

## Akciğer Kanserli Hastalarda Pozitron Emisyon Tomografisi Görüntülerinden Elde Edilen Semikantitatif Parametreler ile Tümörün Histopatolojik Özellikleri Arasındaki İlişkisi

### The Relationship Between Semiquantitative Parameters Obtained Positron Emission Tomography Images and Tumor Histopathological Characteristics The Patients with Lung Cancer

 Seyhan Karaçavuş<sup>1</sup>,  Arzu Taşdemir<sup>2</sup>,  Eser Kaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi, Kayseri Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Kayseri, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalarda Flor-18 Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/Bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET/BT) görüntülerinden elde edilen tümör metabolizmasını yansıtan semikantitatif parametrelerin, tümörün klinik evresi ve histopatolojik özellikleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 28'i adenokarsinom, 39'u epidermoid karsinom tanısı alan toplam 67 KHDAK'li hasta (E/K: 54/13; yaş ortalaması 62.4±8.7) dahil edildi. Hastaların tamamına kemo/radyoterapi öncesi 18F-FDG PET/BT çekimi yapıldı ve lezyonların standart uptake değerlerine (SUV) bakıldı. En yüksek standart uptake değeri (SUV<sub>max</sub>), ortalama standart uptake değeri (SUV<sub>mean</sub>), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glükolizis (TLG) değerlerinden oluşan metabolik semikantitatif parametreler hesaplandı. 18F-FDG PET/BT metabolik parametreleri ile tümörün klinik evresi ve histopatolojik özellikleri (tümör alt tipi, ki-67 proliferasyon indeksi) arasında bir ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Tümör evrelerine göre tüm gruplar arası SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Tümör alt tiplerine göre yapılan analizde adenokarsinomlu hastaların SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG değerlerinin epidermoid karsinomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0.003, p=0.002, p=0.002, p=0.002). Ayrıca 40 hastadan oluşan altgrupta yaptığımız histopatolojik incelemede ki-67 proliferasyon indeksi ile TLG arasında orta derecede korelasyon gözlemlendi (p=0.40, p=0.03).

**Sonuç:** KHDAK olan hastalarda, 18F-FDG PET/BT metabolik parametreleri ile tümörün histopatolojik özellikleri korelasyon göstermekte olup hastalığın klinik sonuçlarını non-invaziv olarak öngörmeye bu parametreler yardımcı rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, histopatoloji, pozitron emisyon tomografisi

#### ABSTRACT

**Aim:** The purpose of this study is investigation of the relationship between the clinical stage and histopathological features of the tumor, obtained from Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG PET/CT) images reflecting tumor metabolism the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Material and Methods:** A total of 67 patients (E/K: 54/13; mean age 62.4±8.7) were included in the study, of which 28 were diagnosed as adenocarcinoma and 39 were diagnosed as epidermoid carcinoma. All patients underwent 18F-FDG PET/CT pre-c-hemo/radiotherapy and metabolic semiquantitative parameters including maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>), mean standardized uptake value (SUV<sub>mean</sub>), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were calculated. It was statistically evaluated whether there is a relationship between metabolic semiquantitative parameters and tumor stage or histopathological characteristics (tumor subtype, ki-67 index).

**Results:** There was no significant difference in SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV and TLG values between all groups according to tumor stages. In the analysis made according to tumor subtypes, SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV and TLG values of the patients with adenocarcinoma were statistically significantly lower than those with epidermoid carcinoma (p=0.003, p=0.002, p=0.002, p=0.002). In addition, in the histopathological examination of the subgroup consisting of 40 patients, a moderate correlation was observed between the ki-67 proliferation index and TLG (p=0.40, p=0.03).

**Conclusion:** In patients with NSCLC, 18F-FDG PET/CT metabolic parameters correlate with the histopathological features of the tumor, and these parameters may play a role in non-invasively predicting the clinical outcome of the disease.

**Keywords:** Lung cancer, histopathology, positron emission tomography

Geliş tarihi/Received: 02.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 20.03.2020

#### İletişim:

Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

e.mail:seyhan.karacavus@sbu.edu.tr

Tel: 0505 267 8209

JAMER 2020;5(1):1-5

## GİRİŞ

Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron emisyon tomografi/Bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET/BT) tek seansta fonksiyonel ve morfolojik bilgiler sağlamaya imkan tanıyan, çift modaliteli, onkolojik klinik pratikte etkinliği kanıtlanmış bir tanı yöntemidir (1,2). Pozitron emisyon tomografisi (PET) uygulamalarında yaygın olarak kullanılan Flor 18- Florodeoksiglukozun (18F-FDG) moleküler düzeydeki tutulumu, tümör hücrelerindeki canlı hücre sayısı, büyüme indeksi, doku kanlanması, hipoksi ve enflamatuar hücrelerin varlığı gibi lezyonun biyolojik davranışını belirleyen parametreler ile yakından ilişkilidir (3). En yüksek standart uptake değeri ( $SUV_{max}$ ), PET görüntülerinin analizinde en yaygın kullanılan, doz ve vücut ağırlığına göre normalize edilebilen semikantitatif bir parametredir ve kanserli hastaların prognozunun ve tedaviye cevabının belirlenmesinde değerli olduğu gösterilmiştir (4,5). Fakat, 18F-FDG'nin tümör içi dağılımı, tümördeki nekroz, hücresel proliferasyon, damarlanma ve hipoksi nedeniyle homojen değildir (6). Bu nedenle tümör içi heterojenite, 18F-FDG'nin tutulumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesini karmaşık hale getirmektedir. Bazı çalışmalarda tümör evresi ve prognozu ile  $SUV_{max}$  arasında pozitif korelasyon saptanmasına rağmen, tümör alt tiplerine göre yapılan çalışmalarda bu uyumun her zaman bulunmadığı gözlenmiştir (7,8).

Son zamanlarda PET/BT görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi içerisindeki ortalama standart uptake değeri ( $SUV_{mean}$ ), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır (9). MTV, lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile  $SUV_{mean}$  değerlerinin çarpımından elde edilmektedir (10). 2009 yılında Amerikalı araştırmacılar tarafından yayınlanan Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PERCIST 1.0) kantitatif 18F-FDG PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde TLG kullanımını önermektedir (11).

Bu çalışmanın amacı, küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilerek yaygın olarak kullanılan semikantitatif metabolik parametreleri ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ , MTV ve TLG) ile tümörün klinik evresi ve histopatolojik karakteristik parametreleri (tümör tipi, ki-67 proliferasyon indeksi) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Çalışma grubu

Çalışmaya daha önceden KHDAK tanısı almış 28'i adenokarsinom, 39'u epidermoid karsinom olan toplam 67 hasta

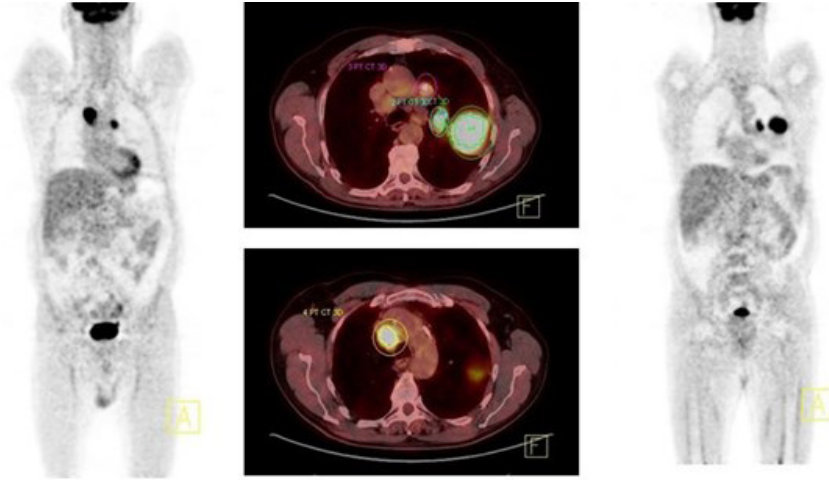
(E/K: 54/13; yaş ortalaması  $62.4 \pm 8.7$ ) dahil edildi. Hastaların tamamının kemo/radyoterapi öncesi 18F-FDG PET/BT çekimi yapıldı ve  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ , MTV ve TLG değerlerinden oluşan metabolik semikantitatif parametreleri hesaplandı. Evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış olan değişik evrelerdeki KHDAK'li hastaların görüntüleri analiz edildi. Toplam 109 lezyonun görüntüsü üzerinde çalışıldı. Evre 1 ve 2. gruptaki hastalar aynı grupta kabul edildi. Buna göre Grup 1 (Evre I-II) 24 hasta, Grup 2 (Evre III) 20 hasta, Grup III (Evre IV) 23 hastadan oluşturuldu. Ayrıca, bu 67 hastanın 40'undan oluşan bir altgrupta tümör dokusunda histopatolojik inceleme yapılarak ki-67 ile tümöre ait PET/BT semikantitatif parametreleri karşılaştırıldı.

Bu çalışma için Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı (Tarih: 01.03.2013, Karar No: 2013/62) ve çalışma boyunca İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalındı.

### PET/BT çalışması

Görüntüler, Kayseri Acıbadem Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde bulunan, enerji rezolüsyonu  $<15\%$ , Lutetium oxorthosilicate (LSO) detektörü olan, 98 mm<sup>3</sup>'lük hacimsel rezolüsyon ve 4.3 mm'lik uzaysal rezolüsyon sunan, HI-REZ özelliği ve 3D teknolojisi ile yüksek kalitede görüntüleme imkânı veren, 6 kesit multidedektörlü BT donanımına sahip Siemens, Biograph 6, HI-REZ, USA marka PET/BT cihazı ile elde edildi.

Yaklaşık 5-6 saatlik açlık sonrası, kan glukoz düzeyi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara 10-15 mCi (370-555 MBq) 18F-FDG intravenöz enjekte edilip, enjeksiyondan 1 saat sonra supin pozisyonda çekim yapıldı. Kafa tabanından uyluk bölgesine kadar, önce BT çekimi, ardından yine aynı aralıkta yatak başına 2-3 dakika olacak şekilde 8-9 yatak pozisyonunda PET çekimi gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, 3D iteratif rekonstrüksiyon algoritması ile rekonstrükte edildikten sonra PET/BT görüntüleme için geliştirilmiş olan Siemens e-Soft görüntüleme platformunda, üç boyutlu tüm vücut projeksiyonu (MIP-Maximum İntensity Projection) ve üç farklı kesitte (koronal, sagittal, transvers) iki Nükleer Tıp uzman hekimi tarafından (SK, EK) hem vizüel hem de semikantitatif olarak değerlendirildi. Hedef lezyonlardan ilgi alanları (ROI) belirlenerek  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$ , MTV ve TLG değerleri hesaplandı (Şekil 1). Larson ve ark. tarafından tarif edilen formüle göre; MTV; tümördeki  $SUV_{max}$ 'ın %42'sinden daha büyük olan alanların hacmi; TLG ise lezyonun MTV değeri ile  $SUV_{mean}$  değerinin çarpımı olarak hesaplandı ( $TLG = MTV \times SUV_{mean}$ ) (12). Birden fazla lezyon olan hastalarda TLG, tüm lezyonların TLG değerlerinin toplamı olarak alındı.



**Şekil 1.** Sol akciğerde epidermoid karsinom tanısı alan ve çok sayıda lenf nodları olan hastada MTV ve TLG değerlerinin hesaplanması için belirlenen ilgi alanları.

### Patolojik inceleme

Tüm hastaların patolojik spesmenleri, tümörün biyolojik davranışının daha iyi belirlenmesi amacıyla uzman bir patoloğ tarafından (AT) yeniden incelenerek tümör tipleri ve diferansiyasyon dereceleri belirlendi ve immünohistokimyasal ki-67 boyaması yapıldı. Ki-67 için nükleer boyanma pozitif sonuç olarak değerlendirildi.

Tümör hücrelerinin %1-30'undaki pozitif boyanma (+),  
%31-65'indeki pozitif boyanma (++),  
%66-100'ündeki pozitif boyanma (+++)

olarak alındı.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalaması±standart sapma olarak ifade edildi. Tüm değişkenlere dağılım testleri uygulandıktan sonra normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası farklılıklar değerlendirildi. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında ANOVA testi ve gruplar arası farklılıkların anlamlılığını değerlendirmek üzere posthoc Tukey testi uygulandı. PET/BT semikantitatif parametreleri ile klinik evre ve histopatolojik veriler arasındaki korelasyonu tespit etmek amacıyla Pearson ve Spearman korelasyon testleri uygulandı. Korelasyon katsayısı r ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlendi.

### BULGULAR

Çalışma grubunu yaş ortalaması 62.4±8.7; kadın/erkek:13/54 olan 67 hasta oluşturmaktaydı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve semikantitatif veriler

Klinik özellikler	
Yaş	62.4±8.7
Cinsiyet (F/M)	13/54
Tümör tipi	
Adenokarsinom	28
Epidermoid karsinom	39
TNM evreleme	
I	10
II	14
III	20
IV	23
PET/BT semikantitatif verileri	
SUV <sub>max</sub>	16.1±8.3
SUV <sub>mean</sub>	8.9±4.5
MTV	47.9±39.2
TLG	463.7±435.4

**PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi SUV<sub>max</sub>: En yüksek standart uptake değeri, SUV<sub>mean</sub>: Ortalama standart uptake değeri;  
**MTV:** Metabolik tümör volümü; **TLG:** Total lezyon glikozisi

SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG ortalama değerleri sırasıyla Grup 1'de 17.8±10.8, 9.6±5.4, 44.5±33.1, 399.8±343; Grup 2'de 14.9±5.1, 9.4±3.5, 47.9±41.5, 490±439; Grup 3'te 14.8±6.6, 7.5±4.1, 50.6±47.3, 499±435 olarak bulunmuştur. Tümör evrelerine göre gruplar arasında, tüm evreleri birbirinden ayırmada SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG ortalama değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken, MTV ve TLG parametrelerinin Evre I-II ve III veya Evre I-II ve IV arasında anlamlı farklılık gösterdiği izlenmektedir. Ancak hiçbir parametre Evre III ve IV'ü birbirinden ayıramamıştır (Tablo 2). Fakat MTV ve TLG değerleri ile tümör evresi arasında orta derecede korelasyon gözlenmiştir (r=0.432, p=0.001; r=0.398, p=0.006).

**Tablo 2.** Tümör evrelerine göre PET semikantitatif parametreleri

	Evre 1-2	Evre 3	Evre 4
SUV <sub>max</sub>	17.8±10.8	14.9±5.1	14.8±6.6
SUV <sub>mean</sub>	9.6±5.4	9.4±3.5	7.5±4.1
MTV	44.5±33.1 <sup>a,b</sup>	47.9±41.5 <sup>a</sup>	50.6±47.3 <sup>b</sup>
TLG	399.8±343 <sup>a,b</sup>	490±439 <sup>a</sup>	499±435 <sup>b</sup>

**PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, SUV<sub>max</sub>: En yüksek standart uptake değeri, SUV<sub>mean</sub>: Ortalama standart uptake değeri;

**MTV:** Metabolik tümör volümü; **TLG:** Total lezyon glikolizisi

<sup>a</sup> TNM evreleri I-II ile III arasında anlamlı farklılık var (p<0.05)

<sup>b</sup> TNM evreleri I-II ile IV arasında anlamlı farklılık var (p<0.05)

Tümör tipleri arasında ise SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG değerlerinde anlamlı farklılık bulundu (Tablo 3). Ayrıca çalışma grubu içinde ki-67 proliferasyon indeksine bakılan 40 hastadan oluşan bir subgrupta yapılan histopatolojik inceleme sonucunda; ki-67 proliferasyon indeksi ile TLG (r=0.4, p=0.03) arasında orta derecede korelasyon gözlemlendi. Hasta sayısının az olmasından dolayı evrelere göre ayrı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

**Tablo 3.** Tümör tiplerine göre PET semikantitatif parametreleri

	Adenokarsinom	Epidermoid karsinom	p
SUV <sub>max</sub>	10.3±3.2	17.2±4.7	0.001
SUV <sub>mean</sub>	5.6±1.5	7.5±1.3	0.005
MTV	47.6±29.8	38.9±31.2	0.004
TLG	435.7±368	389±278	0.004

**PET/BT:** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, SUV<sub>max</sub>: En yüksek standart uptake değeri, SUV<sub>mean</sub>: Ortalama standart uptake değeri;

**MTV:** Metabolik tümör volümü; **TLG:** Total lezyon glikolizisi

\*p<0.05; istatistiksel anlamlılık düzeyi

## TARTIŞMA

Kanserli hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan 18F-FDG-PET/BT, tanı aşamasından başlayarak evreleme, tedavi yanıtı, nüks ve yeniden evreleme süreçlerinde konvansiyonel görüntüleme tetkiklerinden farklı olarak, tümörün anatomik özelliklerinin yanında biyolojik davranışı ile ilgili in vivo olarak fikir veren invaziv olmayan etkin bir yöntemdir (13). 18F-FDG'nin tümöral dokudaki tutulumu, canlı hücre sayısı, proliferasyon aktivitesi, doku perfüzyonu, hipoksi ve inflamatuvar hücrelerin varlığı gibi tümörün biyolojik özellikleri ile yakın ilişki içindedir (6). Aynı zamanda tümör hacmi, intrinsek glikoz metabolizması, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı yanıtlar, ilaç kullanımına bağlı uyarılan glikoz metabolizması ile de yakın ilişkilidir (6). Ayrıca, bazı tümörlerin dediferansiyasyonu (kendi özelliğini kaybedip daha immatur bir yapıya dönüşmesi), 18F-FDG tutulumunda kötü prognoz göstergesi olarak bilinir (14).

Yüksek SUV<sub>max</sub> değerlerinin KHDAK'li hastalarda yüksek tümör bölünme hızı ile korele olduğu gösterilmiştir (15,16). Ayrıca, artmış SUV değerinin ve diğer metabolik paramet-

relerin prognostik faktörlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17-19). Özellikle KHDAK'li olgularda yoğunlaşan evre, histolojik alt tip, tümör diferansiyasyonu ve uygulanan tedavi şekillerine göre farklılık oluşturan değişik hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda da primer tümörün SUV değerinin artışı ile sağ kalım süresinin azaldığı bildirilmiştir (18,20). Bunun yanında SUV<sub>max</sub> değerinin ileri evre kanserli hastalarda tümörde gelişen nekrozdan dolayı tam bir değerlendirme sağlayamadığı ileri sürülmüştür. Benzer özelliklerde hasta grupları ile yapılan çalışmalarda primer tümörün SUV değeri ile sağ kalım süresi arasında ilişki olmadığı ya da var olan ilişkinin, evrelemenin sağladığı bilgilere ek bir katkı yapmadığını bildiren sonuçlar ortaya çıkmıştır (21,22). Bir metaanalizde bu çalışmaların bir kısmı toplanarak değerlendirilmiş ve mevcut verilere göre akciğer kanserinin prognozunu belirlemede SUV'un güçlü bir faktör olduğu ancak bu verilerin prospektif, çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (8). Son zamanlarda PET/BT görüntülerinden elde edilen semikantitatif parametrelerin (SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG gibi) histopatolojik tümör karakteristikleri ile ilişkisi akciğer kanseri de dahil pek çok kanser türü için yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (23). Moleküler düzeyde görüntüleme imkanı veren PET/BT görüntülerinin daha fazla bilgi taşıdığı düşünülmekle birlikte tümörün biyolojik davranışı ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Tixier ve ark. yaptıkları çalışmada, özefagus kanserli hastalarda tedaviye cevabı öngörmede, MTV'nin başarısız olduğunu göstermişlerdir (24). Diğer yandan Hatt ve ark., MTV'nin tedaviye cevabı öngörmede yüksek prediktif değere sahip olduğunu söylemişlerdir (25). Kanserli hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde "PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)" kriterlerinin tercih edilmesinden dolayı, PET görüntülerinin değerlendirilmesinde standarde edilmiş parametrelere ihtiyaç vardır. Rutin kullanımda henüz SUV<sub>max</sub> gibi parametrelerin yerine kullanılacak alternatif kantitatif tekniklerin bulunmayışından dolayı, PET/BT raporlamalarında bu parametrelerin yaygın olarak kullanımına devam edilmektedir.

Bu çalışmada KHDAK'li hastaların PET/BT görüntülerinden elde edilen metabolik semikantitatif parametreler (SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV, TLG) ve tümörün histopatolojik özellikleri (tümör tipi, evresi ve ki-67 proliferasyon indeksi) ile karşılaştırılmıştır. Tümör evrelerini SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG değerleri ayıramazken (Tablo 2); tümör tipleri (adenokarsinom ve epidermoid karsinom) arasında SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub>, MTV ve TLG değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Fakat tümör evresi ile MTV ve TLG değerleri arasında orta derecede korelasyon gözlenmiştir.

Histolojik alt tip ve tümör diferansiyasyonu, bazı moleküler düzeydeki belirteçler belirli hasta gruplarında prognostik faktörler olarak kullanılmakla beraber tümörün biyolojik davranışları ile ilgili ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir. Ki-67 pek çok tümörde kullanılan proliferasyon belirleyicisidir (26). Mitotik sayının belirttiği prognoza göre daha üstün sonuçlar elde edilememekle birlikte pek çok tümörde yüksek yüzdeli ki-67 boyanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (27). Ancak bu belirteçler biyopsi, cerrahi gibi invaziv bir girişim gerektirmenin yanında tümör hakkında in vitro olarak bilgi verebilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hastalarda SUV<sub>max</sub> ve PET/BT görüntülerinden elde edilen diğer semikantitatif parametreler ile ki-67 proliferasyon indeksi arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır (28-30). İntratümöral heterojeniteden dolayı bu konu tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte tüm kanser türlerinde araştırmalar devam etmektedir (31, 32). Çalışma grubumuzun bir diğer kısmında 40 hastadan oluşan altgrupta yaptığımız histopatolojik incelemede ki-67 proliferasyon indeksi ile tümörün hem hacimsel hem de glikolitik aktivitesini birlikte yansıtan TLG arasında orta derecede korelasyon gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak semikantitatif parametrelerin, tümörün biyolojik davranışını yansıtmaya potansiyelinin olabileceği düşünülmüştür. Bu noktada hasta sayımızın az olmasından dolayı tümör altgrup ve evrelerine göre ayrı ayrı karşılaştırma ve korelasyon tespiti yapılamaması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ayrıntılı değerlendirme için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Gelişen teknolojiye paralel olarak, moleküler düzeyde, in vivo, fonksiyonel bilgi edinme imkanı veren PET/BT modalitesi, sadece morfolojik değil, fonksiyonel olarak da tümörün biyolojik davranışı hakkında non-invaziv değerlendirme fırsatı vermektedir. Yapılan tüm bu araştırmalar PET/BT görüntülerinin halen kullanılanlardan daha fazla bilgi taşıdığını ve klinik pratikte kişiye özel tedavi planlamalarının yapılması gibi imkanlar sunma potansiyelini desteklemektedir. Sunulan çalışmada, PET/BT görüntülerinden elde edilen semikantitatif metabolik parametrelerin tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesinde faydalı olduğu ortaya koyulmuş ve tümörün biyolojik davranışını objektif, doğru ve non-invaziv bir şekilde yansıtmaya potansiyelinin olabileceği düşünülmüştür.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Bu çalışma Tübitak tarafından desteklenmiştir (Proje No:113E188).

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bozok Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-S.K., A.T., E.K.; Veri Toplama- S.K., A.T., E.K.; Veri Analizi/Yorumlama- S.K., A.T.; Yazı Taslağı- S.K., A.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.K., A.T.; Son Onay ve Sorumluluk- S.K., A.T., E.K.; Malzeme ve Teknik Destek- S.K., E.K.; Süpervizyon- S.K., A.T., E.K.

## KAYNAKLAR

1. Vach W, Høilund-Carlsen PF, Gerke O, Weber WA. Generating evidence for clinical benefit of PET/CT in diagnosing cancer patients. *J Nucl Med.* 2011;52(2):77-85.
2. Furlow B. PET-CT Cancer Imaging. *Radiol Technol.* 2018;90(2):149-70.
3. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:545-53.
4. Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med.* 2009;50(1):88-99.
5. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging: Past, Present, and Future. *Semin Nucl Med.* 2018 Jan;48(1):4-16.
6. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol.* 2000;27:683-87.
7. van Baardwijk A, Bosmans G, van Suylen RJ, van Kroonenburgh M, Hochstenbag M, Geskes G, et al. Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study. *Radiother Oncol.* 2008;87(1):55-8.
8. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary tumor standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):6-12.
9. 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.
10. 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;38:1595-606.
11. 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):122-50.
12. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging.* 1999;2(3):159-71.
13. Kaim AH, von Schulthess GK. Combined functional and morphological imaging with PET/CT systems. *Praxis.* 2003;92(6):225-7.
14. 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 (1):122-50.
15. Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Jordan CD, et al. Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol.* 2008;3(9):971-8.
16. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2000;6 (10):3837-44.

17. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1136-43.
18. Wang T, Wang Z. Application of Metabolic Parameters Measured by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the Evaluation of the Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019;22(3):167-72.
19. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Oct;18(4):425-8.
20. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 1998;83:918-24.
21. Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD, Russo JE, Recker BE, Saran PA, et al. Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin Positron Imaging.* 1999;2:111-8.
22. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE, et al. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: New contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res.* 2007;13(11):3255-63.
23. Bing B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostic.* 2013;3(10):787-801.
24. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline <sup>18</sup>F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2011;52:369-78.
25. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline <sup>18</sup>F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(9):1595-606.
26. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
27. Jakobsen JN, Sørensen JB. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79(1):1-7.
28. Pugsley JM, Schmidt RA, Vesselle H. The Ki-67 index and survival in non-small cell lung cancer: a review and relevance to positron emission tomography. *Cancer J.* 2002;8(3):222-33.
29. Park S, Lee E, Rhee S, Cho J, Choi S, Lee S, et al. Correlation between Semi-Quantitative (18)F-FDG PET/CT Parameters and Ki-67 Expression in Small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2016;50(1):24-30.
30. Yang B, Ji H, Ge Y, Chen S, Zhu H, Lu G. Correlation Study of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Pathological Subtypes of Invasive Lung Adenocarcinoma and Prognosis. *Front Oncol.* 2019;9:908-18.
31. Tello Galán MJ, García Vicente AM, Pérez Beteta J, Amo Salas M, Jiménez Londoño GA, Pena Pardo FJ, et al. Global heterogeneity assessed with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. Relation with biological variables and prognosis in locally advanced breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38(5):290-7.
32. Kitao T, Shiga T, Hirata K, Sekizawa M, Takei T, Yamashiro K, et al. Volume-based parameters on FDG PET may predict the proliferative potential of soft-tissue sarcomas. *Ann Nucl Med.* 2019;33(1):22-31.