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

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Funda ÜSTÜN

# AKCİĞER KANSERİNDE KARŞI AKCİĞER PARANKİM METASTAZINI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN PET/BT İLE İNCELENMESİ

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Büşra ÖZDEMİR GÜNAY**

EDİRNE - 2022

# TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda yakın ilgi ve desteğini gösteren, değerli zamanını ayıran tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Funda ÜSTÜN 'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sn. Prof. Dr. Ali SARIKAYA, Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Fatma Selin SOYLUOĞLU ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Ülkü KORKMAZ' a, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalında özveri ile çalışan tüm iş arkadaşlarıma, desteğini hep hissettiğim değerli eşim Burak GÜNAY' a ve sevgili aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER


**GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1**

**GENEL BİLGİLER ..... 3**

- **AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ ..... 3**
- **AKCİĞER KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ ..... 4**
- **AKCİĞERLERİN ANATOMİSİ ..... 6**
- **AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME ..... 7**
- **TNM 7 V E 8 ARASINDAKİ FARKLAR ..... 10**
- **EVRELEMEDE METASTATİK NODÜLLERİN YERİ ..... 11**
- **AKCİĞER KANSERİNDE PET/BT'NİN ROLÜ ..... 12**
- **PET/BT TEKNİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK KULLANIMI ..... 17**

**GEREÇ VE YÖNTEM ..... 20**

**BULGULAR ..... 23**

**TARTIŞMA ..... 45**

**SONUÇLAR ..... 53**

**ÖZET ..... 55**

**SUMMARY ..... 57**

**KAYNAKLAR ..... 59**

**EKLER**

# KISALTMALAR

**AK** **:** Akciğer kanseri

**ACS** **:** Amerika Kanser Derneği

**BT** **:** Bilgisayarlı Tomografi

**DSÖ** **:** Dünya Sağlık Örgütü

**EGFR** **:** Endotelyal büyüme faktörü reseptörü

**EUS-FNA:** Endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne biyopsisi

**FDG** **:** Florodeoksiglukoz

**IASLC** **:** International Association for the Study of Lung Cancer ( Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu)

**KAM** **:** Karşı akciğer metastazı

**KHAK** **:** Küçük hücreli akciğer kanseri

**KHDAK** **:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

**LDH** **:** Laktat dehidrogenaz

**MIP** **:** Maximum Intensity Projection (Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu)

**MTV** **:** Metabolik tümör volümü

**NCCN** **:** National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

**NSE** **:** Nöron spresifik enolaz

**PET** **:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**ROI** **:** Region of Interest (İlgi alanı)

**SEER** **:** Surveillance, Epidemiyology and End Results (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar)

**SHK** **:** Skuamoz hücreli karsinom

**SUV** **:** Standardized Uptake Value (Standardize Tutulum Değeri)

**TBNA** **:** Transbronşial iğne biyopsisi

**TLG** **:** Toplam lezyon glikolizisi

**TNM** **:** Tümör-nod-metastaz

**TP53** **:** Tümör proteini p53

**VATS** **:** Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

# GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri ikinci en sık görülen kanser tipi olup, kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alırken, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Etiyolojisinde pek çok faktör rol oynamakla birlikte, sigara akciğer kanseri gelişiminde en önemli neden olarak görülmektedir. Bunun dışında geçirilmiş enfeksiyonlar asbest, nikel, radon maruziyeti, hava kirliliği, genetik faktörler, immünolojik faktörler etiyolojide yer almaktadır (2). Akciğer kanseri genel olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak iki gruba ayrılır. Hastaların çoğu tanı anında metastatik olup; 5 yıllık sağkalım oranları %20 civarındadır (3). Tanı ve tedavide gelişmelere rağmen akciğer kanserinde sağkalım oranlarında belirgin iyileşme sağlanamamıştır.

F18 Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET/BT) akciğer kanserinde soliter pulmoner nodüllerin benign/malign ayrımında, akciğer kanseri tanısı sonrası evreleme ve tedavi seçimi belirlenmesinde, tedavi yanıtı belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanserinde F18 FDG PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstünlüğü çeşitli yayınlarda kanıtlanmıştır (4). Ulusal kapsamlı kanser ağı (NCCN) klavuzu akciğer kanserinde her evrede F18 FDG PET/BT kullanımını önermektedir.

Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla evreleme amaçlı çekilen görüntülerde insidental pulmoner nodül saptanma sıklığı da artmıştır. Bu nodüllerin benign-malign ayrımının yapılması hasta evrelemesi açısından önemlidir. Metastatik nodülün lokalizasyonu değiştikçe hastanın evresi değişirken, karşı akciğer parankimine metastaz, perikard ve plevra tutulumu ile birlikte uzak metastaz olarak sayılmaktadır. Bu bulgulara sahip hastalar tümör-nod-metastaz (TNM) evrelemesinde M1a grubunu oluşturur.

Karşı akciğer parankim metastazı primer lezyon çevresiyle aynı mikroçevreye sahip olmasına, primer lezyon çevresine yakınlığına ve diğer kanserlerde yaygın metastaz görülen bir bölgesi olmasına rağmen akciğer kanserinde beklenenden az görülen bir metastaz bölgesidir. Yıllardır karşı akciğere geçişin mekanizması ve klinik önemi çeşitli çalışmalara konu olmuştur.

Biz çalışmamızda karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörleri ve karşı akciğer parankim metastazının survival ile ilişkisini F18 FDG PET/BT bulguları ve parametreleri ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almakta olup, mortalite oranı yaklaşık %28'dir (5). Erkeklerde prostat kanseri ve kadınlarda meme kanserinden sonra 2. en sık görülen kanserdir (6). SEER (Surveillance, Epidemiyology and End Results) veritabanına göre 5 yıllık yaşam beklentisi 2019 yılında %19,4'tür (7). Amerika kanser derneği (ACS) 2021 yılında kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %25'inin akciğer kanseri kaynaklı olacağını öngörmektedir (8).

Akciğer kanseri erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (6,9). 1980-2012 yılları arasında kadınlarda daha baskın olarak sigara kullanımında artma gözlenmiştir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde akciğer kanseri vakalarında ve akciğer kanserine bağlı ölümlerde artışın nedeni olarak görülmektedir (7). Aynı zamanda, gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara kullanımındaki bu artış ile ilişkili olarak akciğer kanseri tanısı alan erkek/kadın oranı azalmaktadır (7).

Akciğer kanserinde predispozan faktörler olarak sigaradaki tütün ve diğer karsinojenler, elektronik sigaralar, keyif verici maddeler, genetik yatkınlık, kronik akciğer hastalıkları, silikozis, enfeksiyonlar, hava kirliliği, uranyum-radyum ve radon, asbest maruziyeti, diyet, obezite ve egzersiz alışkanlıkları gibi nedenler sayılabilir (7,10).

Klinik faktörlerden cinsiyet, yaş, laktat dehidrogenaz (LDH), nöron spesifik enolaz (NSE), sitokeratin 21-1 seviyeleri, lökosit- nötrofil sayılarının prognostik etkisi araştırılmış ancak prognozla arasında belirgin korelasyona ulaşılamamıştır (11).

Etiyopatogenezde multiple çevresel ve genetik faktörler etkili olduğu için hastalık çeşitli şekillerde karşımıza gelebilir ve buna bağlı olarak tedavi seçenekleri çok çeşitlilik

sergilemektedir. Geçtiğimiz yıllarda akciğer kanseri gelişim basamakları ve gelişiminde rol oynayan sürücü gen mutasyonları çalışılmış ve mutasyon bakımından bu kanserlerin belirgin heterojenite gösterdiği görülmüştür (12). Onkogen pozitifliği saptanan hastalar onkogen hedefli tedavilerin adayı olmaktadır. KHDAK'da en sık görülen mutasyon diğer kanserlerde de olduğu gibi TP53'tür. Tedavide en sık kullanılan mutasyon EGFR gen mutasyonudur (12).

Son yıllarda yaygın olarak kullanıma giren mutasyon varlığı tayini ve bu mutasyonlara yönelik akıllı ilaçlarla akciğer kanseri tedavisi popülerliği artmaktadır. Halen standart yaklaşım uygulanmakla birlikte hasta merkezli yaklaşımda gelişmelerle sağkalımda gelişmeler sağlanmıştır. Kanser yönetimi ve biyolojisinde gelişmeler ile önümüzdeki yıllarda akciğer kanseri etiyopatogenezinin daha net bir şekilde açıklanacağı öngörülebilir.

## AKCİĞER KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Akciğer kanserinin çoğu epitelyal orijinli olup respiratuar epitelden gelişir. KHAK ve KHDAK olarak iki grupta toplanabilir. Genel olarak KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %84'ünü oluşturur (13).

KHAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur ve sigara ile ilişkisi belirgindir. Genelde santral yerleşim gösteren KHAK vakaları yüksek hızda büyüme ve erken dönemde metastaz yapma eğilimindedir. Diğer alt tiplere göre daha kötü prognoz gösterirler (14). KHAK genel olarak yaygın hastalık ve sınırlı hastalık olarak iki alt grupta toplanır (5).

KHDAK; adenokarsinomlar, squamöz hücreli karsinomlar ve büyük hücreli karsinom alt tiplerini içerisinde bulunduran kanser grubudur. Adenokarsinomlara çeşitli klinik senaryolarla tanı konulabilir ve KHDAK'ların en sık görülen formudur. Sigara ile ilişkisi en az olan gruptur. Genelde periferik yerleşimli olur ve erken dönemde metastazla karşımıza gelirler. KOAH ve benzeri benign akciğer hastalıklarında görülme olasılıkları fazladır (15). Squamöz hücreli karsinomlar sigara ilişkili santral yerleşim gösteren kitlelerdir. Bu nedenle genelde hemoptizi gibi gürültülü klinik bulgularla tanı alırlar. Büyük hücreli karsinomlar yine periferik yerleşim gösterirler. Kötü diferansiye kitlelerdir (14). KHDAK vakalarında prognoz hücre tipi, patolojik evre, hasta yaşı ve cinsiyeti ile ilişkilidir (16). Genel olarak KHDAK'larda genç yaş ve kadın cinsiyet iyi prognoz gösterir (5).

Bronkoalveolar karsinom en iyi sağ kalım sonuçlarına sahip alt gruptur (5). Bu alt gruplar arasında adenosquamöz karsinom gibi miks görünümde tümörler de görülmektedir.

Akciğer kanserinde sürücü genler ve akıllı ilaçlarla ilgili gelişmeler ışığında tümör patolojisi ve özelliklerinin detaylı tariflenmesinin önemi gün geçtikçe artmıştır. Bunun üzerine 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer kanserinde histopatolojik

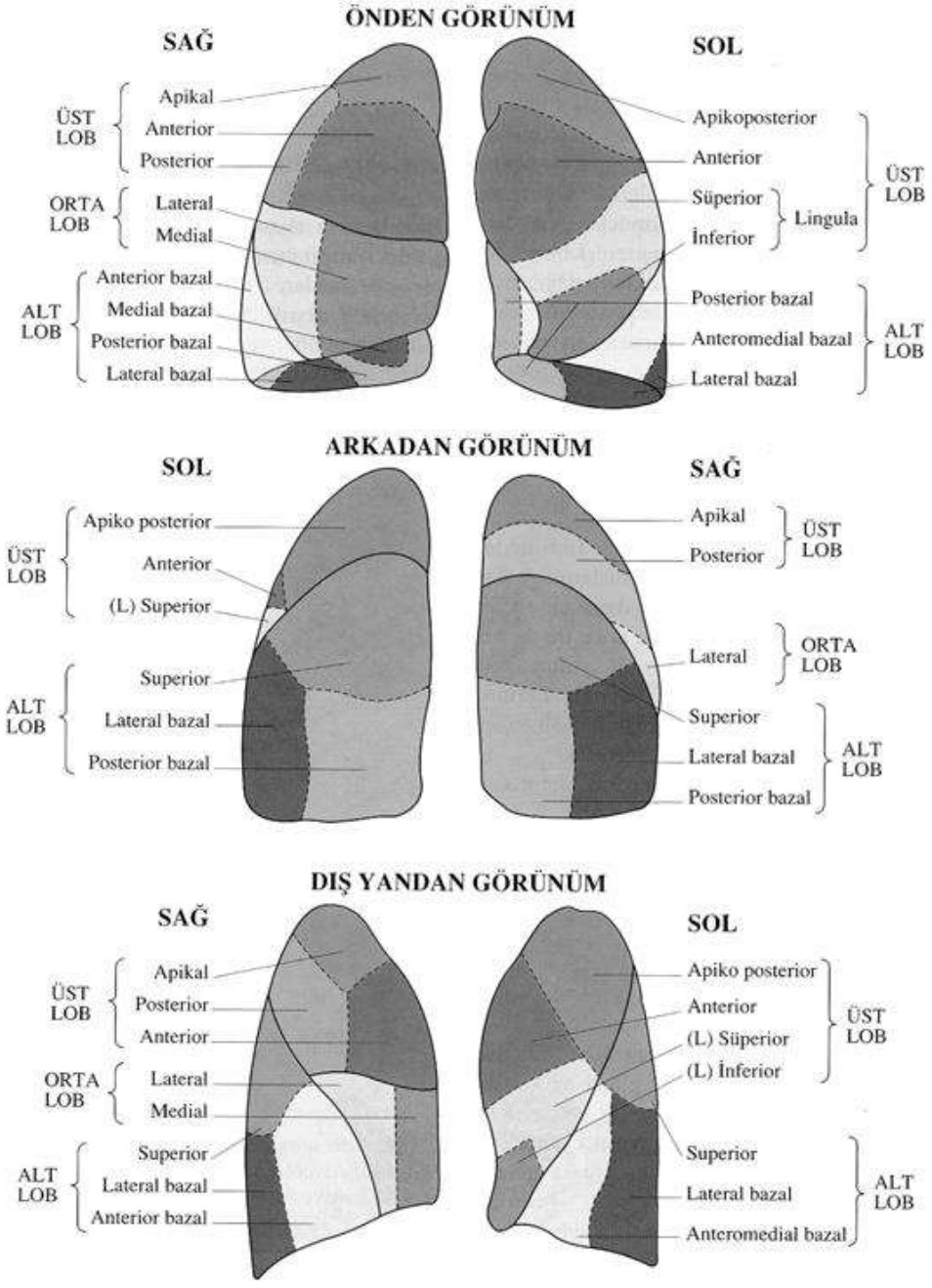
özelliklere ve mutasyon durumlarına göre yeni bir histopatolojik sınıflama yayınlamıştır (17) (Tablo 1). Bu sınıflama aslında halen klinikte kullanılan epitelyal tümörler olan adenokarsinomlar, squamöz hücreli karsinomlar, büyük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar gruplamasını daha detaylı olarak derinleştirmiş ve miks paternleri de tek tek gruplamış detaylı bir sınıflamadır.

**Tablo 1. DSÖ 2015 Akciğer Kanseri Yeni Epitelyal Tümörler Sınıflaması**

| **Epitelyal Tümörler** | |
|---|---|
| **Adenokarsinom** | **Sarkomatoid Karsinom** |
| -Lepidik adenokarsinom | -Pleomorfik karsinom |
| -Asiner adenokarsinom | -İğsi hücreli karsinom |
| -Papiller adenokarsinom | -Dev hücreli karsinom |
| -Mikropapiller adenokarsinom | -Karsinosarkom |
| -Solid adenokarsinom | -Pulmoner blastom |
| -İnvaziv müsinöz adenokarsinom (mix tip invaziv müsinöz ve non-müsinöz) | **Diğer ve Sınıflanamayan Karsinomlar** |
| -Kolloid adenkarsinom | -Lenfoepitelyoma- benzeri karsinom |
| -Fetal adenokarsinom | -Nut karsinomu |
| -Enterik adenokarsinom | **Tükrük Bezi Tipi Tümörler** |
| -Minimal invaziv adenokarsinom (non-müsinöz ve müsinöz) | - Mukoepidermoid karsinom |
| -Preinvaziv lezyonlar (atipik adenomatöz hiperplazi ve müsinöz/non-müsinöz adenokarsinoma in situ) | - Adenoid kistik karsinom |
| **Squamöz Hücreli Karsinom** | - Epitelyal myoepitelyal karsinom |
| -Keratinize squamöz hücreli karsinom | - Pleomorfik adenom |
| -Non-keratinize squamöz hücreli karsinom | **Papillomlar** |
| -Bazaloid squamöz hücreli karsinom | -Skuamöz hücreli papillom (egzofitik ve inverted) |
| -Preinvaziv lezyon (squamöz hücreli karsinoma in situ) | -Glandüler papillom |
| **Nöroendokrin Tümörler** | -Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom |
| -Küçük hücreli karsinom (kombine küçük hücreli karsinom) | **Adenomlar** |
| -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom(kombine büyük hücreli karsinom) | -Sklerozan pnömositom |
| -Karsinoid tümörler (tipik/atipik karsinoid) | -Alveolar adenom |
| -Preinvaziv lezyon (diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi) | -Papiller adenom |
| **Büyük Hücreli Karsinom** | -Müsinöz kist adenom |
| **Adenosquamöz Karsinom** | -Müsinöz gland adenomu |

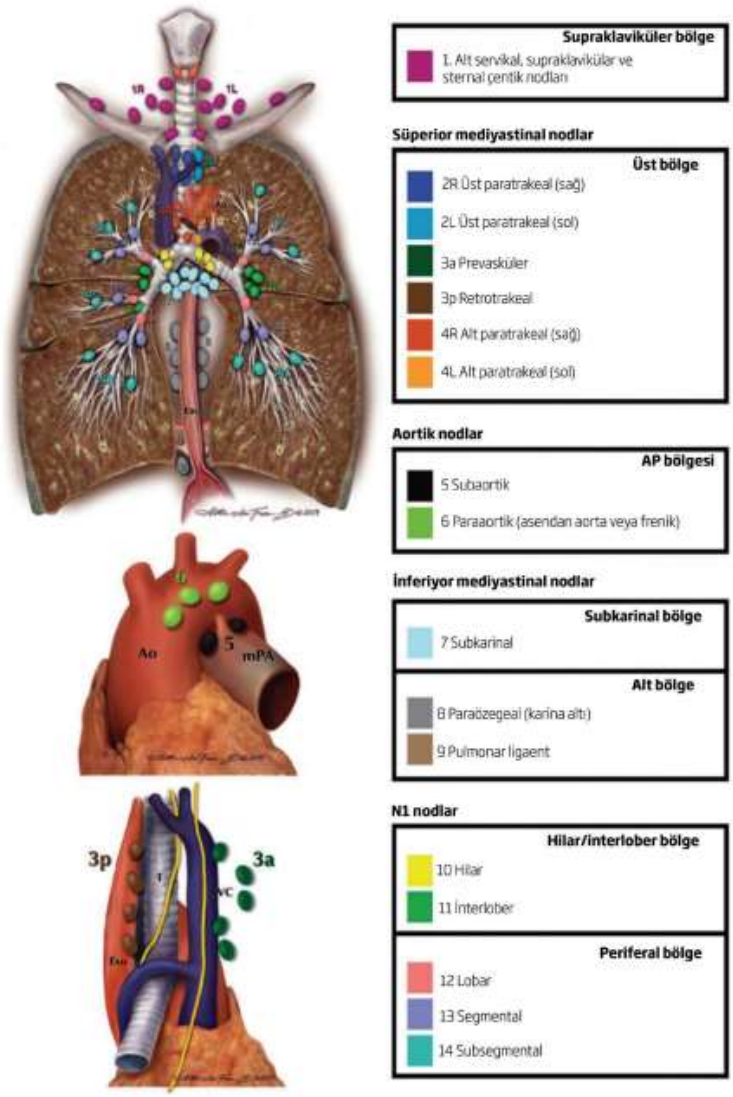
## AKCİĞERLERİN ANATOMİSİ

Akciğer kanserinde evrelemenin düzgün ve doğru yapılabilmesi ve kanser yayılım yollarının öngörülebilmesi için akciğer anatomisinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Trake 4.-5. torakal vertebra seviyesinde iki ana bronşa ayrılmaktadı. Sağ ana bronş önce 3'e, sol ana bronş 2'ye ayrılarak sekonder lober bronşları oluşturur (18). Sekonder bronşlar da tersiyer bronşlara ayrılır, her bir tersiyer bronş bir segmenti havalandırmaktadır. Şekil 1' de akciğer segmentleri gösterilmiştir (19).




**Şekil 1. Akciğer Lob ve Segmentleri**

Akciğerin lenfatik sistemi yüzeyel ve derin lenfatik sistem olarak ikiye ayrılır. Yüzeyel lenfatik sistem visseral plevra ve akciğer parankimini drene ederken, derin lenfatik sistem bronş submukozası ve çevre bağ doku drenajını sağlar. Hem yüzeyel hem derin lenfatikler önce intrapulmoner lenf nodlarına ardından hiler ve diğer mediastinel lenf nodlarına dökülür. Şekil 2' de mediastinal lenf nodu istasyonları ve uluslararası akciğer kanseri çalışma grubunun (IASLC- International Association for the Study of Lung Cancer) lenf nodu istasyonları için önerdiği isimlendirme gösterilmiştir (20).




**Şekil 2. IASLC'nin önerdiği lenf nodu istasyonları ve isimlendirilmesi**

## AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanserinde evrelemede diğer tümörlerde olduğu gibi tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme preoperatif dönemde klinik ve

radyolojik TNM, cerrahi adayı hastalarda postoperatif dönemde patolojik TNM olarak değerlendirilebilir (16). Hastanın tedavi kararında TNM sistemine göre uygulamalar değişmektedir. Ayrıca yine bu TNM evrelemesi yeniden evrelemede, tedavi yanıtı değerlendirmede ve bir sonraki tedavi seçeneğinin değerlendirilmesinde çeşitli klinik merkezler arası standardizasyonu sağlamada ve hasta prognozunu öngörmede yardımcı olmaktadır (16).

Akciğer kanseri evrelemesinde 7. TNM sistemi 2009-2017 yılları arasında kullanılmış olup 1999-2010 yılları arasında uluslararası akciğer kanseri çalışma grubu (IASLC) veri tabanı verilerine dayanarak ve 77156 hasta verileri yeni evreleme için değerlendirilmiştir (16). 2017'de kullanıma giren 8.TNM sisteminde 19 ülkeden 46 merkezin katılımı ile 100.000'den fazla hastanın verileri kullanılmıştır (21). Son revizyonda özellikle evre ve sağ kalım ilişkisi incelenmiş ve değişiklikler bu sağ kalım analizlerine dayanarak yapılmıştır (21). Evre 1A1'deki hastalarda bile 5 yıllık sağ kalım %92'dir. Evre 3A'da bu oran %36'lara düşmektedir. Uzak metastaz varlığında bu oran %6-11 arasında değişmektedir (16).

**Tablo 2. Akciğer kanserinde 8.TNM sistemine göre T evrelemesi**

| **T-Primer Tümör Evrelemesi** | |
|---|---|
| **T0** | Primer tümör kanıtı yok |
| **Tx** | Malign hücreler balgam ya da bronşial yıkama sıvısında gösteriliyor fakat görüntüleme ya da bronkoskopi ile saptanamıyor |
| **Tis** | Karsinoma in situ (adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinoma in situ) |
| **T1** | Ana bronş tutulumu yok, tümör çapı ≤ 3 cm, bronş proksimalinde invazyon bulgusu yok |
| **T1a(mi)** | Minimail invaziv adenokarsinom |
| **T1a** | Tümör çapı ≤ 1 cm |
| **T1b** | Tümör çapı > 1 cm, ≤ 2 cm |
| **T1c** | Tümör çapı > 2 cm, ≤ 3 cm |
| **T2** | Tümör çapı >3cm ≤5cm, ana bronş visseral plevra tutulumu ya da hilusa uzanan atelektazi ve obstruktif pnömoni varlığı |
| **T2a** | Tümör çapı >3cm, ≤4cm |
| **T2b** | Tümör çapı >4cm, ≤5cm |
| **T3** | Tümör çapı >5cm ≤7cm; göğüs duvarı, frenik sinir, parietal perikard invazyonu ya da aynı lobta tümör nodülü |
| **T4** | Tümör çapı >7cm; diyafram, mediasten, karina, trake, kalp, büyük damar, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu invazyonu ya da ipsilateral farklı lobta tümör nodülü |

T evrelemesinin değişkenlerine baktığımızda tümör boyutundaki her 1 cm artışın prognoza etkisi belirgin olduğu için T evrelemesinde en önemli etken tümör boyutudur. Aynı zamanda çevre dokulara invazyon da evrelemede önem taşımaktadır.

**Tablo 3. Akciğer kanserinde 8.TNM sistemine göre N evrelemesi**

| **N-Lenf Nodu Evrelemesi** | |
|---|---|
| **N0** | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| **N1** | İpsilateral peribronşial/hiler ya da intrapulmoner lenf nodlarında metastaz |
| **N2** | İpsilateral mediastinal ya da subkarinal lenf nodlarında metastaz |
| **N3** | Kontralateral mediastinal ya da hiler, ipsilateral-kontralateral skalen ya da supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |

Akciğer kanserinde lenf nodlarının pozitifliği prognozu belirleyen en önemli faktördür. Lenf nodu evrelemesinde, lenf nodlarının sayısı ya da hangi bölgede kaç metastaz olduğunun prognoza etkisi kanıtlanamadığından yalnızca lenf nodu pozitifliğinin olduğu lenf nodu bölgeleri değerlendirilmeye alınmaktadır. 7. ve 8. TNM' de lenf nodu evrelemesinde değişiklik yapılmamıştır.

**Tablo 4. Akciğer kanserinde 8.TNM sistemine göre M evrelemesi**

| **M-Evrelemesi** | |
|---|---|
| **M0** | Uzak metastaz yok |
| **M1a** | Karşı akciğerde tümör nodülü, plevral ve ya perikardiyal nodüllerin varlığı ya da malign plevral/perikardiyal efüzyon |
| **M1b** | Tek organda tek ekstratorasik metastaz |
| **M1c** | Multiple organda multiple ekstratorasik metastaz |

Akciğer kanserli hastalarda toraks dışı hastalık yayılımının olması uzak metastaz olarak adlandırılır ve 5 yıllık sağkalım oranları %6-13 arasında değişmektedir. 7.TNM sisteminde uzak metastazda yalnızca M1b ekstratorasik organlarda metastaz varlığı olarak tanımlanırken, multipl metastaz varlığının tek organda tek metastaz varlığından daha kötü prognozla seyretmesi üzerine 8.TNM sisteminde M1b iki gruba ayrılmıştır. 8.TNM'ye göre M1b tek organda tek metastaz olarak güncellenmiş, M1c ise multiple organda birden fazla metastaz olarak yeni bir gruba dahil edilmiştir.

M1b grubundaki hastalar prognozlarının da daha iyi olması sebebiyle lokal ablatif tedaviler ve cerrahi tedavilere aday grup olarak değerlendirilmektedir. Aynı şekilde metastatik akciğer nodülü bulunan hastalarda özellikle oligometastatik hastalık durumunda cerrahi

düşünülebilir.

Tüm bu TNM evreleme sistemine göre hastalar evrelendikten sonra klinik gruplama-evre gruplaması yapılır. Tablo 5'te TNM evresine göre gruplar gösterilmiştir.

**Tablo 5. 8.TNM evrelemesine göre evre grupları**

| **Evre** | **TNM evresi** |
|---|---|
| Gizli karsinom | Tx N0 M0 |
| Evre 0 | Tis N0 M0 |
| Evre 1 | |
| Evre 1A1 | T1mi N0 M0-T1a N0 M0 |
| Evre 1A2 | T1b N0 M0 |
| Evre 1A3 | T1c N0 M0 |
| Evre 1B | T2a N0 M0 |
| Evre 2 | |
| Evre 2A | T2b N0 M0 |
| Evre 2B | T1a,T1b,T1c,T2a,T2b N1 M0 ya da T3 N0 M0 |
| Evre 3 | |
| Evre 3A | T1a,T1b,T1c,T2a,T2b N2 M0 ya da T3 N1 M0 ya da T4 N0,N1 M0 |
| Evre 3B | T1a,T1b,T1c,T2a,T2b N3 M0 ya da T3,T4 N2 M0 |
| Evre 4 | |
| Evre 4A | Herhangi bir T ve N M1a,M1b |
| Evre 4B | Herhangi bir T ve N M1c |

**TNM 7 VE 8 ARASINDAKİ FARKLAR**

Akciğer Kanserinde 7. TNM Evreleme Sistemi Ocak 2010'dan bu yana kullanılmaktaydı. Güncel revizyonu olan 8. Evreleme sistemi ise Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanıp Ocak 2017'de kullanıma sunulmuştur. 8. Evreleme sisteminde bir önceki ile karşılaştırıldığında değişikliklerin "T ve M" faktörleri üzerinde yoğunlaştığı, "N" faktöründe değişiklik yapılmadığı dikkat çekmektedir.

Yeni evrelemede T1 grubu her 1 cm'lik boyut artışında evre değişecek şekilde T1a-T1b-T1c olarak gruplara bölünmüştür (22).

7. TNM sisteminde mediastinal plevra invazyonu T3 olarak evrelenirken 8. TNM sisteminde mediastinal plevral invazyon evrelemede etkili bir faktör olarak gösterilmemiştir. Bu hasta grubuna baktığımızda mediastinal plevral invazyona sadece patolojik olarak tanı konulabiliyor olması ve genelde mediastinal plevra invazyonu bulunan tümörlerde mediastinal yapılarda da invazyon saptanması nedeniyle mediastinal plevral invazyonun ayrıca değerlendirilmesinin uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (16).

Aynı lobta tümör nodül varlığı, göğüs duvarı invazyonu, parietal perikard ya da frenik

sinir invazyonu yeni evrelemede T3 değerlendirilmiştir (16).

T4 tümörler aynı akciğerde diğer loblarda tümör nodül varlığı olan tümörler ya da diyafram, trakea, mediasten, kalp, büyük damarlar, özofagus, rekürren laringeal sinir, vertebra, karina invazyonu gibi majör organ ve vasküler yapılara invazyon gösteren tümörler olarak değerlendirilmiştir (23).

7. ve 8. TNM sisteminde lenf nodlarının değerlendirilmesi ile ilgili revizyon yapılmamıştır. N evresinde evrelemede değişiklik yoktur (24). Lenf nodu evrelemesi 3'e ayrılmış durumda olup primer tümör çevresinde intrapulmoner/hiler lenf nodu varlığı, mediastinal ipsilateral ya da kontralateral lenf nodu varlığı, karşı akciğerin hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında hastalık varlığı evrelemeyi oluşturan gruplardır.

Uzak metastaz grubuna baktığımızda M1a karşı akciğerde metastatik nodül varlığı, malign plevral ya da perikardiyal nodül ya da efüzyon varlığı olarak gruplanmaktadır. Metastatik nodül varlığı ve nodülün lokalizasyonu değiştikçe hastanın evresi değişirken, karşı akciğer parankimine metastaz, perikard plevra tutulumu uzak metastaz alanı olarak sayılmaktadır (25).

M1b tek organda tek ekstratorasik metastaz iken; multipl organda multipl ekstratorasik metastaz M1c olarak gruplanarak 7.TNM sistemindeki M1b grubu ikiye bölünmüştür. Uzak metastazda sıklığı %34,3 kemik; %32,1 akciğer; %28,4 beyin; %16,7 adrenal bezler ve %13,4 ile karaciğer metastazı olarak sıralanır (16).

## EVRELEMEDE METASTATİK NODÜLLERİN YERİ

8.TNM sisteminde tümörle aynı lobta metastatik nodül- satellit nodül varlığında hastalar T3 olarak evrelenmektedir. 7. TNM evrelemesinde kullanan hasta verileri değerlendirildiğinde; IASCL'ye göre tümörle aynı akciğer farklı lobta olan metastatik nodülleri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %16 iken, karşı akciğerde metastatik nodülü bulunan hastalarda %6 olarak bulunmuştur. Bu nedenle de metastatik nodüllerin varlığı yeni TNM sisteminde farklı evrelerde evrelendirmektedir (26).

IASLC verilerinde aynı akciğerde ek nodülleri olan hastalar diğer T4 grubu hastalarla benzer sağkalım oranlarına sahip iken, karşı akciğerde nodülleri olan hastalarda prognoz bu gruba göre daha kötüdür ve karşı akciğerde nodülleri olan hastalar plevra metastazı olan hastalar benzer sağkalım oranlarına sahiptir (26). Bu nedenle yeni evreleme sisteminde tümörle aynı akciğerde farklı lobda yer olanlar nodüller T4 olarak evrelenirken, karşı akciğerde nodülü bulunan hastalar plevral metastazı olan hastalar gibi M1a olarak evrelenmişlerdir. Ancak karşı akciğerde bulunan metastatik nodüllerin sayısının prognoza

etkisi bu verilerde değerlendirilmemiştir.

## AKCİĞER KANSERİNDE F18 FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Akciğer kanserinde F18 FDG PET/BT'nin kullanımı 2 ana başlığa ayrılabilir. NCCN klavuzu bu endikasyonlarda F18 FDG PET/BT kullanımını önermektedir. Bunlardan ilki saptanan 8 mm'den büyük soliter nodüllerin karakterizasyonunun belirlenmesidir. İkincisi akciğer kanseri evrelemesidir. Evreleme; tedavi şekli ve alanının belirlenmesi, tedaviye yanıt değerlendirilmesi ve yeniden evreleme gibi çeşitli endikasyonları da içerisine almaktadır. Aynı zamanda histopatolojik olarak doğru tanı konulması için biyopsi yerinin belirlenmesini de içermektedir (3).

### Saptanan Soliter Akciğer Nodüllerinin Karakterizasyonu

Soliter pulmoner nodül, akciğer parankimi içerisinde bulunan ve çapı radyolojik olarak 3 cm'den küçük olan lezyonlardır. Bu tanımda lezyona eşlik eden atelektazi, lenf nodu varlığı ya da plörezi varlığı olmaması gerekmektedir. Saptanan nodüllerin yaklaşık %50 oranında malign olma olasılığı vardır. Erken evrede saptanan bu soliter akciğer kanserlerinde sağkalım da yüksektir (27). Bu nedenle erken tanı koymak önemli hale gelmiştir. Bu soliter pulmoner nodüller benign, premalign ya da malign olmak üzere birçok nedene bağlı olabilirler. Malign karakterdeki soliter pulmoner nodüller erken dönemde yakalandıklarında tedavi edilebilir akciğer kanserini oluşturmaktadır (28). Bu nedenle de bu nodüllerin karakterizasyonu, takibi ve gerekli müdahalenin uygun zamanda yapılması önemlidir. Bu lezyonlar düzenli aralıklarla toraks BT, bronkoskopi, biyopsiler ve/veya rezeksiyonlarla takip edilmektedir (29). Bu lezyonların gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılarak malign- benign lezyon ayrımı açısından invaziv olmayan şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile görüntülemenin yaygınlaşması ile bu nodüllerin saptanma sıklığı da artmıştır.

F18 FDG PET/BT hücrelerin glukoz kullanma durumlarını yansıtarak benign ve malign lezyonları büyük ölçüde ayırmaya yardımcı olmaktadır. Bu nedenle de pulmoner nodül değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak PET/BT sisteminin kendisinden kaynaklanan teknolojik özellikleri ile malign lezyonların bazı histopatolojik alt tiplerinin değişken metabolizmalarından kaynaklanan özellikleri nedeniyle değerlendirmede yalancı pozitiflik ve negatiflikler ortaya çıkabilmektedir.

Yalancı negatif sonuçlara solid olmayan parankimal nodüller (buzlu cam dansiteli nodüller) ve küçük boyutlu nodüllerde rastlanmaktadır. Buzlu cam dansiteli nodüller genelde

in situ adenokarsinom ya da minimal invaziv adenom olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nodüllerde de hücre yoğunluğunun düşük olması yalancı negatifliğe sebep olabilir. Nekrotik tümörler, karsinoid tümörler ve mukoid içeriği fazla olan tümörler de F18 FDG afinitesi göstermeyebilirler (30). Ayrıca kısmi hacim etkisinden dolayı sistemin ayırabilme gücü kısıtlı olduğu için küçük boyutlu nodüllerde yalancı negatiflik görülebilir. Bu nedenle PET'in uzaysal rezolüsyon değerinin en az iki katından daha büyük olan nodülleri değerlendirmek gerekir. Bu küçük ve buzlu cam dansiteli nodülleri dışladığımızda F18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %90'lara ulaşmaktadır (31).

F18 FDG PET/BT'nin soliter pulmoner nodül değerlendirilmesindeki yeri daha önce yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (3). Soliter pulmoner nodüllerde F18 FDG PET/BT kullanımıyla ilgili olarak yapılan bir metanalizde benign malign nodül ayrımında F18 FDG PET/BT'nin duyarlılılğı %60-80, seçiciliği %90-100 olarak hesaplanmıştır (32). Yine yapılan başka bir metaanalizde ortalama duyarlılık ve özgüllük %89 ve %75 hesaplanmıştır (33). Tüberküloz, histoplazmozis gibi granülomatöz hastalıkların endemik olduğu ülkelerde duyarlılık daha düşük olarak bulunmaktadır (34). Çünkü granülomatöz hastalıklarda inflamatuar hücrelerden dolayı yalancı pozitiflik görülebilir. F18 FDG PET/BT nodül karakterizasyonunda BT'den üstün olsa da tek yöntem olarak kullanılması yalancı pozitiflik ve negatiflikleri nedeniyle uygun değildir. Bu durumu aşmak için çift fazlı PET/BT görüntüleme tekniği uygulansa da genel olarak çalışmalarda artmış sensitivite ve spesifite gösterilememiştir (35) .

Soliter pulmoner nodülü olan hastalarda F18 FDG PET/BT sonrası malignite şüphesi belirtildiğinde hasta cerrahi tedaviye yönlendirilirken, malignite olasılığı düşük olan hastalarda klinik verilerle birlikte değerlendirilme yapılır ve 6-12 ayda bir görüntüleme ile takip uygulanır (34).

**Akciğer Kanserinde Evrelemede F18 FDG PET/BT**

Klinik ya da histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra tedavi seçimini belirlemede en önemli şey akciğer kanserinin doğru evrelenmesidir. Evrelemede invaziv yöntemler öncesi doğru bir non-invaziv yöntem gereksiz girişimleri ve bu girişimlerin yarattığı morbiditeleri ve tedavideki gecikmeleri engelleyebilir. Non invaziv evrelemede toraks BT, MRG gibi konvansiyonel tetkiklere ek olarak PET/BT gibi metabolik ve fonksiyonel bilginin de gösterilebildiği tetkikler kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada F18 FDG PET BT kullanıldığında hastaların %27'sinde tedavi stratejisinin değiştiği gösterilmiştir (36).

Akciğer kanserinde hastaların yaşam süresini, prognozu ve tedavi seçimini belirleyen en önemli şey mediastinal evrelemedir. Bu nedenle invaziv evrelemede mediastinal doğru evreleme üzerine yoğunlaşılmaktadır.

**T evrelemesinde PET/BT**

Akciğer kanserinde T evrelemesinde esas yöntem toraks BT'dir. İnspiryumda alınan ince kesitli toraks BT ile tümör boyu tümörün solid- semisolid kısmının boyutu ve çevre dokularla ilişkisi en doğru biçimde hesaplanır (37). Eşlik eden efüzyon ya da nodül varlığı belirlenir. Toraks duvarına invazyon ya da mediastinal yapılara invazyonu değerlendirmede Kontrastlı Toraks BT ya da toraksa yönelir MRG görüntüleme kullanılır. PET/BT rezolüsyon kısıtlılığı ve kesit kalınlığı nedeniyle tümör boyutunu belirlemede BT'den daha az güvenilirdir. Çevre yapıları değerlendirmede de yalancı pozitiflikler görülebilmektedir. F18 FDG PET/BT'nin evrelemeye esas katkısı atelektazi- tümör dokusu ayrımını yapması ve malign efüzyonu yüksek duyarlılıkla ayırmasıdır (38).

**N evrelemesinde PET/BT**

Evrelemede en önemli faktör lenf nodlarının doğru evrelenmesidir. Toraks BT lenf nodlarının değerlendirilmesinde sadece morfolojik özelliklerini değerlendirmektedir. 1 cm'den büyük lenf nodları pozitif olarak değerlendirilir. MRG mediastinal evrelemede BT ile benzer duyarlılık göstermektedir, bu nedenle de kullanımı yaygın değildir (39). Benign lenf nodları da reaktif olarak boyutsal büyüme gösterdiği ve 1 cm'den küçük olan lenf nodları metastaz kabul edilmediği için lenf nodlarını değerlendirmede BT yetersiz kalmaktadır.

Mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde F18 FDG PET/BT metabolik karakterizasyonu da gösterdiği için toraks BT'den üstündür. F18 FDG PET/BT'nin BT'ye esas katkısı 1cm'den küçük lenf nodlarında metastazı gösterebilmesidir (40). Yapılan bir metaanalizde F18 FDG PET/BT'nin %90 civarı yüksek duyarlılıkla lenf nodlarını doğru evrelediği gösterilmiştir. Aynı metaanalizde BT ile bu duyarlılık %79 olarak hesaplanmıştır (41). Yine de F18 FDG PET/BT duyarlılığı tek başına mediastinal evreleme için yeterli bulunmamıştır. Lenf bezlerine olan mikrometastaz varlığında yanlış negatiflik görülebilir (3). Lenf nodu evrelemesinde boyutu 1 cm'den uzun olan lenf nodlarında duyarlılık %85 iken, küçük lenf nodlarında bu değer %32'ye düşmektedir (4). O yüzden F18 FDG PET/BT negatif bile olsa invaziv histopatolojik örnekleme lenf nodlarında gereklidir. Yapılan bir prospektif randomize kontrollü çalışmada F18 FDG PET/BT'nin bulguları histopatolojik bulgularla korele edilmiş ve F18 FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif

öngörü değerleri sırasıyla %70, %94, %64 ve %95 bulunmuştur (42). Bu düşük pozitif öngörü değeri invaziv mediastinal evreleme gerektiğini göstermektedir. Enfeksiyöz nedenler, sarkoidoz, tüberküloz gibi hastalıklar lenf nodlarında yalancı pozitif evrelemeye yol açabilir, bu nedenle F18 FDG PET/BT'de raporlama sırasında bunlara da dikkat edilmelidir. Bu nedenle tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde tanısal doğruluk daha düşük iken, tüberkülozun daha az görüldüğü ülkelerde doğruluk daha yüksek bulunmuştur (43).

Klinik olarak tümör semptomu olmadığında, tümör boyutu 3 cm'den küçükse ve tümör periferik yerleşimli ise F18 FDG PET/BT negatifse invaziv evrelemeye gerek olmadığı önceki çalışmalarda bildirilmiştir (44). Yapılan bir çalışmada büyük ve santral tümörlerde N2 evre lenf nodu metastazı, periferik ve küçük olan tümörlere göre belirgin daha yüksek bulunmuştur (44). Aynı şekilde F18 FDG PET/BT'de uzak metastaz varlığı saptanmışsa invaziv mediastinal lenf nodu evrelemesine gerek yoktur. Evrelemede evreyi en yüksek yapacak lezyondan biyopsi yapılması esastır.

Mediastinal lenf nodlarının invaziv evrelenmesinde transbronşial iğne biyopsisi (TBNA), özofagial endoskopik ultrasonografi ile iğne biyopsisi (EUS-FNA), servikal ya da genişletilmiş mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) gibi preoperatif yöntemler ya da intraoperatif evreleme yapılabilir (45).

Bir metaanalizde lenf nodu evrelemesinde F18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü %85 ve % 90 iken BT ile bu oranlar %61 ve %79 olarak hesaplanmıştır (39). Yine başka bir çalışmada F18 FDG PET/BT'nin nodal evrelemede en duyarlı ve en doğru non-invaziv yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PET/BT hem tek başına PET'e göre hem de BT'ye göre daha doğru sonuçlar vermiştir (46). Çalışmalarda lenf nodu pozitifliğini belirlemek için değişik standartlar kullanılmış olup; mediasten kan havuzundan daha yüksek aktiviteli lenf nodları pozitif olarak değerlendirildiğinde özgüllük artarken, SUV değeri 2,5 ve üzeri pozitif olarak değerlendirildiğinde özgüllük düşerken duyarlılık artmaktadır (47).

**M evrelemesinde PET/BT**

Akciğer kanserli hastaların büyük bir kısmında tanı anında uzak metastaz vardır. Bu oran %10-30 arasında değişmektedir (16). Metastaz varlığında 5 yıllık yaşam süresi de belirgin olarak azalmaktadır ve bu hastalarda cerrahi sadece belirli durumlarda uygulanmaktadır. F18 FDG PET/BT özellikle tüm vücut görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle uzak metastaz evrelemesinde belirgin katkı sağlamaktadır. Uzak metastazı değerlendirmede tüm vücut F18 FDG PET/BT diğer konvansiyonel yöntemlerden üstündür

(48). Konvansiyonel yöntemlerden kemik sintigrafisi, torakoabdominal BT günümüze kadar uzak metastazların tespitinde kullanılan yöntemlerdir. Ancak F18 FDG PET/BT'nin yaygınlaşmasıyla hemen tüm hastalara bu yöntem ile görüntüleme yapılarak hem mediastinal evreleme hem de uzak metastaz tayini yapılabilmektedir.

Akciğer kanserinde en sık uzak metastazlar adrenal bezler, karaciğer, beyin, kemik ve abdominal lenf nodlarında görülmektedir. Yapılan bir metaanalizde uzak metastazı tespit etmede F18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %96 olarak hesaplanmıştır (49).

F18 FDG PET/BT ile adrenal bezin değerlendirilmesinde değişik malignite kriterleri kullanılmakla birlikte yaklaşık %90 duyarlılıkla metastatik adrenal bezlerin tanısı konulmaktadır (50). Çalışmalarda %97 duyarlılık ve %86'ya varan özgüllük değerleri gösterilmiş olup yalancı negatiflik nedenleri arasında yine 1cm'den küçük lezyonlar gösterilebilir (40). Tek adrenalde uzak metastaz şüphesi varlığında histopatolojik örnekleme evrelemenin doğru yapılması açısından önerilmektedir.

Kemik metastazlarının tayininde F18 FDG PET/BT kemik sintigrafisi ve diğer yöntemlere üstündür (51). Kemik sintigrafisi ile F18 FDG PET/BT'yi karşılaştıran bir sistematik analizde F18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü %93 ve %95 iken, kemik sintigrafisinde duyarlılık ve özgüllük %87 ve %82 olarak hesaplanmıştır (52). Osteolitik kemik lezyonlarının tespitinde kemik sintigrafisi yetersiz kalırken, BT ile dejeneratif değişiklikler yüksek oranda yalancı pozitifliğe neden olabilir. Ayrıca kemik sintigrafisinde kullanılan çift başlı gama kameraların ayırma gücü PET kameralarından daha düşük olduğu için küçük lezyonların tespitinde kemik sintigrafisi yetersiz kalmaktadır (53).

Plevral metastazların değerlendirilmesinde de F18 FDG PET/BT evrelemeye katkı sağlamaktadır. Plevral yayılımın belirlenmesinde F18 FDG PET/BT'nin rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve testin doğruluğu sırasıyla %95, %67, %95, %67 ve %92 olarak bulunmuştur (54).

Akciğer kanserinde beyin metastazlarının değerlendirilmesinde F18 FDG PET/BT kullanılmamaktadır. Beyinde yüksek glikoz kullanımı nedeniyle F18 FDG'nin fizyolojik olarak yoğun tutulum gösterdiği bir bölgedir ve metastazların saptanmasında bu nedenle duyarlılığı %20'lerde kalmaktadır (55). F18 FDG PET/BT'nin beyin metastazlarının görüntülenmesinde duyarlılığının düşük olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (56). Beyin metastazlarının görüntülenmesinde en hassas yöntem Beyin MRG'dır.

Akciğer kanserinde karaciğer metastazı genellikle başka organ tutulumları ile birlikte M1c evresinde görülür ve olguların sadece %3'ünde tek başına karaciğer metastazı görülmektedir (57). Karaciğerde fizyolojik olarak F18 FDG yüksek oranda tutulur bu da

lezyon ve zemin aktivite arasındaki kontrastı azaltarak değerlendirmede sensitivitenin düşmesine neden olabilir. Ancak yine de çalışmalara baktığımızda genel olarak karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde F18 FDG PET/BT'nin doğruluğu BT'ye göre yüksek bulunmuştur (58,59).

F18 FDG PET/BT'nin MRG görüntüleme ile karşılaştırılmasını içeren çalışmalarda ise MRG yüksek doku çözünürlüğü nedeniyle daha yüksek duyarlılıkla lezyonları ayırabilmiştir (60). Küçük lezyonların değerlendirilmesinde sistem rezolüsyonu nedeniyle PET/BT yetersiz kalabilmektedir ancak klinik kullanımda F18 FDG PET/BT ile akciğer kanserinin karaciğer metastazlarının dedeksiyonunda yüksek duyarlılık bildirilmiştir (61).

Tüm bu alanlar haricinde daha az sıklıkla görülen metastazların saptanmasında da F18 FDG PET/BT'nin diğer yöntemlere üstünlüğü vardır. Tüm vücut görüntülemeye olanak sağlaması nedeniyle yumuşak doku lezyonlarının tespitinde, küçük retroperitoneal ve supraklavikuler lenf nodlarının saptanmasında katkı sağlamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda F18 FDG PET/BT'nin hastaların %25-60' ında konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında tedavi yönetimini değiştirdiği gösterilmiştir (40).

Sonuç olarak beyin metastazları haricinde F18 FDG PET/BT uzak metastaz tayininde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile en sık kullanılan yöntemdir.

## PET/BT TEKNİK ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK KULLANIMI

### Pozitron Yayıcı Radyonüklidler

PET/BT görüntülemede kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı radyonüklidlerdir. Klinikle en sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklid 18F'dir ve flurodeoksiglukoz (FDG) yapısına katılarak glikoz metabolizmasının görüntülenmesinde ya da NaF (sodyum florid) olarak kemik yapılarda akümülasyon yoluyla kemik yapıların görüntülenmesinde kullanılabilir. Bunun haricinde 11C, 13N, 15O, 82Rb gibi pozitron yayıcı radyonüklidler de kullanılmaktadır (62). Son zamanlarda 68Ga ile işaretlenmiş ajanlar da görüntülemede kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanlar siklotron ya da jenaratör kaynaklı olarak üretilebilmektedir.

**Annihilasyon olayı:** PET sistemlerinde görüntüleme kararlı olmayan atomun kararlı hale geçebilmek için çekirdeğinde bulunan proton ve nötronların arasındaki dengesizliği çözmek amacıyla çekirdekten bir artı yüklü parçacığın atılarak bir protonun bir nötrona dönüşmesi olayına dayanır. Çekirdekten atılan parçaya pozitron (β+) adı verilmektedir. Bu

parça elektron (e-) ile aynı ağırlıkta tam tersi yükte olduğu için elektronun antiparçacığı olarak isimlendirilir. Bu β+ yolculuğu sırasında yörüngedeki e- ile çarpışarak yok olur ve buna annihilasyon olayı denilir. Bu annihilasyon olayı sonrasında β+ ve e- enerjileri ile eş yani 511 keV iki adet zıt yönlü foton oluşturur. PET görüntüleme de bu iki fotonun görüntülenmesine/tespit edilmesine dayanır. Halkasal şekilde konumlandırılan dedektör sistemi ile iki fotonun detektöre ulaşma süresi de hesaplanarak annihilasyon olayının gerçekleştiği yer belirlenir ve görüntü haline getirilir (63).

Fotonlar yol alırken geçtikleri dokuların yoğunluğuna göre belirli oranlarda atenüasyona uğrarlar. Eski kamera sistemlerinde atenüasyon katsayılarının belirlenmesinde germanyum-68 ya da sezyum-137 kaynakları kullanılırken, günümüzde atenüasyon düzeltmesi için BT den elde edilen atenüasyon haritaları kullanılmaktadır. Bu sayede PET/BT sistemlerinde PET ile elde edilen fonksiyonel bilgiye BT ile anatomik bilgi de eklenerek yalnızca PET sistemlerine nazaran daha doğru sonuçlar alınmaktadır (64,65).

PET/BT ile rutin klinik uygulamaların çoğu kanser görüntüleme üzerine olmakla birlikte enfeksiyon/enflamasyon görüntüleme, kardiyak görüntüleme, beyin görüntüleme alanlarında da kullanılmaktadır. F18 ile işaretli flurodeoksiglukoz (FDG) rutin uygulamada en kullanılan radyonüklidtir.

**F18 FDG'nin Tümör Görüntülemede Kullanımı**

Tümör dokusunda oksijenli glikoliz-oksijensiz glikolize değişir ve hücrelerin glukoz kullanımı artar. Bu etkiye Warburg etkisi denmektedir (66). Tümör hücrelerinin glukoz kullanımının artışı; artmış metastaz potansiyeli, tümör agresifliği ile doğru orantılıdır. F18 FDG ile tümör görüntülemede de tümör hücrelerinin bu değişen metabolizmasına bağlı olarak görüntüleme yapılır. Glukoz hücre içine alındıktan sonra glikolitik yolağa girerek enerji üretiminde ve kompleks yapıların üretiminde kullanılmaktadır. F18 FDG molekülü de glukoz ile benzer şekilde hücre içine alınır ancak diğer basamaklarda kullanılamaz ve hücre içinde tuzaklanır. Pozitron yayıcı F18 FDG molekülündeki ikinci karbona bağlanarak glukozun hücre içerisine alındıktan sonra diğer basamaklarında kullanımında molekülün aktif parçası olan 2. karbonunu işgal eder ve sonraki basamaklara geçişi durdurur. Böylece F18 FDG hücre içerisinde tuzaklanır.

**PET/BT'nin Klinik Uygulamaları**

PET/ BT doku ve organların fonksiyonel bilgisini içeren metabolik bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron yayıcı bir radyonüklid ile işaretlenen madde ve bileşiklerin vücuttaki

kullanım alanları, dokudaki akümülasyon durumları bu görüntüleme ile belirlenir. Radyoaktif maddenin tespiti olayına sintilasyon denir. Canlı vücudunda intavenöz olarak enjekte edilen radyoaktif maddenin bozunumu sırasında oluşan gamma fotonları kolimatör aracılığıyla dedekte edilir ve foton çoğlatıcı tüplerle çoğaltılarak bilgisayar ortamında bu veriler görüntü oluşturmak için kullanılır (67). PET cihazları ise pozitron yayan fotonların tespitine dayanan sistemlerdir. Tüm vücudun tek seansta görüntülenmesine dayanan bu yöntem günümüzde malignitelerin evrelemesinde, tedavi yanıt değerlendirilmesinde ve tedavi seçiminin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

F18 FDG PET/BT görüntülemede öncelikle lezyonların glukoz kullanımı niteliksel olarak değerlendirilir. F18 FDG enjeksiyonu sonrası 1. saatte alınan görüntülerde fizyolojik aktivitenin üzerinde aktivite tutulumu gösteren alanlar anormal olarak kabul edilir. Her ne kadar niteliksel değerlendirme birçok durumda yeterli olsa da hasta değerlendirilmesinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği açısından bazı yarı nicel parametreler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelerden en sık kullanılanı ‘Standart tutulum değeri’ olarak bilinen SUV değerleridir. SUV değeri seçilmiş bir ilgi alanı (ROI) içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (68-70). En sık kullanılan PET/BT parametresi SUVmax değeri olup formülü şu şekildedir;

SUV= seçilen alandaki ortalama aktivite(mCi/ml) / [(enjekte edilen doz(mCi) / Vücut kitlesi(kg)]

İlgi alanındaki hesaplanan SUV değerlerinin maksimum değeri olan SUVmax, ilgi alanındaki hesaplanan SUV değerlerinin ortalaması SUVmean, lezyonun en yüksek aktiviteli bölgesinden çizilen küçük sabit boyutlu bir ilgi alanı içersindeki ortalama SUV değeri SUVpik, maksimum aktiviteli pikselin SUV değerinin %42’lik kısmı ve fazlasını içeren tümör hacmi olan MTV(metabolik tümör volümü) ve SUVmean ile MTV değerlerinin çarpımı olan TLG (total lezyon glikolizisi) gibi parametreler yarı nicel değerlendirmede kullanılan parametrelerdir (71,72).

# GEREÇ VE YÖNTEM

Teze konu olan çalışmamız için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.08.2020 tarih, 13/17 no.lu karar numarası ve TÜTF BAEK 2020/299 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı (Ek 1).

## VAKA SEÇİMİ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'na 01.10.2009 ve 31.12.2021 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısıyla evreleme ya da yeniden evreleme nedeni ile başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Vakaların patolojik verilerine Trakya Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı verilerinden ulaşıldı. Hastaların takip radyolojik verileri ve klinik verilerine de Trakya Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalı arşivinden ulaşıldı. Takip verilerine ya da histopatolojik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı almış olgularda karşı akciğer parankim metastazının primer tümör özellikleri, F18 FDG PET/BT parametreleri ve klinik özellikler ile ilişkisini değerlendirmek amaçlandı. Kontrol grubu olarak da uzak metastazı bulunan ancak karşı akciğer parankiminde metastazı bulunmayan hastalar seçildi.

Karşı akciğer parankiminde metastatik nodülü bulunan ve verilerine ulaşılabilen 125 hasta çalışmanın karşı akciğer metastaz (KAM) grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak da 30 karaciğer, 30 kemik, 30 adrenal ve 10 beyin metastazı bulunan hasta randomize olarak seçildi ve verileri incelendi.

Araştırmaya:

-18 yaşından büyük

- histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış

- Kasım 2009 ile Aralık 2021 tarihleri arasında F18 FDG PET/BT taraması yapılmış olan

-takip radyolojik ve klinik verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi.

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda bu kriterlere ek olarak;

-takip verileriyle ya da önceki radyolojik görüntülemeleriyle karşı akciğer parankim metastazı olduğu kanıtlanan

- nodülleri radyolojik olarak sekel değişiklik olarak değerlendirilmeyen (pür kalsifik nodüller ve en az iki yıldır boyutsal artış göstermeyen nodüller dışlandı.) hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubunda ise;

-Uzak metastaz varlığı klinik histopatolojik verilerle kanıtlanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Karşı akciğer parankim metastazı grubundaki hastalar incelendiğinde; 44 olgunun ilk görüntülemesinde değil takipte gelişen karşı akciğer parankim metastazı geliştirdiği saptandı. Bu hasta grubu ile ikinci bir grup oluşturuldu. Bu hasta grubunun verileri incelenerek bazal görüntülemede karşı akciğerde metastaz yok iken, takipte metastaz gelişimini öngören faktörlerin varlığının neler olduğunun bulunması hedeflendi. Bu grup tamamen randomize şekilde oluşturulmuş 40 hastalık akciğer kanseri tanılı grupla karşılaştırılarak yine daha önceki kriterlere uygun şekilde takipte parankim metastazını predikte eden faktörler araştırıldı.

**F18 FDG PET/BT ÇEKİM PARAMETRELERİ**

Çekim öncesi hastalardan en az 6 saat aç kalmaları istenmiş olup tüm hastalarda çekim öncesi kan şekeri ölçümü yapılmıştır ve tüm hastalarda çekim öncesi kan şekeri değerinin 200 mg/dl altında olması sağlanmıştır.

Tüm hastalara 0,15 mCi/kg olacak şekilde kiloya uygun F18 FDG enjeksiyonu yapılmış, görüntülemeye kadar geçen sürede hastaların rahat sakin bir ortamda beklemesi ve fazla hareket etmemeleri söylenmiştir. Hastalar mesaneleri boşaltıldıktan sonra enjeksiyon sonrası yaklaşık 45-60 dk'da görüntülemeye alınmıştır. F18 FDG PET/BT görüntüleri tüm hastalarda verteksten uyluk ortasına kadar olacak şekilde alınmıştır.

F18 FDG PET/BT görüntüleri aynı PET/BT cihazında (GE Discovery STE) 3D modunda ortalama 7-9 yatak pozisyonunda alınarak görüntülerin OSEM filtresi ile rekonstrüksiyonu yapılmıştır.

Görüntülerin değerlendirilmesinde PET/CT VCAR programı kullanılmış olup 3 boyutlu ilgi alanları çizilerek standart tutulum değerleri saptandı. Primer tümör SUVmax, SUV mean, MTV değerleri, kitleye eşlik eden plevral efüzyon, plevral tutulum, toraks duvar invazyonu, mediastinal invazyon, kitlede nekroz varlığı ve primer tümörün lokalizasyonu kaydedildi. Ayrıca kitleye eşlik eden lenf nodu tutulumları ve diğer organ tutulumları ile bu diğer lezyonların SUVmax değerleri kaydedildi.

**İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmaya dâhil edilen olgulardan elde edilen verilerin işlenmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 24, Chicago IL, USA) yazılımlarında gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu.

Normal dağılım gösteren veriler Student t testi, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Grup sayısı fazla olan değişkenlerde varyans analizlerinde Anova testi kullanıldı.

Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson'ın ki-kare testi ve Fisher'ın ki-kare testlerinden uygun olanar kullanıldı. . Odds oranları (OR'ler) ve% 95 güven aralıkları (CI) Pearson ki-kare ve Fisher'ın ki-kare testleri ile hesaplandı.

Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak analiz edildi.

Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi testi kullanıldı.

Tüm testlerde p değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

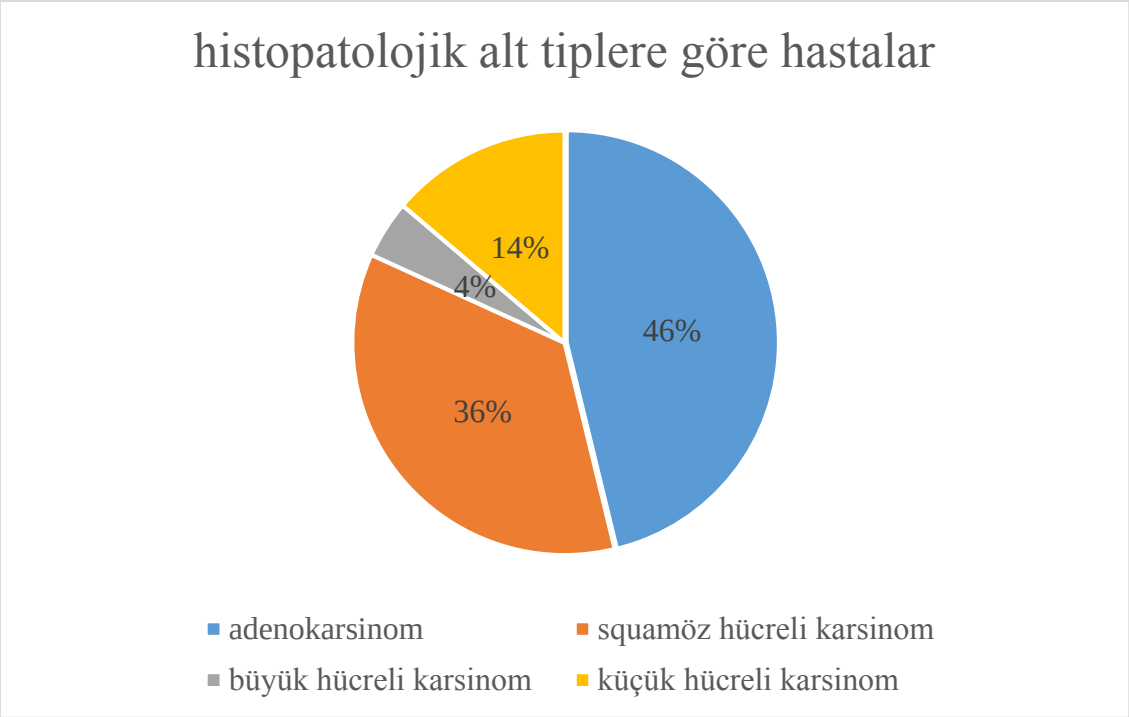
# BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 225 hastanın 30'u kadın 195'i erkekti. Olguların yaş ortalaması 61,64±8,803 olarak hesaplandı. Kadın (K) – erkek (E) sayıları karşı akciğer parankim metastazı bulunan grupta 19/106 (K/E) iken, kontrol grubunda yani uzak metastazı bulunan ancak karşı akciğer parankiminde nodül bulunmayan grupta 11/89'du. Yaş ortalamaları karşı akciğer parankim metastazı bulunan grupta 61,84±9,218 iken, kontrol grubunda 61,39±8,295 idi. Tablo 6'da hastaların demografik özellikleri sunulmuştur.

**Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri**

| **Özellik** | **Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125)** | **Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100)** |
|---|---|---|
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 19 (%15,2) | 11 (%11) |
| Erkek | 106 (%84,8) | 89 (%89) |
| Yaş aralığı (yıl) | 38-85 | 30-78 |
| Ortalama yaş (yıl) | 61,84±9,218 | 61,39±8,295 |

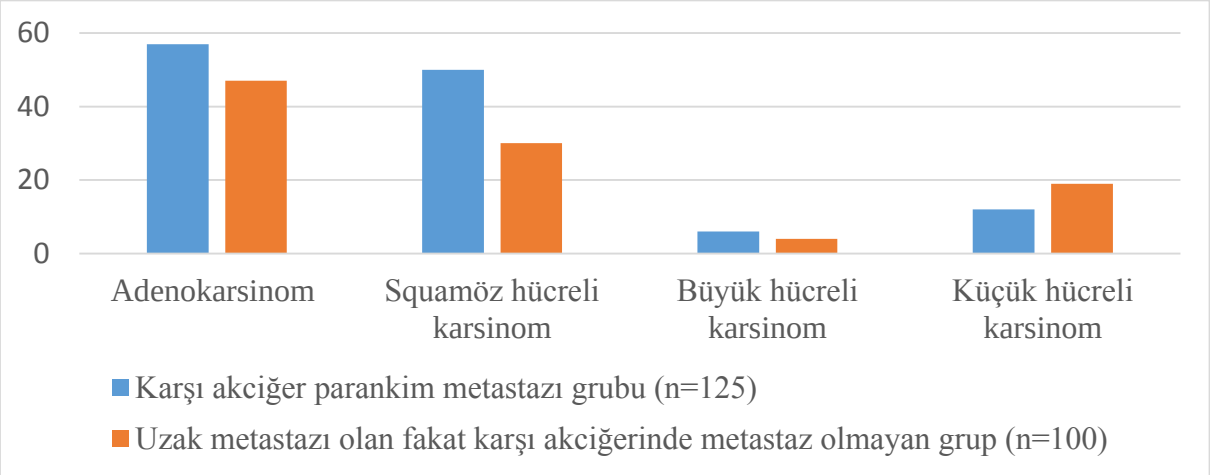
Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımına baktığımızda; 225 hastanın 104'ü adenokarsinom, 80'i squamöz hücreli karsinom, 10'u büyük hücreli karsinom ve 31'i küçük hücreli karsinom tanısı almıştı (resim 3). Karşı akciğer parankim metastazı grubunda 57 adenokarsinom, 50 squamöz hücreli karsinom, 6 büyük hücreli karsinom, 12 küçük hücreli karsinom tanılı hasta var iken; kontrol grubunda 47 adenokarsinom, 30 squamöz hücreli karsinom, 4 büyük hücreli karsinom ve 19 küçük hücreli karsinom tanılı hasta bulunuyordu. Tümör histopatolojisi ile karşı akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,156).




**Şekil 3. Tüm çalışma grubunda histopatolojik alt tiplere göre hastaların dağılımı**

**Tablo 7. KAM ve Kontrol Grubunun Histopatolojik özelliklere göre hasta sayılarının dağılımı**

| Histopatolojik alt tip | Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125) | Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100) | Toplam (n=225) |
|---|---|---|---|
| **Adenokarsinom** | 57 (%45,6) | 47 (%47) | 104(%46,2) |
| **Squamöz hücreli karsinom** | 50 (%40) | 30 (%30) | 80(%35,6) |
| **Büyük hücreli karsinom** | 6 (%4,8) | 4 (%4) | 10(%4,4) |
| **Küçük hücreli karsinom** | 12 (%9,6) | 19 (%19) | 31(%13,8) |



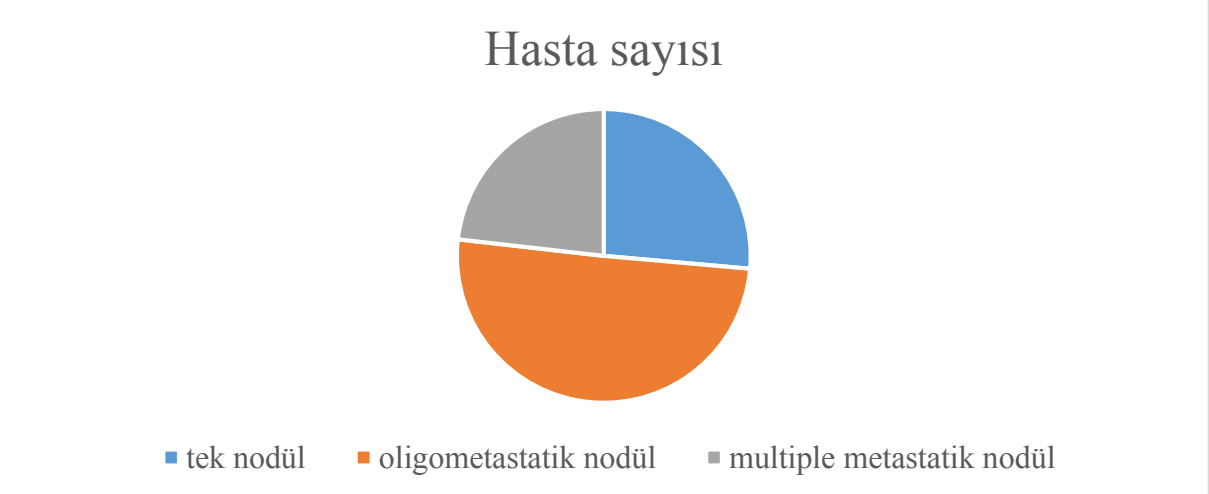

**Şekil 4. Her iki grupta tümör alt tiplerine göre hastaların dağılımı**

Karşı akciğerinde parankimal metastatik nodülü bulunan hastaların karşı akciğerindeki nodülleri sayısı tek nodül, oligometastatik nodüller (>1 ve ≤5 adet) ve multiple metastatik nodüller (>5 adet) olarak sınıflandırıldı. 33 hastada karşı akciğerde tek nodül, 63 hastada 1 ve 5 arası nodül izlenirken, 29 hastada 5'ten daha fazla sayıda nodül görüldü. Karşı akciğerdeki metastatik nodüllerin en uzun aksından boyut ölçülerek kaydedildi. Bu nodüllerin ortalama boyutu 14,598±6,9 mm iken; en küçük nodül 2,3 mm ve en büyük boyutlu nodül 39 mm idi. Yine karşı akciğerdeki metastatik nodüllerin en yüksek metabolik aktivite gösterenlerinin SUVmax değerleri kaydedildi. Ortalama SUVmax 4,598±4,4 olarak hesaplandı. En düşük SUVmax değeri 0,4 ve en yüksek SUVmax değeri 29,9 olarak ölçüldü.

**Tablo 8. Karşı akciğerdeki metastatik nodüllerin özellikleri**

| **Karşı Akciğerdeki Nodüllerin Özellikleri** | |
|---|---|
| Nodül Sayısı | |
| Tek nodül | 33 |
| Oligometastatik nodüller (>1 ve ≤5 nodül) | 63 |
| Multiple nodüller (>5 nodül) | 29 |
| Nodül Maksimum Boyutu Ortalaması | 14,598±6,9 |
| Nodül ortalama SUVmax değeri | 4,598±4,4 |

Karşı akciğer parankim metastazlarının sayısı, boyutu ya da SUVmax'ı, ile survey arasında belirgin fark saptanmadı (p=0,698; p=0,447; p=0,352).




**Şekil 5. Nodül sayılarına göre hastaların dağılımı**

Primer tümöre ait SUVmax, SUVmean ve MTV değerlerinin ortalamaları sırasıyla 14,989; 8,881 ve 52,75 olarak ölçüldü. Karşı akciğer parankim metastazı grubunda ortalama SUVmax, SUVmean ve MTV değerleri 14,212; 8,4 ve 53,82 iken kontrol grubunda SUVmax, SUVmean ve MTV değerleri 15,986; 9,495 ve 51,38 idi.

Primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, MTV gibi F18 FDG PET/BT parametreleri karşı akciğer parankim metastazını predikte etmede anlamlı katkı sağlamadı. Ancak primer kitle SUVmax'ı ile aynı akciğer parankim metastazlarının SUVmax'ı arasında da zayıf pozitif yönlü ilişki bulunurken (r=0.1781, p=0.048); bu ilişki primer kitle SUVmax'ı ile karşı akciğerdeki nodüllerin SUVmax'ı arasında saptanmamıştır.

**Tablo 9. SUVmax, SUVmean ve MTV değerlerinin ortalamaları**

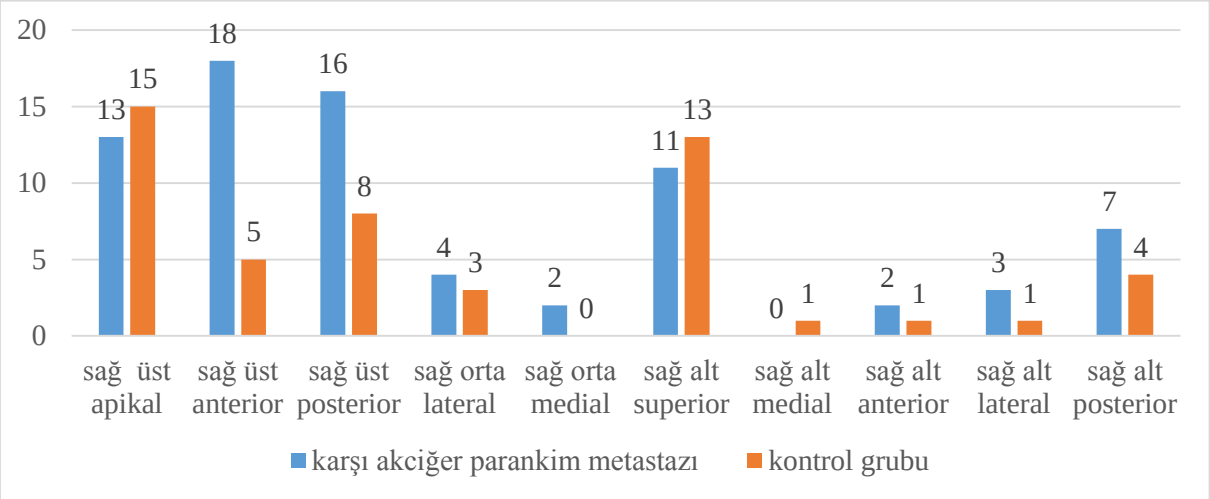
| **Primer tümör** | **Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125)** | **Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100)** | **Toplam (n=225)** |
|---|---|---|---|
| **Ortalama SUVmax** | 14,212±7,20 | 15,986±8,69 | 14,989±7,92 |
| **Ortalama SUVmean** | 8,4±4,35 | 9,495±5,17 | 8,881±4,7512 |
| **Ortalama MTV** | 53,82 | 51,38 | 52,75 |

Primer tümörün bulunduğu yer aldığı akciğere göre hastaların dağılımına baktığımızda; karşı akciğer parankiminde metastazı olan olgularda primer tümörlerin 75'i sağ akciğerden, 50 'si sol akciğerden köken almaktaydı. Kontrol grubunda tümörlerin 51'i sağ akciğer, 49'u sol akciğer kökenliydi.

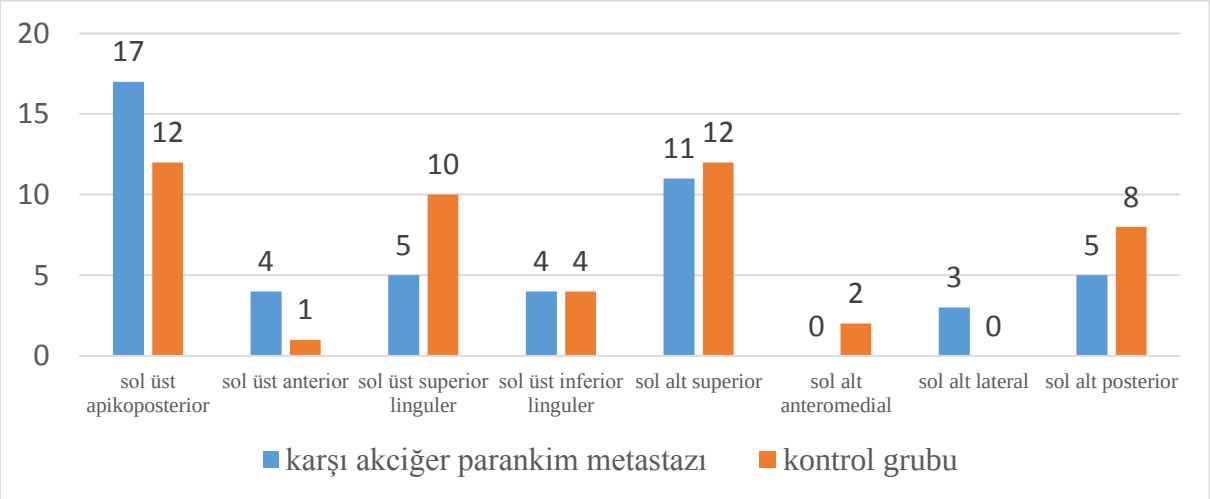
Karşı akciğer parankim metastazı grubunda primer tümörü sağda olanların segmentlere göre dağılımı şu şekilde sıralanmıştı; sağ akciğerde üst lob apikalde 13, sağ akciğer üst lob anteriorda 18, sağ akciğer üst lob posteriorda 16, sağ akciğer orta lob lateral segmentte 4, sağ akciğer orta lob medial segmentte 2, sağ akciğer alt lob superior segmentte 11, sağ akciğer alt lob medial segmentte 0, sağ akciğer alt lob anterior segmentte 2, sağ akciğer alt lob lateral segmentte 3 sağ akciğer alt lob posterior segmentte 7 hasta olacak şekilde dağılmıştı.

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda; primer tümörü solda olan hastalar; sol akciğer üst lob apikoposteriorda 17, sol akciğer üst lob anterior segmentte 4, sol akciğer üst lob superior linguler segmentte 5,sol akciğer üst lob inferior lingular segmentte 4, sol akciğer alt lob superior segmentte 11,sol akciğer alt lob anteromedial segmentte 0, sol akciğer alt lob lateral segmentte 3, sol akciğer alt lob posterior segmentte 5 hasta olacak şekilde dağılmıştı.

Kontrol grubunda ise bu dağılım primer tümörleri sağda olanlarda; sağ akciğerde üst lob apikalde 15, sağ akciğer üst lob anteriorda 5, sağ akciğer üst lob posteriorda 8, sağ akciğer orta lob lateral segmentte 3, sağ akciğer orta lob medial segmentte 0, sağ akciğer alt lob superior segmentte 13, sağ akciğer alt lob medial segmentte 1, sağ akciğer alt lob anterior segmentte 1, sağ akciğer alt lob lateral segmentte 1 sağ akciğer alt lob posterior segmentte 4 hasta ve primer tümörleri solda olanlarda; sol akciğer üst lob apikoposteriorda 12, sol akciğer üst lob anterior segmentte 1, sol akciğer üst lob superior linguler segmentte 10,sol akciğer üst lob inferior lingular segmentte 4, sol akciğer alt lob superior segmentte 12,sol akciğer alt lob anteromedial segmentte 2, sol akciğer alt lob lateral segmentte 0, sol akciğer alt lob posterior segmentte 8 hasta olacak şekilde dağılmıştı. Şekil 6 ve 7'de bu dağılımlar ayrıntılı olarak sunulmuştur.




**Şekil 6. Sağ akciğer kökenli primer tümörlerin segmentlere göre dağılımı**



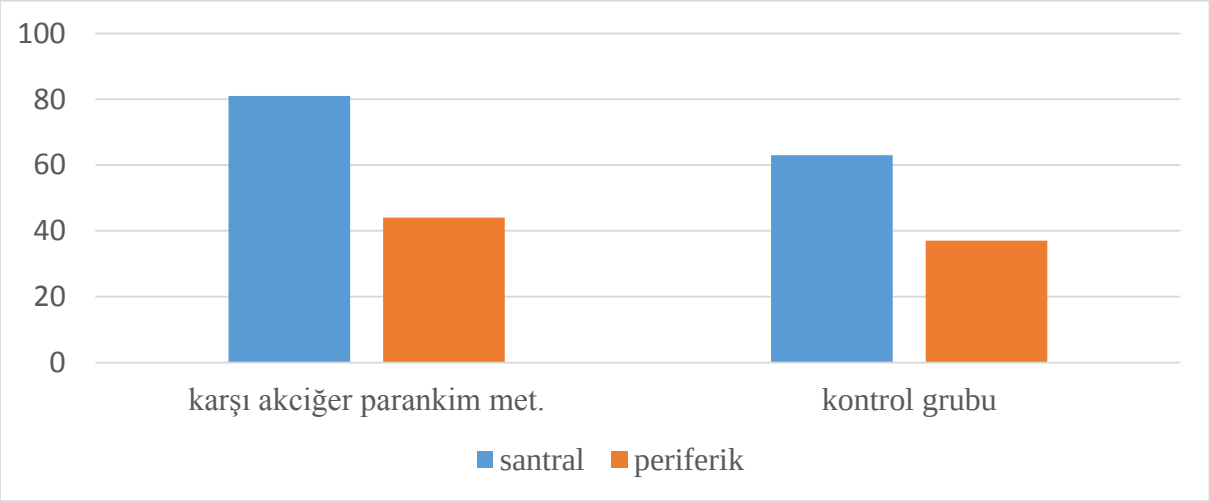

**Şekil 7. Sol akciğer kökenli primer tümörlerin segmentlere göre dağılımı**

Primer akciğer kitlelerinin lokalizasyonu ile karşı akciğer parankim metastazının ilişkisine bakarsak tümör lokalizasyonuyla metastaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,314).

Hastaların F18 FDG PET/BT sonrası takip süreleri ortalama 19,953 ay olup, halen yaşayan hastaların takip süresinin ortalaması 36,336 ay idi. Takip süresi sonunda halen yaşayan hasta sayısının ex hasta sayısına oranı karşı akciğer parankim metastazı grubunda 15/110 iken kontrol grubunda 6/94 idi.

Primer kitle boyutları en, boy, uzunluk mm olarak ölçülmüştür. Boyutların ortalamasına bakıldığında; karşı akciğer parankim metastazı grubunda tümör eni 47,983 mm; boyu 47,415 mm ve uzunluğu 50,411 mm; kontrol grubunda eni 45,478 mm; boyu 51,000 mm; uzunluğu 52,478 mm olarak hesaplandı. Primer tümörün herhangi bir aksta boyutu ile karşı akciğer parankim metastazı ile anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0,961; p=0,110; p=0,176)

Primer kitleler yerleşim yerine göre santral ve periferik yerleşimli kitleler olarak gruplandı. Primer kitlelerin dağılımına baktığımızda karşı akciğer parankim metastazı grubunda 81 tanesi santral yerleşimli, 44 tanesi periferik yerleşimli iken, kontrol grubunda 63 santral ve 37 periferik tümör bulunmaktaydı.




**Şekil 8. Primer tümörün yerleşim yerlerine göre iki grup arasında dağılımı (santral/periferik)**

Primer kitlenin değerlendirilmesinde toraks duvar invazyonu, mediastinal invazyon varlığı ve nekroz varlığı değerlendirildi. Karşı akciğer parankim metastazı grubunda 7 ve kontrol grubunda 8 hastada F18 FDG PET/BT sırasında primer tümöre ait bulgu olmadığından (önceki tedavilere sekonder) hastaların primer tümörlerine ait bu veriler değerlendirilemedi. Karşı akciğer parankim metastazı olan olgularda toraks duvar invazyonu

7 hastada bulunurken, kontrol grubunda 4 hastada mevcuttu. Mediastinal invazyon karşı akciğer parankim metastazı grubunda 24 hastada bulunmaktaydı, kontrol grubunda ise 19 hastada saptandı. Aynı şekilde nekroz varlığı da değerlendirildiğinde, primer lezyonu nekrotik karakterde olan hasta sayıları sırasıyla 44 ve 31 idi.

**Tablo 10. Primer lezyonlarda toraks duvar invazyonu, mediastinal invazyon ve nekroz varlığının gruplara göre dağılımı**

| | **Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125)** | **Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100)** | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| **Toraks duvar invazyonu var/yok** | 7/111 | 4/88 | 118/92 |
| **Mediastinal invazyon var/yok** | 24/94 | 19/73 | 118/92 |
| **Nekroz var/yok** | 44/74 | 31/61 | 118/92 |

Çalışma grubunda aynı akciğerde primer tümörle aynı lobta ve diğer lob/loblarda metastatik nodül varlığı değerlendirildiğinde; karşı akciğer parankim metastazı grubunda 65 hastada primer tümörle aynı lobta nodül ve 65 hastada aynı akciğer farklı lobta nodül bulunurken; kontrol grubunda 34 hastada aynı lobta ve 20 hastada aynı akciğer farklı lobta nodül bulunmaktaydı. Bu bulunan nodüllerin SUVmax değerleri ortalaması karşı akciğer parankim metastazı grubunda 3,47 iken kontrol grubunda 3,41 idi.

**Tablo 11. Primer lezyon ile aynı akciğerdeki nodüllerin gruplara göre dağılımı ve ortalama SUVmax değerleri**

| | **Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125)** | **Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100)** | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| **Primer tümörle aynı lobta nodül** | 65 | 34 | 99 |
| **Primer tümörle aynı akciğerde diğer lobta nodül** | 65 | 20 | 85 |

Hastalarda mediastinal lenf nodu varlığı, lenf nodu evrelemesi, plevral metastaz varlığı, efüzyon varlığı, baş-boyun lenf nodu pozitifliği, sürrenal metastazı, karaciğer metastazı, kemik metastazı, beyin metastazı, abdominal lenf nodu varlığı, yumuşak doku metastazı varlığı değerlendirilip, tüm bu metastaz bölgelerinin SUVmax değerleri kaydedildi.

**Tablo 12. Lenf nodu pozitifliklerinin gruplara göre dağılımı**

| | Karşı akciğer parankim metastazı grubu (n=125) | Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup (n=100) | Toplam |
|---|---|---|---|
| **Mediastinal lenf nodu pozitifliği** | | | |
| **Evre 1** | 7 | 5 | 12 |
| **Evre 2** | 27 | 25 | 52 |
| **Evre 3** | 54 | 47 | 101 |
| **Baş-boyun lenf nodu pozitifliği** | 26 | 19 | 45 |
| **Abdominal lenf nodu pozitifliği** | 22 | 25 | 47 |

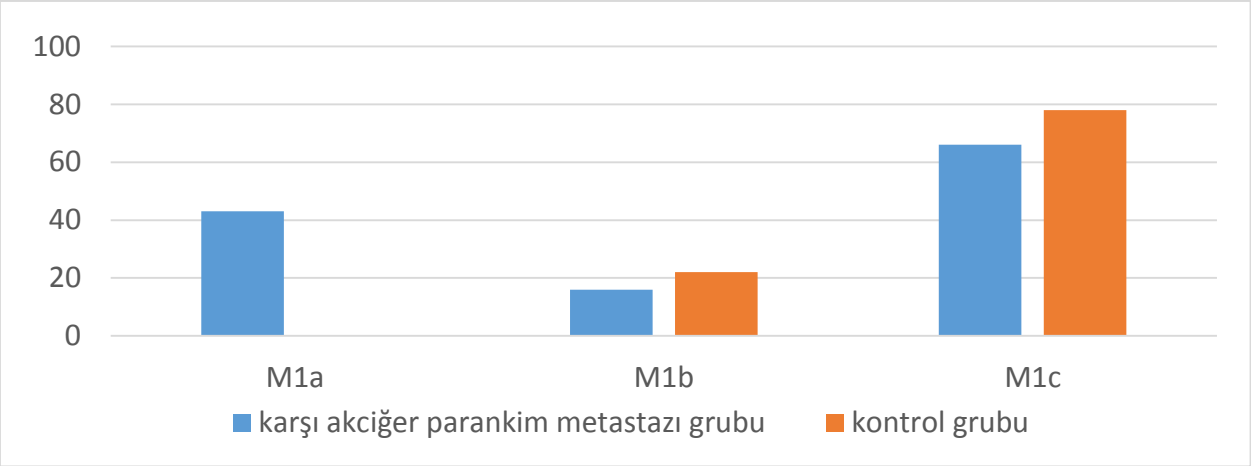
**Tablo 13. Gruplarda izlenen metastatik lenf nodu bölgelerine ait SUVmax ortalamaları**

| | Karşı akciğer parankim metastazı grubu | Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup |
|---|---|---|
| **Mediastinal lenf nodu SUVmax ortalaması** | 8,178 | 10,149 |
| **Baş-boyun lenf nodu SUVmax ortalaması** | 6,369 | 6,211 |
| **Abdominal lenf nodu SUVmax ortalaması** | 7,114 | 7,268 |

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda toplam 82 hastada uzak metastaz saptandı. Bu hastaların 16'sının evresi M1b iken, 66'sı t M1c idi. Karşı akciğer parankim metastazı grubunda 31 hastada sürrenal metastaz, 18 hastada karaciğer metastazı, 41 hastada kemik metastazı, 13 hastada beyin metastazı ve 6 hastada yumuşak doku metastazı vardı.

**Tablo 14. Karşı akciğer parankim metastazı grubunda uzak metastaz bölgeleri**

| | Hasta sayısı |
|---|---|
| **Sürrenal metastazı** | 31 |
| **Karaciğer metastazı** | 18 |
| **Kemik metastazı** | 41 |
| **Beyin metastazı** | 13 |
| **Yumuşak doku metastazı** | 6 |



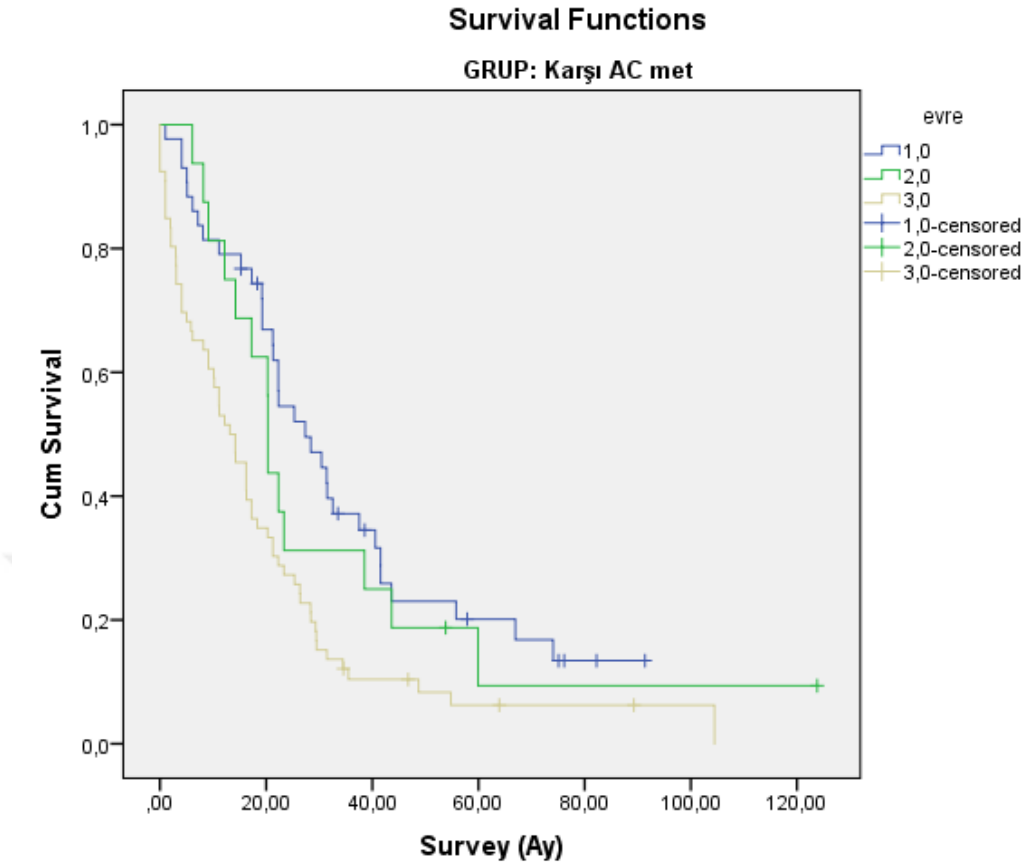

**Şekil 9. Her 2 hasta grubunda M1a, M1b, M1c evrelerine göre hastaların dağılımı**

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda 43 hasta M1a evresinde, 16 hasta M1b evresinde ve 66 hasta M1c evresindeydi. Kontrol grubunda 22 hasta M1b ve 78 hasta M1c evresinde saptandı.

Karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; primer tümörle aynı lobta satellit nodül bulunması, yine aynı akciğerde diğer loblarda metastatik nodül bulunması, plevral metastaz bulunması, plevral efüzyon varlığı karşı akciğer parankim metastazı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,007; p<0,001; p=0,003; p=0,036).

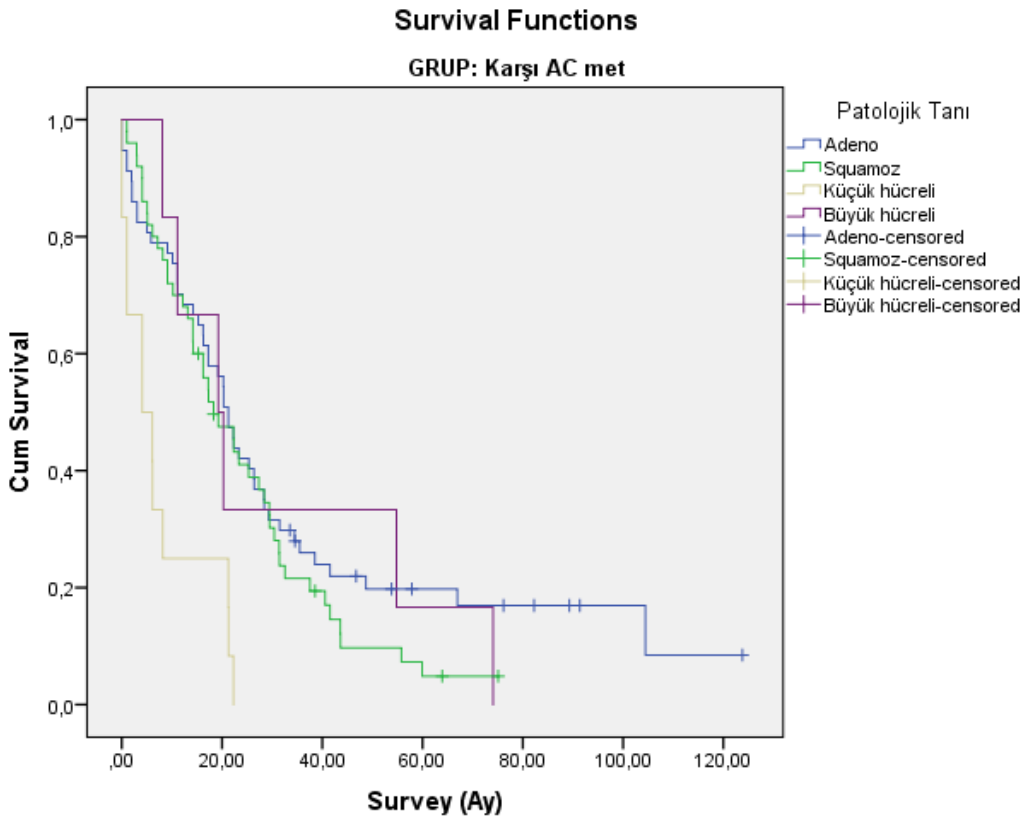
Değerlendirilen parametrelerden mediastinal lenf nodu varlığı, mediastinal lenf nodu evresi, supraklavikuler lenf nodu ve diğer boyun lenf nodlarında metastaz varlığı, abdominal lenf nodu metastazı varlığı kontralateral akciğer parankim metastazını predikte etmede anlamlı katkı sağlamamaktaydı.

M1a grubu ortalama 35,659 ay, M1b grubu ortalama 33,209 ay ve M1c grubu ortalama 20,126 ay yaşamış olup; karşı akciğer parankim metastazı grubunda M1a ve M1c grupları arasında anlamlı bir survival farkı var iken (p=0,001); M1b ve M1a grubu arasında anlamlı survival farkı saptanmadı (p=0,497).




**Şekil 10. Hastalar evrelere göre gruplandığında M1a, M1b ve M1c evreleri survival grafiği**

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda tümör alt tiplerinden sadece küçük hücreli akciğer kanseri, adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom ile kıyaslandığında anlamlı survival farkı saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Küçük hücreli ve büyük hücreli karsinomlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır fakat bu özellikle büyük hücreli karsinom patolojisine sahip hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir ($p=0,053$). Diğer alt tiplerde survival ile ilişki bulunamamış olup, survival ile ilişkisi en yüksek faktör evre olarak bulunmuştur.



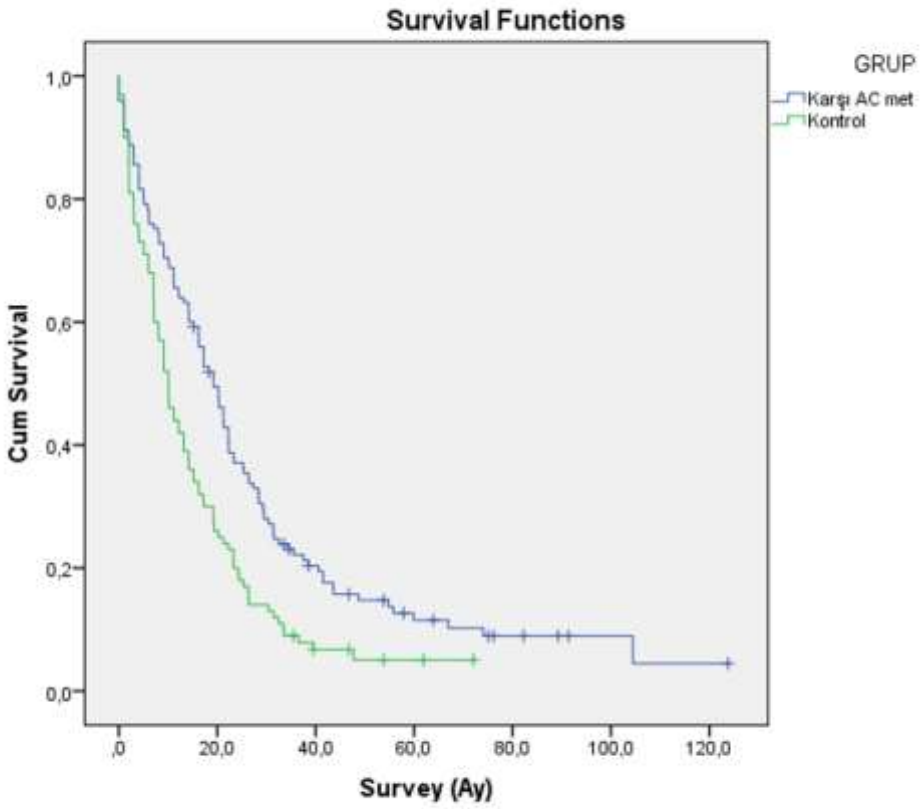

**Şekil 11. Hastaların patolojik tanılarına göre survival grafiği**

Karşı akciğer parankim metastazı grubuda 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %65,6; %36; %8 iken; kontrol grubunda 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %44; %20; %2 olarak hesaplandı.

**Tablo 15. Her iki grupta 1,2 ve 5 yıllık sağkalımlar**

| | **Karşı akciğer parankim metastazı grubu** | **Uzak metastazı olan fakat karşı akciğerinde metastaz olmayan grup** |
|---|---|---|
| **1 yıllık sağkalım** | %65,6 | %44 |
| **2 yıllık sağkalım** | %36 | %20 |
| **5 yıllık sağkalım** | %8 | %2 |

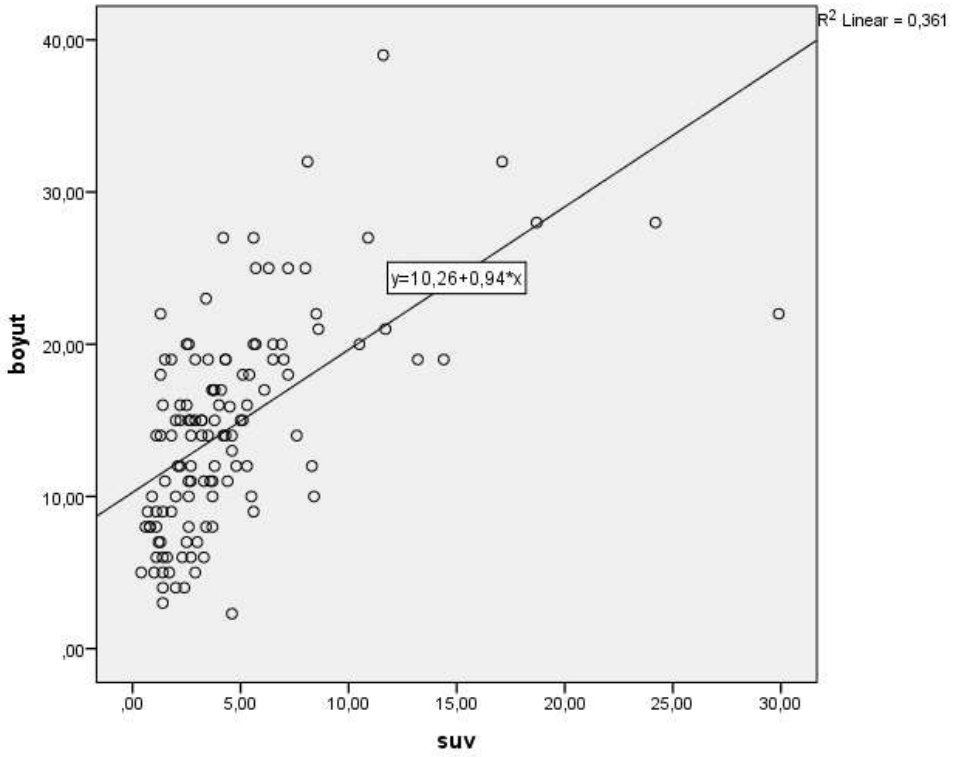
Sağkalım verilerine baktığımızda karşı akciğer parankim metastazı ve kontrol grubu arasında belirgin sağkalım farkı vardı. Karşı akciğer parankim metastazı olan hastaların metastaz tanısından sonraki sağkalımı ortalama 28,314 ay iken; kontrol grubunda uzak metastaz tespitinden sonra hastaların sağkalımı ortalama 15.509 ay olarak hesaplandı.




**Şekil 12. Karşı akciğer parankim metastazı grubu ve kontrol grubu arasındaki survival grafiği**

Ayrıca yapılan istatistiklerde plevral efüzyonu olanların karşı akciğer parankim metastazlarına ait SUVmax değeri efüzyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,015, ortalamalar 5,2795 ile 3,2524).

Karşı akciğer parankim metastazlarında maksimum boyutla ile karşı akciğer parankim metastazının SUVmax'ı arasında orta dereceli pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır (R:0,601 p<0,001).




**Şekil 13. Karşı akciğer parankim metastazlarında maksimum boyutla ile karşı akciğer parankim metastazının SUVmax'ı arasındaki ilişkiyi gösteren grafik**

Karşı akciğer parankim metastazlarının SUVmax'ı karaciğer metastazı olan grupta olmayan gruba göre belirgin yüksek bulundu (p=0,033).

Ayrıca primer kitle SUVmax'ı ile survey arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmaktadır. Kitle SUVmax'ı yüksek olan hastaların surveyi azalmaktadır (r=-0.156, p=0.024). Yine primer kitle SUVmax'ı ile aynı akciğer parankim metastazlarının SUVmax'ı arasında da zayıf pozitif yönlü ilişki bulunmaktadır (r=0.1781, p=0.048). Bu ilişki karşı akciğerdeki nodüllerin SUVmax'ında saptanmamıştır.

Karşı akciğer parankim metastazı grubunda hastaların 44 tanesinin takiplerinde karşı akciğerde metastatik parankim nodülü izlenirken, 81 tanesinde tanı anında karşı akciğerde metastatik parankim nodülü izlenmiştir.

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen 44 hasta, yine aynı zamanlarda akciğer kanseri tanısı almış 40 hasta ile karşılaştırılarak takipte parankim metastazı gelişiminde etkili olan faktörler ileri analiz ile değerlendirildi.

İleri analize dahil edilen takipte karşı akciğer parankim metastazı geliştiren 44 hasta ve kontrol grubu olarak seçilen 40 hastanın 14'ü kadın 70'i erkekti. Olguların yaş ortalaması 62,8±9,7 olarak hesaplandı. Kadın-erkek sayıları takipte karşı akciğer parankim metastazı

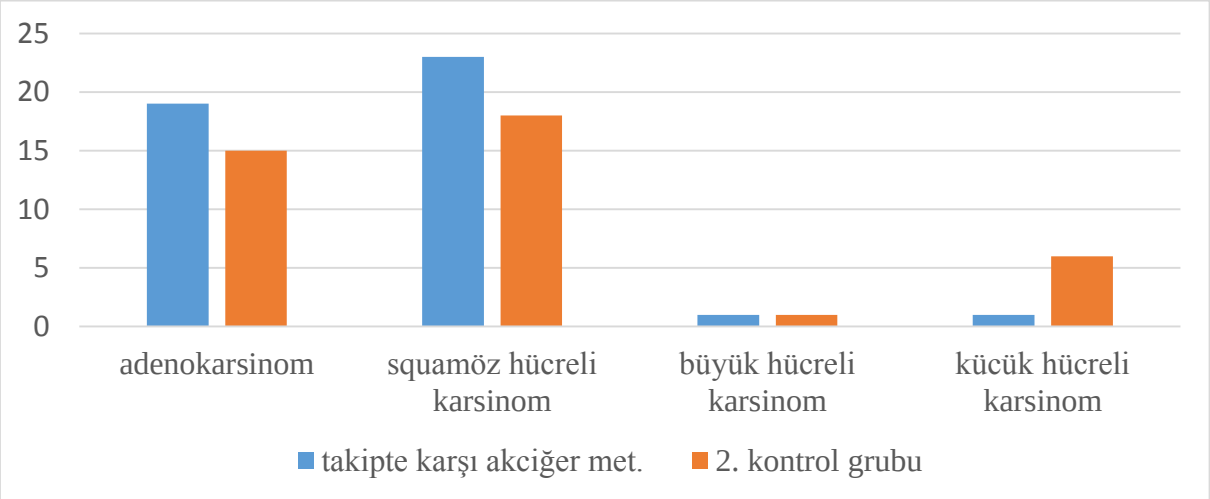
gelişen grupta 7/37(K/E) iken, kontrol grubunda yani karşı akciğer parankiminde nodül bulunmayan grupta 7/33'tü. Yaş ortalamaları takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 62,4±10,2 iken, kontrol grubunda 63,2±9,3 idi. Tablo 16'da hastaların demografik özellikleri incelenmiştir.

**Tablo 16. Hastaların demografik özellikleri**

| Özellik | Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grup | Kontrol grubu |
|---|---|---|
| **Cinsiyet** | | |
| **Kadın** | 7 (%15,9) | 7 (%17,5) |
| **Erkek** | 37 (%84,1) | 33 (%82,5) |
| **Yaş aralığı (yıl)** | 38-83 | 40-87 |
| **Ortalama yaş (yıl)** | 62,4±10,2 | 63,2±9,3 |

Hastaların histopatolojik alt tiplere göre dağılımına bakarsak 84 hastanın 34 adenokarsinom, 41 tanesi squamöz hücreli karsinom, 2 tanesi büyük hücreli karsinom ve 7 tanesi küçük hücreli karsinom tanısı almıştı. Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 19 tane adenokarsinom, 23 tane squamöz hücreli karsinom, 1 tane büyük hücreli karsinom, 1 tane küçük hücreli karsinom tanılı hasta varken; 2. kontrol grubunda 15 tane adenokarsinom, 18 tane squamöz hücreli karsinom, 1 tane büyük hücreli karsinom ve 6 tane küçük hücreli karsinom tanılı hasta bulunuyordu.

Histopatolojik alt tipler arasında takipte karşı akciğer parankim metastazı geliştirme açısından anlamlı fark saptanmadı (r=0.1321, p=0.231).




**Şekil 14. Gruplara göre alt tiplerin dağılımı**

Primer tümöre ait SUVmax, SUVmean ve MTV değerlerinin ortalamaları sırasıyla 14,989; 8,881 ve 52,75 olarak ölçüldü. Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta ortalama SUVmax, SUVmean ve MTV değerleri 14.007; 8,389 ve 33,173 iken 2. kontrol grubunda SUVmax, SUVmean ve MTV değerleri 15,695; 9,573 ve 59,3645 idi.

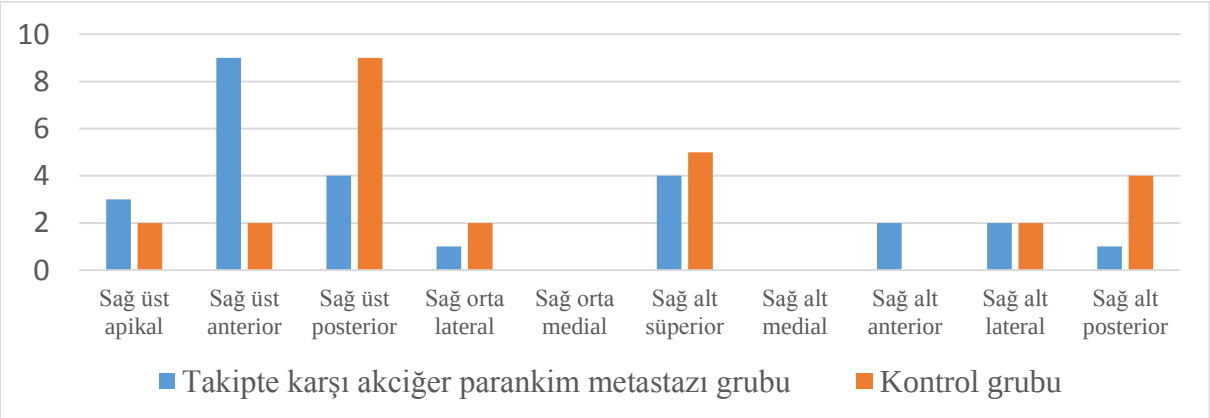
Primer kitleye ait SUVmax, SUVmean ve MTV değerleri ile takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamı farklılık saptanmadı (p=0,274; p=0,212 ve p=0,104).

**Tablo 17. Grupların SUVmax, SUVmean ve MTV ortalamaları**

| **Primer tümör** | **Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grup** | **Kontrol grubu** |
|---|---|---|
| **Ortalama SUVmax** | 14.007 | 15,695 |
| **Ortalama SUVmean** | 8,389 | 9,573 |
| **Ortalama MTV** | 33,1734 | 59,3645 |

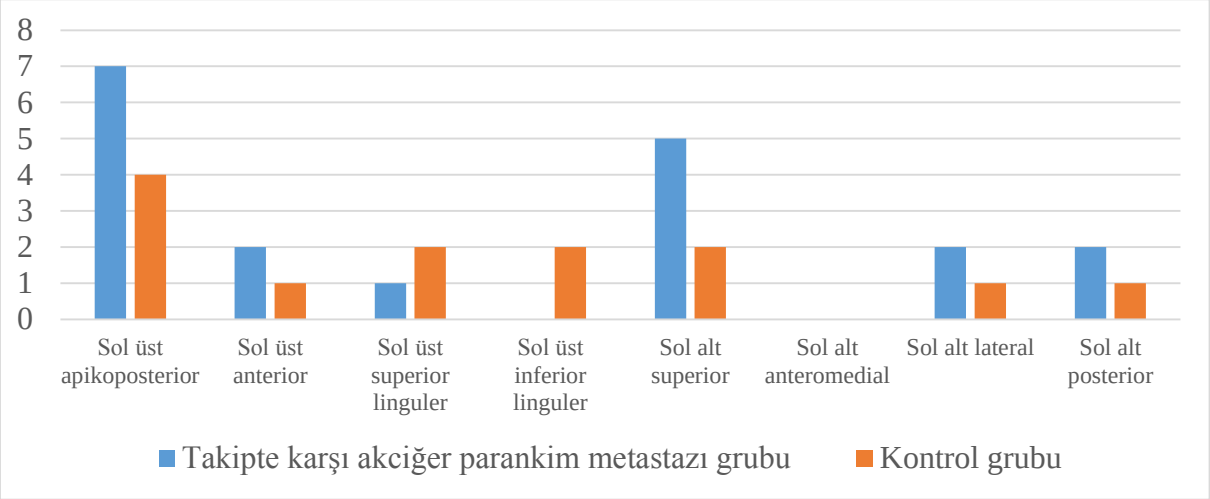
Primer tümörün bulunduğu akciğerlere göre hastaların dağılımına bakacak olursak; takipte karşı akciğer parankiminde metastazı olan olgularda primer tümörlerin 25'i sağ akciğerden, 19 'u sol akciğerden köken alırken 2. kontrol grubunda tümörlerin 27'si sağ akciğer, 13'ü sol akciğer kökenliydi.

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta ve kontrol grubunda primer tümörlersırasıyla sağda; sağ akciğerde üst lob apikalde 3/2, sağ akciğer üst lob anteriorda 9/2, sağ akciğer üst lob posteriorda 4/9, sağ akciğer orta lob lateral segmentte 1/2, sağ akciğer alt lob superior segmentte 4/5, sağ akciğer alt lob anterior segmentte 2/0, sağ akciğer alt lob lateral segmentte 2/2, sağ akciğer alt lob posterior segmentte 1/4 hasta olacak şekilde dağılmıştı.




**Şekil 15. Sağ akciğer kökenli primer tümörlerin segmentlere göre dağılımı**

Aynı şekilde primer tümörler solda; sol akciğer üst lob apikoposteriorda 7/4, sol akciğer üst lob anterior segmentte 2/1, sol akciğer üst lob superior linguler segmentte 1/2, sol akciğer üst lob inferior lingular segmentte 0/2, sol akciğer alt lob superior segmentte 5/2, sol akciğer alt lob lateral segmentte 2/1, sol akciğer alt lob posterior segmentte 2/1 hasta olacak şekilde dağılmıştı.




**Şekil 15. Sol akciğer kökenli primer tümörlerin segmentlere göre dağılımı**

Primer tümörün segmenti ya da lokalizasyonu ile takipte karşı akciğer parankim metastazı geliştirme riski açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,320 ve p=0,241).

Hastaların F18 FDG PET/BT sonrası takip süreleri ortalama 45,169 ay olup, takip süresi sonunda halen yaşayan hasta sayısının ex hasta sayısına oranı takipte karşı akciğer parankim metastazı grubunda 9/35 iken; 2. kontrol grubunda 10/30 idi. İki grup arasında ortalama sağkalım açısından fark saptanmadı (R=0,0311, p=0,779).

Primer kitle boyutları en boy uzunluk olarak ölçülmüş olup boyutların ortalaması takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta tümör eninin ortalaması 38,0455; boy ortalaması 41,363 ve uzunluk ortalaması 39,568; kontrol grubunda en ortalaması 42,600; boyu ortalaması 45,950; uzunluk ortalaması 47,550 mm olarak hesaplandı.

Primer kitleler yerleşim yerine göre santral ve periferik yerleşimli kitleler olarak gruplandı. Primer kitlelerin dağılımına baktığımızda takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta primer kitlelerin 30 tanesi santral yerleşimli, 14 tanesi periferik yerleşimliyken, 2. kontrol grubunda primer tümörlerin 23'ü santral ve 17'si periferik yerleşimliydi. Kitlenin santral ya da periferik olması ile takipte karşı akciğerde parankim metastazı gelişimi açısından farklılık saptanmadı (p=0,686).

Primer kitlenin değerlendirilmesinde toraks duvar invazyonu, mediastinal invazyon varlığı ve nekroz varlığı değerlendirildi. Mediastinal invazyon karşı akciğer parankim metastazı grubunda 4 hastada bulunmaktayken kontrol grubunda 7 hastada bulunmaktayken iki grupta da toraks duvar invazyonu gösteren primer lezyon saptanmadı. Aynı şekilde nekroz varlığı da değerlendirildiğinde primer lezyonu nekrotik karakterde olan hasta sayıları sırasıyla 8 ve 17 idi.

**Tablo 18. İki grubun primer tümörlerinde toraks duvar invazyonu, mediastinal invazyon ve nekroz varlığı/yokluğu**

| | **Takipte karşı akciğer parankim metastazı grelişenler (n=44)** | **Karşı akciğerinde metastaz olmayan 2.kontrol grubu (n=40)** |
|---|---|---|
| **Toraks duvar invazyonu var/yok** | 0/44 | 0/40 |
| **Mediastinal invazyon var/yok** | 4/40 | 7/33 |
| **Nekroz var/yok** | 8/36 | 17/23 |

Hasta görüntülerinde aynı akciğerde primer tümörle aynı lobta ve diğer lob/loblarda metastatik nodül varlığı değerlendirildiğinde; takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 16 hastada primer tümörle aynı lobta nodül ve 10 hastada aynı akciğer farklı lobta nodül bulunurken; kontrol grubunda 5 aynı lobta, 4 aynı akciğer farklı lobta nodül bulunmaktaydı. Bu bulunan nodüllerin suv max değerleri ortalaması takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 2,368 iken kontrol grubunda 2,887 idi.

**Tablo 19. Her iki grupta aynı akciğerde saptanan nodüllerin sayısı ve loblara göre dağılımı**

| | **Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grup** | **Kontrol grubu** |
|---|---|---|
| **Primer tümörle aynı lobta nodül** | 16 | 5 |
| **Primer tümörle aynı akciğerde diğer lobta nodül** | 10 | 4 |

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta evreleme F18 FDG PET/BT'sinde toplam 16 hastada uzak metastaz saptandı. Bu hastaların 6'sı M1b evresinde ve 10'u M1c evresindeydi. Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 1 hastada sürrenal metastaz, 0 hastada karaciğer metastazı, 6 hastada kemik metastazı, 2 hastada beyin metastazı ve 8 hastada uzak lenf nodu metastazı vardı. Kontrol grubunda 5 hasta M1b ve 9 hasta M1c evresindeydi.

Değerlendirilen parametrelerden mediastinal lenf nodu evresi (p=0,547) , supraklavikuler lenf nodu (p=0,422) ve diğer boyun lenf nodlarında metastaz varlığı (p=0,877), abdominal lenf nodu metastazı varlığı (p=0,381) ya da kemik (p=0,858), karaciğer (p=0,291), adrenal (p=0,264), yumuşak doku (p=0,064), beyin metastazı (p=0,614) gibi uzak metastazların varlığı takipte kontralateral akciğer parankim metastazını predikte etmede anlamlı katkı sağlamamaktaydı.

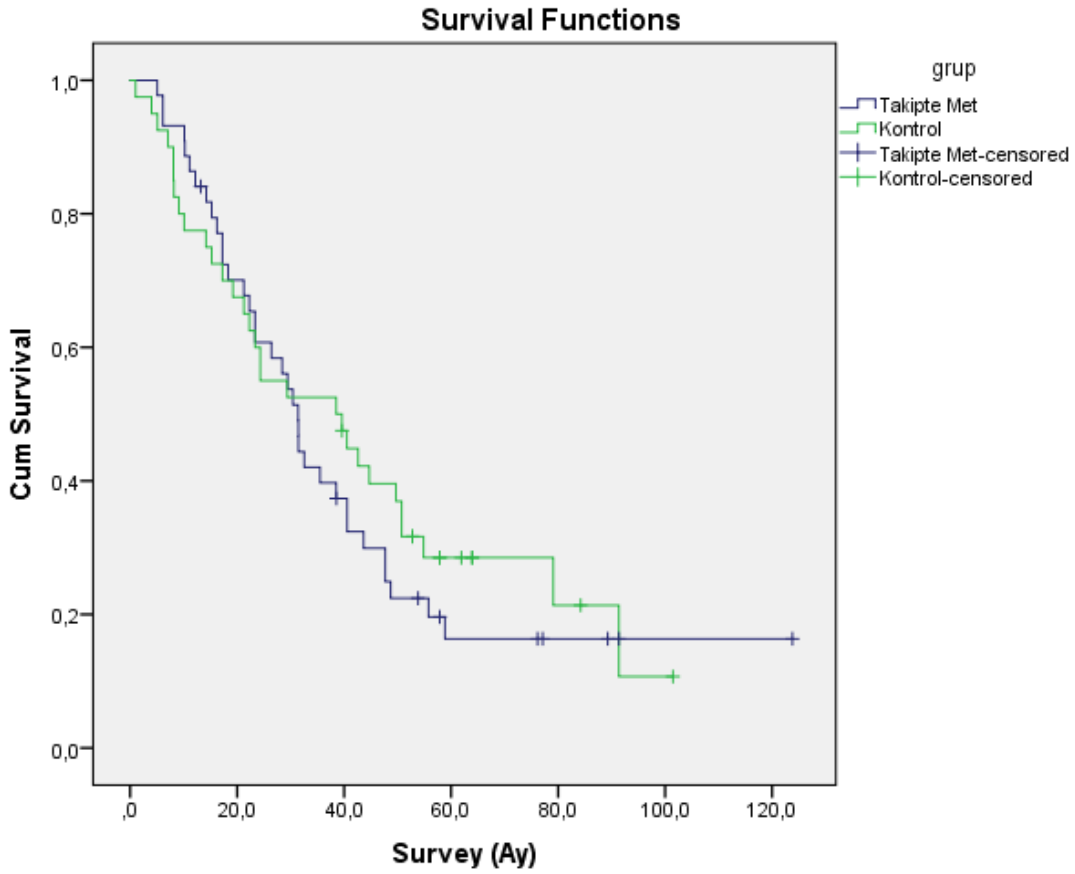
**Tablo 20. Gruplara göre lenf nodu metastazları**

| | **Takipte karşı akciğer parankim metastazı grubu** | **Kontrol grubu** |
|---|---|---|
| **Mediastinal lenf nodu pozitifliği** | | |
| **Evre 1** | 5 | 5 |
| **Evre 2** | 9 | 10 |
| **Evre 3** | 15 | 8 |
| **Baş-boyun lenf nodu pozitifliği** | 6 | 5 |
| **Abdominal lenf nodu pozitifliği** | 3 | 1 |

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %86,3; %61,3; %20,4 iken; kontrol grubunda 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %77,5; %60; %30 olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı survival farkı saptanmadı(p=0,779).

**Tablo 21. Gruplar arası 1,2 ve 5 yıllık sağkalım oranları**

| | **Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grup** | **Kontrol grubu** |
|---|---|---|
| 1 yıllık sağkalım | %86,3 | %77,5 |
| 2 yıllık sağkalım | %61,3 | %60 |
| 5 yıllık sağkalım | %20,4 | %30 |




**Şekil 16. Takipte metastaz gelişen grup ve kontrol grubu survival grafiği**

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta; primer tümörle aynı lobta satellit nodül bulunması (p=0,012), kitlenin nekrotik olmaması (p=0,015) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişimini predikte eden faktörler aşağıdaki gibi bulunmuştur;

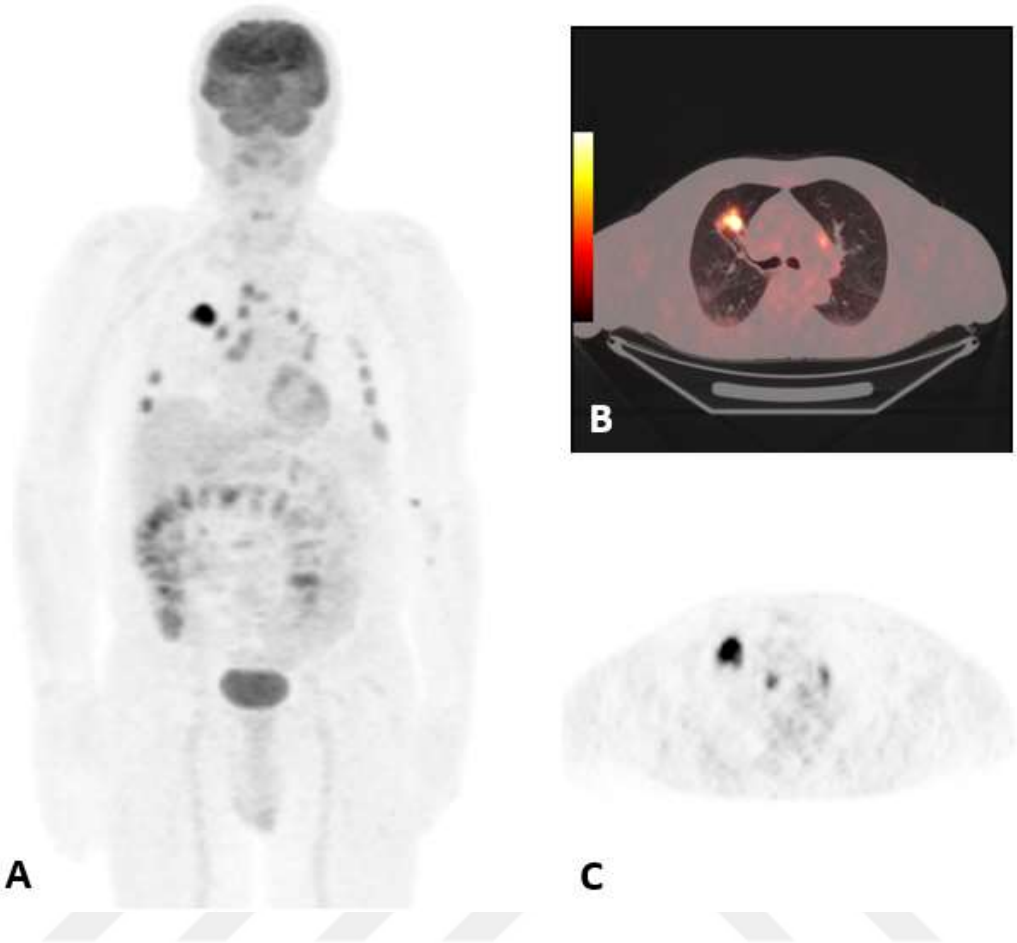
1- Aynı lobta satellit nodül varlığı karşı akciğer parankim metastazı riskini 4 kat arttırmaktadır (p=0,012; R=-0.2752; %95 CI: 0,082-0,767).

2- Primer tümörün nekrotik özellik göstermemesi karşı akciğer parankimine metastaz riskini 3,326 kat arttırmaktadır (p=0,015; R=0.2656; %95 CI: 1,236-8,950).

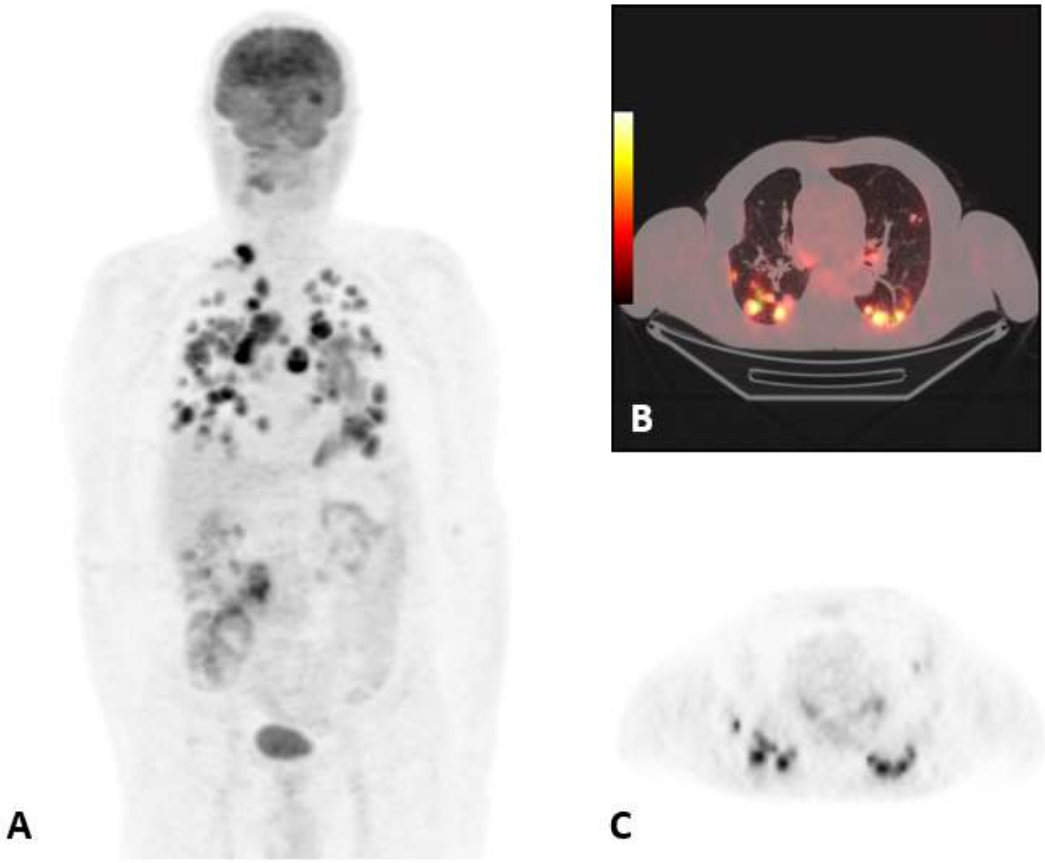
İpsilateral akciğerde diğer lobta nodül bulunması ile takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamlı risk bulunmamıştır (p=0,121).

Plevra metastazı ya da plevral efüzyon varlığı ile takipte metastaz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,910 ve p=0,478).

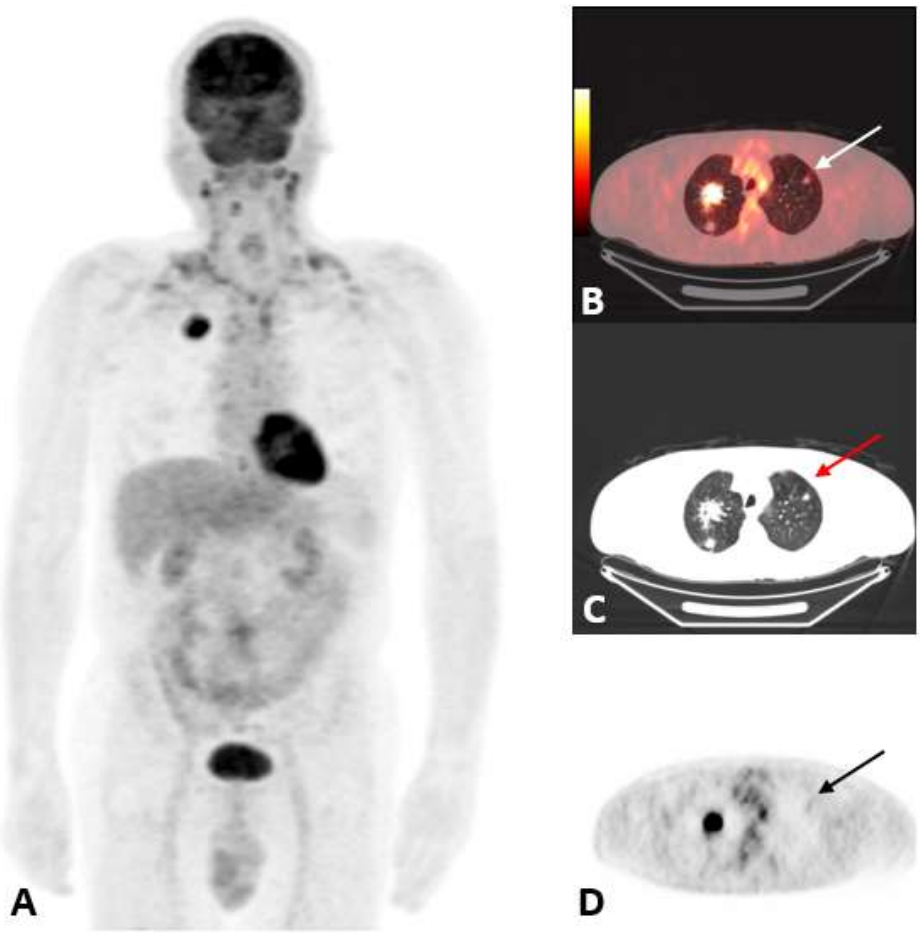
Vakalarımızdan birkaç örnek aşağıda gösterilmiştir (Şekil 17-19).




**Şekil 17. 71 yaş erkek hasta (H.D.) öksürük, nefes darlığı nedeniyle çekilen Toraks BT'de kitle lezyon saptanması üzerine F18 FDG PET/BT çekimine yönlendirilen hasta; 2012 tarihli evreleme amaçlı çekilen F18 FDG PET/BT'de A) MIP(maximum intensity projection) görüntülerde primer akciğer kitlesi, multiple metastaz şüpheli tutulum gösteren lenf nodları ve bilateral kotlarda sıralı tarzda kotlarda görünen artmış F18 FDG tutulumu görülmüştür. Anamnez derinleştirildiğinde yakın zamanda düşme öyküsü nedeniyle kotlardaki artmış tutulum öncelikle travmaya sekonder olarak değerlendirilmiştir. B) Aksiyel füzyon PET/BT ve C) Aksiyel PET görüntülerinde sağ akciğerdeki primer lezyon ve mediastinal lenf lenf nodları görülmektedir. Sol akciğerde metastaz şüpheli nodüler lezyon izlenmemiştir.**




**Şekil 18. Aynı hastanın (Şekil 17.deki H.D.) 2014 yılında tedavi sonrası değerlendirme amaçlı çekilen F18 FDG PET/BT'si görülmektedir. A) MIP görüntülerinde bilateral akciğer parankiminde multiple lezyonlar, beyin sol yarısında temporal lob parankiminde kitle lezyon ve abdominal alnada lenf nodları izlenmektedir. B) Aksiyel füzyon PET/BT ve C) PET görüntülerinde bilateral akciğer parankimindeki kitle lezyonlar ve bu lezyonlara ait artmış F18 FDG tutulumu görülmektedir.**




**Şekil 19. 55 yaşında erkek hasta (Y.Y.) başka bir merkezde çekilen Toraks BT'de şüpheli lezyon saptanması üzerine F18 FDG PET/BT çekimine yönlendirilen hastanın; 2015 yılında çekilen F18 FDG PET/BT görüntülerine ait A) MIP görüntülerinde sağ akciğer apikalde izlenen primer kitle lezyon, mediastinal lenf nodları ve karşı akciğer parankiminde metastaz şüpheli lezyon izlenmiştir. B) Aksiyel füzyon PET/BT, C) Aksiyel BT ve D) Aksiyel PET kesitlerinde karşı akciğer parankiminde zemin aktiviteye göre harifçe artmış F18 FDG tutulumu izlenmiştir. Hastanın karşı akciğerde saptanan nodülünün kontrol görüntülemeler ile metastaz ile uyumlu olduğu teyit edilmiştir.**

# TARTIŞMA

Akciğer kanseri erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanser tipi olup kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. SEER veri tabanı verilerine dayanarak 2006-2010 yılları arasında Amerika'da erkeklerde 100.000'de 74,3 ve kadınlarda 100.000'de 51,9 insidans saptanmıştır (73). Sigara ve diğer çevresel faktörler akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca genetik olarak değişik altyapıda değişik kanser alttipleri bulunmakta olup akciğer kanserinin değerlendirilmesi, tedavi seçiminin belirlenmesi halen gündem konularından biridir.

F18 FDG PET/BT başlangıçta beyin metabolizmasının gösterilmesi amacıyla kullanılsa da zamanla kanserlerin artmış glukoz tutulumu göstermesinden yararlanılarak kanser yönetiminde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok kanser türünde etkinliği kanıtlanmış olup akciğer kanserinde de en sık kullanılan yöntemlerden biridir. NCCN klavuzu akciğer kanserinin yönetiminde her evrede F18 FDG PET/BT kullanılmasını önermektedir (74). F18 FDG PET/BT'nin benign-malign akciğer nodüllerinin ayrımında yüksek sensitivite ve spesifite ve %90'a varan tanısal doğruluğu meta analizlerde gösterilmiştir (32).

Akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde günümüzde en sık Toraks BT, F18 FDG PET/BT ya da şüpheli lezyonlara yönelik spesifik konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Akciğer kanseri evrelemede F18 FDG PET/BT'nin yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda; Vergahen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada F18 FDG PET/BT ile hastaların %15'inde beklenmeyen uzak bir metastaz tespit edilmiş ve bu hastalarda F18 FDG PET/BT'nin evreyi değiştirdiği gösterilmiştir (43,75). Yapılan bir çalışmada metastatik akciğer kanserinde F18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %90 bulunmuştur (61). F18 FDG PET/BT'den elde edilen SUV

değerlerinin prognostik önemi de kanıtlanmış olup akciğer kanserli hastaların yönetiminde F18 FDG PET/BT temel görüntüleme yöntemlerinden biri haline gelmiştir (11,76,77). Günümüzde akciğer kanseri evrelemesi, radyoterapi alanın belirlenmesi, cerrahi öncesi uzak metastazın dışlanmasında, tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde, nüks ve metastaz tayininde sıklıkla F18 FDG PET/BT kullanılmaktadır (78-80). Ayrıca akciğerde saptanan nodüllerin benign-malign lezyon olarak ayrımında da kullanılmaktadır ve akciğer kanserli hastalar F18 FDG PET/BT kliniklerinin rutininde önemli bir yer kaplamaktadır (81).

Akciğer kanserinde hastaların çoğu ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. Hastada T ve N evresinden bağımsız herhangi bir metastaz uzak metastaz kabul edilir ve evre 4 olarak kabul edilir. Bunlardan M1a toraks içi yayılımı, M1b ve M1c ise ekstratorasik hastalığı tanımlamaktadır. M1a evresinde malign plevral efüzyon, perikardiyal ya da plevral yayılım veya karşı akciğerde metastatik nodüllerin varlığı bulunur. M1b ve M1c evresinde de hastalarda beyin, kemik, karaciğer, adrenaller gibi uzak organ metastaz varlığı bulunmaktadır.

Karşı akciğer parankim metastazı, akciğer kanserli hastaların yaklaşık %16-28'inde görülmektedir (5). Karşı akciğer parankim metastazının tanı anında sık olmadığı, otopsi serilerinde yaklaşık %20 oranında görüldüğü daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (82,83).

Yapılan çalışmalarda klinik önemi olan pulmoner nodüllerin % 70'inin ya primer ya da metastatik malign tümörler olduğu kanıtlanmıştır (40,41). Bu nodüllerin benign-malign olduğunun ayırt edilmesi tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Malign pulmoner nodüllerde de bu nodülün ikinci primer bir akciğer kanserine mi yoksa var olan tümörün metastatik yayılımına sekonder mi olduğu tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada senkron/metakron ikinci primer hastalık %1-10 arasında görülmektedir (84). Çoğu zaman bunun ayrımı histopatolojik örnekleme olsa bile yapılamamaktadır. Bu nodüllerin non-invaziv bir yöntem ile değerlendirilmesinde F18 FDG PET/BT'nin önemli bir yere sahip olabileceği düşünülmektedir (85).

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda nodül sıklığının %8-51 arası geniş bir sıklıkta olduğu ve bu nodüllerin %10 kadarının da malign olduğu belirtilmiştir (86). Bilinen malignite varlığında bile saptanan nodüllerin çoğunun benign olduğu gösterilmiştir. Yuan ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada akciğer kanseri tanılı ve operasyon adayı olan hastalarda pulmoner nodül saptanma sıklığı %26 olarak hesaplanmış ve bu nodüllerinde %25'i metastatik olarak gelmiştir (87).

Caretta ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada çalışmaya dahil edilen 29 hastada toplamda 32 nodüle rastlanmıştır. Nodüllerin çoğu ipsilateral akciğerde izlenirken toplam 10 nodül kontralateral akciğerde bulunmuştur. Nodüllerin %32'sinin malign olduğunu

göstermiştir (88).

Akciğer kanserinde karşı akciğer parankim metastazı yıllardır merak edilmiş, çalışmalara konu olmuş ve yayılım mekanizmasıyla ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Ferguson ve arkadaşları 1985 yılında yayınladıkları bir çalışmada kontralateral pulmoner metastazın mediastinal tutulum varlığında bile nadir olduğunu belirtmişlerdir (89).

Oniugbo, 2014 yılında akciğer kanserinin yayılımı ile ilgili yazdığı bir makalede akciğer metastazının oluşum mekanizmasını değerlendirmiştir (90). Bu makaleye göre;

1- Akciğerlerin yapısal olarak yani mikroçevre açısından benzer olduğu, primer tümöre en yakın organlardan birinin karşı akciğer olduğu, metastazların önce karşı akciğere geçmesi gerektiği belirtilmiştir.
2- Akciğerlerin kanlanmasının direk aorttan olduğu, bu nedenle de akciğerin ilk metastaz bölgelerinden biri olması gerektiği söylenmiştir.
3- Venöz ve lenfatik kollaterallerin her iki akciğer arasında bağlantı sağladığı, bu durumun da yine sık akciğer metastazına neden olması gerektiği belirtilmiştir.

Tüm bu hipotezlere rağmen akciğer kanserinin neden beklenenden daha az karşı akciğere gittiğini ise şu şekilde açıklamıştır; kanser hücreleri karşı akciğere ulaşıyor ancak karşı akciğerde tutunup metastatik odak oluşturamadan yok oluyor.

Biz de bu çalışmada akciğer kanserinde karşı akciğer parankim metastazını etkileyen ya da predikte eden faktörleri, bunların F18 FDG PET/BT parametreleriyle ve hastanın yaşam süresiyle ilişkisini araştırarak evreleme-yeniden evreleme için gelen hastalarda karşı akciğer parankim metastazı açısından şüphelenilmesi gereken bulguları belirlemeyi amaçladık.

Daha önceki çalışmalar genelde akciğer parankim metastazını ayırt etmeye odaklanmış olup benign ve malign nodülleri ayırt etmeyi amaçlamıştır. Örneğin; Rupert ve arkadaşlarının 2011 yılında operabl akciğer kanseri tanılı hastalarda saptanan nodüllerin benign malign ayrımındaki faktörleri değerlendirdiği bir çalşımasında malign olan nodüllerin çoğunun primer histopatolojisinin adenokarsinom olduğu gösterilmiştir (p=0,001) (85). Yine Rihimaki ve arkadaşlarının 2014'te yayınladıkları bir çalışmada adenokarsinom alt tipindeki tümörlerin diğer alt tiplere göre anlamlı olarak daha fazla akciğer metastazı oluşturduğu saptanmıştır (p<0,001) (91). Yang ve arkadaşlarının 2018 yılında 2010-2013 yılları arasındaki SEER veritabanı sonuçlarından metastatik akciğer kanserli hastaları değerlendirildiği toplam 45.423 hastalık bir çalışmada squamöz hücreli kanserlerin %19,1'inde ve adenokanserlerin %14'ünde karşı akciğer parankim metastazı görülmüştür (92).

Caretta ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada primer tümör histolojisi ile akciğerde metastatik nodül varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (88).

Yuan ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada hastaların % 81'inde primer tümör histopatolojisi adenokarsinom gelmiştir (87). Ancak histopatolojik alttip ile saptanan nodüllerin malignite potansiyeli arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda akciğer kanserinin herhangi bir alttipinin daha çok karşı akciğer parankim metastazı oluşturduğuna ya da takipte karşı akciğer parankim gelişimine neden olduğuna dair anlamlı istatistiksel veri saptanmamıştır (p=0,156 ve p=0.231). Yine de karşı akciğer parankim metastazı grubunun çoğunda histopatolojik olarak en sık adenokarsinom, ikinci en sık squamöz hücreli karsinom görülmüştür (sırasıyla %45,6 ve %40). Çalışmamızda kontrol grubunu uzak metastazı olan hasta grubu oluşturmaktadır ve kontrol grubunda da en sık rastlanan alt tip adenokarsinom, ikinci en sık alt tip squamöz hücreli karsinom olarak bulunmuştur (%47 ve %30). Bu durumun adenokarsinomların ve squamöz hücreli karsinomların genel olarak metastaz yapma eğilimiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce çalışmalarda insidental saptanan nodüllerin boyutu ile malignite potansiyeli karşılaştırılmıştır. Rupert ve arkadaşlarının 2011 yılında primer akciğer kanserinde eşlik eden akciğer nodüllerinin malignite potansiyelini değerlendirdiği bir çalışmada malign nodüllerin benign nodüllerden belirgin olarak daha büyük boyutlu olduğu görülmüştür (P =0,05) (85). Caretta ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada nodüllerin benign/malign ayrımında lezyon boyutu anlamlı istatistiksel fark oluşturamamıştır (88). Ancak istatistiksel anlamlı olmasa da >5mm olan nodüllerin küçük olanlara göre daha çok malignite potansiyeli taşıdığını belirtmişlerdir (p=0,2). Yuan ve arkadaşlarının operabl akciğer kanserli hastalardaki pulmoner nodüllerin malignite olasılığını değerlendirmek için yaptığı 223 hastalık çalışmada, nodüllerin boyutu ile nodülün malignite olasılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,1) (87).

Bizim çalışmamızda yalnızca malign nodüller çalışmaya dahil edilip, akciğer kanserli hastalarda saptanan parankim nodüllerinin malignite potansiyeli değerlendirilmese de en küçük metastatik lezyon boyutu 2,3 mm; en büyük metastatik lezyon boyutu 39 mm saptanmıştır. En büyük metastatik nodül boyutu ile hastaların yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamışıtr (p=0.447).

Huang ve arkadaşlarının 2016 yılında akciğer adenokarsinom tanılı 103 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %49'unun üst lobta lokalize olduğu, bunların %70,6'sının karşı akciğerde üst loba metastaz yaptığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde primer tümörün üst lobta lokalize olmasının karşı akciğer üst lobunda metastaz yapmasıyla ilişkisi gösterilmiştir (OR:5,49; p<0,001) (93). Huang ve arkadaşları bu durumu akciğerin üst loblarında kan akımının az olmasına, haliyle buralarda kanser hücrelerine karşı oluşan immun

yanıtın az olmasına bağlamışlardır.

Rupert ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada KHDAK'li hastalarda primer tümörün lokalizasyonu ile saptanan nodüllerin malignite potansiyeli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (85).

Biz de çalışmamızda primer tümörün lokalizasyonunu hem segment ve lob olarak hem de üst zon/diğer zonlar olarak grupladık. Ancak herhangi bir lokalizasyonda istatistiksel anlamlı olarak karşı akciğer parankim metastazına daha sık rastlanmadı (p=0,134). Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişen grupta da istatistiksel anlamlı olarak bir lob ya da segment baskınlığı gösterilemedi (p=0,320). Biz bu çalışmada karşı akciğer parankim metastazı gelişiminde herhangi bir lokalizasyonun daha sık metastaz geliştirdiğini bulamasak da, daha geniş hasta serilerinde ve sadece üst lob tümörlerini içine alan konuya spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda primer tümör boyutu ile karşı akciğere metastazı arasında ya da takipte karşı akciğer parankim metastazı geliştirme riski açısından anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,176 ve p=0,215). Rupert ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada primer tümör boyutu ile saptanan nodüllerin malignite potansiyeli arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (85). Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamızla uyumludur. Ancak Hung ve arkadaşlarının 2016'da organ spesifik metastazları predikte eden faktörleri araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza zıt olarak; 93 kontralateral akciğer parankim metastazlı hasta incelenmiş ve primer tümör boyutu büyüdükçe daha fazla kontralateral parankim metastazı görüldüğünü belirtilmiştir (P=0,006) (94).

8.TNM'de hastalar gruplanırken, survival özelliklerine göre gruplama yapılmıştır. Evre arttıkça hastaların ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık yaşam beklentisi azalmaktadır. M1a ve M1b grubundaki hastalar Evre 4A olarak değerlendirilirken, M1c grubu Evre 4B olarak değerlendirilir. Rami porta ve arkadaşları 2018 yılında yayınladığı bir makalesinde tek ektratorasik metastazın yani M1b grubundaki hastaların multiple ekstratorasik metastazı bulunan M1c grubundaki hastalara göre belirgin daha uzun süre yaşadığı ancak M1b grubunun intratorasik metastazı bulunan yani M1a grubu olan hastalarla benzer sağkalım avantajına sahip olduğunu belirtmiştir. M1a ve M1b grubunun benzer prognoz gösterdiği, ancak anatomik yayılımlarının farkı nedeniyle farklı gruplarda yer almalarının doğru olduğu da yine aynı çalışmada belirtilmiştir. Bu nedenle de klinik evrede iki grup da Evre 4A olarak adlandırılmıştır (37).

Eberhardt ve arkadaşlarının IASLC verilerini analzi ettiği ve M1a ve M1b grup değşikenlerinin survival ile ilişkisini incelediği bir çalışmada; M1a grubundaki 324 hastanın

ortalama yaşam süresi 11,5 ay bulunmuş ve M1b grubundaki 225 hastanın ortalama yaşam süresi 11.4 ay bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı survival farkı saptanmamıştır (25).

Dias ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı bir çalışmada 288 KHDAK tanılı hasta tanı anından itabaren takip edilmiş. M1c grubu hastaların, M1a ve M1b grubu hastalara göre belirgin düşük survival gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak bu fark M1a ve M1b grupları arasında saptanmamıştır ($p=0,517$) (95).

Shin ve arkadaşlarının da yine 2017 yılında yayınladığı 1024 hastalık bir çalışmada M1a grubunda ortalama yaşam süresi 22.5 ay; M1b grubunda 17,8 ay ve M1c grubunda ortalama 13,6 ay bulunmuştur. Survival analizinde M1c grubunda hastalar M1a grubuna göre ve M1b grubuna göre anlamlı olarak daha düşük survival göstermişlerdir ($p<0,001$ ve $p<0,001$). M1b grubu M1a ya göre daha düşük yaşam beklentisi gösterse de istatistiksel olarak iki grubun yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,111$) (96).

Çalışma grubumuzda uzak metastaz evresi M1a olan hastaların ortalama yaşam süresi 35,659 ay, M1b grubu olan hastaların ortalama yaşam süresi 33,209 ay ve M1c grubu olan hastaların ortalama yaşam süresi 20,126 ay bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre literatür ile uyumlu olarak karşı akciğer parankim metastazı grubunda M1a ve M1c grupları arasında anlamlı bir survival farkı var iken ($p=0,001$); M1b ve M1a grubu arasında anlamlı survival farkı saptanmadı ($p=0,497$). Sonuç olarak karşı akciğer parankim metastazı bulunan olguların uzak metastazı olan olgulara göre ortalama yaşam süresi daha uzun bulunmuştur.

Daha önce Sanchez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kontralateral akciğer parankim metastazının sayısının (tek ya da multiple) olmasının surival açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir (48). Rami Porta ve arkadaşlarının IASLC veritabanını analiz ettiği 2015 tarihli yayınında da birden fazla metastatik nodül varlığının bir nodül varlığına göre daha kötü prognozlu olabileceği ancak hasta sayılarının çok olmaması nedeniyle istatistiksel anlamlı bir sonuç oluşturmadığı belirtilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da karşı akciğer parankim metastazının sayısıyla yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,698$).

Literatürde bu konuyla ilişkili veri bulunmasa da karşı akciğerde saptanan metastatik nodüllerin boyutu ya da SUVmax değerleri ile yaşam süresi arasında da ilişki saptanmamıştır ($p=0,447$ ve $p=0,352$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; primer tümörle aynı lobta satellit nodül bulunması, yine aynı akciğerde diğer loblarda metastatik nodül bulunması karşı akciğer parankim metastazı saptanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla

p=0,007; p<0,001). Ayrıca aynı lobta satellit nodül varlığı takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişme riskini 4 kat arttırmaktadır (p=0,012; R=-0.2752; %95 CI: 0,082-0,767). Bu durum akciğer içinde metastatik yayılımın sırasıyla aynı akciğer aynı lob, aynı akciğer diğer lob/loblar ve karşı akciğer şeklinde olabileceğini düşündürmektedir. Lenfatik drenaj ile ilgili çalışmalarda viseral plevral intersegmental lenfatik dolaşımın pulmoner ligamen aracılığıyla karşı taraf ile ilişki içerisinde olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (97).

Daha önce Yuan ve arkadaşlarının yaptığı 2003 tarihli çalışmada bir nodülün metastatik potansiyelinin primer tümörle aynı lobta olduğunda diğer loblara göre anlamlı daha yüksek olduğu belirtilmiştir(p<0,01) (87). Rupert ve arkadaşlarının çalışması nodülün primer tümörle aynı lobta olmasının nodülün malign olma olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (%33 vs %2; p=0,03). Ancak Caretta ve arkadaşlarının 2001 de yaptığı çalışmada nodüller satellit nodül/ ipsilateral diğer lobta nodül/ kontralateral akciğerde nodül olarak sınıflandırılmış ve bu gruplarda malignite potansiyeli açısından anlamlı ilişki bulunamamıştır (88).

8.TNM evrelemesinde M1a evresi malign plevral efüzyon, plevral veya perikardiyal yayılım veya karşı akciğerde pulmoner nodül eşlik eden tümörleri içerir. IASLC verilerine göre tüm bu durumlarda benzer sağkalım oranları izlenmektedir (37). Yine Onuigbo yayınladığı iki makalede karşı akciğere yayılımın kan damar invazyonu ile ilişkili olmadığını; yayılımın sıralı bir şekilde önce ipsilateral plevral tutulum, kontralateral plevral tutulum ve kontralateral akciğer parankim metastazı şeklinde olduğunu belirtmiştir (83,90). Bizim çalışmamızda M1a grup değişkenleri yani plevral metastaz ve plevral efüzyon varlığı karşı akciğer parankim metastazı bulunan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,003 ve p=0,036). Bizim hasta serimizde F18 FDG PET/BT verilerinde perikardiyal tutulumu olan hasta bulunmadığı için bu grup değerlendirilemedi.

Rashidi ve arkadaşlarının 2013 yılında akciğer kanserinin yayılımını araştırmak için deney hayvanlarıyla ve metastaz potansiyeli yüksek bir akciğer kanser kültürü ile yaptığı çalışmada; kanser hücrelerinin fareye ekildikten 18 saat sonra lenfatik yollarla akarak inferiora doğru ipsilateral diyafragmatik yüzeye ilerlediği, hücrelerin büyük kısmının diafragmatik yüzeyde bulunan lenfatik damarları invaze ettiği gösterilmiştir. Dördüncü günde kanser hücrelerinin çoğunun kontralateral diafragmatik yüze ulaştığı ve çok az bir kısmının bronkovasküler pedinkül ile karşı akciğer parankimine ulaştığı görülmüştür (98). Bu çalışma tek bir kanser tipi ile ve esas olarak lenfatik yayılım üzerine odaklanmış olsa da karşı akciğere yayılımın plevra aracılığı ve lenfatik sistem aracılığıyla kombine bir şekilde olduğunu düşündürmektedir. Bu da karşı akciğer parankim metastazı grubunda neden daha sık olarak plevral invazyon ve efüzyon geliştiğini açıklamamıza yardımcı olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre takipte karşı akciğer parankim metastazını predikte etmede primer tümörün nekrotik özellik göstermemesi karşı akciğer parankimine metastaz riskini 3,326 kat arttırmaktadır (p=0,015; R=0.2656; %95 CI: 1,236-8,950). Bu durumla ilgili olarak Onuigbo'nun 2014 yılında akciğer kanserinde karşı akciğer parankim metastazının mekanizmasını açıkladığı makalesinde akciğer kanserinde karşı akciğer parankim metastazının neden beklenenden az olduğu şu şekilde açıklanmıştır; Onuigbo karşı akciğer plevrasına lenfatik yolla ulaşan tümör hücrelerini histokimyasal olarak incelediğinde tümör hücrelerinde belirgin nekroza rastlamıştır (83). Onuigbo, bu durumun karşı akciğer plevrasından karşı akciğer parankimine yayılımın önlenmesinde karşı akciğerin salgıladığı faktörler aracılığıyla 'karşı akciğerin savunma mekanizması' oluşturmasının etkili olabileceğini belirtmiştir. Bizim çalışmamızda saptadığımız nekrotik tümörlerde akciğer metastaz riskinin düşüklüğü tümörün nekroza neden olan bu salgınan faktörlere duyarlılığı ile ilişkilendirilebilir. Primer kitlenin nekroz faktörlerine duyarlı olması; metastatik hücrelerin de karşı akciğere geçişte bu nekroz faktörlerine direnemeyip lezyon oluşturamadan karşı akciğer tarafından elimine edilmesine neden olabilir.

Çalışmamızın limitasyonlarına baktığımızda; çalışmanın retrospektif doğası gereği hasta seçiminde pozitif yönlü bir bias olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma dizaynında hastalarımız kontralateral metastazı olduğu kanıtlanmış hastaların seçimine dayanmaktadır. Ayrıca hastaların tedavi statüsü bu çalışmada değerlendirilmediği için survival analizlerinde tedaviyle ilgili veri sunulamamıştır. Bir diğer sınırlılığımız da tüm hastaların kontralateral metaztazlarının histopatolojik olarak doğrulanmamış olmasıdır. Çalışmalarda histopatolojik doğrulamanın hasta evresine katkısı olacaksa yapılması önerilmektedir. Bu durumda bile karşı akciğer parankim metastazlarında biyopsi ile histopatolojik doğrulama genelde mümkün olmamaktadır.

# SONUÇLAR

Karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörleri ve kontralateral metastazın prognozla ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1- Olgu grubumuzda ortalama hasta yaş ± standart deviasyon 61,64± 8,8 idi. Hastaların 30'u kadın 195'i erkekti. Hastaların yaşı ve cinsiyeti ile karşı akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

2- Primer kitlenin histopatolojik alt tipi ile karşı akciğere parankim metastazı oluşturma riski açıısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,156)

3- Takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişiminde de primer lezyonun üst-alt loblarda oluşu, bulunduğu segment, santral ya da periferik yerleşimli oluşu, primer kitlenin boyutları ya da kitlenin invazyon özellikleri (mediastinal invazyon/toraks duvar invazyonu) ile anlalmlı ilişki saptanmadı.

4- Primer lezyona ait SUVmax (p=0,187), SUVmean (p=0,167) ya da MTV (p=0,823) değerleri ile karşı akciğer parankim metastazı gelişimiyle ilişki saptanmamıştır. Bu parametreler takipte metastaz gelişimini predikte etmede anlamlı katkı sağlamamıştır

5- Mediastinal lenf nodu varlığı ve evresi, ya da mediastinal lenf nodlarının SUV değerleri ile karşı akciğer parankim metastazı olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,705). Bu faktörler takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamlı risk oluşturmamaktadır.

6- Hastaların herhangi bir baş-boyun (p=0,867), abdominal lenf nodu varlığı (p=0,233) ya da bunların SUVmax parametreleri ile karşı akciğer parankim metastazı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu faktörler takipte karşı

akciğer parankim metastazı gelişimi açısından anlamlı risk oluşturmamaktadır.

7- Hastalarda kemik, adrenal, karaciğer, beyin ya da diğer solid uzak metastazlarının varlığı karşı akciğer parankim metastazını predikte etmede istatistiksel anlamlı katkı sağlamamıştır.

8- Karşı akciğerdeki metastatik nodüllerin sayısı (tek nodül- oligometastatik nodüller-multiple nodüller) ile survey arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,698).

9- Karşı akciğerdeki metastatik nodüllerden en büyüğünün maksimum çapı ile survey arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,447).

10- Karşı akciğerdeki metastatik nodüllerin SUVmax değerleri ile survey arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,352).

11- Karşı akciğerde saptanan metastatik nodüllerin survey ile ilişkisi incelendiğinde ortalama yaşam süresi 28,3ay olarak hesaplanmış olup, ekstratorasik yayılımı olan hasta grubuna göre survival anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (28,3 ve 15,5 ay; p<0,001).

12- Hastalar evrelerine göre M1a, M1b ve M1c olarak gruplandığında M1a evresindeki hastalar M1c evresindeki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun süre yaşarken (p=0,001), M1b grubu ile M1a grubu arasında istatistiksel anlamlı surival farkı saptanmamıştır (p=0,497).

13- Karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; primer tümörle aynı lobta satellit nodül bulunması, yine aynı akciğerde diğer loblarda metastatik nodül bulunması karşı akciğer parankim metastazı saptanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,007; p<0,001).

14- Aynı lobta satellit nodül varlığı takipte karşı akciğer parankim metastazı gelişme riskini 4 kat arttırmaktadır (p=0,012; R=-0.2752; %95 CI: 0,082-0,767)

15- Karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; plevral metastaz bulunması karşı akciğer parankim metastazı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,003).

16- Karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; plevral efüzyon varlığı karşı akciğer parankim metastazı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,036).

17- Primer tümörün nekrotik özellik göstermemesi, takipte karşı akciğer parankimine metastaz riskini 3,326 kat arttırmaktadır (p=0,015; R=0.2656; %95 CI: 1,236-8,950).

# ÖZET

Bu çalışmada Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi verileri ile karşı akciğer parankim metastazında etkili olan ve metastazı predikte etmemize yardımcı olacak bulguları değerlendirmeyi amaçladık.

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza, etik kurul onamı alınmış ve hastanemizde klavuzlara uygun şekilde Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi çekimi yapılmış akciğer kanseri tanılı 225 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip verileri ve görüntüleri üzerinden kontralateral metastazı doğrulanmış, Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinden lezyon ve hastalık yaygınlığına dair veriler, kantitatif parametreler eşliğinde değerlendirilmiştir. Hastaların takip ve ölüm verilerine hastane bilgi sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır.

İstatistiksel analiz sonucunda karşı akciğer parankim metastazını predikte eden faktörlere baktığımızda; primer tümörle aynı lobta satellit nodül bulunması, yine aynı akciğerde diğer loblarda metastatik nodül bulunması karşı akciğer parankim metastazı saptanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$; $p<0,001$). Bu durum yayılımın aynı lobta satellit nodül, aynı akciğer diğer lob/loblarda nodül ve karşı akciğer şeklinde olabileceğini göstermektedir. Ayrıca; plevral metastaz bulunması ($p=0,003$) ve plevral efüzyon varlığı karşı akciğer parankim metastazı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). Bu sonuca göre; tümör hücrelerinin akciğer içi lenfatikler aracılığıyla plevraya uzanması ve plevra aracılığıyla karşıya geçişi, karşı akciğer parankim metastazı oluşumunun esas mekanizması olabilir.

Çalşıma sonuçlarına göre primer tümörün nekrotik özellik göstermemesi, takipte karşı

akciğer parankimine metastaz riskini 3,326 kat arttırmaktadır. Karşı akciğer parankimi salgıladığı faktörlerle, plevra aracılığıyla kendisine ulaşan tümör hücrelerini nekroza uğratır ve karşı akciğer parankimine yayılımı önler. Dolasıyla primer tümörün nekroza yatkılığı karşı akciğer parankimine yayılımı zorlaştıran bir faktör olabilir.

Sonuç olarak karşı akciğer parankim metastazını predikte etmede en önemli faktörlerden birinin akciğer içi yayılımı gösteren ipsilateral nodüller olduğunu; plevral metastaz ve buna bağlı efüzyon varlığının karşı akciğere geçişte önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Tüm bu bulguları değerlendirmede Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi'nin tüm vücut görüntüleme ve hastalığa global bir yaklaşımla katkı sağladığını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, kontralateral yayılım, karşı akciğer parankim metastazı, plevral yayılım, Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

# EVALUATION OF CONTRALATERAL LUNG METASTASIS, ITS CAUSES AND PREDICTIVE FACTORS IN LUNG CANCER WITH FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS

## SUMMARY

In this study, we evaluated contralateral lung paranchyma metastasis, its causes and predictive factors in lung cancer using Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography findings.

Ethics committee approval was obtained in our retrospective study, and 225 patients who diagnosed lung cancer and underwent Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in our department were included in this study. In all patients contralateral metastasis was confirmed on the follow-up data and images of the patients.

As a result of statistical analysis, presence of satellite nodules in the same lobe as the primary tumor and metastatic nodules in other lobes in the same lung were found to be significantly higher in the group with contralateral lung metastasis compared to the control group ($p=0,007$; $p<0,001$). This findings indicate that tumor's spread may be follows as a satellite nodule in the same lobe, a nodule in the other lobe/lobes of the same lung and the opposite lung. Additionally, our study indicated that pleural metastasis and effusion were more common in contralateral metastasis group rather than control grup ($p=0,003$ and $p=0,036$). Consistent with our results, the extension of tumor cells to the contralateral pleura

via the intersegmental lymphatics and crossing over through the contralateral pleura may be the main mechanism of metastasis to the contralateral lung parancyhma.

This study's findings indicate that absence of necrosis in the initial tumor raises the probability of metastasis to contralateral lung by 3,326 times during follow-up. Tumor cells that reached through pleura became necrotic with the factors secreted by the opposite lung and this factors stopped tumor cells from spreading to the contralateral lung parenchyma. Therefore, the susceptibility to necrosis of the primary tumor may be a factor that complicates the spread to the contralateral lung parenchyma.

In conclusion, one of the most important factors in predicting contralateral parenchymal metastasis are ipsilateral nodules. Also, the presence of pleural metastasis and related effusion plays an important role in the transition to the opposite lung. We believe that Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography leads a global approach and contributes disease evaluation after reviewing all of these data.

**Keywords:** Lung cancer, contralateral spread, contralateral lung metastasis, pleural dissemination, Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography

# KAYNAKLAR


1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2021;71(3):209-49.

2. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. Med Clin North Am 2019;103(3):463-73.

3. Akdemir ÜÖ, Aydos U. Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Nükleer Tıp Seminerleri 2018;4(1):6-17.

4. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of Non–Small Cell Lung Cancer Using Integrated PET/CT. Am J Roentgenol 2009;193(5):1203-11.

5. Akman C, Bakan S. Akciğer Kanserinde Evreleme: Yenilikler. Türk Radyoloji Seminerleri 2015;2(3):340-53.

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70(1):7-30.

7. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med 2020;41(1):1-24.

8. Team TACSmaec. Key Statistics for Lung Cancer 2022 [updated 14.02.2022; cited 2022 06.07.2022].

9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5-29.

10. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2016;25(3):439-45.

11. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thoracic Oncol 2008;3(1):6-12.

12. Canale M, Andrikou K, Priano I, Cravero P, Pasini L, Urbini M, et al. The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy. Cancers (Basel) 2022;14(5).

13. Remark R, Becker C, Gomez JE, Damotte D, Dieu-Nosjean MC, Sautes-Fridman C, et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. Am J Respir Crit Care Med 2015;191(4):377-90.

14. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1994;14(2):429-46; quiz 47-8.

15. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. Akciğer tümörleri. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni 2013;4(3):178-88.

16. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. Radiographics 2018;38(7):2134-49.

17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015;10(9):1243-60.

18. Effros RM. Anatomy, development, and physiology of the lungs. GI Motility online 2006.

19. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.

20. Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi. Balcı AE, editor: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; 2015.

21. Turna A. The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. Turkish J Thoracic Cardiovasc Surg 2017;25(3):484-98.

22. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10(7):990-1003.

23. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thoracic Oncol 2016;11(1):39-51.

24. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. J Thoracic Oncol 2015;10(12):1675-84.

25. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10(11):1515-22.

26. Oguzkaya F, editor Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Evreleme. Ulusal Akciğer Kanseri 2013; Kapadokya: Akciğer Kanserleri Derneği.

27. Kartaloğlu Z. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2008;16:274-83.

28. Chang MY, Sugarbaker DJ. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Semin Surg Oncol 2003;21(2):74-84.

29. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237(2):395-400.

30. Marom EM, Sarvis S, Herndon JE, 2nd, Patz EF, Jr. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. Radiology 2002;223(2):453-9.

31. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Hoilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43(11):2084-97.

32. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001;285(7):914-24.

33. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. JAMA 2014;312(12):1227-36.

34. Kang WJ, Chung JK, So Y, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. Differentiation of mediastinal FDG uptake observed in patients with non-thoracic tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(2):202-7.

35. Barger RL, Jr., Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. Acad Radiol 2012;19(2):153-8.

36. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, Adachi S, Koizumi M, Seto H, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. Ann Nucl Med 2015;29(5):431-41.

37. Rami-Porta R, Eberhardt WEE. Clinical implications of the innovations in the primary tumour and metastasis of the 8(th) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Dis 2018;10(22):2682-5.

38. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, Obiols C, Sanchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. Eur Respir J 2018;51(5): 1800190. doi: 10.1183/13993003. 00190-2018.

39. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139(11):879-92.

40. Kitajima K, Doi H, Kanda T, Yamane T, Tsujikawa T, Kaida H, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. Jpn J Radiol 2016 ;34(6):387-99.

41. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999;213(2):530-6.

42. Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. J Thorac Oncol 2011;6(8):1367-72.

43. Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. Ann Nucl Med 2015;29(5):409-19.

44. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;84(1):177-81.

45. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003;123(1):157s-66s.

46. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003;348(25):2500-7.

47. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roqué IFM. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014(11):Cd009519.

48. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. Radiology 2005;236(3):1011-9.

49. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant

metastasis staging in lung cancer patients. Surg Oncol 2013;22(3):151-5.

50. Gupta NC, Graeber GM, Tamim WJ, Rogers JS, Irisari L, Bishop HA. Clinical utility of PET-FDG imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. Clin Lung Cancer 2001;3(1):59-64.

51. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of $^{18}$ FDG-PET-CT, $^{18}$ FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. Eur J Radiol 2012;81(5):1007-15.

52. Chang M-C, Chen J-H, Liang J-A, Lin C-C, Yang K-T, Cheng K-Y, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. Acad Radiol 2012;19(3):349-57.

53. Delahaye N, Crestani B, Rakotonirina H, Lebtahi R, Sarda L, Girard P, et al. Comparative impact of standard approach, FDG PET and FDG dual-head coincidence gamma camera imaging in preoperative staging of patients with non-small-cell lung cancer. Nucl Med Commun 2003;24(12):1215-24.

54. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. AJR Am J Roentgenol 2000;175(1):245-9.

55. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. Int J Cancer 2013;132(2):E37-47.

56. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. Mol Imaging Biol 2002;4(5):359-62.

57. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. Med Oncol 2003;20(1):25-8.

58. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Jr., Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. Arch Surg 1998;133(5):510-5; discussion 5-6.

59. Liu T, Xu JY, Xu W, Bai YR, Yan WL, Yang HL. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best?--a meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011;23(5):350-8.

60. Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P, et al. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2009;63(3):383-6.

61. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999;212(3):803-9.

62. Teksöz S, Müftüler F, editors. Nükleer tıpta kullanılan radyoizotoplar ve biyomedikal uygulamaları. Nuclear Medicine Seminar; 2019.

63. Demir M. Pozitron emisyon tomografi (PET) fiziği. Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni 2015;6(2):146-53.

64. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. Eur Radiol 2001;11(10):1968-74.

65. Israel O, Mor M, Gaitini D, Keidar Z, Guralnik L, Engel A, et al. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18)F-FDG. J Nucl Med 2002;43(9):1129-36.

66. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? Trends Biochem Sci 2016;41(3):211-8.

67. Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2014.

68. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. J Nucl Med 1999;40(4):556-65.

69. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. Cancer 1986;58(7):1540-51.

70. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J Nucl Med 2007;48(6):932-45.

71. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. Nucl Med Semin 2020;6:339-57.

72. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. Soc Nuclear Med 2012;53(1):4-11.

73. Chen VW, Ruiz BA, Hsieh MC, Wu XC, Ries LA, Lewis DR. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. Cancer 2014;120(23):3781-92.

74. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(4):504-35.

75. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? Lung Cancer 2004;44(2):175-81.

76. Lee DH, Kim S-K, Lee H-Y, Lee SY, Park SH, Kim HY, et al. Early Prediction of Response to First-Line Therapy Using Integrated 18F-FDG PET/CT for Patients with Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. J Thoracic Oncol 2009;4(7):816-21.

77. Cheng G, Huang H. Prognostic Value of (18)F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Non-Small-Cell Lung Cancer. PET Clin 2018;13(1):59-72.

78. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Systematic Review. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2007;99(23):1753-67.

79. Onishi Y, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto K, et al. Non-small cell carcinoma: Comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations. Euro J Radiol 2011;79(3):473-9.

80. Sheikhbahaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, et al. The value of FDG PET/CT in treatment response assessment, follow-up, and surveillance of lung cancer. Am J Roentgenol 2017;208(2):420-33.

81. Ruilong Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis. Nuclear Medicine Communications 2017;38(1):67-75.

82. Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK, Goldstraw PJ, Hansell DM. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. Clinical Radiology 1993;48(2):94-6.

83. Onuigbo WI. Contralateral pulmonary metastases in lung cancer. Thorax 1974;29(1):132-3.

84. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, Jilaihawi AN, Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21(3):527-33.

85. Ruppert AM, Lerolle U, Carette MF, Lavole A, Khalil A, Bazelly B, et al. Coexisting pulmonary nodules in operable lung cancer: prevalence and probability of malignancy. Lung Cancer 2011;74(2):233-8.

86. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3):94-107.

87. Yuan Y, Matsumoto T, Hiyama A, Miura G, Tanaka N, Emoto T, et al. The probability of malignancy in small pulmonary nodules coexisting with potentially operable lung cancer detected by CT. Eur Radiol 2003;13(11):2447-53.

88. Carretta A, Ciriaco P, Canneto B, Nicoletti R, Del Maschio A, Zannini P. Therapeutic strategy in patients with non-small cell lung cancer associated to satellite pulmonary nodules. European journal of cardio-thoracic surgery 2002;21(6):1100-4.

89. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, Little AG, Piraux M, Golomb H. Diagnosis

and management of synchronous lung cancers. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1985;89(3):378-85.

90. Onuigbo WI. Anomalous lung cancer cell carriage: a historical review with present prospects. Int J Surg 2014;12(7):734-6.

91. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer 2014;86(1):78-84.

92. Yang J, Zhang Y, Sun X, Gusdon AM, Song N, Chen L, et al. The prognostic value of multiorgan metastases in patients with non-small cell lung cancer and its variants: a SEER-based study. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2018;144(9):1835-42.

93. Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Chen KC, Su KY, Chen HY, et al. Predilection of contralateral upper lung metastasis in upper lobe lung adenocarcinoma patients. J Thorac Dis 2016;8(1):86-92.

94. Hung J-J, Jeng W-J, Wu Y-C, Chou T-Y, Hsu W-H. Factors predicting organ-specific distant metastasis in patients with completely resected lung adenocarcinoma. Oncotarget 2016;7(36):58261-73.

95. Dias M, Antunes A, Campainha S, Conde S, Barroso A. Prognostic impact of M descriptors of the 8th edition of TNM classification of lung cancer. J Thorac Dis 2017;9(3):685-91.

96. Shin J, Keam B, Kim M, Park YS, Kim TM, Kim DW, et al. Prognostic Impact of Newly Proposed M Descriptors in TNM Classification of Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12(3):520-8.

97. Riquet M. Bronchial arteries and lymphatics of the lung. Thorac Surg Clin 2007;17(4):619-38, viii.

98. Rashidi B, Moossa AR, Hoffman RM. Specific route mapping visualized with GFP of single-file streaming contralateral and systemic metastasis of Lewis lung carcinoma cells beginning within hours of orthotopic implantation [correction of implantion]. J Cell Biochem 2013;114(8):1738-43.

# EKLER

# Ek 1

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**
**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ** | PROTOKOL KODU | TÜTF-BAEK 2020/299 | |
| | PROTOKOL ADI | Akciğer Kanserinde Karşı Akciğer Parankim Metastazını Predikte Eden Faktörler Nelerdir? | |
| | SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI | Prof. Dr. Funda ÜSTÜN | |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | Tek Merkez Ulusal | Çok Merkez Uluslararası |
| **KARAR BİLGİLERİ** | **Karar No: 13/17** | **Tarih:24.08.2020** | |
| | Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Funda USTUN'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Büşra ÖZDEMİR'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudan oy birliği ile karar verilmiştir. | |
| **ETİK KURUL BİLGİLERİ** | | | |
| **ÇALIŞMA ESASI** | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi | | |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurumu | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan | Tıp Tarihi ve Etik | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D. | K | E H | E H | |
| Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı | Tıbbi Genetik | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D. | E | E H | E H | |
| Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye | Tıbbi Farmakoloji | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D. | K | E H | E H | |
| Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye | Biyostatistik | T.Ü.T.F. BiyostatistikA.D. | K | E H | E H | |
| Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D. | K | E H | E H | |
| Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye | İç Hastalıkları | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D. | E | E H | E H | |
| Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye | Fizyoloji | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye | Halk Sağlığı | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. | K | E H | E H | |
| Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye | Kadın Hastalıkları ve Doğum | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E | E H | E H | |
| Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye | Anestezi ve Reanimasyon | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D. | K | E H | E H | |
| Prof. Dr. Atakan SEZER Üye | Genel Cerrahi | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D. | E | E H | E H | |
| Avukat Emine NURLU Üye | | T.Ü. Rektörlüğü | K | E H | E H | |
| Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye | | Serbest Üye | E | E H | E H | |

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL

06.01.2022

## AKADEMİK ANABİLİM DALI KURUL KARARLARI

1- Anabilim Dalımızda görevli Araş.Gör.Dr.Büşra ÖZDEMİR'in bölümümüzde PET/MR cihazı bulunmadığından; bu konuda bilgi, görgü ve becerisini arttırmak üzere İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında 15.02.2022 – 15.03.2022 tarihleri arasında 1 (bir) ay süre ile görevlendirilmesine karar verilmiştir.

2- Anabilim Dalımızda uzmanlık eğitimini yapmakta bulunun ve tez danışmanı Prof.Dr.Funda ÜSTÜN olan Araş.Gör.Dr.Büşra ÖZDEMİR'in tez konusu "Akciğer Kanserinde Karşı Akciğer Parankim Metastazını Predikte Eden Faktörlerin PET/BT ile İncelenmesi" olarak değiştirilmiştir.

Dr.Öğr.Üy.F.Selin SOYLUOĞLU
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğr.Üy.

Prof.Dr.Ali SARIKAYA
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğr.Üy.

Prof.Dr.Funda ÜSTÜN
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı