

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

**AKCİĞER LEZYONLARINDA RESPIRATUVAR GATİNG
PET/BT ÇALIŞMASININ ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HAYDAR ASLAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. OLGA YAYLALI**

DENİZLİ-2013

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

**AKCİĞER LEZYONLARINDA RESPIRATUVAR GATING
PET/BT ÇALIŞMASININ ÖNEMİ**


**UZMANLIK TEZİ
DR. HAYDAR ASLAN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. OLGA YAYLALI**

DENİZLİ-2013

Doç. Dr. Olga Yaylalı danışmanlığında Dr. Haydar Aslan tarafından yapılan "Akciğer Lezyonlarında Respiratuvar Gating PET/BT Çalışmasının Önemi" başlıklı uzmanlık tez çalışması jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. F. Suna Kırac 

ÜYE Prof. Dr. Doğanpın Jüksel 

ÜYE Doç. Dr. Olga Yaylalı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 19.12.2013

Prof. Dr. Hakan Hekken
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlere her zaman en iyiyi ve en doğruyu öğretmek için çalışan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Suna Kıracı'ya, uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tez çalışmamda büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Olga Yaylalı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteğini eksik etmeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Doğangün Yüksel'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve gerek uzmanlık eğitimim sırasında gerekse tezimin hazırlanması aşamasında desteklerini hiç eksik etmeyen ve bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

24.07.2013

Dr. Haydar ASLAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
AKCİĞER KANSERİ.....	3
TANI YÖNTEMLERİ.....	5
Radyografi.....	5
Bilgisayarlı Tomografi.....	6
Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	7
Balgam Sitolojisi.....	8
Bronkoskopi.....	8
Transtorasik İğne Aspirasyon.....	9
Mediastinoskopi.....	9
Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi.....	9
HAREKET ARTEFAKTI ve RESPIRATUVAR GATİNG.....	14

Basınç Sensörü.....	15
Spirometre.....	16
Isı Sensörü.....	16
Gerçek Zamanlı Pozisyon Yöntemi Respiratuvar Gating Sistemi..	16
GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ.....	17
GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	18
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR.....	39
KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR DİZİNİ

BT:	Bilgisayarlı tomografi
F-18 FDG:	Flor-18 florodeoksiglukoz
KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MBq:	MegaBecquerel
mCi:	MiliCurie
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PET/BT:	Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi
SUV:	Standart uptake değeri
USG:	Ultrasonografi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
Standart F-18 FDG	
PET/BT:	Standart PET/BT
Respiratuvar gating F-18	
FDG PET/BT:	Respiratuvar gating PET/BT

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Kliniğimize ait atenüasyon düzeltilmiş normal F-18 FDG dağılımı gösteren PET seri koronal kesitleri.....	14
Şekil 2 Respiratuvar gating PET/BT görüntüsünde doğru pozitif olgu.....	26
Şekil 3 Respiratuvar gating PET/BT görüntüsünde yanlış pozitif olgu.....	27

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Yaygın PET radyonüklidleri ve fiziksel özellikleri.....	11
Tablo 2 PET/BT çekilen hastaların kanser türlerine göre dağılım oranları.....	20
Tablo 3 Lezyonların ortalama \pm SD SUVmax değerleri	23
Tablo 4 Nondiagnostik BT görüntüsündeki lezyon boyutlarına göre yapılan sınıflamaya göre üç grupta ayrı ayrı standart ve 4D PET/BT için malign ve benign lezyonların dağılımı.....	24
Tablo 5 Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde standart ve 4D PET/BT görüntülerinde malign ve benign lezyonların dağılımı.....	25

ÖZET

Akciğer lezyonlarında respiratuvar gating PET/BT çalışmasının önemi

Dr. Haydar ASLAN

Bu çalışmada standart F-18 FDG PET/BT (3D PET/BT) görüntüsünde saptanan akciğer lezyonuna ait F-18 FDG tutulumunun (SUVmax değeri), lezyon boyutunun ve lezyon lokalizasyonunun belirlenmesinde, ayrıca benign-malign lezyonların ayırımında respiratuvar gating F-18 FDG PET/BT (4D PET/BT) çalışmasının katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

135 hastada (40 kadın; 95 erkek, yaş ortalaması \pm SD: 60.9 \pm 12.3 yıl) malignite açısından şüpheli toplam 174 akciğer lezyonu (lezyon boyutu ortalaması \pm SD: 20.9 \pm 14.9 mm) retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalardan intravenöz F-18 FDG enjeksiyonu sonrası standart PET/BT ve solunum hareketi ile senkronize 4D PET/BT görüntüleri elde edildi. Toplam 174 lezyon nondiagnostik BT boyutlarına göre grup 1: < 10 mm (28 lezyon), grup 2: 10-19 mm (87 lezyon) ve grup 3: \geq 20 mm (59 lezyon) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm lezyonların standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri, % SUVmax değişimi, lezyon lokalizasyonları ve metabolik lezyon boyutları arasındaki ilişki analiz edildi. Histopatolojik inceleme ve/veya klinik takip bulgularına dayalı kesin tanılarına göre benign ve malign olarak sınıflandırılan lezyonların standart ve 4D PET/BT tanısal değerleri karşılaştırıldı.

Tüm lezyonlar (n= 174) birlikte değerlendirildiğinde ortalama standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırasıyla 4.30 \pm 3.70 ve 5.80 \pm 5.11 olarak hesaplandı (p < 0.0001). Standart ve respiratuvar gating PET/BT SUVmax değerleri arasındaki % SUVmax değişimi ortalama %33.7 \pm 36.3 olarak hesaplandı. Kesin tanılarına göre 125 lezyon malign ve 49 lezyon benign idi. Standart PET/BT SUVmax sonuçlarına göre 103 lezyon malign ve 71 lezyon benign olarak raporlandı. Respiratuvar gating PET/BT SUVmax sonuçlarına göre ise 125 lezyon malign ve 49 lezyon benign olarak raporlandı. Standart PET/BT'de benign olarak raporlanan 22/174 lezyon respiratuvar gating PET/BT'de malign raporlandı; bu olguların kesin tanıları malign idi. Standart PET/BT'de yanlış negatif olarak raporlanan toplam 27 lezyonun 24'ü 20 mm'nin altındaki lezyonlardı. Respiratuvar gating PET/BT çalışması ile yanlış negatif olan 24 lezyonun 20'sine malignite tanısı kondu; bu olguların kesin tanısı

malign idi. Bu sonuçlara göre, tüm lezyonlar değerlendirildiğinde PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için; %78, %90, %82, %95, %62 ve 4D PET/BT için; %96, %90, %94, %96, %90 olarak hesaplandı.

Respiratuvar gating PET/BT çalışması özellikle 20 mm'nin altındaki lezyonlarda solunum hareketi artefaktı, parsiyel volüm etkisi ve cihazın rezolüsyon problemi nedeniyle ortaya çıkabilen yanlış negatiflik oranlarında belirgin azalma sağlamaktadır. Respiratuvar gating PET/BT çalışması malign akciğer lezyonlarının tanısında standart PET/BT yönteminin duyarlılık, tanısal doğruluk ve negatif prediktif değerlerini arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Respiratuvar gating PET/BT, standart PET/BT, F-18 FDG, SUVmax

SUMMARY

Value of respiratory gating PET/CT study in lung lesions

Dr. Haydar ASLAN

In this study, we aimed to evaluate the contribution of respiratory gating PET/CT (4D PET/CT) application in benign-malign differentiation of the pulmonary lesion and also in determination of lesion size, localization and F-18 FDG uptake (SUVmax value) of the pulmonary lesion detected in standard F-18 FDG PET/CT image (3D PET/BT).

Total 174 lung lesions suspicious for malignancy (mean lesion size \pm SD: 20.9 \pm 14.9 mm) in 135 patients (40 female, 95 male, mean age \pm SD: 60.9 \pm 12.3) were investigated retrospectively. In all patients, standart PET/BT scan after intravenous F-18 FDG injection and 4D PET/CT scan synchronized with respiratory movement was obtained. Total 174 lesions were classified in 3 groups according to non-diagnostic CT dimensions; these groups are group 1: \leq 10 mm (28 lesions), group 2: 10-19 mm (87 lesions) and group 3: \geq 20 mm (59 lesions). For all lesions, the relation between standart and 4D PET/CT SUVmax values, SUVmax percentage difference, lesion localizations and metabolic lesion dimensions was analyzed. The diagnostic values of standart and 4D PET/CT of the lesions were compared according to final diagnosis results which were classified as benign and malign depending on histopathological examination and/or clinical follow-up data.

When all lesions were evaluated together (n= 174), mean \pm SD standart and 4D PET/CT SUVmax values were calculated respectively as 4.30 \pm 3.70 and 5.80 \pm 5.11 (p < 0.0001). The mean SUVmax percentage difference between standart and respiratory gating PET/CT was calculated as 33.7% \pm 36.3. According to final diagnosis results, 125 lesions were malign and 49 lesions were benign. According to standart PET/CT SUVmax results 103 lesions were reported as malign and 71 lesions were reported as benign. Based on respiratory gating PET/CT SUVmax results, 125 lesions were reported as malign and 49 lesions were reported as benign. When the 22 of 174 benign lesions at standart PET/CT were compared with final diagnosis, they were accurately reported as malign in respiratory gating PET/CT. The 24 of 27 lesions that were reported as false-negative in standart PET/CT consisted of

lesions smaller than 20 mm. The 20 of 24 false-negative lesions at standart PET/CT were diagnosed as malign lesion by respiratory gating PET/CT; the final diagnosis of these 20 lesions was malign. According to these results, when all lesions were evaluated, sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of PET/CT were calculated as 78%, 90%, 82%, 95%, 62% for standart PET/CT and as 96%, 90%, 94%, 96%, 90% for 4D PET/CT, respectively.

In respiratory gating PET/CT scan for lesions especially smaller than 20mm, a significant decrease is observed in false-negative ratios that may occur due to respiratory motion artifact, partial volume effect and system resolution parameters. Respiratory gating PET/CT study increases sensitivity, the diagnostic accuracy and negative predictive values of standard PET/CT study in malign lung lesions.

Keywords: Respiratory gating PET/CT, standart PET/CT, F-18 FDG, SUVmax

GİRİŞ

Akciğer kanseri, erkeklerde ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. 2013 yılında ABD’de 228190 yeni tanı ve 159480 akciğer kanserine bağlı ölüm tahmin edilmektedir (1). Ayrıca, akciğerler diğer kanserlerin en sık metastaz yaptığı organlardan biridir (2). Görüntüleme yöntemleri ile akciğerde nodül veya kitle saptandığında ilk yapılacak işlem malignite olasılığının dışlanmasıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çoğu noninvaziv tanı yöntemleri anatomik bilgiler vermektedir. Bu nedenle, özellikle küçük ve/veya soliter lezyonlar başta olmak üzere benign ve malign akciğer lezyonlarının ayrımını noninvaziv yöntemler ile yapmak oldukça zordur (3). Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (F-18 FDG PET) akciğer lezyonlarının metabolik karakterizasyonu, benign ve malign lezyonların ayırıcı tanısında yaygın bir şekilde kullanılan noninvaziv bir testtir (3, 4). Kanserli hücrelerdeki artmış glukoz metabolizmasından yararlanılarak görüntüler elde edilir. Bir glukoz analogu olan F-18 FDG intravenöz (IV) enjeksiyon sonrası birçok malign tümörde hızla tutulur ve tümörün metabolik fonksiyonu hakkında bilgi verir (4).

Hibrid pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) cihazları ile aynı seansta hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme yapılabilmektedir. Morfolojik değişikliklerle birlikte PET görüntülerinin değerlendirilmesi tanısal doğruluğu arttırmakta olup hibrid PET/BT cihazlarının tek başına PET görüntülemeye göre malignite tanısında daha üstün olduğu gösterilmiştir. PET görüntüleme lezyonların metabolik aktivitesini değerlendirmek için semikantitatif bir değer olan standart uptake değeri (SUV) malignite için yararlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Tümör dokusundaki en yüksek piksel aktivitesi olarak bilinen SUVmax değeri (≥ 2.5) maligniteyi düşündürür. Ancak, klinik uygulamada benign ve malign lezyonların SUVmax değerleri arasında örtüşme olması yöntemin önemli bir dezavantajıdır (4, 5, 6). Fizyolojik solunum hareketi PET/BT görüntüleme yönteminin bir diğer önemli dezavantajı olup akciğer lezyonlarının boyutunu ve SUVmax değerini etkileyerek PET/BT’nin malignite tanısındaki doğruluğunu azaltabilmektedir. Bu sorunu çözmek ve PET/BT görüntülemenin tanısal doğruluğunu arttırmak amacıyla ileri düzey görüntüleme programı olan respiratuvar

gating (4D PET/BT) alışması yapılmaktadır. Respiratuvar gating çalışmasının standart PET/BT'nin (3D PET/BT) akciğer malign lezyonlarının tanısındaki doğruluğunu arttırdığını gösteren bazı çalışmalar olsa da bunlar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalar az sayıda hastalar ile yapılmıştır (7, 8).

Biz bu çalışmamızda standart PET/BT görüntüsünde saptanan akciğer lezyonuna ait F-18 FDG tutulumunun (SUVmax değeri), lezyon boyutunun ve lokalizasyonunun belirlenmesinde ayrıca benign-malign lezyonların ayırımında respiratuvar gating PET/BT çalışmasının katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AKCİĞER KANSERİ

Kanser, yaşam süresinin uzaması, küresel tütün kullanımı, batı tipi beslenme, hareketsiz yaşam ve nüfusun artmasından dolayı ABD ve tüm dünyada kalp hastalıklarından sonra en önemli ölüm nedeni haline gelmiştir. ABD’de kanser, toplam ölümlerin %23’ünü oluşturmaktadır. Yaklaşık iki erkekten ve üç kadından birine hayatının herhangi bir döneminde kanser teşhisi konacağı öngörülmektedir. Akciğer kanseri, tüm dünyada kanserlerin yaklaşık %13’ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. 2013 yılında ABD’de 228190 tane yeni akciğer kanseri tanısı alacak hasta ve 159480 tane akciğer kanserine bağlı ölüm olacağı öngörülmüştür (1, 9). Akciğer kanseri, dünya çapında yıllık bir milyondan fazla ölüme neden olmaktadır Dünya kanser insidansı, erkeklerde yüzbinde 202, kadınlarda ise yaklaşık yüzbinde 164’dür. (9).

Ülkemizde, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2008 yılı verilerine göre kanser insidansı erkeklerde yüzbinde 280 kadınlarda ise yaklaşık yüzbinde 172 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 170000 yeni kanser teşhisi konmaktadır. Bu kanserlerin üçte ikisi erkeklerde, üçte biri kadınlarda oluşmaktadır. Bu oranlar dünyadaki oranlarla benzerdir. Dünyada, erkeklerde ilk üç sıradaki kanser türü prostat, akciğer ve kolon kanseri iken Türkiyede bu sıralama akciğer, prostat ve mesane kanseri şeklinde olmaktadır. Ülkemizde erkeklerde akciğer kanseri insidansı yüzbinde yaklaşık 69 olarak hesaplanmıştır. Dünyada, kadınlarda ilk üç sıradaki kanser türü meme, kolon ve akciğer kanseri iken Türkiyede sıralama meme, tiroid ve kolorektal kanser şeklinde olmaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri insidansı yüzbinde 8 olarak hesaplanmış olup sıralamada 5. sırada bulunmaktadır. Ülkemizde kanser görülme sıklığı açısından bölgeler arasında bir farklılık bulunmamaktadır (10).

Kapsamlı prospektif çalışmalar akciğer kanserinin en önemli nedeninin sigara olduğunu göstermektedir. Tütün ve özellikle sigara kullanımı birçok değişik yolla kansere sebep olmaktadır. Sigara kanserden ölümün önde gelen nedenidir ve tüm kanserlerin en az %15’inin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran erkeklerde (%25) kadınlara göre daha yüksektir (%4). Sigaranın içinde 2000’den

fazla kimyasal bileşik tanımlanmış ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından bunların 55 tanesinin, hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, kanserojen olduğu saptanmıştır (11, 12).

Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlere göre 20-40 kat daha yüksektir. Günümüzde erişkinlerin yaklaşık üçte biri sigara içmektedir. Kadın nüfusunda ise sigara içme oranının giderek arttığı bilinmektedir. Tütün kullanımı ile ilişkili ölümlerin 2025 yılında yaklaşık 10 milyona çıkacağı ve tüm erişkin ölümlerinin üçte birinin sigara içmekten kaynaklanacağı öngörülmektedir. Sigara kullanımı erkeklerin %90'ında, kadınların ise %79'unda akciğer kanserinin ana nedeni olarak bildirilmiştir. Sigarayı bırakmak, kanserli hastalarda hayatta kalma süresini uzatabilir ve akciğer kanseri nüks riskini azaltabilir (13). Sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra sigara kullanımına bağlı kanser riski azalmaktadır. Sigarayı bıraktıktan 20 yıl sonra riskin sigara içmeyenlere yaklaştığını gösteren bazı çalışmalar olsa da artmış risk ömür boyu devam etmektedir (14).

Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çok sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, pasif sigara içiciliğinin karsinojenik etkilerinin olduğu ve akciğer kanseri oluşum riskini arttırdığı gösterilmiştir. Eşleri sigara içen pasif sigara içicisi kadınlarla eşleri sigara içmeyen kadınlar karşılaştırıldığında, çevresel sigara dumanına maruz kalan kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinde %27 artış olduğu görülmektedir (15).

Akciğer kanserine sebep olan sigara kullanımı dışında başka faktörler de bulunmaktadır. Bunlar arasında, asbest, arsenik, bis-klorometil eter, artı altı değerlikli krom, hardal gazı, nikel ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar yer almaktadır. Ayrıca, akciğer kanseri gelişme riskinin yetişkinlik döneminde düşük miktarda sebze ve meyve tüketen kişilerde daha yüksek olduğu görülmektedir. Retinoidler ve karotenoidlerin akciğer kanserinden koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ancak, bunu destekleyecek klinik kanıtlar bulunmamaktadır. Bunların yanında, kronik bronşit, amfizem ve tüberküloz gibi önceden geçirilmiş akciğer hastalıkları, iyonize radyasyon, çevresel uzun süreli düşük seviyede radon maruziyeti ve genetik faktörler de akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (16).

Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre, epitelyal akciğer kanserleri dört ana tipten oluşmaktadır: adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinomu içeren küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK). Bu dört histolojik tip tüm epitelyal akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (16, 17). Yapılan çalışmalarda, sigaranın tüm akciğer kanseri tiplerinin oluşumunda önemli bir etyolojik faktör olduğu görülmektedir. Sigara ile en güçlü ilişkiyi KHAK göstermektedir, bunu skuamöz hücreli karsinom izlemektedir. Sigara ile en zayıf ilişki gösteren tip adenokarsinomdur (17). Undiferansiye karsinomlar, karsinoidler ve bronşiyal bez tümörleri diğer nadir görülen akciğer kanseri tipleridir (16).

Primer kanserlerinin yanı sıra sekonder akciğer kanserleri de sık olarak görülmektedir. Akciğer birçok solid tümörün en sık metastaz yaptığı bölgedir. Malignitelerde sistemik bir hastalığın parçası olarak genellikle akciğer metastazları saptansa da malignitesi bulunan hastaların %20'sinde sadece izole akciğer metastazı gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, izole akciğer metastazı bulunan bazı malignitelerde metastazektominin hastalık kontrolünü sağlamada faydalı olduğu gösterilmiştir (18).

TANI YÖNTEMLERİ

Radyografi

Görüntüleme yöntemleri, akciğer kanseri şüphesi bulunan hastaların ve tesadüfi olarak pulmoner nodül saptanan hastaların değerlendirilmesinde çok önemli bir role sahiptir. Akciğer malignitesi açısından şüpheli klinik semptomları olan hastalarda genellikle ilk uygulanan tetkik posterior-anterior (PA) akciğer radyografisidir. İki yönlü akciğer radyografisinde çekilen yan grafi PA akciğer radyografisine üçüncü boyutu, yani derinliği eklemektedir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direk ve indirek olmak üzere ikiye ayrılır. Direk bulgular kitle, nodül veya infiltratif lezyonlar, indirek bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon ve diyafragma felci gibi bulgulardır (19, 20).

Akciğer nodüllerinin çoğu ilk olarak akciğer radyografisinde saptanmaktadır. Lokalizasyon ve kenar yapısına bağlı olmak kaydıyla akciğer radyografisi ile 5-6 mm çapındaki nodüller bile saptanabilir. Ancak, pulmoner nodüllerde akciğer

radıyografısının duyarlılık, özgülük ve pozitif prediktif değeri düşük olup 2 cm'den küçük nodüllerin yarısından fazlası gözden kaçmaktadır. Bunun nedenleri akciğer radıyografısını değerlendiren hekimin lezyonu görememesi, gördüğü halde normal anatomik yapı olarak değerlendirmesi, gördüğü lezyonu fibrotik odak veya granülom gibi kabul edip önemsememesidir. Bunun dışında paratrakeal alanlar, klavikulanın sternal ucu, birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, akciğerin periferik bölgesi, diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer alan akciğer alanı ile kalp arkasını kapsayan çeşitli kör noktalar da yalancı negatiflik nedenidir. Akciğer radıyografisinde malignite açısından şüpheli bir lezyon saptandığında toraks BT çekilmelidir (19, 20).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer kanseri şüphesi bulunan hastalarda en sık uygulanan anatomik görüntüleme yöntemidir. Pulmoner nodüller, akciğer parankimi içerisinde çevresi normal akciğer dokusu ile sarılı, 3 cm'den küçük fokal soliter veya multipl olabilen radıyografik opasitelerdir. Klinik olarak malignite açısından çok önemli lezyonlardır. Lezyon boyutu 3 cm'den büyük ise kitle lezyonu denir ve kitle lezyonlarında malignite oranı daha yüksektir (19, 20). Tarama çalışmalarında BT'de pulmoner nodül saptanma oranı %8 ile %51 arasında değişmektedir (20). Akciğerde kanser açısından şüpheli nodül veya kitle lezyonu bulunan hastalarda BT'de malignite yönünden üç ana belirteç nodül boyutu, kenar özellikleri ve yoğunluğu (atenüasyon) önemlidir. Bilgisayarlı tomografide nodül boyutu olarak aksiyal kesitteki en büyük çap ölçülür. Yapılan tarama çalışmalarında 5 mm'nin altındaki nodüllerde malignite prevalansının %1'den daha az olduğu gösterilmiş olup 5 mm'den daha büyük nodüllerde ise malignite prevalansı daha yüksektir. Akciğerde nodül veya kitle lezyonu saptanan hastalarda BT'de malignite ayırıcı tanısında saptanabilen diğer önemli özellik nodül veya kitle lezyonunun kenar yapısıdır. Yapılan çalışmalarda, düzgün kenarlı nodüllerde malignite riski düşük olup %20 ile %35 arasında değişmektedir. Ancak, kenar düzensizliği ya da spiküle konturu bulunan lezyonlarda malignite oranı yüksek olup %33 ile %100 arasında değişmektedir. Akciğer nodülleri yoğunluklarına göre solid, kısmi solid ve buzlu cam dansiteli nodüller olarak sınıflandırılır. Yapılan çalışmalarda, buzlu cam dansiteli lezyonlarda malignite oranı %18 ile %70 arasında değişmektedir (20).

Kısmi solid nodüllerde bu oran %50-60 civarında olup malignite açısından en düşük risk oranı ise solid nodüllerde (< %10) bulunmaktadır (20).

Bilgisayarlı tomografide doku ve lezyonların yoğunluk ölçümü Hounsfield ünitesi (HU) ile ifade edilmekte olup hava ile yağ en düşük, kemik ve kalsiyum en yüksek yoğunluğu göstermektedir. Günümüzde BT çekimlerinin büyük çoğunluğunda IV kontrast madde kullanılmaktadır. Kontrastlı BT, malign nodüllerin saptanmasında nonspesifik olmasına rağmen yüksek duyarlılık oranlarına sahiptir. Malign nodüllerde kan akımı artmıştır. Kontrastlı BT ile nodülün vaskülarite ve kan akımı hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Kontrastlı BT çekimlerinde, IV kontrast madde verildikten sonra nodülün yoğunluğu ölçülür. Kontrast madde enjeksiyonundan önceki ölçüm ile enjeksiyon sonrası ölçüm arasında 15 HU'den az yoğunluk artışı varsa nodülün benign olma olasılığı yüksektir. Artış 15 HU ve özellikle 20 HU'den fazla ise malignite yönünden anlamlıdır (21). Ancak, nekroz veya müsin üretimi varsa yanlış negatiflik olabilir. Eşik değer olarak 15 HU ve üstündeki artış kabul edildiğinde, kontrastlı BT'nin malignite ayırıcı tanısında duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %58 olarak bulunmuştur (20, 21).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonize radyasyonun kullanılmadığı bir sistemdir ve doku kontrast çözünürlüğü BT'den daha üstündür. Bu nedenle, malignite şüphesi bulunan akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde değerli bir görüntüleme yöntemi olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, mediastinal invazyon durumları dışında BT ve konvansiyonel T1 ağırlıklı MRG görüntüleme arasında akciğer kanseri evrelemesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle MRG, malign akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde 1991 yılından bu yana süperior sulkus tümörleri (pancoast), mediastinal ve göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesi gibi sınırlı durumlarda kullanılmaktadır. Gadolinyum kontrast uygulaması ve son zamanlarda MRG tekniklerinde kaydedilen ilerlemeler sayesinde MRG'nin görüntü kalitesi ve tanı yeteneği iyileştirilmiştir. Buna rağmen akciğer parankiminin düşük proton yoğunluğu, akciğerdeki heterojen manyetik alan, kardiyak ve solunum hareket artefaktları nedeniyle halen çekim ile ilgili zorluklar devam etmektedir. Bu zorluklara rağmen akciğer kanserinde MRG uygulamasındaki gelişmeler ve bu alandaki çalışmalar hızla artmaktadır (22, 23).

Balgam Sitolojisi

Balgamda izlenen atipik hücrelerin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1970'lerde kanser erken teşhisi ile yaşam süresini uzatmak ve ölüm oranlarını azaltmak için akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi yoğun bir şekilde kullanılmaktaydı. Ancak tüm bu çabalara rağmen mortalite oranlarında azalma sağlanamadı. Balgam sitolojisi yüksek özgüllüğe sahip bir tanı yöntemi olup 28000'den fazla hasta üzerinde yapılan 16 çalışmada balgam sitolojisinin özgüllüğünün ortalama %99 olduğu bildirilmiştir. Ancak, yapılan çalışmalarda balgam sitolojisinin duyarlılığı konusunda fikir birliği yoktur ve %42 ile %97 arasında değişmektedir (24, 25).

Bronkoskopi

Şüpheli akciğer malignitesi bulunan hastalarda bronkoskopi çok değerli bir tanı yöntemidir. Tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile yakından ilişkilidir. Santral yerleşimli lezyonu olan hastalarda, periferik yerleşimli lezyonu olan hastalara göre bronkoskopi ile tanı koyma olasılığı daha yüksektir. 1970 ve 2001 yılları arasında bronkoskopi duyarlılığını belirlemek için yapılmış kapsamlı çalışmalarda santral lezyonu olan 4507 hasta incelenmiş ve bronkoskopinin duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur (26). Bronkoskopi sırasında görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek başına tanısallık duyarlılığı %74'dür. Görülebilen lezyonlara en az üç forseps biyopsi önerilir. Bronkoskopik lavaj ve fırçalamanın ise duyarlılığı daha düşük olup %48 ile %59 arasında değişmektedir (26, 27). Ancak, bu testler bronkoskopi sırasında genellikle birlikte yapılır. Dışarıdan bası yapan peribronşiyal tümör veya submukozal tümör yayılımı olduğunda transbronşiyal iğne aspirasyonunun eklenmesi bronkoskopinin duyarlılığını artırır. Yapılan çalışmalarda, 2 cm'nin altında periferik lezyonu bulunan hastalarda bronkoskopinin duyarlılığı %34 iken 2 cm'nin üstünde periferik lezyonu bulunan hastalarda bronkoskopinin duyarlılığı %63 olarak bulunmuştur (26). Bronkoskopi ile birlikte floroskopi veya elektromanyetik navigasyonun kullanımı ya da endobronşiyal ultrasonografi (USG) kullanılması özellikle periferik yerleşimli lezyonlarda ve lenf nodu örneklemesinde tanı duyarlılığını önemli ölçüde arttırabilmektedir (26, 27).

Transtorasik İğne Aspirasyon

Transtorasik iğne aspirasyon (TTİA) yöntemi çok geniş bir endikasyona sahip olup en yaygın iki kullanım alanı malignite şüphesi bulunan lezyonların tanısı ve pnömonili hastalarda patojen organizmaların elde edilmesidir. Akciğer malignitesi tanısı bulunan hastalarda göğüs duvarı, mediasten ve plevra gibi bölgelere tümör yayılımı olup olmadığını saptamak veya satellit lezyonları değerlendirmek amacı ile de uygulanmaktadır. Transtorasik iğne aspirasyonu yöntemi floroskopi, USG ve BT gibi bir radyolojik yöntemin eşliğinde uygulanır; tanısal değeri konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Patolojik olarak 12000 preparatın değerlendirildiği bir çalışmada, TTİA için %89 duyarlılık, %96 özgüllük, %99 pozitif prediktif değer ve %70 negatif prediktif değer bildirilmiştir (28). Lezyonun lokalizasyonu, tanı değerini etkileyen faktörlerden biridir. Periferik yerleşimli lezyonlarda duyarlılık santral lezyonlardan daha yüksektir (28, 29).

Mediastinoskopi

Mediastinoskopi günümüzde akciğer tümörlerinin mediastinal lenf bezlerine yayılımını değerlendirmede, lenf bezlerini tutan benign ve malign hastalıkların ve ayrıca primer mediastinal kitlelerin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediastinoskopi 4 şekilde uygulanır. Bunlar; standart servikal mediastinoskopi, anterior mediastinoskopi, *extended* servikal mediastinoskopi ve subksifoidal mediastinoskopidir. Servikal mediastinoskopi mediastinal nodal değerlendirme için altın standart olarak görülmekte ve tanısal duyarlılığı %78 ile %81 arasında değişmektedir. Ancak, negatif prediktif değeri oldukça yüksek olup %91 olarak tanımlanmıştır (30, 31).

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

Hasta dokularında oluşan morfolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan BT, MRG ve USG gibi noninvaziv kesitsel görüntüleme tekniklerinin gelişmesine paralel olarak normal ve hastalıklı dokulara fonksiyonel metabolizmanın kantitasyonu için kullanılan *invivo* yöntemlerde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bir nükleer tıp görüntüleme yöntemi olan PET, pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş ajanların kullanıldığı ve klinik tanı için gerekli fizyolojik bilgileri doku metabolizmasındaki değişikliğe dayalı olarak veren görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisinin en önemli avantajlarından biri doğal substratları

taklit eden pozitron yayıcı biyolojik radyonüklidleri (flor-18, azot-13, karbon-11, oksijen-15 vb.) kullanabilmesidir (32, 33, 34).

Pozitron yayan radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla, siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır. Siklotronda yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek için pozitron yaymaya başlarlar. Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm ilerleyerek ortamda bulunan serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül enerjiye dönüşür ve birbiri ile 180 derece açı yapan, 511 kiloelektronvolt (keV) enerjiye sahip iki gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya annihilasyon adı verilir (35, 36, 37).

Pozitron emisyon tomografisi tarama sistemlerinde hastaya uygulandıktan sonra vücut içerisinde dağılan radyonüklidden kaynaklanan ve aralarında 180 derece açı bulunan 511 keV'lik gama fotonu çiftlerini saptamak üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda dedektör halkaları vardır. Birbiri ile 180 derece açı yapacak şekilde yerleştirilmiş dedektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nano saniye düzeyinde) saptanacak her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kayıt ederler. Bu zaman limiti dışında dedektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur (35, 36, 37). Pozitron emisyon tomografi görüntüleme en yaygın kullanılan radyonüklidler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MRG içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler hibrid sistemler olarak adlandırılmaktadır. Bu tür aletler sayesinde aynı seansta hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüler elde edilebilmekte ve böylece daha gerçekçi ve detaylı değerlendirmeler yapmak mümkün olmaktadır (35, 38, 39).

Tablo 1. Yaygın PET radyonüklidleri ve fiziksel özellikleri (38)

Radyonüklid	Yarı Ömür	Max. Pozitron Enerjisi (MeV)	Dokuda Erişme Uzaklığı
Karbon-11	20.3 dak.	0.97	4.1 mm
Azot-13	9.96 dak.	1.19	5.1 mm
Oksijen-15	122 sn.	1.73	7.3 mm
Flor-18	109.8 dak.	0.64	2.4 mm

Pozitron emisyon tomografisi tarayıcıları hastanın vücudundan gelen fotonları taramanın yanında transmisyon görüntüleme de yapabilmektedir. Transmisyon görüntülemenin amacı, hasta vücudundan gelen ışınların değişik doku katmanlarından geçerken oluşan kaybın (atenüasyon) hesaplanmasıdır. Bilgisayarlı tomografi ile entegre olarak işlev gören PET sistemlerine PET/BT denir. Bu sistemde BT'nin X ışınları ile transmisyon görüntüleme yapılır. X ışın hüzmesi ile yapılan transmisyon sonucunda PET görüntüleme ile eş zamanlı ve eş pozisyonlu konvansiyonel BT görüntüleri elde edilir. PET ve BT kesitlerinin üst üste çakıştırılması ile PET/BT füzyon görüntüleri elde edilerek PET görüntülerinde izlenen lezyonların çok daha doğru değerlendirilmesi sağlanır. Bilgisayarlı tomografinin PET görüntüleri üzerinde iki önemli rolü vardır: birincisi anatomik lokalizasyonu sağlamak, ikincisi atenüasyon düzeltmesi yapmak. Pozitron emisyon tomografisi görüntülerinde tutulum odağının hangi organın neresinde olduğu çoğu kez tam belirlenemez. Fakat BT görüntülerinde ilgili organın anatomik detayları rahatlıkla izlenir. Sonuçta lezyon lokalizasyonu belirlenebilir. Ayrıca, BT görüntüleri üzerinden atenüasyon düzeltme işlemi yapılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi kalite kontrol fantomlarından olan Hounsfield fantom görüntülerinden elde edilen -1000 ile +1000 arasındaki yoğunluk değerlerinin, vücutta ölçülen yoğunluk değerlerine uyarlanması yapılır. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan atenüasyon düzeltmesinin diğer yöntemlere göre üstünlüğü, vücuttaki organların yoğunluklarının ayrı ayrı ölçülüp atenüasyonlarının ayrı ayrı düzeltilmesidir (35, 38, 39).

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülerinde radyofarmasötik tutulum odakları görsel veya kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Görüntülerin rutin incelemesi zemin aktiviteye göre artmış tutulum odaklarının değerlendirilmesi şeklindedir. Ancak görsel değerlendirme yorumlayıcıya veya kullanıcıya bağlıdır. Okuyucular lezyonların pozitifliği veya negatifliği için farklı eşik değerler kullanabilirler. Dolayısıyla, görüntülemenin nicel analizinin yapılması çok istenen bir durumdur. Bu nedenle birçok merkezde standart uptake değeri (SUV) kullanılmaktadır. Bu SUV değeri, radyoaktivite tutulumunun ölçütü olarak sıklıkla kullanılmakta olup bir piksel veya bir ilgi alanındaki ölçülen aktiviteyi tüm vücuttaki ortalama radyoaktiviteye normalize eder. Standart uptake değerinin ölçümü için gerçek sayısal hesaplama yöntemleri uygulanmaktadır. Bu parametre her PET/BT sisteminde bulunan bir fonksiyondur ve pek çok radyofarmasötiğe uygulanabilir. SUV değeri = dokudaki aktivite miktarı (mCi/ml) / hastaya enjekte edilen aktivite / vücut ağırlığı (mCi/kg) formülüne göre hesaplanmaktadır. Standart uptake değeri eğer enjekte edilen radyofarmasötik tamamen ve homojen bir şekilde vücutta ekskresyona uğramadan dağılmış ise bir dir. Yurdumuzda en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 FDG olup vücutta homojen dağılmaz. Açlıkta çok az FDG yağ dokusuna gider, bu nedenle çoğunlukla bu dokularda düşük SUV değeri (<1) olmaktadır. Buna karşılık karaciğer ve kanda SUV değeri daha yüksektir (>1). Benign-malign lezyonları ayırt etme ve tedavi yanıtını değerlendirmede ilgili dokudaki en yüksek piksel aktivitesi olarak bilinen SUVmax yararlı bir parametredir ve genellikle SUVmax değeri ≥ 2.5 olan lezyonlar malign olarak kabul edilmektedir (32, 40, 41). Ancak, 2.5 değerinin malignite için kesin eşik değer olarak kabul edilmemesi gerektiği konusunda yayınlar da vardır (4, 8, 32, 35).

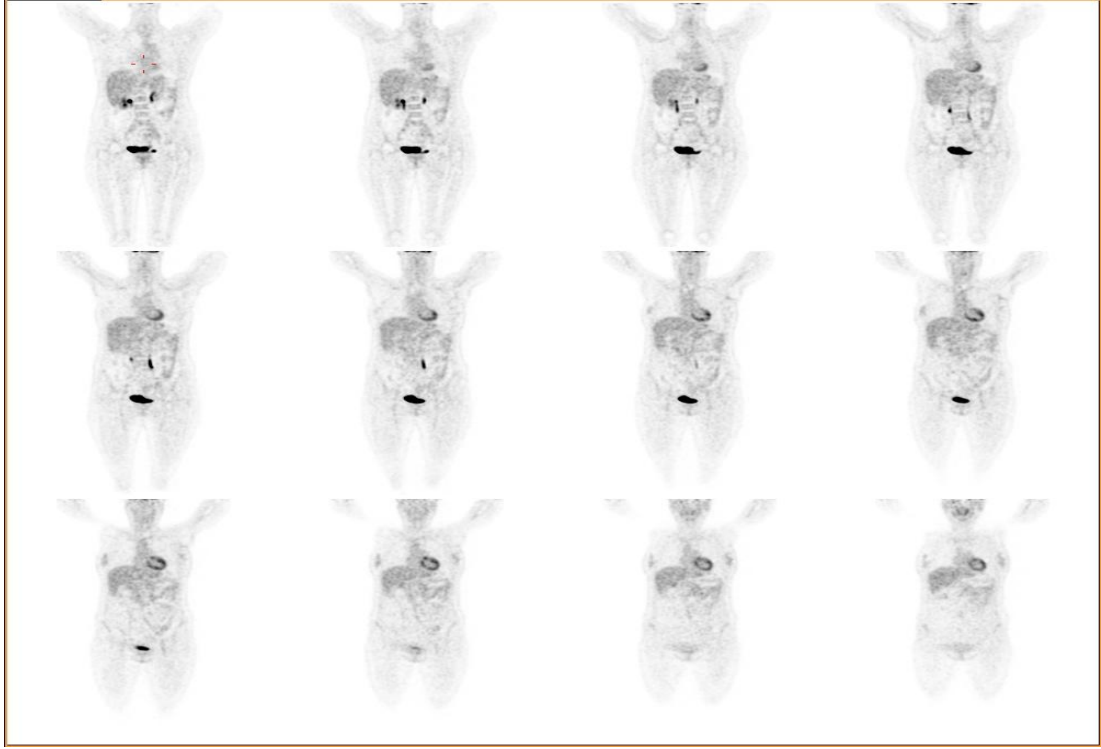
Klinik PET/BT uygulamaları için radyoaktif F-18 ile işaretlenmiş ve bir glukoz analogu olan FDG en çok kullanılan ajandır. Glukoz molekülü flor ile işaretlenirken glukozun ikinci karbon atomu üzerinde bulunan hidroksil grubu flor atomu ile yer değiştirir. Kanserli hücrelerde glukoz metabolizmasının arttığı uzun yıllardır bilinmektedir. Buna bağlı olarak kanserli hücrelerde FDG tutulumu zemin aktiviteye göre artmaktadır. Bu nedenle, ilgili dokuda ne kadar fazla F-18 FDG tutulumu olursa o derece fazla malignite lehine değerlendirilmektedir. Vücutta glukoz kullanan organlarda olduğu gibi kanserli hücrelerde de FDG hücre içine alınır, heksokinaz

tarafından fosforile edilir ve FDG-6 fosfat oluşur. Ancak, FDG-6 fosfat daha fazla metabolize edilemez ve hücrede birikir; böylece F-18 FDG PET/BT ile kanser hücrelerinin görüntülenmesini sağlar (32, 42, 43, 44).

Dokudaki FDG tutulumu o dokunun glukoz metabolizmasını gösterir. Malign tümörlerdeki artmış glukoz metabolizması yanında hem glukoz metabolizmasındaki normal varyasyonlar hem de birçok benign patolojiye bağlı glukoz metabolizmasındaki artışlar F-18 FDG PET/BT ile gösterilebilir. Bu nedenle, kanser nedeniyle ortaya çıkan fokal FDG tutulumunun normal, normal varyasyon ve benign FDG tutulumlarından ayrılması gereklidir. Bu durum PET/BT görüntülemeye yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabilmesi açısından çok önemlidir. Flor-18 FDG'nin IV enjeksiyonundan sonra 1. ve 2. saatler arasında alınan tüm vücut PET/BT görüntülerinde en belirgin tutulum gösteren bölgeler beyin, kalp ve böbrekler yoluyla atıldığı için üriner sistemdir. Bunların yanında mediastendeki büyük damarlar, genç kadınlarda memenin glandüler dokusu, karaciğer, dalak, sindirim sistemi, kemik iliği, boyunda palatin tonsillerin bulunduğu lenfoid doku, majör tükürük bezleri, iskelet kasları ve kahverengi yağ dokusu gibi bazı anatomik yapılar da artmış FDG tutulumları gösterebilir (32, 45). Normal dokularda F-18 FDG dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Normal dokularda radyofarmasötik tutulumunu en aza indirebilmek için PET/BT çekimi öncesi yapılması gereken birtakım hazırlıklar bulunmaktadır. Fizyolojik glukoz düzeyini düşürmek ve serum insülin seviyesini bazale yakın tutmak için FDG uygulaması öncesi hastalardan en az 4-6 saat aç olması ve su dışında başka bir içecek tüketmemesi istenir. Dekstroz içeren intravenöz sıvılar veya parenteral beslenmenin 4-6 saat önce kesilmesi önerilir. Kas ve kahverengi yağ dokusu tutulumunu önlemek için hastalar enjeksiyon öncesi oturur pozisyonda ılık bir odada dinlendirilir. Hiperglisemi tümöral dokuda FDG tutulumunu azaltacağı için IV enjeksiyon öncesi kan glukoz düzeyinin <200 mg/dL olması gerekmektedir. Kan glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dL ise işlem başka bir tarihe ertelenebilir. Kan şekerini azaltmak için insülin enjeksiyonu önerilebilir, fakat F-18 FDG enjeksiyonu insülin sonrasında ertelenmelidir (aradaki süre insülinin tipi ve verilmiş yoluna bağlıdır). Enjeksiyondan sonra hastalar 45-60 dakika sakin bir odada, rahat bir koltukta, hareketsiz bekledikten sonra görüntüleme odasına alınır (46).

Şekil 1. Kliniğimize ait atenüasyon düzeltilmiş normal F-18 FDG dağılımı gösteren PET seri koronal kesitleri



HAREKET ARTEFAKTI ve RESPİRATUVAR GATİNG

Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme verilerinin yazılım programlarını içeren PET/BT cihazında, BT verileri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi uygulaması sırasında bu iki veri seti arasında hareket farklılığının olmadığı varsayılır. Eğer solunum sunucunda oluşan fizyolojik hareket veya fark edilemeyen hasta hareketi nedeniyle BT ve PET veri setleri arasında hatalı eşleşme var ise süreç oldukça problemlili bir hale dönüşür ve görüntülerin yorumlanmasında hatalara neden olabilir (32, 47, 48). Bilgisayarlı tomografi görüntüleme saniyeler içinde tamamlanmakta olup PET verilerinin elde edilmesi ise dakikalar almaktadır. Pozitron emisyon tomografisi verilerinin daha uzun sürede elde edilmesinden dolayı iki veri seti arasında fizyolojik solunuma bağlı özellikle akciğer lezyonlarının saptanmasında sorun yaratan hareket artefaktı izlenebilmektedir (32,47). Pozitron emisyon tomografisi ve BT verilerinin füzyonu için en uygun solunum durumunun ne olacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Pozitron emisyon tomografisi ve BT arasındaki uyumsuzluk BT'nin maksimal inspirasyonda yapıldığı durumlarda en belirgindir. Normalde inhalasyon yerine ekshalasyonun hakim olduğu tidal soluk alıp

verme ile genellikle başarılı füzyon görüntüleri elde edilir ve bir çok merkezde bu yöntem kullanılmaktadır (32, 47, 48).

Kalp, akciğer, diyafragmatik kaslar, karaciğer, dalak ve pankreas solunum hareketinden en sık etkilenen organlardır. PET/BT cihazlarında solunuma bağlı gelişen hareket artefaktı en sık akciğer bazal kesiminde ve diyafram lokalizasyonunda gerçekleşmekte ve özellikle küçük lezyonları daha çok etkilemektedir. Bazen lezyon lokalizasyonunda (akciğer bazal kesimindeki bir lezyon karaciğerdeymiş gibi görülebilir) hatalara neden olabilmektedir (32). Solunum hareketi, hedef/zemin aktivite oranını azaltarak görüntü kalitesinin bozulmasına ve görüntünün bulanıklaşmasına neden olur. Ayrıca lezyon boyutunun normalden daha büyük hesaplanmasına ve böylece lezyonun yanlış tanımlanmasına sebep olabilir. Pozitron emisyon tomografisinde ister hareket etsin ister sabit olsun bir lezyondan belirli bir zaman dilimi içerisinde toplanan sayım oranı aynıdır. Bu nedenle, lezyon boyutunda harekete bağlı herhangi bir artış lezyon içindeki piksel başına aktivite konsantrasyonunu azaltmakta olup buna bağlı olarak, benign-malign lezyon ayırımında kullanılan ve bir piksel veya bir ilgi alanındaki ölçülen aktiviteyi gösteren SUV değerinin normalin altında hesaplanmasına neden olur. Dolayısıyla, PET'in tanıdaki doğruluğunu da azaltır (32, 47-50). Tüm bu nedenlerden dolayı, hareket artefaktını azaltmak veya artefakt oluşumunu engellemek için PET/BT cihazlarında solunum hareketi takip sistemleri eşliğinde fizyolojik solunum ile eş zamanlı respiratuvar gating (4D PET/BT) çalışmaları yapılmakta ve farklı respiratuvar gating protokolleri bulunmaktadır. Bu protokol örnekleri aşağıda sunulmuştur.

A) Basınç Sensörü

Basınç sensörleri başlangıçta radyoterapi planlama ve tıbbi görüntüleme alanında kullanım için tasarlanmış ve solunum sensörleri olarak adlandırılmıştır. Bu solunum hareket sensörü sisteminde, hastanın karın veya göğüs etrafında sabitlenen bir kemer bulunmaktadır. Solunumla birlikte oluşan basınç değişiklikleri kemerin içinde bulunan küçük basınç sensörü sayesinde ölçülmektedir. Kemerdeki basınç değişikliği verileri bilgisayara aktarılmakta ve solunum amplitüdü (inspirasyon ve ekspirasyon) zaman aktivitesi olarak gösterilmektedir (50).

B) Spirometre

Spirometre, akciğerdeki hava akışını ölçer. Bir tüp hastanın burnuna ya da ağzına yerleştirilir. Solunan havanın bir kısmı tüpün diğer ucunda bulunan bir sensör tarafından algılanır ve veriler bir bilgisayara aktarılır. Yazılım programı tarafından hava akımı hastanın akciğerlerindeki hava volümü olarak dönüştürülür ve zaman aktivitesi olarak gösterilir (50).

C) Isı Sensörü

Hasta tarafından teneffüs edilen havadaki ısı değişimlerini yüksek zamansal çözünürlükle saptayan ısı sensörü bulunmaktadır. Oda sıcaklığı referans olarak alındığında, nefes alırken sensörden geçen dış hava nefes verirken sensörden geçen havadan daha düşük sıcaklığa sahiptir (50).

D) Gerçek Zamanlı Pozisyon Yöntemi Respiratuvar Gating Sistemi

Hastanın göğüs kısmına yerleştirilmiş plastik bir blok içine monte edilmiş iki kızılötesi belirteçin düşey ekseninde yer değiştirmesini takip ederek solunum hareketini ölçen bir video kamera içerir. Bloğun hareketi sistemdeki iş istasyonunda bir grafik ile gösterilir (50).

Isı sensörü ve spirometre dışındaki iki sistem göğüs kafesinin belli bir bölgesinde yer değiştirme ölçümü yoluyla bir solunum sinyali sağlarlar. Bu sistemler, doğru ve tekrarlanabilir bir solunum sinyali sağlamaktadırlar. Spirometre akciğer hareketini en doğru şekilde yansıtabilir. Ancak, emisyon süresinin çok uzun olması nedeniyle hastalar tarafından diğer sistemlere göre daha az tolere edilebilmektedir (50).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 12.06.2012 tarih ve 11 sayılı kurul toplantı kararı ile onay alındı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na akciğer kanseri veya akciğer dışı çeşitli kanserler nedeniyle onkolojik tüm vücut F-18 FDG PET/BT çekilmek üzere Nisan 2011 – Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran, standart PET/BT görüntüleri incelendiğinde akciğerlerinde malignite açısından şüpheli lezyon saptanan ve ardından toraks için respiratuvar gating PET/BT çalışması yapılan 135 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, standart ve 4D PET/BT çalışmalarında saptanan akciğer lezyonlarına ait SUVmax değeri, lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu ile klinik takip ve / veya histopatolojik incelemeye dayalı kesin tanı kaydedildi.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT ünitesinde F-18 FDG onkolojik tüm vücut PET/BT çekimi yapılan tüm hastalar yazılı ve sözlü olarak çekim yöntemi ve hasta hazırlığı hakkında bilgilendirilmektedir. Hastalar işlemi kabul ettiklerine dair yazılı onam formu imzalamaktadır. Bölümümüze F-18 FDG PET/BT çekimi için gelen tüm hastalardan çekim öncesi en az 6 saat aç kalması istendi. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi tüm hastalar 60 dakika istirahat ettirildi. Kan glukoz düzeyi ölçüldü ve kan glukoz düzeyi <200 mg/dL olan hastalara 3,7 MBq/kg F-18 FDG IV uygulandı. Enjeksiyondan sonra hastalar 45-60 dakika sakin ılık bir odada, rahat bir koltukta hareketsiz bekledikten sonra görüntüleme odasına alındı. Görüntüleme öncesi hastanın mesanesini boşaltması sağlandı. Hastalardan görüntüleme öncesi atenüasyona yol açacak metal objeleri çıkarmaları istendi, varsa idrar sondaları görüntüleme alanı dışına alındı. Supin pozisyonda yatırılan hastaya PET/BT tüm vücut görüntüleme Gemini TF TOF PET/BT cihazı (Philips, Cleveland, Ohio, USA) ile kafa tabanından dize kadar yapıldı. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri 16 kesit helikal BT kullanılarak, hasta kilosuna göre 50-120 mAs ve 90-140 kV ile elde edildi. Hastalara intravenöz veya oral kontrast madde uygulanmadı. Bilgisayarlı tomografi çekiminin hemen ardından pozisyon değiştirmeden 20-60 saniye frame olacak şekilde PET emisyon görüntüleri

elde edildi. BT verileri ve OSEM algoritması (33 subset, 3 iterasyon) kullanılarak PET görüntülerine atenüasyon düzeltilmesi yapıldı. Pozitron emisyon tomografisi görüntüleri, kontrastsız düşük doz BT görüntüleri ve PET/BT füzyon görüntüleri görsel olarak incelendi. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerinden semikantitatif olarak SUVmax değeri bulundu. Standart PET/BT görüntüleri incelendiğinde, akciğerlerinde malignite açısından şüpheli lezyon saptanan hastalar için görüntülemeyen sonra 20-60 dakika içinde lezyon bölgesinden respiratuvar gating PET/BT çalışması yapıldı (8, 55). Respiratuvar gating PET/BT çalışması için enjeksiyon sonrası 120 dakika geçilmedi. Toraks için respiratuvar gating PET/BT çalışması (solunum hareketi ile senkronize) 2-3 yatak pozisyonunda (90 saniye/yatak) alındı. Hem emisyon çekimi (PET) hem de transmisyon çekimlerinde (BT) solunum hareketleri için respiratuvar gating uygulandı. Respiratuvar gating ile alınan transmisyon görüntüleri atenüasyon düzeltilmesi için kullanıldı. Kullandığımız respiratuvar gating sisteminde, hastanın karın/göğüs çevresine sarılan ve basınç sensörü içeren kemer kullanılarak karın veya göğsün ekspansiyon veya kontraksiyonuna karşılık gelen bir solunum sinyali oluşturulmaktadır. Oluşturulan solunum sinyali Mayo Clinic dedektör sistemi tarafından kaydedilerek solunum siklusuna karşılık gelen bir grafik oluşturulmaktadır. Ardından elde edilen veriler PET/BT cihazına gönderilerek 4D PET/BT görüntüleri elde edilmektedir.

GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elde edilen tüm vücut atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüleri transvers, koronal ve sagittal kesitler oluşturularak (5 mm kesit kalınlığı) ayrı ayrı değerlendirildi. Görüntüler öncelikle görsel olarak incelendi. BT'de ölçülen lezyon boyutlarına göre olgular 3 gruba ayrıldı (8, 52, 55). Her hasta için hem standart PET/BT hem de 4D PET/BT görüntülerinde izlenen aynı lokalizasyondaki lezyonun ilgi alanı belirlendi. Lezyon SUVmax değerleri bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Hem standart PET/BT hem de 4D PET/BT görüntülerinden ayrı ayrı hesaplanan SUVmax değerleri ve iki görüntü arasındaki SUVmax değerlerindeki yüzde SUVmax değişimi incelendi. % SUVmax değişimi $((4D \text{ SUVmax} - 3D \text{ SUVmax} / 3D \text{ SUVmax}) \times 100$ formülüne göre hesaplandı.

Hastaların akciğerlerindeki malignite açısından şüpheli lezyonlara ait kesin tanı histopatolojik inceleme, klinik ve laboratuvar değerlendirme veya tekrarlı (6-18 ay süresinde) görüntüleme yöntemlerini (PET/BT, BT, MR, USG) içeren takip sonuçları ile doğrulandı ve benign-malign lezyon ayırımı yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analiz için *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS) 16.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin frekans analizi yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi. Değişkenler ve alt gruplarındaki hasta sayıları ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Malign ve benign lezyonlar arasındaki sayısal parametreler karşılaştırılırken Independent Samples T test veya Mann Whitney U testi, nonparametrik veriler karşılaştırılırken ise Ki Kare testi kullanıldı. İki grupta standart SUVmax ve 4D SUVmax değerleri arasında fark olup olmadığı Paired Samples T test veya Wilcoxon Sign testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz sonucunda bulunan P değeri $< 0,05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

Standart SUVmax ve 4D SUVmax için $\geq 2,5$ değer malignite kriteri olarak kabul edildi. Elde edilen veriler, histopatolojik ve/veya takip sonuçlarına ait kesin tanı ile karşılaştırılarak doğru pozitif (DP), doğru negatif (DN), yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN) lezyonlar olarak değerlendirildi. Her iki çalışma için duyarlılık, özgüllük, doğruluk, negatif ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Bu değerlere ait formüller aşağıda sunulmuştur.

$$\text{Duyarlılık: } (DP / DP + YN) \times 100$$

$$\text{Özgüllük: } (DN / DN + YP) \times 100$$

$$\text{Doğruluk: } (DP + DN / DP + DN + YP + YN) \times 100$$

$$\text{Pozitif prediktif değer: } (DP / DP + YP) \times 100$$

$$\text{Negatif prediktif değer: } (DN / DN + YN) \times 100$$

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 135 hastanın 95'i (%70.4) erkek, 40'ı (%29.6) kadın idi. Yaş ortalaması 60.9 ± 12.3 yıl (aralık; 30-82 yıl) idi. Kesin tanıya göre malignite saptanan grupta yaş ortalaması 61.7 ± 12.4 yıl, malignite saptanmayan grupta yaş ortalaması 58.5 ± 11.7 yıl olarak bulundu. Benign ve malign grupta yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamız soliter pulmoner nodül karakterizasyonu, evreleme, yeniden evreleme veya tedavi yanıtını değerlendirmek üzere bölümümüze F-18 FDG PET/BT çekilmek üzere gönderilen akciğer veya akciğer dışı çeşitli kanser hastalarından oluştu (Tablo 2). Çalışmadaki 135 hastada malignite açısından şüpheli toplam 174 lezyon değerlendirildi. Toplam 174 lezyonun histopatolojik inceleme ve klinik takip sonucunda 125'i (%71.8) malign, 49'ü (%28.2) benign olarak kesin tanı aldı. Toplam 174 lezyondan 129 lezyonun (%74) histopatolojik tanısı vardı. Kalan 45 lezyonun (%26) ise kesin tanısı klinik inceleme, laboratuvar sonuçları ve tekrarlı görüntüleme yöntemleri ile kondu.

Tablo 2. PET/BT çekilen hastaların kanser türlerine göre dağılım oranları

Primer Hastalık	Hasta Sayısı (%) (n=135)
A) Akciğer Kanseri	62 (%45.9)
Küçük hücreli akciğer kanseri	14 (%10.3)
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	48 (%35.6)
Soliter Pulmoner Nodül Karakterizasyonu	10 (%7.4)
B) Akciğer Dışı Kanserler	
Gastrointestinal Sistem Malignitesi (özefagus, mide, karaciğer, pankreas, ince bağırsak, kolon ve rektum)	26 (%19.3)
Genitoüriner Sistem Malignitesi (böbrek, mesane, over, endometrium, serviks)	8 (%5.9)
Meme Kanseri	6 (%4.4)
Diğer Tümörler	23 (%17.1)

Toplam 174 lezyonun ortalama metabolik boyutu standart PET/BT görüntülerinde 21.5 ± 15.3 mm (aralık; 6-88 mm) ve 4D PET/BT görüntülerinde 20.5 ± 14.5 mm (aralık; 5.8-86 mm) idi; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

Tüm lezyonlar ($n=174$) birlikte değerlendirildiğinde standart PET/BT için ortalama SUVmax değeri 4.30 ± 3.70 (aralık; 0.50-21.70), 4D PET/BT ortalama SUVmax değeri 5.80 ± 5.11 (aralık; 0.45-29.70) olarak hesaplandı. Standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.0001$). Standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri arasındaki ortalama % SUVmax değişimi 33.7 ± 36.3 (-37.2 ile 282.1 aralığında) olarak hesaplandı. Kesin tanı sonuçlarına göre malign olan lezyonların hiçbirinde 4D PET/BT SUVmax değerinde standart PET/BT SUVmax değeri ile karşılaştırıldığında azalma saptanmadı. 4D PET/BT SUVmax değerinde azalma saptanan lezyonların tümü benign lezyonlardı.

Lezyonların nondiagnostik BT görüntülerinde ortalama boyutu 20.9 ± 14.9 mm (aralık; 5.5-85 mm) olarak ölçüldü. Ortalama lezyon boyutu malign grupta 23.5 ± 16.4 mm ve benign grupta 14.5 ± 7.4 mm idi. Malign ve benign grupta nondiagnostik BT ile ölçülen lezyon boyutları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Toplam 174 lezyon nondiagnostik BT boyutlarına göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1: <10 mm lezyonlar (28 lezyon), grup 2: 10-19 mm arasındaki lezyonlar (87 lezyon), grup 3: ≥ 20 mm lezyonlar (59 lezyon) olarak sınıflandırıldı.

Birinci gruptaki ($n=28$) lezyonların standart PET/BT görüntülerinde ortalama SUVmax değeri 1.80 ± 0.63 , 4D PET/BT görüntülerinde 2.24 ± 1.09 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.002$) vardı. Standart ve 4D PET/BT görüntülerinden ortalama % SUVmax değişimi 21.8 ± 36.7 olarak hesaplandı. Kesin tanı sonuçları ile karşılaştırıldığında birinci grupta standart PET/BT SUVmax sonuçlarına göre 6 malign, 22 benign lezyon bulunmaktaydı. Bu grupta 4D PET/BT SUVmax sonuçlarına göre ise 13 lezyon malign ve 15 lezyon benign olarak raporlandı. Birinci grupta kesin tanı sonuçlarına göre ise 14 malign ve 14 benign lezyon saptandı. Standart PET/BT’de yanlış negatif olarak raporlanan 7 lezyon 4D PET/BT’de doğru olarak malign raporlandı. Malign olan bir lezyon (8.4 mm boyutlu kolon ca metastazı) ise hem standart hem de 4D PET/BT’de benign olarak raporlandı. Bu sonuçlara göre birinci grupta PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük,

doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için; %43, %100, %71, %100, %64 ve 4D PET/BT için; %93, %100, %96, %100, %93 olarak hesaplandı.

İkinci gruptaki (n=87) lezyonların standart PET/BT ortalama SUVmax değeri 3.37 ± 2.40 , 4D PET/BT ortalama SUVmax değeri 4.60 ± 3.22 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.0001$). Ortalama % SUVmax değişimi $\% 37.8 \pm 41.5$ olarak hesaplandı. İkinci grupta standart PET/BT SUVmax sonuçlarına göre 50 lezyon malign ve 37 lezyon benign tanısı aldı. Bu grupta 4D PET/BT SUVmax sonuçlarına göre ise 63 lezyon malign ve 24 lezyon benign olarak raporlandı. İkinci grupta kesin tanı sonuçlarına göre ise, 62 malign ve 25 benign lezyon saptandı. Kesin tanı sonuçlarına göre standart PET/BT’de yanlış negatif olarak raporlanan 13 lezyon 4D PET/BT’de doğru olarak malign raporlandı. Malign olan 3 lezyon hem standart hem de 4D PET/BT’de benign olarak raporlandı. Dört lezyon ise hem standart hem de 4D PET/BT’de yanlış pozitif. Bu sonuçlara göre ikinci grupta PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için; %74, %84, %77, %92, %57 ve 4D PET/BT için; %95, %84, %92, %94, %88 olarak hesaplandı. Grup 2’de hem standart hem de 4D PET/BT’de yanlış negatif olan lezyonlardan biri meme kanseri metastazına (10 mm boyutlu), biri akciğer adenokarsinomuna (15 mm boyutlu), biri renal hücreli karsinom metastazına (10.5 mm boyutlu) ait lezyonlardı. Hem standart hem de 4D PET/BT’de yanlış pozitif olan lezyonlardan ikisi pnömoni (15 mm ve 17.5 mm boyutlu), iki lezyon ise tüberküloza (18 mm ve 19 mm boyutlu) aitti.

Üçüncü gruptaki (n=59) lezyonların standart PET/BT için ortalama SUVmax değeri 6.87 ± 4.60 , 4D PET/BT için 9.26 ± 6.44 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.0001$). Ortalama % SUVmax değişimi $\% 33.3 \pm 25.2$ olarak hesaplandı. Üçüncü grupta standart PET/BT SUVmax sonuçlarına göre 47 malign ve 12 benign lezyon bulunmaktaydı. Bu grupta 4D PET/BT SUVmax sonuçlarına göre ise 49 lezyon malign, 10 lezyon benign olarak raporlandı. Üçüncü grupta kesin tanı sonuçlarına göre ise 49 malign ve 10 benign lezyon saptandı. Kesin tanı sonuçlarına göre standart PET/BT’de yanlış negatif olarak raporlanan 2 lezyon 4D PET/BT’de malign olarak raporlandı. Malign olarak değerlendirilen bir lezyon hem standart hem de 4D PET/BT’de benign olarak (akciğer adenokarsinomuna ait

42.5 mm boyutlu lezyon) raporlandı. Ayrıca, bir lezyon hem standart hem de 4D PET/BT’de yanlış pozitif olarak (tüberküloza ait 24.5 mm boyutlu lezyon) raporlandı. Bu sonuçlara göre üçüncü grupta PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için; %94, %90, %93, %98, %75 ve 4D PET/BT için; %98, %90, %97, %98, %90 olarak hesaplandı.

Tüm lezyonlar ve her üç gruptaki lezyonlar için ayrı ayrı standart ve 4D PET/BT ortalama SUVmax değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Ayrıca üç grup için ayrı ayrı standart ve 4D PET/BT malign ve benign lezyonların dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Lezyonların ortalama \pm SD SUVmax değerleri

Ortalama SUVmax \pm SD			
Lezyon boyutu	3D PET/BT	4D PET/BT	P (Student’s t test)
Tümlezyonlar (n=174)	4.30 \pm 3.70	5.80 \pm 5.11	< 0.0001
Grup 1 (n=28)	1.80 \pm 0.63	2.24 \pm 1.09	< 0.002
Grup 2 (n=87)	3.37 \pm 2.40	4.60 \pm 3.22	< 0.0001
Grup 3 (n=59)	6.87 \pm 4.60	9.26 \pm 6.44	< 0.0001

SD: standart deviasyon, 3D: standart PET/BT, 4D: respiratuvar gating PET/BT

Üç grup arasında % SUVmax değişimi açısından yapılan karşılaştırmada ikinci ve üçüncü grup arasında istatistiksel olarak % SUVmax değişiminde anlamlı farklılık saptandı (p = 0.04). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05).

Nondiagnostik BT görüntülerindeki lokalizasyonları açısından lezyonlar değerlendirildiğinde; 49 lezyon (38 malign, 11 benign) sağ akciğer üst lobda (standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırası ile 4.48 \pm 3.79 ve 6.01 \pm 5.17), 12

lezyon (9 malign, 3 benign) sağ akciğer orta lobda (standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırası ile 4.45 ± 3.37 ve 5.53 ± 4.74), 49 lezyon (35 malign, 14 benign) sağ akciğer alt lobda (standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırası ile 3.76 ± 3.50 ve 5.33 ± 5.02), 37 lezyon (25 malign, 12 benign) sol akciğer üst lobda (standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırası ile 5.29 ± 4.26 ve 7.07 ± 5.92) ve 27 lezyon (18 malign, 9 benign) sol akciğer alt lobda (standart ve 4D PET/BT SUVmax değerleri sırası ile 3.67 ± 3.17 ve 4.82 ± 4.09) saptandı. Bu lezyonların standart ve 4D SUVmax değerlerinde lokalizasyon açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4. Nondiagnostik BT görüntüsündeki lezyon boyutlarına göre yapılan sınıflamaya göre üç grupta ayrı ayrı standart ve 4D PET/BT için malign ve benign lezyonların dağılımı

	Grup1 (n=28)		Grup 2 (n=87)		Grup 3 (n=59)	
	3D PET/BT	4D PET/BT	3D PET/BT	4D PET/BT	3D PET/BT	4D PET/BT
Doğru pozitif	6	13	46	59	46	48
Doğru negatif	14	14	21	21	9	9
Yanlış pozitif	0	0	4	4	1	1
Yanlış negatif	8	1	16	3	3	1

3D: standart PET/BT, 4D: respiratuvar gating PET/BT

Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde kesin tanı sonuçlarına göre 125 lezyon malign, 49 lezyon benign olarak sınıflandırıldı. Standart PET/BT SUVmax sonuçlarına göre 103 lezyon malign, 71 lezyon benign olarak raporlandı. Bunlardan 98 lezyon doğru olarak malign tanı aldı. 4D PET/BT SUVmax sonuçlarına göre ise

125 lezyon malign (120 lezyon doğru tanı), 49 lezyon benign olarak raporlandı. Standart PET/BT’de benign olarak saptanan 22 lezyon 4D PET/BT’de malign olarak raporlandı. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde standart ve 4D PET/BT görüntülerinde malign ve benign lezyonların dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

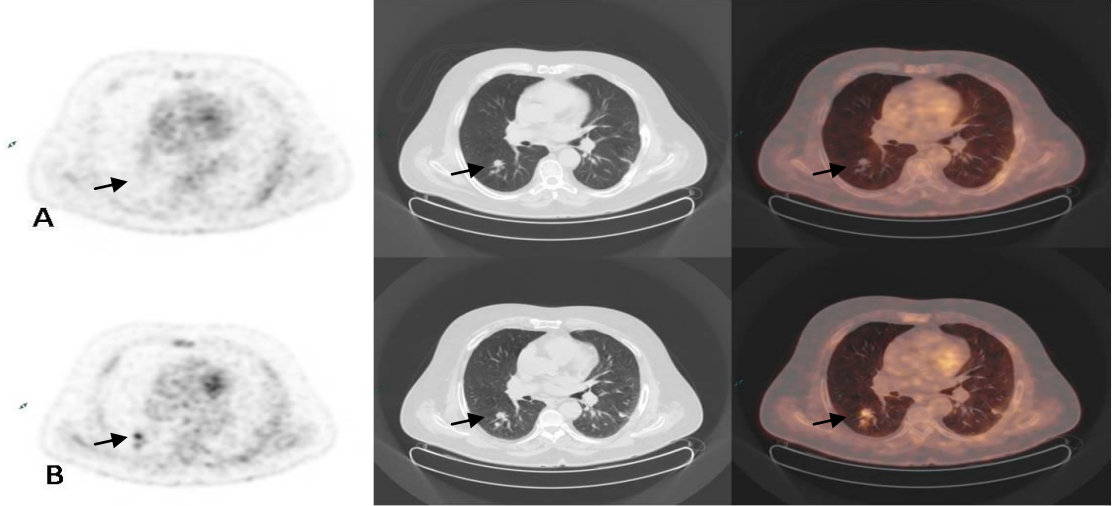
Bu sonuçlara göre, tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde PET/BT’nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için; %78, %90, %82, %95, %62 ve 4D PET/BT için; %96, %90, %94, %96, %90 olarak hesaplandı.

Tablo 5. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde standart ve 4D PET/BT görüntülerinde malign ve benign lezyonların dağılımı

	Doğru pozitif	Doğru negatif	Yanlış pozitif	Yanlış negatif
3D PET/BT	98	44	5	27
4D PET/BT	120	44	5	5

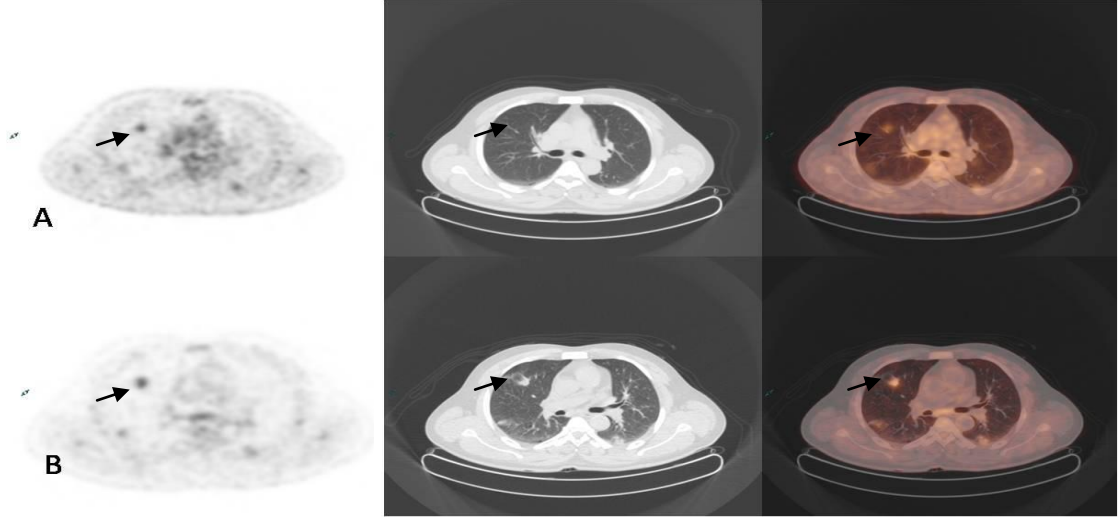
3D: standart PET/BT, 4D: respiratuvar gating PET/BT

Kesin tanısı malign olan, standart PET/BT çalışmasında benign, respiratuvar gating PET/BT çalışmasında malign olarak raporlanan doğru pozitif olgu (Şekil 2) ve kesin tanısı benign olan hem standart hem de respiratuvar gating PET/BT çalışmasında malign olarak raporlanan yanlış pozitif olgu (Şekil 3) aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2. Pulmoner nodül karakterizasyonu için F-18 FDG PET/BT çekimi yapılmış ve histopatoloji sonucu skuamöz hücreli akciğer kanseri olarak rapor edilmiş 68 yaşında erkek hasta

- A) Atenüasyon düzeltmesi yapılmış standart PET (sol), BT (orta) ve PET/BT füzyon (sağ) görüntülerinde, nondiagnostik BT görüntüsünde sağ akciğer alt lob süperior segmentte çevresinde birkaç adet milimetrik nodül bulunan 12 mm çapında (metabolik çapı:12,5 mm) lobüle konturlu hiperdens nodül (ok) PET görüntülerinde düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu göstermiş ve yanlış negatif olarak raporlanmıştır (SUVmax: 1.12).
- B) Atenüasyon düzeltmesi yapılmış 4D PET (sol), BT (orta) ve PET/BT füzyon (sağ) görüntülerinde, aynı lezyonun (metabolik çapı:12 mm) F-18 FDG tutulumunda belirgin artış (SUVmax: 4.28) saptandı. Kesin tanı sonucu malign olan lezyon 4D PET/BT sonucuna göre doğru pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 3. Akciğer kanseri ön tanısıyla F-18 FDG PET/BT çekilen 45 yaşında erkek hastada sağ akciğer üst lob anterior segmentte nondiagnostik BT görüntüsünde 18 mm çapında düzensiz sınırlı hiperdens nodül izlendi. Hastanın hiler ve subkarinal patolojik artmış F-18 FDG tutulumu gösteren lenf nodları bronkoskopik biyopsi sonucunda benign olarak rapor edildi. Kesin tanı akciğer tüberkülozu idi. Hem standart hem de 4D PET/BT sonucuna göre lezyon malignite açısından yanlış pozitif olarak raporlandı.

- A) Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış standart F-18 FDG PET (sol) görüntüsünde sağ akciğer üst lob anterior segmentte fokal yoğun (metabolik çapı:19 mm) F-18 FDG tutulumu (SUVmax: 5.36) izlendi (ok). Ancak, fizyolojik solunuma bağlı hareket artefaktı nedeniyle BT (orta) görüntüsünde bu alanda hiperdens nodül ayırt edilemedi.
- B) Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış respiratuvar gating F-18 FDG PET (sol), BT (orta) ve PET/BT füzyon (sağ) görüntülerinde hareket artefaktının kaybolduğu ve F-18 FDG PET görüntüsünde yoğun (metabolik çapı:18.3 mm) F-18 FDG tutulumu (SUVmax: 7.12) olan alanda BT görüntüsünde hiperdens nodül olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Akciğerin primer ve sekonder malign lezyonları nispeten kötü prognoza sahiptir. Sanayileşmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedenlerindedir. Akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde PET çok faydalı bir görüntüleme yöntemidir (51). Ancak PET/BT yönteminin tanısal doğruluğunu azaltan bazı faktörler bulunmaktadır. Hareket artefaktı PET çalışmalarının önemli bir sınırlılığıdır. Solunumsal hareket; PET/BT'nin görüntü kalitesini ve akciğer lezyonlarının nicel doğruluğunu azaltarak PET/BT'nin tanısal performansını olumsuz etkilemektedir. Bu durum esas olarak lezyon aktivitesinin gerçek lezyon volümünden daha büyük volümde dağılması ile PET ve BT görüntüleri arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan hatalı atenüasyon düzeltilmesi sonucudur (52). Fizyolojik organ hareketi temel etki olarak piksel başına aktivite konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Solunum hareketinden etkilenen akciğer lezyonları için bu azalma %21 ile %45 arasında değişmektedir. Boyutu <3 cm olan lezyonlar solunumsal hareketten daha çok etkilenirler. Özellikle 10 mm'nin altındaki lezyonlarda bu etki daha belirgin olup SUVmax değerinin yanlış olarak daha düşük hesaplanmasına sebep olabilmektedir (8). Solunumsal hareket kontrolünün metabolik sinyal artışı nedeniyle PET/BT görüntüleme yönteminde lezyon saptama ve kantifikasyonunda büyük katkı sağlayacağı öngörülmektedir (52).

Artmış glikoliz birçok malignitenin genel karakteristiğidir. Bundan yararlanılarak F-18 FDG onkolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılır (4, 32, 53). Bir glukoz analogu olan FDG hücre içinde heksokinaz enzimi ile fosforile olup ve FDG-6- fosfat oluşmaktadır. Ancak FDG-6-fosfat daha fazla glikolize uğramayıp hücre içinde kalmaktadır. Fosforilasyon yoluyla metabolik FDG tutulumu, hücrelerde FDG tutulumunu belirleyen basamaktır. Heksokinaz ve glukoz-6-fosfataz sırasıyla fosforilasyon ve defosforilasyona aracılık etmektedir. FDG-6-fosfat, glukoz-6-fosfataz ile defosforile edilmedikçe hücre içinde kalmaktadır. Tümörlerde heksokinaz/glukoz-6-fosfataz oranındaki artış FDG-6-fosfat'ın hücrede yavaş yavaş akümülyasyonuna neden olur. Farklı tümör hücre tipleri arasında değişen heksokinaz ve glukoz-6-fosfataz aktivite düzeyleri malign hücrelerdeki geniş FDG tutulum özelliğini açıklayabilir (4). Normal dokularda glukoz-6-fosfataz ekspresyonu daha fazla olduğundan, göreceli olarak daha düşük heksokinaz/glukoz-6-fosfataz oranına

sahiptirler. Sonuç olarak, FDG-6-fosfat benign hücrelerde daha hızlı defosforile olmaktadır (4, 32). Benign ve malign hücrelerde FDG tutulumundaki farklılık glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim seviyelerindeki bu farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bunun yanında, inflamatuvar ve tümöral lezyonların önemli hücrenel bileşenleri olan aktive monosit/makrofaj hücrelerinde FDG tutulumunun üçüncü saatte bile artmaya devam ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, klinik uygulamada benign ve malign lezyonların SUVmax değerleri arasında önemli ölçüde örtüşmeler vardır. Enfeksiyon, inflamasyon ve granülomatöz hastalıklar gibi bazı inflamatuvar lezyonlarda yüksek SUVmax değerleri izlenebilmektedir (4, 32, 53, 54). Bu durum PET yönteminin özgüllüğünün önemli bir sınırlılığıdır.

Werner ve ark. (7) soliter pulmoner nodülü bulunan 18 hasta ile yaptığı bir çalışmada, akciğer lezyonlarının standart ve respiratuvar gating PET/BT'deki metabolik boyutlarını karşılaştırmışlardır. Standart PET/BT çalışmasında lezyonların ortalama metabolik boyutunu 27.8 ± 12.6 mm ve respiratuvar gating PET/BT çalışmasında lezyonların ortalama metabolik boyutunu 25.2 ± 11.5 mm olarak hesaplamışlardır. Lezyonların metabolik boyutunu respiratuvar gating PET/BT çalışmasında standart PET/BT çalışmasına göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ($p < 0.007$). Toplam 174 akciğer lezyonunu incelediğimiz çalışmamızda standart PET/BT görüntülemeye lezyonların ortalama metabolik boyutu 21.5 ± 15.3 mm ve respiratuvar gating PET/BT çalışmasında lezyonların ortalama metabolik boyutu 20.5 ± 14.5 mm olarak hesaplanmış olup bu çalışma ile benzer olarak respiratuvar gating PET/BT çalışmasındaki lezyonların metabolik boyutu standart PET/BT çalışmasına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Bizim elde etmiş olduğumuz bu veriler standart PET/BT'de solunumsal harekete bağlı olarak lezyonların metabolik boyutunun normalden daha büyük hesaplandığı görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde (7, 8, 51, 52, 55, 56) tüm çalışmalarda akciğer lezyonlarının respiratuvar gating PET/BT SUVmax değerlerinin standart PET/BT SUVmax değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda tüm lezyonlar (174 lezyon) birlikte değerlendirildiğinde ortalama standart PET/BT SUVmax değeri 4.30 ± 3.70 ve ortalama respiratuvar gating PET/BT SUVmax değeri 5.80 ± 5.11 olarak hesaplandı. Yayımlanan çalışmaları

destekler nitelikte akciğer lezyonlarının respiratuvar gating PET/BT SUVmax değerleri standart PET/BT SUVmax değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi solunumsal hareket kontrolünün lezyonlardaki metabolik sinyal artışına ve sonuçta SUVmax değerinde artışa neden olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız bu konuda tek merkezli yapılan çalışmalar arasında en fazla hasta ve lezyon sayısına sahip çalışma olduğundan sonuçlarımız önemlidir.

Guerra ve ark. (52) akciğerde saptanan lezyonları BT boyutlarına göre ≤ 10 mm, 11-15 mm ve > 15 mm olarak üç gruba ayırarak incelemiştir. Üç grupta ayrı ayrı standart ve respiratuvar gating PET/BT SUVmax değerleri karşılaştırdıklarında her üç grup için respiratuvar gating PET/BT çalışmasında lezyonların SUVmax değerinin standart PET/BT çalışmasına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler ($p < 0.0001$). Biz de tüm lezyonları nondiagnostik BT boyutlarına göre [grup 1: < 10 mm (28 lezyon), grup 2: 10-19 mm (87 lezyon) ve grup 3: ≥ 20 mm lezyonlar (59 lezyon)] 3 gruba ayırarak inceledik. Standart ve respiratuvar gating PET/BT ortalama SUVmax değeri birinci gruptaki lezyonlarda sırasıyla 1.80 ± 0.63 ve 2.24 ± 1.09 ; ikinci gruptaki lezyonlarda 3.37 ± 2.40 ve 4.60 ± 3.22 ; üçüncü gruptaki lezyonlarda 6.87 ± 4.60 ve 9.26 ± 6.44 bulundu. Guerra ve ark.'nın (52) çalışması ile benzer olarak lezyon boyutundan bağımsız olarak her üç grupta respiratuvar gating PET/BT SUVmax değeri standart PET/BT çalışmasına göre anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0.0001$).

Vicente ve ark. (8) standart PET/BT'de malignite açısından şüpheli ve SUVmax değeri < 2.5 olan 28 hastada çapı 0.5-2.8 cm arasında (ortalama \pm SD: 1.2 ± 0.56 cm) değişen toplam 42 akciğer lezyonu ile yaptıkları çalışmada akciğer lezyonlarının standart (ortalama SUVmax \pm SD: 1.33 ± 0.59) ve respiratuvar gating PET/BT (ortalama SUVmax \pm SD: 2.26 ± 0.87) çalışması arasındaki % SUVmax değişimini ortalama %83.3 olarak hesaplamışlardır. Vicente ve ark. (55) 37 hastada çapı 0.5-4.7 cm arasında (ortalama \pm SD: 1.53 ± 0.88 cm) değişen toplam 57 akciğer lezyonu ile yaptıkları başka bir çalışmada ise akciğer lezyonlarının standart (ortalama SUVmax \pm SD: 3.1 ± 4.5) ve respiratuvar gating PET/BT (ortalama SUVmax \pm SD: 4.5 ± 5.6) çalışması arasındaki % SUVmax değişimini ortalama %72.9 olarak rapor etmişlerdir. Her iki çalışmada da standart PET/BT görüntüleme sonrasında 60 dakika içinde lezyon bölgesinden respiratuvar gating PET/BT çalışmasının yapıldığını

belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda % SUVmax değişimini küçük lezyonlarda (özellikle 20 mm'nin altındaki lezyonlarda) büyük lezyonlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ancak, bu çalışmalar az sayıda hasta ile yapılmış olup çalışmalardaki lezyonların yarısından fazlasının boyutu 20 mm'nin altındadır. Ayrıca, ilk çalışmada (8) standart PET/BT'de SUVmax < 2.5 olan lezyonlar çalışmaya dahil edilmiştir. Lupi ve ark. (56) 22 hastada çapı 1-8.9 cm arasında (ortalama lezyon boyutu: 3.8 cm) değişen toplam 22 akciğer lezyonu ile yaptıkları bir çalışmada ise akciğer lezyonlarının standart (ortalama SUVmax \pm SD: 9.2 \pm 6.9) ve respiratuvar gating PET/BT (ortalama SUVmax \pm SD: 14.9 \pm 12.9) çalışması arasındaki % SUVmax değişimini ortalama %77.2 olarak rapor etmişlerdir. Lezyon bölgesinden respiratuvar gating PET/BT çalışmasının standart PET/BT görüntülemeyen sonra 5 dakika içinde yapıldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada az sayıda hasta ve çeşitli boyutlarda lezyonlar bulunmakla birlikte 20 mm'nin altındaki lezyonlarda % SUVmax değişimini toplam lezyonların yüzde SUVmax değişiminden belirgin olarak daha yüksek (%103.49) bulmuşlardır. Ancak 20 mm'nin altında toplam 5 lezyon olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, 135 hastada çapı 5.5-85 mm arasında (ortalama \pm SD: 20.9 \pm 14.9 mm) değişen toplam 174 akciğer lezyonu vardı. Standart PET/BT görüntülemeyen sonra lezyon bölgesinden respiratuvar gating PET/BT çalışması 20-60 dakika içinde yapıldı. Bu lezyonların standart (ortalama SUVmax \pm SD: 4.3 \pm 3.7) ve respiratuvar gating PET/BT (ortalama SUVmax \pm SD: 5.8 \pm 5.1) çalışması arasındaki % SUVmax değişimi ortalama %33.7 olarak hesaplanmış olup buna en yakın sonuç Guerra ve ark. (52) tarafından yapılan çalışmada (%30.8) yayınlanmıştır. Guerra ve ark. (52) Avrupadaki 5 farklı merkez ile ortak yaptıkları çalışmada, 155 hastada çapı 2-80 mm arasında (ortalama \pm SD: 14.7 \pm 11.8 mm) değişen toplam 206 akciğer lezyonunu incelemişlerdir. Kantitatif analize SUVmax değeri < 1 olan lezyonların dahil edilmediği bu çalışmada sadece 129 lezyonun SUVmax analizinin yapıldığını bildirmişlerdir. Üç merkezde GE Discovery STE, bir merkezde GE Discovery 600, bir merkezde GE Discovery RX aletleri ile PET/BT çekimleri yapılmış olup tüm merkezlerde PET görüntülerine BT verileri ve OSEM algoritması (28 subset, 2 iterasyon) kullanılarak atenüasyon düzeltmesi yapıldığını belirtmişlerdir. Standart PET/BT görüntülemeyen sonra lezyon bölgesinden respiratuvar gating PET/BT çalışmasının 20 dakika içinde yapıldığını bildirmişlerdir.

Yaptıkları çalışmada akciğer lezyonlarının standart (ortalama SUVmax \pm SD: 5.2 \pm 5.1) ve respiratuvar gating PET/BT (ortalama SUVmax \pm SD: 6.8 \pm 6.1) çalışması arasındaki % SUVmax değişim oranını ortalama %30.8 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere tüm çalışmalarda (8, 52, 55, 56) standart ve respiratuvar gating PET/BT çekimleri tidal soluk alıp verme protokolü kullanılarak yapılmıştır. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında diğer bazı çalışmalarda (8, 55, 56) saptanan daha yüksek % SUVmax değişimi hasta sayısı, hasta özellikleri, tümör tipi, lezyon boyutu, lezyon lokalizasyonu ve standart PET/BT çekimindeki lezyon hareket değişkenliği gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Guerra ve ark.'nın (52) yaptıkları çalışmada SUVmax analizi yapılan 129 lezyonu boyutlarına göre ≤ 10 mm (% SUVmax değişimi: %27.6), 11-15 mm (% SUVmax değişimi: %43.9) ve > 15 mm (% SUVmax değişimi: %25.6) olarak üç gruba ayırmışlardır ve tüm gruplarda izlenmekle birlikte en fazla % SUVmax değişimini orta boy lezyonlarda gördüklerini belirtmişlerdir. Biz de tüm lezyonları (174 lezyon) nondiagnostik BT boyutlarına göre [(grup 1: < 10 mm (% SUVmax değişimi: %21.8), grup 2: 10-19 mm (% SUVmax değişimi: %37.8) ve grup 3: ≥ 20 mm (% SUVmax değişimi: %33.3) lezyonlar] 3 gruba ayırarak inceledik. Bizim çalışmamızda da, % SUVmax değişimi tüm gruplarda izlenmekle birlikte en fazla % SUVmax değişiminin boyutu 10-19 mm arasında olan lezyonlarda olduğunu saptadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar büyük veya küçük tüm lezyonlarda hareket düzeltmeye bağlı SUVmax değerinde değişiklik olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda akciğer lezyonlarının lokalizasyonunun malignite olasılığına etkisinin incelendiği görülmektedir (8, 51, 55, 57). Swensen ve ark. (57) malignite açısından şüpheli akciğer nodüllerinde (356 hasta) kontrastlı diagnostik BT'nin tanısal değerini inceledikleri çok merkezli çalışmada, üst loblarda lokalize nodül sayısının alt loblarda saptanan nodül sayısından daha fazla olduğunu ve üst loblardaki nodüllerin malignite olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Daouk ve ark. (51) respiratuvar gating PET/BT ile akciğer lezyonlarını (43 hastada toplam 48 lezyon) incelediği çalışmada bilateral akciğer üst loblarda alt loblara göre daha fazla sayıda nodül saptamışlardır. Ayrıca, lezyonların SUVmax değerlerini lokalizasyon açısından karşılaştırmışlar ve alt loblardaki nodüllerde SUVmax artışını anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Diğer taraftan Vicente ve ark. (8, 55)

tarafından yapılan çalışmalarda da üst loblarda alt loblara göre daha fazla sayıda nodül saptamışlardır. Ayrıca, yine akciğer lezyonlarının SUVmax değerlerindeki değişiklikleri lokalizasyonları açısından karşılaştırmışlar; ancak SUVmax değerlerinde lokalizasyon açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda, malign akciğer lezyonlarının en fazla (yaklaşık %51) üst loblarda yerleştiği izlenmekte olup akciğer lezyonlarının standart ve respiratuvar gating PET/BT çalışmalarına ait SUVmax değerlerinin artışında lokalizasyonları açısından anlamlı fark saptamadık. Bu nedenle, diğer bazı çalışmalar ile (8, 55) aynı şekilde, PET/BT ile benign-malign lezyon ayırıcı tanısında SUVmax değerleri açısından lezyon lokalizasyonunun anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Daouk ve ark.'nın (51) yaptıkları çalışmada standart PET/BT ve respiratuvar gating PET/BT çalışmasındaki PET görüntüleme tidal soluk alıp verme protokolü ile yapılırken, respiratuvar gating PET/BT görüntülemesinde BT çekiminin hastaya ekspirasyon sonunda nefesini tutması söylenerek elde edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda ve lezyonları lokalizasyon açısından değerlendiren diğer respiratuvar gating PET/BT çalışmalarında (8, 55) ise hem standart hem de respiratuvar gating PET/BT görüntüleme tidal soluk alıp verme protokolü kullanılarak yapılmıştır. Daouk ve ark.'nın (51) yaptıkları çalışmada akciğer alt loblardaki nodüllerde SUVmax artışını anlamlı olarak daha yüksek bulmalarının sebebinin farklı solunum protokolü kullanılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Malignite açısından diğer önemli bir kriter de nodülün boyutudur. Nodül boyutu arttıkça (özellikle 10 mm ve üstündeki lezyonlarda) malignite olasılığının arttığı bilinmektedir (57-59). Çalışmamızda malign grupta ortalama lezyon boyutu 23.5 mm ve benign grupta ortalama lezyon boyutu 14.5 mm olarak bulundu. Benign grupla karşılaştırıldığında malign grupta lezyon boyutu anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Bizim elde ettiğimiz bu sonuç, malignite olasılığının lezyon boyutu ile orantılı olarak arttığı görüşünü desteklemektedir.

Bir çok kanser türünde insidans ile yaş arasında doğrusal bir ilişki tanımlanmış ve kanser insidansının yaşla birlikte arttığı, özellikle 60 yaşından sonra kanser insidansında belirgin artış olduğu bildirilmiştir (60-64). Gupta ve ark. (61) malignite açısından şüpheli soliter pulmoner nodülü bulunan 61 hastada PET'in malignite tanısındaki önemini inceledikleri çalışmada malignite olasılığını hasta değişkenleri

ile karşılaştırdılar. Bu çalışmada, 60 yaş üzerindeki hastalarda bulunan nodüllerin malignite oranının daha yüksek olduğunu rapor ettiler. Peake ve ark. (64) akciğer kanseri olan 1652 hastada akciğer kanseri, tedavisi ve yaş arasındaki ilişkiyi inceledikleri çok merkezli çalışmada 60 ve özellikle 65 yaşın üstündeki hastalarda akciğer kanseri görülme oranının daha fazla olduğunu saptadılar. Bizim çalışmamızda ise malignite saptanmayan grupta yaş ortalaması 58.5 yıl, malignite saptanan grupta yaş ortalaması 61.7 yıl olarak bulundu. Benign ve malign grupta yaş açısından anlamlı fark olmamasına karşın malign grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Biz de diğer çalışmalarda (60-64) belirtildiği gibi yaş arttıkça malignite olasılığının arttığı görüşüne katılıyoruz. Ancak malign ve benign grupta yaş açısından anlamlı fark olmamasının sebebinin retrospektif çalışmamızın hasta özellikleri ve hasta sayısı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Enfeksiyon ve inflamasyon alanlarının PET/BT görüntülemeye patolojik düzeyde F-18 FDG tutulumu gösterebildiği ($SUV_{max} \geq 2.5$) ve yanlışlıkla malign lezyon olarak değerlendirilebildiği bilinmektedir (4, 32, 53, 54). Çalışmamızda, hem standart PET/BT görüntülerinde hem de respiratuvar gating PET/BT görüntülerinde 5 yanlış pozitif lezyon bulunmaktaydı. Bu lezyonlardan ikisi pnömoniye ait lezyonlar, üçü ise tüberküloza ait lezyonlardı. Bu 5 lezyonun standart PET/BT SUV_{max} değerleri >2.5 olarak bulunmuş olup respiratuvar gating PET/BT çalışmasında tüm lezyonlarda SUV_{max} değerlerinde (% SUV_{max} değişimi %3.6-%58.5) artış gözlenmiştir. Pnömoni ve tüberküloz gibi yoğun inflamasyon içeren lezyonlar, yüksek SUV_{max} değerleri göstermektedir. Yanlışlıkla malign lezyon olarak yorumlanmakta ve sistemin özgüllüğünü düşürmektedir.

Gould ve ark. (65) 40 çalışma ve çeşitli boyutlarda 1474 akciğer lezyonunu değerlendirdikleri bir metaanalizde, akciğer nodülü veya kitle lezyonu bulunan hastalarda F-18 FDG PET'in tanıdaki doğruluğunu araştırmışlar ve PET'in malign akciğer lezyonlarını saptamada çok değerli bir noninvaziv yöntem olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, PET'in duyarlılığı %83-%100 arasında (ortalama %96) ve özgüllüğü %50-%100 arasında (ortalama %73.5) rapor edilmiştir. Ancak, bu metaanalizde yer alan sınırlı sayıda çalışmada 10 mm'nin altında nodül bulunmaktadır. Bastarrika ve ark. (66) malign akciğer nodüllerinin tanısında F-18 FDG PET kullanımını araştırdıkları bir çalışmada, yöntemin duyarlılık, özgüllük,

pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %69, %91, %90 ve %71 olarak bildirmişlerdir. Sadece 10 mm'nin üstündeki nodüller değerlendirildiğinde ise duyarlılığı %95 olarak saptamışlardır. Kim ve ark.'nın (67) boyutları 7-30 mm arasında değişen 42 akciğer lezyonunda standart PET/BT'nin malignite tanısındaki doğruluğunu araştırdıkları bir çalışmada, yöntemin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %97, %85, %93, %93 ve %92 olarak bildirmişlerdir. Sadece 10 mm'nin altındaki 9 lezyonda ise PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %50, %100, %78, %100 ve %71 olarak hesaplamışlardır.

Vicente ve ark. (8) standart PET/BT'de malignite açısından şüpheli ve SUVmax değeri < 2.5 olan 28 hastada çapı 0.5-2.8 cm arasında değişen toplam 42 akciğer lezyonu ile yaptıkları çalışmada, respiratuvar gating PET/BT'nin duyarlılığını %52 olarak hesaplamış olup standart PET/BT ile karşılaştırıldığında doğruluğun %45'den %62'ye çıktığını belirtmişlerdir. Respiratuvar gating PET/BT ile yalancı negatif oranı %50 azalmıştır. Ancak bu çalışmada, lezyonların büyük çoğunluğu 20 mm'nin altındadır ve standart PET/BT çalışmasında SUVmax değeri <2.5 olan akciğer lezyonları çalışmaya dahil edilmiştir.

Vicente ve ark. (55) 37 hastada çapı 0.5-4.7 cm arasında değişen toplam 57 akciğer lezyonu ile yaptıkları başka bir çalışmada ise tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değer oranlarını sırasıyla standart PET/BT için %37.8, %95, %57.9, %93, %45 ve respiratuvar gating PET/BT için 70.3, %70, %70.2, %81.2, %56 olarak bildirmişlerdir. Onbeş milimetre ve üstündeki lezyonlarda ise duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değer oranlarını sırasıyla standart PET/BT için %68.4, %83.3, %72, %92.9, %45.4 ve respiratuvar gating PET/BT için %84.2, %50, %76, %84.2, %50 olarak hesaplamışlardır. Ancak, çalışmaya dahil edilen lezyonların %70'nin 20 mm'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Respiratuvar gating PET/BT çalışmasında özgüllüğün daha düşük bulunmasının, kesin tanısı benign olan ve standart PET/BT'de benign olarak raporlanan 6 lezyonun respiratuvar gating PET/BT'de malign olarak yanlış pozitif raporlanmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Çapı PET/BT sisteminin uzaysal rezolüsyonunun iki katından küçük olan lezyonların PET/BT görüntüleme ile saptanması zordur. Özellikle 10 mm'nin altındaki lezyonlarda PET/BT sisteminin sınırlı çözünürlüğü ve parsiyel volüm etkisi ile lezyondaki SUVmax değerinin düşük hesaplanabildiği, dolayısıyla yöntemin tanısal doğruluğunun etkilendiği bildirilmiştir (8, 32, 49, 50, 52, 55, 68, 69). Bu nedenle, fiziksel etkiler açısından lezyon boyutu PET/BT görüntülemeye çalışmanın önemli sınırlılıklarından biridir. Eğer fizyolojik organ hareketi de buna eklenirse durum daha da zor bir hal alır. Daouk ve ark. (51) yaptığı çalışmada, özellikle 12-14 mm'lik lezyonlarda standart PET/BT'de yanlış negatif olan lezyonların respiratuvar gating PET/BT ile doğru pozitif olarak raporlandığını bildirmişler ve respiratuvar gating çalışması ile PET/BT görüntülemenin doğruluğunun arttığını belirtmişlerdir.

Guerra ve ark. (52) Avrupadaki 5 farklı merkez ile ortak yaptıkları çalışmada, toplam 155 hastadaki çapı 2 mm ile 80 mm arasında değişen (ortalama \pm SD: 14.7 \pm 11.8 mm) 206 akciğer lezyonunu incelemişlerdir. Lezyonları BT boyutlarına göre ≤ 10 mm, 11-15 mm ve >15 mm olarak üç gruba ayırmışlardır. Lezyonlar görsel olarak ve kantitatif SUVmax analizi ile değerlendirilmiştir. Görsel olarak lezyonlar benign, malign ve şüpheli olarak sınıflandırılmış olup kantitatif analizde SUVmax değeri 1'in altında olan sonuçlar istatistiksel çalışmaya alınmamış ve toplam 129 lezyonun SUVmax değerleri hesaplanmıştır. Görsel değerlendirme sonuçlarına göre şüpheli lezyonlar çıkartıldığında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla standart PET/BT için %95.4, %88.9 ve %92.5 ve respiratuvar gating PET/BT için %98.8, %90.8 ve %95.3 olarak hesaplanmıştır. Şüpheli lezyonlar pozitif olarak kabul edildiğinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla standart PET/BT için %96.6, %71.6 ve %85.7 ve respiratuvar gating PET/BT için %98.9, %88.1 ve %94.2 olarak hesaplanmıştır. Şüpheli lezyonlar negatif olarak kabul edildiğinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla standart PET/BT için %72.4, %91.0 ve %80.5 ve respiratuvar gating PET/BT için %96.6, %91.0 ve %94.2 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, şüpheli lezyonların çoğu birinci ve ikinci grupta görülmüş ve şüpheli lezyon sayısı en az olan grup ise üçüncü grup yani lezyon boyutu >15 mm olan grup olarak belirtilmiştir. Yine standart PET/BT'de şüpheli olan lezyonların büyük çoğunluğu (benign veya malign) respiratuvar gating PET/BT çalışmasında doğru tanı almıştır.

Bizim çalışmamızda, tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için %78, %90, %82, %95, %62 ve respiratuvar gating PET/BT için %96, %90, %94, %96, %90 olarak hesaplandı. Çalışmamızda <10 mm olan akciğer lezyonlarında duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için %43, %100, %71, %100, %64 ve respiratuvar gating PET/BT için %93, %100, %96, %100, %93 olarak hesaplandı. 10 mm ile 19 mm arasında olan akciğer lezyonlarında duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için %74, %84, %77, %92, %57 ve respiratuvar gating PET/BT için %95, %84, %92, %94, %88 olarak hesaplandı. Boyutu ≥ 20 mm olan akciğer lezyonlarında duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla standart PET/BT için %94, %90, %93, %98, %75 ve respiratuvar gating PET/BT için %98, %90, %97, %98, %90 olarak hesaplanmıştır. Tüm lezyonların birlikte değerlendirilmesi ile elde ettiğimiz ve üç grubu ayrı ayrı değerlendirerek elde ettiğimiz sonuçlara göre standart ve respiratuvar gating PET/BT için özgüllük ve pozitif prediktif değerler benzerken respiratuvar gating PET/BT’de duyarlılık, doğruluk ve negatif prediktif değerlerde belirgin artış olduğunu saptadık. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde respiratuvar gating PET/BT ile doğruluk %82’den %94’e yükselmiş, duyarlılık ise %78’den %96’ya yükselmiştir. Yirmi milimetre ve üstündeki lezyonlarda duyarlılık, doğruluk ve negatif prediktif değerlerde artış görülmekle birlikte en belirgin artış <20 mm olan lezyonlarda gerçekleşmiştir. Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde standart PET/BT’de kesin tanı ile karşılaştırıldığında yanlış negatif olarak raporlanan toplam 27 lezyonun 24’ü 20 mm’nin altındaki lezyonlardan oluşmaktaydı (Tablo 4). Respiratuvar gating PET/BT çalışmasında bu yanlış negatif olan 24 lezyonun 20’si kesin tanı ile karşılaştırıldığında malign lezyon olarak tanımlandı. Bu retrospektif çalışmamız, malign akciğer lezyonlarını saptamada standart ve respiratuvar gating PET/BT çalışmalarının duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin lezyon boyutuna göre ayrı ayrı incelenip karşılaştırıldığı ilk ve tek analiz olup bu anlamda değerli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda respiratuvar gating PET/BT açısından başka yayınlanmış çalışma olmamakla birlikte elde ettiğimiz bu bulguların özellikle <20 mm olan akciğer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere, <20mm

veya ≥ 20 mm olan tüm lezyonlarda respiratuvar gating PET/BT çalışmasının malignite ayırıcı tanısında çok önemli bir teknik olduğunu gösterdiğini düşünüyoruz.

Çalışmanın sınırlılıkları; retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, klinik ve radyolojik olarak malignite açısından şüpheli lezyonu bulunan hastalar PET/BT çekimine gönderildiği için çalışmaya dahil edilen hastalar malignite açısından yüksek olasılığa sahip olanlar arasından seçilmiştir. Respiratuvar gating PET/BT çalışması standart PET/BT çalışmasının hemen ardından alınmamış olup ilk 20-60 dakika içinde alınmıştır. SUVmax artışının ana nedeninin bu süre farkı olmadığı düşünülmekle birlikte bu durum hesaplanan SUVmax parametrelerini etkilemiş olabilir.

SONUÇLAR

-Standart PET/BT görüntüleme yöntemi, malign akciğer lezyonlarının tanısında çok faydalı noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

-Respiratuvar gating PET/BT çalışması ile özellikle 20 mm'nin altındaki lezyonlarda solunumsal hareket artefaktı, parsiyel volüm etkisi ve cihazın rezolüsyon problemi nedeniyle standart PET/BT yönteminde ortaya çıkabilen yanlış negatiflik oranlarında belirgin azalma görülmektedir.

-Standart PET/BT çalışmasında düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu ($SUV_{max} < 2.5$) gösteren, malignite açısından şüpheli akciğer lezyonu bulunan hastalarda respiratuvar gating PET/BT çalışması malign lezyon tanısında çok önemli bir yöntemdir

-Malign akciğer lezyonlarının tanısında respiratuvar gating PET/BT çalışması ile duyarlılık, tanısal doğruluk ve negatif prediktif değerlerinde standart PET/BT yöntemine göre belirgin artış görülmektedir.

-Tüberküloz ve pnömoni gibi yoğun inflamasyonun bulunduğu lezyonlar hem standart hem de respiratuvar gating PET/BT yönteminde yalancı pozitifliklere neden olan ve PET/BT'nin özgüllüğünü düşüren sorunlardan biridir.

KAYNAKLAR

- 1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
- 2) Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N et al. Correlation between 18-F FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med* 2011;52:705-11.
- 3) Miyauchi T, Wahl RL. Regional 2-[18-F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake varies in normal lung. *Eur J Nucl Med* 1996;23:517-23.
- 4) Chan WL, Ramsay SC, Szeto ER, Freund J, Pohlen JM, Tarlinton LC et al. Dual-time-point 18F-FDG-PET/CT imaging in the assessment of suspected malignancy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:379-90.
- 5) Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
- 6) De Wewer W, Ceysens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J et al. Additional value of PET/CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007;17:23-32.
- 7) Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, English JR, Palmer MR. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *Am J Roentgenol* 2009;193:1640-5.
- 8) Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon AM, Talavera Rubio MP, Leon Martin AA, Palomar Munoz AM, Pilkington Woll JP et al. 18F-FDG PET/CT respiratory gating in characterization of pulmonary lesions: approximation towards clinical indications. *Ann Nucl Med* 2010;24:207-14.
- 9) Goldman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of medicine*, 22. Edition, s:1164-272.
- 10) TC Sağlık Bakanlığı. Kanser istatistikleri. www.saglik.gov.tr erişim tarihi: 10 Mayıs 2013.

- 11) Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:194-210.
- 12) Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J Intern Med* 2002;251:455-66.
- 13) Özlü T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tuberk Toraks* 2005;53:200-9.
- 14) Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252:206-24.
- 15) Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effect of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-59.
- 16) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York: McGraw-Hill 2012:646-754.
- 17) Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a metaanalysis. *Lung Cancer* 2001;31:139-48.
- 18) Yaman E, Coşkun U, Öztürk B. Akciğer metastazlarında metastazektominin rolü. *Int J Hematol* 2010;20:125-34.
- 19) Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006;7:1-35.
- 20) Harders SW. LUCIS: lung cancer imaging studies. *Dan Med J* 2012;59:B4542.
- 21) Kartaloğlu Z. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. *Turkish J Throat Cardiovasc Surg* 2008;16:274-83.
- 22) Koyama H, Ohno Y, Seki S, Nishio M, Yoshikawa T, Matsumoto S et al. Magnetic Resonance Imaging for Lung Cancer. *J Thorac Imaging* 2013;28:138-50.
- 23) Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol* 2008;18:1840-56.

- 24) Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
- 25) Neumann T, Meyer M, Patten FW, Cohnson FL, Erozan YS, Frable WJ et al. Premalignant and Malignant Cells in Sputum From Lung Cancer Patients. *Cancer* 2009;117:473-81.
- 26) Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:131-48.
- 27) Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:271-7.
- 28) Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik İğne Aspirasyonu. *Tuberk Toraks* 2002;50:295-300.
- 29) Kalhan S, Sharma P, Sharma S, Dudani S, Ramakrishnan T, Chowdhry A. Evaluation of precision of guidance techniques in image guided fine needle aspiration cytology of thoracic mass lesions. *J Cytol* 2012;29:6-10.
- 30) Demircan S, Kurul İC, Kürkçüoğlu İC, Yorgancılar CD. Tanısal mediastinoskopi: 30 olgunun analizi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2006;14:295-8.
- 31) Medford AR, Bennet JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-42.
- 32) Richard L. Wahl. PET ve PET/BT Prensipleri ve Uygulamaları. *Caner B. Çev. Ed, 2. Baskı, Veri Medikal Yayıncılık, 2011:1-198.*
- 33) Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
- 34) Godwin HA, Zuger JH. Positron emission tomography (PET) in the evaluation of patients with cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1999;110:181-94.

- 35) Karacalıoğlu AÖ, Arslan N, Ilgan S, Gunalp B, Öztürk E, Özgüven M. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar. GATA Basımevi 2004:1-18.
- 36) Jacobson O, Chen X. PET Designated Flouride-18 Production and Chemistry. Curr Top Med Chem 2010;10:1048-59.
- 37) Lewellen TK. Recent developments in PET dedector technology. Phys Med Biol 2008;53:287-317.
- 38) Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Basımevi 2008:95-110.
- 39) Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, Von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. Radiology 2002;225:575-81.
- 40) Boellaard R. Standarts for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. J Nucl Med 2009;50:11-20.
- 41) Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An Introduction to PET-CT Imaging. RadioGraphics 2004;24:523-43.
- 42) Warburg O, Wind F, Erwin Negelein E. The Metabolism of Tumors in The Body J Gen Physiol 1927;8:519-30.
- 43) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J Nucl Med 2008;49:480-508.
- 44) Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. Biomed Imaging Interv J 2006;2:e57.
- 45) Cook GJR, Maisey MN, Britton KE, Chengazi V, eds. Clinical Nuclear Medicine 4th ed. Hodder Arnold, London, 2006:791-9.
- 46) Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT version 1.0. J Nucl Med 2006;47:885-95.
- 47) Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:603-6.

- 48) Boucher L, Rodrigue S, Lecomte R, Benard F. Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: feasibility and initial results. *J Nucl Med* 2004;45:214-9.
- 49) Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med* 2002;43:876-81.
- 50) Nehmeh SA, Erdi YE. Respiratory motion in positron tomography/computed tomography: a review. *Semin Nucl Med* 2008;38:167-76.
- 51) Daouk J, Leloire M, Fin L, Bailly P, Morvan J, El Esper I et al. Respiratory-gated 18F-FDG PET imaging in lung cancer: effects on sensitivity and specificity. *Acta Radiol* 2011;52:651-7.
- 52) Guerra L, De Ponti E, Elisei F, Bettinardi V, Landoni C, Picchio M et al. Respiratory gated PET/CT in a European multicentre retrospective study: added diagnostic value in detection and characterization of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1381-90.
- 53) Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002;43:871-5.
- 54) Sathekge MM, Maes A, Pottel H, Stoltz A, van de Wiele C. Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in TB endemic area. *S Afr Med J* 2010;100:598-601.
- 55) Garcia Vicente AM, Castrejon AS, Leon Martin AA, Garcia BG, Pilkington Woll JP, Munoz AP. Value of 4-dimensional 18F-FDG PET/CT in the classification of pulmonary lesions. *J Nucl Med Technol* 2011;39:91-9.
- 56) Lupi A, Zaroccolo M, Salgarello M, Malfatti V, Zanco P. The effect of 18F-FDG PET/CT respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Ann Nucl Med* 2009;23:191-6.
- 57) Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80.

- 58) Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-8.
- 59) New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology* 2007;243:239-49.
- 60) Frank SA. *Dynamics of Cancer: Incidence, Inheritance and Evolution*. Princeton University Press, 2007:17-210.
- 61) Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996;37:943-8.
- 62) Glotzer OS, Fabian T, Chandra A, Bakhos CT. Non-small cell lung cancer therapy: safety and efficacy in the elderly. *DHPS* 2013;5:113-21
- 63) Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax* 1996;51:564-8
- 64) Peake MD, Thompson S, Lowe D, Pearson MG. Ageism in the management of lung cancer. *2003*;32:171-7
- 65) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
- 66) Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1378-83.
- 67) Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
- 68) Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE et al. The performance of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1231-6.

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