



Akciğer Kanserinde F-18-FDG PET ve PET/BT'nin Rolü

The Role of F-18-FDG PET and PET/CT in Lung Cancer

Evren Tümkaya¹, Gülgün Büyükdereli²

¹Osmaniye Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp Birimi, Osmaniye, Turkey

²Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) has the unique ability to image bodily functions, such as blood flow, oxygen use, and glucose metabolism. PET imaging in combination with computerized tomography (CT) offers a high sensitivity scan for metabolic activity with precise anatomical localization. PET/CT with the glucose analog 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) has become an essential tool for the work-up of patients with cancer for clinical practice. F-18-FDG PET/CT provides valuable information about differential diagnosis, staging and therapy response of oncologic disease. Lung cancer remains the most common cause of death from malignant disease in the world. In this article, the role of F-18-FDG PET and F-18-FDG PET/CT in lung cancers have been reviewed.

Key words: F-18-FDG PET/CT, lung cancers, imaging.

ÖZET

Pozitron emisyon tomografi (PET), kan akımı, oksijen tüketimi ve glukoz metabolizması gibi vücut fonksiyonlarını görüntülemeye çok değerlidir. PET görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirildiğinde doğru anatomik lokalizasyonla birlikte metabolik aktivitenin yüksek duyarlılıkla tesbit edilmesini sağlar. Glukoz analogu F-18- FDG ile yapılan PET/BT, kanserli hastaların görüntülenmesinde en önemli tetkiklerden biri olmuştur. F-18-FDG PET/BT, onkolojik hastalıkların ayırıcı tanısında, evrelemede ve tedavi cevabını değerlendirmede değerli bilgiler sağlar. Akciğer kanseri dünyada kadın ve erkeklerde en sık ölüme neden olan malign hastalıktır. Bu makalede, F-18-FDG PET ve F-18-FDG PET/BT'nin akciğer kanserlerindeki rolü gözden geçirilecektir. .

Anahtar sözcükler: F-18-FDG PET/BT, akciğer kanserleri, görüntüleme.



Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada sık görülen bir hastalık olup, hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser mortalitesinin başta gelen nedenlerinden biridir. Son 20 yıldaki gelişmelere rağmen 5 yıllık yaşam süreleri tüm evreler için yaklaşık %14'tür¹. Ancak erken tespit edilirse soliter akciğer kanserlerinin cerrahi rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım oranlarının %40-80 olduğu da gösterilmiştir². Sigara içimi akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak %90'undan sorumludur. Akciğer kanseri gelişme riski günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve sigaraya başlama yaşı ile bağlantılıdır³. Katran, is, arsenik, krom, nikel, klorometil eter gibi mesleki maruziyet durumlarında da yine artmış risk mevcuttur. Akciğer malignensilerinin 2 temel histopatolojik kategorisi, küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) 'dir. KHAK'leri tüm akciğer kanseri vakalarının küçük bir kısmından (yaklaşık %14) sorumlu olup, klinik seyir ve tedavi KHDAK'den farklıdır⁴. Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan KHDAK 'lerinin histopatolojik sınıflaması karmaşık olup, genel olarak en sık hücre tiplerine göre; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olarak ayrılırlar⁵.

Pozitron emisyon tomografi (PET), hastalıklarda oluşan metabolik ve moleküler değişikliklerin görüntülenmesini sağlayan değerli bir görüntüleme yöntemidir. PET teknolojisi 30 yılı aşkın bir süredir mevcut olmasına rağmen klinik kullanımda yaygınlaşması ancak son 10-15 yıl içerisinde olmuştur⁶. İlk F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET tarama Long Island'taki Brookhaven Ulusal Laboratuvarında sentezlenen F-18-FDG kullanılarak, Pennsylvania Üniversitesinde Dr. M. Phelps ve arkadaşları tarafından 1979 da gerçekleştirilmiştir⁷⁻⁹. İlk Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hibrit sistemi 1998 yılında yapılmış ve 2001 yılında ticari olarak da üretilmeye başlanmıştır. Ülkemizde de 2000 yılının sonlarına doğru ancak belirli merkezlerde kullanılmaya başlanan PET görüntüleme 10 yıllık süreçte birçok merkezde kullanılabilir hale gelmiştir. Özellikle PET'in onkolojik uygulamaları bu yöntem olan ilginin artmasını sağlamıştır. PET'in ilk kabul edilen klinik uygulama alanı akciğer kanserlerinin ve soliter pulmoner nodüllerin araştırılması olmuştur⁶.

Bu makalede, F-18-FDG PET ve F-18-FDG PET/BT'nin akciğer nodüllerinde ve kanserlerindeki rolü, bu konudaki literatür bilgileri derlenerek sunulacaktır.

F-18-FDG PET ve PET/BT Görüntüleme'nin Temelleri

PET, pozitron yayıcıları olarak da bilinen belli radyoaktif izotopların fiziksel özelliğine dayanan bir tomografik sintigrafi tekniğidir. Pozitron bozunumu pozitif yüklü bir partikül olan (β^+ olarak gösterilen) bir tür beta bozunumu olup, daha stabil hale gelebilmek için, protondan zengin çekirdeklerde gerçekleşir¹⁰. Ancak aslında PET tarayıcıları çekirdeklerden yayılan pozitronları görüntülemektedir. Görüntülenen, pozitron annihilasyonu sonucu yayımlanarak PET detektörlerine ulaşan gama ışını fotonlarıdır¹⁰. Pozitif yüklü partiküller olan pozitronlar, negatif yüklü bir elektronla karşılaşmadan ancak birkaç milimetre kadar çok kısa bir mesafede yol alabilirler. Bir elektronla pozitron çarpıştıklarında kütlelerin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan partiküllerin kütleleri yok olurken, 511 keV (kilo elektron volt) enerjili iki tane annihilasyon fotonu birbiriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınır. Bu olaya annihilasyon (yok olma), oluşan fotonlara da annihilasyon fotonları denir¹¹.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PET radyofarmasötüğü olan FDG (18F-2-floro-deoksi-D-glukoz) radyoaktif pozitron yayan Flor-18 ile işaretlenmiş glukoz analogudur¹². FDG yapısal ve biyokimyasal davranış olarak glukozla çok benzer. Tümör hücrelerinde artmış heksokinaz enzim aktivitesine bağlı olarak glukoz kullanımını artmıştır¹³. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut-1) artması bulunur¹⁴. Glukoz bu taşıyıcı proteinler vasıtasıyla kolaylaştırılmış transportla tümör hücrelerinin içine taşınır ve glikolize uğrar. Aerobik koşullarda glukozdan pirüvat oluşur. Fakat hipoksik nekrotik bir tümörde olduğu gibi anaerobik koşullarda tümör laktat düzeyleri artar. FDG de metabolik olarak aktif tümörlerde glukozla aynı şekilde kolaylaştırılmış transportla taşınır. FDG'nin tümör hücrelerince transportu metabolik aktivitesi ile orantılıdır. FDG glukozla aynı şekilde fosforilasyona uğrayarak FDG-6-fosfata dönüşür. Fakat glukozdan farklı olarak metabolize olmaya devam etmez ve hücre içinde artarak hapsolür¹⁵. Dolayısıyla tümör hücrelerinde glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sonucu normal hücrelerden daha fazla glukoz tüketimi, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur^{14,16}.

PET/BT ise PET tarayıcısı ile BT tarayıcısının entegre edilmesiyle oluşturulmuş hibrit bir görüntüleme cihazıdır. PET/BT cihazlarındaki BT bileşeni iki amaç için kullanılır. İlki PET

görüntülerinin atenuasyon düzeltmesinde kullanılmak üzere transmisyon haritasını çıkarmak ve ikincisi lezyonların kesin lokalizasyonunun tespiti için ayrıntılı bir anatomik görüntüleme yapmaktır¹². Birbirinin ardı sıra PET tarayıcı ile BT tarayıcıdan elde edilen görüntülerin üst üste çakıştırılması ile de PET/BT füzyon görüntüsü elde edilir. Böylelikle hem metabolik fonksiyonel bilgi hem de anatomik bilgi aynı anda değerlendirilebilme imkanı bulunmuş olur¹².

PET'in Akciğer Kanserindeki Klinik Kullanımı ve Endikasyonları

Akciğer kanserinde soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi PET' in kabul edilen ilk onkolojik endikasyonudur⁶. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1998 yılının ortalarından itibaren soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonunda kullanılmaya başlanan F-18-FDG PET görüntüleme, 2 yıl içerisinde akciğer kanserinin başlangıç evrelemesi, tanısı, yeniden evrelemesi endikasyonları ile kullanılmış ve her geçen gün tanımlanan yeni endikasyonlar ile günümüzde sadece onkolojide değil kardiyolojide ve nörolojide de kendine yer edinmiştir. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumunca (SGK) akciğer kanserinde F-18-FDG PET/BT'nin geri ödeme endikasyonları tanı, başlangıç evrelemesi, yeniden evreleme ve tedaviye yanıt amaçlı uygulamalar için belirlenmiş durumdadır¹⁷.

1. Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesi ve FDG-PET'in Akciğer Kanseri Tanısındaki Rolü

Soliter pulmoner nodül (SPN), atelettazi veya lenf nodu büyümesi ile ilişkisi olmayan, etrafı akciğer dokusu ile tamamen çevrili, 3 cm veya daha küçük çaplı tek intraparakimal opasiteler olarak tanımlanmaktadır¹⁸. Eğer bir lezyon 3 cm'den büyükse kitle olarak değerlendirilir. Bu kitleler de neredeyse her zaman malign karakterdedir^{18,19}.

ABD'de düz göğüs radyografilerinde her yıl tahmini 130,000 nodül tespit edilmekte olup, SPN oldukça yaygın bir bulgudur^{20,21}. SPN'lerin çoğu granülomalar ve hamartomalar gibi benign antitelardır^{22,23}. Fakat primer akciğer kanseri gelişme riski yüksek hasta popülasyonlarında (örneğin sigara kullanımı, radon veya asbest maruziyetlerinde) ve büyüyen veya semptomatik hale gelen nodüllerde malignansiden şüphelenilmektedir. Boyut, kontur, sınıır, kalsifikasyon paterni, konvansiyonel radyolojik analizlerdeki bazı morfolojik karakteristiklerdir²⁴. Radyografilerde lezyonların kalsifiye ve düzgün sınırlı olmaları malignite ihtimalini azaltsa da, lezyonların önemli bir kısmı radyografik olarak belirsizliğini korumaktadır. İki yıllık takipte

lezyonların radyografik görünümünde morfolojik değişiklik olmaması da benign olduğunu düşündürür.

Konvansiyonel radyografik yöntemlerle elde edilen bilgiler değerli olsa da SPN'lerin büyük bir çoğunluğu düz göğüs radyografileri ve BT ile net değerlendirilemezler²⁵⁻²⁷. PET'in ise lezyonların benign-malign ayrımındaki doğruluğu mükemmel olmasa da yüksek bir düzeydedir. Patz ve arkadaşları benign lezyonlarda F18-FDG PET ile oldukça yüksek bir spesifite olduğunu göstermişlerdir²⁸.

Gupta ve arkadaşları radyografik bulguları belirsiz olan 6-30 mm boyutlarındaki SPN'lerin benign-malign ayrımında F18-FDG PET'in yüksek doğrulukta olduğunu bulmuşlardır²⁹. JAMA'da 2001 yılında pulmoner nodüllerde ve kitlesel lezyonlarda F-18-FDG PET'in doğruluğu ile ilgili geniş bir metaanaliz yayınlanmıştır. Araştırmacılar önceki 4 yıllık ve seçilmiş 40 çalışmayı derlemişlerdir. Bin beşyüz fokal pulmoner lezyonun analizine dayandırılarak F-18-FDG PET taramanın sensitivitesi % 96.8 ve spesifitesi % 77.8 bulunmuştur³⁰.

Standardize Tutulum Değerinin (SUV) Akciğer Kanserindeki Rolü

Biyokimyacılar 1920 yılından beri kanserlerin normal dokulardan metabolik olarak daha aktif olduklarını göstermişlerdir³¹. Bu artmış metabolizmaya bağlı olarak kanser hücrelerinde glukoz tutulumu ve kullanımı artmıştır. SUV, ilgili lezyondaki rölatif FDG metabolizmasının semi-kantitatif bir ölçüsüdür. SUV, lezyondaki FDG konsantrasyonunun tüm vücuda dağılmış radyofarmasötik konsantrasyonuna oranıdır ve belli bir birimi yoktur. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilmektedir³²:

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanındaki aktivite (mCi/ml)}}{\text{enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (gr)}}$$

SUV soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Belli önemli kısıtlılıkları olsa da genel olarak 2.5'tan yüksek SUV malignensi için bir göstergedir^{30,33-35}. Eğer SUV 2.5'dan küçükse benign, genellikle de inflamatuvar durumları destekler. Ayrıca görsel olarak lezyonun metabolik aktivitesinin mediastinal kan havuzu aktivitesinden fazla olması da malignansi olarak değerlendirilir³³.

Primer lezyondaki FDG akümülyasyonunun derecesinin prognostik değeri olduğu saptanmıştır. Çalışmalar SUV'u 10 veya 10'dan büyük soliter pulmoner nodüllü hastalarda, metastatik

hastalık olmasa bile prognozun kötü olduğunu göstermiştir³⁶. SUV'un diğeri bir önemli kullanım alanı da tedavi sonrası takiptir³⁷.

2. Akciğeri Kanseri Evrelemede FDG PET

KHDAK ve KHAK seyri ve hasta yönetimi açısından birbirinden farklı özelliktedirler. KHDAK' de evreleme, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi planının tespitinde kritik bir öneme sahiptir. Evreleme tümör-lenf nodu-metastaz sınıflamasına göre yapılır. KHAK ise daha çok, yaygın ve sınırlı hastalık olarak kategorize edilmektedir.

Akciğeri kanserinde BT primer tümörün değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Fakat göğüs duvarı invazyonu, mediastinal tutulum, tümör ile peritümöral atelektazilerin ayrımındaki yetersizliği nedeniyle tümöral evrelemede etkinliği sınırlı kalmaktadır³⁸. KHDAK evrelemede, F-18-FDG PET tümör boyutunun tespiti veya çevre dokulara invazyon tespitinde ise önerilmemektedir. PET'in anatomik rezolüsyonundaki kısıtlamalar tümör boyutu ve özellikle tümör infiltrasyonunun değerlendirilmesinde PET'i yetersiz kılmaktadır. Ancak entegre F-18-FDG PET/BT'nin göğüs duvarına invazyonun değerlendirilmesinde daha kullanışlı bir yöntem olduğu ise gösterilmiş durumdadır³⁹⁻⁴¹. F-18 FDG tutulumunun anatomik korelasyonu sayesinde primer tümör daha kesin sınırlarla tarif edilebilmektedir. Ayrıca entegre F-18-FDG PET/BT kullanımı mediastinal infiltrasyon hakkında da önemli bilgiler verebilmektedir. F18-FDG PET'in tümör ve peritümöral atelektazilerin ayrımında faydalı olduğu da gösterilmiştir. Bu durum özellikle atelektaziye neden olan tümörlere yönelik yapılacak radyoterapinin planlanmasında önem arz etmektedir⁴².

Akciğeri kanserinde F-18-FDG PET, mediastinal nodal evrelemede ve uzak metastazların tespitinde başarıyla kullanılmaktadır. Mediastinal evreleme hastanın cerrahi rezeksiyon kararında önemli bir yere sahiptir. KHDAK de erken evrelerde tedavi tercihi cerrahi rezeksiyondur. Karşı taraf lenf nodu tutulumu varlığında ise genellikle cerrahi rezeksiyon endikasyonu yoktur. Radyografik evreleme morfolojik değişikliklere dayanmakta olup bir takım kısıtlamaları içermektedir. BT'de lenf nodlarında 1 cm'nin üzerindeki büyümeler tutulum açısından şüpheli karşılanmaktadır⁴³. PET ise normal boyutlardaki lenf nodlarında da anormal düzeyde F-18-FDG tutulumu tespit edebilmektedir. Nodal evrelemeyi değerlendiren bir çalışmada F-18-FDG PET' in sensitivitesi %93 ve spesifitesi %99 bulunurken, buna karşın BT için sırasıyla %72 ve %94 tespit edilmiştir⁴³. Diğeri çalışmalarda da nodal tutulumların tespitinde BT'ye kıyasla PET'in doğruluğu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁴⁴⁻⁴⁶. Hatta PET

cihazlarının rezolüsyonları geliştirildikçe daha küçük boyutlardaki lenf nodu tutulumları bile günümüzde tespit edilebilmektedir. Ancak mediastinoskopik cerrahi evreleme ile karşılaştırıldığında mikrometastazlarda PET'in sensitivitesi sınırlı kalmaktadır⁴⁷. Yine de yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle (yaklaşık %94) özellikle BT ile kombine F-18-FDG PET çalışmalarındaki negatif sonuçlar cerrahi evrelemeye olan ihtiyacı azaltmaktadır. F-18-FDG PET'teki pozitif bulgular ise histopatolojik konfirmasyon amacıyla yapılacak cerrahi girişimlere rehberlik edebilmektedir⁴⁸.

Potansiyel olarak tedavi edilebilir KHDAK vakalarında radikal cerrahi tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalım beklenenden düşük seyredilmektedir². Bunun önemli nedenlerinden biri muhtemelen tespit edilememiş ekstratorasik metazlar nedeniyle başlangıç evrelemesinin olduğundan düşük olarak değerlendirilmiş olmasıdır. F18-FDG PET ve F-18-FDG PET/BT tüm vücut görüntüleme yapan tetkiklerdir. Biyopsi ile komfirme edilmiş KHDAK'li hastaların beyin dışındaki tüm vücut evrelemelerinde F18-FDG PET invaziv olmayan değerli bir yöntemdir.

Yapılan bir metaanalizde FDG-PET çekilen hastaların %12' sinde, beklenmeyen ekstratorasik metastatik hastalığın olduğu gösterilmiştir. Beşyüz seksenbir hastalık bu metaanalizde F18-FDG PET' in sensitivitesi %94, spesifitesi %97 ve doğruluğu %96 bulunmuştur⁴⁹. Başka bir çalışmada araştırmacılar yeni tanı almış bronkojenik karsinomlu 100 hastada, F-18-FDG PET, göğüs BT, 99mTc metilen difosfanat (MDP) kemik sintigrafisi, kontrastlı BT ve beyin manyetik rezonans görüntülemeyi (MR) karşılaştırmışlardır⁵⁰. F-18-FDG PET, göğüs BT, 99mTc-MDP kemik sintigrafisi, beyin BT ve MR sonuçları, patolojik evre ile karşılaştırılmıştır. Tüm evrelerde F-18-FDG PET'in doğruluğu %83 iken konvansiyonel görüntülemelerin %65; mediastinal lenf nodu evrelemesindeki doğruluğu %85 iken, konvansiyonel görüntülemelerde %58'dir.

Hastaların %9'unda konvansiyonel görüntülemeler ile tespit edilemeyen metastazlar F-18-FDG PET ile gösterilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerde metastaz şüphesi olan hastaların %10'nda F-18-FDG PET ile metastaz olmadığı doğrulanmıştır. Rezeke edilemeyen (N3) hastalıkta F-18-FDG PET'in sensitivitesi %92 ve spesifitesi %93 iken, BT'de sırasıyla %25 ve %98 olarak saptanmıştır. F-18-FDG PET ayrıca metastatik hastalıkların doğru tespitinde %91 oranla konvansiyonel yöntemlere (%80) göre daha üstün bulunmuştur. Kemik sintigrafisi ile F18-FDG PET in kemik metastazlarının tespitindeki doğruluğu karşılaştırıldığında, kemik sintigrafisi %87, F18-FDG PET %98 doğrulukta bulunmuştur⁵⁰. Ayrıca adrenal metastazların değerlendirildiği diğer çalışmalarda F18-FDG PET'in BT'ye kıyasla doğruluğu yine daha yüksek

bulunmuştur^{51,52}. F-18-FDG PET'teki bulgulara bağılı olarak hastaların %41'ine kadar ulaşan oranlarda tedavi planları değişikliğe uğrayabilmektedir^{53,54}. KHAK'de de F18-FDG tutulumu izlenmektedir. Ancak genel olarak KHAK de FDG-PET'in rolüne ilişkin veriler sınırlı olup halen araştırma aşamasındadır.

3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Rekürrensi ve Yeniden Evrelemesinde FDG PET

KHDAK'li hastalarda radikal tedaviye rağmen beş yıllık sağkalım oranları düşük seyredebilmektedir². Hastalık intratorasik rekürrenslere veya metastazlarla progresyon gösterebilmektedir. Tedavi sonrası oluşan skar ve nekrozlara bağılı anatomik değişiklikler rekürren tümörlerin ayırımını zorlaştırmaktadır. BT rezidüel tümör ve rekürrenslerin tespitinde yetersiz kalmaktadır. F-18-FDG PET rekürren veya rezidüel hastalık ile tedavi sonrası değişikliklerin ayırımında BT'den daha doğru sonuçlar vermektedir^{55,56}. Radyoterapi almış evre I-III B hastalıklı 126 hastayla aktif hastalığı tespit etmek için yapılan bir çalışmada F-18-FDG PET'in sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %100 ve %92 bulunmuştur. Pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %92 ve %100 bulunmuştur. F-18-FDG ile kıyaslandığında BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %72 ve %95 ; pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %93 ve %79'dur⁵⁷.

Bazı hastalarda tümör viabilitesine yönelik yapılan, transtorasik iğne biyopsi ve açık akciğer biyopsisi gibi invaziv girişimler birtakım riskleri barındırmaktadır. Bu invaziv girişimlere rağmen bile bazen örnekleme hatalarına bağılı yanlış-negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu yüzden FDG PET bu amaçla yapılacak invaziv girişimlerde biyopsi yerinin belirlenmesinde de endikedir¹².

4. Akciğer Kanseri Takibinde ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde FDG PET

Akciğer kanserinde tedaviye yanıt hastalığın tam remisyonu, kısmi remisyonu, cevapsızlığı veya progresyonu olarak sınıflandırılabilir. KHDAK hastalarının tedaviye yanıtının takibinde, BT'de kitle boyutunda azalma tespit edilmesi tek başına tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için yeterli olmamaktadır. Elli altı hastalık bir çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası F-18-FDG PET'teki lezyonların maksimum SUV (SUVmax)'larındaki değişiklikler ile patolojik cevap arasında yakın lineer bir ilişki olduğu ve BT'de lezyonların boyutlarındaki değişikliklere göre

daha doğru öngörülerde bulunulduğu saptanmıştır. Bu çalışma SUVmax'da %80 veya daha fazla azalma olduğunda, hücre tipinden, neoadjuvan tedaviden veya en son çalışmadaki mutlak SUVmax' tan bağımsız olarak hastanın yüksek olasılıkla (%96 doğrulukla) tedaviye tam olarak yanıt verdiğini göstermiştir⁵⁸. İlk kür kemoterapi sonrası, metabolik olarak regresyon göstermeyen hastalarda yapılan kemoterapi rejim değişikliği, morbiditeyi azaltmakla kalmayıp aynı zamanda etkisiz tedaviye bağlı gereksiz maliyet artışlarının da önüne geçmektedir.

MacManus ve arkadaşları radikal radyoterapi veya kemoradyoterapiyi takiben 10. haftada F-18-FDG PET yapılan 73 hastayı araştırmıştır. Yapılan çalışmada radyoterapi sonrası ortalama 70 gün sonra hastalar PET ile değerlendirilmiş ve canlı tümör dokusu ile fibrotik dokunun ayrımında bulgular faydalı bulunmuştur⁵⁹. Tedaviyi takiben yapılan FDG PET taramanın prognostik değeri de saptanmıştır. Her hastanın tedaviye yanıtı BT ve F-18-FDG PET ile tespit edilmiş ve bu yanıtlar sağkalım ile korele edilmiştir. F-18-FDG PET ile tespit edilen tedaviye yanıtlar BT ile öngörülen sağkalım sürelerine göre daha üstün bulunmuştur⁵⁹.

Akciğer Kanserinde F-18-FDG PET/BT

Hibrit F-18-FDG PET/BT sistemlerinin yaygınlaşmasıyla sadece F-18-FDG PET veya BT ile olandan daha doğru bilgiler elde edilebilmektedir. Lardinois ve arkadaşları, kanıtlanmış veya şüpheli KHDAK'li 50 hastayı prospektif olarak incelemiştir. Araştırmacılar entegre PET/BT ile sadece PET veya sadece BT'nin ve ayrı olarak çekilip görsel olarak korele edilmiş PET ve BT taramalarının doğruluğunu kıyaslamıştır. Görüntüsel evreler patolojik evreyle karşılaştırılmıştır. Sonuçta entegre F-18-FDG PET/BT'nin 49 hastanın 20'sinde (%41) F-18-FDG PET ve BT'nin görsel olarak korele edilerek gösterdiğinden daha fazla bilgi verdiği tespit edilmiştir³⁹. Dahası entegre F-18-FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi bir tanısallıkla doğruya sahip olduğu saptanmıştır. Entegre F-18-FDG PET/BT ile tümör evrelemesi ve lenf nodu evrelemesi sadece BT veya sadece F-18-FDG PET ile yapılandırılan anlamlı derecede daha doğru bulunmuştur. Metastazların değerlendirilmesinde de entegre F-18-FDG PET/BT, tanısallıkla 8 hastanın 2'sinde arttırmıştır³⁹. Entegre F-18-FDG PET/BT primer tümörün genişliğinin aydınlatılmasında özellikle de göğüs duvarı invazyonunun tespitinde oldukça yararlı bulunmuştur. Ayrıca F-18-FDG PET/BT, sadece F-18-FDG PET ile mümkün olmadığı için mediastinal, hiler, supraklavikular lenf nodu tutulumunun yerinin tespitinde de faydalı bulunmuştur³⁹.

F-18-FDG PET/BT akciğer kanseri hastalarının değerlendirilmesinde en güçlü görüntüsel yöntem olarak durmaktadır. Hibrit tarama teknolojilerindeki, PET cihazlarının rezolüsyonundaki ilerlemeler, tetkikin BT kısmında intravenöz madde kullanım protokolleri, görüntülerdeki tanısal doğruluğu ve dolayısıyla hasta yönetimini geliştirecektir. F-18-FDG PET/BT sadece tanısal doğruluğu değil ayrıca radyasyon onkologlarının dokuya yönelik daha etkin planlama yapabilmelerini de sağlamaktadır. Preoperatif radyoterapi veya palyatif radyoterapiye gidecek hastalarda F-18-FDG PET/BT hedef tümör volümlerinin daha kesin olarak tespitine izin vermektedir. F-18-FDG PET/BT füzyon görüntülerinin kullanımı hastalıklı olmayan dokuların gereksiz radyasyon maruziyetinin azalmasını ve radyasyon onkologlarının tümörün metabolizması ve biyolojisini daha iyi anlayabilmelerini de sağlamaktadır⁴².

F-18-FDG PET'in Limitasyonları

Hiçbir görüntüleme yöntemi yüzde yüz doğruluğa sahip değildir. PET'in de birtakım sınırlı yönleri mevcuttur. PET' in uzaysal rezolüsyonundaki sınırlamalar yanlış-negatif sonuçlardan sorumludur. Akciğer kanserinin değerlendirilmesinde F-18-FDG PET yapılacak hastalarda lezyon boyutu önemli bir faktördür³². Kullanımdaki birçok F-18-FDG PET cihazlarında lezyon deteksiyon eşiği 6 ve 8 mm arasındadır. Kural olarak lezyonların 1 cm'den büyük, SUV'un 2,5'a eşit veya büyük veya görsel olarak aktivite yoğunluğunun mediastinal kan havuzundakinden daha fazla olması malignensi kriteri olarak kabul edilir³³. Bir cm'den daha küçük bir nodüldeki aktivite şüphelidir. Lezyon ne kadar küçükse çevre normal dokunun hacimsel ortalaması nedeniyle yanlış negatiflik ihtimali de o kadar artar⁶⁰. Mikrometastazların tespiti de hiçbir görüntüleme yöntemi ile mümkün değildir⁴⁷. Ayrıca indüksiyon tedavisi sonrası yapılan mediastinal evrelemede yöntemin doğruluğu azalmaktadır⁶¹. Yanlış negatif F-18-FDG PET taramanın diğer önemli nedenleri bronkioalveolar karsinoma gibi iyi differansiye kanserler, bronkial karsinoid ve müsinöz neoplazmlar gibi yavaş gelişen nöroendokrin tümörlerdir^{62,63}.

F-18-FDG PET görüntülemeye tüm hipermetabolik lezyonlar kanser değildir. İnflamatuar süreçler, özellikle de sarkoidoz gibi granülomatöz enfeksiyonlar ve durumlar malignensilerde görüldüğü kadar yüksek yoğunlukta FDG tutulumu gösterebilirler⁶⁴. Enfeksiyonlar ve inflamatuvar süreçler, glukoz ihtiyacı artmış metabolik olarak aktif makrofajları biriktirerek, F-18-FDG PET görüntülemeye yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedirler. Granülomatöz enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, sarkoidozis, radyasyonla indüklenmiş akciğer hasarı, pnömonitis/pnömoni ve yeni cerrahi/travma yanlış pozitif durumlara örnektir⁶⁵. Bu

sınırlamaları aşmak için bazı araştırmacılar malignensilerde F-18-FDG tutulumu devamlı artarken inflamatuvar lezyonlarda ise artmadığı gözlemine dayanarak birtakım çalışmalar yapmışlardır⁶⁶⁻⁶⁸.

Sonuç

Onkolojik görüntülemenin vazgeçilemez bir unsuru haline gelen F-18 izotopu ile işaretlenmiş FDG ile yapılan PET çalışmaları malign tümörlerin tanı ve takibinde başarıyla kullanılmaktadır. FDG, bir glukoz analogu olup çoğu malign tümörlerde belirgin glikoliz artışı olduğu için, FDG normal dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda birikir ve bu tümörler F-18 FDG PET görüntülerinde yüksek sayım veren odaklar olarak kolayca tespit edilir.

Akciğer kanserleri F-18-FDG PET görüntülemenin en yaygın kullanıldığı endikasyonlar arasında yer almaktadır. Soliter pulmoner nodüllerde malignite potansiyelinin değerlendirilmesi, tanı aldıktan sonra küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin evrenmesi, tedaviye yanıtın belirlenmesi, takipte nüks araştırılması ve yeniden evreleme akciğer kanserlerindeki başlıca PET uygulamalarıdır. Her yöntemde olduğu gibi PET'in de limitasyonları vardır. Hasta gönderilirken bu limitasyonlar ve ulusal ya da uluslararası kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Minna JD, Schiller JH. Neoplasm of the lung. In Harrison's Principles of Internal Medicine ,17th ed (Eds Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al):551–562. New York, McGraw-Hill, 2008.
2. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Moriyama E, Nishimura M, Takahashi K et al. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67:927–32.
3. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health.* 1978; 32:303-13.
4. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11:89-96.
5. Zeren EH. Akciğer kanserine patolojik yaklaşım. In *Akciğer Kanseri* (Eds Hastürk S, Yüksel M): 29–45. İstanbul, Bilmedya Grup, 2000.
6. Mudun A. Türkiye'de PET görüntülemenin durumu. *Turk J Nucl Med.* 2008; 17:1-9.

7. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 1979; 6:371-88.
8. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 2002; 32:6-12.
9. Alavi A, Reivich M. The conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl Med.* 2002; 32:2-5.
10. Powsner RA, Powsner ER. *Essential Nuclear Medicine Physics*, 2nd Ed. Boston, Blackwell, 2006.
11. Demir M. *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*, 2nd Ed. İstanbul, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp.Fakültesi, 2008.
12. Şanlı Y, Tekin BO, Tokmak H, Bozkurt F, Töre G, Bekiş R et al. F18-FDG PET/BT ile onkolojik görüntüleme uygulama kılavuzu. <http://www.tsnm.org/2012/index.php> (accessed Nov 2012)
13. Smith TA. FDG uptake, tumor characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun.* 1998; 19:97-105
14. Özgüven MA, Arslan N, Öztürk E, İlhan S, Karacalıoğlu AÖ, Günalp B. *Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar*. Ankara, GATA Basımevi, 2004.
15. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004; 24:523-43.
16. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1955; 15:105-8.
17. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık uygulama tebliği: Ek-8B http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/tr/mevzuat/yururluktaki_mevzuat/tebligler/ (accessed Apr 2011).
18. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40:123-43.
19. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68:378-85.
20. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon.* 1991; 37:271-318.
21. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:782-7.
22. Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 14:239-49.
23. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch Surg.* 1975; 110:570-5.
24. Shiau MC, Portnoy E, Garay SM. Management of Solitary Pulmonary Nodules. In *Clinically Oriented Pulmonary Imaging*, (Ed Kanne JP): 19-27. New York, Springer, 2012.
25. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology.* 1993; 186:415-22.

26. Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol.* 1980; 135:1269-71.
27. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000; 214:73-80.
28. Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffmann JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology.* 1993; 188:487-90.
29. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDF and PET. *J Nucl Med.* 1996; 37:943-8.
30. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001; 285:914-24.
31. Warburg O. *The Metabolism of Tumors.* New York, Smith RR, 1931.
32. Eugene CL, Alavi A. *PET and PET/CT: A Clinical Guide,* 2nd Ed. New York, Thieme, 2009.
33. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med.* 1994; 35:1771-6.
34. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol.* 1998; 16:1075-84.
35. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000; 21:129-38.
36. 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.
37. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. Lung cancer. In *PET and PET/CT In Oncology,* (Eds Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE):149-166. Berlin, Springer-Verlag, 2004.
38. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* 1991; 178:705-13.
39. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003; 348:2500-7.
40. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003; 229:526-33.
41. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005; 236:1011-9.

42. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57:853-63.
43. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1997; 202:441-6.
44. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2142-9.
45. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med.* 2000; 343:254-61.
46. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s: meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999; 213:530-6.
47. Poncelet AJ, Lonneux M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20:468-74.
48. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg.* 2002; 73:394-401.
49. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM; Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. *Pneumologie.* 2001; 55:367-77.
50. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology.* 1999; 212:803-9.
51. Lamki LM. Positron emission tomography, bronchogenic carcinoma, and the adrenals. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168:1361-2.
52. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168:1357-60.
53. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2001; 42:1596-604.

54. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP et al. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001; 42:1605-13.
55. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med.* 1995; 36:788-93.
56. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-Nun A et al. PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med.* 2004; 45:1640-6.
57. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 1999; 14:1376-80.
58. 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; 78:1903-9.
59. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK 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; 21:1285-92.
60. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med.* 2007; 932-45.
61. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73:259-64.
62. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39:1016-20.
63. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170:1369-73.
64. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2000; 126:560-74.
65. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, Hickeson M, Adam LE, Bhargava P et al. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med.* 2002; 32:293-321.
66. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest.* 1998; 114:1105-11.

67. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. J Nucl Med. 2001; 42:1412-7.
68. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. J Nucl Med. 2002; 43:871-5.

Correspondence Address / Yazıřma adresi:

Glgn Bykdereli
ukurova niv. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD, Adana, Turkey
Adana, Turkey.
email: gulgunb@cu.edu.tr