

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Ali SARIKAYA

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PRİMER  
TÜMÖR VE METASTAZLARININ SEMİKANTİTATİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Ozan KANDEMİR**

EDİRNE-2011

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ali SARIKAYA'ya, fikir ve önerilerinden her zaman yararlandığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Őakir BERKARDA'ya, Prof. Dr. Ömer Nemci YİĐİTBAŐI'na, Prof. Dr. Gülay DURMUŐ ALTUN'a, Doç. Dr. Meryem KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Funda ÜSTÜN'e, katkı ve yardımlarından dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>AKCİĞER KANSERİ</b> .....	3
<b>AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI VE EVRELEME YÖNTEMLERİ</b> .....	10
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	25
<b>BULGULAR</b> .....	28
<b>TARTIŞMA</b> .....	48
<b>SONUÇLAR</b> .....	52
<b>ÖZET</b> .....	55
<b>SUMMARY</b> .....	57
<b>KAYNAKLAR</b> .....	59
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>Cm</b>	: Santimetre
<b>Dk</b>	: Dakika
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>F</b>	: Flor
<b>FDG</b>	: Fluoro-2-deoxy-D-glucose
<b>IASLC:</b>	: International association for the study of lung cancer (Uluslararası akciğer kanseri çalışma birliği)
<b>KeV</b>	: Kiloelektron volt
<b>KHAK</b>	: Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK</b>	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>M</b>	: Metastasis (uzak metastaz)
<b>mCi</b>	: Milicuri
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>N</b>	: Node (bölgesel lenf bezi)
<b>ns</b>	: Nanosaniye
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>SUV</b>	: Standart Uptake Value (Standart tutulum değeri)
<b>T</b>	: Tumour (primer tümör)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri; tüm dünyada, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserlerin başında gelmektedir. Akciğer kanseri tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen en fazla ölüme yol açan kanserlerden biridir. Tanıdan sonra 5 yıllık ortalama sağ kalım süresi %5-10 olarak bildirilmektedir. Erken evrede akciğer kanserlerinin birçoğu bulgu vermediğinden, sıklıkla akciğer kanserleri ileri evrelerde tanı almaktadırlar. Cerrahi tedavi ile başarı sağlamak için hastalığı mümkün olduğunca erken evrede yakalamak gerekmektedir (1-3).

Tanı konulmuş akciğer kanserli hastaların %40'ında tanı anında uzak organ metastazı saptanmaktadır. Toraks dışında en sık metastaz bölgeleri beyin (%43), böbrek üstü bezleri (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30) (4,5). Akciğer kanserlerinde ilerlemiş evrelerde tanı konulması mortalitenin yüksek olmasının en büyük nedenidir (6).

Akciğer kanserli hastalarda hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (International Association of Lung Cancer-IASLC) tarafından geliştirilen evrelendirme sistemi primer tümör (T), bölgesel lenf bezi (N) uzak metastaz (M) varlığına göre yapılır (7). Akciğer kanserinin tanısında ve evrelemesinde bronkoskopi, transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinoskopi, torakotomi, açık akciğer biyopsisi, balgam sitolojisi, postero-anterior (P-A) ve lateral akciğer grafileri, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır.

Canlılarda oluşan çeşitli biyokimyasal ve metabolik farklılaşmalara yönelik olarak geliştirilen değişik radyofarmasötikler aracılığıyla hedef alan ve dokuların fonksiyonel ve

metabolik durumunu ortaya koyabilen PET teknolojisi son yirmi yıl içerisinde onkolojik görüntülemenin önemli bir parçası haline gelmiştir. PET ve BT cihazlarının birleşmesi ile oluşan PET/BT, hibrid bir görüntüleme yöntemidir. BT vücuttaki dokuların anatomik detayını verirken, PET enjekte edilen radyofarmasötik ile vücuttaki normal veya patolojik dokuların glikoz kullanımı hakkında bilgi vermektedir (8). PET görüntülemeye değişik fonksiyonel yollarda görev alabilen 500'ün üzerinde radyofarmasötik tanımlanmıştır. Bunlar arasında gerek üretiminin kolay olması gerekse klinik etkinliğinin yüksek olması nedeniyle dokunun glikoz kullanımını ortaya koyan Flor (F)-18 ile işaretli florodeoksiglikoz (FDG), günümüzde tümör görüntülemeye kullanılan en önemli PET radyofarmasötüğü durumundadır. Son zamanlarda entegre PET/BT sistemlerinin klinik uygulamada kullanıma girmesi ile metabolik ve morfolojik görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanımı mümkün hale gelmiştir. PET/BT füzyon teknolojisinin avantajları sayesinde iki eş zamanlı görüntüleme yönteminin anatomik verileriyle fonksiyonel ve metabolik bilginin aynı görüntüleme seansında kapsamlı olarak incelenmesi ve birbiriyle ilişkilendirilebilmesi olanağı doğmuştur. Dolayısıyla morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan FDG/PET görüntüleme, hem malign ve benign lezyonların ayırımında hem de evrelemede özellikle uzak organ tutulumunu göstermede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yüksek etkinlik göstermektedir.

Pozitron emisyon tomografisi hastanın tedavi planlamasında rutin görüntüleme yöntemlerine göre evrelemeyi değiştirerek tedavinin planlanmasında ortalama %30 değişiklik yapabilmektedir (9-11). PET/BT'de bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart uptake değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). SUV lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan semikantitatif bir parametredir.

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında; akciğer kanserli hastaların primer tümörlerinin standart uptake değerlerinin kemik metastazlarıyla ilişkisinin saptanılması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### AKCİĞER KANSERİ

#### Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artarak günümüzde her iki cinsiyette de en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (12). Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda, 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran  $> 40/100000$  olarak bildirilmiştir (13). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3'ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (14). Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde her iki cinsiyette de en sık görülen ikinci kanserdir. Tanı konulan akciğer kanserli olgu sayısının 2002 yılında 169500, 2004 yılında 173770 ve 2006 yılında 174470 olduğu tahmin edilmektedir (15-17). Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlardaki sıklığı açısından 7. sıradadır (18).

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %31'i, kadınlar da ise %25'i akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır (19).

Erken evrede akciğer kanserlerinin birçoğu bulgu vermediğinden, sıklıkla akciğer kanserleri ileri evrelerde tanı almaktadırlar. Cerrahi tedavi ile başarı sağlamak için hastalığı mümkün olduğunca erken evrede tanı konulması gerekmektedir (3-5). Tanı konulmuş akciğer kanserli hastaların %40'ında tanı anında uzak organ metastazı saptanmaktadır. Toraks dışında en sık metastaz bölgeleri beyin (%43), böbrek üstü bezleri (%40), karaciğer (%40), kemik

(%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30) (6,7). İlerlemiş evrelerde hastalığın tanı alması mortalitenin yüksekliğinin en büyük nedenidir (8).

Akciğer kanserlerinde beş yıllık sağ kalım süreleri; evre IA'da %61, evre IB'de % 38, evre IIA'da % 34, evre IIB'de % 24, evre IIIA'da %13, evre IIIB'de %5'dir (8).

### **Akciğer Kanserinin Etyolojisi**

**1.Sigara:** Akciğer kanserli olguların yaklaşık olarak %90'ında sigara içme öyküsü mevcuttur. Hiç sigara içmemiş olanlarla kıyaslandığında, sigara içenlerde akciğer kanseri görülme riski yirmi kat artmıştır. Günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve sigara içmeye başlama yaşı akciğer kanseri gelişmesindeki risk faktörleridir (20). Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri gelişme riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır (21). Sigara içme süresinin yaklaşık yirmi yılı geçmesiyle de akciğer kanseri gelişiminde risk artışı bildirilmektedir (22). Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri oluşma riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir risk düzeyine inmektedir (21).

**2. Beslenme:** Diyet ve akciğer kanseri gelişimi arasındaki ilişkiye ait bilgiler özellikle son 30 yıldaki araştırmalara dayanmaktadır. Çalışmalar diyetlerinde düşük miktarda sebze ve meyve tüketenlere göre yüksek miktarda sebze ve meyve tüketenlerde, akciğer kanseri gelişme riskinin daha az olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (23). Akciğer kanserinde diyetin bu konuda %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve beta karotenden fakir diyet akciğer kanseri gelişme riskini artırır. Diyetinde beta karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanseri gelişme riski 0.59'a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara bağımlılarında akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir (24).

**3. Asbest:** Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Asbest liflerinin inhalasyonu, akciğer kanseri gelişimine yol açabilmektedir. Sigara içimi ve asbest maruziyeti birlikteliği akciğer kanseri gelişiminde sinerjistik etkilidir (24). Havayla taşınan, küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest; hava yoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri gelişme riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas akciğer kanseri gelişme riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (25,26).

**4. Radyasyon:** Epidemiyolojik çalışmalar, iyonize radyasyonla akciğer kanseri arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (27).



**5. Mesleki maruziyet:** Mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görüleni akciğer kanseridir. Akciğer kanserinin çok sayıda meslek alanında olduğu gözlenmiştir. İş ve katran içeren ortamlarda çalışan işçilerde risk artmıştır. Nikel, arsenik, krom gibi çok sayıda metalle mesleki maruziyet durumunda da yine artmış risk mevcuttur (28,29).

**6. Hava kirliliği:** Akciğer kanseri hava kirliliğinin fazla olduğu endüstriyel bölgelerde daha fazla görülmektedir. Yakıtlar ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür dumanı ve egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinojen etkenlerdir (23).

**7. Geçirilmiş akciğer hastalıkları:** Akciğer kanseri riski kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve fibrozisle seyreden restriktif hastalıklarda artmış olarak bildirilmektedir. Sigara içicisi olmayıp, alfa 1 antitripsin eksikliği olan kişilerde, artmış risk olduğu gösterilmiştir. Sistemik skleroz, idiyopatik pulmoner fibrozis, silikozis ve diğer pnömokonyozlarda da akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir (30-33).

**8. Genetik duyarlılık:** Ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunanların, bazı epidemiyolojik çalışmalarda akciğer kanseri oluşumu riski açısından genetik yatkınlık olduğu gösterilmiştir (34). Akciğer kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri gelişme riski 2.4 kat artmaktadır (24).

### **Akciğer Kanserinin Semptomları**

Genellikle ilk semptom olan öksürük, sigara içen olgular tarafından hastalık belirtisi olarak değerlendirilmez. Ayrıca, akciğer ve bronşların ağrı duyusu içermemesi nedeniyle hastaların büyük çoğunluğunda akciğer kanseri tanısı ileri evrelerde konulmaktadır. Semptomlar tümörün lokal büyümesine bağlı olabileceği gibi metastatik hastalığa veya non-metastatik paraneoplastik sendromlara bağlı olabilir.

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda küçük hücreli akciğer kanserlerinin (KHAK) %60'ı, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Hastaların üçte birinde uzak metastazın sonucu olarak semptomlar görülür. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Kemik metastazları genellikle osteolitik olmakla birlikte adenokarsinomda osteoplastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Böbrek üstü bezlerinin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Böbrek üstü bezlerinin ve paraaortik lenf nodlarının tutulumu genellikle KHAK'de görülür. Merkezi sinir sistemi

tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptomlar, konvulziyon, paralizi, pareziye neden olabilmektedir (35,36).

Tablo 1’de akciğer kanseri olgularında ortaya çıkan semptomlar ve görülme sıklığı gösterilmiştir (35).

**Tablo 1. Akciğer kanseri olgularında ortaya çıkan semptomlar ve görülme sıklığı (35)**

Semptom ve Bulgular	Yaklaşık Sıklık (%)	Neden
Öksürük	75	Havayolu obstrüksiyonu, enfeksiyon, akciğer kompresyonu
Kilo Kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğer metastazı
Dispne	58-60	Büyük havayolu obstrüksiyonu, plevral effüzyon, diafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-50	Toraks duvarı invazyonu, brakial pleksus tutulumu
Hemoptizi	29-35	Havayolunun tümör ile invazyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Tırnak kökü ve uzun kemiklerde, periost reaksiyonu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, yeni kemik oluşumu
Ses kısıklığı	5-18	Rekürren laringeal sinir tutulumu
Vena Cava Superior Sendromu	4	Vena Cava Superior’a bası veya invazyon
Disfaji	2	Özofagus basısı
Stridor	2	Trakea obstrüksiyonu

### **Akciğer Kanserlerinde Histopatolojik Sınıflandırma**

Akciğer kanserinde ilk sınıflama 1924 yılında Marchasanı tarafından yapılmıştır (37). Akciğer tümörleri sınıflamasını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise ilk olarak 1981 yılında yapmış ve bu sınıflama 2004 yılında DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir (38). DSÖ’nün akciğer tümörleri sınıflamasına göre; büyük hücreli karsinom, adenokarsinom, epidermoid karsinom ve küçük hücreli karsinom alt tipleri mevcuttur. Bu sınıflamaya göre akciğer kanserleri aşağıdaki alt tiplere ayrılmıştır.

**1. Adenokarsinom:** Adenokarsinom akciğer kanserlerinin %31’ni oluşturur (37). Bronşiol ve alveol epitelinden köken alır. Tipik olarak periferik yerleşimli ve boyutları 4 cm’den küçüktür. Yaklaşık 1/4’ü santrale yerleşir. Sadece %4’ü kavitasyon gösterir (39). Bronkoalveolar karsinom, adenokarsinomun bir alt tipidir. Tüm akciğer kanserlerinin %2-10’nu oluşturur (37). Çoğunlukla (%41) soliter pulmoner nodül şeklinde iken, %36’sında multisentrik ya da diffüz, %22’sinde ise rezorbe olmayan konsolidasyon şeklinde görülür (30).

Adenokarsinomun diğer bir alt tipi olan adenoskuamöz karsinom akciğer kanserlerinin %2'sini oluşturur (37). Genellikle soliter pulmoner nodül şeklindedir, %50'si 1-3 cm boyutundadır ve %13'ü kavitasyon gösterir (40).

**2. Epidermoid karsinom:** Akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur. Sigara kullanımı ile doğrudan ilişkisi ispatlanmıştır. Tipik olarak santral yerleşimli ve 4 cm'den büyük lezyonlardır. Lobar veya segmental bronşlardan çıkar ve %82'sinde kavitasyon görülür. Diğer tiplerle kıyaslandığında, iyi diferansiye epidermoid karsinomun metastaz oranı daha düşüktür. Bölgesel lenf nodu tutulumu yapmadan çıkarıldıklarında prognoz çok iyidir (37).

**3. Küçük hücreli karsinom:** Tüm akciğer kanserlerinin %18'ini oluşturur (37). Genellikle santral yerleşimlidirler. En malign akciğer kanseridir. Hiler ve mediastinal lenfadenopatinin varlığı tanı sırasında sık görülür (41).

Karsinoid tümörler bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. 1.5/100.000 oranında görülür ve akciğerin nöroendokrin tümörü olarak adlandırılırlar. Yüzde 90'ı santral, %10'u ise periferik bronşlarda yerleşimlidir (42).

**4. Büyük hücreli karsinom:** Büyük hücreli karsinom kötü diferansiye bir tümördür. Yazarların bir kısmı büyük hücreli karsinomları kötü diferansiye olmuş adenokarsinom olarak değerlendirmektedir (39). Tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Tipik olarak periferik yerleşimlidir ve büyük kitle (>7 cm) olma eğilimindedir. Hızlı büyürler ve erken evrede mediastinal ve beyin metastazı yapabilirler (37).

### **Akciğer Kanselerinde Evreleme**

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra, hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanılması yani evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC tarafından geliştirilen TNM evrelendirme sistemi kullanılır. IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, malign tümörlerin yedinci TNM sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışılmıştır (43) (Tablo 2).

**Tablo 2. Akciğer kanseri evrelendirme çeşitleri (43)**

<b>cTNM</b>	Klinik evrelendirme: Hastanın ilk görüldüğündeki değerlendirme sırasında yapılan evrelendirmedir. Bu evrelendirmeye göre hastaya tedavi planlaması yapılır.
<b>sTNM</b>	Cerrahi evrelendirme: Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelendirmedir.
<b>pTNM</b>	Patolojik evrelendirme: Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda yapılan evrelendirmedir.
<b>rTNM</b>	Tedavi sonrası yeniden evrelendirme: Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesidir.
<b>aTNM</b>	Otopsi evrelendirilmesi: Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelendirmedir.

**T:** primer tümör, **N:** bölgesel lenf bezi, **M:** uzak metastaz, **c:** klinik, **s:** cerrahi, **p:** patolojik, **r:** tedavi sonrası yeniden, **a:** otopsi.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde önceki sınıflamada yer alan T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı. Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (44) (Tablo 3):

### **1. T (Primer tümör):**

- Tx : primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- T0 : primer tümör kanıtı yok.
- Tis : karsinoma in situ.
- T1 : en büyük çapı  $\leq 3$  cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşta invazyon yok)\*.
- T1a : tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm.
- T1b : tümörün en büyük çapı  $> 2$  cm ancak  $\leq 3$  cm.
- T2 : tümörün en büyük çapı  $> 3$  cm ancak  $\leq 7$  cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
  - Ana bronş tutulmuş, ancak karınaya uzaklık  $\geq 2$  cm.
  - Visseral plevra invazyonu.
  - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstruktif pnömoniye neden olması.

- T2a : tümörün en büyük çapı  $>3$  cm ancak  $\leq 5$  cm.
- T2b : tümörün en büyük çapı  $>5$  cm ancak  $\leq 7$  cm.
- T3 : tümörün en büyük çapı  $>7$  cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karınaya 2 cm'den daha yakın, ancak karınayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).
- T4: tümörün herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

### **2. N (Bölgesel lenf bezleri):**

- Nx : bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 : bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1 : aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- N2 : aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N3 : karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

### **3. M (Uzak metastaz):**

- Mx : uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0 : uzak metastaz yok.
- M1 : uzak metastaz var.
- M1a : karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.\*\*
- M1b : uzak metastaz.

\* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

\*\* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda plevral sıvı kanlı değildir ve eksuda

özelliğinde değildir. Klinik durum ve sınıvın özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

**Tablo 3. Akciğer kanserinde Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği tarafından önerilen yeni evreleme (44)**

<b>Gizli karsinom</b>	Tx N0 M0
<b>Evre 0</b>	Tis N0 M0
<b>Evre IA</b>	T1a N0 M0
	T1b N0 M0
<b>Evre IB</b>	T2a N0 M0
<b>Evre IIA</b>	T1a N1 M0
	T1b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
<b>Evre IIB</b>	T2b N1 M0
	T3N0 M0
<b>Evre IIIA</b>	T1 N2 M0
	T2N2 M0
	T3N1 M0
	T3N2 M0
	T4N0 M0
	T4N1 M0
<b>Evre IIIB</b>	T4 N2 M0
	Herhangi T N3 M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi T Herhangi N M1a
	Herhangi T Herhangi N M1b

**T:** primer tümör, **N:** bölgesel lenf bezi, **M:** uzak metastaz, **Tis:** in situ karsinom, **Tx:** gizli karsinom

## **AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI VE EVRELEME YÖNTEMLERİ**

### **Bronkoskopi**

Akciğer kanserlerinin tanısında bronkoskopi en önemli tanı yöntemlerindedir. Bronkoskopi ile tanıda tümörün yerleşimi ve boyutu önemlidir (45). Bronkoskopi ile birlikte

floroskopi veya endobronşiyal ultrasonografi kullanılması özellikle periferik yerleşimli lezyonlarda ve lenf nodu örneklemesinde tanı duyarlılığını önemli ölçüde arttırabilir (46).

### **Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak uygun şekilde alınmış en az üç örnekte doğru tanı saptanabilir. Tanıdaki duyarlılığı %20-90 arasındadır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını arttırdığı bildirilmektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle takip edilen bir hastada balgam sitolojisinin tanısal olmaması durumunda ileri tetkikler yapılmalıdır (47,48).

### **Transbronşiyal İğne Aspirasyonu**

Wang iğne aspirasyonu olarak da bilinen bu yöntem primer olarak akciğer kanserinde mediastinal evrelemede kullanılır. Duyarlılığı %36-71, özgüllüğü %92-100 oranında bildirilmiştir (49).

### **Mediastinoskopi**

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin mediastinal lenf nodlarının evrelemede mediastinoskopi altın standart olarak kullanılmaktadır. Yöntem, suprasternal çentiğin üzerinden bir insizyon yapılması ve buradan trakeaya paralel şekilde bir mediastinoskop yerleştirilmesi ve mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınması esasına dayanır (50).

### **Torakotomi ve Açık Akciğer Biyopsisi**

Torakotomi, soliter pulmoner nodülün tanı ve evrelemede diğer tanısal yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda yapılan bir yöntemdir.

### **Posterior-anterior ve Lateral Akciğer Grafileri**

Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için önerilen yöntemdir. Toraks BT tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özefagusu veya karinayı tutup tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün çıkarılabilirliğinin değerlendirilmesini sağlar (51,52). BT akciğer kanseri

evrelemesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers eksenin  $>1\text{cm}$  olmasıdır (53).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Pancoast tümörü, mediastinal yağ dokusu ve damarsal yapılara invazyon, hiler damarsal yapılar ile lenfadenomegali ayırımında MRG'nin BT'ye göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca beyin metastazlarını göstermede de PET ve BT'ye göre üstündür (51).

### **Pozitron Emisyon Tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi pozitron yayan vücudun yapıtaşları olan elementlerle çeşitli biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi ile elde edilen radyofarmasötikleri kullanarak hücre canlılığını ve metabolizmasını değerlendirme olanağı sunan görüntüleme yöntemidir.

Pozitron emisyon tomografisinin çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, BT, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar. PET anatomik görüntüleme yöntemlerinin alternatifini olmayıp genellikle onları tamamlayıcı görüntüleme yöntemidir.

Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi cihazlarının birleşmesi ile oluşan PET/BT, hibrid bir görüntüleme yöntemidir. BT vücuttaki dokuların anatomik detayını verir. PET enjekte edilen radyofarmasötik ile vücuttaki normal veya patolojik dokuların glikoz kullanımı hakkında bilgi vermektedir. Her iki cihazın birleşmesi ile elde edilen veriler, iki cihazın toplamı değil verilerin çarpımı gibidir (8). FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemesinde, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir.

Pozitron yayıcılar adı verilen kendilerine özgü özellikleri olan radyonüklidlerin yaydığı ışınları alarak, gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile görüntüler haline dönüştürülür. Pozitron yayıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretildiği aygıtta siklotron (Cyclotron), görüntüleme yapılan aygıtta ise, PET tarayıcısı (PET Scanner) adı verilmektedir. Yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak oluşturulurlar. İnsan kullanımına en uygun olan pozitron yayıcıların ortak özellikleri hepsinde



yarı ömürlerinin kısa olmasıdır (2-110 dakika). En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglikozdur. PET görüntüleme en sık kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri ve elde edilmiş yöntemleri Tablo 4'te özetlenmiştir (54).

**Tablo 4. En sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler (54)**

Radyonüklid	Yarı ömrü (dk)	Üretim yeri
(C)-11	20.4	Siklotron
(N)-13	9.96	Siklotron
(O)-15	2.07	Siklotron
(F)-18	109.8	Siklotron
(Rb)-82	1.25	Jeneratör
(Ga)-68	68.3	Jeneratör

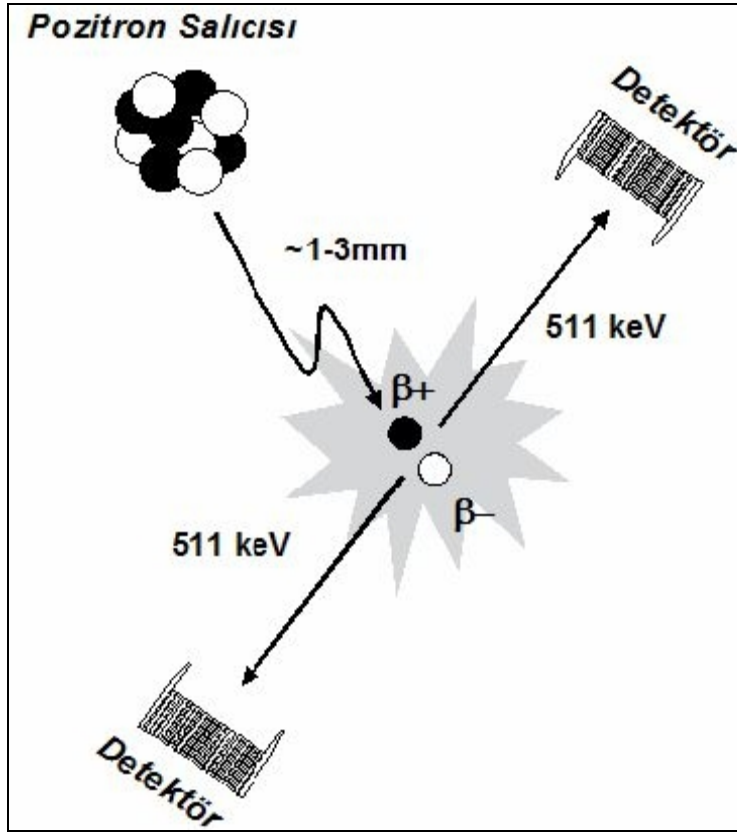
C: Karbon, N: Azot, O: Oksijen, F: Flor, Rb: Rubidyum, Ga: Galyum, dk: Dakika.

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır (54):

1. Primeri bilinmeyen metastatik kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
2. Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
3. Cerrahi sonrası tümör nükslerinin belirlenmesi,
4. Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
5. Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
6. Tedavi öncesi evreleme,
7. Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
8. Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
9. Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
10. Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesidir.

Pozitron emisyon tomografisi, 511 KeV (Kiloelektron Volt) enerjili anihilasyon fotonlarının deteksiyonu prensibine dayanan bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. Pozitron pozitif yüklü bir elektrondur. Yolu üzerindeki bir elektrona çarpınca, kütlelerin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan kütleler yok olurken, 511keV enerjili iki tane anihilasyon fotonu birbiriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınır. Anihilasyon

fotonlarının birbiri ile 180 derece zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat “line of response (LOR, eş cevap eğrisi)” olarak adlandırılır. PET kamerada fotonları dedekte etmek için iki dedektör karşılıklı olarak yerleştirilir. Sistem LOR hatları boyunca karşılıklı gelen fotonları belirler. Koinsidans devresine belli zaman aralığında (örneğin 8-12 ns) gelen fotonlar gerçek foton olarak algılanır. Koinsidans devrelerine LOR hatları boyunca giden fotonlar gerçek data olarak kaydedilir (55). PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinde gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (Şekil 1) (56-58).

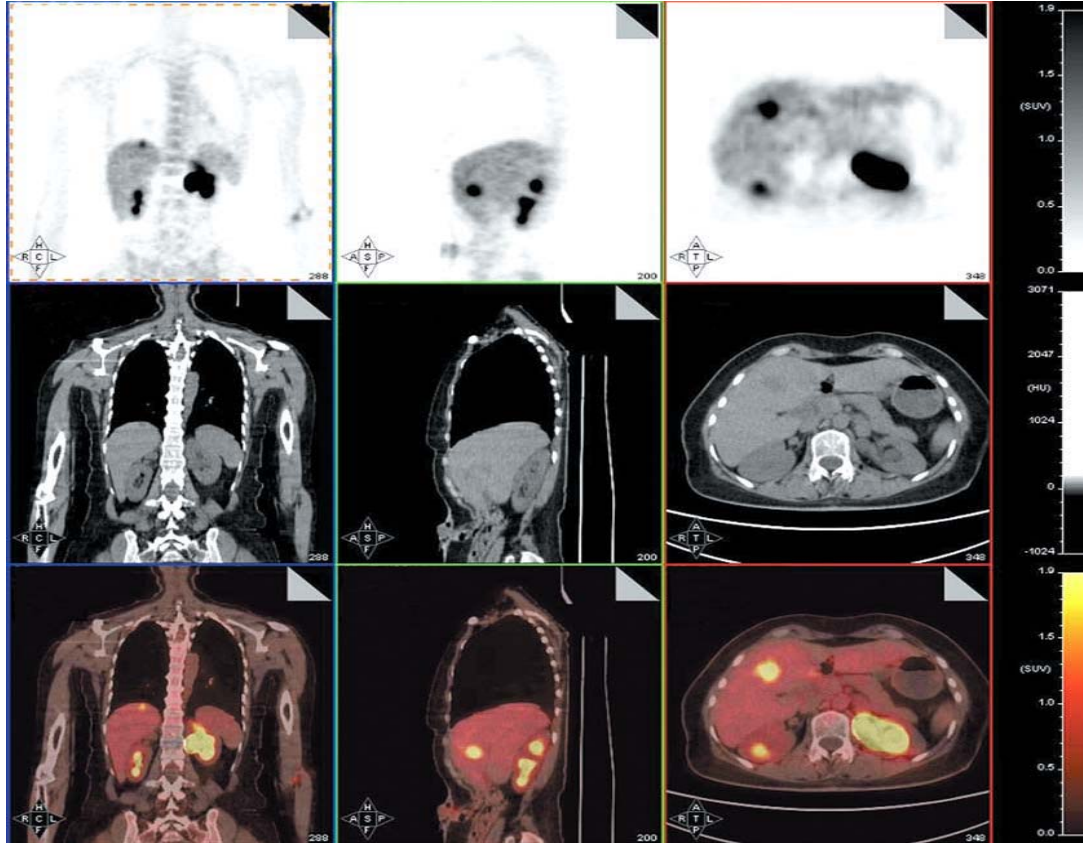


**Şekil 1. Foton çiftlerinin pozitron emisyon tomografisi sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması (56)**

### **Pozitron Emisyon Tomografisi Tarayıcıları**

Son 10 yılda PET primer olarak bir araştırma aracı olmaktan çıkmış, nodal ve ekstratorasik hastalıkların teşhisinde değerli ve non invaziv bir görüntüleme tekniği olmuştur.

Ana kısıtlılığı uzaysal çözünürlüğünün az olmasıdır (4-6 mm<sup>2</sup> civarında). Bu şekilde lezyonlar tam olarak lokalize edilemediği gibi bazı normal olan yapılarda ayırt edilemez. İlk entegre PET/BT makinesi kullanıma 1998 yılında girmiştir (58). Yeni jenerasyon PET tarayıcılar, BT ile entegre olarak işlev görürler ve bu sistemlere PET/BT denir. Bu sistemde BT' nin X ışınları ile transmisyona görüntüleme yapılır. X ışını huzmesi ile yapılan transmisyona sonucu PET görüntülemeye eş zamanlı ve eş pozisyonlu konvansiyonel BT görüntüleri de elde edilir. Eş değer PET ve BT kesitlerinin zıt kontrast veren renk kodlarının üst üste çakıştırılması ile "PET/BT füzyon" görüntüleri elde edilerek PET görüntülerinde izlenen lezyonların çok daha etkin lokalizasyonu sağlanır (Şekil 2) (55).



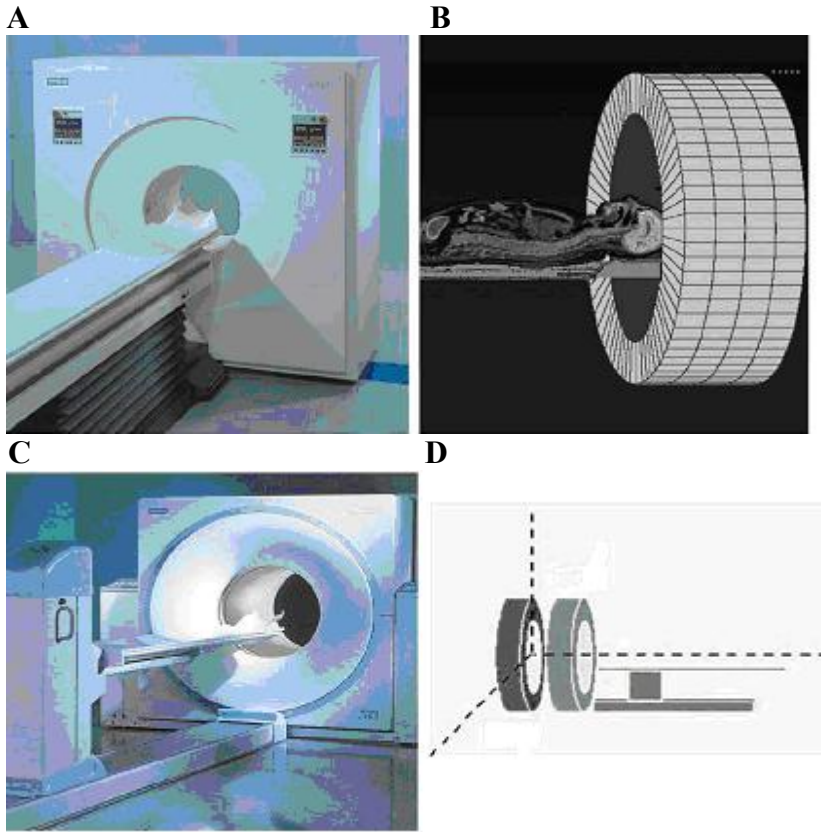
**Şekil 2.** Entegre pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi sistemlerinde transmisyona görüntüleri X-ışın kaynağı ile oluşturulduğu için yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntüler elde edilir. Bu görüntüler hem emisyon görüntülerindeki attenüasyonu düzeltmede kullanılır, hem de emisyon görüntüleri ile çakıştırılarak lezyon lokalizasyonuna yardım amaçlı kullanılır (55).

Günümüzde tam halka şeklinde PET tarayıcılar giderek yaygınlaşmaktadır. Tam halka PET tarayıcı, ortada 60-70 cm çaplı bir tünel ile tünelin etrafında halka şeklinde dizilmiş ve elektronik ünitelerden oluşur. Şekil olarak BT cihazına benzemektedir, yatar pozisyonda iken

hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir gantri ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı bilgisayar kısmından oluşur (55).

Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir (59).

Modern PET tarayıcılarda gantrinin aksiyel mesafedeki görüş alanı 15-16 cm'dir ve bu bir yatak pozisyonu olarak isimlendirilir. PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin yerleşim şeklidir. Görüntülemenin süresi esas olarak tarayıcıdaki algılayıcı kristalin tipine bağlıdır. Gantrideki boşluk çevresinde paketlenmiş küçük parçalar tarzında dizilmiş olan kristaller, hastadan gelen radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir ışık haline çevirirler (Şekil 3).



**Şekil 3. Pozitron emisyon tomografi aletinin bileşenleri: A-Konvansiyonel bir pozitron emisyon tomografisi tarayıcısının dış görünüşü, B-Tarayıcının iç yapısı görülmektedir. Detektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir, C-Entegre pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi sistemi görüntüsü, D-Aynı tarayıcı içerisinde önde bilgisayarlı tomografi, arkada pozitron emisyon tomografisi dedektörü birlikte yerleştirilmiştir (60).**

Kristal, bir PET tarayıcı sisteminin en önemli ve pahalı ünitesidir. Kristal sayısı arttıkça sistemin uzaysal çözünürlüğü bir noktaya kadar artar. Uzaysal çözünürlük (ayırım gücü) kabaca, sistemin görebileceği en küçük lezyon boyutunun bir ifadesidir (60). PET tarayıcılarında bizmut germinat oksit (BGO), gadolinyum silikat oksit (GSO), sodyum iyodür NaI (TI), lutesyum silikat oksit (LSO), lutesyum yttrium silikat oksit (LYSO) kristalleri kullanılmaktadır. Kristallerin ışık verimi, yoğunluğu ve dönüşüm zamanına göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bunlardan LSO kristali, birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama yeteneği nedeniyle en hızlı görüntüleme yapabilen, ancak en pahalı olan kristal tipidir (55).

### **Florodeoksiglikozun Tutulum Mekanizması**

Partikül hızlandırıcıda  $H_2O_{18}$  hedefinin protonlarla ışınlanması sonucunda  $O_{18}$  (p,n) F18 reaksiyonu ile elde edilen Flor 18, fiziksel yarı ömrü 109.8 dakika olan radyoaktif bir elementdir. Otomatik sentez ünitesinde nükleofilik yer değiştirme (SN2 Nucleophilic Substitution) yöntemine göre elde edilen FDG, izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya sarıya çalan renkli, damar içi yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili  $\gamma$  ışınları nükleer tıpta tanı amacıyla görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glikoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasötiktir. Verilere göre uygulama esnasında PET tarama işleminin sonlandırılmasını gerektirecek bir yan etki rapor edilmemiştir. Ancak nadir ve geçici olarak hipotansiyon, hipoglisemi veya hiperglisemi ve alkalin fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir. F-18 FDG rutin kullanım için FDA onayı almış tek ajandır (61). PET ile değerlendirilebilebilen doku perfüzyonu, oksijen kullanımı, glikoz metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak rutin uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glikoz metabolizmasının izlenmesidir (62).

Tümör dokusunda dominant olan beş adet glikoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (63).

Florodeoksiglikoz, damarsal beslenmenin yeterli olduğu dokularda glikoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glikoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (64). FDG-6-fosfat bu aşamadan sonra artık katabolize edilemez ve hücre içinde akümüle olmaya başlar. Glikoz ise heksokinaz ile glikoz-6-fosfata dönüştükten sonra krebs siklusuyla katabolize olur (65). Bundan dolayı glikoz metabolizmasının artmış olduğu dokularda FDG daha fazla birikir ve PET görüntülerinde daha fazla sayım verir. Malign tümör hücreleri dışında glikoz metabolizma artışına olan bazı benign durumlarda da FDG yüksek saptanabilir. Bunlardan bazıları; sarkoidoz, tüberküloz, mantar infeksiyonu ve abse gibi pek çok iltihabi lezyon olarak örneklendirilebilir. Artmış FDG tutulumunun, malign/benign ayrımı kesin sonuç vermemekle beraber geç görüntü alınarak tespit edilebilir. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya daha da artması malign karakterde hastalık lehinedir (66-69).

Vücuttaki glikoz ve insülin düzeylerinden etkilenmesini azaltmak için FDG injeksiyonu hasta aç iken (asgari 4 saat, azami 12 saat ) yapılır. Asgari glikoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük tümör tutulumu ise optimal olmaktadır. Venöz yoldan 10-15 mCi FDG verildikten sonra, vücut içinde dağılımını tamamlanabilmesi ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için hasta sakin ve rahat bir ortamda hareketsiz bir şekilde 45 dakika ile 1 saat arasında bir süre bekletilir. Çocuklarda ise uygulamalar için gerekli en düşük doz 2.6 mCi olarak belirtilmektedir. Bu süre içinde vokal kaslar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu etkilemesini engellemek için hastanın konuşmaması, yememesi ve içmemesi tembihlenir (54). Pelvis bölgesi detaylı incelenecekse mesanede biriken aktivitenin bir lezyonu gizlemesini önlemek için hastaya sonda takılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır.

### **Florodeoksiglikozun Fizyolojik ve Alternatif Biyodağılımı**

Fizyolojik tutulum ve diğer normal varyantlar PET/BT yorumlanmasını zorlaştırabilir. Normalde glikozu absorbe eden böbrekler FDG'yi normal glikoz gibi algılamaz ve büyük oranda vücuttan atar. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içinde, %50'si 135 dakikada idrar ile atılır. Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, emziren bayanlarda meme

dokusu, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek üreme organları ve menstruasyon sırasında uterus, FDG tutulumunun doğal olarak artmış bölgeleridir (70). Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, ergenlik döneminden sonra bezin küçülmesi ile birlikte gerilemektedir (70).

Glikoz metabolizması yüksek olan birçok benign lezyonda FDG birikebilir ve bu lezyonlar yanlışlıkla malign şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca, FDG'un fizyolojik tutulumu, hastaların tıbbi ve cerrahi öyküleri ile ilişkili normal varyantlar ve bulgular da doğal olarak evreleme ve tedavi sonuçlarını etkileyebilen, yanlış pozitif yorumlamaya yol açabilir (71).

Çizgili kaslardaki fiziksel aktivite arttığında veya mesela anksiyete nedeniyle bilinçaltı kas kasılmaları FDG tutulum fazı sırasında veya kısa süre öncesinde ortaya çıktığında, yine FDG birikimi görülebilir. Sıklıkla etkilenen kas grupları baş ve boyunda yer almaktadır. Tutulum tipik olarak iki taraflı, simetrik, iğ şeklinde veya uzunlamasındadır ve nadiren malignite ile karıştırılır. Ancak asimetrik kas tutulumu da olabilir. Yanlış pozitif yorumlamanın diğer bir potansiyel kaynağı olan kahverengi yağ dokusu, glikoz tutulumunun artışı ile ilişkili termogeneziste önemli bir rol oynamaktadır. Kahverengi yağ dokusu çocuklarda boldur ve servikal, aksiller, paravertebral, mediastinal ve abdominal bölgelerde yer almaktadır (72). Termogenez ihtiyacının azalması nedeniyle kahverengi yağ dokusu birikimleri yaşın ilerlemesi ile birlikte azalır ve kahverengi yağ dokusu yetişkinlerde azalır; ancak kış mevsiminde ve zayıf hastalarda daha sık görülebilir. Kahverengi yağ dokusundaki FDG tutulumu tipik olarak bilateral ve simetrik olup, nadiren malignite ile karıştırılır, ancak FDG tutulumu mediasten ve abdomende asimetrik veya fokal olup, maligniteyi taklit edebilir. İltihabi durumlarda ve aterosklerotik hastalıklarda FDG tutulumu ortaya çıkabilir. Lökosit, lenfosit ve makrofajlardaki glikoliz artışından kaynaklanan bir infeksiyöz ve inflamatuvar durum bildirilmiştir (73). Aort ve ana dallarının aterosklerotik hastalığı ile ilişkili inflamasyonu FDG tutulumu gösterebilir. Bu FDG tutulumu, genellikle düşük derecedir ve lineer şekildedir. Bazen aterosklerotik plaklar malignite olarak yanlış yorumlanabilecek, FDG tutulumunun arttığı fokal alanlar olarak görülebilir (74). Sklerozan hemanjiom, leiomyom ve inflamatuvar psödötümör gibi benign tümörler artmış FDG tutulumu gösterebilir. Entegre PET/BT görüntülerinde FDG tutulumunun çok az olması nedeniyle bazı malign lezyonlar yanlış negatif yorumlara yol açabilir (75). Örneğin tümör histopatolojisine göre FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid kanser ve adenokanser gibi KHDAK'leri iyi derecede tutulum gösterirken bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun münöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörler patolojik düzeyde FDG tutulumu göstermeyebilirler (76-78).

### **Akciğer Tümörlerinin Florodeoksiglikoz Afinitesi**

Skvamöz ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde FDG tutulumu daha fazladır. Adenokarsinomlar ve özellikle de iyi diferansiye olanlarda FDG tutulumu daha azdır. Bronkoalveolar kanserler ve bronşial karsinoidler düşük FDG tutulumu gösteren tümörler olup FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

### **Pozitron Emisyon Tomografisinin Kısıtlılıkları**

Pozitron emisyon tomografisinin tek başına kullanımı, malign tümörün artmış selüler aktivitesinin benign durumlar ile karşılaştırılması esasına dayanır. FDG tutulumunun PET'de yorumlanması kantitatif veya semikantitatif olarak yapılabilir. Diğer bir deyişle FDG tutulumu mediastinal kan havuzu aktivitesi ile görsel olarak ya da SUV hesaplaması ile ölçülebilir. Genel kural olarak SUV değerinin 2.5' tan yüksek olması maligniteyi gösterir. Ancak bu rastgele rakama bağlı kalmak yanlış pozitif veya negatif sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir (78-80).

### **Akciğer kanserlerinde pozitron emisyon tomografisi uygulamalarında görülen yanlış pozitif bulgu veren durumlar (79,80).**

#### **1-Fizyolojik nedenler**

- Beyin (gri korteks), kalp, böbrek, dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem, tiroid, timus

- Kas aktivitesi

- Tek taraflı vokal kord aktivitesi (diğer taraf kord paralizisi)

- Aortik duvar (aterosklerotik plak)

- Kahverengi yağ dokusu

#### **2-İnfeksiyonlar**

- Pnömoni (bakteriyel, fungal, viral infeksiyonlar ve tüberküloz)

- Ampiyem

- Pnömoni (post obstrüktif)

#### **3-İnflamatuar durumlar**

- Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, Wegener granüloatozisi, amiloidoz)

- Kronik nonspesifik lenfadenit

- Artrit (romatoid artrit, romatoid nodül)



- Mesleki hastalıklar (antrakosilikozis)
- Reflü özefajit
- Pulmoner fibrozis
- Nonspesifik (bronşektazi, organize pnömoni)

#### **4-İyatrojenik nedenler**

- Radyasyon (özofajit, pnömoni)
- Kemoterapi sonrası gelişen kemik iliği hiperplazisi
- Girişimsel işlemler (akciğer ve lenf nodu biyopsisi yapılması, göğüs tüpü takılması,

torasentez yapılması)

#### **5-İnfarktlar**

- Pulmoner emboli

#### **6-Benign kitle lezyonları**

- Tükürük bezi adenomu, Whartin tümörü
- Tiroid adenomu
- Adrenal adenom, hamartom
- Kolorektal displastik poliptir.

### **Akciğer kanserlerinde pozitron emisyon tomografisi uygulamalarında görülen yanlış negatif bulgu veren durumlar**

Yanlış negatif FDG tutulumları, teknolojik sınırlamalarla ve tümörlerin doğal yapılarıyla ilişkili olmak üzere olarak ikiye ayrılır. PET duyarlılığı her ne kadar ilk olarak konsantrasyon aktivitesine bağlı olsa da, uzaysal çözünürlüğünden daha küçük olan cisimlerin aktivitesi daha düşük görülebilir. Bu durum küçük pulmoner nodüller içindeki gerçek tümöral aktivitenin yansıtılmasını sınırlar. Son yapılan bir çalışma pulmoner metastaz tespit etme duyarlılığının 8-10 mm'lik nodüllerde %78'e, 5-7 mm'lik nodüllerde de %40'a yakın olduğunu göstermiştir (81). Dahası PET küçük volümlü bir mediastinal hastalığı anlayamayabilir. İyi seçilmiş bir grup hastada yapılan çalışmada Takamochi ve ark. (82), PET' in nodal aktivite ile ilgili sensitivitesini %39 olarak rapor etmişlerdir. PET'in küçük volümlü odakları tespit etmesinin mümkün olmadığını rapor etmişler ve tespit edilebilen en küçük odağın da 7.5 mm kadar olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla beraber diğer bir çalışmada 2 cm'ye yakın lenf nodlarında, PET'in uzaysal rezolüsyonu ve tümör metabolizmasını azaldığı durumlarda da yanlış negatiflikler tespit edilmiştir (80). Skuamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler özellikle iyi diferansiye iseler daha az glikoz kullanırlar. Bronşioalveoler hücreli kanserler ve karsinoid tümörler düşük FDG tutarlar bu

yüzden PET uygulamalarında yanlış negatif sonuçlara neden olabilirler (60). Bronkoalveoler karsinom PET uygulamalarında yanlış negatiflik nedenlerinin en iyi bilinenidir. Araştırmacılar diğer akciğer kanserlerine oranla bronkoalveoler karsinomu olan hastalarda önemli oranda düşük SUV değerleri rapor etmişlerdir (yine de bu çalışmadaki bütün vakalar tümörde bir derece aktivite göstermiştir). Bronkoalveoler karsinomdaki azalmış selülerite ve nükleer atipi düşük metabolik aktiviteye neden olmakta ve bu da göreceli olarak düşük SUV şeklinde yansımaktadır (80).

Pozitron emisyon tomografisinin incelemesinde, çok iyi diferansiye olmuş adenokarsinom, bronkoalveolar karsinom veya karsinoid tümör gibi FDG tutulumu az olan tümörlerde lenf nodu ve uzak metastazlar dikkatli yorumlanmalıdır. Ayrıca perivenöz FDG injeksiyonu veya yüksek bazal glikoz seviyeleri gibi tekniğe özgü faktörler de hesaba alınmalıdır (83). Akciğer kanserlerinde PET'in adrenal metastazları algılamadaki doğruluğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen yanlış negatiflikler de bildirilmiştir. Kumar ve ark. (84), bunun gibi 5 vaka bildirmiştir. Bu durum hastada ya küçük boyutlardaki adrenal lezyonlardan ya da nekrotik metastazlardan kaynaklanmıştır. PET veya BT'ye oranla PET/BT'nin beyin metastazlarını tespit etmesi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Fakat günümüz literatürü akciğer kanserinde veya diğer primer tümörlerde FDG/PET'in bu bağlamda sensitif bir teknik olmadığını gösterir (80,85).

### **Standart Uptake Değeri**

Pozitron emisyon tomografisi görüntüleri öncelikle vizüel (kalitatif) olarak daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede; geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede ise maksimum standart uptake value (SUVmax) adı verilen bir parametre kullanılır.

$$\text{max SUV} = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz(mCi)/Vücut ağırlığı (kg)}}$$

Akciğer ve mediasten lezyonlarında SUVmax değerinin 2.5-3'den yüksek olması malignite olasılığını arttırmaktadır (60). SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümülyasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG

tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir.

Aktif inflamatuvar durumlar ve infeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glikoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre back projeksiyon, iteratif rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir. SUVmax lezyonda en yüksek piksel değerdir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir. SUVmin ise lezyonda hesaplanan en düşük değerdir (86,87).

### **Akciğer Kanserlerinin Evrelemede Pozitron Emisyon Tomografisinin Yeri**

Akciğer kanserlerinde tedavi öncesi evreleme klasik olarak BT ile TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. PET/ BT ile yapılan evreleme oldukça başarılıdır. Tümör evrelemede özellikle akciğerde saptanabilen diğer nodüllerde maligniteyi belirler ayrıca evrelemede önemi olan malign plevral efüzyonu belirlemede oldukça faydalıdır. Lenf nodlarında tümöral tutulumun belirlenmesinde PET'in duyarlılığı ortalama %79, özgüllüğü %91 'dir. BT'nin duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %77 düzeyindedir (88). PET/BT hibrid sistemlerde daha iyi nodal evreleme yapılabilir.

Uzak metastazların belirlenmesinde PET oldukça başarılıdır. BT incelemelerinde izlenmeyen veya retrospektif olarak görülebilen metastazlar PET ile görüntülenebilmektedir. Böylece hastalığın evrelemesi daha sağlıklı yapılabilmektedir. Serebral metastazların belirlenmesinde PET duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Serebral metastazları değerlendirmede BT, MR tercih edilmelidir (89,90). PET/BT, akciğer kanseri ile birlikte görülebilen baş boyun kanserlerini belirlemede de oldukça faydalıdır. PET/BT hastanın tedavi planlamasında rutin görüntüleme yöntemlerine göre evrelemeyi değiştirerek tedavi planında ortalama %30 değişiklik yapabilmektedir (91,92).

Primer Tümör Evreleme: PET anatomik detayları iyi gösteremediğinden, evrelemede ilk seçenek BT ve MR'dır. PET/BT, PET'e göre T evrelemede daha yüksek doğruluk değerlerine sahiptir (93).

Mediastinal Evreleme: PET/BT, mediastinal evrelemede BT ve MR'dan daha üstündür. BT'de küçük olduğu için negatif kabul edilen bazı invaziv lenf nodlarının FDG'yi tuttuğu, ayrıca büyük olduğu için pozitif kabul edilen bazı reaktif lenf nodlarının PET ile negatif olduğu gösterilmiştir. PET'in yanlış pozitiflikleri (infeksiyon ve inflamasyonlarda) nedeniyle PET pozitif olgular mutlaka mediastinoskopi veya diğer işlemlerle histolojik olarak

ispatlanmalıdır. PET'in negatif prediktif değeri daha yüksek olduğu için, PET normal olduğunda invaziv evrelemeye gerek yoktur (94,95). Nambu ve ark. (96), yaptığı çalışmada 66 akciğer kanserli hastanın primer tümörünün SUVmax değeri ile lenf nodu sayısı arasında korelasyon tespit etmişlerdir.

Uzak Metastaz Evreleme: PET/BT uzak metastazları göstermede MR veya BT'den daha üstündür. Bir araştırmada PET ile evre 1 tümörde %8, evre 2 tümörde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir (97). Evre-3 tümörde %24 oranında uzak metastaz tespit edilmiş. PET/BT beyin dışındaki diğer organ metastazlarını belirlemede diğer inceleme testlerine göre daha üstündür. Yoğun FDG tutulumundan dolayı beyinde PET/BT metastazların saptanmasında yetersizdir. Akciğer metastazlarında PET 'in BT'ye üstünlüğü saptanmamış olup eşdeğer duyarlılık göstermiştir (98). Adrenal ve kemik metastazlarını ortaya koymada PET/BT etkindir. BT'de tespit edilen adrenal kitlelerin malign/benign ayırımını yapmada ve evrelemede PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiştir (78).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR**

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda 01.11.2009-20.03.2011 tarihleri arasında PET/BT'si çekilmiş akciğer kanseri tanısı almış, kemik metastazı olan ve olmayan toplam 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Endikasyonu klinisyen tarafından konulmuş, akciğer kanseri tanısı ve/veya evrelemesi amacıyla Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda çekilmiş olan PET/BT görüntüleri ve raporları retrospektif olarak incelendi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 06.04.2011 tarih, 08/05 no.lu karar numarası ve 2011/86 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı almış hastaların primer tümörlerinin metastazları ile ilişkisinin semikantitatif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Primer tümörlerin SUV'ları hesaplandı. Kemik metastazı olan akciğer kanserli hastaların SUV'ları ile kemik metastazlarının ilişkisi incelendi.

### **Araştırmaya Alınma Kriterleri**

1-Akciğer kanseri tanısı almış veya tanı amacıyla gönderilmiş hastaların PET/BT'lerinde kemik metastazı bulguları olması,

2-Akciğer kanseri tanısı almış veya tanı amacıyla gönderilmiş hastaların PET/BT'lerinde kemik metastazı olmadan lenf nodu metastazı, uzak metastaz veya sadece primer tümörün olması idi.

### **Araştırmadan Dışlanma Kriterleri**

- 1-Kan şekerinin 160 mg/dl'nin üzerinde olması,
- 2-Akciğer kanseri tanısı almış olup, PET çekimi öncesi kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü olması,
- 3- Akciğer kanseri nedeniyle operasyon öyküsü olması idi.

### **Pozitron Emisyon Tomografisi Çekimi**

Çalışmamızda hastaların PET/BT görüntülemesi, Anabilim Dalı'mızdaki PET/BT cihazı (G.E. Discovery STE) ile yapıldı. Hastalardan PET/BT taramasından en az 4 saat öncesine kadar aç kalmaları istenildi. İşlem öncesi tüm hastaların kan glikoz değerleri glikometre (One Touch Select. China) ile ölçüldü. Kan glikoz değeri 160 mg/dl'nin altındaki hastalara 296-555 MBq (8-15 mCi) FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötik maddenin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması amacıyla hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi tavsiye edilerek 45-60 dakika bekletildi. Bekleme süresi sonunda hastaların mesaneleri boşaltırılarak sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı. Entegre PET/BT kamerada, verteksten uyluk üst kısmına kadar, yaklaşık 30 dakika süreli 3D modunda emisyon ve transmisyon görüntüleme yapıldı. Hastaların görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda olmak üzere yaklaşık 30 dakikada tamamlandı. Çekim kapsamına giren bölgelerin transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde 0,6 cm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu. Görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde SUV hesaplanarak değerlendirilme yapıldı. Hastalar PET çalışmasından yaklaşık 6 saat önce aç bırakılmış ancak su içmeleri ve normalde kullandıkları ilaçlarını almalarına izin verilmiştir.

Standart tutulum değeri = İlgili alandaki doku konsantrasyonu (mCi/ml) / Toplam enjekte edilen doz (mCi) / Vücut ağırlığı (kg) şeklinde cihaz tarafından hesaplanmaktadır.

Standart tutulum değerleri, elde edilen görüntüler üzerine ilgi alanları ROI çizilerek elde edildi. Primer tümörün boyutu, primer tümörün SUV'u ve metastazlarının SUV'u tespit edildi. Çalışmamızda;

1- Kemik metastazı olan hastaların primer tümör boyutu ile kemik metastaz sayısı ve kemik SUV ortalaması arasında korelasyon, kemik metastazı olan ve olmayan hastaların primer tümörünün boyutu ile primer SUV'ları arasında korelasyon,

2- Küçük hücreli dışı ve küçük hücreli akciğer kanserli hastaların primer SUV 'ları arasında fark,

3- Kemik metastazlı hastalarda primer tümörün boyutu ile kemik metastaz sayısı ve kemik metastazı SUV ortalama arasında korelasyon,

4- Kemik metastazlı hastalarda, primer tümör SUV'unun  $\leq 10$  ve  $>10$ , kemik metastaz SUV ortalama ve kemik metastaz sayısı arasındaki fark,

5- Kemik metastazlı olan hastalarda kemik metastaz sayısı ve primer tümör SUV'u arasında korelasyon,

6- Kemik metastazlı hastalarda primer tümör boyutunun ( 0-3cm, 3-5cm, 5-7cm,  $>7$  cm) primer tümör SUV'u ve kemik metastaz sayısı arasındaki fark,

7- Kemik metastaz SUV ortalaması  $\leq 8$  ve  $>8$  olan hastaların primer tümör SUV'u ve kemik sayısı arasında korelasyon,

8- Kemik metastazı sayısı  $\leq 3$  ve  $>3$  olan hastaların primer tümör SUV'u ve kemik metastaz SUV ortalaması arasındaki fark irdelendi.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Niceliksel sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve kategorik sonuçlar sayı ve % olarak verilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Bütün anlamlılık testleri iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık için iki-yönlü analizde p değerinin  $<0.05$  olması kriter alındı.

## BULGULAR

### HASTA ÖZELLİKLERİ

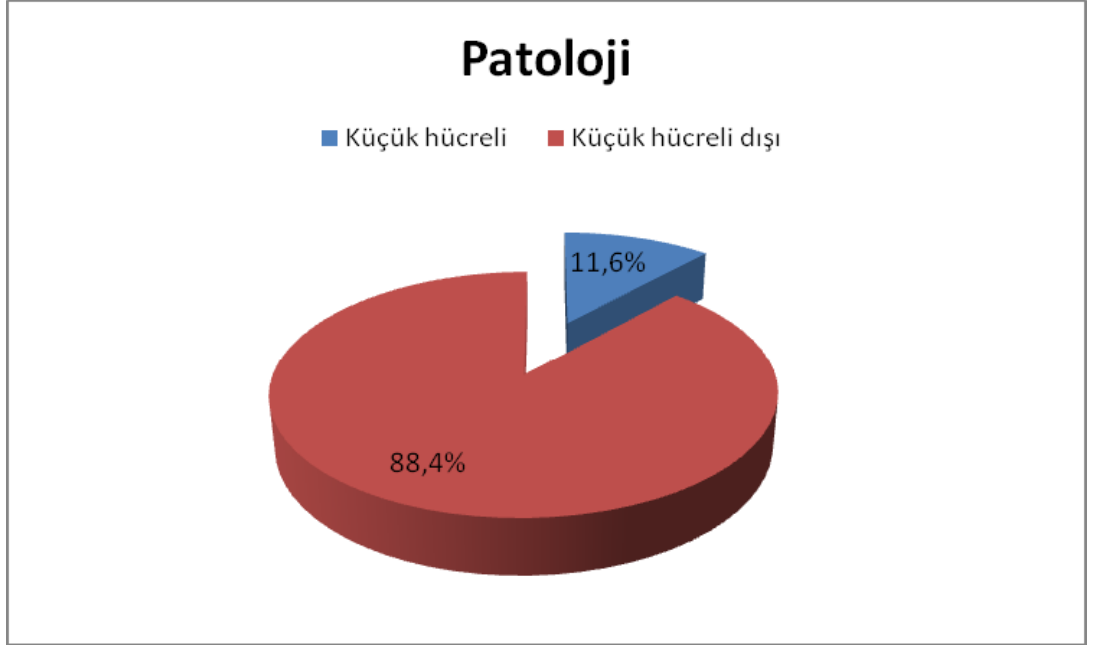
Hastaların 86'sından 7'si kadın, 79'u erkekti. Olgularımızın yaş aralığı yaşları 46 ile 72 arasında değişmekte idi. Olguların ortalama yaşları  $59.44 \pm 5.99$  idi. Bu hastaların 10'u küçük hücreli akciğer kanseri (%11.6), 76'sı küçük hücreli dışı akciğer kanseri (%88.4) idi. Ayrıca bu hastaların 35'i kemik metastaz olan hasta (%40), 51'i ise kemik metastazı olmayan hasta (%60) idi (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri**

<b>Kadın/ Erkek</b>	<b>7/79</b>
<b>Yaş</b>	<b><math>59.44 \pm 5.99</math></b>

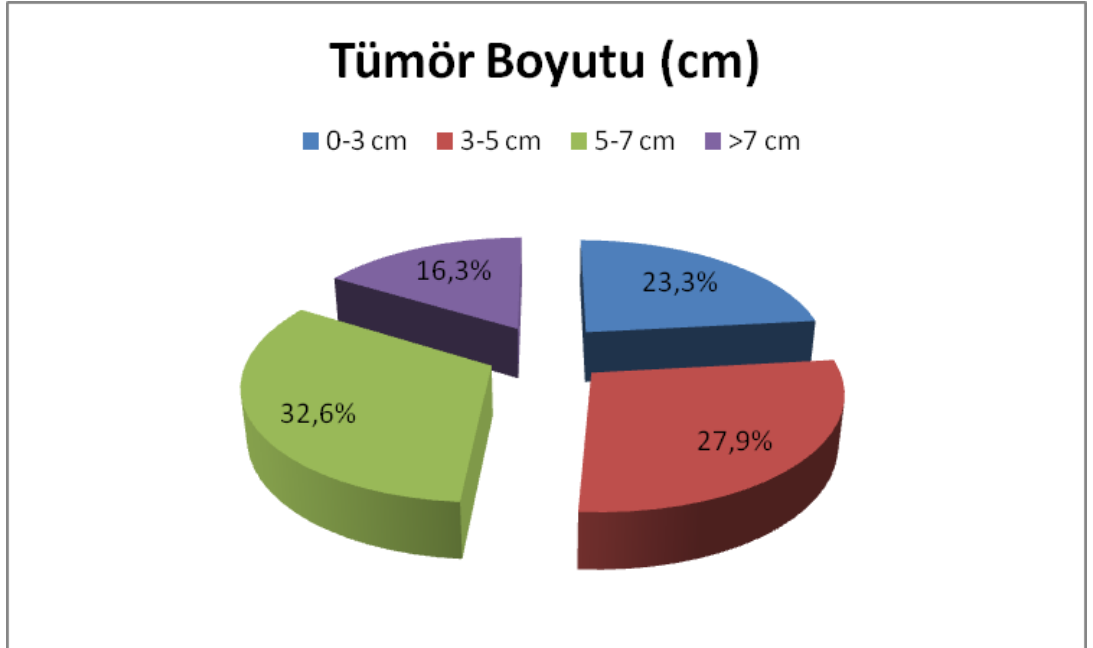
Çalışmaya dahil edilen hastalardaki histopatolojik akciğer kanseri tipleri %11.6 oranında küçük hücreli akciğer kanseri iken, %88.4 oranında küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak tespit edildi (Şekil 4). Olgu sayısındaki yetersizlikten dolayı diğer hücre tipleri değerlendirmeye alınmadı.





**Şekil 4. Hastaların histopatolojik akciğer kanseri tipleri**

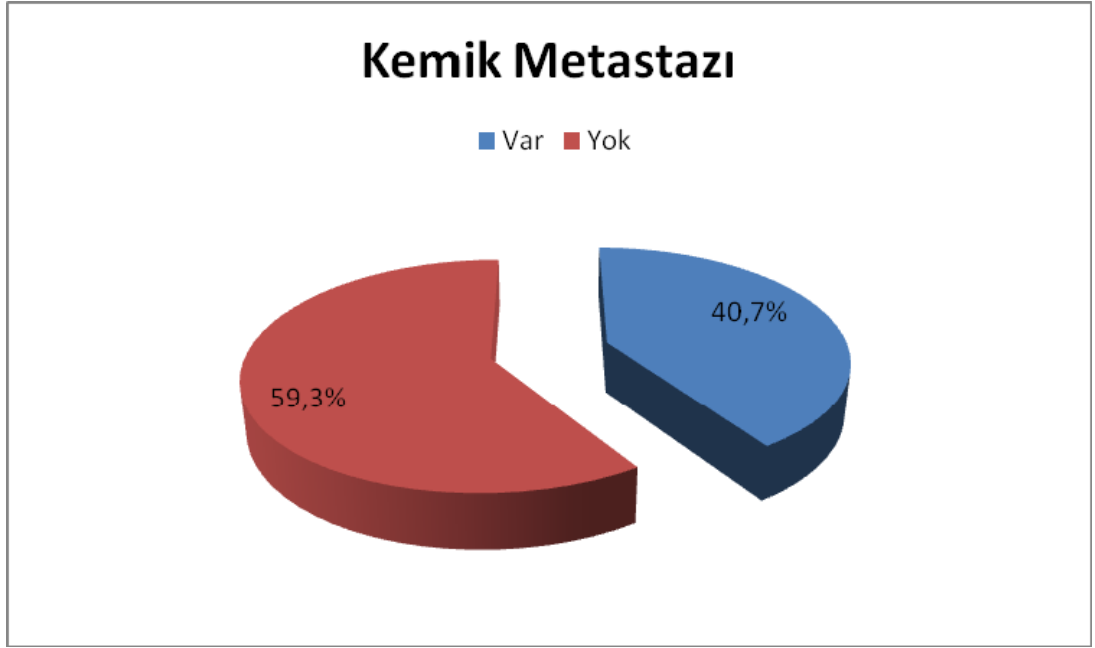
Çalışmaya dahil edilen hastaların %23.3'ünde tümör boyutu 0-3 cm arasında iken, %27.9'unda 3-5 cm arasında, %32.6'sında 5-7 cm arasında ve %16.3'ünde 7 cm üzerinde tespit edildi (Şekil 5).



cm: santimetre

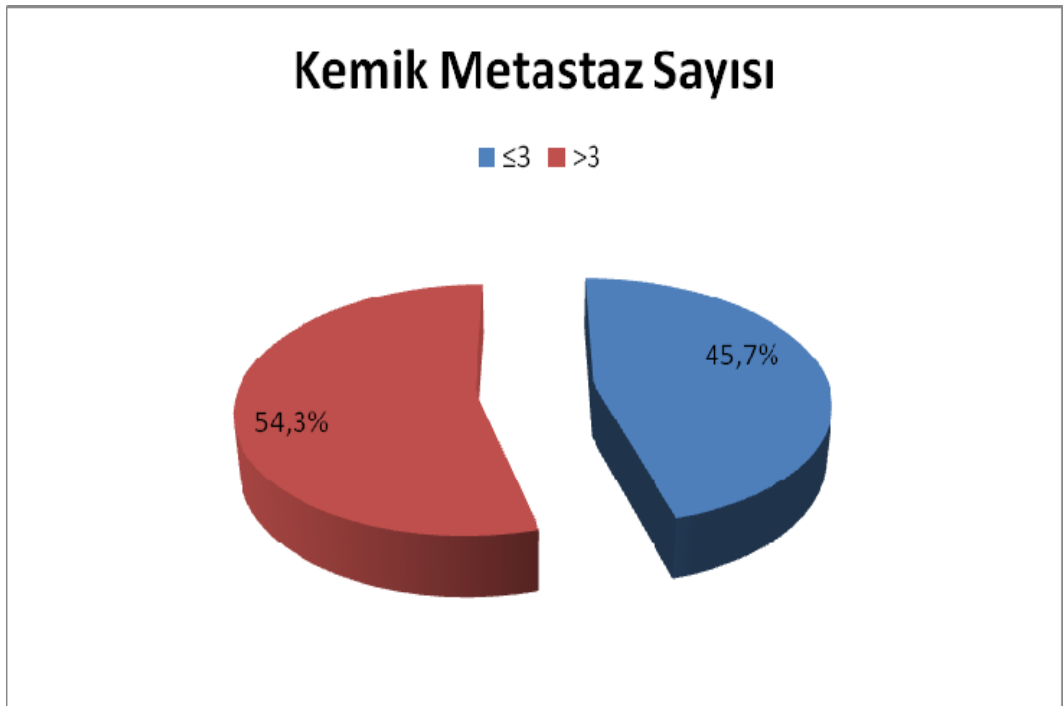
**Şekil 5. Hastaların tümör boyutları**

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40.7'sinde kemik metastazı tespit edildi (Şekil 6).



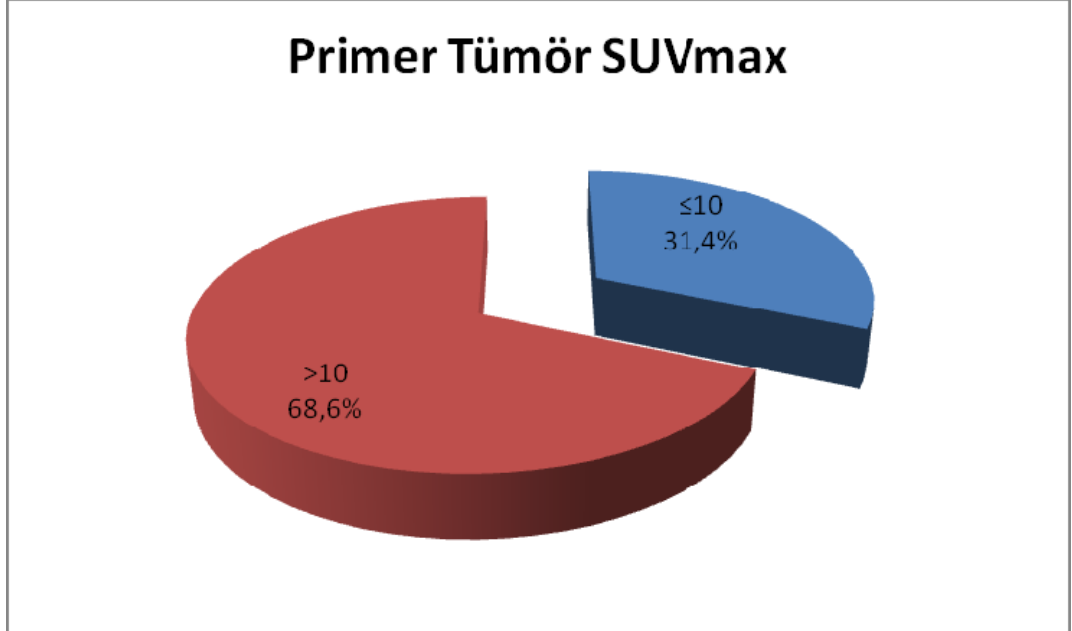
Şekil 6. Hastaların kemik metastazı

Kemik metastazı olan 35 olgunun %45.7'sinde kemik metastaz sayısı 3 ve altında iken, %54.5'inin 3'ün üzerinde kemik metastazı olarak tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların kemik metastaz sayısı

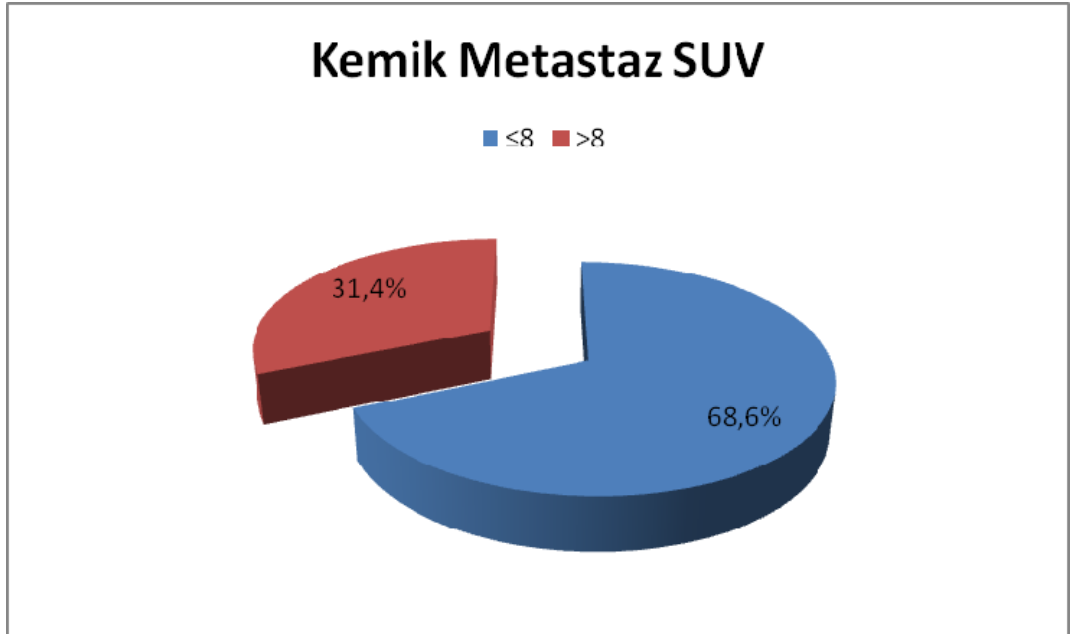
Olguların %31.4'ünde primer tümör SUVmax değeri 10 ve altında iken, %68.6'sında 10'unun üzerinde olarak tespit edildi (Şekil 8).



SUV: Standart Uptake Value

**Şekil 8. Olguların tümör maksimum standart uptake değerleri**

Kemik metastazı olan olguların %68,6'sında kemik metastazının SUV değeri 8 ve altında iken, %31,4'ünde 8'in üzerinde olarak tespit edildi (Şekil 9).



SUV: Standart Uptake Value

**Şekil 9. Kemik metastazı olan olguların standart uptake değerleri**

Tablo 6’ da çalışmamızda yer alan olguların genel özellikleri sunulmaktadır.

**Tablo 6. Olgularımızın genel özellikleri**

		N	%
<b>Primer Tümör SUVmax</b>	<b>≤10</b>	27	31,4
	<b>&gt;10</b>	59	68,6
<b>Tümör Boyutu (cm)</b>	<b>0-3 cm</b>	20	23,3
	<b>3-5 cm</b>	24	27,9
	<b>5-7 cm</b>	28	32,6
	<b>&gt;7 cm</b>	14	16,3
<b>Patoloji</b>	<b>Küçük hücreli</b>	10	11,6
	<b>Küçük hücreli dışı</b>	76	88,4
<b>Kemik Metastazı</b>	<b>Var</b>	35	40,7
	<b>Yok</b>	51	59,3
<b>Kemik Metastaz Sayısı (n=35)</b>	<b>≤3</b>	16	45,7
	<b>&gt;3</b>	19	54,3
<b>Kemik Metastaz SUV (n=35)</b>	<b>≤8</b>	24	68,6
	<b>&gt;8</b>	11	31,4

cm: santimetre, SUV: Standart Uptake Value.

Kemik metastazlı olgularda;

Tümör boyutu ile kemik metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tümör boyutu ile kemik metastaz SUV’u arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ )(Tablo 7).

**Tablo 7. Kemik metastazlı olan hastaların primer tümör boyutu ile kemik metastaz sayısı ve kemik standart uptake değeri ortalaması arasındaki korelasyon**

<b>Kemik Metastazlı Olgular</b>	<b>Tümör Boyutu (cm)</b>	
	<b>R</b>	<b>*p</b>
<b>Kemik Metastaz Sayısı</b>	0,147	0,400
<b>Kemik Metastaz SUV</b>	0,050	0,778

\*Pearson Korelasyon analizi.

SUV: Standart Uptake Value, cm: santimetre.

Kemik metastazlı olgularda;

Primer tümör SUVmax değeri ile kemik metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Primer tümör SUVmax değeri ile kemik metastaz SUV'u arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Kemik metastazı olan hastaların primer tümör maksimum standart uptake değeri ile kemik metastaz sayısı ve kemik standart uptake değeri arasındaki korelasyon**

Kemik Metastazlı Olgular	Primer Tümör SUVmax	
	R	*p
Kemik Metastaz Sayısı	-0,052	0,767
Kemik Metastaz SUV	0,253	0,143

\*Pearson Korelasyon analizi.  
SUV: Standart Uptake Value.

Kemik metastaz varlığına göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastaz varlığına göre olguların primer tümör boyutu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Kemik metastazı varlığına göre hastaların primer tümör boyutu ve primer tümör maksimum standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

	Kemik Metastazı		*p
	Var	Yok	
	Ort±SS	Ort±SS	
Primer tümör SUVmax	12,66±5,22	13,81±5,86	<b>0,353</b>
Primer tümör boyutu (mm)	50,46±22,64	54,02±24,96	<b>0,502</b>

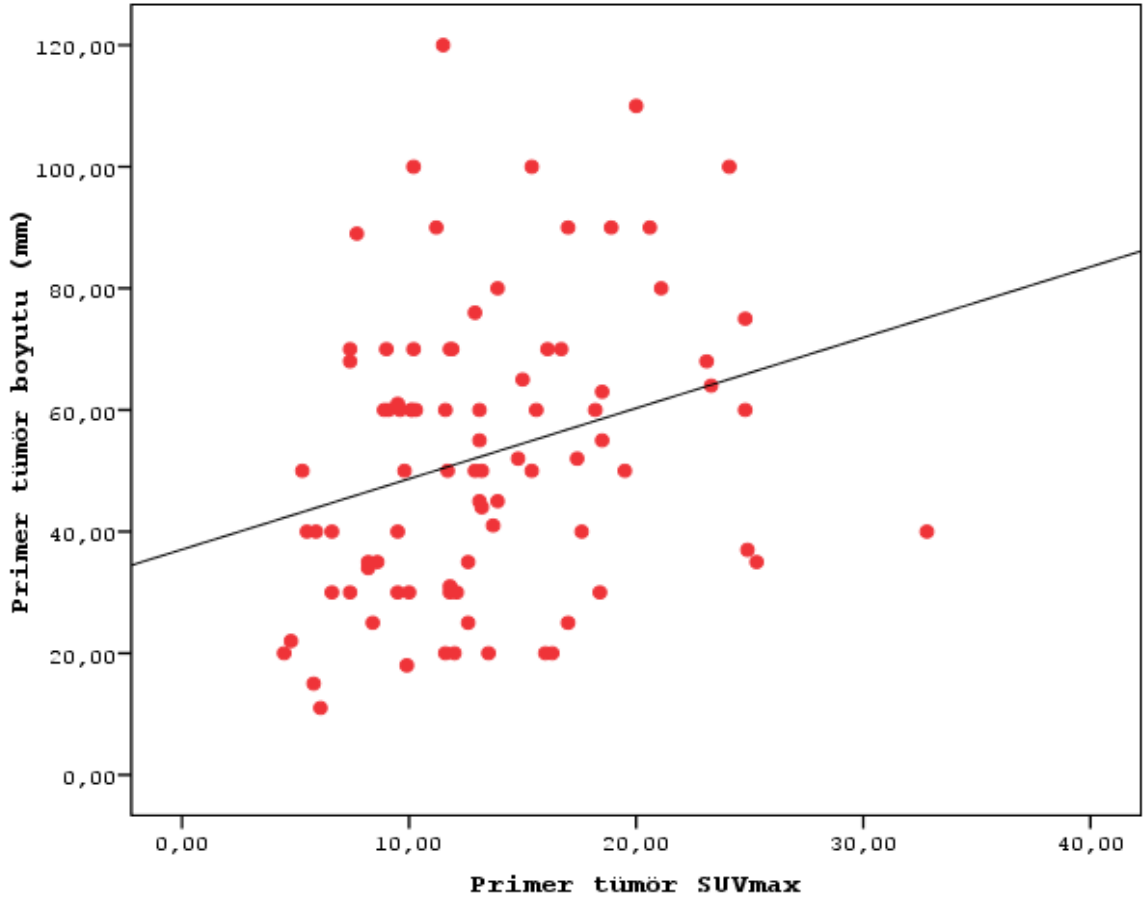
\*Student t test kullanıldı.  
mm: milimetre, SUV: Standart Uptake Value.

Tüm olgularda; primer tümör SUVmax değeri ile primer tümör boyutu arasında pozitif yönde, % 27.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ) (Şekil 10) (Tablo 10).

**Tablo 10. Tüm olgularda primer tümör boyutu ile primer tümör maksimum standart uptake değeri arasındaki korelasyon**

<b>Tüm Olgular</b>	<b>Primer Tümör Maksimum Standart Uptake Değeri / Primer Tümör Boyutu</b>
<b>R</b>	0,272
<b>p</b>	<b>0,011*</b>

\* p<0.05, SUV: Standart Uptake Value.  
Pearson Korelasyon analizi.



**Şekil 10. Tümör boyutu ile primer tümör maksimum standart uptake değeri arasındaki ilişki**

Patoloji sonucuna göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Patolojik alt tipe göre hastaların primer tümör maksimum standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

Patoloji	Primer Tümör SUVmax		*p
	Ort±SS		
<b>Küçük hücreli</b>	11,36±5,00		<b>0,235</b>
<b>Küçük hücreli dışı</b>	13,61±5,66		

\*Student t test,

\* SUV: Standart Uptake Value

Primer tümör SUVmax'a göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Primer tümör SUVmax değeri 10'un üzerinde olan olguların kemik metastaz SUV ortalamaları, primer tümör SUVmax değeri 10 ve altında olan olguların kemik metastaz SUV ortalamalarından daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Primer tümör maksimum standart uptake değerlerine göre hastaların kemik metastaz sayısı ve kemik ortalama standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

Kemik Metastazlı Olgular	Primer tümör SUVmax		*p
	≤10	>10	
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>Kemik metastaz sayısı</b>	4,30±2,72	5,27±5,23	<b>0,543</b>
<b>Kemik metastaz SUV ortalama</b>	6,45±1,87	8,42±4,05	<b>0,060</b>

\*Student t test.

\* SUV: Standart Uptake Value.

Primer tümör boyutuna göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Primer tümör boyutuna göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Primer tümör boyutuna göre hastaların kemik metastaz sayısı ve primer tümör maksimum standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

Kemik Metastazlı Olgular	Primer tümör boyutu				*p
	0-3 cm	3-5 cm	5-7 cm	>7 cm	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Primer tümör SUVmax	10,41±3,39	15,07±7,32	12,43±4,77	14,83±4,38	<b>0,254</b>
Kemik metastaz sayısı	4,40±3,20	6,62±6,45	3,28±2,86	9,67±5,03	<b>0,078</b>

\*Oneway ANOVA test.

\* SUV: Standart Uptake Value.

Kemik metastaz SUV'a göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastaz SUV'a göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Kemik metastaz standart uptake değerlerine göre hastaların kemik metastaz sayısı ve primer tümör maksimum standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

Kemik Metastazlı Olgular	Kemik Metastaz SUV		*p
	≤8	>8	
	Ort±SS	Ort±SS	
Primer tümör SUVmax	11,60±5,16	14,98±4,76	<b>0,075</b>
Kemik metastaz sayısı	4,54±4,33	5,73±4,79	<b>0,472</b>

\* SUV: Standart Uptake Value.

\*Student t test kullanıldı.



Kemik metastaz SUV'a göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastaz SUV'a göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. Kemik metastaz sayısına göre hastaların kemik metastaz standart uptake değerlerinin ve primer tümör maksimum standart uptake değerlerinin değerlendirilmesi**

Kemik Metastazlı Olgular	Kemik Metastaz Sayısı		*p
	$\leq 3$	$>3$	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Primer tümör SUVmax	13,58 $\pm$ 5,24	11,89 $\pm$ 5,20	<b>0,348</b>
Kemik metastaz SUV	6,87 $\pm$ 3,88	8,38 $\pm$ 3,10	<b>0,211</b>

\*Student t test kullanıldı.

Tablo 16'da tüm olguların demografik, klinik, patolojik özellikleri, primer tümör standart uptake değerleri, tümör boyutları, kemik metastaz sayıları ve kemik metastaz ortalama standart uptake değerleri sunulmaktadır.

**Tablo 16. Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, patoloji, primer tümör maksimum standart uptake değerleri, tümör boyutu, kemik metastazı, kemik metastaz sayısı, kemik metastazlarının ortalama standart uptake değerleri bilgileri**

Hasta No	Protokol no	Cinsiyet	Ad	Yaş	Patolojik tip	Primer Tümör SUVmax	Tümör Boyutu (mm)	Kemik metastazı	Kemik metastaz sayısı	Kemik metastaz SUV ortalaması
1	261705	E	M.Ö	63	Küçük hücreli dışı	12	20	(+)	1	8,6
2	453908	E	N.Y	66	Küçük hücreli	10,2	100	(+)	15	8,1
3	273395	E	Y.N	64	Küçük hücreli	18,2	60	(+)	1	4,8
4	434719	E	A.G	63	Küçük hücreli dışı	10,3	60	(+)	8	5,9
5	224209	K	N.Ç	72	Küçük hücreli dışı	9,8	50	(+)	7	7,3
6	410401	E	H.Ş	70	Küçük hücreli dışı	6,6	30	(+)	6	6,5
7	101835	E	H.A	70	Küçük hücreli	13,5	20	(+)	2	4,1
8	407130	E	R.E	64	Küçük hücreli dışı	16,1	70	(+)	1	10
9	364887	E	H.M	64	Küçük hücreli dışı	4,8	22	(+)	6	7,5
10	174033	E	A.Y	63	Küçük hücreli dışı	24,9	37	(+)	2	5,5
11	367725	E	H.D	66	Küçük hücreli dışı	7,4	68	(+)	4	6,9
12	404707	E	H.Ş	63	Küçük hücreli dışı	25,3	35	(+)	4	16,1
13	437290	K	Z.K	53	Küçük hücreli dışı	10	30	(+)	6	7,1
14	413965	E	H.M	61	Küçük hücreli dışı	19,5	50	(+)	10	10,5
15	254750	E	Ş.G	57	Küçük hücreli dışı	16	20	(+)	10	13,5
16	375507	E	O.Ö	53	Küçük hücreli dışı	9,9	18	(+)	2	5,8
17	341109	E	Z.Ö	53	Küçük hücreli dışı	13,7	41	(+)	21	6,8
18	408421	E	A.G	54	Küçük hücreli dışı	12,6	35	(+)	4	11
19	410795	E	H.S	54	Küçük hücreli dışı	12,1	30	(+)	2	6,1

SUV: Standart Uptake Value, mm: Milimetre.

**Tablo 16. (devam) Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, patoloji, primer tümör maksimum standart uptake değerleri, tümör boyutu, kemik metastazı, kemik metastaz sayısı, kemik metastazlarının ortalama standart uptake değerleri bilgileri**

Hasta No	Protokol no	Cinsiyet	Ad	Yaş	Patolojik tip	Primer Tümör SUVmax	Tümör Boyutu (mm)	Kemik metastazı	Kemik metastaz sayısı	Kemik metastaz SUV ortalaması
20	441413	E	H.K	56	Küçük hücreli dışı	13,1	60	(+)	1	18,6
21	433110	E	Ü.K	58	Küçük hücreli dışı	15	65	(+)	3	7,1
22	417895	E	M.B	59	Küçük hücreli dışı	18,9	90	(+)	9	12,1
23	304430	E	E.C	59	Küçük hücreli dışı	15,4	100	(+)	5	5,4
24	459105	E	M.V	61	Küçük hücreli dışı	7,4	70	(+)	9	5,4
25	459744	E	M.Ö	58	Küçük hücreli dışı	24,8	60	(+)	1	3,1
26	457048	E	İ.A	59	Küçük hücreli dışı	10,2	70	(+)	5	6,2
27	449184	E	H.D	57	Küçük hücreli dışı	8,2	34	(+)	1	3,5
28	450328	E	R.E	58	Küçük hücreli dışı	9	70	(+)	1	6,8
29	435912	E	A.Ç	51	Küçük hücreli dışı	11,6	60	(+)	1	11,5
30	401670	E	A.S	51	Küçük hücreli dışı	11,8	30	(+)	8	4,8
31	423683	E	C.Ş	51	Küçük hücreli dışı	7,4	30	(+)	1	4,1
32	412192	E	İ.K	48	Küçük hücreli dışı	11,9	70	(+)	2	5,5
33	439166	E	İ.K	48	Küçük hücreli dışı	6,6	40	(+)	4	7,1
34	458988	E	T.B	49	Küçük hücreli dışı	9,5	61	(+)	7	11
35	445358	E	S.Ö	51	Küçük hücreli dışı	9,6	60	(+)	2	4,9
36	458030	E	M.G	59	Küçük hücreli dışı	13,1	55	(-)	0	(-)
37	455717	E	N.Ç	56	Küçük hücreli dışı	11,7	50	(-)	0	(-)
38	455349	E	İ.K	58	Küçük hücreli dışı	8,9	60	(-)	0	(-)

SUV: Standart Uptake Value, mm: Milimetre.

**Tablo 16. (devam) Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, patoloji, primer tümör maksimum standart uptake değerleri, tümör boyutu, kemik metastazı, kemik metastaz sayısı, kemik metastazlarının ortalama standart uptake değerleri bilgileri**

Hasta No	Protokol no	Cinsiyet	Ad	Yaş	Patolojik tip	Primer Tümör SUVmax	Tümör Boyutu (mm)	Kemik metastazı	Kemik metastaz sayısı	Kemik metastaz SUV ortalaması
39	453204	E	M.A	58	Küçük hücreli	8,2	35	(-)	0	(-)
40	449351	E	F.P	60	Küçük hücreli dışı	11,8	70	(-)	0	(-)
41	443481	E	B.K	58	Küçük hücreli dışı	13,2	44	(-)	0	(-)
42	443200	E	İ.T	55	Küçük hücreli dışı	8,4	25	(-)	0	(-)
43	441963	E	T.Ö	54	Küçük hücreli	12,6	25	(-)	0	(-)
44	438945	E	O.T	59	Küçük hücreli dışı	8,6	35	(-)	0	(-)
45	409925	E	C.K	56	Küçük hücreli	5,8	15	(-)	0	(-)
46	348119	E	M.Ç	52	Küçük hücreli dışı	13,1	45	(-)	0	(-)
47	384237	E	İ.Ç	54	Küçük hücreli dışı	17	25	(-)	0	(-)
48	387816	E	N.K	56	Küçük hücreli dışı	11,8	31	(-)	0	(-)
49	127679	E	S.K	61	Küçük hücreli dışı	7,7	89	(-)	0	(-)
50	434662	E	İ.B	55	Küçük hücreli dışı	10,1	60	(-)	0	(-)
51	236887	E	Ş.E	58	Küçük hücreli dışı	13,9	80	(-)	0	(-)
52	413445	K	N.S	59	Küçük hücreli dışı	20	110	(-)	0	(-)
53	413476	E	F.B	58	Küçük hücreli dışı	23,3	64	(-)	0	(-)
54	446507	E	O.Ç	59	Küçük hücreli dışı	12,9	50	(-)	0	(-)
55	273193	E	N.D	56	Küçük hücreli dışı	10,1	60	(-)	0	(-)
56	254357	K	F.E	58	Küçük hücreli dışı	16,7	70	(-)	0	(-)
57	197289	E	A.B	57	Küçük hücreli dışı	5,5	40	(-)	0	(-)
58	431504	E	N.G	52	Küçük hücreli dışı	15,6	60	(-)	0	(-)

SUV: Standart Uptake Value, mm: Milimetre.

**Tablo 16. (devam) Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, patoloji, primer tümör maksimum standart uptake değerleri, tümör boyutu, kemik metastazı, kemik metastaz sayısı, kemik metastazlarının ortalama standart uptake değerleri bilgileri**

Hasta No	Protokol no	Cinsiyet	Ad	Yaş	Patolojik tip	Primer Tümör SUVmax	Tümör Boyutu (mm)	Kemik metastazı	Kemik metastaz sayısı	Kemik metastaz SUV ortalaması
59	426536	E	H.G	53	Küçük hücreli dışı	18,4	30	(-)	0	(-)
60	430433	E	H.E	60	Küçük hücreli dışı	24,1	100	(-)	0	(-)
61	460930	E	M.S	50	Küçük hücreli dışı	13,2	50	(-)	0	(-)
62	386553	E	T.V	46	Küçük hücreli dışı	20,6	90	(-)	0	(-)
63	371956	E	L.B	50	Küçük hücreli	16,3	20	(-)	0	(-)
64	459242	K	Z.K	63	Küçük hücreli dışı	14,8	52	(-)	0	(-)
65	454439	E	Y.Z	63	Küçük hücreli dışı	13,9	45	(-)	0	(-)
66	447243	E	A.Ç	62	Küçük hücreli dışı	15,4	50	(-)	0	(-)
67	447233	K	Ü.D	71	Küçük hücreli dışı	23,1	68	(-)	0	(-)
68	446499	E	İ.D	63	Küçük hücreli	5,9	40	(-)	0	(-)
69	444285	E	B.A	65	Küçük hücreli dışı	17,4	52	(-)	0	(-)
70	443810	E	M.T	70	Küçük hücreli	5,3	50	(-)	0	(-)
71	387951	E	A.K	62	Küçük hücreli dışı	6,1	11	(-)	0	(-)
72	384387	K	H.G	67	Küçük hücreli dışı	4,5	20	(-)	0	(-)
73	153766	E	D.T	62	Küçük hücreli dışı	12,9	76	(-)	0	(-)
74	115670	E	E.D	63	Küçük hücreli dışı	18,5	55	(-)	0	(-)
75	56864	E	A.Ö	68	Küçük hücreli dışı	18,5	63	(-)	0	(-)
76	433248	E	İ.B	66	Küçük hücreli dışı	24,8	75	(-)	0	(-)
77	31062	E	S.S	69	Küçük hücreli dışı	9,5	30	(-)	0	(-)
78	421236	E	Z.K	62	Küçük hücreli dışı	9,5	40	(-)	0	(-)

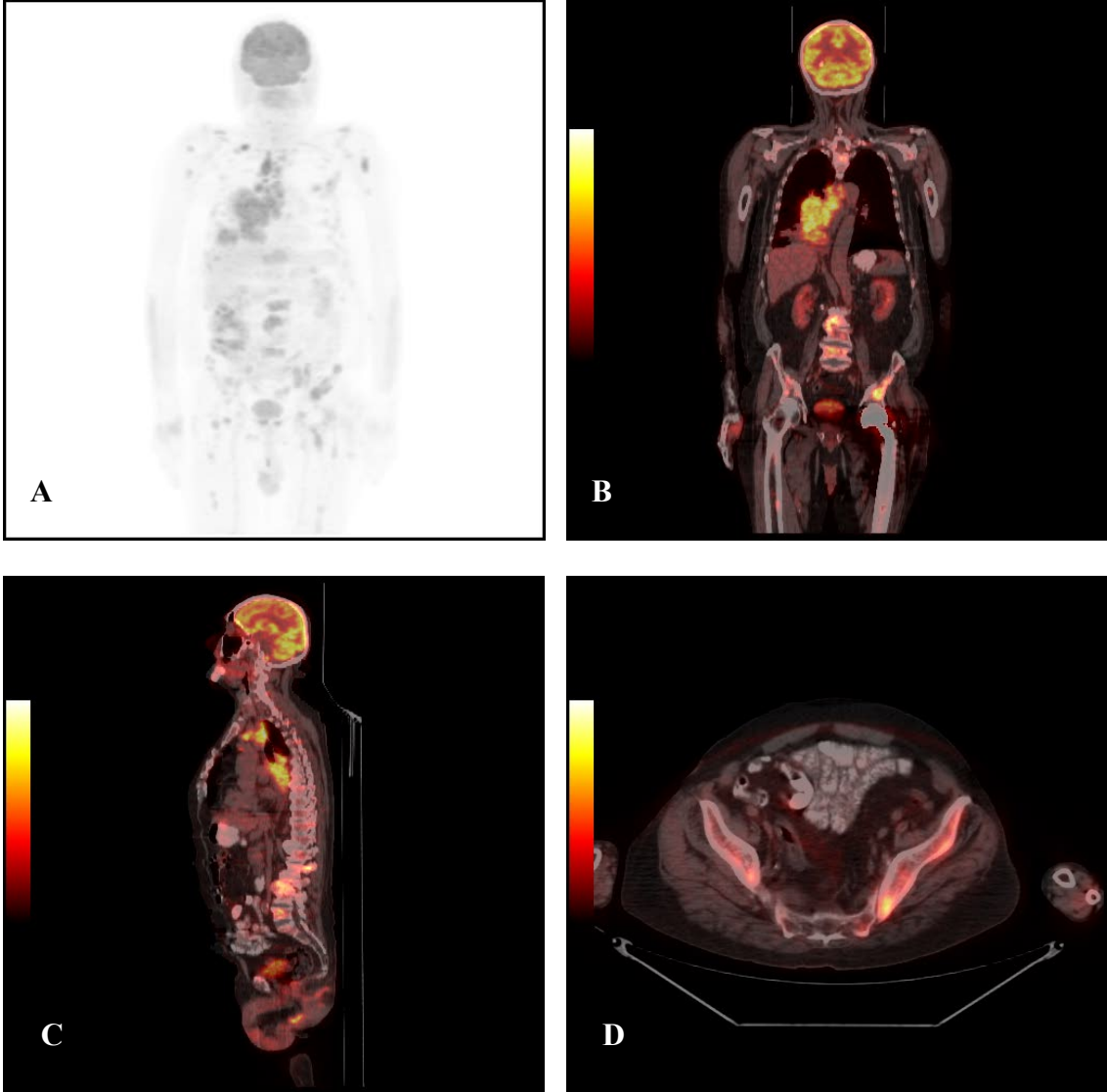
SUV: Standart Uptake Value, mm: Milimetre.

**Tablo 16. (devam) Hastaların adı ve soyadı, protokol numarası, yaş, cinsiyet, patoloji, primer tümör maksimum standart uptake değerleri, tümör boyutu, kemik metastazı, kemik metastaz sayısı, kemik metastazlarının ortalama standart uptake değerleri bilgileri**

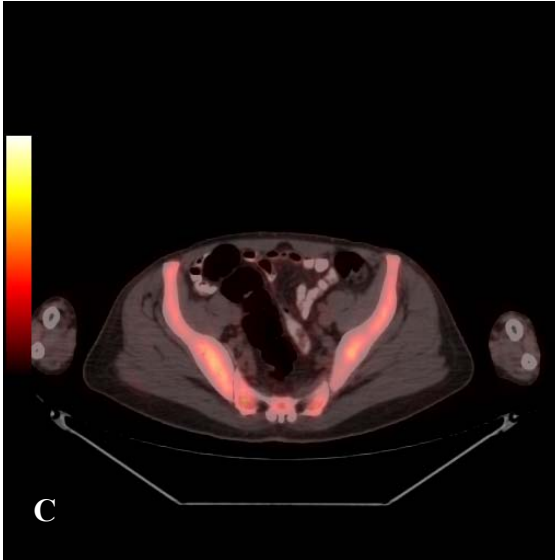
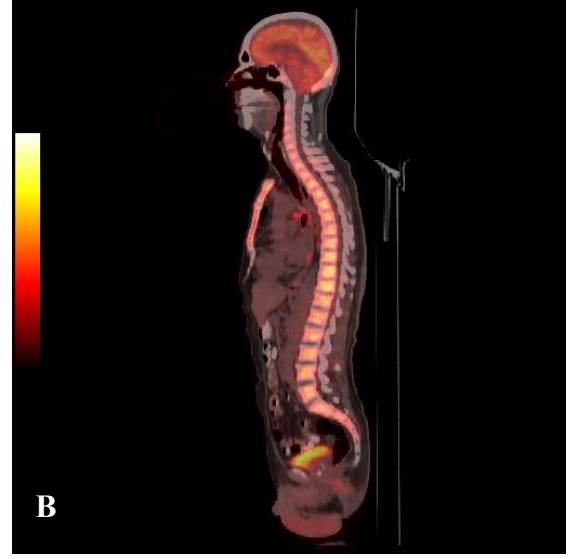
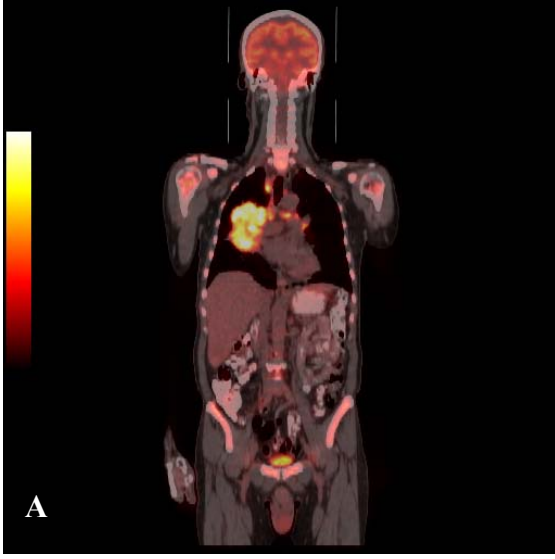
Hasta No	Protokol no	Cinsiyet	Ad	Yaş	Patolojik tip	Primer Tümör SUV <sub>max</sub>	Tümör Boyutu (mm)	Kemik metastazı	Kemik metastaz sayısı	Kemik metastaz SUV ortalaması
79	434777	E	M.G	67	Küçük hücreli dışı	21,1	80	(-)	0	(-)
80	435561	E	İ.U	67	Küçük hücreli	17,6	40	(-)	0	(-)
81	437697	E	R.Ö	64	Küçük hücreli dışı	17	90	(-)	0	(-)
82	341860	E	S.Ö	63	Küçük hücreli dışı	32,8	40	(-)	0	(-)
83	412975	E	A.P	68	Küçük hücreli dışı	11,2	90	(-)	0	(-)
84	416699	E	R.K	63	Küçük hücreli dışı	11,6	20	(-)	0	(-)
85	223636	E	A.Ö	66	Küçük hücreli dışı	11,5	120	(-)	0	(-)
86	409864	E	K.D	64	Küçük hücreli dışı	9,1	60	(-)	0	(-)

SUV: Standart Uptake Value, mm: Milimetre.

Vakalarımızdan bazı örnekler aşağıda gösterilmiştir(Şekil 11-6).

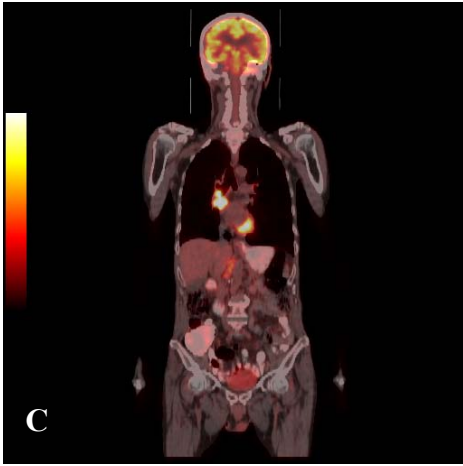
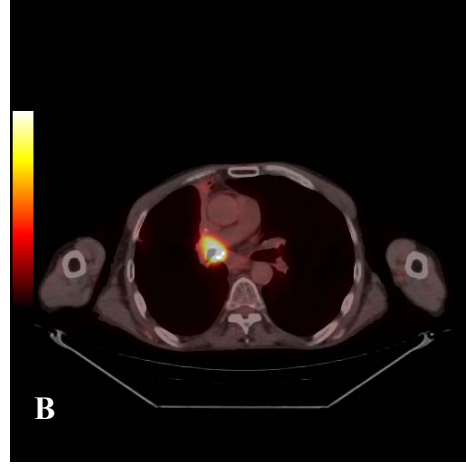
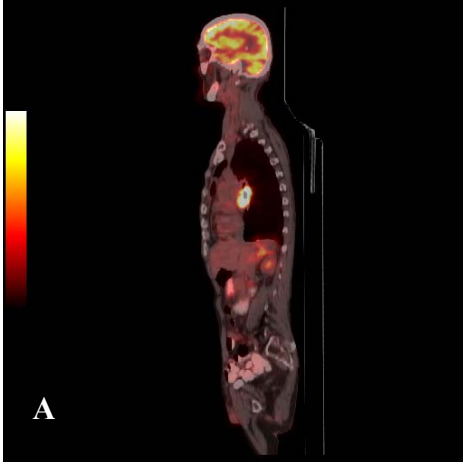


**Şekil 11. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 66 yaşında erkek hastada multiple kemik metastazı: A-Pozitron emisyon tomografisi görüntüsü, B-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, C-Sagittal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, D-Aksial pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü.**

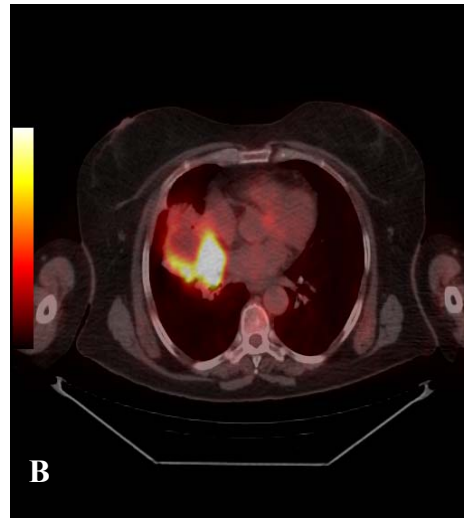
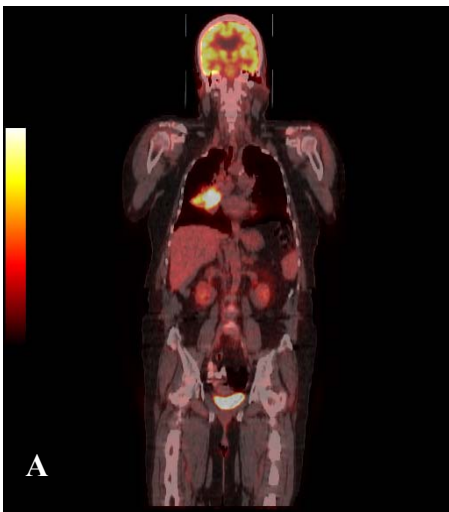


**Şekil 12. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 59 yaşında erkek hastada mediastinal, paratrakeal bölgede lenfadenopatiler, tüm vertebral kolon ve pelvis kemiklerinde kemik metastazları: A-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, B-Sagittal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, C-Aksial pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü.**

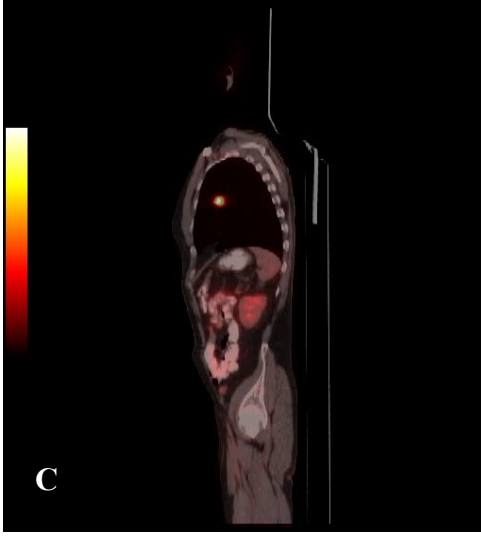
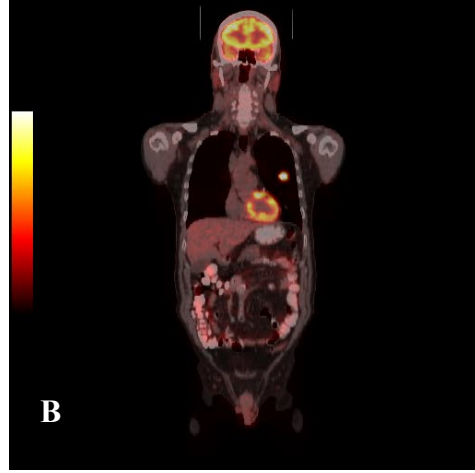
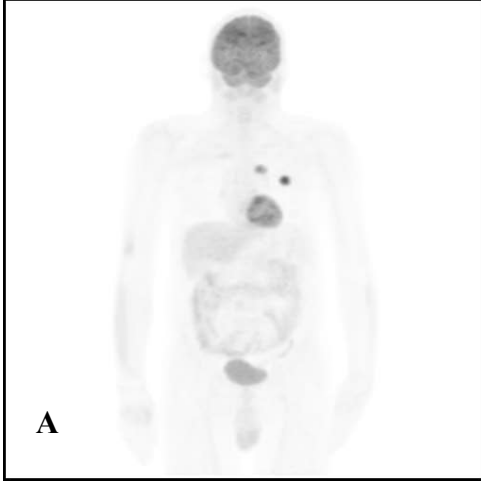




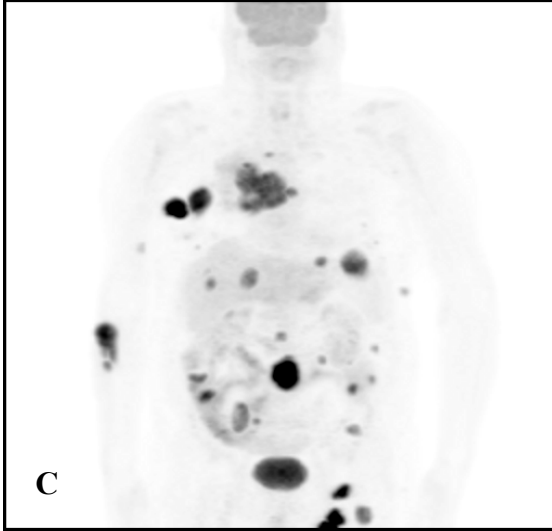
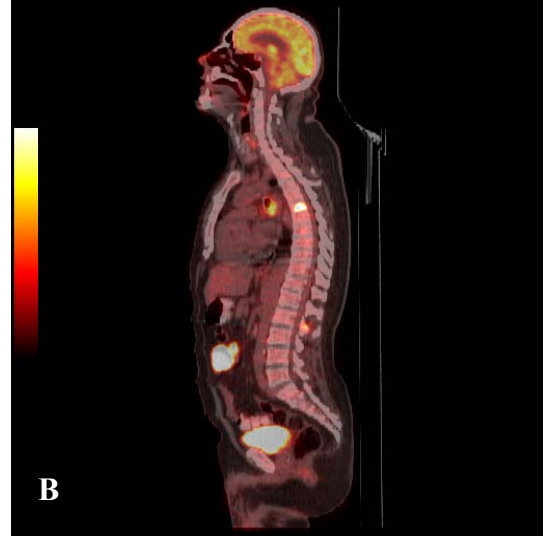
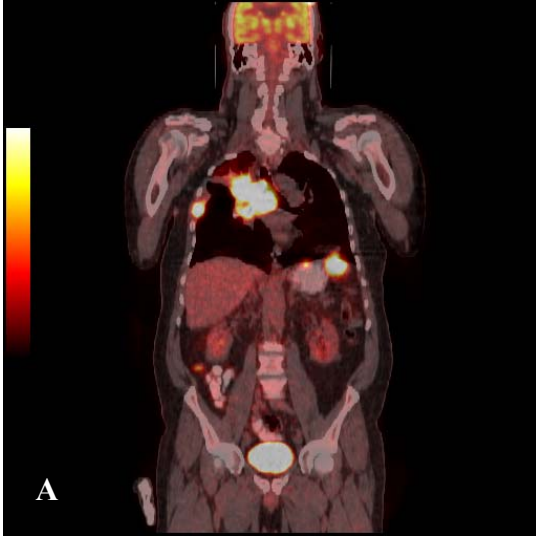
**Şekil 13. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 64 yaşında erkek hastada primer tümör: A-Sagittal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, B-Aksial pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, C-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü.**



**Şekil 14. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 59 yaşında kadın hastada lenfadenopati: A-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, B-Aksial pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü.**



**Şekil 15. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 54 yaşında erkek hastada aortikopulmoner pencerede lenfadenopati: A-Pozitron emisyon tomografisi görüntüsü, B-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, C-Sagittal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü.**



**Şekil 16. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 61 yaşında erkek hastada multiple metastazlar: A-Koronal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, B-Sagittal pozitron emisyon tomografisi füzyon görüntüsü, C-Pozitron emisyon tomografisi görüntüsü.**

## TARTIŞMA

Akciğer kanseri en sık 40-70 yaşları arasında görülmektedir ve 60-70 yaşları arasında insidansı pik yapmaktadır. Tanı konulmuş akciğer kanserli hastaların %40'ında tanı anında uzak organ metastazı saptanmaktadır. Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerinin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Toraks dışında en sık metastaz bölgeleri beyin (%43), böbrek üstü bezleri (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30) (4,5). İlerlemiş evrelerde hastalığın tanı alması mortalitenin yüksekliğinin en büyük nedenidir (6). Malign hastalıklarda tedavinin planlanması, prognozun öngörülmesi ve çalışmaların karşılaştırılması için TNM sistemine göre yapılmış evreleme temel alınır. Akciğer kanserinde de uygulanacak tedavinin seçiminde yine ilk basamak doğru evrelemedir (99). FDG/PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemede, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non invaziv bir yöntemdir. Tümör evrelemede özellikle akciğerde saptanabilen diğer ilave nodüllerde maligniteyi belirler ayrıca evrelemede önemi olan malign plevral efüzyonu belirlemede oldukça faydalıdır. Lenf nodlarında tümoral tutulumun belirlenmesinde PET'in duyarlılığı ortalama %79, özgüllüğü %91'dir. BT'nin duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %77 düzeyindedir. PET/BT hibrid sistemlerde daha iyi nodal evreleme yapılabilir (100).

Akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörleri hastanın yaşı, sigara kullanım öyküsü, daha önce akciğer veya başka organ kanser varlığıdır (101-103). Lillington ve ark. (102) 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada, 48 yaşından sonra malignite riskinin arttığını

tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da malign hastalarda ortalama yaş  $59.44 \pm 5.99$  (46-72) olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda akciğer kanserli olguların yaklaşık %90'nın erkek, %10'nun kadın olduğu ifade edilmektedir (102). Çalışma grubumuzda da erkek cinsiyetin baskın olduğu görülmekte olup, 7'si (%8.1) kadın ve 79'u (%91.9) erkekti.

Dünya Sağlık Örgütü ilk olarak 1981 yılında akciğer tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflamasını yapmış ve bu sınıflama 2004 yılında yeniden DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir (38). Bu sınıflamaya göre adenokarsinom, epidermoid karsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom alt tipleri mevcuttur. El-Torky ve ark.(104) epidermoid karsinomu %32, adenokarsinomu %31, küçük hücreli akciğer kanserini %21, büyük hücreli karsinomunu ise %15 oranında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise, olguların %11.6'sının patoloji sonucu küçük hücreli akciğer kanseri iken, %88.4'ünün patoloji sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tümör histopatolojisine göre SUVmax değerleri farklılık göstermektedir. Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom gibi KHDAK'leri, yüksek tutulum gösterirken; bronkoalveoler karsinom ve karsinoid tümörler gibi yoğun münöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörlerde düşük tutulum gösterirler (78). Jeong ve ark. (105) tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada, KHDAK'li hastaların primer tümör SUVmax değerlerinin KHAK'li hastalara oranla daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Dhital ve ark. (106)'nın 2000 yılında yaptıkları çalışmada ise akciğer kanserlerinin histopatolojisi ile primer tümörün SUVmax'ı arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Primer tümörün SUVmax değeri ile skuamöz hücreli karsinom alt tipi arasında zayıf bir korelasyon saptanmış olup diğer tümör alt grupları ile SUVmax arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da histopatolojisi küçük hücreli olarak rapor edilen 10 (%11,6) olgunun ortalama SUVmax değeri  $11,36 \pm 5,00$  (5,3–18,2), küçük hücreli dışı olarak rapor edilen 76 (%88,4) olgunun ortalama SUVmax değeri  $13,61 \pm 5,66$  (4,5–32,8) olmakla birlikte patoloji sonucuna göre olguların primer tümör SUVmax ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Sonuç olarak bizim çalışmamızda literatürlerle uyumsuzluk olmasının nedeni hasta sayısının azlığı olabilir.

Akciğer kanserlerinde prognostik faktörlerden biride primer lezyonun SUVmax değeridir. Artmış SUV değeri tümörde proliferasyonun fazla olduğunu göstermektedir (107). Literatürde bununla ilgili güncel çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda SUV değeri arttıkça prognozunda daha kötü olduğu vurgulanmaktadır. Jeong ve ark. (105) yaptığı KHDAK'lı 73 vakayı kapsayan çalışmalarında akciğer kanserli hastalarda mortalite riskinin, primer tümör

SUVmax değeri 7'den büyük olan hastaların, primer tümör SUVmax değeri 7'den küçük olan hastalara oranla 6.3 kat daha olduğunu tespit etmişler. Vansteenkiste ve ark. (108) 125 KHDAK hastasında, SUV değerinin 7'nin altında olanların, beklenen 2 yıllık sağ kalımlarının oranlarının SUV değeri 7'nin üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Dhital ve ark. (106) yaptıkları 77 vakalı bir çalışmada akciğer kanserli hastaların primer tümör SUVmax değeri 20 ve üzeri olanlarda prognozun kötü olduğu saptanmıştır. Ahuja ve ark. (103)'nin yaptığı KHDAK'li 155 vakalık çalışmada primer tümör SUVmax değeri 10'dan küçük olan 118 (%76) hastada ortalama sağ kalım süresini 25 ay, primer tümör SUV değeri 10'dan büyük olan 37 (%24) hastada 11 ay bulmuştur. Higashi ve ark. (109)'nin yaptığı çalışma da bu bulguları destekler niteliktedir. Peiou ve ark. (110) 'nin 255 akciğer kanserli vakayla yaptığı çalışmada primer tümör SUV değeri 10'un üzerinde olduğunda kemikte hipermetabolizma (kemik SUVmax'ında artış) tespit etmiş ve bunun da mortalite riskini artırdığını saptamıştır. Bizim retrospektif çalışmamızda da akciğer kanserli hastalarda primer tümör SUVmax değeri 10'un üzerinde olan olguların kemik metastaz SUV değerleri, primer tümör SUVmax değeri 10 ve altında olan olguların kemik metastaz SUV değerlerinden daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel anlamlılığa yakın bulunmuş olup literatür ile uyumludur. İstatistiksel anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayışını ( $p>0.05$ ) çalışmamıza aldığımız olgu sayısının yetersiz olmasına bağlamaktayız.

Akciğer kanserleri mortalitesi yüksek ancak önlenilebilir bir hastalık olup genellikle ileri evrede saptanmaktadır. İleri evre kanser hastalarında kemik metastazları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda yapılmış otopsi serilerinde kemik metastazı sıklığı %36-40 olarak bulunmuştur (111). Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir ve bazı vaka serilerinde %20 oranında akciğer kanserinin başlangıç bulgusu olarak bildirilmektedir. Morbiditesi yüksek olan kemik metastazlarının erken tespit edilmesi, doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, prognoz tahmini ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenle kemik metastazlarının saptanmasına yönelik araştırmalar son on yıl içinde artış göstermiştir. Marom ve ark. (112) akciğer kanseri olan 100 hasta ile yaptıkları bir çalışmada PET ile %24 oranında uzak metastaz bulmuş ve bu metastazların sadece %19'unun iskelette lokalize olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 86 akciğer kanserli vakanın 35 (%40,7)'inde kemik metastazı saptanmış olup literatür ile uyumludur.

Li ve ark. (113) histolojik tipleri farklı 107 KHDAK evre I-IV arasında olan hastayı retrospektif olarak incelemişler ve tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon

saptanmışlardır ( $r = 0.369$ ). Peiou ve ark.(110) 'nın 135 KHDAK'li vaka ile yaptığı çalışmada tümör boyutu ile primer tümörün SUVmax değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Vesselle ve ark. (114) yaptıkları çalışmada ise evre I-IV arasındaki 39 KHDAK hastası alınmış, bu çalışmadaki olguların tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum, tümör çapı arttıkça, metabolik olarak aktif tümöral hücre kitlesinin de artacağı ve bunun FDG tutulumunu, dolayısıyla SUV değerini artıracığı yönünde bir düşünceyle açıklanabilir.

Boellaard ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada SUV değerinin bir çok durumdan etkilenebileceğini belirtilmiştir. Kan şekeri 160 mg/dl'nin üzerinde olması ve FDG injeksiyonu ile PET çekimi arasındaki süre uzaması durumunda SUV değerinin yanlış negatif sonuç verebileceğini, PET çekimi sırasında hasta stres altındaysa, yeterli kas gevşemesi sağlanmadıysa veya inflamasyon varlığında SUV değerinin yanlış pozitif sonuç verebileceğini belirtmişlerdir. Hasta sayısının azlığına ilaveten belirtilen bu şartların tam sağlanıp sağlanmadığı çalışmamız retrospektif olduğundan tam değerlendirilemediğinden çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur.

Ayrıca çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız bulunsada, SUVmax değerinin kemik metastazlarıyla ilişkisi arasında ise ulaşabildiğimiz İngilizce literatürlerdeki klinik çalışmalarda daha önce belirtilmemiş bir ilişki saptanabileceğinden, konu üzerinde durulmaya değer görünmektedir. Akciğer kanserinde primer tümörün SUV değeri ve metastatik kemiğin SUV değerinin prognoz ile ilişkisine ve FDG tutulumunu etkileyen parametrelere yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda 01.11.2009-20.03.2011 tarihleri arasında gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda; akciğer kanserli hastaların primer tümörlerin SUV değerinin kemik metastazlarıyla ilişkisinin saptanması amaçlandı. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekildedir;

1. Kemik metastazlı olgularda;

Tümör boyutu ile kemik metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tümör boyutu ile kemik metastaz SUV'u arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Primer tümör SUVmax değeri ile kemik metastaz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Primer tümör SUVmax değeri ile kemik metastaz SUV'u arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

2. Kemik metastaz varlığına göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Kemik metastaz varlığına göre olguların primer tümör boyutu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

3. Tüm olgularda; primer tümör SUVmax değeri ile primer tümör boyutu arasında pozitif yönde, %27.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



4. Patoloji sonucuna göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
5. Primer tümör SUVmax'a göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
6. Primer tümör SUVmax değeri 10'un üzerinde olan olguların kemik metastaz SUV ortalamaları, primer tümör SUVmax değeri 10 ve altında olan olguların kemik metastaz SUV ortalamalarından daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
7. Primer tümör boyutuna göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
8. Kemik metastaz SUV'a göre olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
9. Kemik metastaz SUV'a göre olguların kemik metastaz sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).
10. Kemik metastaz sayısına göre olguların kemik metastaz SUV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızın kısıtlılıklarına karşın birçok yayın sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda primer tümör SUVmax değeri ile primer tümör boyutu arasında pozitif yönde, %27.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca; primer tümör SUVmax değeri 10'un üzerinde olan olguların kemik metastaz SUV ortalamaları, primer tümör SUVmax değeri 10 ve altında olan olguların kemik metastaz SUV ortalamalarından daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Maksimum standart uptake değerinin kemik metastazlarıyla ilişkisinin arasında ise ulaşabildiğimiz İngilizce literatürdeki klinik çalışmalarda daha önce belirtilmemiş bir ilişki saptanmış olup konu üzerinde durulmaya değer görünmektedir. Akciğer kanserinde primer tümörün SUV değerinin prognoz ile ilişkisine ve FDG tutulumunu etkileyen parametrelere yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

## ÖZET

Akciğer kanseri tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen tüm dünyada her iki cinste de kanserden ölümlerin birinci nedenidir. Prognozu belirlemede tümörün evresi hala en önemli faktördür. Ancak aynı evredeki hastalarda bile sağ kalım süreleri farklı olması nedeniyle, prognozu belirlemek için ek faktörlere gereksinim vardır. Bu çalışmada, akciğer kanserinde pozitron emisyon tomografisinin prognostik faktör olarak rolünü değerlendirmek amacıyla, primer tümörün maksimum standart tutulum değerinin kemik metastazlarıyla ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Kasım 2009 ile Mart 2011 tarihleri arasında başvuran tanı almış evre I-IV akciğer kanserli 86 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 79 erkek ve 7 kadın hastanın yaş aralığı 46 ile 72 (ortalama:59.44 ±5.99) arasında değişmekteydi. Bu hastaların 10'u küçük hücreli akciğer kanseri (%11.6), 76'sı küçük hücreli dışı akciğer kanseri (%88.4) idi. Ayrıca bu hastaların 35'i kemik metastaz olan hasta (%40),51'i ise kemik metastazı olmayan hasta (%60) idi. Tüm olgularda; primer tümörün standart tutulum değeri ile primer tümör boyutu arasında pozitif yönde, %27.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Primer tümörün standart tutulum değeri 10'un üzerinde olan olguların kemik metastaz standart tutulum değerleri, primer tümörün standart tutulum değeri 10 ve altında olan olguların kemik metastaz standart tutulum değerlerinden daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda primer tümör standart tutulum değeri ile primer tümör boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız bulunsu da,

standart tutulum değerinin kemik metastazlarıyla ilişkisi arasında taradığımız literatürlerdeki daha önceden tespit edilmemiş bir ilişki bulunabileceğinden, konu üzerinde durulmaya değer görünmektedir. Akciğer kanserinde, kemik metastazlarının standart tutulum değerinin ve kemik metastaz sayılarının prognoz ile ilişkisine yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, pozitron emisyon tomografisi, standart tutulum değeri.

## **SEMI QUANTITATIVE EVALUATION OF PRIMARY TUMOR AND METASTASES IN PATIENTS WITH LUNG CANCER**

### **SUMMARY**

Although advanced diagnostic and theraphautic development are achieved, lung cancer is the most leading cause of death in both gender around the world. The stage of tumor is still the most important factor in determining the prognosis of cancer. In this study, in order to determine the role of positron emission tomography as a prognostic factor in lung cancer, the relationship between maximum standardized uptake value and bone metastases was evaluated.

The data of 86 lung cancer patients, pathologically diagnosed as stages I-IV either small cell lung cancer or non small cell lung cancer, admitted to the Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, University of Trakya between November 2009 and March 2011 were retrospectively analyzed.

The mean age of 7 female and 79 male patients was  $59.44 \pm 5.99$  years (range 46-72). Histological distribution of patients was as follows: 10 (11.6 %) small cell lung cancer and 76 (88.4%) non small cell lung cancer. In addition, these patients with bone metastases, 35 patients (40%), and 51 patients without bone metastases (60%), respectively. In all cases, and there were statistically significant relationship at the level of 27.2% with primary tumor size between the positive direction and the primary tumor standardized uptake value ( $p < 0.05$ ). The cases of primary tumor standardized uptake value of the standard uptake values of bone metastasis over 10 and the cases with primary tumor standardized uptake value of bone

metastases the under 10, although a higher standard uptake values close to significance, but this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

In our study, positive correlation was observed between maximum standardized uptake value and tumor size. Even though there are also statistically insignificant study, we scanned the literature of the standard uptake value previously undetected bone metastases relationship could have a relationship, the subject seems worthy to mention.

Multicentric studies with larger patients groups are needed to identify parameters effecting Fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake, number of bone metastasis and standard uptake value of bone metastases with prognosis in lung cancer.

**Key words:** Lung cancer, Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, standard uptake value.

## KAYNAKLAR

1. Shields TW. Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer. General Thoracic Surgery. Lippincott, Williams and Wilkins 2000:1311-41.
2. Gail Darling, Carolyn M. Dresler. Clinical Presentation of Lung Cancer in Thoracic Surgery. Churchill Livingstone Inc. ed. F.G.Pearson; 96:1269-1271.
3. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. Chest 2003;123:97-104.
4. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA et al. Distribution of distant metastases from newly diag-nosed non- small celi lung cancer. Ann Thorac Surg 1996;62(1):246-50.
5. Mathias P, Michael G. Spiral and multislice computed tomography of the body. 2003:305-7.
6. Brundage MD, Davies D. Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest 2002;122:1037-57.
7. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. Thoracic oncology, Philadelphia: WB Saunders 1995: 84-103.
8. Brady Z, Taylor ML, Haynes M. The clinical application of PET/CT: a contemporary review. Australas Phys Eng Sci Med 2008;31:90-109.
9. Bury T, Dowlati A, Paulus P. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1997;10;2529-34.
10. Gamhir SS, Czernin J, Schwimmer J. A tabulated summary of the FDG PET Literatue J Nucl Med 2001;42;1-3.

11. Brink I, Reinhardt J, Hoegerle S, Althoefer C, Ernst Moser, Egbert U et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001;42:591-5.
12. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984;44:5940-58.
13. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25:391-400.
14. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:21-43.
15. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2006*. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2006.
16. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
17. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004;54: 8-29.
18. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92.
19. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
20. 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.
21. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG. Does breathing other people's smoke cause lung cancer. *BMJ* 1986;293:1217-22.
22. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(18):5622-5.
23. Alberg A J, Samet J M. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003;123:21-49.
24. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
25. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:29-55.
26. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12:81-6.
27. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, *Ann NY Acad Sci* 1979;330:91-116.
28. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC. National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation 1988;44-58.
29. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.

30. Maitra A, Kumar V. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. Robbins pathologic basis of disease: 8th ed. Philadelphia: WB Saunders 1994:529-30.
31. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. Epidemiology of lung cancer. New York, NY: Marcel Dekker 1994;397-412.
32. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. Ann Acad Med Singapore 1994;23:752-5.
33. Paireon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J. Silica and lung cancer: a controversial issue. Eur Respir J 1991;4:730-44.
34. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer 2005;93:825-33.
35. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In(eds): Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AF, Minna JD. Lung cancer principle and practice Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2000:521-34.
36. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company.1994:1528-96.
37. Bedsmoore CJ and Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. Eur J Radio 2003;45:8-17.
38. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization 2004.
39. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling times. Am J Roentgenol 2000;174:763-8.
40. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, Polverosi R, Merlino B, Bellelli M et al. Bronchoalveolar carcinoma of the lung. Eur Radiol 1998;8:996-1001.
41. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA, McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. Am J Roentgenol 1994;163:301-30.
42. Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:251-3.
43. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. Thoracic oncology, Philadelphia:WB Saunders 1995:84-103.
44. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH et al. IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics. Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;4-7052(8):69 -75.



45. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:271-7.
46. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007;132:131-48.
47. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987;31:159-65.
48. Spiro SG, JC Porter. Lung Cancer Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
49. Farquhar TH, Llacer J, Sayre J, Tai YC, Hoffman EJ. ROC and LROC analyses of the effects of lesion contrast, size and signal-to-noise ratio on detectability in PET images. *J Nucl Med* 2000;41:745-54.
50. Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. *Thorac Surg Clin* 2004;14:95-112.
51. Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) *Chest* 2007;132:178-201.
52. Bollen EC, Goei R, van't Hof-Grootenboer BE. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994;58(1):158-62.
53. Gdeedo A, Van Schil P, Corthout B. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10(7):1547-51.
54. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar. GATA Basımevi. Ankara.2004.1-14.
55. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamalar. İstanbul Üniversitesi Yayınları ISBN 975-404-5763 Bayrak Ofset Ankara 2008.24-32.
56. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am* 2001;39:919-29.
57. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med* 2001;42:1831-43.
58. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:774-87.
59. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T. Comparison of [(18)FDG PET and (201) Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2001;42:1489-96.
60. Sönmez K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(1):94-112.
61. <http://www.monrol.com.tr/urun.asp.ProductID=10>. 2009-05-20.
62. Warburg O. The metabolism of tumors. NY; Smith RR. 1931.124-5.

63. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
64. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F FDG-PET and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002;43:173-80.
65. 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.
66. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax* 1998;53:703-12.
67. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW et al. Clinical implications of different image reconstruction parameters of interpretation of wholebody PET studies in cancer patients. *J Nucl Med* 2004;45:559-66.
68. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Sem Nucl Med* 2000;30:150-85.
69. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978:1154-61.
70. Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977;18:990-6.
71. Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA. Integrated positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: normal variants and pitfalls. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:205-9.
72. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake the role of PET/CT. *Eur Radiol* 2006;16:1054-65.
73. Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Antoch G. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging. Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med* 2007; 48: Suppl. 1:45-57.
74. Ogawa M, Ishino S, Mukai T. 18F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 2004;45:1245-50.
75. Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med* 2004;248-55.
76. Czernin et al *Atlas of Pet CT imaging in Oncology* Springer-verlag. Berlin. 2004. 23-7.
77. Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, Ware RE, Kalff V, McKenzie AF et al. Performance of sodium iodide based (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol* 2002;75(890):114-21.

78. 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;1369-73.
79. Wynants J, Stroobants S, Doooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer *Radiol Clin North Am* 2007;45(4):609-25.
80. Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems. *Clin Radiol* 2007;62(2):97-108.
81. Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A, Joe AY, Strunk H, Jaeger U et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation corrected and non-attenuationcorrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2006;33:134-9.
82. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005;47:235-42.
83. Wynants J, Stroobants S, Doooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer *Radiol Clin North Am* 2007;45(4):609-25.
84. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058-62.
85. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W et al. Impact of 18F-FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614-20.
86. Soret M, Bacharach SL. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007; 48:932-45.
87. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary non-small cell lung cancer, *J Nucl Med* 1999;40:556-65.
88. Dwamena, BA, Sonnad, SS, Angobaldo, JO. Metastases from nonsmall cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213;530-6.
89. Frank C. Detterbeck, MD, FCCP; Steven Falen, MD, PhD; M. Patricia Rivera. Seeking a Home for a PET, Part II Defining the Appropriate Place for Positron Emission Tomography Imaging in the Staging of Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest* 2004; 125;2300-8.
90. Palm I, Hellwig D, Leutz M. Brain metastases of lung cancer: Diagnostic accuracy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Med Klin* 1999;94; 224-7.
91. Gamhir SS, Czernin J, Schwimmer J: A tabulated summary of the FDG PET Literature *J Nucl Med* 2001;42;1-3.
92. Bury T, Dowlati A, Paulus P. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10;2529-34.

93. Lardinois D, Weder W, Hany TF. Staging of nonsmall cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
94. Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003;167-75.
95. Şengül E. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Mediasten Evrelemesinde PET/BT'nin yeri. *Ağustos* 2006.45-8.
96. Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET *Ann Nucl Med* (2009) 23:269–75.
97. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):287-93.
98. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212(3):803-9.
99. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147-56.
100. Dwamena, BA, Sonnad, SS, Angobaldo, JO. Metastases from nonsmall cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213;530-6.
101. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Zerhouni EA, Fishman EK, Meziane MA et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160:307-12.
102. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1993;14:111-8.
103. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918-24.
104. El-Torky M, El-Zeky F, Hall JC. Significant Changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. *Cancer* 1990;65:2361-7.
105. Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM et al. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23(9):865-70.
106. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Euro J Cardiothorac Surg* 2000;18(4):425-8.
107. Cerfolio RJ, Bryant SA, Bartolucci AA, Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29.

108. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in non-small cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *J Clin Oncol* 1999;17:3201-6.
109. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002;43(1):39-45.
110. Peiou Lu, Lijuan Yu, Yingci Li, Sun Y. A correlation study between maximum standardized uptake values and pathology and clinical staging in nonsmall cell lung cancer *Nuclear Medicine Communications* 2010;31:646–51.
111. Demers LN. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;1489-94.
112. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ. Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1999; 212:803-9.
113. Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang Pet al. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63(3):383-6.
114. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallires E et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6(10):3837-44.
115. Boellaard R, Oyen JG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2320–3.

## **EKLER**

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/86				
	PROTOKOL ADI	Akciğer Kanserli Hastalarda Primer Tümörün ve Metastazların S Olarak Değerlendirilmesi*				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali SARIKAYA				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08/ 05	Tarih: 06.04.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Ali SARIKAYA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ozan KANDEMİR'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İzinli
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ  
Dekan