
Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları

Kerim SÖNMEZOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET), akciğer kanserli hastaların tanısına ve evrelenmesine önemli oranda katkı yapan bir görüntüleme metodudur. Ayrıca, tümörün tedaviye yanıtını belirlemede, tümör agresifliğini ortaya koymada ve radyoterapi alanını belirlemede FDG-PET'in etkin rol oynadığı ortaya konmuştur. Gelecekte tarayıcı teknolojisindeki ilerlemeler ve tümöre daha spesifik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile akciğer kanserli hastalara yaklaşımda PET'in daha belirleyici rol oynayacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: FDG-PET, akciğer kanseri, tanı, evreleme.

SUMMARY

The use of FDG-PET scanning in lung cancer

Sonmezoglu K

Department of Nuclear Medicine, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Positron emission tomography (PET) imaging with fludeoxyglucose (FDG) is a very useful imaging modality that significantly contributes to the diagnosis and staging in patients with lung cancer. Additionally, FDG-PET has been shown to play an effective role to predict therapy response and to assess tumor aggressiveness as well as to define radiotherapy treatment fields. Further technologic improvements in PET scanners and new more tumor specific radiopharmaceuticals are likely to bring further benefits to the management of patients with lung cancer in the future.

Key Words: FDG-PET, lung cancer, diagnosis, staging.

1. GİRİŞ ve TEMEL PRENSİPLER

Son 10-15 yıl içerisinde onkolojik endikasyonlarda florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemenin yaygınlaşmasına paralel olarak hekimlerde ve tıp çevrelerinde bu yönleme karşı gün geçtikçe artan bir ilgi

gi söz konusudur. Daha onbeş yıl öncesinde tüm dünyada ancak onlu rakamlarla belirtilen PET uygulama merkezlerinin sayısı, günümüzde binlerle ifade edilmektedir. Ülkemizde ilk kez 2000 yılının son çeyreğinde devreye giren PET görüntüleme merkezlerinin sayısı 2004 yılı sonu itib-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Kerim SÖNMEZOĞLU, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İSTANBUL - TÜRKİY

e-mail: kerimsonmezoglu@yahoo.com

nyla 10'u aşmıştır. Bunlardan sadece üç tanesi kamu hastanelerinde (İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ankara Gazi Tıp Fakültesi ve Ankara GATA Hastanesi), diğerleri ise İstanbul ve İzmir'deki özel sağlık kuruluşlarında konuşlandırılmıştır. PET görüntülemenin temel unsurlarından birisi olan radyofarmasötik üretimi için gerekli olan "siklotron" sistemleri ise henüz kamuda mevcut değildir. Halihazırda tüm merkezler radyofarmasötik ihtiyacını İstanbul ve İzmir'deki özel sektöre ait ticari siklotron kuruluşlarından sağlamaktadırlar.

Akciğer kanserleri sıklık açısından onkolojik PET uygulamalarının başında gelmektedir. Gerek tanı ve tedavi planlama açısından, gerekse takipte PET'in etkinliğini ortaya koyan yüzlerce araştırma vardır. Buna rağmen halen birçok endikasyonda PET'in kullanımı ve gerekliliği konusunda tartışmalar süregelmektedir. Bu derleme yazısında, güncel literatür verileri ışığında PET uygulamaları özetlenmiş ve bu pahalı teknolojinin kullanılması konusunda klinisyene yönelik bir rehber kaynak oluşturulması amaçlanmıştır.

PET Görüntüleme Prensipleri

PET, pozitron yayıcılar adını verdiğimiz kendilerine has özel fiziksel nitelikleri olan radyonüklidlerin algılanmasına yönelik bir nükleer tıp görüntüleme metodudur. Son derece biyojenik elementler olan pozitron yayıcı radyonüklidlerle organik moleküllerin büyük bir kısmı nispeten kolayca işaretlenebilmekte ve böylece in vivo olarak izlenmesi hedeflenen biyokimyasal reaksiyona yönelik etkin radyokimyasal bileşikler (radyofarmasötik) elde edilebilmektedir. Tablo 1'deki insan kullanımına en uygun olan pozitron yayıcıların önemli bir ortak özelliği ve dezavantajı kısa yarı ömürlü olmalarıdır. Bu nedenle çoğunlukla nakledilmeleri mümkün olmayıp, yerinde (on-site) üretim sistemi (siklotron) ve işaretleme ortamı (radyofarmasi laboratuvarı) gereksinimi söz konusudur. Bu da PET görüntüleme ünitesi için gerekli yatırım ve işletme maliyetini ciddi boyutlarda arttıran bir unsurdur. Sadece F-18 izotopu ve bununla işaretli radyofarmasötikler, nispeten uzun yarı ömürleri (yaklaşık iki saat) nedeniyle bölgesel siklotron merkezlerinden birkaç saatlik mesafedeki çevre PET görün-

Tablo 1. Pozitron yayan radyonüklidler.

Radyonüklid	Yarı ömrü
Karbon-11 (C-11)	20.4 dakika
Nitrojen-13 (N-13)	9.96 dakika
Oksijen-15 (O-15)	2.07 dakika
Flor-18 (F-18)	109.8 dakika
Rubidyum-82 (Rb-82)	75 saniye

tüleme merkezlerine dağıtılabilmektedir. Günümüzde başta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olmak üzere tüm dünyada ve ülkemizde ticari amaçlı bölgesel siklotron üniteleri devreye girmiştir.

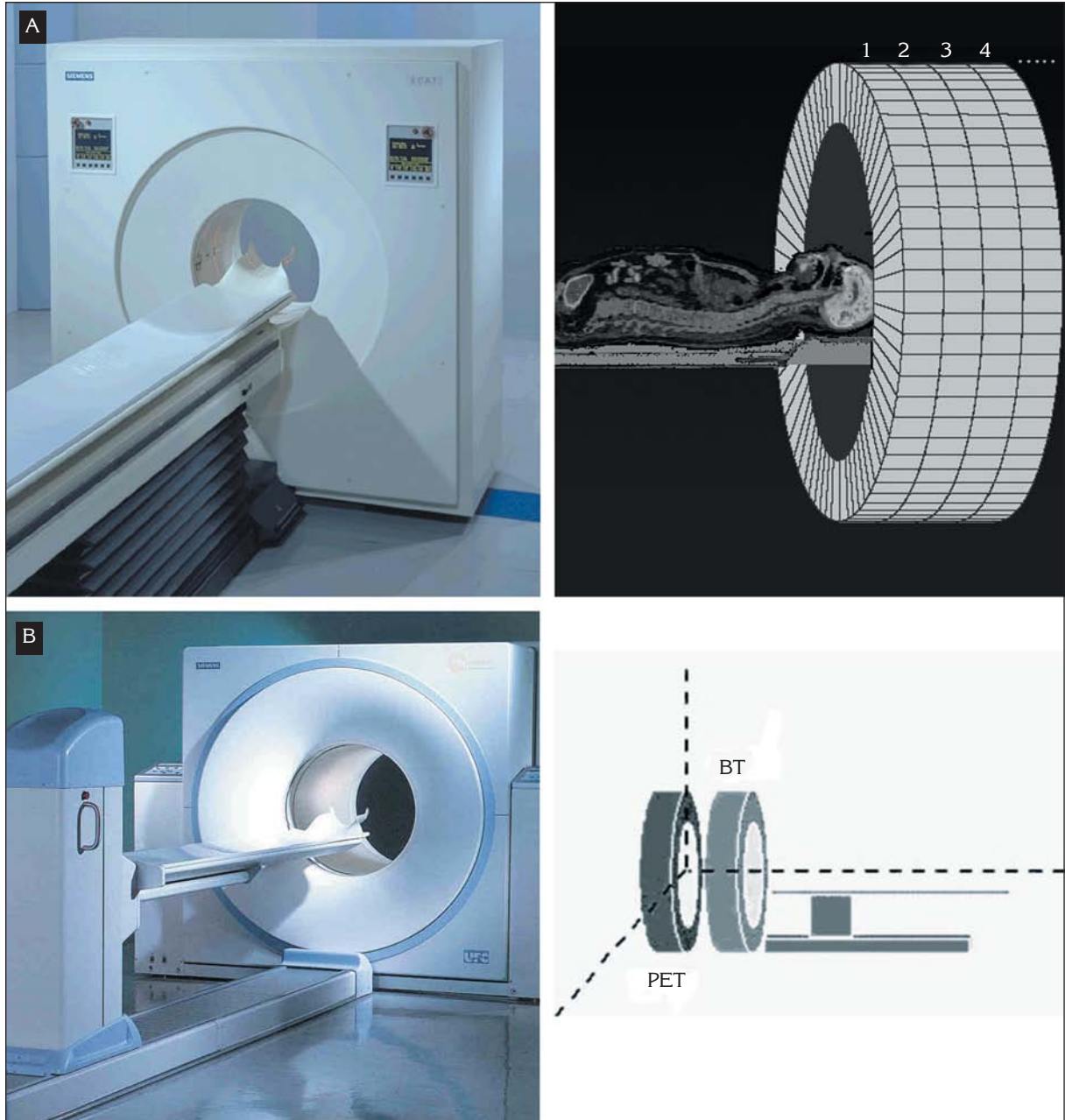
PET, çeşitli radyofarmasötikler aracılığıyla malign hücrelerdeki artmış metabolizma, protein sentezi ve hızlı hücre proliferasyonu gibi faktörleri ortaya koyarak onkolojik görüntülemeye çok etkin biyolojik bir bakış açısı getirmektedir. Başka bir deyişle PET, tümör görüntülemesine konvansiyonel yöntemlerde alışlagelmiş olan morfolojik yaklaşımdan daha farklı olarak fonksiyonel bir yaklaşım sağlamaktadır. Günümüzde rutin klinik PET görüntülemeye en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 ile işaretli FDG'dir. Bir glikoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glikoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir. FDG'nin üretimi ve sentezi modern siklotronlarda tamamen otomatize edilmiştir. Ayrıca nispeten uzun yarı ömür nedeniyle birkaç saatlik mesafelere nakledilebilmektedir. Bunların ötesinde bazı nörolojik, kardiyolojik ve özellikle de onkolojik endikasyonlarda glikoz metabolizmasını görüntülemenin getirdiği klinik kazanç FDG'nin kullanımını yaygınlaştıran en önemli faktördür.

PET Tarayıcı (PET Kamera)

Hasta vücudu içine verilen (genellikle IV enjeksiyon ile) radyofarmasötüğün, vücut içindeki dağılımı PET tarayıcı veya PET kamera adı verilen sistemlerle belirlenir. PET tarayıcı şekil itibarıyla bilgisayarlı tomografi (BT) cihazına benzemekte olup, yatar pozisyonda hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir

“gantri” ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve işlemlendiği bir bilgisayar kısmından oluşur (Resim 1). Modern PET tarayıcılarda gantrinin aksiyel mesafedeki görüş alanı 15-16 cm’dir ve bu bir yatak pozisyonu olarak isimlendirilir. Bu nedenle, örneğin rutinde uygulanması alışagelmış olan ka-

fa tabanından uyluk üst kısmına kadar olan görüntüleme için ardışık olarak yaklaşık beş-altı yatak pozisyonunda görüntüleme gereklidir. Görüntülemenin süresi esas olarak tarayıcıdaki algılayıcı kristalin tipine bağlıdır. Gantrideki boşluk çevresinde paketlenmiş küçük parçalar tarzında dizil-

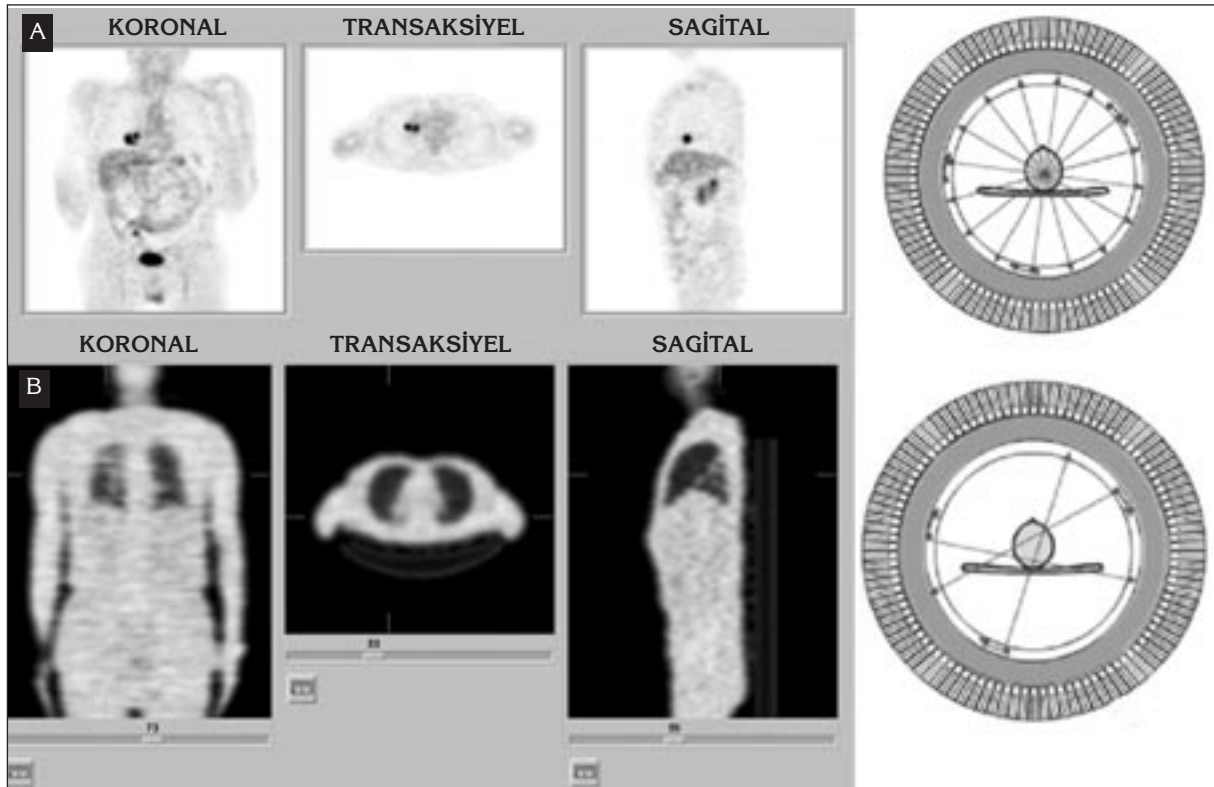


Resim 1. (A) Sağda konvansiyonel bir PET tarayıcının dış görünüşü ve solda iç yapısı görülmektedir. Dedektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir. (B) Entegre PET/BT sistemi görüntüsü. Aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir.

miş olan kristaller, hastadan gelen radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir ışık haline çevirirler. Kristal sayısı arttıkça sistemin uzaysal çözünürlüğü bir noktaya kadar artar. Uzaysal çözünürlük (ayırım gücü) kabaca, sistemin görebileceği en küçük lezyon boyutunun bir ifadesidir. Günümüz teknolojisinde en yüksek (HI-REZ) PET tarayıcılarda bile çözünürlük 5 mm'nin altına düşmemektedir. Kristal, bir PET tarayıcı sisteminin en önemli ve pahalı ünitesidir. Günümüzdeki modern PET tarayıcılarda bizmut germanat (BGO), gadolinyum oksitortosilikat (GSO) ve lutesyum oksitortosilikat (LSO) gibi materyallerden üretilen kristaller kullanılmaktadır. Bunlardan LSO kristali, birim zamanda en fazla radyoaktif foton algılama yeteneği nedeniyle en hızlı görüntüleme yapabilen, ancak en pahalı olan kristal tipidir. Örneğin normal şartlarda BGO kristalli sistemlerde yatak pozisyonu başına tipik olarak beş-yedi dakikalık emisyon görüntüleme gerekirken, LSO kristalde

bu süre yarıya düşmektedir. GSO kristal ise ikisi arasında bir performansa sahiptir.

Tüm nükleer tıp sistemlerinde hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanması ile "emisyon görüntüleme" yapılmaktadır (Resim 2A). PET görüntülemede buna ilave olarak, görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerini belirleyen "transmisyon görüntüleme" de yapılmaktadır (Resim 2B). Daha sonra transmisyon görüntülemedeki bilgiler, emisyon görüntüleme esnasında fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu işleme "attenüasyon düzeltme" adı verilir. Attenüasyon düzeltme ile PET görüntülemede, birim dokudaki radyoaktivite konsantrasyonunun hesap edilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca, tıpatıp aynı pozisyonda alınan transmisyon ile emisyon görüntülerinin birbirine karşılaştırılması (füzyonu) mümkündür. Konvansiyonel



Resim 2. (A) PET emisyon görüntüleri hastadan yayılan radyoaktif ışınların dedektördeki kristaller tarafından algılanmasıyla oluşturulur. (B) PET transmisyon görüntüleri konvansiyonel PET tarayıcılarda gantri içine yerleştirilen nokta kaynaklardan yayılan ışınların hasta vücudundaki geçiş özelliklerini belirleyerek, emisyon görüntülerindeki attenüasyonu ölçmede kullanılırlar.

PET tarayıcılarda transmisyon görüntüleme, gantri içerisine yerleştirilmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 radyoaktif çubuklarla yapılmaktadır. Normalde özel kurşun zırhlar içine gizlenmiş bu kaynaklar transmisyon görüntüleme esnasında bilgisayar kontrolünde açığa çıkartılarak o anda görüntülenen vücut bölümünün transmisyon özelliklerini belirlemede kullanılır. Transmisyon görüntüleme için yatak pozisyonu başına yaklaşık üç dakikalık bir süre gerekir. Böylece konvansiyonel BGO kristalli PET tarayıcılarda altı yatak pozisyonunda gerçekleşen tipik bir onkoloji çalışması, yaklaşık 60 dakika (yatak pozisyonu başına yedi dakika emisyon, üç dakika transmisyon) zaman almaktadır. Özellikle ağırlı hastalarda bu süre zarfında hareketsiz yatma gereksinimi problem yaratabilmektedir. LSO kristalli PET tarayıcılarda ise bu süre 36 dakikaya (yatak pozisyonu başına üç dakika emisyon, üç dakika transmisyon) düşmektedir.

PET görüntülemedeki en büyük sıkıntılardan birisi de anatomik enformasyon eksikliğidir. Bu nedenle sadece PET görüntülerine bakarak lezyonların tam olarak lokalize edilmesi ve bazı normal varyantların ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle PET görüntüleri daima BT veya manyetik rezonans (MR) gibi morfolojik görüntüler eşliğinde değerlendirilir. Hatta PET görüntüleri ile morfolojik görüntüleri aynı bilgisayar ortamına aktararak birbirine karşılaştıran “füzyon yazılımları” geliştirilmiştir. Ancak farklı sistemlerde tıpatıp aynı olmayan pozisyonlarda elde edilen görüntülerin füzyonu her zaman arzulanan etkinlikte ve doğrulukta olamamaktadır.

Son yıllarda gerek transmisyon zamanının kısaltılması, gerekse PET görüntülerindeki anatomik enformasyon eksikliğinin giderilmesi ve mükemmel PET-BT füzyonunun sağlanması amacıyla “entegre PET/BT” tarayıcıları geliştirilmiştir. Bu sistemlerde BT ile PET gantrileri aynı hasta yatağını kullanacak şekilde ardışık olarak yerleştirilmektedir (Resim 1). Böylece hasta aynı pozisyonunda yatarken hem X-ışını ile transmisyon (BT) hem de normal PET emisyon görüntüleme yapılabilmektedir. Böylece bu sistemlerde, X-ışın transmisyon süresi çok kısa (yatak pozisyonu başına < 15 saniye) olduğu için PET görüntüleme süresi belirgin olarak kısaltmakta hem de ti-

patıp aynı pozisyonunda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik imajların PET imajlarına mükemmel füzyonu mümkün olmaktadır (Resim 3). Ülkemizde şu an itibarıyla mevcut PET tarayıcıların beş tanesi entegre PET/BT sistemi olup, bunların ikisi kamu kuruluşlarında (Cerrahpaşa ve Gazi Tıp Fakülteleri) konuşlandırılmıştır.

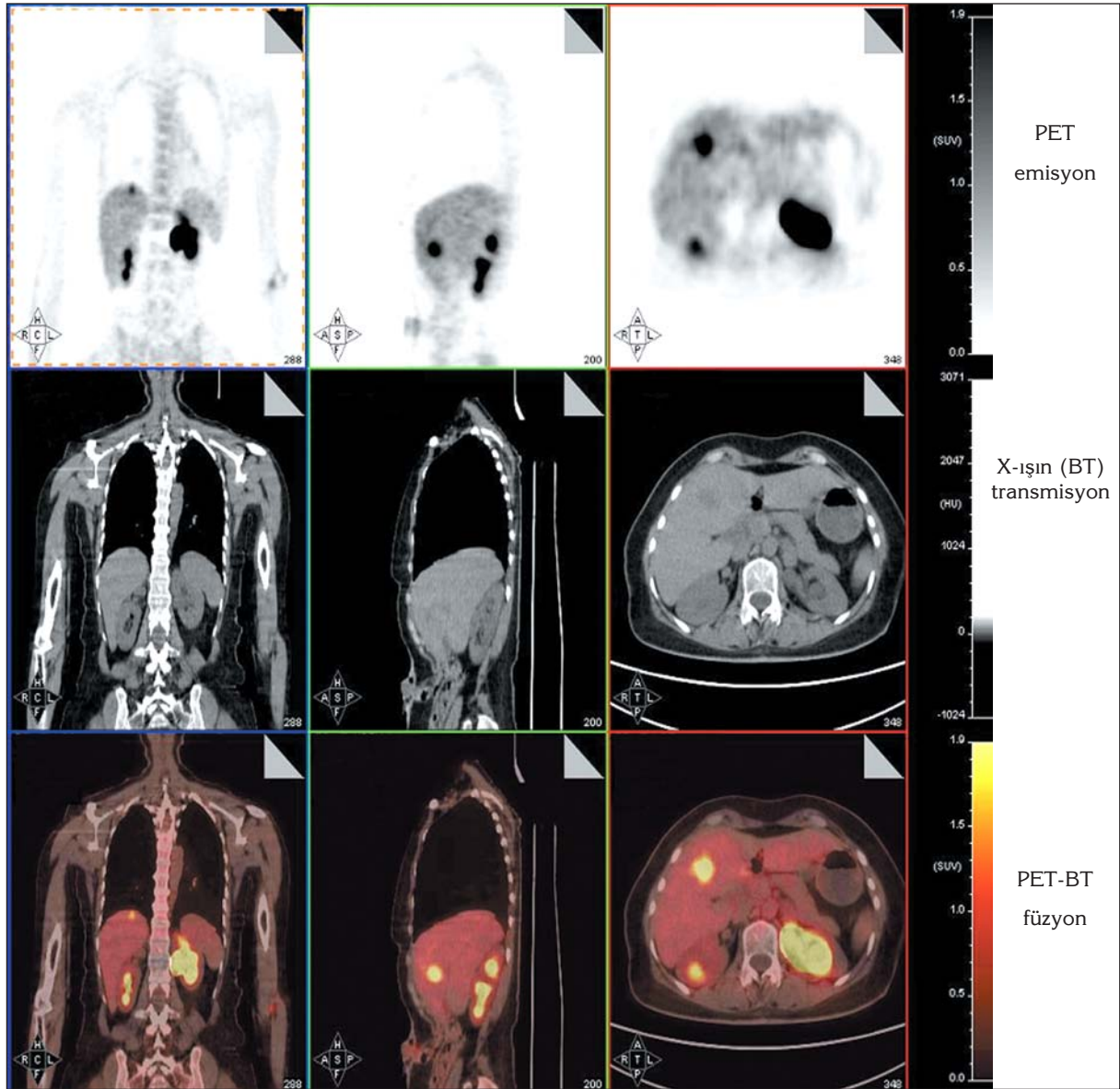
FDG Biyodağılımı

Bir D-glikoz analogu olan FDG, tıpkı glikoz gibi, hücre membranındaki glikoz taşıyıcı moleküller (GLUT 1-5) tarafından hücre içine alınır ve heksokinaz ile FDG-6-fosfata dönüştürülür. Ancak FDG-6-fosfat glikolizin bundan sonraki kademelerine girmez ve hücre içerisinde birikir. Çoğu malign tümörlerde belirgin glikoliz artışı olduğu için, FDG normal dokuya göre daha yüksek konsantrasyonda tutulur ve bu tümörler FDG-PET imajlarında yüksek sayım veren odaklar olarak kolayca tespit edilir.

Normalde gri korteks çok glikoz kullandığı için beyin yoğun FDG tutar (Resim 4). Miyokard dokusundaki tutulum tokluk durumunda belirginleşir. İskelet kasları aktivasyon durumunda yoğun FDG tutarlar. Karaciğer ve dalakta düşük yoğunlukta ve difüz tutulum görülür. Kemik iliği tutulumu ise ancak farkedilir. Tiroid, testis ve bağırsaklar kişiden kişiye değişken tutulum gösterebilmektedir. Baş-boyun bölgesinde dil kökü, tonsillalar, sublingual bezler ve lenfoid doku kısmen yoğun gözüktür. Yine larenks kasları özellikle “uptake” fazında konuşan hastalarda simetrik olarak belirgin olabilir.

Akciğer Kanserlerinin FDG Afinitesi

Bütün malign hücrelerde olduğu gibi akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunun glikoza afinitesi yüksektir. Skuamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glikoz kullanırlar. Bronşioalveoler hücreli kanserler ve karsinoidler düşük glikoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. Akciğer kanserlerinde artmış glikoz afinitesinden primer olarak hücre membranındaki taşıyıcı proteinlerden GLUT 1 artışının sorumlu olduğu öne sürülmektedir. GLUT 1 pozitifliği ile prognoz arasında



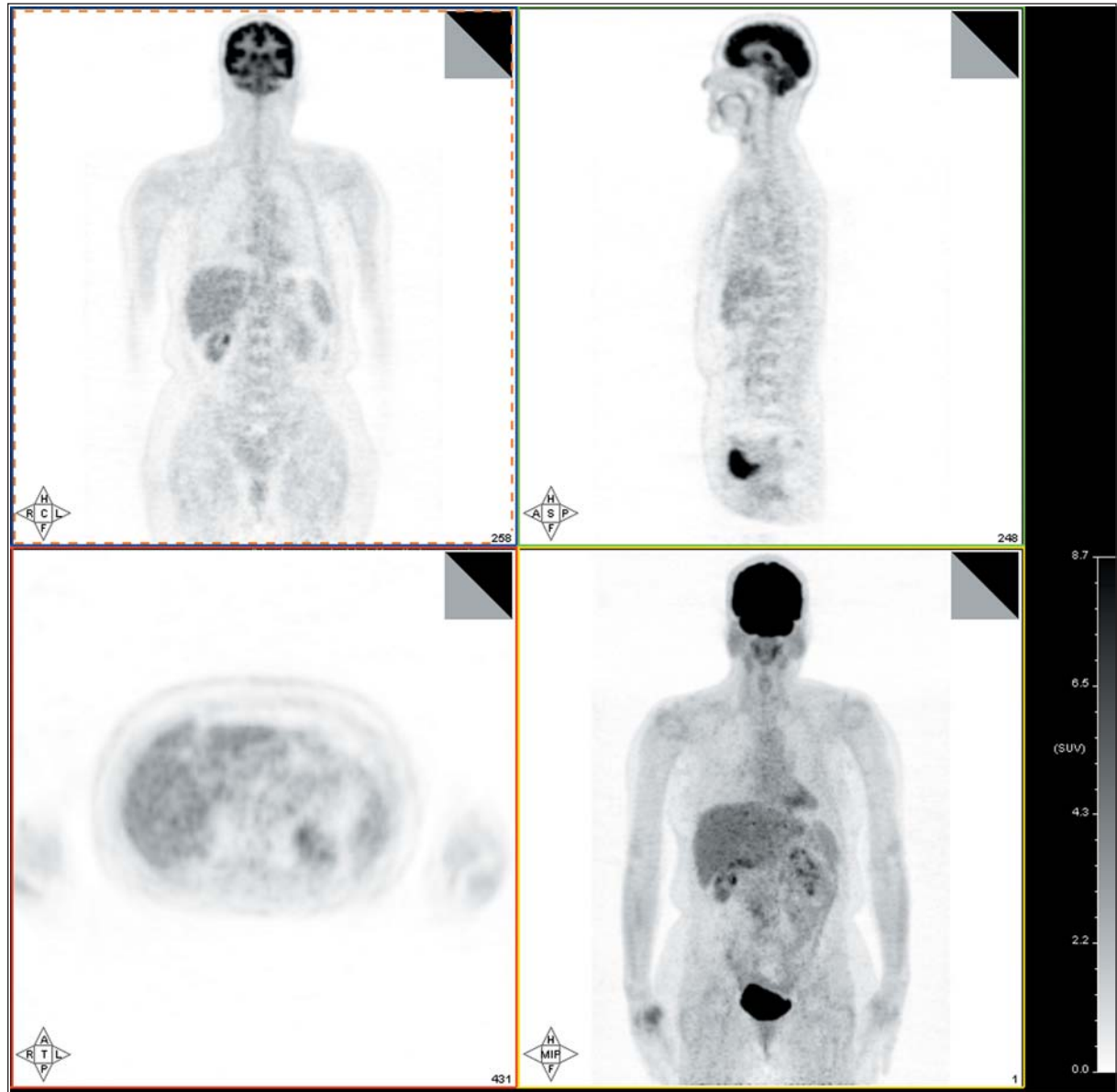
Resim 3. Entegre PET/BT sistemlerinde transmisyon görüntüleri X-ışın kaynağı ile oluşturulduğu için yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntüler elde edilir. Bu görüntüler hem emisyon görüntülerindeki atenuasyonu düzeltmede kullanılır, hem de emisyon görüntüleri ile karşılaştırılarak lezyon lokalizasyonuna yardım amaçlı kullanılır.

negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yine FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif; prognozu arasında ise negatif korelasyon gösterilmiştir.

FDG-PET Uygulama Prosedürü

PET, FDG biyodağılımının endojen glikoz ve insülin düzeylerinden etkilenmesini azaltmak için, hasta aç iken (asgari 4, azami 12 saat) yapılır. Asgari endojen glikoz ve insülin düzeylerinde

FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimal olmaktadır. Venöz yoldan 5-15 mCi arasında FDG verildikten sonra, vücut içerisindeki dağılımının tamamlanması ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için hasta bir saat sakin ve rahat bir ortamda bekletilir. Bu süre içinde vokal kaslar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hastanın konuşmaması, yememesi ve içmemesi tembihlenir. Bekleme süresinin sonunda hasta PET ta-



Resim 4. Normal FDG-PET görüntüsü. Sağ üstte koronal, sol üstte sagittal, sağ altta transaksiyel plan ve sol altta maksimum intensite projeksiyon görüntüleri izlenmektedir.

rayıcıya yatırılarak istenen vücut bölümleri görüntülenir. Endikasyona göre beyin ve kalp gibi farklı organ sistemlerine yönelik kısıtlı taramalar yapılabileceği gibi, onkolojik endikasyonlarda bütün vücuda veya vücudun büyük bölümüne yönelik taramalar yapılır. Onkolojik uygulamalarda sıklıkla kafa tabanından üst uyluk kısmına kadar yapılan taramalar yeterli olmaktadır. Daha geniş taramalar teknik olarak mümkün olsa da, süre uzadığı için hastanın toleransını azaltmaktadır. PET tarayıcısının inceleme alanındaki vücut

bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyaller özel bilgisayar sistemleri ve yazılımları aracılığıyla “rekonstrüksiyon” teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde yaklaşık 0.5 cm kalınlıkta kesitleri elde edilir.

FDG-PET Görüntülerinin Yorumlanması

FDG-PET görüntüleri öncelikle vizüel olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede normal biyodanılım dışında geri-plan ve çevre doku akti-

vitesine göre artmış FDG tutulumu gösteren odaklar malignite şüpheli olarak yorumlanır. Ayrıca, semikantitatif değerlendirme için maksimum standart “uptake” değeri (SUDmaks) adı verilen bir parametre kullanılmaktadır. Burada ilgili birim alandaki aktivite miktarı enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilerek sayısal bir indeks elde edilir [$SUD = \frac{\text{İlgili alandaki aktivite miktarı (mCi/mL)}}{\text{enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$]. SUDmaks değerinin 2.5-3’ten yüksek olması akciğer ve mediasten lezyonlarında malignite olasılığını güçlendirmektedir. Ancak SUDmaks’ın kesin tanı değeri yoktur. Daha çok takip çalışmalarında ve tedaviye yanıtı öngörmede kullanılması önerilmektedir.

Habis tümörler dışında glikoz metabolizması artmış olan bazı diğer patolojiler (inflamasyon ve infeksiyon gibi), artmış FDG tutulumu gösterebilir ve hatta zaman zaman onkolojik PET çalışmalarında yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Özellikle granülomatöz infeksiyonlarda belirgin FDG tutulum artışı olabilmektedir. Ayrıca, proliferatif aktivitesi yüksek olmayan çok iyi diferansiye tümörler (bronşioloalveoler akciğer kanserleri, karsinoid tümörler ve nöroendokrin tümörler gibi) düşük metabolik aktivitelerinden dolayı her zaman artmış FDG tutulumu göstermeyebilir ve yanlış negatif PET imajlarına yol açabilirler.

2. AKCİĞER KANSERLERİNDE FDG-PET UYGULAMALARI

Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK)’nin evrelendirilmesi, ABD’de Medicare tarafından 1998 yılında onaylanan ilk onkolojik endikasyonlardır. Daha sonraları akciğer kanserindeki FDG-PET kullanım alanları daha da genişlemiştir (Tablo 2).

Fokal Pulmoner Lezyonların Değerlendirilmesi

Akcığer kanserleri sıklıkla soliter bir akciğer nodülü veya fokal bir nonspesifik radyolojik opasite olarak bulgu verir. Kalsifikasyon içermesi, düzgün sınırlı olması ve iki yıllık izlemde stabil kalması gibi radyografik özellikler lezyonun selim karakterli olduğunu düşündürse de, bunun her zaman doğru olmadığı ve çok önemli oranlarda selim-habis lezyonların radyolojik kriterler

Tablo 2. Akciğer kanserlerinde FDG-PET endikasyonları.

1. Soliter pulmoner nodüllerde malignitenin ekarte edilmesi,
2. KHDAK kanserlerinde intratorasik ve ekstratorasik evreleme,
3. KHDAK kanserlerinde nüks belirleme ve yeniden evreleme,
4. KHDAK kanserlerinde tedaviye yanıtın belirlenmesi,
5. KHDAK kanserlerinde radyoterapi planlama,
6. KHDAK kanserlerinde prognoz tahmini,
7. Plevral malignitelerin tanısı ve evrelendirme,
8. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde evreleme.

açısından örtüştüğü gösterilmiştir (1). Bu nedenle tespit edilen akciğer nodüllerinin önemli bir kısmı radyolojik olarak belirsiz (indeterminate) tanımlamasına girmektedir. Bu aşamadan sonra klinik öykü ve malignite riski de göz önüne alınarak akciğer nodülü ya izleme alınır ya da biyopsi (transbronşiyal veya transtorasik ince iğne aspirasyonu) gibi invaziv işlemlere gidilir. Ancak, gerek transbronşiyal gerekse transtorasik biyopsiler ile de her zaman kesin sonuç elde edilememekte ve soliter akciğer nodülü olan hastaların yarısından fazlası gereksiz yere cerrahi girişime maruz kalmaktadır (2).

Birçok seride FDG-PET ile fokal akciğer lezyonlarında malign-benign ayrımı açısından yüksek doğrulukta neticeler alınmış ve önemli oranlarda gereksiz invaziv işlemler önlenerek toplam tıbbi giderlerde önemli azalmalar sağlanmıştır. Bu konuda yapılan geniş bir meta-analitik değerlendirmede fokal akciğer lezyonlarında (n= 1474) FDG-PET’in duyarlılığı %83-100 (ortalama= %96), özgüllüğü ise %50-100 (ortalama= %73.5) bulunurken; sadece 3 cm’den küçük pulmoner nodüller (n= 450) ele alındığında FDG-PET’in duyarlılığı ortalama %93.9, özgüllüğü ise ortalama %85.8 bulunmuştur (3). Bu meta-analiz çalışmasından da görüldüğü gibi FDG-PET %100 doğruluk veren bir yöntem değildir. Bunun nedeni habis olmadığı halde yüksek metabolik aktivite gösteren ve dolayısıyla PET’de yanlış pozitif sonuçlara yol açan inflamatuvar akciğer opasite

teleri ile yanlış negatif sonuçlara neden olabilen düşük glikoz afiniteli tümörlerdir. Granülatöz hastalıklar başta olmak üzere aktif makrofaj içeren bütün infeksiyonlar ve inflamasyonlar FDG-PET’de potansiyel yanlış pozitiflik sebebi olarak bilinmektedir. En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz, koksido-mikoz, aspergilloz ve diğer bazı infeksiyonların adı geçmektedir. Öte yandan, düşük metabolik aktiviteli tümörler FDG-PET’de yanlış negatif sonuç verebilmektedirler. Ayrıca, PET’in sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle 1 cm’den küçük lezyonlarda (özellikle < 6 mm) yanlış negatif sonuç oranı artmaktadır. Hiperglisemi de kompetitif inhibisyonla FDG’nin tümör “uptake”ini azaltacağı için potansiyel olarak yanlış negatiflik nedeni olabilmektedir.

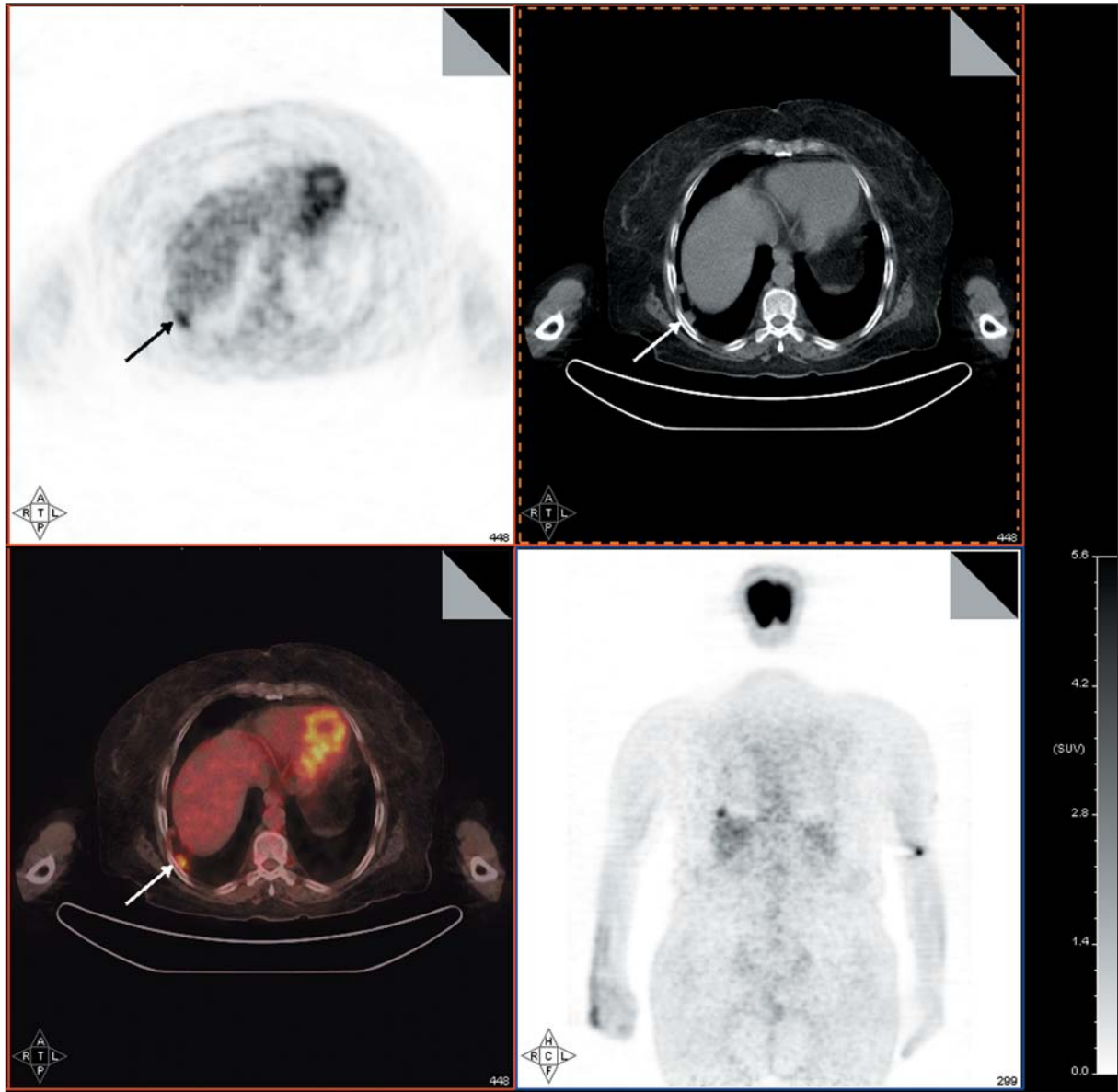
Yanlış pozitif ve negatif sonuçlarından dolayı fokal pulmoner lezyonlarda PET’in klinik kullanımı konusunda tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Bazı klinisyenler her fokal akciğer lezyonunda PET değerlendirmesini tercih ederken, birçoğu ise invaziv girişimin hastada oluşturacağı risk durumuna ve malignite olasılığına göre daha titiz hasta seçimini önermektedir. Buna göre çok düşük veya yüksek malignite olasılığı taşıyan hastalarda PET önerilmezken, düşük-orta ihtimalli grupta, özellikle 1 cm’den büyük lezyonların PET ile değerlendirilmesi önerilmektedir (4). PET pozitif olgularda malignite olasılığı yüksek olduğu için bir an önce biyopsi ve/veya rezeksiyon planlamak gerekirken, PET negatif olgularda nispeten rahatlayıp, “bekle-gör” politikası ile radyolojik izlem önerilmektedir (Resim 5). Nitekim, diğer rutin yöntemlere FDG-PET’in ilave edilmesi ile hastaları cerrahiye gönderme oranında ortalama %15 azalma olduğu bildirilmektedir (5). 1 cm’den küçük lezyonlarda ise PET’in yanlış negatif olabilme olasılığı arttığı için daha temkinli olmak gerekmektedir. Bu tür lezyonlarda yüksek çözünürlüklü (HI-REZ) PET tarayıcıları kullanmak avantaj sağlayacaktır. İlgili kurumda PET teknolojisinin mevcudiyeti ve hastanın sağlık sigortasının PET’i kapsamaması gibi diğer yan faktörler de soliter pulmoner nodüllü hastalara yaklaşımda belirleyici rol oynayabilmektedir.

KHDAK’de Evreleme

Akciğer kanserinden şüphelenilen ya da tanı konmuş hastalarda uzak metastaz varlığının bilinmesi (ekstratorasik veya M evreleme) ve mediastinal lenfatik yayılım (intratorasik veya N evreleme) araştırılması, izlenecek tedavi stratejisinin seçilmesi ve prognozun tahmini açısından çok önemlidir. Beklenen yaşam süresi düşük olan metastazlı hastalarda gereksiz invaziv girişimlerden kaçınmak ve diğer tedavi seçeneklerini uygulamak kabul edilen bir görüştür. KHDAK’de teşhis anında hastaların %65-80’inin inoperabl olduğu tahmin edilmektedir (6). İleri derecede invaze tümör (T4) ve/veya kontralateral mediastinal lenf tutulumu (N3) ve/veya toraks dışı metastaz varlığı (M1) inoperabilite açısından tam fikir birliğine varılmış kriterlerdir. Klinik semptom ve bulgular sinsi ve yanıltıcı olabileceği için evrelemede görüntüleme yöntemleri primer rol oynar. Belirli bir klinik durumda veya şüphede hangi görüntüleme yönteminin seçileceği konusunda belli fikir birliği oluşmuştur. Örneğin; periferik ekstremitelerde ağrısında basit röntgen yeterli olabilecek iken, beyin evrelemede kranial MR standart yaklaşımdır. Görüntülemelerde çok sayıda metastaz tespit edilmesi durumunda histolojik konfirmasyona gerek yoktur. Soliter metastazlarda ise yanlış pozitiflik oranı %10-15 olacağı için histolojik konfirmasyon gerekir (7).

Primer Tümör (T) Evreleme

BT ve MR gibi mükemmel morfolojik detay verebilen görüntüleme yöntemleri T evrelemede vazgeçilemeyecek araçlardır. Tek başına PET, morfolojik detayı iyi gösteremediğinden T evrelemede primer yöntem olamaz. Ancak yine de PET, BT’de farkedilmesi zor olan santral tümörler ve atelektazik zeminlere gizlenmiş olan tümöral odakları ortaya koyarak T evrelemede rol oynayabilir (Resim 6). Ayrıca aynı anda morfolojik ve biyolojik verileri ortaya koyan entegre PET/BT sistemleri ile T evrelemede daha yüksek doğruluk değerleri elde edilmektedir (8). Yüksek çözünürlük ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeniyle MR, T evrelemede (özellikle superior sulkus tümörleri gibi bazı özel durumlarda) diğer yöntemlere üstünlük sağlar.

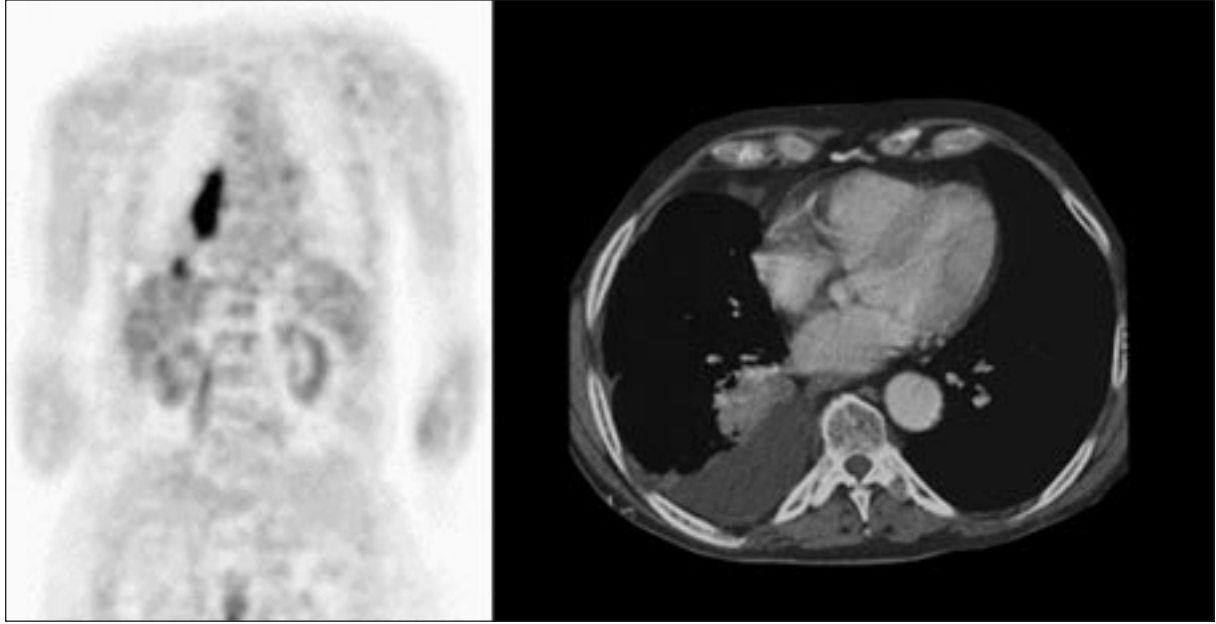


Resim 5. Altmışbir yaşında bayan hastada sağ akciğer alt lob posterobazalde tespit edilen nodül yoğun FDG tutarken (SUDmax= 5.6), aynı segmentteki diğer nodülde kayda değer FDG tutulumu izlenmemektedir.

Mediasten (N) Evreleme

BT ve MR, N evrelemede tatmin edici duyarlılık göstermekten uzaktırlar. Bu yöntemlerde mediastende invazyon kriteri olan büyümüş lenf nodlarının %40'ında malignite tespit edilemez iken, normal olarak değerlendirilenlerin %15'inde N2 veya N3 hastalık mevcut olabilmektedir (9). Bu nedenle sadece mediasten evreleme için mediastinoskopi ve hatta torakotomi gibi invaziv girişimlere gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, N ev-

relemede standart ve invaziv bir yöntem olan mediastinoskopi ile bütün lenfatik istasyonlara ulaşamamakta ve bazen yeterli örnekleme yapılamamaktadır. Buna karşılık FDG-PET, boyuttan bağımsız olarak bütün istasyonlardaki lenf nodlarının metabolik durumunu ortaya koyarak malign invazyonlu olanları (mikroskopik invazyonlar hariç) yüksek doğrulukla göstermektedir (Resim 7). Nitekim, birçok seride N evrelemede PET'in BT'ye göre daha yüksek doğruluk verdiği ortaya konmuştur (10,11). 1993-2000 yılları



Resim 6. BT'de sağ infrahiler kitle ve sağda yaygın plevral efüzyon tespit edilen hastanın PET görüntülerinde sağ akciğer alt lobda ikinci bir tümör odağı tespit edilmiştir.



Resim 7. Sağ akciğerde yoğun FDG tutan malign kitle ve sağ paratrakeal alanda paket tarzda lenfadenomegalileri temsil eden yoğun hipermetabolik kitleler izlenmektedir. BT'de sol alt paratrakeal ve subkarinal lokalizasyonlarda tespit edilen lenfadenomegaliler ise FDG tutmamıştır. Ayrıca, sağ sürrenalde, BT'de fark edilemeyen, diğer bir FDG tutulum odağı (metastaz) dikkati çekmektedir (N2, M1 hastalık). Çıkan kolonda fizyolojik bağırsak tutulumu mevcuttur.

arasındaki araştırmaları dikkate alan tablolanmış bir özetlemede PET için ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri %83 ve %91, BT için ise %64 ve %74 bulunurken; 1990-1998 yıllarındaki araştırmaları değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında aynı değerler PET için %79, %91, BT için %60, %77 olarak bulunmuştur (12,13).

Bütün bu verilere rağmen nispeten yüksek yanlış pozitif sonuç (%13-22) nedeniyle PET, mediasten evrelemede mediastinoskopinin yerini tutamamaktadır (14,15). Bu nedenle PET pozitif olgularda mutlaka mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle konfirmasyon gerekmektedir (16). PET'in negatif olması durumunda ise mediastinoskopi gerekip gerekmeyeceği konusunda ise tartışmalar sürmektedir. Kısıtlı uzaysal çözünürlük nedeniyle mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için PET ile mediasten evrelemede %5-8 oranlarında yanlış negatif sonuç elde edilmektedir (17,18). Ancak mediastinoskopide de benzer oranlarda (%0-16) yanlış negatif sonuçlar verilmektedir (9). Dolayısıyla burada genel bir fikir birliğinden çok klinisyene göre değişen yaklaşım söz konusudur. Kimi klinisyenler evre I-II hastalarda PET'in negatif olması durumunda mediastinoskopiye gerek duymadan direkt torakotomi önerirken, diğerleri mediastende

büyümüş lenf nodu olduğunda PET negatif olsa bile mediastinoskopi yapılmasını savunmaktadırlar (9,19).

Uzak (M) Evreleme

Yeni tanı almış akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ında uzak metastaz bulunduğu tahmin edilmekte; rutin klinik ve laboratuvar değerlendirme ile bunların ancak yarısının tespit edilebildiği öne sürülmektedir (20). Bir seferde tüm vücudu görüntülemesi ve malignitelere yüksek lezyon kontrastı vermesi nedeniyle FDG-PET akciğer kanserlerinin toraks dışı uzak metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir (Resim 8). Üstelik FDG-PET, kemik sintigrafisinde olduğu gibi belli bir organ sistemine bağımlı kalmaksızın metastazları tespit eder. Karışık evreli hastaları içeren serilerde PET ile uzak metastaz bulma oranları %10-40 arasında değişmektedir (9). Bir çalışmada PET ile evre I tümörlerde %8, evre II tümörlerde %18 oranında beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir (21). Evre III 100 hastada yapılan bir çalışmada PET ile %24 oranında



Resim 8. Ellibeş yaşında bayan hastada her iki akciğerde ve mediastende multipl malignite düzeyinde metabolik aktivite gösteren kitleler mevcuttur. Ayrıca sol serebellum, karaciğer, intraabdominal lenfatikler ve multipl kemiklerde yaygın metastatik odaklar izlenmektedir.

uzak metastaz bulunmuş ve bu metastazların sadece %19'unun iskelette lokalize olduğu gösterilmiştir (22). Diğer iki çalışmada da evre III hastalarda PET ile %25 ve %28 oranında beklenmeyen ekstratorasik metastazlar ortaya konmuştur (23,24). Lokalizasyona göre yapılan değerlendirmelerde beyin ve akciğer hariç bütün lokalizasyonlardaki metastazları ortaya koymada PET'in konvansiyonel incelemelere üstün olduğu ortaya konmuştur. Akciğer metastazlarında PET, BT'ye eşdeğer duyarlılık vermiştir. Beyinde ise gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET metastazları göstermede yetersiz kalmaktadır. Özellikle adrenal ve kemik metastazlarının ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. Evreleme esnasında BT'de tespit edilen adrenal kitlelerinde malign-benign ayırımında FDG-PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiştir (25). Dolayısıyla FDG-PET'in normal olduğu hastalarda perkütan biyopsiye gerek kalmamakta ve direkt küratif akciğer cerrahisine geçilebilmektedir. FDG tutulumu gösteren adrenal kitlelerin ise biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir. Ekstratorasik metastaz değerlendirilmesi için FDG-PET ile son dönemde yapılan bir çalışmada literatürdeki genel kanının (%4) aksine hastaların %13'ünde kemik metastazı tespit edilmiş ve bunların yaklaşık %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgüllüğü ise daha yüksek bulunmuştur (22).

PET'in Evrelemeye ve Tıbbi Giderlere Etkisi

Konvansiyonel evrelemeye PET eklendiğinde önemli oranlarda evrelemenin değiştiği birçok seride ortaya konmuştur. Yüzelliüç hastalık bir çalışmada PET ile hastaların %10'u alt evreye geçerken, %33'ü üst evreye geçmiştir (26). FDG-PET'in akciğer kanserli hastalara yaklaşımdaki etkisini başka bir açıdan değerlendirmek için geriye dönük olarak, tetkiki isteyen hekimlere yönelik yapılan bir ankette hastaların %85'inde PET ile ilave bilgiler sağlandığı ve bunların %65'inde de hastaya yaklaşım stratejisinin değiştiği gösterilmiştir (27). Prospektif randomize PLUS çalışmasında, rezektabl olduğu düşünülen 188 hastada gereksiz torakotomi oranları

karşılaştırılmış ve sadece konvansiyonel evreleme yapıldığında gereksiz torakotomi oranı %41 bulunurken, evrelemeye PET eklendiğinde bu oranın %21'e düştüğü ($p= 0.003$) ortaya konmuştur (28). Ayrıca, karar-ağacı duyarlılık analizlerinde, pahalı bir tetkik olmasına rağmen PET'e dayalı evrelemenin gereksiz birçok invaziv girişimi önleyerek tıbbi tetkik giderlerini azalttığı ortaya konmuştur (5,29).

KHDAK'de Nükslerin Belirlenmesi ve Yeniden Evreleme

Gerek ameliyat gerekse radyoterapi sonrası ilgili organ sisteminin anatomik bütünlüğünün bozulması, nedbe ve/veya nekroz gelişmesi nedeniyle bu zeminde oluşan nükslerin tanısında BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri çok zorlanmaktadır. FDG-PET burada da çok etkin bir rehber görevi yapabilmektedir (Resim 9). Nitekim, tedavi sonrası nükslerin belirlenmesinde FDG-PET'in doğruluğu konvansiyonel yöntemlerden üstün bulunmuştur (doğruluk %78-98, duyarlılık %97-100, özgüllük %63-100) (30). Seri FDG-PET görüntüleme yapılarak hastaların izlenmesi ile lokal nüksler diğer yöntemlerden daha önce tespit edilebilmektedir. Radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon FDG-PET'de en sık görülen yanlış pozitiflik nedenlerinden birisidir. Bu nedenle radyoterapi sonrası kontrol PET çalışmalarının en az iki ay, hatta ideal olarak altı ay kadar geciktirilmesi önerilmektedir. Kemoterapiden sonra ise tümör hücrelerindeki olası "stunning" etkisinden kaçınmak için sadece iki hafta beklemek yeterlidir.

Lokal ileri KHDAK'de neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede PET'in rolü araştırılmıştır (31-35). Neoadjuvan tedavi sonrası mediasten evrelemede elde edilen sonuçlar primer mediasten evrelemede olduğu kadar başarılı değildir ve seriler arasında önemli oranlarda değişkenlikler mevcuttur. Ayrıca neoadjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiye sekonder inflamatuvar değişiklikler PET sonuçlarını ciddi bir biçimde etkilemektedir. Bu nedenle ümit verici sonuçlar veren serilere rağmen neoadjuvan tedavi sonrası mediasten evreleme açısından PET'in değeri henüz tartışmalıdır. Yine indüksiyon tedavisi sonrası tam patolojik yanıtı öngörme konusunda PET'in değeri konusunda tartışmalar süregelmektedir.

KHDAK'de Tedaviye Cevabın Araştırılması

Radyoterapi ve kemoterapiden sonra FDG "uptake"inin normale dönmesi tedaviye iyi cevap alındığının bir kanıtıdır. FDG tutulumunda nispi azalma ise tedaviye cevabın tam olmadığını işaret eder. Tedaviden sonra FDG tutulumunun normale döndüğü hastalardaki prognoz, rezidüel artmış FDG tutulumu olanlara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (36).

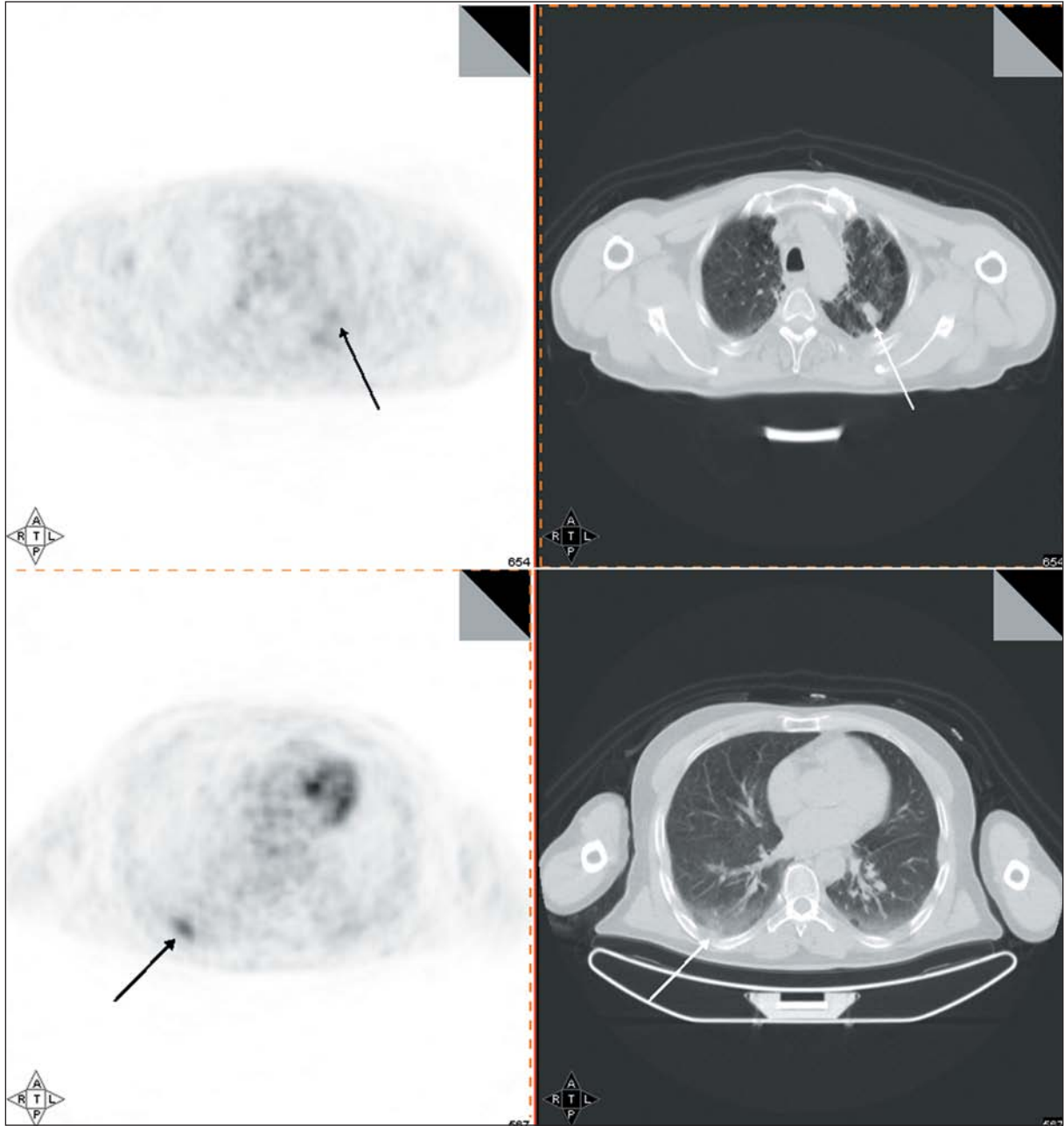
FDG-PET ile tedaviye cevabın araştırılmasındaki diğer bir yaklaşım da erken dönemde kemoterapiye yanıtın aranmasıdır. Burada tedavi öncesi FDG tutulum yoğunluğu ile ilk veya ikinci kemoterapi kürü sonrası FDG tutulumu karşılaştırılır. FDG tutulumunda azalma olan hastaların bu tedaviye iyi cevap verdikleri ve daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir. "Uptake" azalması olmayanlarda ise tedavi şemasının değiştirilmesi önerilmektedir. Bu amaçla evre IIIB ve evre IV hastaları içeren bir seride birinci kürden üç hafta sonra bazal çalışmaya göre %20'den daha fazla metabolik aktivitede azalma gösteren hastalarda gerçekten tedaviye daha iyi cevap verdikleri ortaya konmuştur (37). Bu grupta cevapsızlık tahmininde PET'in yanlış negatif oranı %4 iken, cevap tahmininde %29 yanlış pozitif sonuç elde edilmiştir.

KHDAK'de Radyoterapi Planlama

FDG-PET konvansiyonel yaklaşıma göre daha doğru evreleme yapabildiği için, seçilecek tedavi protokolünü belirlemede etkin rol oynamaktadır (Resim 10). Ayrıca sınırlı metastatik hastalığı veya lokal nüksleri belirleyerek hastalıklı bölgelere daha agresif bir yaklaşım sağlayabilmektedir. Bunların ötesinde modern radyoterapi yaklaşımı olan üç boyutlu konformal tedavi için hedef volümü belirlemede PET doğruluğu arttırmaktadır (38-40).

KHDAK'de Prognoz Öngörme

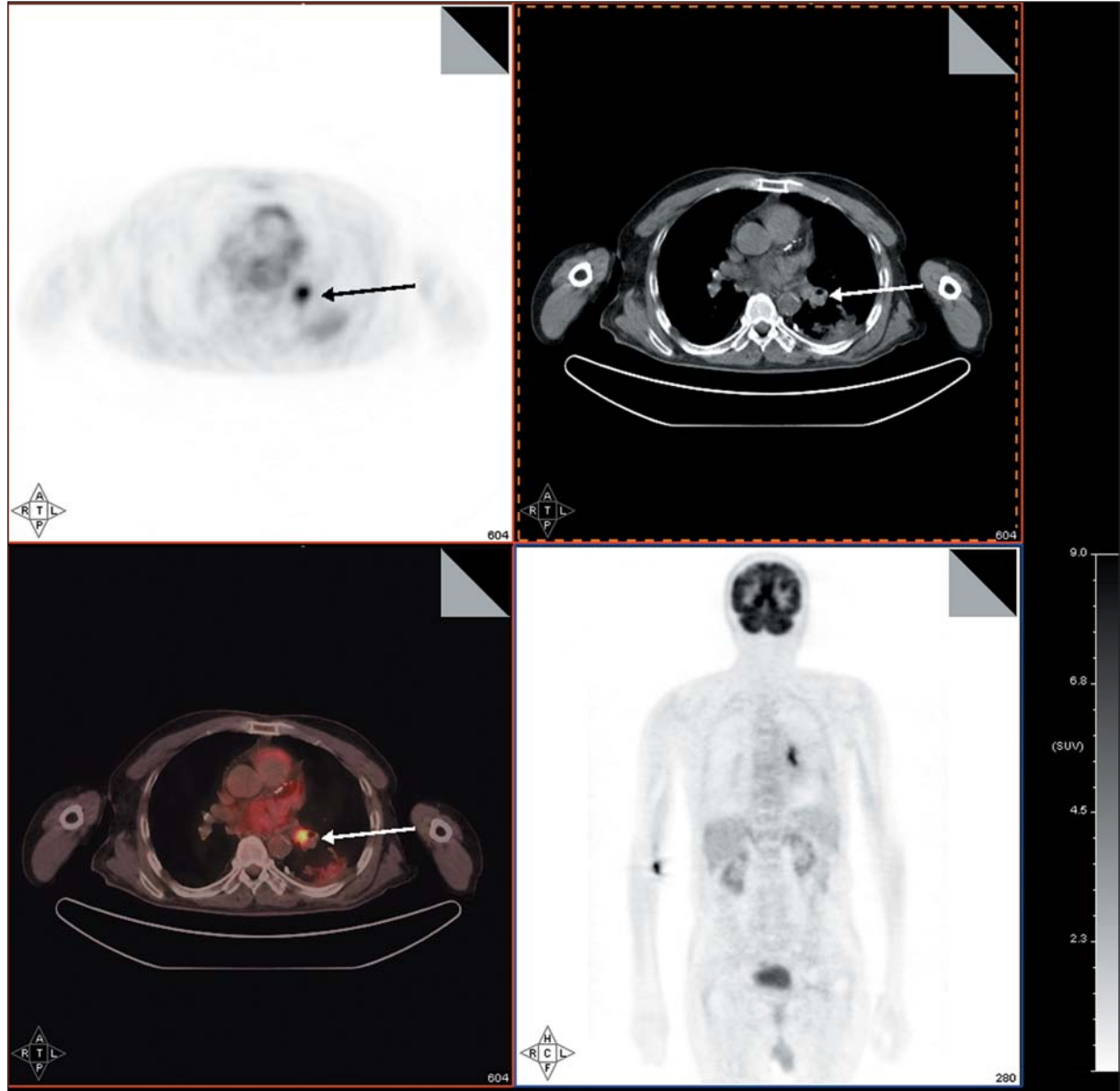
Tümördeki FDG tutulum yoğunluğu ile prognoz arasında önemli bağlantılar elde edilmiştir (41). Ahuja ve grubu KHDAK'lı 155 hasta içeren araştırmalarında SÜD değeri 10'dan küçük olan 118 (%76) hastada ortalama sağkalım süresini 25 ay; SÜD değeri 10'dan büyük olan 37 (%24) hastada 11 ay bulmuşlardır ($p= 0.0049$). Multi-



Resim 9. Bir yıl önce sol akciğer tümörü nedeniyle sol üst lobektomi ve akabinde kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastanın kontrol BT'lerinde sol akciğer üst zonda nüks şüpheli bulgular izlenmesi üzerine yapılan PET çalışmasında sol akciğer üst zonda izlenen metabolik aktivite göstermeyen lezyonların (üst sıra) nüksü temsil etmedikleri; ancak buna karşılık sağ akciğer alt lob süperior segmentte BT'de dikkat çekmeyen yeni malignite şüpheli odağın geliştiği (alt sıra) izlenmektedir.

varyans analizde SÜD'un 10'dan büyük olması, klinik evre ve lezyon boyutundan bağımsız olarak en iyi prognostik bilgiyi sağlamıştır (42). Primer lezyonu 3 cm'den ve SÜD'u 10'dan büyük olan hastalar en kötü prognozlu olup ortalama

5.7 ay sağkalım süresi vermişlerdir. Mediasten-de PET ile histolojik evrelemenin prognostik bilgi verdiği, ancak BT'nin bu bilgiyi sağlayamadığı gösterilmiştir (43).



Resim 10. BT'de sol akciğer alt lob süperior segmentte periferik yerleşimli infiltrasyon görünümü ile tespit edilen skuamöz hücreli tümör olgusunun PET görüntülerinde tümörün santral yerleşimli olduğu ve BT'ye kıyasla daha iyi sınırlanabildiği izlenmektedir.

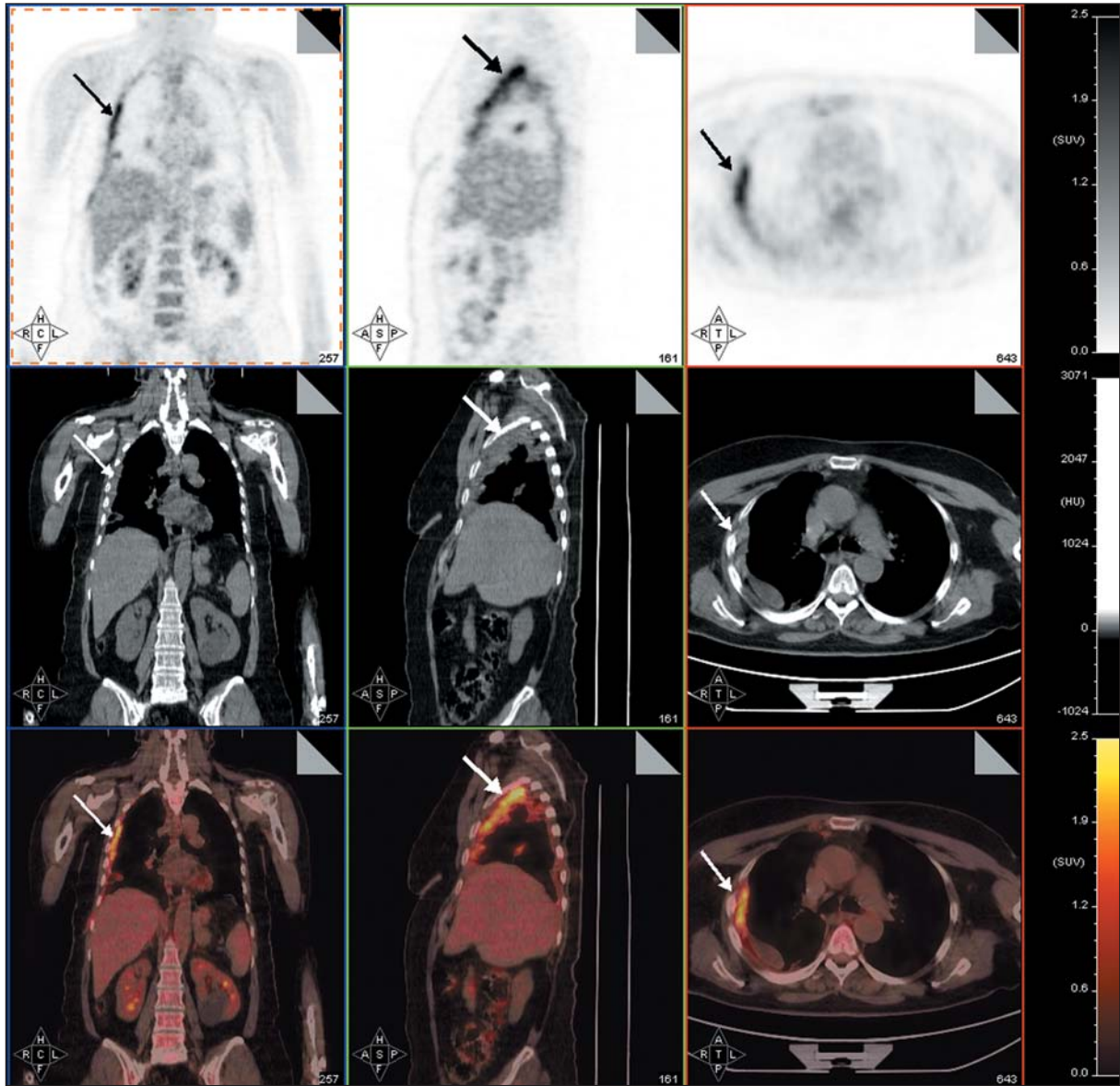
Plevral Malignitelerde FDG-PET

FDG-PET'in malign plevral hastalığı selim olanlardan ayırmada ve mezotelyomalı hastaların evrelemesinde faydalı olduğuna dair araştırmalar mevcuttur (44,45). Erasmus ve grubunun plevral efüzyonlu 25 hastada yaptıkları araştırmada; FDG-PET 22 malign efüzyonun 21'inde pozitif iken, habis olmayan 3 efüzyonun 2'sinde negatif sonuç vermiştir (46). Malign plevral hastalığı olan hastalarda PET, tümörün anatomik

şeklini ve yaygınlığını belirler; biyopsi yeri için rehberlik edebilir, ancak mezotelyoma, lenfoma veya metastatik hastalık ayırımı yapamaz (Resim 11). Ayrıca inflamatuvar hastalıklarda ve özellikle talk plörediz sonrası yanlış pozitif sonuç verebilir (47).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde FDG-PET

Tüm akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri, daha agresif bi-



Resim 11. Altmışdört yaşında mezotelyoma tanısı alan hastada evrelendirme amacıyla yapılan PET çalışmasında plevradaki malign dokunun yoğun FDG tuttuğu görülmektedir. BT’de izlenen plevral kalınlaşma alanlarının ancak belirli kesimlerinde FDG tutulumunun arttığı ve böylece PET’in biyopsi yerini belirlemede faydalı olabileceği dikkati çekmektedir. Mediastende ve diğer vücut bölgelerinde metastaz bulgusu izlenmemiştir.

yolojik davranışı ve klinik seyri ile KHDAK kanserlerinden farklılaşır. Evrelemede TNM sınıflaması geçerli olsa da, daha çok sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olarak ikili sınıflama kullanılmaktadır. Burada sınırlı hastalık bir hemitoraksa (mediastinal, karşı hiler ve aynı taraf supraklaviküler lenf nodları dahil) sınırlı kalışı ifade ederken, bunun dışındaki tutulumlar yaygın hastalık tanımlar. Hastaların %60-80’inde ilk teşhis anın-

da yaygın hastalık bulunur. Yaygın hastalıkta en sık iskelet sistemi, karaciğer, plevra, retroperitoneal bölge, yumuşak doku, kemik iliği, beyin ve karşı akciğer tutulumları görülür. Dolayısıyla ilk evrelemede çok sayıda tanısal işleme gereksinim vardır. FDG-PET’in bu hastalığın evrelemede potansiyel olarak etkin rol oynayabileceği beklense de, henüz literatürde küçük hücreli akciğer kanserlerinde FDG-PET ile ilgili araştırma-

lar kısıtlıdır. Bu konudaki 30 hastalık en geniş seri Schumacher ve arkadaşları tarafından son dönemde yayınlanmıştır (48). Bu çalışmada FDG-PET ile yedi hastada hastalığın evresi yükselirken, beş hastada ilave lezyonlar bulunmasına rağmen evre değişmemiştir. Bir hastada FDG-PET ile primer odak bulunmuştur. Tüm seride FDG-PET ile diğer yöntemlerin bulamadığı 17 tümör odağı görülmüştür.

Teknolojik Gelişmeler ve Üfuktakiler

Onkolojide rutin klinik kullanıma 1990'lı yıllarda girmesine rağmen, PET teknolojisinde halen süregelen hızlı değişimler ve gelişmeler mevcuttur. Buna bağlı olarak tarayıcılarda daha hızlı pozitron emisyon deteksiyonu yapabilen kristaller ve daha çok foton toplayabilen 3D görüntüleme modu ağırlık kazanmıştır. Yine yeni nesil tarayıcılarda deteksiyon kristalleri daha küçük matrislere bölünerek fizik prensiplerinin elverdiği en yüksek volümetrik çözünürlüğü (yaklaşık 5 mm) yakalayabilen HI-REZ sistemler geliştirilmiştir. Böylece 1 cm'den küçük lezyonların tespit edilmesindeki duyarlılığın artacağı öngörülmektedir. Yine solunum hareketlerine bağlı oluşan bulanıklık etkisinin önlenmesine yönelik teknolojik modifikasyonlar (respiratuar gating) bazı tarayıcılarda devreye sokulmuştur. Bunların yanı sıra aynı sistem içerisinde hem PET tarayıcısı hem de BT tarayıcısı yerleştirilerek "entegre PET/BT tarayıcılar" geliştirilmiştir. Böylece PET teknolojisinde gerekli olan transmisyon görüntüleme zamanı çok kısaltılarak tüm vücut tarama için toplam görüntüleme süresi 20 dakikanın altına düşürülmüş; ayrıca tıpa tıp aynı pozisyonda elde edilen PET ve BT görüntüleri karşılaştırılarak PET'de izlenen lezyonların doğru lokalize edilmesine olanak sağlanmıştır. Yakın gelecekte daha geniş görüş alanına (> 50 cm) sahip panel dedektörlü PET/BT tarayıcıların üretilmesi için çalışmalar süregelmektedir. Böylece PET görüntüleme süresinin beş dakikanın altına düşürülmesi öngörülmektedir.

PET teknolojisinde gelişmeye açık diğer bir konu da radyofarmasötiklerdir. FDG haricinde tümöre daha özgül olan radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile birlikte PET'in onkolojik çalışmalardaki etkinliğinin daha da artacağı düşünülmektedir. C-11 ile işaretli timidin ve kolin ile

ümit verici sonuçlar alınmış olsa da C-11'in kısa yarı ömrü (20 dakika), bu ajanların siklotronu olmayan merkezlerde kullanıma ve dolayısıyla yaygınlaşma olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle bu farmasötiklerin F-18 ile işaretlenbilmesi için yoğun araştırmalar süregelmektedir. Nitekim F-18 floro-3-deoksi timidin (FLT) ile elde edilen sonuçlar oldukça ümit vericidir. FLT, tıpkı timidin gibi hücre içine girdikten sonra sadece DNA S-fazı esnasında aktive olan timidin kinaz ile fosforile edilerek FLT monofosfata dönüştürüldükten sonra hücre içinde kalarak birikir, ancak DNA sentezine girmez. Böylece FLT tutulumu, DNA sentezi ile hücre büyümesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. KHDAK kanserlerinde FLT tutulumu ile proliferasyon hızı (Ki-67 indeksi) arasında iyi korelasyon ($r = 0.92$ ve 0.84) bulunmuştur (49). Soliter pulmoner nodül değerlendirilmesinde ise FLT ile %100 özgüllük, ancak düşük proliferatif tümörler nedeniyle %86 duyarlılık elde edilmiştir (50). Buck ve grubunun araştırmasında tümör proliferasyon hızı ile FLT korelasyonu ($r = 0.92$), FDG'den ($r = 0.59$) daha anlamlı bulunmuştur (50). Böylece indüksiyon kemoradyoterapisi gören hastaların yeniden evrelenmesinde FLT'nin daha etkin olacağı öngörülmüştür. Radyofarmasötik konusunda diğer ümit verici bir alan ise tümör hipoksisinin ortaya konabilmesidir. Bu konuda F-18 misonidazol (MISO) ve diğer bazı ajanlarla potansiyel ümit veren sonuçlar elde edilmiştir (51).

SONUÇ ve YORUM

PET, dokunun biyolojik ve metabolik özelliklerini ölçerek kanser tanısında, evrelemesinde ve takibinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Üstelik PET ile birçok hedef aynı anda gözetilebilmektedir. Örneğin soliter bir pulmoner nodülü irdelerken olası malignite durumunda mediastinal ve uzak evreleme yapılabildiği gibi, aynı anda tümörün agresifliği ve prognozu da öngörülebilmektedir. Her yöntemde olduğu gibi PET'in de önemli dezavantajları bulunduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle oldukça pahalı bir yöntem olan PET'e hasta gönderilirken iyi seçim yapılmalı ve bu konuda hazırlanan ulusal ya da uluslararası kılavuzlara dikkat edilmelidir. Hastası için en iyi sonuç alabileceği en gelişmiş teknolojiyi kullanmak klinisyenin dikkat edeceği diğer bir husus olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2 years stability imply that pulmonary nodules are benign? *Am J Roentgenol* 1997; 168: 325-8.
2. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 825-30.
3. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285: 914-24.
4. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004; 125: 2294-9.
5. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, et al. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of NSCLC. *J Nucl Med* 1996; 37: 1428-36.
6. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1991; 178: 705-13.
7. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 73-93.
8. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-7.
9. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
10. Pieterman R, VanPutten J, Meuzelaar J, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
11. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790-7.
12. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1-92.
13. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-6.
14. Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137-46.
15. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1598-609.
16. Detterbeck FC, DeCamp MMJ, Kohman LJ, et al. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 167-75.
17. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 147-56.
18. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2: 659-66.
19. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000; 215: 886-90.
20. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extra thoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
21. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 287-93.
22. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-9.
23. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 886-93.
24. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. FDG PET for staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radio-chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 804-8.
25. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1357-60.
26. Hicks R, Kalff V, MacManus M, et al. 18-F FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1596-604.
27. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, et al. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 2000; 118: 1610-5.
28. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-92.
29. Valk P, Pounds T, Tesar R, et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 737-43.
30. Patz E. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117: 90-5.

31. Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, et al. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 938-44.
32. Port JL, Kent MS, Korst RJ, et al. Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 254-9.
33. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1193-8.
34. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, et al. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35: 179-87.
35. Choi NC, Fischman AJ, Niemierko A, et al. Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced nonsmall-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1024-35.
36. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. PET in the pretreatment evaluation and follow-up of NSCLC patients treated with radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 416-21.
37. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
38. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 593-7.
39. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55: 317-24.
40. Erdi YE, Macapinlac H, Rosenzweig KE, et al. Use of PET to monitor the response of lung cancer to radiation treatment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 861-6.
41. Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, et al. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1656-66.
42. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose PET imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 918-24.
43. Dunagan D, Chin R Jr, McCain T, et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119: 333-9.
44. Carreta A, Landoni C, Melloni G, et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases- a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 377-83.
45. Benard F, Sterman D, Smith RJ, et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713-22.
46. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 245-9.
47. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiarian EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 359-60.
48. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 483-8.
49. Vesselle H, Grierson J, Muzi M, et al. In vivo validation of 3 deoxy-3-[(18)F] fluorothymidine ([18F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [18F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3315-23.
50. Buck AK, Schirrmeister H, Hetzel M, et al. 3-Deoxy-3-[(18)F] fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 2002; 62: 3331-4.
51. Koh WJ, Bergman KS, Rasey JS, et al. Evaluation of oxygenation status during fractionated radiotherapy in human nonsmall cell lung cancers using [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 391-8.