda akciğer kollapsının sağlanması için pleural yapışıklıkların ayrılması amacıyla yapılmıştır (1). 1945 yılında streptomisin bulunması ile bu yöntemden vazgeçilmiştir. 1980'li yıllarda endovizyon sistemlerinin geliştirilmesi ve laparoskopik kolesistektomide başarı sağlanması sonucu VATS doğmuştur. 1990'lı yıllarda daha çok plevra biyopsisi, akciğer biyopsisi, ampiyem ve pnömotoraksın tedavisi için kullanılmaktaydı. Ancak ilerleyen dönemlerde VATS lobektominin akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. İlk VATS lobektomi 1992 yılında, hiler yapılarla total stapler uygulaması ile Lewis tarafından yapılmıştır (2). Pulmoner arter, pulmoner ven ve bronşun ayrı ayrı disseke edilmesi (hiler diseksiyon) ile VATS lobektomi ise 1993 yılında Roviario ve ark. tarafından uygulanmıştır (3). McKenna ise anterior yaklaşımı 1994 yılında tanımlamıştır (4). VATS lobektominin standart tanımlaması ise 2007 yılında yapılmıştır (5). İlk robot yardımcı torakoskopik cerrahi (RATS) yöntemle lobektomi ise 2002 yılında Melfi ve ark. tarafından bildirilmiştir (6). Özellikle 2000'li yıllarda minimal invaziv cerrahide kullanılan aletlerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile özellikle de artan tecrübeyle günümüzde erken evre akciğer kanserinde neredeyse rutin olarak uygulanır hale gelmiştir.

Minimal İnvaziv Cerrahide Avantajlar

Minimal invaziv cerrahide en önemli avantaj kozmetik sonuçların daha iyi olması, torakotomiye göre daha az ağrı, daha erken mobilizasyon, daha az drenaj süresi, daha az postoperatif hastanede kalış süresi ve daha az morbidite görülmesidir. Özellikle daha az akut ve kronik ağrı olmasının en önemli sebebi, kostal ekartasyonun yapılmaması olabilir. Otuz dokuz makaleden toplam 6000 hastanın değerlendirildiği, VATS ve torakotominin karşılaştırıldığı derlemede VATS'nin torakotomiye göre

daha az drenaj süresi, daha kısa hastanede yatış süresi ve rezeksiyon sonrası 4 yılda daha iyi bir sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir (7). Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu Z0030 isimli randomize çalışmada da VATS ile opere edilen hastalarda torakotomiye oranla daha az bronkoskopi gerektiren atelektazi geliştiği, 7 günden fazla süren tüp drenajın daha düşük oranda olduğu ve ortalama hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur (8). Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada VATS hastalarında daha az ağrı ve dispne geliştiği, buna bağlı olarak hayat kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (9). Yine başka bir çalışmada, VATS yapılan hastalarda serratus anterior ve latissimus dorsi kas gücünün daha iyi korunduğu ve omuz disfonksiyonun daha az oranda görüldüğü belirtilmiştir (10,11). Kaseda ve Aoki, VATS yapılan hastalarda postoperatif 3. ayda ölçülen 1. saniyedeki zorlu ekspratuvar volüm (FEV1) ve zorlu vital kapasitenin (FVC) torakotomi yapılanlarla karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (12). Benzer olarak VATS uygulananlarda, postoperatif 7. ve 14. günlerde PaO₂, SaO₂'nin, peak-flow oranlarının, FEV1 ve FVC'nin, kan oksijenasyonun, akciğer difüzyon kapasitesinin, 6 dakika yürüme testi sonuçlarının daha iyi olduğu saptanmıştır (13,14,15). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, akut ağrı açısından RATS ve VATS arasında fark olmadığı ancak bu yöntemle opere edilen hastalarda torakotomi ile karşılaştırıldığında daha az ağrı olduğu belirtilmiştir (16). Bendixen ve ark.'nın yaptığı randomize çalışmada, yine VATS ile opere edilen hastalarda torakotomiye göre daha az ağrı olduğu ve hayat kalitesinin çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (17).

Minimal İnvaziv Cerrahide Onkolojik Etkinlik

Minimal invaziv cerrahinin yukarıda bahsedilen avantajları, akciğer kanseri tedavisi açısından, uygun bir onkolojik cerrahi uygulanmadan herhangi bir anlam ifade etmeyecektir. İki önemli derlemede ve yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki VATS lobektomi ile sağkalımlar ve onkolojik etkinlik en az torakotomi kadar iyi olup 5 yıllık sağkalımların VATS lobektomi yapılan hastalarda daha iyi olduğunu belirten çalışmalar bile mevcuttur (7,18,19,20,21). Bu durum belki şu şekilde açıklanabilir; VATS lobektomi yapılan hastalarda postoperatif sirküle T ve doğal öldürücü (NK) hücre seviyesinde torakotomiye oranla daha az düşme olduğu, ayrıca VATS yapılan hastalarda NK hücre sayısının daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir (22,23). Bu bulgular, özellikle erken dönemde operasyona bağlı immün süpresyonun VATS ile opere edilen hastalarda daha az olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Akciğer kanseri için onkolojik etkinlik, anatomik rezeksiyonun ve lenf nodu diseksiyonunun uygun şekilde yapılması anlamına gelmektedir. Uygun şekilde yapılmayan anatomik diseksiyon lokal nükslere, akciğer kanseri evrelemesinin eksik kalmasına, okült lenf nodu metastazlarının geride bırakılması ve yine lokal ve sistemik nükslerin görülmesi ile sonuçlanacaktır. Ayrıca hastayı normalde uygulanması gereken adjuvan tedaviden de yoksun bırakacaktır. Günümüzde gelişen cerrahi teknikler sayesinde artık minimal invaziv cerrahi ile uygun olmayan şekilde yapılmış bir anatomik rezeksiyon söz konusu değildir. Bu nedenle tartışılan en önemli konu minimal invaziv tekniklerle yeterli lenf nodu çıkartılıp çıkartılamayacağıdır. Bu konuda birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında lenf nodu diseksiyonunun VATS ile torakotomi kadar etkin bir şekilde yapılabildiği belirtilmiştir (20,24,25,26). Toker ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise RATS ve VATS ile opere edilen hastalar ile torakotomi ile opere edilen hastalar arasında diseke edilen lenf nodu istasyonu ve lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, RATS ile diseke edilen hiler lenf nodu sayısının VATS ile diseke edilenlerden anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (27).

Minimal İnvaziv Cerrahide Son Durum

Erken evre akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde neredeyse rutin olarak kullanılan minimal invaziv cerrahi teknikler, daha komplike ve daha ileri evrelerde de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Pnömonektomiler ve teknik olarak lobektomiye göre daha komplike olan segmentektomiler de artık bu yöntemlerle yapılabilmektedir (28,29,30). Bilateral anatomik rezeksiyonlar, neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyonlar, bronşiyal sleeve lobektomiler, double-sleeve lobektomiler, tamamlayıcı pnömonektomiler ve hatta karinal sleeve rezeksiyonlar bile minimal invaziv yöntemlerle uygulanabilmektedir (31). Minimal invaziv tekniklere ek olarak anestezi yöntemlerinde de bazı gelişmeler olmaktadır. Günümüzde son olarak anatomik rezeksiyonlar uyanık hastalarda, entübasyon uygulanmadan, lokorejyonel anestezi ile yapılabilmektedir. Ancak bu yöntemin hasta güvenliği ve onkolojik prensipler açısından ne kadar uygun olduğu halen ciddi şekilde tartışılmaktadır (32).

Sonuç

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm cerrahi branşlarda minimal invaziv cerrahi yöntemlere yönelim

oldukça yüksek orandadır. Bu yöntemler özellikle ameliyat sonrası hasta konforu ve yaşam kalitesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Onkolojik cerrahi prensiplerin ön planda olduğu akciğer kanseri cerrahisinde minimal invaziv cerrahi yöntemler güvenle ve yüksek etkinlikle kullanılabilir. Özellikle erken evre akciğer kanserinde minimal invaziv cerrahi yaklaşımı neredeyse standart haline gelmektedir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jacobs HC. Ueber die Möglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden. München Med Wchenschr 1910;57:2090-2092.
2. Lewis RJ. Simultaneously stapled lobectomy: a safe technique for video-assisted thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:619-625.
3. Roviato CG, Varoli F, Rebuffat C, et al. Major pulmonary resections: pneumonectomies and lobectomies. Ann Thorac Surg 1993;56:779-783.
4. McKenna RJ Jr. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:879-881.
5. Swanson SJ, Herndon JE 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802-a prospective, multi-institution feasibility study. J Clin Oncol 2007;25:4993-4997.
6. Melfi FM, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:864-868.
7. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg 2008;86:2008-2018.
8. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group 20030 randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:976-981.
9. Li WWL, Lee TW, Lam SSY, et al. Quality of life following lung cancer resection: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Chest 2002;122:584-589.
10. Landrenau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. Ann Thorac Surg 1993;56:1285-1289.
11. Guidicelli R, Thomas P, Lenjon T, et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. Ann Thorac Surg 1994;58:712-718.

12. Kaseda S, Aoki T. [Video-assisted thoracic surgical lobectomy in conjunction with lymphadenectomy for lung cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2002;103:717-721.
13. Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:938-941.
14. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;72:362-365.
15. Nomori H1, Ohtsuka T, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Difference in the impairment of vital capacity and 6-minute walking after a lobectomy performed by thoracoscopic surgery, an anterior limited thoracotomy, an anteroaxillary thoracotomy, and a posterolateral thoracotomy. *Surg Today* 2003;33:7-12.
16. Kwon ST, Zhao L, Reddy RM, et al. Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:652-659.
17. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:836-844.
18. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000;24:27-30.
19. Rueth NM, Andrade RS. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Ann Thorac Surg* 2010;89:2107-2111.
20. Watanabe A, Koyanagi T, Ohsawa H, et al. Systematic node dissection by VATS is not inferior to that through an open thoracotomy: a comparative clinicopathologic retrospective study. *Surgery* 2005;138:510-517.
21. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-2562.
22. Leaver HA, Craig SR, Yap PL, Walker WS. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest* 2000;30:230-238.
23. Ng CS, Lee TW, Wan S, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005;18:81-88.
24. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002;73:900-904.
25. Denlinger CE, Fernandez M, Meyers BF, et al. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1730-1735.
26. Zhang W, Wei Y, Jiang H, XU J, Yu D. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Lung Cancer: A Meta-Analysis and System Review. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2417-2424.
27. Toker A, Özyurtkan MO, Demirhan Ö, Ayalp K, Kaba E, Uyumaz E. Lymph Node Dissection in Surgery for Lung Cancer: Comparison of Open vs. Video-Assisted vs. Robotic-Assisted Approaches. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016;22:284-290.
28. Elsaegh MM, Ismail NA, Gordon J, et al. Video-assisted thoracic surgery micro pneumonectomy, a new approach. *J Vis Surg* 2016;2:94.
29. Kato H, Oizumi H, Suzuki J, et al. Video-assisted thoracoscopic subsegmentectomy for small-sized pulmonary nodules. *J Vis Surg* 2017;3:105.
30. Wei B, Cerfolio R. Technique of robotic segmentectomy. *J Vis Surg* 2017;3:140.
31. Lyscov A, Obukhova T, Ryabova V, Sekhnaidze D, Zueiv V, Gonzalez-Rivas D. Double-sleeve and carinal resections using the uniportal VATS technique: a single centre experience. *J Thorac Dis* 2016;8(Suppl 3):235-241.
32. Gonzalez-Rivas D, Fernandez R, de la Torre M, Rodriguez JL, Fontan L, Molina F. Single-port thoracoscopic lobectomy in a nonintubated patient: the least invasive procedure for major lung resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19:552-555.



Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme

FDG PET/CT Imaging for Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer

© İnanç Karapolat

Özel Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ilişkili mortalitenin en yaygın sebebidir. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan modaliteler cerrahi, radyasyon tedavisi, sistemik kemoterapi ve biyolojik tedavilerdir. Bilinen sınırlılıklarına rağmen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme, akciğer kanserinin kemo-radyoterapiye cevabını değerlendirmede standart tekniktir. F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) ile yapılan metabolik görüntüleme, tedavi yanıtını anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirerek farklılık gösterir. Birçok akciğer kanserinin yüksek FDG tutulumu göstermesi ve başarılı tedavi sonrası bu tutulumun azalması tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı PET/BT kullanımını artırmıştır. Bu derlemede, akciğer kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin rolünü destekleyen fikir ve güncel kanıtlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, FDG PET/BT, tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Abstract

Lung cancer is the most common cause of cancer-related mortality worldwide. Surgery, radiation therapy, systemic chemotherapy, and biological therapy are the modalities used to treat lung cancer. Despite recognized limitations, structural imaging with computed tomography (CT) remains the standard technique for evaluating the response of lung cancer to both chemotherapy and radiotherapy. Metabolic imaging with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) using F-18 fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) shows difference in monitoring the tumor response to therapy by integrating anatomic and functional measures of treatment effects. The high uptake of F-18 FDG in most lung cancers and the demonstration that successful treatment reduces uptake have led to increasing enthusiasm for the use of PET/CT to assess the therapeutic response. In this review, theoretic considerations and current evidence supporting the role of F-18 FDG PET/CT for evaluation of treatment response in lung cancer are discussed.

Keywords: Lung cancer, FDG PET/CT, treatment response assessment

Giriş

Akciğer kanseri, önlem ve tedavi seçeneklerindeki belirgin gelişmelerle rağmen hala tüm dünyada kanser ilişkili ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Sigara içimi akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak %90'ından sorumludur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık

%85'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) olup, geri kalanını küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) oluşturmaktadır. Akciğer kanseri prognoz ile korelasyon gösterdiği ispatlanan TNM sistemi ile evrelendirilmektedir. Beş yıllık sağkalım süreleri tüm evreler için yaklaşık %14'tür (2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İnanç Karapolat, Özel Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: inanckarapolat@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6950-6382

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Pozitron emisyon tomografi (PET), klinik tanı için gerekli fizyolojik bilgileri doku metabolizmasındaki değişikliğe dayalı olarak veren moleküler bir görüntüleme yöntemidir. F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) ile yapılan PET ile malign tümörlerin birçoğu, artmış glikoz metabolizmaları nedeniyle noninvaziv olarak görüntülenebilmektedir. Daha sonra bilgisayarlı tomografi (BT) entegre edilmiş PET tarayıcıların (PET/BT) geliştirilmesi ile onkolojik PET uygulamaları önemli ölçüde yaygınlaşmıştır. Akciğer kanserleri de en sık yapılan PET/BT uygulamalarının başında gelmektedir. FDG PET/BT günümüzde akciğer kanserlerinde tanı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme, radyoterapi planlaması ve prognoz tayini amacıyla kullanılmaktadır (3).

Akciğer kanserinin teşhis ve evrelemesi tamamlandıktan sonra cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve biyolojik tedavilerden oluşan çeşitli tedavi yöntemlerine karar verilmektedir. Uygulanan tedavinin başarısını değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları gerekmektedir. Uzun yıllar tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tümörün boyutsal küçülmesi standart yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla kesitsel görüntüleme yapan BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır. Bununla birlikte bu yöntemler tümörün sadece boyutlarını değerlendirmekte, canlılığını ve fizyolojik durumunu değerlendirememektedir. Ayrıca özellikle erlotinib gibi sitostatik tedaviler sonrası tümörün küçülmesi nispeten uzun sürmektedir. Oysa moleküler düzeyde sadece canlı tümör hücrelerinin bir göstergesi olan FDG tutulum yoğunluğu, tedaviye yanıtı belirlemede daha duyarlıdır. Bu derlemede genel olarak tedavi yanıtını değerlendirme kriterleri, akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede FDG PET/BT ile kısaca FDG dışındaki radyofarmasötiklerin rolü ve bu amaçla kullanılan parametrelerden bahsedilecektir.

PET ile Tümör Kantifikasyonu

PET ile tümör tedavi yanıtını izlemede görüntülerin iyi nasıl kantifiye edileceği çok önemlidir. Birçok merkezde görüntülerin rutin incelemesi, zemin aktiviteye göre artmış tutulum gösteren odakların değerlendirilmesi şeklindedir. Çoğunlukla görsel değerlendirme, standart tutulum değerinin [standardized uptake value: (SUV)] kullanıldığı semikantitatif değerlendirme ile desteklenmektedir. Çünkü birçok tümör tedavi sonrası gözle görülebilir tutulum göstermeye devam etse bile, metabolizmasının azalması iyi bir yanıtın göstergesidir (4).

PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu için kullanılan semikantitatif parametrelerin tekrarlanabilirliği çok önemlidir. Çünkü bu ölçümler teknik, fiziksel ve biyolojik birçok faktörden etkilenmektedir (5). Radyofarmasötik enjeksiyonu esnasındaki kan glikoz ve insülin düzeyi, vücut kitle indeksi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için geçen süre, enjeksiyonun kalitesi, ilgi alanı [region of interest: (ROI)] büyüklüğü, kullanılan rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltme teknikleri, solunum artefaktları, PET görüntünün piksel boyutu ve parsiyel volüm efekti SUV ölçümünü etkileyen en önemli faktörlerdir (6). Bununla birlikte bu faktörlerin birçoğu standardize edilebilir (7). Yapılan birçok çalışmada teknik detaylara dikkat gösterildiğinde, SUV'un çalışmalar arası tekrarlanabilir olduğu %20'den az hata payı ve %95 güvenilirlik aralığı ile gösterilmiştir (8,9).

SUV her PET/BT cihazında bulunan bir fonksiyondur ve pek çok radyofarmasötiğe uyarlanabilir. SUV en sık onkolojik uygulamalarda kullanılmaktadır ve aşağıdaki gibi formülize edilir:

$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL) / enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq)/gram cinsinden vücut ağırlığı}}{1}$

1 gr vücut ağırlığı 1 mL olarak kabul edildiğinde; ölçülen SUV, SUV_{bw}'dir [bw: body weight (vücut ağırlığı)]. SUV değeri enjekte edilen radyoaktivite vücutta homojen bir şekilde dağılmışsa, radyoaktivite miktarı ve vücut ağırlığından bağımsız olacak şekilde 1 olmalıdır (10). Bununla birlikte PET uygulamalarında en sık kullanılan radyofarmasötik olan FDG vücutta eşit olarak dağılıma uğramaz. Örneğin; özellikle ağızda çok az FDG yağ dokusuna gider ve bu dokularda düşük SUV değeri (<1) saptanır. Çoğunlukla kanserde glikoz metabolizması artmış olduğundan, buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artış gösterir. Özellikle akciğerde SUV değeri 2,5'in üzerinde olan lezyonların malign olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca yüksek SUV değeri proliferatif aktivitesi yüksek olan agresif maligniteleri düşündürmektedir ve genellikle prognoz ile ters orantılıdır.

Maksimum SUV (SUV_{maks}) klinik pratikte en çok kullanılan parametredir. Ortalama SUV (SUV_{mean}) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır. Her ne kadar SUV formülü vücut ağırlığına göre ayarlama yapsa da, SUV vücut kitesi ve boyutundan bağımsız değildir. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV artmaktadır. Bu yüzden SUV hesaplamasında

vücut kitlesi yerine ideal vücut ağırlığı (SUV_{LBW}), yağsız vücut kitlesi (SUV_{LBM} veya SUL) veya vücut yüzey alanı (SUV_{BSA}) değerlerinin kullanılması mevcut problemleri büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır (11). Ayrıca son zamanlarda PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır (12). MTV, lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUV_{mean} değerlerinin çarpımından elde edilmektedir (13).

Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Yöntemleri

Kanser tedavisindeki hızlı gelişmeler ve kanser hastalarına yönelik daha fazla tedavi seçeneğinin ortaya çıkması, klinik onkolojide kanser tedavisinin izlenmesi alanının oluşmasına neden olmuştur. Özellikle tümör yanıtının erken ve doğru değerlendirilmesi, devam eden etkin olmayan kemoterapinin toksisitesi ve gereksiz tedavi masraflarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Tümör yanıtının değerlendirilmesi ile ilgili ilk çalışmalar 1976 yılında Moertel ve Hanley tarafından yapılmıştır. Bu çalışmayı takiben 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk defa boyuta dayalı tümör tedavi yanıt kriterlerini açıkladı. Her iki çalışmada da morfolojik olarak tümör boyutunun %50'den fazla küçülmesi tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilmiştir. 2000 yılında Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) yayınlanmış olup, bu kriterler 2009 yılında RECIST 1.1, 2010 yılında modifiye RECIST olarak revize edilmiştir (14). Bu revizyonlarda RECIST kriterlerine ilk defa FDG PET dahil edilmiştir. Ayrıca 2004 yılında MD Anderson Kanser Hastanesi kemik metastazlarında kullanılacak tedavi yanıt kriterlerini yayınlamışlardır.

Boyut ölçülmesine dayalı tedavi yanıtının değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü etkileyen en önemli faktörler, canlılığını yitirmekte olan tümörün küçülmesinde gecikme, bazı tümörlerin yavaş büyümesinin getirdiği yanılgı, sitostatik tedavilerin hızlı tümör küçülmesine yol açmaması ve tümördeki fibrotik ve nekrotik dokunun sebat etmesidir (15). Tüm bu kısıtlamalardan dolayı kanser hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kantitatif FDG PET ile yapılan metabolik kriterler üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 1999 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve 2009 yılında Amerikalı araştırmacılar tarafından Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PERCIST 1.0) yayınlanmıştır. Her

iki çalışmada da kantitatif FDG PET ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ilk ve takip incelemelerde elde edilen SUV değerlerindeki değişimler esas alınmaktadır. EORTC kriterleri vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla vücut yüzey alanına normalize edilmiş SUV_{bsa} kullanımını önermektedir. Bununla birlikte EORTC kriterleri titiz bir standardizasyon protokolü sunamamıştır. PERCIST 1.0 kriterlerinde ise vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla yağsız vücut kitlesine normalize edilmiş SUL parametresi kullanılmaktadır. Ek olarak PERCIST 1.0 kriterlerinde SUL_{peak} ve TLG parametrelerinin kullanımı önerilmektedir. SUL kullanımı özellikle kemoterapi uygulanan boyunca vücut ağırlığında meydana gelebilecek değişimlerin etkisini minimize etmektedir. Bununla birlikte serum glikoz seviyesine ve parsiyel volüm etkisine göre düzeltme yöntemleri kullanılmaz. Ayrıca PERCIST 1.0 kriterlerinde karaciğer sağ lob üzerinden, karaciğerin tutulum gösterdiği durumlarda ise desendan aorta üzerinden ROI çizilerek background aktivitesi hesaplamalara dahil edilir. Tüm bu anatomik ve metabolik yanıt kriterlerinde tedaviye yanıt; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık gibi terimlerle ifade edilmiştir (16). Tablo 1'de solid tümörlerde tedavi yanıtını değerlendirme kriterleri ana hatlarıyla karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Akciğer Kanseri Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme

Kanser tedavisinin efektif olmasının kesin kanıtı klinik semptomlarda iyileşme ve yaşam süresinin uzamasıdır. Kanser tedavisinde nihai amaç ise hastalığın tamamen ortadan kaybolmasıdır. Bu amaca bazı hematolojik malignitelere ulaşılsa bile, solid tümörlerde bu başarı oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha başarılı tedavi alternatifleri geliştikçe, tedavinin sonuçlarının ölçülmesi daha önemli hale gelmektedir. Örneğin; daha önce kemoterapinin inoperabl KHDAK'nin tedavisinde çok az faydası olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise metastatik hastalığın tedavisinin hastanın yaşam süresini uzatabileceği kabul edilmektedir. Yanıt değerlendirmesinde zamanlama da oldukça önem taşımaktadır. Sitotoksik ilaçlarla yapılan tedavilerde standart yaklaşım anatomik görüntüleme yöntemleri (BT veya MRG) ile 2 ayda bir hastalığın takip edilmesidir. Bugün ise anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle (özellikle atelektazi varlığında tümör boyutu ölçülmesinde yapılan hatalar, nodal evrelemenin yeterli doğrulukta olmaması ve rezidü viabl dokuyu ayırt edememe), birçok çalışmada

Tablo 1. Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri

	DSÖ	RECIST 1.1	EORTC	PERCIST 1.0
Baseline lezyonların ölçülebilirliği	İki boyutlu ölçülebilir lezyonlar (en uzun çap ve dikey boyutun ölçülmesi)	En uzun boyutu ≥ 10 mm olan lezyonlar veya kısa aksı ≥ 15 mm olan lenf bezleri	Yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonlar	Baseline minimal tümör SUL_{peak} 'i gösteren lezyonlar ($> 1,5 \times$ karaciğer ortalama $SUL + 2 \times$ SUL_{SD} veya $> 2 \times$ blood pool ortalama $SUL + 2 \times$ SUL_{SD})
Objektif yanıt	Tam yanıt: En az 4 hafta ara ile yapılan çalışmada tüm hastalık bölgelerinin tamamen yok olması Parsiyel yanıt: Tümör boyutunda $\geq 50\%$ azalma Progresif hastalık: Tümör lezyonlarında $> 25\%$ artış ve/veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması Stabil hastalık: Tümör boyutlarında $< 25\%$ artış veya azalış	Tam yanıt: Tüm tümöral lezyonların yok olması Parsiyel yanıt: Tümöral lezyonların en uzun çapının toplamda en az 30% azalması Progresif hastalık: Tümöral lezyonun en uzun çapının toplamında en az 20% artması veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması Stabil hastalık: Tam veya parsiyel yanıt ile progresif hastalık olmayışı	Tam metabolik yanıt: Hedef organda FDG tutulumu olmaması Parsiyel metabolik yanıt: 1 siklus sonrası SUV'da $15-25\%$ ve daha sonrası $> 25\%$ 'den fazla düşüş Progresif metabolik hastalık: SUV'da $> 25\%$ artış, tümör tutulumu alanında görünür 20% artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında) Stabil metabolik yanıt: SUV'da $< 25\%$ artış veya $< 15\%$ düşüş, tümörün yayılımında görülebilir değişiklik olmaması	Tam metabolik yanıt: FDG tutulumu gösteren tüm lezyonların tam rezolüsyonu (lezyonların background blood-pool aktivitesinden ayırt edilememesi veya ortalama karaciğer aktivitesine eşit veya düşük aktivite tutulumu göstermesi) Parsiyel metabolik yanıt: SUL_{peak} 'de en az 30% veya $0,8$ ünite azalma Progresif metabolik hastalık: SUL_{peak} 'de en az 30% veya $0,8$ ünite artış saptanması veya SUL değerinde düşme olmaksızın TLG'de 75% artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında) Stabil metabolik yanıt: Tam veya parsiyel metabolik yanıt ile progresif metabolik yanıt olmayışı

FDG: Fluoro-2-deoksi-glikoz, SUV: Standardized uptake value

tedavi yanıtının değerlendirmesinde FDG PET/BT'nin rolü araştırılmış ve tedavi sonrası farklı zamanlarda FDG PET/BT görüntüleme yapılmıştır. FDG PET/BT görüntülemenin zamanlaması; tümör tipine, uygulanan tedaviye ve görüntülemeye beklenen amaca yönelik değişkenlik göstermekte olup, tedavi başladıktan hemen sonra yapılabileceği gibi, tedavi ortasında veya tedavi tamamlandıktan çok sonra da gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle radyoterapi sonrası erken dönemde (ilk 6-12 hafta) gelişen enflamatuvar reaksiyonlar PET görüntülerinde yalancı pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle radyoterapi tamamlandıktan sonra PET çalışmasının ideal olarak 6 ay (asgari 2-3 ay) sonra yapılması önerilmektedir. Kemoterapiden sonra PET imajlarında yanıltıcı olabilecek derecede enflamatuvar reaksiyonlar nadiren gelişmektedir. Bununla birlikte kemoterapinin erken döneminde tümör hücrelerinin glikoz metabolizmasındaki modülasyona bağlı "stunning" etkisi nedeniyle yalancı negatiflikler

veya tam aksine tümör tutulumunda "flare" etkisine bağlı artış oluşabileceği için, kontrol PET çalışmasının kemoterapi tamamlandıktan en az 2 hafta sonra yapılması daha uygun olacaktır (17).

FDG PET/BT'nin de birtakım sınırlı yönleri mevcuttur. PET/BT'nin uzaysal rezolüsyonundaki sınırlamalar yanlış negatif sonuçlardan sorumludur. Mikrometastazların tespiti ise ne yazık ki hiçbir görüntüleme yöntemi ile mümkün değildir. Akciğer kanserlerinin birçoğu yüksek FDG tutulumuna sahip olmakla birlikte; adenokarsinomların bazı alt tipleri, bronkial karsinoid ve müsinöz neoplazmlar gibi yavaş gelişen tümörler düşük FDG tutulumları nedeniyle yanlış negatif FDG PET incelemenin diğer önemli nedenleri arasındadır. Ayrıca FDG PET görüntülemeye tüm hipermetabolik lezyonlar kanser değildir. Enflamatuvar süreçler, özellikle de sarkoidoz gibi granüloamatöz enfeksiyonlar malignensilerde görüldüğü kadar yüksek yoğunlukta FDG tutulumu gösterebilirler. Enfeksiyonlar ve enflamatuvar

süreçler, glikoz ihtiyacı artmış metabolik olarak aktif makrofajları biriktirerek, FDG PET görüntüleme yanlı pozitif sonuçlara neden olabilmektedirler (18).

Tümöral lezyonda FDG tutulumu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte, lezyonun FDG uptake'i ile kanser hücrelerinin sayısı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. FDG tutulumunun azalması canlı tümör hücrelerinin sayısında azalma, FDG tutulumunun artması ise enflamasyon dışlandığında canlı tümör hücrelerinin sayısında artma ve tümörde progresyon ile birlikte. Kanser tanısı genellikle lezyon 10-100 gr ağırlığa veya 10^{10} - 10^{11} hücre sayısına ulaştıktan sonra konur. Güncel PET sistemlerinin rezolüsyonu 0.4 -1 cm çapları arasında olup, bu rakamlar yaklaşık 1 gr ağırlığa veya 10^8 - 10^9 hücre sayısına karşılık gelmektedir. Bu nedenle tedavi sonrasında FDG-PET incelemesinin negatif olması, ortamda kanser hücresinin olmadığı veya 10^7 hücreden daha fazla sayıda kanser hücresi içeren lezyon olmadığı anlamına gelmektedir. Birçok hastada tümör rekürrensini mikroskopik rezidüel hastalık varlığı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tedavinin tamamlanması sonrasında tamamen negatif PET çalışması tipik olarak iyi prognoz göstergesi olup, pozitif PET çalışması ise (enflamasyon yokluğunda) rezidüel tümörün göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde tüm PET/BT çalışmalarının yaklaşık beşte biri tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Akciğer kanseri tedavisinin FDG PET/BT görüntülemesi genellikle kombine tedaviler sonrası yapılır. Akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılacak prostat spesifik antijen veya tiroglobulin gibi spesifik bir moleküler marker olmadığından görüntüleme yöntemleri oldukça önem taşımaktadır. FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki klinik yararı, tümör dokusunun tanı anındaki metabolik aktivitesi, uygulanan tedavinin tipi ve etkinliği ile alternatif tedavilerin var olup olmaması gibi çok çeşitli faktörlere bağlıdır (19). Örneğin; Pöttgen ve ark. 50 lokal ileri KHDAK hastasını tedavi öncesi, 3 kür indüksiyon kemoterapisi ve takip eden kemoradyoterapi sonrası olmak üzere toplam 3 kez PET/BT ile değerlendirdiler. Otuz yedi hasta kemoradyoterapi sonrası rezektabl olarak kabul edildi ve operasyon uygulandı. Bu çalışmada tedavi öncesi ve her iki takip PET/BT incelemesinde tümör FDG tutulumunda meydana gelen %45-62 oranında azalmanın, histopatolojik yanıtla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (20). Elli altı hastalık bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası F-18 FDG PET'te izlenen lezyonların SUV_{max} 'larındaki değişiklikler ile patolojik yanıt arasında yakın lineer bir ilişki olduğu ve

BT'de lezyonların boyutlarında izlenen değişikliklere göre daha doğru öngörülerde bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma SUV_{max} 'da %80 veya daha fazla azalma olduğunda, hücre tipinden bağımsız olarak hastanın yüksek olasılıkla (%96 doğrulukla) tedaviye tam olarak yanıt verdiğini göstermiştir (21). Benzer şekilde Vansteenkiste ve ark. evre IIIa-N2 KHDAK hastaları ile yaptıkları bir pilot çalışmada; indüksiyon kemoterapisi sonrası primer tümör uptake'inde izlenen %50 oranında azalmanın, standart DSÖ kriterlerine göre daha iyi bir sağkalım öngörüsüne sahip olduğunu göstermişlerdir (22).

Evre 1 ve 2 KHDAK hastalarında uygun vakalarda standart tedavi operasyondur. Evre 3 ve 4 inoperabl hastalarda ise tedavi yaklaşımı tolere edebilecek hastalarda kemoterapi veya ardışık veya eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu hastalarda hiçbir kemoterapi rejiminin diğerlerine üstünlüğü kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca hem KHDAK hastalarının hepsinin kemoterapiye olumlu cevap verememesi, hem de uygulanan kemoteropatiklerin toksisitesi ve maliyeti nedeniyle tedaviye olumlu yanıt veren hastaların erken dönemde saptanması önem taşımaktadır. F-18 FDG ile yapılan metabolik görüntülemenin tedavi yanıtını konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha erken bir zamanda gösterdiği bilinmektedir (23). Bu amaçla yapılan bir çalışmada Nahmias ve ark. kemoterapi uygulanan 16 KHDAK hastasının tümör metabolik yanıtını tedavi başlangıcından 1 ve 3 hafta sonra FDG PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada olumlu tümör metabolik cevabının kemoterapiye yanıt veren hastaları erken dönemde saptayabildiği ve uzun dönem sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca neoadjuvan kemoterapi uygulanan 47 lokal ileri KHDAK hastası ile yapılan bir prospektif çalışmada; 1 kür kemoterapi sonrası çekilen interim FDG PET/BT incelemesinde baseline incelemeye göre FDG tutulumunda %35 ve üzeri azalmanın artmış sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (25).

Son zamanlarda lokal ileri KHDAK hastalarında düşük doz fraksiyone radyoterapi ile indüksiyon kemoterapisinin eş zamanlı uygulanmasının prognozu olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Mattoli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada eş zamanlı düşük doz fraksiyone radyoterapi ve indüksiyon kemoterapisi uygulanan 44 hastanın tedaviye yanıtı PERCIST kriterleri ile değerlendirilmiştir (26). Bu çalışmada primer evreleme amacıyla elde edilen FDG PET/BT incelemesinde primer tümör ve metastatik lenf bezlerinde yüksek SUL_{peak} değerleri saptanan hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastazların daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Ayrıca PERCIST kriterlerine göre

tam veya parsiyel yanıtın ilerlemesiz sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (26). Benzer şekilde indüksiyon kemoterapisi uygulanan 21 lokal ileri KHDAK hastasının erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada; PERCIST kriterlerinin progresif metabolik hastalık ile progresyon göstermeyen stabil metabolik hastalık ve parsiyel metabolik yanıtı saptayabildiği, ayrıca ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalımı öngörebildiği bildirilmiştir (27). KHDAK hastalarında kemoterapiye yanıtı değerlendirmek amacıyla RECIST 1.1, EORTC ve PERCIST 1.0 kriterlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise; araştırmacılar EORTC ve PERCIST 1.0 kriterlerinin RECIST 1.1 kriterlerine göre tedavi yanıtını değerlendirmede daha doğru ve duyarlı yöntemler olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca her ne kadar EORTC ve PERCIST 1.0 kriterleri benzer sonuçlar gösterse de; PERCIST 1.0 kriterlerinin daha detaylı ve açık tanımlamalar içerdiğinden öncelikle tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (28). Bununla birlikte adenokarsinomların bazı alt tipleri, bronkial karsinoid ve müsinöz neoplazmlar gibi düşük FDG tutulumu gösteren tümörler ile doğru kantifikasyon yapılamayan küçük tümörlerde, DSÖ ve RECIST gibi anatomik görüntüleme esaslarına dayalı kriterlerin öncelikle kullanılabilirliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin nekrotik tümör veya fibrotik skarların rezidüel canlı tümör dokusundan ayırt edilmesindeki kısıtlılıkları bilinmektedir. Radikal radyoterapi ve kemo-radyoterapi uygulanan 73 KHDAK hastasının tedavi yanıtları tedavi bitiminden ortalama 70 gün sonra FDG PET ve BT ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FDG PET ile 34 hastada tam metabolik yanıt gösterilirken, BT ile yalnızca 10 hastada tam yanıt saptanabilmiştir (29). Eschmann ve ark. neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 70 evre 3 KHDAK hastasının tedavi yanıtını FDG PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada FDG PET/BT'nin rezidüel canlı primer tümörü saptamada sensitivite, spesifisite ve doğruluğu sırasıyla %95, 80 ve 91 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca komplet metabolik yanıtı olan veya SUV_{max} değerinde %80 ve üzeri düşme saptanan hastaların, parsiyel metabolik yanıt gösterenlere göre daha uzun bir sağkalım gösterdikleri, progresif metabolik hastalığı olanların ise kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir (30). TLG ile tedavi yanıtının değerlendirildiği iki çalışmada ise; kemo-radyoterapi uygulanan lokal ileri KHDAK hastalarında TLG'nin ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalımı öngörebildiği, ayrıca tedavi başlangıcından en

erken 2 hafta sonra tedaviye yanıtı değerlendirebildiği ileri sürülmüştür (31,32).

DSÖ, RECIST ve RECIST 1.1 gibi çoğunlukla anatomik görüntüleme esasına dayanan kriterlerin, özellikle hastalığı stabilize eden yeni sitostatik ajanlar ile yapılan tedavi yanıtlarını değerlendirmede kısıtlılıkları vardır. Son zamanlarda FDG PET/BT'nin akciğer kanserlerinde kullanılan epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri gibi biyolojik ajanların tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabilirliğine dair çalışmalar yapılmaktadır. KHDAK hastalarında; biyolojik ajanlarla yapılan tedavinin başlangıcından 1-2 hafta sonra elde edilen FDG PET/BT'nin, metabolik aktivitesinde azalma izlenen (tedaviden olumlu yanıt alınan) hastaları erken dönemde saptayabileceği bildirilmiştir (33). Başka bir çalışmada ise Ho ve ark. erlotinib tedavisi uygulanan 23 metastatik akciğer adenokarsinomu hastasında; sistemik yaklaşım ile elde edilen TLG kriterlerinin EORTC ve PERCIST kriterlerine göre sağkalım sonuçlarını daha iyi öngörebildiğini ileri sürmüşlerdir (34).

Ayrıca EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen 210 hasta, yedi çalışmadan oluşmuş bir derlemenin sonuçlarına göre; tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra elde edilen FDG PET görüntülemesinde metabolik aktivitenin azalmasının devam eden tedavinin başarısının göstergesi olduğu bildirilmiştir (35).

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sürecinde gelişen mutasyonlar bu tedaviye olan dirençten sorumludur. Son dönemlerde göze çarpan bazı çalışmalarda; tedavi sonrası sebat eden yüksek FDG uptake'inin tümör direncini gösteren güvenilir bir biyomarker olduğu, bununla birlikte düşük FDG uptake'inin olumlu tümör yanıtı ile uyumlu olabileceği gibi, tümör direnci anlamına da gelebileceği belirtilmektedir. Dirençli tümörlerde proliferasyon yolağı aktif olarak devam ederken, tümörün erken metabolik değişimle aerobik glikolizisten oksidatif fosforilasyona geçerek eksternal glikoz ihtiyacını azalttığı düşünülmektedir (36).

KHAK'leri tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. KHAK'de TNM evrelendirme sistemi kullanılmakla birlikte, sıklıkla başvuru olan yöntem hastalığın sınırlı ve yaygın hastalık olarak iki başlık altında sınıflandırılmasıdır. Oldukça agresif seyreden tümörler olup, tüm gelişmelere rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %5-10 arasındadır. Sınırlı hastalıkta tedavi seçeneği kemoradyoterapi iken, yaygın hastalıkta palyatif kemoterapi uygulanmaktadır. Başlangıçtaki kemosenzitiviteye rağmen, relaps kaçınılmaz olarak

karşımıza çıkmaktadır. KHAK'lerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG PET kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan 29 KHAK hastasının tedavi yanıtlarının EORTC ve PERCIST kriterlerine göre değerlendirildiği bir çalışmada, tam metabolik yanıt elde edilen hastaların genel sağkalımı diğerlerine göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Ayrıca post-terapötik SUL değerinin de genel sağkalım ile korele olduğu saptanmıştır (37). Shirvani ve ark. ise radyoterapi uygulanan sınırlı evre KHAK hastalarında MTV'deki değişimin sağkalım ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (38).

FDG Dışındaki Radyofarmasötikler ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Akciğer kanserinde tümörün biyolojik yanıtını öngörmek amacıyla başka radyofarmasötikler de kullanılmıştır. F-18 florotimidin (FLT) hücre proliferasyonu gösteren bir ajan olup, hücre içinde tutulumu DNA sentezi ve hücre büyümesinde up-regüle olan timidin kinaz-1 enzim aktivitesi ile korelasyon gösterir. Başka bir proliferasyon ajanı olan C-11 timidin kısa yarılanma süresi (20 dk) ve hızlı metabolizması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir. F-18 FDG'ye göre F-18 FLT'nin pek çok tümörde tutulumu daha düşük olmakla birlikte tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde daha spesifik olabileceği düşünülmektedir. F-18 FLT'nin hücresel tutulumu histopatolojik Ki-67 ekspresyonu ile korele olduğundan, F-18 FDG'ye göre daha spesifik bir onkolojik görüntüleme ajanıdır. Proliferasyon ajanlarında izlenen belirgin karaciğer ve kemik iliği tutulumu bu organların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca bu ajanların fizyolojik beyin tutulumu olmadığından, beyin metastazlarının değerlendirilmesinde daha üstündür. Bununla birlikte akciğer kanserlerinde nodal evrelemede sensitivitesinin daha düşük olduğu (%53) bildirilmiştir (39). Sohn ve ark. gefitinib (bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü) kullanan ileri evre akciğer adenokarsinoma hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 7. gününde F-18 FLT tutulumunu değerlendirmişler ve aktivite tutulumundaki azalmanın tedaviye yanıt ile belirgin korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (40). Bununla birlikte KHDAK'lerinde kemoterapiye erken yanıtın değerlendirildiği başka bir çalışmada; FLT PET görüntülemenin FDG PET görüntülemeye göre belirgin bir üstünlüğünün olmadığı iddia edilmiştir (41).

Metionin esansiyel bir aminoasittir. C-11 metionin radyofarmasötiği özellikle kanserlerde artış gösteren aminoasit transportu ve protein sentezini göstermektedir.

In vitro çalışmaların sonuçları tümör tedavisi başarılı olduğunda, tümörde protein sentezinde azalmanın glikoz metabolizmasından daha hızlı olduğunu göstermektedir. C-11 metionin özellikle beyin metastazlarının değerlendirilmesi ve akciğer nodüllerinde benign-malign ayırımında kullanılmaktadır. Enflamatuvar hastalıklarda tutulum göstermemesi nedeniyle daha spesifik bir ajan olmakla birlikte, akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla kullanım alanı bulamamıştır.

Hipoksi oksijen konsantrasyonunun fizyolojik sınırların altında olmasıdır. Tümör hipoksisi malign tümörler için karakteristik olmasa da, malignitede sık gözlenir. Tümör hipoksisinin, hipoksik hücrelerin iyonizan radyasyona azalmış duyarlılığı şeklinde iyi bilinen bir etkisi vardır. Ayrıca antikanser tedaviye direnç ve tümör ilerlemesi açısından anlamlı bir kötü prognostik faktördür. F-18 floromizonidazol (FMISO) ve benzeri ajanlar ile tümörlerin tedaviye yanıtının ölçümünde hipoksinin rolü araştırılmıştır (42,43). Sınırlı sayıda çalışmada ise kemo-radyoterapi uygulanan KHDAK hastalarında tümörlerin tedaviye bağlı oksijenizasyon durumları ve tedaviye dirençleri F-18 FMISO PET ile incelenmiştir (44,45).

Pulmoner nöroendokrin tümörler akciğer tümörlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır (%15 küçük hücreli akciğer karsinomu, %3 büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve %1-2 karsinoid tümörler). Aynı başlık altında toplanmalarına rağmen klinik, epidemiyolojik ve genetik olarak ciddi farklılıkları mevcuttur. Özellikle orta-düşük dereceli nöroendokrin karsinomlarda günümüzde PET ile yapılan somatostatin reseptör görüntüleme önemli bir kullanım alanı bulmuştur. Çünkü bu tümörlerin %80'den fazlasında hücre yüzeyinde normal dokulara oranla daha yüksek somatostatin reseptörleri bulunmaktadır. Bu amaçla ilk olarak F-18 dihidroksifenilalanin kullanılmıştır. Daha sonraları Ga-68 ile işaretli DOTA-peptidler (TOC/TATE/NOC) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan Ga-68 DOTATATE PET/BT ile görüntülenen nöroendokrin tümörlerde Lu-177 ve Y-90 gibi ajanlarla peptid reseptör radyonüklid tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Pulmoner nöroendokrin tümörlerde de peptid reseptör radyonüklid tedaviler sonrası yanıt değerlendirmek amacıyla Ga-68 DOTATATE PET/BT kullanımı giderek artmaktadır.

Sonuç

Görüntüleme yöntemleri akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle, akciğer kanserlerinde genellikle kombine

tedaviler sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla FDG PET/BT görüntülemesi yapılmaktadır. Birçok çalışmada tümöral dokularda tedavi sonrası azalan FDG tutulumunun, nasıl ve ne zaman değerlendirildiğinden bağımsız olarak, patolojik yanıt ve sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Solid tümörlerde tedavi yanıtını metabolik olarak değerlendirmek amacıyla, daha detaylı ve açık tanımlamalar içerdiğinden, PERCIST 1.0 kriterlerinin öncelikle tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca her ne kadar son zamanlarda PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlansa da, standardize edilmiş SUV_{max} ölçümünün tedavi yanıtını takipte daha kolay ve pratik olduğu genel kabul görmektedir. Tüm bunlara rağmen akciğer kanserlerinde FDG PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde birçok değişken parametre olduğundan standardizasyon için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252-271.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
- Kitajima K, Doi H, Kanda t, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:387-399.
- Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group. *Eur J Cancer* 1995;31:1924-1927.
- Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:310-320.
- Pillot G, Siegel BA, Govindan R. Prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2006;1:152-159.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059-1066.
- Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1771-1777.
- Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 2002;4:171-178.
- Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31:496-505.
- Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521-525.
- Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0146195.
- Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1595-1606.
- Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1945-1953.
- PET ve PET/BT, Prensipler ve Uygulamalar. 2. Baskı. Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF, çev. editörleri. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122-150.
- Sönmezoğlu K. Akciğer kanserinde pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanımı. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007;58:133-140.
- Tümkiye E, Büyükdere G. Akciğer Kanserinde F-18-FDG PET ve PET/BT'nin Rolü. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22:470-485.
- Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1-10.
- Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:97-106.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1903-1909.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol* 1998;9:1193-1198.
- Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2009;50:31-42.

24. Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:744-751.
25. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8362-8370.
26. Mattoli MV, Massaccesi M, Castelluccia A, Scolozzi V, Mantini G, Calcagni ML. The predictive value of 18F-FDG PET-CT for assessing the clinical outcomes in locally advanced NSCLC patients after a new induction treatment: low-dose fractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2017;12:4.
27. Fledelius J, Khalil AA, Hjorthaug K, Frøkiaer J. Using positron emission tomography (PET) response criteria in solid tumours (PERCIST) 1.0 for evaluation of 2'-deoxy-2'-[18F] fluoro-D-glucose-PET/CT scans to predict survival early during treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60:231-238.
28. Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1945-1953.
29. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
30. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:463-471.
31. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013;54:1528-1534.
32. Yossi S, Krhili S, Muratet JP, Septans AL, Campion L, Denis F. Early assessment of metabolic response by 18F-FDG PET during concomitant radiochemotherapy of non-small cell lung carcinoma is associated with survival: a retrospective single-center study. *Clin Nucl Med* 2015;40:215-221.
33. van Gool MH, Aukema TS, Hartemink KJ, Valdés Olmos RA, van Tinteren H, Klomp HM. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC. *World J Radiol* 2014;6:392-398.
34. Ho KC, Fang YD, Chung HW, et al. TLG-S criteria are superior to both EORTC and PERCIST for predicting outcomes in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2155-2165.
35. van Gool MH, Aukema TS, Hartemink KJ, Valdés Olmos RA, van Tinteren H, Klomp HM. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC. *World J Radiol* 2014;6:392-398.
36. De Rosa V, Iommelli F, Monti M, Mainolfi CG, Fonti R, Del Vecchio S. Early 18F-FDG uptake as a reliable imaging biomarker of T790M-mediated resistance but not MET amplification in non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *EJNMMI Res* 2016;6:74.
37. Ziai D, Wagner T, El Badaoui A, et al. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging* 2013;13:73-80.
38. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:91-97.
39. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44:1426-1431.
40. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008;14:7423-7429.
41. Crandall JP, Tahari AK, Juergens RA, et al. A comparison of FLT to FDG PET/CT in the early assessment of chemotherapy response in stages IB-IIIa resectable NSCLC. *EJNMMI Res* 2017;7:8.
42. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
43. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [18F]HX4, [18F]FAZA, and [18F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:351-359.
44. Koh WJ, Bergman KS, Rasey JS, et al. Evaluation of oxygenation status during fractionated radiotherapy in human nonsmall cell lung cancers using [F-18]fluoromisonidazole positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:391-398.
45. Gagel B, Reinartz P, Demirel C, et al. [F18]fluoromisonidazole and [F18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006;6:51.



Mezotelyomada Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Rolü

The Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Mesothelioma

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Mezotelyoma, serozal yüzeylerdeki mezotel hücrelerinden ve çoğunlukla (%90) plevradan kaynaklanan oldukça agresif bir neoplazidir. Asbest ve erionit liflere maruz kalma, plevral mezotelyoma etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Multimodalite tedavi rejimlerine rağmen, prognoz olumsuzdur. Birçok olguda plevral mezotelyoma tanısı koymak için radyolojik bulgular yeterli değildir. Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) malign plevral patolojilerin tanısında noninvaziv önemli bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT sadece tanıda değerli değildir, aynı zamanda evrelemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognoz tahmininde rol oynar. İlave olarak, primer tümörün SUV değerleri sağkalım tahmini için bağımsız bir belirteçtir. Metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisi gibi hacim temelli niceliksel parametreler prognostik role sahiptir ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için de yararlıdır.

Anahtar Kelimeler: Malign plevral mezotelyoma, FDG, PET/BT

Abstract

Mesothelioma is a highly aggressive neoplasm originating from mesothelial cells in serosal surfaces and mostly (90%) from pleura. Exposure to asbestos and erionite fibers plays an important role in pleural mesothelioma etiology. Despite multimodality treatment regimens, the prognosis is unfavorable. Radiological findings are not enough for diagnosing pleural mesothelioma in many cases. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is an important noninvasive imaging modality for diagnosis of malign pleural pathologies. PET/CT is not only valuable for diagnosis, but it also plays a role in the staging, evaluation of treatment response, and prediction of prognosis. In addition, SUV value of primary tumor is an independent predictor for survival. Volume-based quantitative parameters like metabolic tumor volume and total lesion glycolysis have a prognostic role and are also useful for evaluation of treatment response.

Keywords: Malignant pleural mesothelioma, FDG, PET/CT

Giriş

Malign mezotelyoma serozal yüzeylerdeki mezotel hücrelerinden ve çoğunlukla (%90) plevradan kaynaklanan oldukça agresif bir neoplazmdir. Periton, perikard ve nadiren testisin tunika vaginalisi hastalığın geliştiği diğer alanlar olarak izlenmektedir. Malign

plevral mezotelyoma (MPM) etiolojisinde asbest ve erionit liflerine maruziyet önemli rol oynar. Hastalık en sık 50-70 yaş aralığında görülür. Çoğunlukla sağ akciğer (%60), düşük bir oranda (%5) ise bilateral tutulum izlenmektedir. Başlıca semptomlar tümörün göğüs duvarına invazyonu ve plevral sıvı birikimi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özlem Özmen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ozmenozlem@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5392-1626

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

sonucu ortaya çıkan nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. MPM'nin epitelioid (%50), sarkomatoid (%10-20) ve bifazik (mikst) (%30) olmak üzere üç önemli histolojik alt tipi vardır. Ayrıca desmoplastik olarak adlandırılan daha nadir görülen bir alt grubu da bilinmektedir. MPM genellikle parietal plevradan köken alır. Hastalık lokal yayılımla viseral plevraya uzanır (1). Diffüz ya da nodüler plevral ve fissürel kalınlaşma, plevral kontraksiyon ve effüzyon başlıca radyolojik bulgulardır. Diyafram, göğüs duvarı ve mediasten invazyonu görülebilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) akciğerin parankimal bulguları ise bant tarzında çekintiler, atelektaziler ve ileri dönemde multipl metastatik nodüller şeklindedir (2). Lenfatik metastazlar genellikle direkt invazyonla gelişir ve diğer akciğer kanserlerine oranla nadirdir. Hematojen yolla uzak yayılım sarkomatoid alt tiplerinde daha çok görülür. MPM için performans durumu, beyaz küre sayısı, sarkomatöz histolojik tip ve cinsiyet gibi birçok potansiyel prognostik faktör bildirilmiştir. Hastalık genel olarak kötü prognoza sahiptir ve olguların büyük bir bölümü tanı sonrası 2 yıl içinde kaybedilir (1).

Tanı

MPM'nin tanısında birçok olguda radyolojik bulgular yeterli değildir. Toraks BT'de ancak belirgin diffüz patoloji veya nodüler formda plevra kalınlaşması olan hastalar ayırt edilebilir. Enflamatuvar reaksiyonların MPM'yi taklit edebileceği, benzer şekilde parietal ve viseral plevrada kalınlaşmaya neden olabileceği bilinmektedir. Morfolojik değişikliklerin yanında hastalığın metabolik durumunun değerlendirildiği F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) malign plevral patolojilerin tanınmasında duyarlı bir yöntem olarak görülmektedir. Benign plevral değişikliklerden malign mezotelyomayı ayırt etmede ve plevral effüzyon etiolojisinin belirlenmesinde yol göstericidir. Yöntemin %92.3 doğrulukla malign plevral hastalığı asbeste bağlı plöritten ve diğer benign plevral hastalıklardan ayırt ettiği gösterilmiştir. Malign hasta grubunda standardize edilmiş maksimum uptake değerleri (SUV_{maks}) benign patolojilere göre belirgin olarak yüksektir. Yıldırım ve ark.'nın çalışmasında cut-off değeri 3 alındığında özgüllüğün %100'e ulaştığı belirtilmektedir (3). Başka bir çalışmada hem primer hem de nüks MPM'de FDG tutulumunun arttığı saptanmıştır (4). Mezotelyoma tanısında zorluğa neden olan diğer bir husus, sitolojik incelemenin maligniteyi tanımadaki başarısızlığıdır. Torasentez ve kapalı plevra biyopsisi tanı ve tip belirlenmesi için yeterli doku sağlamayabilir (5). Ancak

cerrahi girişim ile (video yardımcı torakoskopik biyopsi veya açık torakotomi) daha yüksek tanısal verim elde edilir (6). FDG tutulumu biyopsi alanının belirlenmesinde yol göstericidir ve tanısal doğruluğu artırabilir.

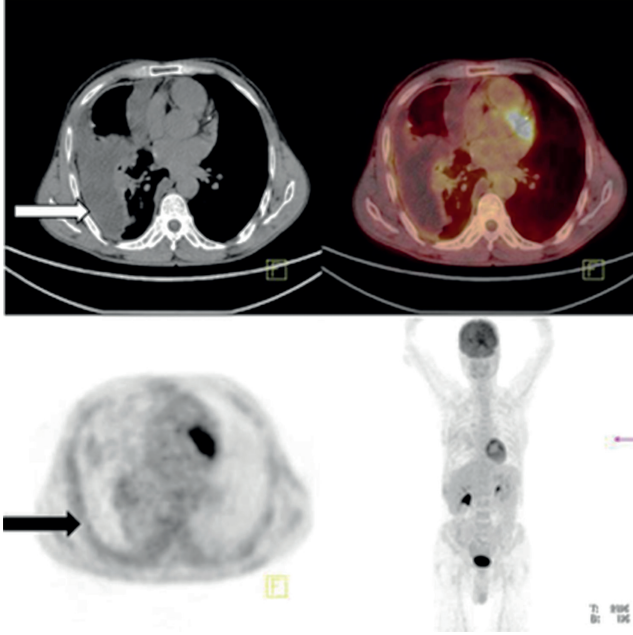
PET/BT yalnız hastalık tanısında değil prognoz tahmininde de önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Flores ve ark. yaptığı çalışmada SUV değerleri yüksek (>10) olan hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. SUV değerlerindeki her bir birim artış ölüm riskini %5 artırmaktadır (7). Başka bir çalışmada düşük FDG tutulumu ($SUV_{maks} < 4$) olan hasta grubunun yaşam süresinin belirgin uzun olduğu (24 aya 14 ay) bildirilmiştir (8). Yüksek SUV değerleri prognostik bir belirteç olarak tedavi planlamasında ve hasta seçiminde yol gösterici olabilir.

Preoperatif incelemeler erken evre MPM'yi düşündürmekte ise tanısal ve cerrahi girişim aynı seansta planlanabilir. Ancak işlem öncesinde adenokarsinomadan ayırıcı tanı sağlanmalıdır. Akciğer adenokarsinomalarında plevra metastazına sıklıkla rastlanır ve MPM'yi taklit edebilir. Çeşitli immünohistokimyasal belirteçler kullanılmasına rağmen MPM'yi adenokarsinomalardan ayırt etmek patoloji açısından da zordur. FDG PET metastatik hastalığı kesin olarak dışlayamamakla birlikte kollaps/konsolidasyon ya da plevral patoloji komşuluğundaki tümörü ayırt etmede metabolik aktivite rehberliği yol gösterici olabilir.

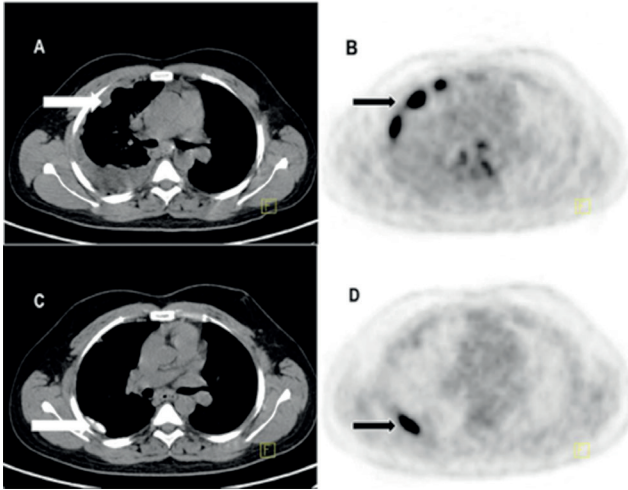
PET/BT'nin hastalık tanısında ki başarısına rağmen yöntemin bazı sınırlılıkları vardır. PET rezolüsyon limitleri nedeniyle plevral kalınlaşmanın belirgin (<7-8 mm) olmadığı hastalarda plevradaki tutulumu saptamak mümkün olmayabilir. Parakardiyak alanlarda ve akciğerlerin bazal bölümlerinde düşük düzeydeki plevral FDG tutulumunu kalp, karaciğer ve dalak aktivitesinden ayırt etmek de zordur. Ayrıca bazı epitelioid tip MPM'de (taşlı yüzük hücreli gibi) FDG afinitesinin düşük olduğu bilinmektedir, bunlar başlıca yanlış negatiflik nedenleridir (Resim 1). Yanlış pozitif tutulumların başında ise aktif enfeksiyonlar (tüberküloz plörit, ampiyem) gelmektedir. PET/BT'de kronik plöritte düşük yoğunlukta FDG tutulumları görülürken aktif enfeksiyonda maligniteyi taklit eden yoğun tutulumlar görülmektedir (Resim 2) (9).

Evreleme

MPM'de evreleme radyolojik ve/veya cerrahi olarak yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin hastalığa katkısı, potansiyel olarak rezeke edilebilecek MPM'nin ayırt edilmesidir. Multidisipliner tedavi uygulamaları



Resim 1. Epitelial tipde malign plevral mezotelyomada düşük yoğunlukta florodeoksiglukoz tutulumları izlenebilir. Bu hastada da plevral kalınlaşmanın belirgin olmaması tutulumu etkileyen diğer bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır



Resim 2. (A) Tüberküloz plörite bağlı nodüller plevral kalınlaşma ve (B) yoğun FDG tutulumu görülmektedir, (C) Talk ile plöredez yapılan olguda plevral mesafede hiperdansiteler ve (D) bu alanda yoğun FDG tutulumu mevcuttur (9)

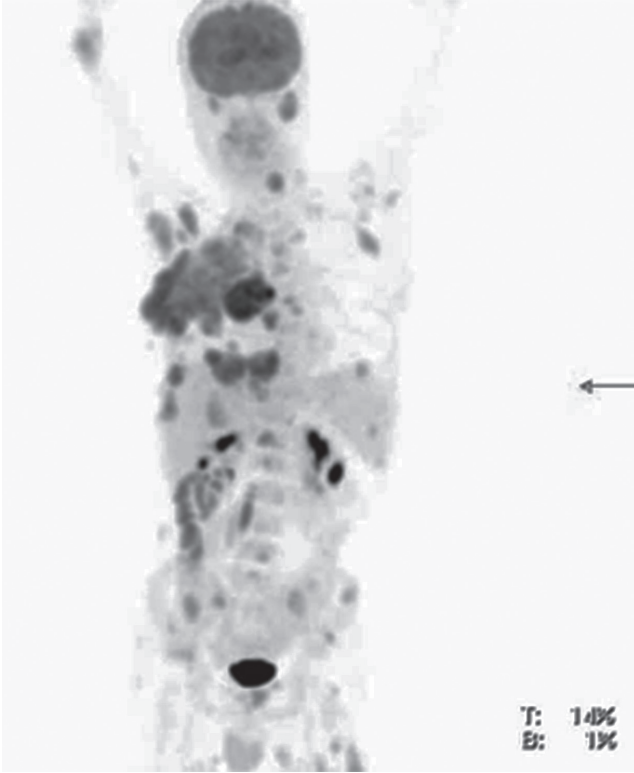
hastalığın yaygınlığının belirlenmesine bağlıdır, lokalize ve yaygın hastalığa göre farklılık gösterir. FDG PET/BT evrelemede kullanılabilecek en iyi noninvaziv yöntem olarak değerlendirilmektedir (10). Görüntülemeye amaç operabl hastalığın belirlenmesi, operasyon planlanan olguda karşı akciğerin, mediastinal lenf nodlarının,

diyaframın değerlendirilmesi ve uzak metastatik hastalığın saptanması şeklindedir. Evrelemede Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği tarafından klinik pratiğe daha uygun hale getirilen 8. tümör-nod-metastaz evreleme sistemi kullanılmaktadır (11). Kısıtlı nodüler ya da lineer plevral hastalık rezekt edilebilir (T1-3 tümörler). Unrezekeabl göğüs duvarı, periton, karşı plevra, mediastinal organ (özefagus, trakea, büyük damar), vertebra ve miyokard invazyonu varlığında tümör T4 tümör olarak değerlendirilir, cerrahi şansı yoktur. PET'nin T evrelemede başarısı erken hastalıkta daha yüksektir, evre II ve evre III hastalıkta PET/BT'nin daha doğru bir yöntem olduğu bildirilmektedir (12). T4 hastalığın belirlenmesinde ise bazı kısıtlılıkların olduğu görülmüştür. Buradaki başlıca problem transperikardial ve transdiyafragmatik hastalığın belirlenmesindedir (13). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle göğüs duvarı ve diyaframın değerlendirilmesinde başarılı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Ancak malign/benign hastalık ayırımında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve erken nükslerin saptanmasında yeterince başarılı değildir.

Nodal evrelemede ipsilateral intratorasik lenfatik tutulum N1, karşı taraf lenfatik tutulumlar N2 hastalık olarak sınıflandırılır. Ekstraplevral olarak adlandırılan hiler dışındaki mediastinal lenf nodları ile intratorasik ve diyafragmatik lenf nodlarının tutulumu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (15,16). Ancak lenfatik tutulumun evreleme üzerine etkisi ve kötü prognozla ilişkisi hala tartışmalı bir konudur. Paratrakeal ve hiler bölgedeki lenfatik metastazları mediastinal plevral hastalıktan ayırt etmek hem BT hem de PET için güçtür. Ancak N2 hastalığın gösterilmesinde PET/BT daha başarılıdır, beklenmedik lenfatik metastazları (internal mamarian, retrokrural) gösterebilir, invaziv nodal evrelemeye ışık tutar. Ayrıca primer tümörde izlenen yüksek SUV değerlerinin N2 hastalığın güçlü bir göstergesi olabileceği nodal hastalık ile SUV değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda göstermiştir. PET/BT evrelemede en önemli katkısı uzak metastatik hastalığı saptayarak sağlamaktadır (8). Bu sayede gereksiz cerrahiden kaçınılmış olur (Resim 3). Sonuç olarak PET/BT'nin radyolojik yöntemlere göre daha doğru bir evreleme yaptığı ve hastalık yönetiminde değişikliklere neden olduğu görülmüştür (17).

Tedavi

Mezotelyoma'da kemoterapi ve radyasyon direnci yüksektir. Evre I-III hastalarda multimodalite (cerrahi,



Resim 3. Sarkomatoid tip malign plevral mezotelyomada yaygın kemik ve yumuşak doku metastazları

radyoterapi ve kemoterapi) tedaviler sağkalımı iyileştirmiştir (18). Radyoterapi aynı zamanda girişim yapılan alanlardaki seeding metastazlar için lokal kontrol ve ağrı palyasyonunda da kullanılan bir yöntemdir. Evre IV malign mezotelyomalarda, sarkomatoid tiplerde ve medikal inoperabl olgularda yalnız kemoterapi (sisplatin-pemetreksed, sisplatin-gemcitabin, sisplatin-vinorelbin gibi) önerilirken, neo-adjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulamaları da söz konusudur. Erken evre hastalıkta yapılabilecek iki farklı cerrahi yöntem bulunmaktadır. Erken evre, performansı iyi, komorbiditesi olmayan ve epiteloid tip MPM'li hastalarda ekstraplevral pnömonektomi (EPP) tercih edilebilir, ancak mortalite ve morbiditesi yüksektir. Evre II-III yüksek riskli grupta, mikst histolojide, performansı kötü ve komorbiditesi yüksek olgularda plörektomi/dekortikasyon (P/D) uygulanır. Radikal P/D ile EPP için son yıllarda benzer sağkalım süreleri bildirilmiştir (1).

Diğer solid tümörlerden farklı büyüme özellikleri nedeniyle MPM'de tedavi yanıtını RECIST kriterleri ile belirlemek pratik değildir. BT ile tümör alanını ve tedavi yanıtını değerlendirmede yüksek inter-observer farklılıklar mevcuttur, yöntem tümör viabilitesini

belirlemede yetersizdir. BT ve PET/BT'nin karşılaştırıldığı, tedavi etkinliğinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada 2 siklus kemoterapi sonrasında FDG tutulumunda %25'den daha fazla azalmanın geç tümör progresyonu ve daha iyi bir yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tedavi yanıtı olan ve olmayan hastalar her iki yöntemde de örtüşürken, erken metabolik yanıt ile progressyonsuz sağkalım iyi korelasyon göstermiş ancak aynı korelasyon BT'ye dayalı yanıt değerlendirilmesinde saptanamamıştır (19). Tedavi yanıtını hacim temelli yöntemlerle değerlendirmenin daha doğru olabileceği son yıllarda tartışılan bir konudur (20). Boyutla birlikte metabolik yanıtının ölçülebilmesi, SUV, metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizisi (TLG) gibi semikantitatif parametreler ile ifade edilebilmesi FDG PET/BT'nin avantajıdır. MTV ve TLG tümör yükünü temsil eden en iyi parametrelerdir. Kantitatif hacim parametreleriyle yapılan çalışmalarda, MTV ve TLG prognostik bilgi sağlayan, tümör progresyonu ile ilişkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmaktadır (21,22). Bir kür kemoterapi sonrasında total glikolitik volümündeki (TGV) azalmanın sağkalım açısından önemli bir gösterge olduğu, yanıt alınan grupta ölüm riskinin %36 azaldığı bildirilmiştir (23). TGV değerlerinin yüksek olduğu hasta grubunda yaşam süresi belirgin olarak kısadır (4,9 aya 11,5 ay). Nowak ve ark. ise volumetrik FDG PET parametrelerinin, nodal evrelemeden daha iyi prognostik belirteç olabileceğinden bahsetmektedirler (24).

Plöredez, kimyasal tahriş edici bir ajan ya da mekanik aşındırma ile enflamasyon ve fibrozisi uyarak plevral boşluğun ortadan kaldırılmasıdır. MPM'de plevral effüzyonu kontrol etmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Uygulama sonrasında enflamatuvar süreç nedeniyle FDG tutulumu ve SUV değerleri yıllarca yüksek olarak ölçülmektedir. Bu nedenle plöredez yapılmış olgularda tedavi yanıtını SUV ve SUV temelli volumetrik parametrelerle değerlendirme hatalı sonuçlara neden olabilir. Yine volumetrik hesaplamalarda ilgi alanına girecek kardiyak tutulum özellikle sol taraf hastalığında metabolik volümün fazla hesaplanmasına ve yanılgılara sebep olabilir. Bu hastalarda çekim öncesi düşük kalorili diyet uygulamaları tercih edilmelidir.

Nüks

Özellikle cerrahi uygulanan hasta grubunda postoperatif değişikliklerden nüks hastalığın ayırt edilmesinde morfolojik görüntüleme yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Nüks oranları histolojik tip, seçilen tedavi yöntemi ve tanı anında PET/BT'de izlenen FDG uptake

ile orantılıdır. Multimodalite tedavi sonrası nüksün değerlendirilmesinde PET/BT'nin duyarlılığı (%94) ve özgüllüğü (%100) oldukça yüksektir (25). Ayrıca nüks sonrası ölçülen SUV_{maks} değerlerinin sağkalımda önemli bir prognostik belirteç olabileceği bildirilmektedir (26).

Sonuç

PET/BT malign mezotelyomanın doğru olarak tanınmasını sağlar. Hastalığın doğru olarak evrenmesine katkı sağlayan noninvaziv bir yöntemdir. Nüksü ve sağkalımı doğru olarak öngörür. Ekstratorasik hastalığı bulunan olgularda cerrahiye hariç tutarak ya da tedavi yanıtını doğru olarak değerlendirerek hastalık yönetimine rehberlik eder.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir:ESOGÜ-AKPAM; 2014: 1-49,135-171, 215-224.
2. Metintas M, Uçgun I, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002;41:1-9.
3. Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009;4:1480-1484.
4. Mavi A, Basu S, Cermik TF, et al. Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease. *Mol Imaging Biol* 2009;11:369-378.
5. Rahman NM, Gleeson FV. Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:331-336.
6. Kürkçüoğlu C, Karaoğlanoğlu N, Eroğlu A, Ünlü M. Plevral efüzyonlarda videotorakoskopi: 47 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000;8:712-714.
7. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:763-768.
8. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:11-16.
9. Ozmen O, Gökçek A, Tatçı E, Biner I, Akkalyoncu B. Integration of PET/CT in Current Diagnostic and Response Evaluation Methods in Patients with Tuberculosis. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48:75-78.
10. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:254-259.
11. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Improving Staging of a Rare Disease Through International Participation. *J Thorac Oncol* 2016;11:2082-2088.
12. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008;43:737-744.
13. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1364-1370.
14. Gill RR. Imaging of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* 2011;189:27-43.
15. de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:111-116.
16. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-63.
17. Nanni C, Castellucci P, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET for evaluating malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:149-154.
18. Van Schil PE, Opitz I, Weder W, et al. Multimodal management of malignant pleural mesothelioma: where are we today? *Eur Respir J* 2014;44:754-764.
19. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2006;24:4587-4593.
20. Murphy DJ, Gill RR. Volumetric assessment in malignant pleural mesothelioma. *Ann Transl Med* 2017;5:241.
21. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of 18) F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2787-2794.
22. Ozmen O, Koyuncu A, Koksall D, et al. The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun* 2016;37:43-49.
23. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated

- 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007;48:1449-1458.
24. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. *Clin Cancer Res* 2010;16:2409-2417.
25. Tan C, Barrington S, Rankin S, et al. Role of integrated 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients surveillance after multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010;5:385-388.
26. Gerbaudo VH, Mamede M, Trotman-Dickenson B, Hatabu H, Sugarbaker DJ. FDG PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma: relationship to histologic type, treatment algorithm, and survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:810-821.



Mediastinal Kitlelerde Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Mediastinal Masses

● Gözde Dağlıöz Görür

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Öz

Mediastende oldukça değişik çeşitlikte malign ve benign kitleler bulunabilir. En yaygın saptanan kitleler timus kitleleri, lenfomalar, germ hücreli tümörler, tiroit ve paratiroid kitleleri, metastazlar ve nörojenik kökenli tümörlerdir. Bu derlemede mediastinal kitlelerin değerlendirilmesinde F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımı anlatılmaktadır. Ayrıca tanımlanan kitlelerin BT görünüşleri ve klinik özelliklerine kısaca yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: F-18 florodeoksiglikoz, PET/BT, timus, lenfoma, germ hücreli tümörler

Abstract

Mediastinum can comprise a wide diversity of malign and benign tumors. Thymus tumors, lymphomas, germ cell tumors, thyroid and parathyroid masses, metastasis, and neurogenic tumors are the common tumors detected in the mediastinum. This review includes the usage of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (CT) in evaluation of mediastinal masses. Also, CT and clinical features of defined masses are briefly presented.

Keywords: F-18 fluorodeoxyglucose, PET/BT, thymus, lymphoma, germ cell tumors

Giriş

Mediasten, anlaşılması zor oldukça karışık bir anatomik bölgedir. Basitçe mediastinal plevralar arasında kalan boşluk olarak tarif edilebilir. Önde sternum, arkada torakal vertebralar, yanlarda mediastinal plevralar, üstte toraks girişi, altta diyafragma ile sınırlanmıştır. Bu alanda pek çok farklı doku bulunduğu için oldukça çeşitli malign veya benign kitleler bulunabilir. Kolay incelemek adına mediasten ön, orta ve arka olarak üç bölgeye ayrılır.

Mediasten kitlelerinin yaklaşık üçte ikisi anterior mediastendedir (1). Anterior mediasten kitleleri sıklık sırasına göre timik kitleler, lenfomalar, germ hücreli tümörler, tiroit ve paratiroid lezyonlarıdır. Orta mediastende en sık lenfomalar görülür. Diğer kitleler sıklık sırasıyla metastatik lezyonlar, granülomatöz

hastalıklar, gelişimsel kistler, bronkojenik ve perikardial kistlerdir. Posterior mediastende ise nörojenik kökenli tümörler ve özofagus lezyonları yer alır (2).

Mediastinal Tümörlerde Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Timik Neoplazmlar

Timik neoplazmların büyük kısmını timik epitelyal neoplazmlar (TEN) oluşturmaktadır. TEN'ler yavaş büyüyen benign lezyonlardan, agresif karsinomalara kadar çeşitli biyolojik davranış gösteren nadir anterior mediasten lezyonlarıdır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre timik kitleler düşük risk (A, AB, B1) yüksek risk (B2, B3) timoma ve timik karsinomlar diye sınıflandırılmıştır. Rutinde daha sıklıkla kullanılan Masaoka sınıflaması olup, kitlenin çevre dokular ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gözde Dağlıöz Görür, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: gozdedaglioz@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1430-0341

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ilişkisini esas almaktadır (4,5). TEN'lerin standart tedavisi rezektabl tümörler için cerrahi; unrezektabl tümörler içinse cerrahi öncesi neo-adjuvan kemoradyoterapidir. Neo-adjuvan kemoradyoterapi cerrahi tam rezeksiyon şansını arttırmak için kullanılmaktadır. Çünkü tümör evresi ve rezeksiyonun tam yapılması TEN'lerde en önemli prognostik faktörlerdir (6). Yüksek risk timomaların bir kısmında ve timik karsinomalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi gerekmektedir (7,8).

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), mediastinal kitlelerin ayırıcı tanısının yapılmasında, TEN'nin preoperatif evrelemede, tedavi yanıtı belirlemede ve yeniden evrelemede kullanılmaktadır. F-18 FDG PET/BT ile yapılan çalışmaların büyük kısmı biyopsi veya cerrahi öncesi TEN alt tipinin belirlenmesine yöneliktir. Aslında TEN'lerin tanısı temel olarak BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yapılmaktadır (9,10). Timik hiperplaziyi, timoma ve timik karsinomu görüntüleme ile birbirinden ayırmak her zaman kolay değildir. Timik lezyonları değerlendirirken lezyonun şekli, sınırları, nekroz varlığı, kalsifikasyon, mediasten yağ planları veya büyük damar invazyonu, kontrast tutulumu ve komşu lenfadenopati varlığı dikkate alınır (11). Kimyasal kayma (chemical shift) MR görüntüleme timik hiperplazideki yağ içeriğini belirleyerek, timik hiperplaziyi timomadan ayırmada faydalıdır (10).

Ancak, histolojik alt tipin belirlenmesinde radyolojik görüntülemelerin rolü yoktur. Prognoz belirlenmesi ve neo-adjuvan kemoradyoterapi adaylarının seçilmesinde alt tip oldukça önem taşır. Timik kitlelerde biyopsi nadir de olsa tümör ekilme (seeding) riski taşır. Heterojen tümörlerde biyopsi tüm tümörü temsil etmeyebileceğinden, örnek alınacak yerin belirlenmesinde ve tekrar biyopsilerin önlenmesi amacıyla PET/BT önerilmektedir (12). Bu konuda ilk çalışmayı yapan Liu ve ark.'dan bu yana, birçok yazar TEN'lerde PET/BT'nin katkısı konusunda çalışmalar yapmıştır (13). TEN'de yüksek SUV_{maks} değerinin tümör agresivitesini ve kötü prognozu yansıttığı kabul edilmektedir. Genel olarak F-18 FDG tutulumu hem DSÖ hem de Masaoka sınıflaması ile korele biçimde artar. SUV_{maks} değeri timomalarda, timik karsinomdan anlamlı şekilde düşüktür. Timomayı timik karsinomdan ayırmada SUV_{maks}'ın optimal eşik değeri çalışmalarda 4.6 ile 6 arası değişmektedir (14). Karşıt sonuçlar olsa da (15,16,17), genel görüş düşük risk timomaları yüksek risk timomalardan ayırmada SUV_{maks} değerinin faydalı olmadığı yönündedir (18,19,20,21,22,23).

TEN ile ilgili diğer bir PET/BT bulgusu düşük risk timomalarda heterojen bir F-18 FDG tutulumu izlenirken; tersine yüksek risk grubunda tutulumunun daha homojen olma eğilimidir (23). Bu durum tümör büyüme oranı veya hücre yoğunluğu ile FDG tutulumu arasında pozitif korelasyon ile ilişkilendirilmiştir. TEN agresivitesi tümör boyutundan bağımsızdır. Küçük boyutlu timik lezyonların az invaziv olduğu yargısına varılmamalıdır (24). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde henüz büyük serilerle yapılan çalışmalar olmasa da, PET/BT ile belirlenen metabolik yanıtın RECIST kriterlerine dayalı tedavi yanıtı ile uyumlu olduğu; SUV_{maks} değişimlerinin tedavi yanıtı hastaları yanıtsızdan ayırmada rehberlik edebileceği gösterilmiştir (11).

Timomalar diğer nöroendokrin tümörler gibi somatostatin reseptörleri içerirler. Bu nedenle DOTA-peptitlerle yapılan tanısal görüntüleme ve tedavi bu tümörlerde uygulanabilir. Benign timik hiperplazide timusta DOTA-peptit tutulumu görülmez. Diğer timik kitleleri, timik hiperplaziden ayırmak için somatostatin reseptör sintigrafisi kullanılabilir (25).

Lenfomalar

Anterior mediasteninin lenfoproliferatif hastalıklarca tutulumu genellikle yaygın hastalık durumunda sistemik bir hastalığın parçası olarak görülür. Hastaların %5'inde tek tutulum yeri mediastendir (primer mediastinal lenfoma). Lenfoma çocuklarda anterior mediastinal kitlelerin en sık sebebi (%50), yetişkinlerde ise ikinci en sık sebebidir (%20) (26). Hodgkin lenfoma (HL) en sık primer mediastinal lenfoma tipidir. Non-hodgkin lenfomanın en sık görülen mediastinal tipleri ise lenfoblastik lenfoma (LL) ve diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DBBHL). Introtorasik nodal tutulum yanı sıra, primer mediastinal lenfomalarda (HL'de daha fazla) timik tutulum da sıklıkla görülür (27).

Hodgkin lenfoma: En sık görülen histolojik subtip nodüler sklerozan HL'dir. Mediastinal lenfadenopati yanında timik tutulum yapma eğilimindedir. Bulky hastalıkta komşu akciğer veya göğüs duvarına yayılım görülebilir. En sık paratrakeal lenf nodlarını tutar. En sık genç kadın erişkinlerde görülür (28).

Non-hodgkin lenfoma: Genellikle büyük mediastinal kitleler olarak prezente olurlar. Hava yollarına ve damarlara bası yapabilir; komşu mediastinal yapıları, göğüs duvarını ve akciğeri invaze edebilirler. En sık anterior mediastinal ve paratrakeal lenf nodlarının tutarlar (29).

LL çocukları ve orta yaşta yetişkinleri etkiler (ortalama görülme yaşı 30). Hızlı yayılma eğilimindedir. Ekstratorasik lenf nodları, kemik iliği, santral sinir sistemi ve gonad tulumu yaygın hastalıkta görülebilir (26).

Primer mediastinal B hücreli lenfoma timus kaynaklı bir DBBHL'dir. Genç ve orta yaş yetişkinlerde görülme eğilimindedir. Toraks dışı yapıları ve kemik iliğini tanı anında tutma olasılığı LL'ye göre düşüktür. Hastalığın nüksünde karaciğer, böbrek ve beyin tutulumu görülebilir (30).

Günümüzde F-18 FDG PET/BT lenfomaların evrenmesi, yeniden evrenmesi, tedaviye yanıt değerlendirilmesi, malign transformasyonun belirlenmesi ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kabul görmüş ve uygulama kılavuzlarına girmiş bir görüntüleme tekniğidir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre duyarlık ve özgüllüğü daha yüksektir. Farklı histopatolojik lenfoma tipleri farklı düzeylerde FDG tutulumu gösterebilmektedir. Yüksek grade'li, agresif tip lenfomalar daha yüksek metabolik aktivite göstermekte iken, düşük grade'li, indolent lenfomaların FDG tutulumu düşük olmaktadır. İndolent lenfomalarda PET/BT'nin kullanımı daha sınırlı olmakla birlikte, malign transformasyonun gösterilmesinde F-18 FDG tutulumundaki değişiklik önemli olup, biyopsi yerinin belirlenmesini sağlar.

Lenfomalarda PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, önceden mediastinal kan havuzu ölçüt alınırken (31); günümüzde genel kabul gören, karaciğer aktivitesini PET pozitifliği veya negatifliği için referans alan Deauville sınıflamasının kullanılmasıdır (32).

Timusta fizyolojik olarak FDG tutulumu görülür. Ayrıca özellikle çocuklarda kemoterapi sonrası rebound timik hiperplazide (RTH) yine timusta FDG tutulumu olmaktadır. RTH histolojik veya radyolojik görünümünde değişiklik olmadan timus volümünün artmasıdır. RTH kemoterapi tamamlandıktan sonra, çocuklarda ortalama 6. ayda, erişkinlerde ortalama 9. ayda görülür (28). Maalesef normal timus tutulumu, RTH, lenfoma ve rekürren hastalığı SUV_{maks} değerlerine bakarak ayırt etmek mümkün değildir. Bazı durumlarda ayırıcı tanıda anatomik görüntüleme bulguları yardımcı olabilmektedir. Timus çocuklukta ve pubertede BT'de, kaslarla aynı atenüasyon değerine sahiptir. Yaşla birlikte yağ infiltrasyonuna bağlı atenüasyon değeri düşer. Kırk yaş sonrasında tamamen involüsyona uğrayıp yerini yağ dokusuna bırakır. Kimyasal kayma MR görüntüleme, timik hiperplazideki yağ içeriğini belirleyerek, timik

hiperplazinin ayırıcı tanısında kullanılabilir (10). Ancak kimyasal kayma MR görüntüleme 10 yaş altında timus yağ infiltrasyonunu gösteremezken ve 11-15 yaş arasındaki hastaların %50'sinde başarılıdır (33).

RTH, klasik görünümü üçgen veya ters V şeklinde, diffüz ve hafif FDG tutulumu şeklindedir. Ancak tek taraflı ve fokal yoğun tutulum olarak da görülebilir (34). Gawande ve arkadaşları, normal timüs/RTH'da SUV_{maks} değerlerinin 1,8-3,1 arasında değiştiğini, lenfomada ise $\geq 3,4$ üzerinde olduğunu ileri sürmüştür (35). Ancak tersine RTH'de SUV_{maks} değerlerinin daha yüksek olduğunu gösteren Jerushalmi ve ark.'nın çalışmaları da literatürde bulunmaktadır (ortalama: 3,8 maksimum: 7,3) (34). Kesin bir eşik değeri belirtilemese de, diğer hastalık bölgelerinde tedaviyle birlikte metabolik yanıt izlenirken, timusta büyümeyle birlikte FDG tutulumu yüksek olasılıkla RTH ile uyumlu değerlendirilmelidir (36).

Germ Hücreli Tümörler

Mediastinal germ hücreli tümörler (GHT), primitif germ hücrelerinin erken embriyolojik gelişim esnasındaki migrasyon bozukluklarından kaynaklanırlar (37). Pineal bezden presakral alana dek orta hatta herhangi bir yerde tespit edilebilirler (38). Ekstragonadal GHT'lerin %70'i mediastende görülmektedir. Genç erişkinler en sık hasta grubudur. Benign GHT'ler kadın ve erkeklerde aynı oranda görülürken; malign GHT'lerin %90'ı erkeklerde görülür (28,37,38). Mediastinal GHT'ler histolojik olarak gonadal germ hücrelerin tüm tiplerini içerebilirler. Üç grup halinde incelenirler: Teratoma (benign teratoma, immatür teratoma, malign teratoma); seminom, non-seminomatöz GHT'ler (embriyonel karsinoma, endotermal sinüs tümörü, koryokarsiyoma ve mikst tip) (38).

Teratoma: Tüm mediastinal GHT'lerin yaklaşık 2/3'ünü teratomlar oluşturur. Matür teratomlar embriyonik hücre tabakaları olan ektoderm, endoderm ve mezodermin en az ikisini içerir (39). Ağırlıklı olarak ektodermal elemanlar içeren tipi dermoid kist adını da alır. İmmatür teratom matür diferansiye dokular yanında primitif, daha az organize dokular (fetal dokular, nöroendokrin dokular) içerir (38). Matür ve immatür teratomlar nadir de olsa malign transformasyon gösterebilirler (37). Malign teratomada anjiyosarkoma, rabdomyosarkoma, adenokarsinoma veya squamöz hücreli karsinoma içeren malign dokular bulunur. Prognoz çocukluk çağında oldukça iyi iken, ileri yaş grubunda kötüdür (38,40).

Matür teratom BT görüntülerinde iyi sınırlı, düzgün veya lobule kenarlı, içerisinde yumuşak doku, sıvı, yağ ve kalsifiye komponentleri birlikte içerdiğinden heterojen atenüasyon gösteren uniloküler veya multiloküler kistik kitleler olarak saptanırlar (28,37). Matür teratomun F-18 FDG ile görüntülenmesi normal/normale yakın glikoz metabolizması olan, düşük proliferasyon oranı gösteren benign bir oluşum olduğundan zordur (41,42,43,44). Tedavi genel olarak total cerrahi yapılmasıdır.

Seminom: Seminomlar, ikinci en sık mediastinal GHT'dir (38). Erkeklerde ve 20-40 yaş arasında sıklıkla görülürler. BT'de bulky, lobule homojen solid kitleler olarak izlenirler (37). Radyoterapiye oldukça sensitiftirler.

Non-seminomatöz GHT'ler: Genellikle maligndirler ve ağırlıklı olarak genç erkeklerde görülür (37). BT'de büyük, irregüler, heterojen dansitede kitleler olarak izlenirler. α -FP, β -HCG gibi tümör markırları genellikle yüksektir (38,40).

Seminomalar ve non-seminomatöz GHT'ler genel olarak F-18 FDG tutulumu gösteren tümörlerdir. PET/BT seminom evrelemesinde hem lenf nodu evrelemesi hem de uzak metastaz açısından BT'ye üstün bulunmuştur (45,46). Non-seminomatöz GHT'lerde nodal evrelemede PET/BT sensitivitesi yine BT'ye göre yüksek bulunmuş olup, evreleme için hem seminom hem de non-seminomatöz GHT'lerde PET/BT'nin kullanımı önerilmektedir (47).

Literatürde, seminomalarda ve non-seminomatöz GHT'lerde PET/BT'nin özellikle tedavi sonrası viabl tümör dokusu gösterilmesine yönelik çalışmalar yer almaktadır. Kemoterapi sonrası anatomik yöntemlerle sıklıkla saptanan rezidü, viabl olmadığı durumda gereksiz cerrahi ve kemoterapiye neden olmaktadır (48). Bu konuda yapılan geniş serili bir çalışmada, seminomlarda kemoterapi sonrası viabl tümörü saptamada 3 cm'den büyük lezyonlarda PET/BT duyarlılığı %100, özgüllüğü %80 bulunmuştur. 3 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılık ve özgüllük azalmaktadır (49). Ancak fibrozis ve enflamasyonun az sayıda hastada yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu bildirilmektedir. Sadece non-seminomatöz GHT'lerde yapılan prospektif geniş serili çok merkezli bir çalışmada, sisplatin bazlı kemoterapi sonrası, viabl tümör göstermede BT'nin doğruluğu %55 iken, PET'nin doğruluğu %56 bulunmuştur. PET duyarlılığı %70, özgüllüğü %48 olarak saptanmıştır. Pozitif öngörü değeri açısından PET ve BT arasında fark bulunmamıştır (50).

Yine benzer sonuçlar elde edilen başka bir çalışmada non-seminomatöz GHT'lerde FDG PET'in başarısızlığı FDG affinitesi olmayan/düşük teratomatöz komponentle ilişkilendirilmiştir (48,51). Sonuç olarak

non-seminomatöz GHT'lerde viabl tümörü göstermede FDG PET önerilmemektedir. Tüm bahsedilen çalışmalar, testiküler GHT ile yapılan çalışmalardır. Konumuz olan mediastinal GHT'leri konu alan geniş seriler olmadığı gibi, sarkoidoz gibi mediastinal granülomatöz hastalıkların yanlış pozitif sonuçları arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mediastinal Guatr

Mediastinal guatrlar tüm mediastinal kitlelerin %3.1-%5.8'ini oluştururlar (52,53). İki grupta incelenebilir. Sık görülen tipi sekonder intratorasik guatr olup (yaklaşık %99), normal servikal lokalizasyondaki tiroit dokusunun aşağıya mediastene doğru uzanmasıyla oluşurlar. Sekonder intratorasik guatrların 3/4'ü ön mediastene, 1/4'ü arka mediastene doğru uzanır (38,54). Primer intratorasik guatr ise kanlanmasını mediastinal damarlardan alan, servikal tiroitle ince bir bağ doku dışında bağlantısı olmayan kitlelerdir (55). BT'de kalsifikasyon sık görülür. Atenüasyon 100 Hounsfield ünitesi üzerinde saptanıp, yumuşak dokulardan fazladır (38). Kapsüllü, lobule ve heterojen kitlelerdir (37). Intratorasik guatrların %3-10 kadarı malignite riski taşır (55). Malignite riski ve çevre dokulara bası ihtimali sebebiyle cerrahi önerilmektedir.

Mediastinal guatr tanısında F-18 FDG PET/BT'nin katkısı tam olarak belirlenmemiştir. Ancak intratorasik guatrdaki F-18 FDG PET/BT'nin tanısal değerinin tiroit nodüllerine benzer olduğu önerilebilir (56). Nayan ve ark. tarafından yapılan, 197 296 PET çalışması içeren meta-analizde toplam 3659 insidental tiroid lezyonunda malignite oranını %19.8 olarak belirtmişlerdir (57). Hagenimana ve ark. 40 000'in üzerinde PET/BT'yi inceleyerek yaptıkları çalışmada artmış FDG tutan tiroit lezyonlarında malignite oranını %8.2 olarak saptamışlardır. Bu hastalardan cerrahiye gönderilenlerin içinde malignite oranı %54.3'tür (58). Genel olarak malign lezyonlarda benign lezyonlardan fazla FDG tutulumu gözlenmektedir. Bu nedenle benign-malign ayırımını sağlayacak eşik SUV_{maks} değeri belirlenmeye çalışılmıştır. Yeni yapılan bir meta-analizde, SUV_{maks} eşik değeri 3.3 kabul edildiğinde duyarlılığın %82.4 olduğu ancak yanlış negatifliğin oldukça yükseldiği belirtilmektedir (özgüllük %36.8). Yine birçok çalışmada, malign ve benign lezyonlar arasında SUV_{maks} değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (59).

Mediastinal bir kitlede guatrdan şüphelenildiğinde, I-131 veya I-123 ile tiroit sintigrafisi, ektopik dokunun belirlenmesi yüksek tanısal doğruluğu sahiptir.

Mediastinal Paratiroid

Paratiroid adenomalarının %20'si mediastende görülür. Büyük çoğunlukla anterior mediastende, timus çevresinde ve aortopulmoner pencerede yerleşirler (37). Paratiroid adenomalarının değerlendirilmesinde paratiroid sintigrafisi yüksek duyarlılığı ile ilk akla gelen nükleer tıp yöntemidir. Paratiroid adenoma/ hiperplazisinde F-18 FDG görüntüleme duyarlılığı literatürde değişkendir (60,61). Paratiroid dokusu bazen belirgin hipermetabolizma göstermezken; bazen farklı tümörler nedeniyle yapılan FDG PET/BT çalışmalarında mediastende fokal hipermetabolik odak olarak izlenmektedir. C-11 Kolin PET/BT paratiroid patolojelerini saptamada kullanılabilir. Ancak ulaşılabilirlik bu radyofarmasötüğün kullanımını kısıtlamaktadır. FDG PET/BT paratiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak Brown tümörlerin de metastatik kemik lezyonları gibi artmış FDG tutulumu gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (62).

Metastatik Lezyonlar

Mediastene en sık metastaz yapan tümör yerleşim itibariyle akciğer kanseridir. Metastaz yapan diğer kanserler arasında meme kanseri, malign melanomalar, baş-boyun kanserleri ve böbrek tümörleri sayılabilir.

Nörojenik Kökenli Tümörler

Sinir kılıfından, sempatik veya parasempatik sinirlerden köken alabilirler. Posterior mediasten yerleşimlidirler. Nöroendokrin tümörler (NET) olarak da tanımlanırlar. NET'ler değişik diferansiyasyon düzeyi ve glikoz metabolizması gösterebilir. NET'ler dediferansiye oldukça FDG tutulum düzeyleri artar ve tümör davranışı daha agresif hale gelir. Somatostatin reseptörü içerdiklerinden DOTA-peptitlerle başarılı bir şekilde görüntülenebilirler. Bu konu başka bir bölümde anlatılacağından burada ayrıntılı bahsedilmemiştir.

Sonuç

Mediastende içerdiği çok çeşitli dokular nedeniyle, değişik kökenden kaynaklanan, oldukça farklı kitleler saptanmaktadır. Bu kitlelerin benign malign ayrımının yapılmasında, tümörlerin evrelemesi, tedavi yanıtı değerlendirme ve yeniden evrelemede F-18 FDG PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Timus tümörlerinin malignite düzeyinin belirlenmesinde, timik hiperplazi ayırıcı tanısında; mediastinal guatlarda malign benign ayrımında SUV_{maks} yerine başka parametreler araştırılmalıdır. Lenfomalarda PET/BT oldukça başarılı

olup, uygulama klavuzlarında yer almaktadır. Mediastinal yerleşimli GHT'lerde PET/BT tecrübesi nadir görülmeleri nedeniyle kısıtlıdır. Bu konuda geniş seri çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cohen AJ, Thompson LN, Edwards FH, Bellamy RF. Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1991;51:378-386.
2. Thomas W. Shields. Overview of Primary Mediastinal Tumors and cysts. In: *General Thoracic Surgery*, vol 2. 6th ed. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: p. 2489-2493.
3. Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2186-2191.
4. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl 4):304-312.
5. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):1710-1716.
6. Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1973-1980.
7. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006;47:1628-1634.
8. Rea F, Marulli G, Girardi R, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:412-418.
9. Jeong YJ, Lee KS, Kim J, Shim YM, Han J, Kwon OJ. Does CT of thymic epithelial tumors enable us to differentiate histologic subtypes and predict prognosis? *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:283-289.
10. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243:869-876.
11. Liu Y. Characterization of thymic lesions with F-18 FDG PET-CT: an emphasis on epithelial tumors. *Nucl Med Commun* 2011;32:554-562.
12. Lee HS, Oh JS, Park YS, Jang SJ, Choi IS, Ryu JS. Differentiating the grades of thymic epithelial tumor malignancy using textural features of intratumoral heterogeneity via (18)F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 2016;30:309-319.
13. Liu RS, Yeh SH, Huang MH, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1402-1407.

14. Nakagawa K, Takahashi S, Endo M, Ohde Y, Kurihara H, Terauchi T. Can 18F-FDG PET predict the grade of malignancy in thymic epithelial tumors? An evaluation of only resected tumors. *Cancer Manag Res* 2017;9:761-768.
15. Endo M, Nakagawa K, Ohde Y, et al. Utility of 18FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;61:350-355.
16. Lococo F, Cesario A, Okami J, et al. Role of combined 18F-FDG-PET/CT for predicting the WHO malignancy grade of thymic epithelial tumors: a multicenter analysis. *Lung Cancer* 2013;82:245-251.
17. Inoue A, Tomiyama N, Tatsumi M, et al. (18)F-FDG PET for the evaluation of thymic epithelial tumors: Correlation with the World Health Organization classification in addition to dual-time-point imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1219-1225.
18. Travaini LL, Petralia G, Trifirò G, et al. [18F]FDG positron emission tomography/computed tomography and multidetector computed tomography roles in thymic lesion treatment planning. *Lung Cancer* 2008;61:362-368.
19. Kumar A, Regmi SK, Dutta R, et al. Characterization of thymic masses using (18)F-FDG PET-CT. *Ann Nucl Med* 2009;23:569-577.
20. Shibata H, Nomori H, Uno K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose and 11C -acetate positron emission tomography are useful modalities for diagnosing the histologic type of thymoma. *Cancer* 2009;115:2531-2538.
21. Igai H, Matsuura N, Tarumi S, et al. Usefulness of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for predicting the World Health Organization malignancy grade of thymic epithelial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:143-145.
22. Fukumoto K, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. The utility of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;42:e152-e156,
23. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006;47:1628-1634.
24. Terzi A, Bertolaccini L, Rizzardi G, et al. Usefulness of 18-F FDG PET/CT in the pre-treatment evaluation of thymic epithelial neoplasms. *Lung Cancer* 2011;74:239-243.
25. Guidoccio F, Grosso M, Maccauro M, et al. Current role of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy in diagnosis of thymic masses. *Tumori* 2011;97:191-195.
26. Takahashi K. Mediastinal disease. In: Kauczor HU, editor. *MRI of the lung*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 217-254.
27. Webb RW. The mediastinum: mediastinal masses. In: Webb RW, Higgins C, editors. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 212-270.
28. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:1325-1339.
29. Priola AM, Galetto G, Priola SM. Diagnostic and functional imaging of thymic and mediastinal involvement in lymphoproliferative disorders. *Clin Imaging* 2014;38:771-784.
30. Kirn D, Mauch P, Shaffer K, et al. Large-cell and immunoblastic lymphoma of the mediastinum: prognostic features and treatment outcome in 57 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1336-1343.
31. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578.
32. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
33. Inaoka T, Takahashi K, Iwata K, et al. Evaluation of normal fatty replacement of the thymus with chemical-shift MR imaging for identification of the normal thymus. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:341-346.
34. Jerushalmi J, Frenkel A, Bar-Shalom R, Khoury J, Israel O. Physiologic thymic uptake of 18F-FDG in children and young adults: a PET/CT evaluation of incidence, patterns, and relationship to treatment. *J Nucl Med* 2009;50:840-853.
35. Gawande RS, Khurana A, Messing S, et al. Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT. *Radiology* 2012;262:613-622.
36. Chen CH, Hsiao CC, Chen YC, et al. Rebound Thymic Hyperplasia after Chemotherapy in Children with Lymphoma. *Pediatr Neonatol* 2017;58:151-157.
37. Duwe BV, Serman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005;128:2893-2909.
38. Ong CC, Teo LL. Imaging of anterior mediastinal tumours. *Cancer Imaging* 2012;12:506-515.
39. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 1997;80:681-690.
40. Priola AM, Priola SM, Cardinale L, Cataldi A, Fava C. The anterior mediastinum: diseases. *Radiol Med* 2006;111:312-342.
41. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *Brit J Urol Int* 2002;89:549-556.

42. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;53:808-811.
43. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 1996;14:1637-1641.
44. De Giorgi U, Pupi A, Fiorentini G, Rosti G, Marangolo M. FDG-PET in the management of germ cell tumor. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 4):90-94.
45. Kumar R, Zhuang H, Alavi A. PET in the management of urologic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1141-1153.
46. Ben-Haim S, Win T, Israel O, Guralnik L. In: *Nuclear oncology*. 1. Edition. Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson S M, Editors. New York: Springer-Verlag; 2011.p.383-415.
47. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5930-5935.
48. Demir H. PET/CT Imaging in Male Genital System Tumors. *J Nucl Med-Special Topics* 2015;1:85-94.
49. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-1039.
50. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5930-5935.
51. Buchler T, Simonova K, Fencl P, Jarkovsky J, Abrahamova J. Clinical outcomes of patients with nonseminomatous germ cell tumours and negative postchemotherapy positron emission tomography. *Cancer Invest* 2012;30:487-492.
52. Creswell LL, Wells SA Jr. Mediastinal masses originating in the neck. *Chest Surg Clin North Am* 1992;2:23-55.
53. McCort JJ. Intrathoracic goiter; its incidence, symptomatology, and roentgen diagnosis. *Radiology* 1949;53:227-237.
54. Tecce PM, Fishman EK, Kuhlman JE. CT evaluation of the anterior mediastinum: spectrum of disease. *Radiographics* 1994;14:973-990.
55. Foroulis CN, Rammos KS, Sileli MN, Papakonstantinou C. Primary intrathoracic goiter: a rare and potentially serious entity. *Thyroid* 2009;19:213-218.
56. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Surgical management of primary intrathoracic goiters. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:171-174.
57. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK. The Proportion of Malignancy in Incidental Thyroid Lesions on 18-FDG PET Study: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:190-200.
58. Hagenimana N, Dallaire J, Vallée É, Belzile M. Thyroid incidentalomas on 18FDG-PET/CT: a metabolico-pathological correlation. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46:22.
59. Qu N, Zhang L, Lu ZW, Wei WJ, Zhang Y, Ji QH. Risk of malignancy in focal thyroid lesions identified by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography: evidence from a large series of studies. *Tumour Biol* 2014;35:6139-6147.
60. Sundin A, Johansson C, Hellman P, et al. PET and parathyroid L-[carbon-11]methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996;37:1766-1770.
61. Piciocchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteuci F. Primary hyperparathyroidism: imaging to pathology. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:59.
62. Kemps B, van Ufford HQ, Creyghton W, et al. Brown tumors simulating metastases on FDG PET in a patient with parathyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:850.



Nöroendokrin Toraks Malignitelerinde Teranostik Uygulamalar

Theranostics Applications in Neuroendocrine Tumors of Thorax

© Nalan Alan Selçuk, © Emre Demirci

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Teranostik kavramı tanısal görüntüleme ve tedaviden oluşan bir terminolojidir. Pratikte bu yaklaşım 50 yıl öncesine dayanmasına rağmen, teranostik yaklaşımın en başarılı örneği nöroendokrin tümörlerde (NET) peptid reseptör sintigrafi ve peptid reseptör radyonüklit tedavi kullanımıyla ortaya çıkmıştır. Somatostatin analoglarının çeşitli radyonüklidlerle işaretlenmesi sonucu bu modalitelerin gelişimi, hasta yönetiminde ve diğer onkoloji endikasyonlarında teranostik prensipin kurulmasında bir dönemin başlangıcına öncülük etmiştir. Diğer tümörlerde olduğu gibi günümüzde NET'lerin tanı ve tedavisinde teranostik yaklaşım önemli bir yer tutmaktadır. Torasik yerleşimli NET'ler (%20) gastrointestinal sistem NET'lerden (%70) sonra 2. sıklıkla görülen NET'lerdir. NET'nin tanı, prognoz ve tedavisiyle ilgili net bir konsensus bulunmamasıyla beraber bu derlemede torasik NET'lerin tanı ve tedavi yönetiminden ve güncel teranostik yaklaşımlardan bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, nöroendokrin tümör, toraks

Abstract

The term of theranostic refers to the combination of therapy and diagnostic imaging. In practise, this concept has dated back about 50 years ago, however, the most successful example of theranostic approaches has emerged with the use of peptide receptor scintigraphy and peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours (NET). The development of these modalities by means of radiolabeling of somatostatin analogues with several radionuclides has been a pioneer in patient management and the beginning of new era in establishment of a theranostic principle into other oncologic indications. As being for other tumours, the theranostic approach recently holds a very important place in the diagnosis and treatment of NETs. Thoracic NETs (20%) are the second most frequent NET after gastrointestinal system NETs (70%). Although there is no consensus about diagnosis, prognosis, and therapy of NETs, in this review, we discuss the methods of diagnosis and therapy as well as current theranostic approaches.

Keywords: Theranostic, neuroendocrine tumors, thorax

Giriş ve Tarihçe

Teranostik terminoloji tedavi (therapy) ve tanı (diagnose) kelimelerinin heceleri kullanılarak üretilen ve hastaya aynı platformda hem görüntüleme hem de tedavi olanağı sunan bir alan olarak tanımlanmaktadır.

Tedavi edici ajanla aynı veya benzer yapıdaki molekülleri kullanarak yapılan görüntüleme, tedavi yanıtı hakkında önceden bilgi sahibi olmaya olanak sağlar. Elde edilen bilgi kişiselleştirilmiş tedavileri

geliştirmek açısından önemlidir. Teranostik yaklaşımda hedefe yönelik moleküller kullanarak hastalıklı bölgelerin saptanması ve sonrasında tedavi edici özellikteki ajanlar yardımıyla kanserli hücrelerin diğer dokulara fazla zarar vermeden yok edilmesi amaçlanmaktadır.

Her ne kadar teranostik terminolojisi ilk olarak 1998 yılında John Funkhouser tarafından türetilmiş olsa da temel prensipleriyle 50 yıldan uzun süredir I-131'in kullanımıyla nükleer tıpın içinde bir kavramdır (1). Saul Hertz 1941 başlarında hipertiroidi hastasına I-131'i

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanalanselcuk@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kullanarak teranostik yaklaşımın temellerini atmıştır. Ardından tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavisi uygulamaya girmiştir. 1951'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi I-131 tiroit kanserli hastalara uygulamak için onay vermiştir (1).

Nükleer tıp klinik uygulamalarında, teranostik konseptin en başarılı örnekleri arasında somatostatin reseptör sintigrafisi ve peptit reseptör radyonüklit tedavi (PRRT) gelmektedir. Bu uygulama ilk olarak 1980'lerin sonu 1990'ların başında nöroendokrin tümörlü (NET) hastalarda başlamıştır. Günümüzde teranostik uygulamalar özellikle NET'lerin tanı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır (1).

NET'ler nöroendokrin sistemden kaynaklanan nadir, yavaş gelişen ve heterojen grup tümörlerdir. Tümörlerin %70'i gastrointestinal sistemden, %25'i bronkopulmoner yapılardan, %5'i ise diğer alanlardan (timus, meme, genitoüriner sistem gibi) kaynaklanır. Bu derlemede bronkopulmoner yapılardan kaynaklanan NET'lerin tanı ve tedavisinden ve güncel teranostik yaklaşımlardan bahsedilecektir.

Bronkopulmoner Nöroendokrin Tümörler

NET'ler, nöroendokrin hücrelerden köken alan bütün vücudun her yerinde özellikle de akciğer, ince barsak ve rektumda ortaya çıkan heterojen bir gruba oluşturmaktadır (2). NET'ler embriyolojik orijinine; (Foregut, Midgut, Hindgut), hücre proliferasyon indekslerine (Ki-67) ve amin/peptit sekretuar özelliklerine (fonksiyone ve nonfonksiyone) göre sınıflandırılabilirler.

Akciğer yerleşimi, gastrointestinal sistem yerleşiminden sonra ikinci sırada yer alır (3).

Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplazilerde (GEP-NET) iyi diferansiye tümörler daha sık görülürken akciğer kökenli olanlarda ise az diferansiye tümörler daha sık görülmektedir (4). Akciğerin NET'leri pulmoner nöroendokrin hücrelerden meydana gelir ve primer akciğer tümörlerinin %25'ini oluşturur (3). GEP-NET'lerden farklı olarak akciğer karsinoidlerinin %90'ından fazlası non-fonksiyoneldir (hormon sekresyonu bulunmayan) (5).

Akciğerin NET'leri; iyi diferansiye, düşük evreli tipik karsinoid [(TK), tüm akciğer tümörlerinin %2'sini oluşturur], iyi diferansiye-orta evreli atipik karsinoid (AK) (%1'den az), kötü diferansiye-yüksek evreli büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) (%3) ve kötü diferansiye-yüksek evre küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) (%20) olmak üzere 4 alt tipe göre sınıflandırılır (6). Aynı başlık altında toplanmalarına rağmen klinik, epidemiyolojik ve genetik olarak ciddi farklılık gösteren bir gruptur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre TK ve AK'ler karsinoid olarak adlandırılırken, bu durum gastrointestinal sistemden, pankreas, prostat ve diğer organlardan kaynaklanan NET'den farklılık gösterir. Bu organlarda karsinoid terminoloji yerine iyi diferansiye nöroendokrin tümör ifadesi kullanılmaktadır (7). DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflamasına göre tanı kriterleri histopatolojik özelliklere dayandırılmaktadır. DSÖ 2015 sınıflamasına göre akciğer NET'lerinin alt tipleri ve patolojik özellikleri Tablo 1'de belirtilmektedir (6).

DSÖ, 2015 yılında akciğer kökenli NET'leri Ki-67'yi kullanarak hücre proliferasyon hızına (G1: Ki-67 <2%, G2: Ki-67 %2-20, G3: Ki-67 >%20) göre de yüksek evreli akciğer NET'leri ve karsinoidler olarak gözden geçirmiştir. Pulmoner ve gastrointestinal NET'lerin mitotik

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2015 sınıflamasına göre akciğerin nöroendokrin tümörlerinin alt tipleri ve patolojik özellikleri

Alt tip	Derece	Histopatolojik özellikler	Diferansiyasyon
TK	Düşük	Karsinoid morfoloji, <2 mitoz/2 mm ² , nekroz yok, >0,5 cm çap	İyi diferansiye
AK	Orta	Karsinoid morfoloji, 2-10 mitoz/2 mm ² , nekroz odakları	İyi diferansiye
BHNEK	Yüksek	Nöroendokrin yapı, >10 mitoz/2 mm ² , nekroz (yaygın olabilir), KHDAK'ye benzer sitoloji, nöroendokrin belirteçler açısından İHK(+) ve/veya elektron mikroskopide nöroendokrin granüller	Kötü diferansiye
KHAK	Yüksek	Küçük hücre boyutu, yetersiz sitoplazma, ince granüler kromatine sahip nükleuslar ve belirsiz veya var olmayan nükleuslar, >11 mitoz/2 mm ² , yaygın nekroz	Kötü diferansiye

BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu, İHK: İmmünohistokimya

aktivitelerini değerlendirmek için farklı cut-off değerleri kullanılmış ancak hücrel farklılaşması ve sitolojik atipi iyi prognoz ile uyumlu bulunmamıştır (1). Bunun yanı sıra, neoplastik hücrelerin proliferasyon derecesi tedavi yönteminin belirlenmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörler kemoterapatlere daha iyi yanıt verirken, Ki-67 indeksi düşük olan olgularda kemoterapiye yanıt yetersizdir. NET'leri G1 (TK), G2 (AK) ve G3 (BHNEK ve KHAK) olarak sınıflandırma tedavi seçeneği açısından oldukça faydalı olmaktadır. Bu tümörler (G1, G2) somatostatin analoglarına ya da PRRT'ye daha iyi yanıt verirler. Nadir olarak görülmekle birlikte az diferansiye grubun içerisinde somatostatin reseptör pozitifliği gösteren ve daha iyi diferansiye NET'ler gibi davranan bir alt grubun varlığı unutulmamalıdır (8). Atipik karsinoidler ve az diferansiyel NET'ler gibi TK'ler de (hangi evrede tanı aldığı farketmeksizin) lenf nodu ve uzak metastaz yapabilmektedir (5).

Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Akciğer karsinoidlerinde de diğer NET'lerde olduğu gibi tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir (9,10,11). TK tümörlerde cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıl ve 10 yıl sağkalım oranları %90'dan büyük iken AK'lerde ise 5 yıl sağkalım oranı %70, 10 yıl sağkalım oranı ise %50 düzeyindedir. Metastatik ve ileri evre hastalarda ise mitotik indeks, Ki-67, somatostatin (SST) reseptörü, hastalığın hızlı progresyon veya indolen seyirli olmasına göre interferon, kemoterapi, uzun etkili SST reseptörü analogları (oktreotid ve lanreotid), hedefe yönelik sistemik tedaviler (everolimus, sunitinib, bevacizumab) ve PRRT bulunmaktadır (5). Primer tümör rezeksiyonu yapılmış ancak karaciğer metastazı bulunan NET'lerde Y-90 mikroküre ile hepatik arter yolu ile radyoembolizasyon, kemo-embolizasyon ile radyofrekans ablasyon ve karaciğer transplantasyonu da seçilmiş hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir. Ancak bu konuda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır (12,13).

Somatostatin analogları NET'lerde antineoplastik amaçlı, karsinoid sendromun ve hormon hipersekresyonunun kontrolünde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Doğal SST'nin biyolojik yarı ömrü 3 dakikanın altındadır ve klinik kullanımı bu nedenle mümkün değildir. Bu nedenle daha uzun yarı ömürlü sentetik somatostatin analogları geliştirilmiştir. Uzun süreli kullanım için 4 haftada bir intramüsküler enjeksiyonla uygulanan oktreotide (Sandostatin-LAR®) ve lanreotide (Somatuline®) tercih edilmektedir (14).

Somatostatin Reseptör Görüntülemesi

NET'ler değişik oranlarda SST reseptörü ekspresyonda olup bu yönleri tedavi ve görüntüleme yöntemlerinin seçiminde en önemli faktörlerden biri olmaktadır (15). SST reseptör görüntülemesi uzun yıllar In-111 Pentetreotide (Octreoscan®) ile yapılmış olup günümüzde yerini Ga-68 ile işaretli SST analogları (Ga-68 DOTATATE/NOC/TOC) ile yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesinde bırakmış durumdadırlar. Somatostatin reseptör sintigrafisi [(SRS); tercihen Ga-68 DOTA-TATE/NOC/TOC PET/BT görüntüleme] NET'lerde preoperatif evreleme, tedavi yanıtının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir (16). NET'lerde oktreotid PET/BT'nin BT'den daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği gösterilmiştir (17). Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği (ENETS) kılavuzlarına göre de oktreotid PET/BT tümör yükünü ve metastatik hastalığı belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir (18). Hastalık evresinin belirlenmesi dışında Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarında yüksek evreli NET'lerde ve akciğer dışı küçük hücreli tümörlerde somatostatin analoglarının kullanılmasına karar verilmesi amacıyla SST reseptör görüntülemenin kullanılabileceği belirtilmektedir (Şekil 1) (19).

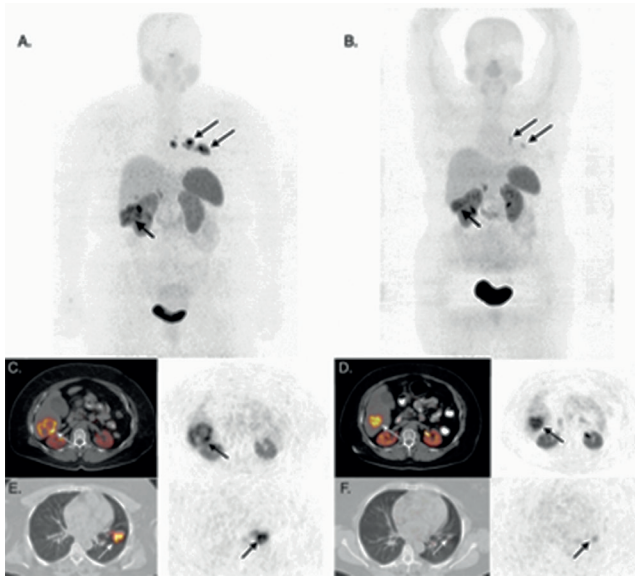
In-111 oktreotid sintigrafisinin tedavi takibinde kullanılması önerilmemekle (19) birlikte Ga-68 ile işaretli somatostatin analoglarının kullanıma girmesi PET/BT görüntülemesinin planar görüntüleme yöntemlerine olan üstünlüklerinin faydalanılmasını sağlamıştır. Gabriel ve ark.'nın çalışmasına göre metastatik NET'lerde peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) sonrası yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTA-TOC PET/BT'nin konvansiyonel BT'ye göre ek bilgi vermediği ancak progresif hastalığı daha erken saptayabileceği belirtilmiştir (20). Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) ve Kuzey Amerika Nükleer Tıp Derneği (SNM) ortak kılavuzu da Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC'un tedavi yanıtını değerlendirmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (21,22).

EANM kılavuzlarında, iyi diferansiye NET'lerde PRRT tedavisinde 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak progresyon şüphesi varlığında oktreotid PET/BT'ye veya radyolojik yöntemlere başvurulabilir denmektedir (21). Avrupa Onkoloji Derneği kılavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası

3 aylık aralıklarla takip ve PRR tedavisi sonrası da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (23).

Kemik metastazlarının sistemik tedavilere verdiği yanıtların solid lezyonlardan farklı olduğu bilinmektedir ve bu nedenle RECIST 1.1 kriterlerinde sklerotik lezyonlar hedef lezyon olarak kabul edilmemektedir. Litik lezyonlar ise yumuşak doku komponenti içerdiği taktirde hedef lezyon olarak kabul edilip bu kriterler kapsamında değerlendirilebilecektir (24). Sadece BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye bağlı sklerotik değişikliğin progresif hastalıktan ayırmanın her zaman mümkün olmadığı, daha önceki çalışmalarda izlenen sklerotik lezyonlarda ise yeni gelişmiş osteoblastik metastaz veya tedaviye yanıt olarak gelişen skleroz ayrımı yapılmasını güç olduğu unutulmamalıdır (25). Bu nedenle kemik metastazı bulunan olgularda tedavi yanıtını değerlendirmek için oktreotid PET/BT kullanılması önerilir.

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi



Şekil 1. Metastatik akciğer nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ga-68 DOTA-TATE PET/BT çalışmasına ait MIP (A,B), aksiyel PET/BT füzyon ve PET görüntüleri. Primer tümörden yapılan tru-cut biyopsi sonucunda iyi diferansiyel NET saptanmıştır. Evreleme amacıyla yapılan Ga-68 DOTA-TATE PET/BT incelemesinde hiler ve mediastinal metastatik lezyonlar ve karaciğer segment 6 yerleşimli metastazlar (A, C, E) izlenmiştir. Primer tümör ve metastazlarının yoğun sstr-2 içermesi nedeniyle hastaya toplam 34.6 GBq Lu-177 DOTA-TATE tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında primer tümörde ve metastazlarında belirgin regresyon izlenmiştir ve RECIST kriterlerine göre kısmi yanıt olarak raporlanmıştır (B, D, F)

PRRT tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinitesi bulunan radyoışaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanması sonucu gerçekleştirilen hedefe yönelik moleküler tedavi yöntemidir ve somatostatin alt tip 2 (sstr-2) reseptörlerini içeren metastatik veya ileri evre opere edilemeyen NET'lerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (26). PRRT'de ilk olarak In-111 oktreotit, sonrasında Y-90 DOTA-TOC ([90Y-DOTA0,Tyr3]-oktreotid) kullanılmıştır. Günümüzde ise Lu-177 DOTA-TATE [Lu-177 DOTA0,Tyr3]-oktreotate) en yaygın olarak tercih edilen radyofarmasötiktir. In-111 oktreotit tedavi etkinliğinin düşüklüğü nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. Y-90 işaretli peptitler ile de etkin sonuçlar alınmış olunmakla birlikte yan etkilerinin yüksekliği tedavinin tekrarlanabilirliğine engel olmaktadır (27). Ayrıca PRRT'de belirtilen renal ve kemik iliği toksisitesi büyük ölçüde Y-90 ile işaretli peptitler kullanıldığında karşılaşılmaktadır. Son yıllarda kullanılan Lu-177 ile işaretli peptitlerin yan etkileri daha düşüktür ve yaşam kalitesini daha belirgin olarak düzeltmektedir (28). Bu nedenle Lu-177 DOTA-TATE PRRT'nin daha düşük toksisite ile daha fazla sayıda uygulanmasını mümkün kılmaktadır (27). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda iyi differansiye NET'lerde objektif cevap elde edilebilen ve hem hastalısız sağkalım, hem de tüm sağkalımı en fazla uzatan, en az toksik etki ve yan etki oluşturan ilacın Lu-177-DOTA-TATE ile yapılan peptit tedavisi olduğu gösterilmiştir (26,27,28).

PRRT Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

PRRT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan IAEA, EANM ve SNM'nin ortak kılavuzunda PRRT'nin erişkinlerde SRS pozitif tüm tipik ve atipik karsinoid tümörlerde uygulanabileceği belirtilmektedir (21).

PRRT'nin uygulanabilmesi için minimum gereklilikler (29):

- Histopatolojik olarak tanımlanmış NET/Karsinoid tm tanısı,
 - SRS'de tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması,
 - Metastatik veya ileri evre (inoperable) hastalık varlığı,
 - En az 3-6 ay yaşam beklentisi,
 - Karnofsky performans skorlamasının %50'den büyük olması,
- Kontraendikasyonlar (29)
- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi,
 - Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk),

- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit<2x10⁹/L),
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (total bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albumin <30 g/L, protrombin zamanının uzamış olması),
- Kalp yetmezliği.

IAEA-EANM-SNM ortak kılavuzuna göre Y-90 işaretli peptitlerin uygulanabilmesi için sağlıklı böbrek fonksiyonu şart olmakla birlikte Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontraendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavinin uygulanabileceği vurgulanmıştır.

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Yan Etkileri

PRRT'de hasta hazırlığı sırasında gerekli önlemlerin alınması ile genellikle hafif düzeyde (evre 1-2) yan etkiler görülür (30). Tedavi sırasında böbreklerin korunması amacıyla kullanılan aminoasit solüsyonu veya uygulanan peptitten kaynaklanan akut Metastatik veya ileri yan etkiler izlenebilir. Aminoasit uygulamasına bağlı olarak hastalarda kısa süreli mide bulantısı, baş ağrısı ve nadir olarak metabolik asidoza bağlı kusma bildirilmektedir (31). Ayrıca yine aminoasit infüzyonuna bağlı düşük oranda hiperkalemi bildirilmiş olmakla birlikte elektrokardiyografi takiplerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir ve sadece kardiyak veya renal komorbiditeleri olan hastalara potasyum seviyelerinin takibi önerilmiştir (32,33). PRRT sırasında radyofarmasötik infüzyonu semptomatik NET'lerde mevcut tümörlerde bulunan hormonların salınımı indükleyebilir ve bu da ilişkili semptomların belirginleşmesini (karsinoid sendrom, hipotansiyon, ishal, hipokalemi, hipergastrinemi, hipertansiyon vs.) sağlayabilir (21).

PRRT'nin geç dönem yan etkileri içinde en belirgini böbrek fonksiyonlarında azalmadır. Uygulanan aminoasit çözeltileri ile böbrek absorbe dozlarının azaltılmasına rağmen Lu-177 DOTATATE uygulamalarında hastaların kreatinin klirenslerinde yılda %3.8 oranında artış izlenmektedir. Nefrotoksik etki Y-90 DOTA-TOC ile daha belirgin olup kreatinin klirensinde yıllık %7.3 oranında artış görülmektedir (34). PRRT uygulanmasına sonrasında Y-90 DOTA-TOC ile %10-13 oranında şiddetli ancak geçici akut kemik iliği toksisitesi oluşurken Lu-177 DOTA-TATE ile bu oran %2-3 oranında gözlenmektedir. Bununla birlikte sporadik miyelodisplastik sendrom ve

akut miyeloid lösemi olgularında da bildirilmiştir (30,35). Ayrıca kılavuzlar erkek hastaların istekleri halinde tedavi öncesinde sperm yedeklemesi yapmasını önermektedir (21).

SSTR'lerin fizyolojik olarak tiroit, hipofiz ve adrenal bezlerde diğer dokulara oranla daha fazla bulunması nedeniyle PRRT sonrasında endokrin fonksiyonların etkilenmesine bağlı yan etkiler beklenmiş ancak düşük oranda (%3) izlenen hipotiroidizm dışında endokrin fonksiyonlarda etkilenme izlenmemiştir (36,37).

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi Sonrası Hasta Takibi

NET'lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır (21). Ancak tedavi yanıtı ön planda görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmekle birlikte hastaların yaşam kalitesinde değerlendirmeler ve bunların dokümanite edilebilmesi de büyük önem taşımaktadır (21).

Tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik bulguları, tümör yükü ve fonksiyonel NET'lerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (21,38).

Görüntüleme ve tümör markırları dışında kilo kaybı-artışı, kas gücü kaybı, karsinoid sendrom ile ilişkili olabilecek bulgular ve karsinoid kalp hastalığını işaret edebilecek bulgular, genel durum ile ilgili değerlendirmeler (Karnofsky skoru) ve hastaların semptomatik ve genel durum ile ilgili skorlamalar da (örneğin; (EORTC QLQ-C30) değerlendirilmelidir (38). IAEA-EANM-SNM ortak kılavuzuna göre PRRT sonrası takiplerde en önemli parametre böbrek fonksiyonların takibidir. Serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve PRRT'de seanslar arasında her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Ara kontrollerde böbrek ve hematolojik fonksiyonlarda bozulma izlenen hastalarda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre PRRT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilmektedir (21).

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Levine, R., & Krenning, E. P. (2017). Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based

- on an Interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(Supplement 2), 3S-9S.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-712.
 3. Zeng J, Rengan R, Thomas C. Uncommon Thoracic Tumors. In: Gunderson L, Tepper J, eds. *Clinical Radiation Oncology* Gunderson LL and Tepper JE, Eds. Fourth Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:865-894.
 4. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
 5. Wolin EM. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated and Intermediate-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Chest* 2017;151:1141-1146.
 6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260.
 7. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
 8. Mehta S, de Reuver PR, Gill P, et al. Somatostatin Receptor SSTR-2a Expression Is a Stronger Predictor for Survival Than Ki-67 in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1281.
 9. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
 10. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-1063.
 11. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42:672-692.
 12. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:526-547.
 13. Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. An overview of the surgical management of hepatic neuroendocrine metastases. *Indian J Surg Oncol* 2012;3:20-25.
 14. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.
 15. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
 16. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):124-130.
 17. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
 18. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2012;2:437-447.
 19. Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;13:78-108.
 20. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
 21. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
 22. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1271-1277.
 23. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):223-227.
 24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 25. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med* 2012;53:1359-1366.
 26. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;42:190-207.
 27. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
 28. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723-734.

29. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
30. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
31. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510-518.
32. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:9-15.
33. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1675-1682.
34. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):83-91.
35. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):62-66.
36. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836-846.
37. Teunissen JJ, Krenning EP, de Jong FH, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1758-1766.
38. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.