TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİ RADYOTERAPİ PLANLAMASINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)'NİN YERİ

Dr. İbrahim BABALIOĞLU

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE

ANKARA
2013

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİ RADYOTERAPİ PLANLAMASINDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)'NİN YERİ

Dr. İbrahim BABALIOĞLU

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE

ANKARA
2013

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. İbrahim BABALIOĞLU	**Tarih:** 13 /12 / 2013
Anabilim/Bilim Dalı	: Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Akciğer kanseri radyoterapi planlamasında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)' nin yeri			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Şaban Çakır GÖKÇE
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr. Serap AKYÜREK
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, mesleğin sanat yönünü öğreten, bugünlere gelmemizde çok büyük emeği olan, tezimin hazırlamamda katkılarıyla bana yol gösteren, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Şaban ÇAKIR GÖKÇE'ye,

Çalışma sürem boyunca tecrübelerinden yararlandığım ve kıymetli katkılarını benden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Cengiz KURTMAN, Prof. Dr. Meltem NALÇA ANDRIEU, Prof. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ ve Doç. Dr. Serap AKYÜREK'e,

Asistanlık süresince beraber çalıştığım, acısıyla tatlısıyla çok şey paylaştığım; Dr.Yasemin GÜZLE ADAŞ, Dr. Caner AKTAŞ, Dr. Sercan YILMAZ, Dr. Özgür ALTMIŞDÖRTOĞLU, Dr. Sevim İNEL, Dr. Manuchehr SALEHİ ve Dr. Tuğçe KÜTÜK'e,

Dostluklarının yanı sıra, tezimin planlama ve veri değerlendirme aşamasında bana vakit ayıran değerli arkadaşlarım Fizik Yüksek Mühendisi Tuğba ATAKUL , Radyasyon Fizikçileri Yakup ARSLAN, Ayfer ŞAR ve Adem PEHLİVANLI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; hemşire, teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan manevi desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili aileme,

Hayatıma girişiyle bana büyük güç veren, sevgisi ve varlığını en büyük hazinem kabul ettiğim hayat arkadaşım Pelin ÇELİK BABALIOĞLU'na ve her ne kadar bizi zorlasa da şirinliği ile evimizin rengi biricik oğlumuz Ahmet Emir BABALIOĞLU'na…

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunuyorum

Dr. İbrahim BABALIOĞLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ x
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Anatomi 4
2.1.1. Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması 7
2.2. Epidemiyoloji 9
2.3. Etiyoloji 10
2.3.1. Sigara 10
2.3.2. Beslenme 12
2.3.3. Mesleki Maruziyet 12
2.3.4. Asbest 13
2.3.5. Radyasyon 13
2.3.6. Hava Kirliliği 13
2.3.7. Genetik Duyarlılık 14
2.3.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları 15
2.3.9. Moleküler Biyoloji 15
2.4. Patoloji 18
2.5. Tümör Yayılımı 21
2.6. Klinik 22
2.6.1. Primer Tümör İle İlgili Semptomlar 23
2.6.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular 25
2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar 25
2.7. Tanı 27
2.7.1. Radyografi 29

2.7.2. Balgam Sitolojisi 29
2.7.3. Bronkoskopi 30
2.7.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA) 30
2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 30
2.7.6. Magnetik Rezonans (MR) 31
2.7.7. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 31
2.7.8. Mediastinoskopi 35
2.7.9. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery - VATS) 35
2.7.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS) 36
2.7.11. Plevra Sıvısı İncelenmesi 36
2.7.12. Kapalı Plevra Biyopsisi 36
2.7.13. Endobronşial Ultrason (EBUS) 36
2.8. Evreleme 37
2.8.1. Evrelemede Özel Durumlar 39
2.9. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler 39
2.9.1. TNM Evresi 40
2.9.2. Hücre Tipi ve Diferansiyasyonu 40
2.9.3. Hastanın Performans Durumu 41
2.9.4. Prognostik Faktör Olarak SUVmax 44
2.10. Tedavi 44
2.11. Kemoterapi 48
2.12. Kemoradyoterapinin Radyobiyolojik Temeli 49
2.12.1. Kombinasyon Tedavisinin Amacı 49
2.12.2. Terapötik İndeks 49
2.12.3. İlaç-Radyasyon Etkileşim Mekanizmaları 49
2.13. Radyoterapi 54
2.13.1. Radyoterapi Teknikleri 54
2.13.2. Radyoterapi Dozları 58
2.13.3. Risk Altındaki Organlar 59
2.14. Yan Etkiler 60
2.14.1. Akut Yan Etkiler 60

2.14.2. Kronik Yan Etkiler....61
3. MATERYAL VE METOD....62
3.1. İstatistiksel Analizler....66
4. BULGULAR....68
5. TARTIŞMA....77
6. SONUÇ....877
ÖZET....899
ABSTRACT....911
KAYNAKLAR....933

KISALTMALAR DİZİNİ

3BKRT : 3 Boyutlu Konformal RT
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AC-mak : Akciğerin aldığı maksimum doz
ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
ADH : Antidiüretik Hormon
BT : Bilgisyarlı Tomografi
CALGB : Cancer and Leukemia Group B
CDK : Siklin Bağımlı Protein Kinazlar
CDKI : Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü
CTV : Clinical Target Volume - Klinik Hedef Volüm
CTV-mak : CTV'nin aldığı maksimum doz
CTV-mean : CTV'nin aldığı ortalama doz
CTV-min : CTV'nin aldığı minimum doz
ÇAG : Çeyreklikler Arası Genişlik
Dmax : Maksimum aldığı doz
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DVH : Doz Volüm Histogramı
EBUS : Endobronşial Ultrason
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR : Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ENI : Elektif Nodal Işınlama
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG-PET : 18Fluoro-Deoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi
Fr : Fraksiyon
GSTM1 : Glutatyon S-Transferaz M1 izoenzimi
GTV : Gross Tumor Volume - Gros Tümör Volümü
GTV-mak : GTV'nin aldığı maksimum doz
GTV-mean : GTV'nin aldığı ortalama doz

GTV-min **:** GTV'nin aldığı minimum doz

Gy **:** Gray

HU **:** Hounsfield Unit

IASLC **:** International Association fort the Study of Lung Cancer – Akciğer Kanseri Çalışma Grubu

IMRT **:** Intensiy Modulated Radiotherapy - Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ITV **:** Internal Target Volume - Internal Hedef Volüm

İPF **:** İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

Kalp-mak : Kalbin aldığı maksimum doz

Kalp-mean : Kalbin aldığı ortalama doz

KHAK **:** Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK **:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH **:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRT **:** Kemoradyoterapi

KT **:** Kemoterapi

LAP **:** Lenfadenopati

LDH **:** Laktat Dehidrogenaz

LN **:** Lenf Nodu

MLD **:** Ortalama Akciğer Dozu

MR **:** Magnetik rezonans

MS **:** Medulla Spinalis

MS-mak : Medulla spinalisin aldığı maksimum doz

NNK **:** nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3piridil)-1-butanon

Özefagus-mak **:** Özefagusun aldığı maksimum doz

Özefagus-mean **:** Özefagusun aldığı ortalama doz

PAH **:** Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar

PET **:** Pozitron Emisyon Tomografi

PTH **:** Paratiroid Hormon

PTV **:** Planning Target Volume - Planlanan Hedef Volüm

PTV-mak **:** PTV'nin aldığı maksimum doz

PTV-mean **:** PTV'nin aldığı ortalama doz

PTV-min **:** PTV'nin aldığı minimum doz

PVC SUV **:** Partial Volume Corrected - Parsiyel Volüm Etkisi Düzeltilmiş SUV

PVE **:** Partial Volume Effect - Parsiyel Volüm Etkisi

ROI **:** Region of Interest - Seçilen İlgi Alanı

RT **:** Radyoterapi

RTOG **:** Radiation Therapy Oncology Group

SCC **:** Skuamöz Hücreli Karsinom

SUV **:** Standardize Edilmiş Uptake Değeri

TGF-β **:** Transforming Growth Factor-β

TTİA **:** Transtorasik İğne Aspirasyonu

TVKS **:** Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

V20 **:** 20 Gy ve Üzerinde Doz alan yüzde

V40 **:** 40 Gy ve Üzerinde Doz alan yüzde

V50 **:** 50 Gy ve Üzerinde Doz alan yüzde

V55 **:** 55 Gy ve Üzerinde Doz alan yüzde

V60 **:** 60 Gy ve Üzerinde Doz alan yüzde

VAM **:** Video Assisted Mediastinoscopy - Video Yardımlı Mediastinoskopi

VATS **:** Video Assisted Thoracic Surgery - Video Yardımlı Torasik Cerrahi

VCSS **:** Vena Cava Superior Syndrome - Vena Kava Süperior Sendromu

WHO **:** World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Trakea-bronş sistemi 5
Şekil. 2. Sağ-sol Akciğer Anatomisi 6
Şekil 3. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları 7
Sekil 4. Hecht şeması. Sigara içimi ile karsinojenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri gelişimi 14
Şekil 5. Üç boyutlu konformal RT planlama görüntüleri (PTV mavi) 56
Şekil 6. Atelektazik alanda PET ile belirlenmiş GTV (yeşil) 64
Şekil 7. Hedef volüm farklılıklarını gösteren koronal kesit görüntüsü (GTVbt kırmızı) 64
Şekil 8. Hedef volüm farklılıklarını gösteren sagital kesit görüntüsü (GTVbt kırmızı) 65
Şekil 9. Hedef volüm farklılıklarını gösteren üç boyutlu görüntü (PTVpet turuncu, PTVbt mavi) 65
Şekil 10. DVH karşılaştırması (kare PET ile, üçgen BT ile elde edilenler) 66
Şekil 11. GTV-hacim, mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 70
Şekil 12. CTV-hacim, mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 71
Şekil 13. PTV-hacim ve mean değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 72
Şekil 14. AC-MLD ve V20 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 73
Şekil 15. Özefagus-mean, V50 ve V55 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 74
Şekil 16. Kalp-mean ve V40 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 75
Şekil 17. MS-mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği) 76

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO/IASLC Akciğer Tümörleri Sınıflandırması 18
Tablo 2. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar için metastazlar ve sıklığı 22
Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı 24
Tablo 4. Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar 26
Tablo 5. IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri evrelemesi 37
Tablo 6. Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. Edisyon 38
Tablo 7. KHDAK'de evrenin önemi 40
Tablo 8. ECOG ve Karnofsky performans skalaları 41
Tablo 9. Cerrahi rezeke edilebilir KHDAK'de prognostik faktörler 42
Tablo 10. İleri evre KHDAK'de prognostik faktörler 43
Tablo 11. KHAK'de prognostik faktörler 43
Tablo 12. Akciğer kanserinde radyoterapi şemaları 59
Tablo 13. Hastaların değişken gruplarına göre dağılımı 68
Tablo 14. Belirtilen değişkenlere ait ortanca değerleri 69
Tablo 15. GTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 69
Tablo 16. CTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 71
Tablo 17. PTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 72
Tablo 18. AC değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 73
Tablo 19. Özefagus değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 74
Tablo 20. Kalp değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 75

Tablo 21. Medulla spinalis değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması 76
Tablo 22. FDG-PET'in bilinmeyen metastazları saptaması üzerine çalışmalar 78
Tablo 23. FDG-PET'in evreleme ve tedavi üzerine olan etkisi 78
Tablo 24. PET'nin RT planlarına etkisi 81

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser tüm dünyada özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Erkeklerde görülen en yaygın 3 kanser türü sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserler iken kadınlarda sırası ile meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerdir. Akciğer kanseri diğer kanserlere oranla daha fazla ölümle sonuçlanmaktadır (1). Yüksek mortalite oranları, yüksek insidans oranı ve düşük sağ kalım oranından kaynaklanmaktadır. Kanser kaynaklı ölümler, ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de, 2009 yılı için; erkeklerde %30 akciğer kanseri, %9 prostat kanseri, %9 kolorektal kanserler nedeniyle, kadınlarda %26 akciğer kanseri, %15 meme kanseri, %9 kolorektal kanserler nedeniyledir. Böylece kanser nedeniyle gelişen ölümler arasında akciğer kanseri tüm dünyada her iki cinste ilk sırada yer almaktadır. Etiyolojide en önemli etken sigara içimidir ve akciğer kanserlerinin %90'ı sigaraya bağlı gelişmektedir. Pasif sigara içiciliği de riski arttırmaktadır.

Akciğer kanserinde, en etkin tedavi yöntemi, özellikle erken evrede cerrahidir. Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapidir (KRT). Cerrahi ve radyoterapi (RT); lokal tedavi etkisi, kemoterapi ise sistemik tedavi etkisi oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanserli hastaların %50' sinden fazlası, hayatlarının bir döneminde RT almaktadır. Opere edilemeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde ve sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nde yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir. Yine operasyon sonrası marjin pozitifliği, mediastinal lenf nodu tutulumu veya ekstrakapsüler uzanımda RT'nin sağkalım avantajı sağlamadan lokal nükse etkisi gösterilmiştir.

Radyoterapide hedef hacimlerin ve kritik organların doğrulukla görüntülenebilmesi ve dolayısıyla da tanımlanması için gerekli görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi için sürekli çalışılmaktadır. Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve modern görüntüleme yöntemleri ile kanser hasta anatomisinin üç boyutlu gözlenebilmesi ve tümörün normal doku ile ilişkisinin daha net belirlenmesi ile 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) bugün için tedavideki yerini almıştır. Bu

teknik ile tümörlü dokuya maksimum doz verilirken, normal dokuların aldığı doz en aza indirilerek olası yan etkilerin önüne geçilebilmektedir.

Radyoterapi tekniklerinde gelişmeler meydana gelirken, özellikle planlamada faydalanılan, görüntüleme yöntemlerinde de gelişmeler olmuştur. "18F-Deoxyglucose positron emission tomography" (FDG-PET) son onbeş yılda onkolojide geniş olarak kullanılmaya başlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) birçok kanser tipinde evreleme, yinelemenin saptanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1). Küçük hücreli akciğer kanseri ya da KHDAK şüphesi olan, kanıtlanmış hastalığı bulunan hastalarda pulmoner nodların diyagnostik değerlendirilmesi, mediastenin evrelemesinde ve uzak metastazların ortaya çıkarılmasında öncelikli olarak kullanılmaktadır (2,3). Tanı için sadece PET kullanıldığında tümör yüksek belirginlikte görünür, bu da karsinomanın yerinin ve evrelemesinin yüksek doğrulukla belirlenmesini sağlar (4).

Üç boyutlu tedavi planlaması için geleneksel görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). BT, hastanın iç ve dış anatomik yapılarını net bir şekilde gösterdiğinden anatominin üç boyutlu olarak yaratılmasını sağlar. BT görüntüsü geometrik bozulmaya uğramaz ve üç boyutlu doz hesaplama algoritması kullanarak elektron yoğunluğunu gösterir. BT üç boyutlu planlama sisteminde kritik organların sınırlarını belirlemek ve Hounsfield Unit olarak fiziksel dansite bilgisini vermesi bakımından çok yararlıdır. Ancak BT, nodal hastalığın kapsamını belirlemek için zayıftır (2). BT aynı zamanda radyoterapi için önemli bir prognostik faktör olan lezyonun canlılığı ile ilgili bilgi vermez (4). Yapılan çalışmalarda FDG-PET'in mediyastinel nod durumlarının değerlendirilmesinde BT'den daha doğru olduğu gösterilmiştir. Patz ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada akciğer nodüllerinin karakterini belirlemede PET'in duyarlılığı %93-100, özgüllüğü %52-88 ve doğruluğunun %92-94 arasında olduğu gösterilmiştir. Mediastinal hastalığın saptanmasında PET'in duyarlılığı %76-92, özgüllüğü %81-100 ve doğruluğu %80-100 arasında tespit edilmiştir. BT'nin duyarlılığı ise %56-65, özgüllüğü %73-87 ve doğruluğu %77-82 arasında olup PET'ne oranla daha düşük bulunmuştur (2,5).

PET ile BT görüntülerinin üst üste getirilerek eşleştirilmesini sağlayan yeni teknolojiler sayesinde hedef hacimler yüksek doğrulukla belirlenebilmekte ve iki ayrı

görüntüleme sisteminden ayrı ayrı belirlenmiş Gros Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume-GTV) ve Klinik Hedef Hacimler (Clinical Target Volume-CTV) değişiklik göstermektedir (6-19). Yapılan çalışmalarda BT'nin anatomik bilgisiyle FDG-PET'in metabolik bilgisi birleştirildiğinde %20-35 hasta planının değiştiği gösterilmiştir (8,10,12,14,17). PET-BT kullanılarak anatomik ve metabolik görüntülerin birleştirilmesiyle elde edilen metabolik tümör haritası GTV ve CTV'lerin boyutu ve şeklinin belirlenmesinde çok etkilidir. Hedef volümlerde farklılık oluşması demek hastaların farklı planlardan tedavi alacağı anlamına gelmektedir.

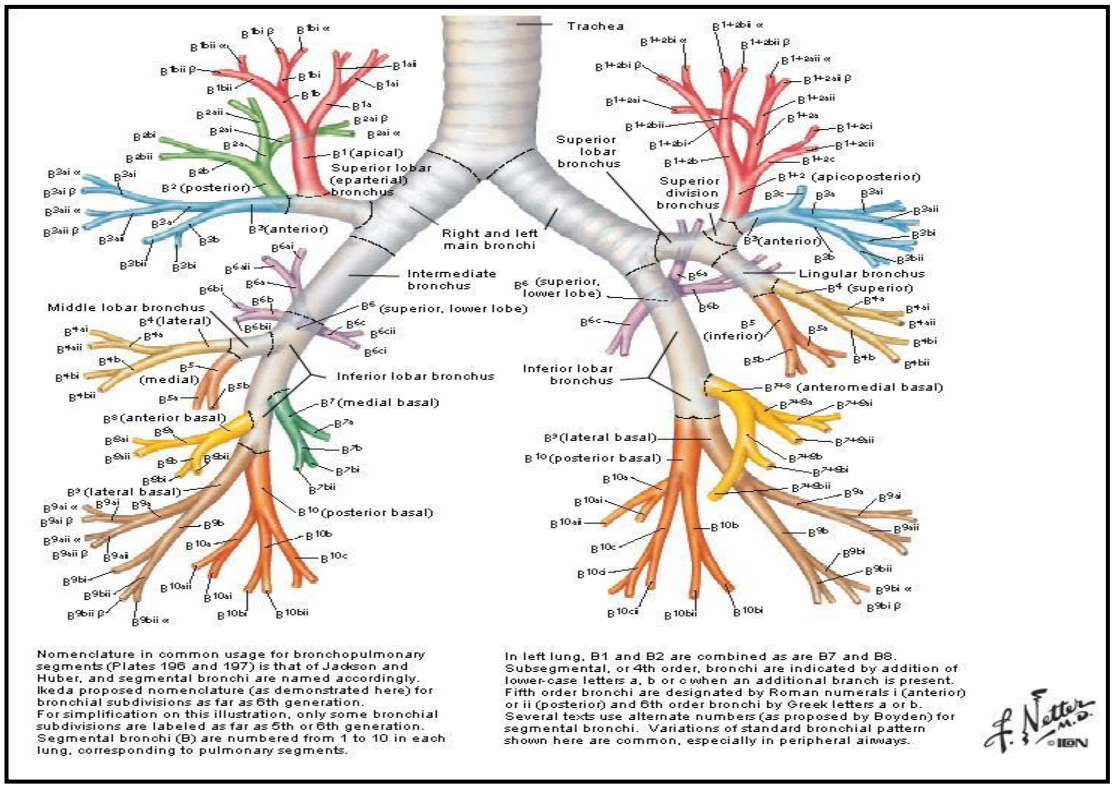
Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'nda 3BKRT uygulanan 60 akciğer kanserli hastada, PET'nin RT planlarına etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

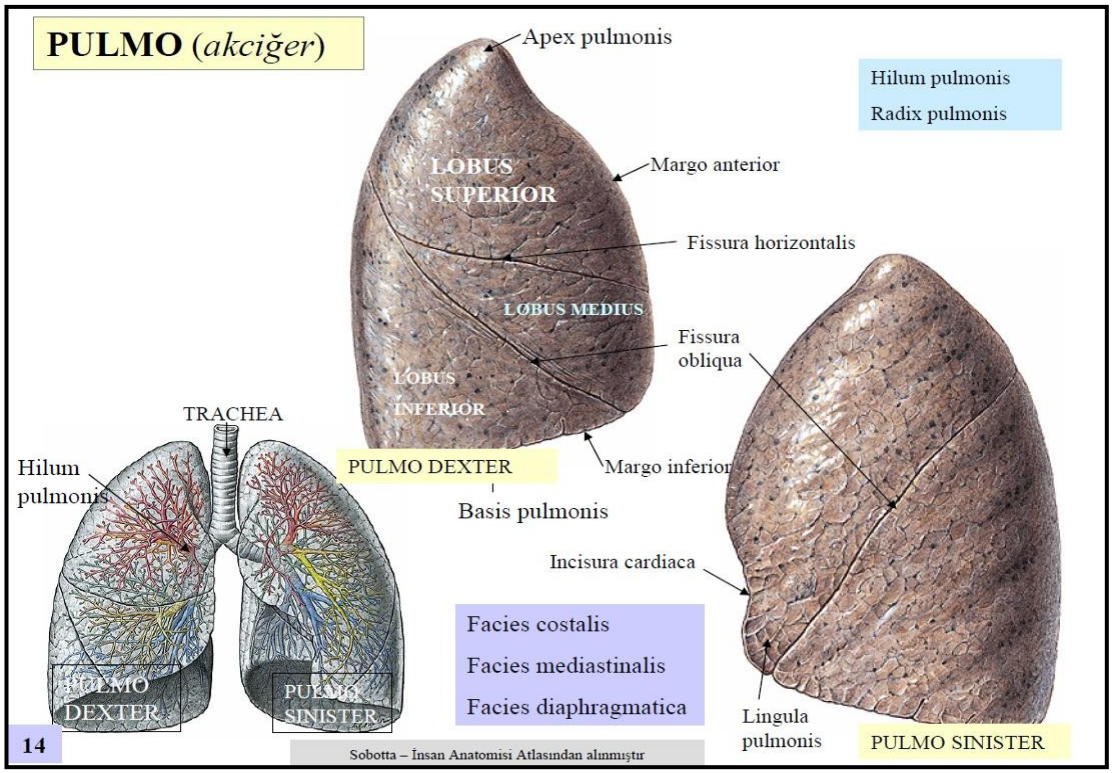
Alt solunum sistemi trakea ve akciğerlerden oluşmaktadır. Trakea torasik kavitedeki ana hava yoludur. Duvarı, kıkırdak halkalar, düz kas ve bağ dokusundan ibarettir ve trakeanın iç yüzeyi epitel hücreleriyle örtülüdür. Trakea, larenksin alt ucundan başlayıp bifürkasyon yaptığı 5. torasik vertebra seviyesinde sonlanmaktadır (20). Bu bifürkasyon karina olarak adlandırılır. Karina hem anatomik hem de radyografik olarak torasik 4 ve 5. vertebra seviyesine denk gelmektedir. Trakea, bifürkasyonda sağ ve sol ana bronşlara bölünmektedir. Bu bronşlar daha sonra ağaç yapısına benzeyen bir dallanma sürecine başlamaktadırlar. Ana bronşlar sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarını oluştururlar ve lobar bronşlar daha küçük olan segmenter bronşlara bölünmeye devam ederler. Segmenter bronşlar ise mikroskobik yapılar olan bronşiollere bölünürler ve bronşioller de alveolar duktusları oluşturur (Şekil 1). Bu düzeyde pek çok kapiller damar alveolar duktusları beslemektedirler. Gazlar alveolar-kapiller membrandan difüzyon yapmaktadır. Oksijen ve karbondioksit değişimi bu mikroskobik seviyede gerçekleşir (20).

Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılmış üst, orta ve alt loblardan oluşur. Sol akciğer tek fissürle ayrılmış iki lobdan oluşur. Sol üst lobun lingular bölümü sağ taraftaki orta loba uymaktadır (Şekil 2).



Şekil 1. Trakea-bronş sistemi (201)

Akciğerlerin hilusu; kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerin akciğere girdiği ve çıktığı yerdir. Mediasten ise iki akciğer arasındaki boşluktur ve içerisinde kalp, timus, özefagus, ana damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır (20).



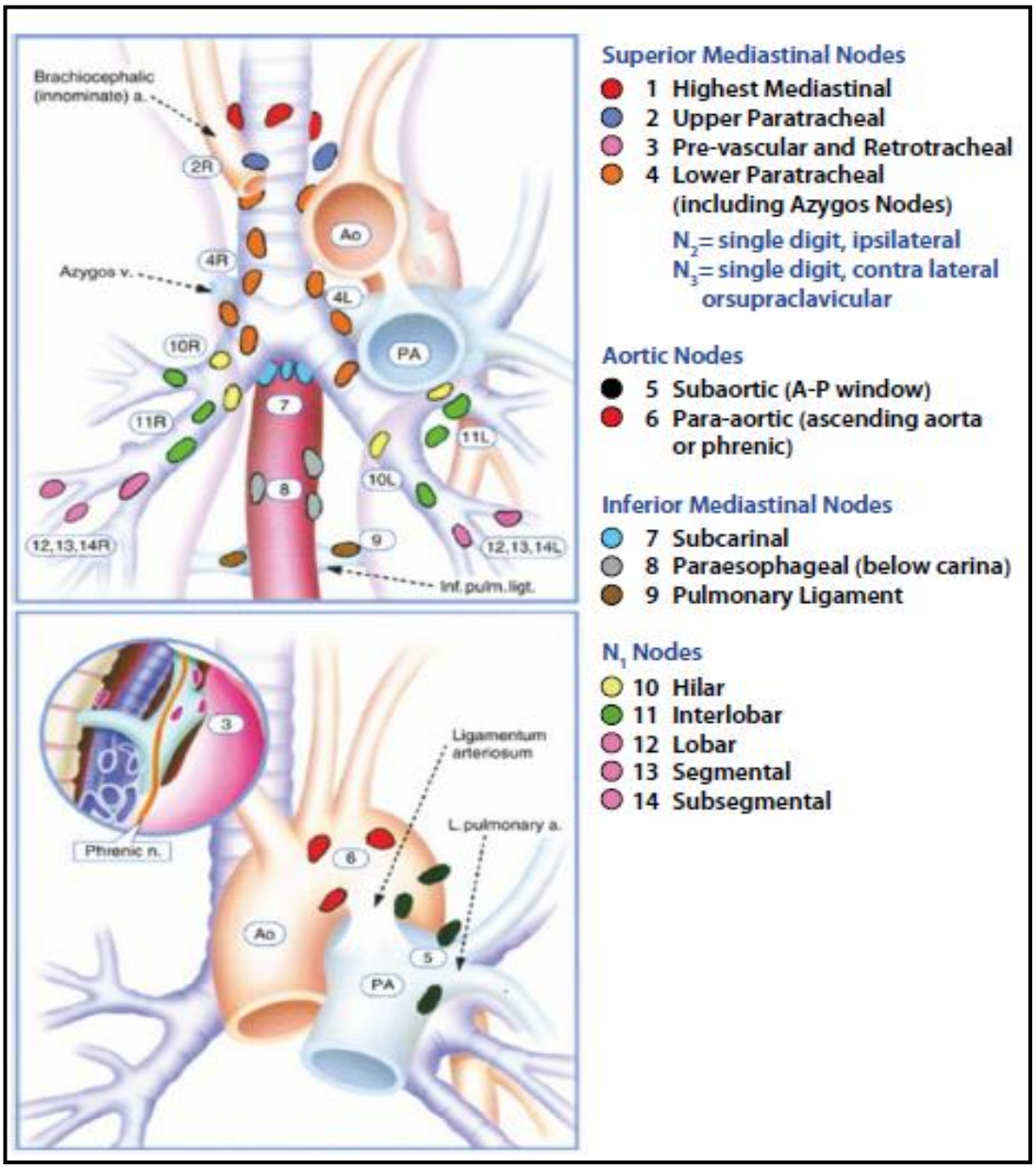
Şekil 2. Sağ-sol Akciğer Anatomisi

Lenfatik sistem, akciğer kanserinde en önemli bölgesel yayılım yollarından biri olduğundan önemlidir. Akciğerin lenfatikleri pek çok şekilde sınıflandırılır. TNM sistemine göre; anatomik olarak, mediastinal ve intrapulmoner olarak gruplandırılırlar. Mediastinal nodlar süperior ve inferior mediastinum olmak üzere ikiye ayrılır ve sayı ve yerleşime göre ayrıca sınıflandırılır. Süperior mediastinal nodlar; üst mediastinal, üst paratrakeal, pretrakeal ve alt paratrakeal (azigos nodları dâhil) nodlardan oluşur. Alt mediastinal nodlar; subkarinal, paraözofajeal (karinanın aşağısı) ve pulmoner ligamandan oluşur. Diğer majör lenf nodu grupları, aortik, subaortik aortikopulmoner pencere, paraaortik (asendan aortik veya frenik), hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental nodlardır (20) (Şekil 3).

Sağ üst lob lenfleri hiler ve trakeobronşial lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venöz açıyla ve sağ süperior mediastene doğru ilerler. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ superior mediastene (sol alt lob sol superior mediastene de direne olabilir) direne olmaktadır (21). Solunum sisteminin kan dolaşımı lenfatiklerine benzemektedir.

Çoğu damar benzer isimlere sahiptirler. Mesela, trakeayı besleyen damarlar trakeal ven ve arterler olarak adlandırılmaktadır.

2.1.1. Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması



Şekil 3. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları

2.1.1.1. N2 Lenf Bezleri

Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

2.1.1.1.1. Superior Mediastinal Bezler

1-Yüksek mediastinal: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleridir.

2- Üst paratrakeal: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleridir.

3- Prevasküler ve retrotrakeal: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.

4- Alt paratrakeal: Sağda: Trakea sol hattının sağında; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

Solda: Trakea sol hattının solunda; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

2.1.1.1.2. Aortik Lenf Bezleri

5-Subaortik (aortiko-pulmoner pencere): Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.

6- Paraaortik (çıkan aorta veya frenik): Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavisin üst kenarı hizasıdır.

2.1.1.1.3. İnferior Mediastinal Lenf Bezleri

7-Subkarinal: Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir.

8- Paraözefagial: Özefagusa komşu lenf bezleridir, subkarinal nodlar hariç.

9- Pulmoner ligament: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

2.1.1.2. N1 Lenf Bezleri

(Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

10- Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lober lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.

11- İnterlober: Lober bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.

12- Lober: Lober bronşların distalindeki lenf bezleridir.

13- Segmental: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.

14- Subsegmental: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir (22).

2.2. Epidemiyoloji

Kanser tüm dünyada özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Erkeklerde görülen en yaygın 3 kanser türü sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserler iken kadınlarda sırası ile meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerdir. Dünyada genel olarak kanser vakalarının %12,4'ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır ve 2002 verilerine göre yılda 1,35 milyon yeni olgu, 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir. Bu rakam aynı zamanda kanserden ölümlerin %17,6'sını temsil etmektedir. Avrupa'da 2006 yılı için 386.300 (tüm kanserlerin %12,9'u) yeni akciğer kanseri olgusu, 334.800 ölüm (tüm kanserden ölümlerin %19,7'si) bildirilirken, ABD'de (Amerika Birlesik Devletleri) 2009 yılı için 219.440 yeni olgu, 159 390 ölüm şeklindedir. Kanserden ölümler ABD'de, 2009 yılı için; erkeklerde %30 akciğer kanseri, %9 prostat kanseri, %9 kolorektal kanserler nedeniyle iken, kadınlarda %26 akciğer kanseri, %15 meme kanseri, %9 kolorektal kanserler nedeniyledir (23). Böylece kanser nedeniyle gelişen ölümler arasında akciğer kanseri tüm dünyada her iki cinste ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri nedeniyle ölümler erkeklerde daha fazla olmasına karşın bu fark gittikçe azalmaktadır. Bu durum sigara içme öyküsü ile ilişkilidir. Kadınlarda başta gelen ölüm nedeni 1987 yılında meme kanseriyken, akciğer kanseri son yıllarda kadınlarda sigara içiminin artışı nedeniyle ilk sırada yer alan ölüm nedeni olmuştur. Tüm dünyada insidansı erkeklerde 35,5/100.000, kadınlarda 12,1/100.000 olarak

belirtilmiştir (24). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlıgı 1999 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde 14/100.000, kadınlarda ise 1/100.000'dir. Aynı verilere göre %29 ile erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, kanserden ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (%41,4). Kadınlarda ise %4 görülme sıklığı ile 6. sırada yer almakta olup, kanserden ölümlerde yine ilk sırada yer almaktadır (%16,5) (25). Kuzey Amerika, Avrupa (özellikle Doğu Avrupa), Avustralya, Yeni Zelanda ve Doğu Asya (Çin ve Japonya) ülkelerinde de görülme sıklığı artmıştır. İnsidans özellikle 65 yaş üzerinde artmaktadır. Erkeklerde, Afrika kökenli Amerikalılarda kanser gelişim riski beyaz ırka göre daha yüksek olarak bulunmaktadır, kadınlardaki oran ise benzerdir. Mortalite oranları yerli Amerikalılarda, İspanyol kökenlilerde ve Asya/Pasifik adalarında yaşayan bireylerle karşılaştırıldığında, Afrika kökenliler ile beyazlara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Akciğer kanserinin ortaya çıkmasında sigara içimi önemli bir rol oynamaktadır. Sigara içiminin 1950'li yıllardan sonra artmasıyla beraber hastalık insidansı da giderek artmış ve bu alanda yapılan çalısmalarda hastalığın sigara içimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı meslek dalları çalışanlarında da sıklığı artmış olarak tanımlanmıştır. Radon ilk mesleki solunumsal karsinojen olarak tanımlanmıştır. Ayrıca asbest, maruziyet yoğunluğu ve süresi ile ilişkili olarak akciğer kanseri gelişiminde rol alabilen bir karsinojen olarak belirtilmiştir (26).

2.3. Etiyoloji

Akciğer kanseri hemen her zaman çevresel maruziyetle ilişkili olmasına rağmen çevresel karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın oluşumu, çevresel etiyolojik ve koruyucu ajanlara maruziyet ile bunlara karşı bireysel yatkınlığın etkileşimi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara ve asbest gibi birden fazla faktörün bir arada bulunması, bir veya birden fazla çevresel etkenle beraber genetik yatkınlığın birlikteliği hastalığın ortaya çıkmasında sinerjistik etkiye neden olabilmektedir.

2.3.1. Sigara

Sigara içimi, akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak %90' ından sorumludur. Hiç sigara içmemiş olanlarla karşılaştırıldığında sigara içicilerde akciğer

kanseri riski 20 kat artmıştır. Akciğer kanseri gelişme riski günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve başlama yaşı ile bağlantılıdır (27). Sigara içme süresiyle bağlantılı risk artışı yaklaşık 20 yıl olarak bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, ulusal mortalite oranları ile sigara içimi arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Puro ve pipo içiminin de akciğer kanseri gelişiminde rol aldığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalmaktadır. Ancak bırakılma süresi 40 yılı aşanlarda bile risk hiç sigara içmemiş olanlara göre daha yüksektir. Çalışmalara göre; cinsiyet ve kullanılan tütün tipinden bağımsız olarak sigaranın bırakılması akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır, bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir (28). Pasif sigara içiciliği, ikinci el sigara içimi veya çevresel tütün maruziyeti olarak da anılan çevresel sigara dumanın inhalasyonudur. İlk olarak sigara içici bireylerin eşlerinde tanımlanan bu durum hiç sigara içmeyen kişilerdeki akciğer kanseri oluşumunun nedenlerini açıklayıcı niteliktedir. Çevresel tütün maruziyetinin 1992 yılında insan için iyi bilinen bir karsinojen olduğu tanımlanmıştır (29). Bofetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise %17'dir (30). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de benzer risk oranları bulunmuştur (31). Pasif sigara içicilerin akciğer kanseri gelişme riski sigara içicilerden daha düşük olsa da tütün karsinojenleri için bir eşik değer yoktur. Histolojik olarak akciğer kanseri başlıca dört tip olarak tanımlanır: epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom. Birçok başka histolojik alt tipi olmasına rağmen tüm akciğer kanseri vakalarının %90'dan fazlasını bu dört tipin oluşturduğu saptanmıştır. Sigara en belirgin olarak küçük hücreli karsinomda olmak üzere akciğer kanserinin bu dört tipinin de oluşumunda neden olarak gösterilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 1970'li yılların sonlarına doğru en sık görülen histolojik tip epidermoid karsinom iken günümüzde bunun adenokarsinom yönüne değişmiş olduğu görülmektedir. Bu durumu açıklamaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, tanı alanındaki gelişmelerin rolü gösterilmiş olsa da, sigaranın özelliklerindeki değişikler, periferik hava yolları ve alveollerde karsinojen depolanmasının artışı, tütün spesifik nitrozaminlerin

dozundaki artış gibi nedenlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (32,33). Sigara karsinojenik etkisini, içerdiği kanserojenlerin DNA'ya ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyona yol açması ile gösterir. Sigara dumanındaki başlıca karsinojenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkoloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunlardan nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3piridil)-1- butanon (NNK) en iyi bilinen, en güçlü ve mutajen karsinojendir (34,35).

2.3.2. Beslenme

Diyet ve akciğer kanseri konusundaki bilgiler özellikle son 30 yıldaki araştırmalara dayanmaktadır. Araştırmacılar akciğer kanseri riskinin azaltılmasında diyetin olası rolü konusunda özelikle antikanserojen etkinlik gösterebilen spesifik mikrobesinler üzerine odaklanmışlardır. Bu araştırmalar yüksek antioksidan içerikli besinlerin oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ve bu yolla antikanserojen etki gösterebileceği hipotezi üzerine kuruludur (26). Antioksidan mikrobesinlerin diyetteki temel kaynağı sebze ve meyvelerdir. Vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmaları diyetlerinde yüksek miktarda sebze ve meyve tüketenlerde, düşük miktarda tüketenlere göre akciğer kanseri riskinin daha az olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (36). Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri ile beta-karotenler arasında güçlü düzeyde, vitamin C için ise az kanıt olmakla beraber koruyucu bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Ayrıca sigara içicilerde diyetsel antioksidan konsantrasyonlarının düşük olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (38).

2.3.3. Mesleki Maruziyet

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülenidir. Akciğer kanserinin çok sayıda meslek alanında oluştuğu gözlenmiştir. Özellikle katran ve is içeren ortamlarda çalışan işçilerde risk artmıştır. Arsenik, krom, nikel gibi çok sayıda metale, mesleki maruziyet durumunda da yine artmış risk mevcuttur. Çok sayıda vaka kontrol ve kohort çalışmasında ise dizel yakıt atıklarına maruziyetle akciğer kanseri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Silika maruziyetinin ise, tartışmalı olmakla beraber, bir meta-analizde iki kat risk artışına

yol açtığı belirtilmiştir. Sigara içimi bazı mesleki akciğer karsinojenlerinin etkisini arttırmaktadır (39,40).

2.3.4. Asbest

Asbestin mesleki karsinojen olma etkisi güçlü kanıtlara dayanır. Asbest liflerinin inhalasyonu, akciğer kanseri gelişimine yol açabilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, tekstil işçilerinde akciğer kanseri riskini 10 kat artırdığı; ABD'de izolasyon işçilerinde yapılan bir çalışmada ise 7 kat risk artışına yol açtığı gösterilmiştir (41,42). Asbestin bu etkisini direkt yada indirekt yollarla mı (kronik inflamasyona yol açarak sonrasında akciğer kanseri gelişmesi vb.) oluşturduğu net değildir. Sigara içimi ve asbest maruziyeti birlikteliği akciğer kanseri gelişiminde sinerjistik etkilidir (26).

2.3.5. Radyasyon

Yüksek doz radyasyona maruz kalmış popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ortaya çıkan kanserlerden biri olduğunu göstermiştir. Radon, uranyumun radyuma bozunması sürecinde doğal olarak ortaya çıkan renksiz, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Radondan salınan partiküller solunum epiteli hücrelerinde DNA hasarına yol açabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda uranyum madeni işçilerinde akciger kanseri olustuğu gösterilmiştir (43,44). Bu risk geçen yüzyıl için oldukça yüksektir, günümüzde ise önlemler nedeniyle azalmakla beraber hala devam etmektedir. Sigara içimi, radon bozunum ürünleri ile sinerjistik olarak akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (44). Radon her yerde bulunabilen, iç ortam havasını kirleten ve binaların içine dolabilen bir gazdır. Ancak genel popülasyonda bu iç ortam kirliliğine maruziyet uranyum maden işçileri gibi mesleki ortamda maruziyeti olanlara göre çok daha azdır. Uranyum madeninde radon düzeyi, iç ortam hava kirliliğine göre radon 50-100 kat kadar daha fazladır (44).

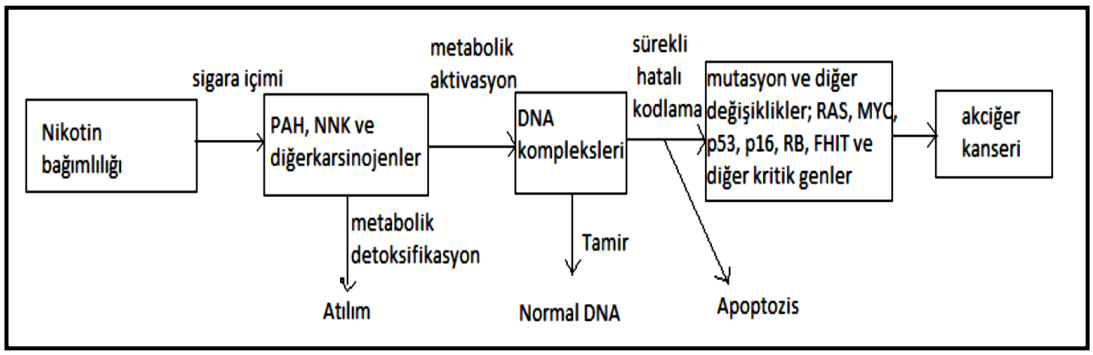
2.3.6. Hava Kirliliği

Normal bir yetişkin günde yaklaşık 10000 lt hava inhale eder. Havadaki düşük konsantrasyonlardaki karsinojenler akciğer kanseri riskini arttırabilir.

Endüstriyel bölgelerdeki hava kirliliği akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkilidir. Fosil yakıtların yakılması ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür dumanı, egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinojen etkenlerdir (36).

2.3.7. Genetik Duyarlılık

Akciğer kanserine genetik yatkınlık olduğu uzun zamandan beri sorgulanmıştır. Sigara içimi dahil, çevresel ajanlara maruz kalanların hepsinde değil ama bir kısmında akciğer kanseri oluşmaktadır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunanlarda, risk açısından genetik hassasiyet olduğu gösterilmiştir (45). Elli iki soyağacı incelenmesine dayanan bir analizde kromozom 6q23-25 lokusunun akciğer kanserine önemli yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiş; özellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkan hastalıkta genetik faktörün önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (46). Akciğer kanserinin özellikle tütün içicilerdeki genetik ve epigenetik temellerini anlamaya yönelik olarak Hecht tarafından genel bir şema önerilmiştir (32). Buna göre karsinojenleri içeren toksik ajanların metabolizması 2 fazda ilerlemektedir. Toksik maddeler faz 1'de oksidatif reaksiyonlarla nonpolar bileşiklere dönüştürülürler, bu sırada oldukça reaktif ara ürünler oluşur. Bu ara ürünler faz 2'de konjugasyon ile moleküler kompleksler oluştururlar, daha az reaktif olup detoksifiye edilerek vücuttan uzaklaştırılabilirler. Ancak ara metabolitler faz 2 konjugasyondan önce DNA gibi hücresel bileşenlerle reaksiyona girebilirler (Şekil 4).



Şekil 4. Hecht şeması. Sigara içimi ile karsinojenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri

PAH = polisiklik aromatik hidrokarbonlar; NNK = 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1- butanone (32).

Çoğu karsinojenin reaktif ara ürünleri, faz 1 metabolik aktivasyonda sitokrom p450 enzimleri ile yapılarak ortaya çıkar. Bu ara ürünler DNA'ya bağlanır ve DNA hasarı oluşur. Faz 1'de sitokrom p450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. CYP1A1 için 2 spesifik polimorfizm gösterilmiştir. MspI ve exon 7'deki polimorfizm artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Glutatyon S-transferaz enzimi ise bir faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların reaktif metabolitlerinin detoksifikasyonunu sağlar. Glutatyon S-transferaz M1 izoenzimi (GSTM1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 gen eksikliğinde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (32). Onkogenler, süpresör genler ve DNA tamir kapasitesi sigara içicilerde akciğer kanserine yatkınlığı belirlemede diğer etkenlerdir. Bir tümör supresör gen olan p53 geni mutasyonları küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) %90'dan fazla ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) %50'den fazla görülmektedir (47,48).

2.3.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Genetik faktörlere ek olarak geçirilmiş hastalıklar da akciğer kanserine eğilimi arttırabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere fibrozisle seyreden restriktif hastalıklarda artmış akciğer kanseri riski bildirilmektedir. Sigara içimi, KOAH ve akciğer kanseri için başlıca nedendir, ayrıca α1-antitripsin eksikliği olup, sigara içicisi olmayan kişilerde de artmış risk olduğu gösterilmiştir. Silikozis, diğer pnömokonyozlar, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (49-52).

2.3.9. Moleküler Biyoloji

Son zamanlarda akciğer kanserinin moleküler biyolojisindeki gelişmeler, özellikle belirli hasta gruplarında adjuvan tedavi, konvansiyonel sitotoksik kemoterapi, özel ajanlarla hedefe yönelik tedavileri yönlendirmektedir. Akciğer karsinogenezindeki olaylar; onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre siklus regülasyonunda görev alan genlerdeki

değişiklikler, DNA onarımında görev alan genlerdeki değişiklikler ile büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikleri kapsamaktadır.

2.3.9.1. Onkogenlerin Aktivasyonu

Ras ailesi H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşmakta olup nokta mutasyonlar şeklinde ortaya çıkarak akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Mutasyonlar sebebiyle GTPase aktivitesinde değişiklik olmakta ve sürekli bir sinyal aktivitesine yol açmaktadır. Sonuçta sinyal kaskatındaki bu mitojenik uyarılar malign transformasyona neden olmaktadır. K-ras mutasyonu en sık görüleni olup, %15-50 oranında KHDAK gelişiminde rol oynamaktadır. K-ras mutasyonunun sağ kalımda azalma, erken nüks ve kötü prognozla ilişkili oldugu bildirilmektedir (53,54). Myc genleri DNA'ya bağlanan üç nükleer fosfoproteini kodlar. Bu proteinler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkili olup, DNA sentezinin başlamasında rol alır. C-myc, L-myc, N-myc'ten oluşan myc genleri sıklıkla amplifikasyon ve disregülasyon ile onkogen haline gelmektedir; KHAK'lerinin %18-31'i, KHDAK'lerinin ise %8-20'sinde myc aktivasyonu görülmektedir. C-myc tümör büyüme hızında artış ve sağ kalımda kısalma ile ilişkili olarak bildirilmektedir (54,55). Tümör hücrelerini apoptozisten koruyan başlıca onkoprotein olan bcl-2 ekspresyonu KHAK'lerinin %70-90'ında gösterilmiştir. BAX, Bcl-2 ile ilişkili bir protein olup tümör baskılayıcı etki göstermektedir. Bcl-2/BAX oranı, hücrenin apoptotik duyarlılığını belirlemektedir.(55,56)

2.3.9.2. Tümör Supresör Genler

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 geni olup tüm kanserlerin %50'sinde mutajeniktir. KHAK'lerin %90'ında, epidermoid karsinomların %65'inde, büyük hücreli karsinomların %60'ında ve adenokarsinomların %33'ünde gösterilmiştir. Akciğer kanserlerindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Normal bir hücrede DNA hasarı durumunda p53 geni genomik stabiliteyi korumak için hücre siklusunu G1 fazında inhibe ederek DNA tamiri için zaman kazandırmaktadır. Hasarın tamir edilememesi durumunda hücre apoptozise uğratılır. p53 mutasyonlarında hücreler bölünmeye devam eder (47). Retinoblastom geni (RB) ilk bulunan tümör supresör gendir ve hücresel diferansiyasyonda önemli bir role

sahiptir. RB protein yolağı KHAK'lerinin hemen hepsinde KHDAK'lerinin ise sadece %10-30'unda görülmektedir (55).

2.3.9.3. Hücre Siklus Regülasyonu

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Karsinogenez sırasında G1 fazında koordinasyon noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Hücre siklus regülasyonunda 3 önemli hücre içi protein grubu tanımlanmıştır; siklin bağımlı protein kinazlar (CDK), siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI). Kontrolsüz CDK aktivitesinin onkojenik olduğu ve CDKI'lerin ise supresör fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir (53).

2.3.9.4. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

Birçok büyüme faktörü ve bunlara ait reseptörler normal akciğer dokusu ve kanser dokusu tarafından üretilmektedir. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler bir arada bulunur. Kanser hücrelerinde bu denge bozulmuştur. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming growth factor-β (TGF-β) hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyaran mitojenik etkileri gösterilmiş peptidlerdir. Pek çok çalışmada aşırı epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) sinyalizasyonu ve regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeyde EGFR ekspresyonu ileri evre hastalık, metastaz gelişimi, sağ kalımda azalma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. KHDAK'lerinin %13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. TGF-β, fibroblast büyüme faktörü, matriks metaloproteinazlar ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün de kanser gelişimindeki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir (53).

2.3.9.5. DNA Tamirinde Görev Alan Genler

DNA tamiri normal hücre siklusunun devamı için esastır. Hatalı DNA karsinogenez gelişiminde önemli rol oynar. DNA tamirinde görevli genler başlıca kromozom 3p üzerinde yerleşmişlerdir. Bu nedenle kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri gelişimini 14 kat arttırmaktadır. DNA tamir genleri ERCC1, XPO, XPF, XRCC3, XRCC1, RRM1'nin akciğer kanseri ile ilgisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (57,58).

2.4. Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (WHO/IASLC) tarafından 1999'da yapılan akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (59).

Tablo 1. WHO/IASLC Akciğer Tümörleri Sınıflandırması *

1. Epitelyal Tümörler
- **1.1 Benign**
  - 1.1.1 Papilloma
    - 1.1.1.1 Skuamöz hücreli papilloma
      - 1.1.1.1.1 Ekzofitik
      - 1.1.1.1.2 Inverted
    - 1.1.1.2 Glandüler papilloma
    - 1.1.1.3 Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma
  - 1.1.2 Adenomlar
    - 1.1.2.1 Alveolar adenom
    - 1.1.2.2 Papiller adenom
    - 1.1.2.3 Tükürük bezi tipi adenomlar
      - 1.1.2.3.1 Müköz gland adenomu
      - 1.1.2.3.2 Pleomorfik adenomu
      - 1.1.2.3.3 Diğerleri
    - 1.1.2.4 Müsinöz kistadenom
    - 1.1.2.5 Diğerleri
- **1.2 Preinvaziv lezyonlar**
  - 1.2.1 Skuamöz displazi/karsinoma in situ
  - 1.2.2 Atipik adenomatöz hiperplazi
  - 1.2.3 Diffüz idiopatik pulmoner endokrin hücre hiperplazisi
- **1.3 İnvaziv malignensiler**
  - 1.3.1 Skuamöz hücreli karsinoma (SCC) Varyant
    - 1.3.1.1 Papiller
    - 1.3.1.2 Şeffaf hücreli
    - 1.3.1.3 Küçük hücreli
    - 1.3.1.4 Bazaloid
  - 1.3.2 Küçük hücreli karsinoma Varyant
    - 1.3.2.1 Kombine küçük hücreli karsinom
  - 1.3.3 Adenokarsinoma
    - 1.3.3.1 Asiner
    - 1.3.3.2 Papiller
    - 1.3.3.3 Bronkoalveolar karsinoma
      - 1.3.3.3.1 Non-müsinöz (Clara hücresi/tip II pnömosit tipi)
      - 1.3.3.3.2 Müsinöz (goblet hücre tipi)
      - 1.3.3.3.3 Mikst müsinöz ve non-müsinöz (Clara hücresi/tip II pnömosit ve goblet hücre tipi) veya belirsiz
    - 1.3.3.4 Müsin yapan solid adenokarsinom

1.3.3.5 Mikst
1.3.3.6 Varyantlar:
1.3.3.6.1 İyi diferansiye fötal adenokarsinom
1.3.3.6.2 Müsinöz ("kolloid")
1.3.3.6.3 Müsinöz kist adenokarsinom
1.3.3.6.4 Signet ring
1.3.3.6.5 Şeffaf hücreli
1.3.4 Büyük hücreli karsinom Varyant
1.3.4.1 Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
1.3.4.1.1 Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
1.3.4.2 Bazaloid karsinom
1.3.4.3 Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
1.3.4.4 Şeffaf hücreli karsinoma
1.3.4.5 Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
1.3.5 Adenoskuamöz karsinom
1.3.6 Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinomlar
1.3.6.1 İğ veya dev hücreler içeren karsinomlar
1.3.6.1.1 Pleomorfik karsinoma
1.3.6.1.2 İğ hücreli karsinom
1.3.6.1.3 Dev hücreli karsinom
1.3.6.2 Karsinosarkom
1.3.6.3 Blastom (pulmoner blastom)
1.3.6.4 Diğer
1.3.7 Karsinoid tümör
1.3.7.1 Tipik karsinoid
1.3.7.2 Atipik karsinoid
1.3.8 Tükürük bezi karsinomları
1.3.8.1 Mukoepidermoid karsinom
1.3.8.2 Adenokistik karsinom
1.3.8.3 Diğerleri
1.3.9 Sınıflandırılamayan karsinomlar

**Epitelyal tümörler dışındaki tümörler tabloda yer almamıştır.*

Primer tümörlerin %95'i adenokarsinom, epidermoid karsinom, KHAK, büyük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Bir tümörün kombine tümör olarak tiplendirilebilmesi için minör komponentin %10'dan az olmaması gerekmektedir (59).

Preinvaziv lezyonlardan adenomatöz hiperplazi, adenokarsinomanın özellikle bronkoalveolar karsinomanın öncü lezyonu kabul edilmektedir. Adenokarsinom genellikle periferal yerleşimli alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Akciğer enfeksiyonlarına ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı gelişen fibrozise ikincil olarak da gelişebilir. Sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipidir. Nekroz görülebilir, ancak kavitasyon sık değildir. Tümörde değişik

düzeylerde glandüler diferansiasyon görülür. Tipik olarak tübüler, asiner veya papiller yapılar oluştururlar. Psammom cisimcikleri görülebilir. Tümör hücrelerinin nukleolusları belirgin, veziküler nukleuslu, geniş soluk ya da eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Sitoplazmada tonofilament demetleri vardır. Özellikle plevraya, karşı akciğer hiler veya mediastinal lenf bezlerine yayılma eğilimindedirler. Metastazlarını sıklıkla kemik, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve karaciğere yaparlar.

Epidermoid karsinom; proksimal segment bronşlarından köken alır. Etiyolojisinde sigara içiminin önemli etkisi vardır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. En erken formu karsinoma in situdur. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma insituya, invaziv karsinoma gidiş 5-15 yıl alabilir. Skuamöz displazi ve karsinoma insitu normal mukozaya geri dönebilir. Radyolojik olarak merkezi kavitasyon ve mikroskobik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilir (60,61). Histolojik olarak keratin formasyonu ve iyi gelişmiş intersellüler bağlantılarla karakterlidir. İyi diferansiye tip, nukleolusu seçilemeyen, geniş soluk veya belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu gruplarla karakterlidir. Arada keratin incileri görülür. Az diferansiye olan tiplerde nukleolus belirginleşir, nükleer membran düzensizdir. Tek hücre keratinizasyonları görülür. Bol mitoz dikkati çeker. Sitolojik olarak bol intrasellüler keratin, iyi gelişmiş dezmozomlar, intrasitoplazmik tonoflament demetleri görülür (62,63). Metastaz yapmadan, ana bronşları endobronşial kitle lezyonu oluşturup tıkayarak semptom verdiğinden, teşhisi daha erken ve prognozu daha iyidir. Az diferansiye formunda metastaz sıkken, iyi ve orta diferansiyasyon gösterenlerde direkt yayılım ve lenfojen yayılım daha yaygındır.

Büyük hücreli karsinom genellikle periferik ve bazen santral yerleşimli olabilir. Kötü diferansiye özellik gösterirler ve özellikle nöroendokrin özellik taşıyanlar kötü prognozludur. Histolojik olarak belirgin pleomorfizm gösteren, belirgin nukleoluslu, iri düzensiz nukleuslu, oval, fuziform ya da poligonal, soluk ya da eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Mitoz sık görülür. Sitolojik diferansiyasyon göstermeyen skuamöz veya glandüler neoplazmaların oldukça indiferansiye şeklidir. Hücreler anaplastik olup büyük veziküler çekirdekleri vardır. Periferik yerleşim gösteren büyük hacimli tümörlerdir. Erken metastaz gösterdiğinden prognozu kötüdür.

KHAK sıklıkla peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltre eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Erkeklerde daha sık görülen ve sigara içimi ile yakın ilişkili alt tiptir. Klinik morfolojik özellikleri, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı oluşları nedeni ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayrılırlar. Primer akciğer kanserleri içinde hızlı seyirli olması, erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahiden çok medikal tedavi uygulanması nedeniyle diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedirler (59,64). Hiperkromatik nukleuslu, dar sitoplazmalı, lenfositten iki kez büyük hücrelerin oluşturduğu gruplardan oluşur. Bol mitoz, yaygın nekroz gösterir. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organelden fakir hücrelerdir. İnce sitoplazmik uzantıları mevcuttur. Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İkiye katlama zamanı yaklaşık 30 gündür. Bu durum tümörün kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı oluşunu açıklamaktadır. Tanı konulduğunda hastaların %80'i uzak metastaz yapmıştır. Nöroendokrin özellikler gösterirler. (Nöron spesifik enolaz, elektron mikroskobide nörosekretuar granüller görülmesi, nöroflament bulunması). Paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü akciğer karsinomudur (Uygunsuz ADH Sendromu, Hiperkalsemi, Cushing Sendromu gibi).

Karsinoid tümörler, küçük hücreli akciğer karsinomu gibi Kulchitsky hücrelerinden kaynaklanırlar. Tipik karsinoidler metastaz olasılığı düşük olan iyi prognozlu tümörlerdir. Karsinoid sendrom bulguları nadir olarak görülmektedir. Mitoz, nekroz ve sitolojik atipinin görüldüğü atipik karsinoid tümörler erken dönemde metastaz yapabilirler. Beş yıllık sağ kalım küçük hücreli akciğer karsinomu kadar kötü olmasa da tipik karsinoid tümörden daha kısadır.

2.5. Tümör Yayılımı

Akciğer kanserleri 3 yolla yayılım göstermektedir.

1) Lokal yayılım: Plevral yüzeyler, göğüs duvarı, kostalar ve mediastinal yapılar
2) Lenfatik yayılım: Genelde ilk ekilim interlober ve hiler lenf nodlarına olur.

3) Hematojen yayılım: Genellikle uzak metastazların nedenidir.

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86'dır (65). Hasta hekime başvurduğunda olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanmasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünüme hakim olabilir (66,67). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar için metastazlar ve sıklığı

Tutulan Bölge	**Sıklık (%)**
Santral Sinir Sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikart	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal Sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	20-22
Karaciğer	1-35
Deri, Yumuşak Doku	1-3

2.6. Klinik

Akciğer kanserinin tanısı ne yazık ki genellikle geç konmaktadır. Bunun nedeni akciğerin anatomisinden kaynaklanmaktadır. Semptomlar ortaya çıkmadan, akciğerdeki bir nodül ileri derecede büyüyebilir ve akciğer dışına yayılabilir. Böylelikle hastalar yaygın hastalık döneminde görülürler ve hastaların %80'i opere edilebilir değildir. Bu nedenle 5 yıllık mortalite oranları %85-90'lardadır. Akciğer kanserli hastalarda çoğunlukla solunumsal ve yapısal semptomlar biraradadır. Carbone ve arkadaşlarının yeni tanı almış 678 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların 183'ünde (%27) primer tümörle ilgili semptomlar

mevcutken, 232'sinde (%34) metastaz düşündüren iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar, 219'unda (%32) metastaz alanına spesifik semptomlar olduğu bildirilmiştir (68). Semptomu olmayıp tesadüfen akciğer radyografilerinde hastalığı saptananların oranı çok düşüktür. Aynı çalışmada sadece 44 hasta (%6) asemptomatik olarak saptanmıştır. Buccheri ve Ferrigno ise 1989-2002 tarihleri arasında görülen 1227 hastanın 154'ünün (%13) tanı anında asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir (69). Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağ kalım %18 iken primer tümöre ait semptomu olanlarda bu oran %12'dir. Nonspesifik semptomları olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %6 iken metastaz bölgesi ile ilgili semptomu bulunanlarda 5 yıllık sağ kalım söz konusu değildir. Koyi ve arkadaşlarının yaptığı 134 hastalık çalışmalarında semptomların başlangıcından ilk başvuruya kadar olan ortalama süre 43 gün (en az 0 ile en fazla 256 gün) olarak bildirilmiştir. Hastayı doktora en kısa sürede götüren semptom olarak hemoptizi bildirilmektedir (70).

2.6.1. Primer Tümör İle İlgili Semptomlar

Hastanın doktora başvuru nedenini oluşturan başlangıç semptomları solunumsal olabileceği gibi metastazı düşündüren semptomlar ve yapısal semptomlar da olabilmektedir. Öksürük, akciğer kanserinin en sık görülen semptomlarındandır. Diğer sık görülen solunumsal semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir (Tablo 3). Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Fizik muayenede periferik lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve /veya duyusal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

Semptom ve Bulgular	Sıklık (%)
Öksürük	8-75
Nefes Darlığı	3-60
Göğüs Ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kilo Kaybı	0-68
Kemik Ağrısı	6-25
Çomak Parmak	0-20
Ateş	0-20
Halsizlik	0-10
Vena Cava Superior Obstrüksiyonu	0-4
Yutma Güçlüğü	0-2
Vizing ve Stridor	0-2

Lokal büyüme ve intratorasik yayılıma ait bulgular, tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlıdır. Santral tümörler postobsrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığna, kanserin özefagusa yayılımı veya basısı ise yutma güçlüğüne neden olabilir. Tümörün vena kava superioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık KHAK'de, daha az epidermoid karsinomda görülebilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak epidermoid karsinomda bildirilmektedir. Perikarda metastaz nedeni ile kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir. Frenik sinir invazyonunda hıçkırık ve diyafragma paralizisi görülebilir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının %15-50'sinde plevral efüzyon görülebilmektedir (71,72).

2.6.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerin %60'ı, KHDAK'lerinin ise %30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Hastaların üçte birinde uzak metastazın sonucu olarak semptomlar görülür. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır. Kemik metastazları genellikle osteolitik olmakla birlikte adenokarsinomda osteoblastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadran hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Adrenal tutulum ve paraaortik lenf nodları tutulumu genellikle KHAK'de görülür. Merkezi sinir sitemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptomlar, konvulziyon, paralizi, pareziye neden olabilmektedir (71,72).

2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörün ve metastazının olmadığı organlarda kansere bağlı görülen belirti ve bulgulardır. Akciğer kanserlerinin %7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneopolastik sendromlar tümörün boyutuyla ilişkisiz olup tümörün tanısının önüne geçebilir. Tam olarak açıklanamamış olmakla beraber paraneoplastik sendromların bir kısmında tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler, bir kısmında ise tümör dokusuna cevaben normal dokulardan salınan maddeler sorumludur. Sıklıkla endokrin, eklem ve nörolojik anormallikler görülür (Tablo 4).

Tablo 4. Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar

Endokrin sendromlar
Uygunsuz ADH salınımı
Nonmetastatik hiperkalsemi
Cushing sendromu
Jinekomasti
Yüksek LSH ve FSH düzeyi
Hipoglisemi
Hipertiroidizm
Karsinoid sendrom
Nörolojik sendromlar
Subakut sensöriyal nöropati
Mononörotis multipleks
İntestinal psödo-obstrüksiyon
Ensefalomyelitis
Nekrotizan myelopati
Kanser ilişkili retinopati
İskelet sistemiyle ilgili sendromlar
Hipertrofik osteoartropati
Çomak parmak
Renal sendromlar
Glomerulonefrit
Nefrotik sendrom
Metabolik sendromlar
Laktik asidoz
Hipoürisemi
Sistemik sendromlar
Anoreksi ve kaşeksi
Ateş
Kollajen-vasküler sendromlar
Dermatomyozit
Polimiyozit
Vaskülit
Sistemik lupus eritematozus
Cilt
Kazanılmış hipertrikozis languinosa
Erythema gyratum repens
Tylosis
Eritrodermi
Eksfoliyatif dermatit
Akontozis nigrikans
Sweet sendromu
Kaşıntı ve ürtiker
Hematolojik
Anemi
Lökositoz ve eozinofili
Lökomoid reaksiyon
Trombositoz
Trombositopenik purpura
Koagülopatiler
Tromboflebit
Dissemine intravasküler koagülasyon

LSH = lutein-stimulan hormon; FSH = folikül-stimulan hormon.

Hiperkalseminin akciğer kanserli hastalardaki insidansı %2-6 arasında olup en sık olarak epidermoid karsinomda görülmektedir. Paratiroid hormon (PTH) benzeri aktivite gösteren Paratiroid hormon ilişkili protein (PTH-rP) bu klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, KHAK'lerinin %10'unda görülür. Düşük serum sodyum düzeyi ve düşük serum ozmolaritesiyle ilişkili semptomlara yol açar. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm KHAK'lerinin %5'inde görülür, kısa sağ kalım ile ilişkilidir. Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur ve en sık KHAK'nde görülmektedir. KHAK'nde görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'nde görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir. Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveolar tip olmak üzere adenokarsinomlarda görülür. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlerde emboliye yol açabilmektedir. Adenokarsinomda gezici tromboflebit de görülebilmektedir (72,73).

2.7. Tanı

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkoalveolar karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır. Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şekildeki dansitelere nodül, 3 cm' den büyük olanlara ise kitle adı verilir (74). Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den büyük nodüllerin çoğu malign karekterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm' den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT den daha üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik

konulabilmekle birlikte şekil, kenar, iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayrımında yardımcı olabilir. Büyüme hızı nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4.2 ile 7.3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi nedenlerle olmaktadır. On sekiz aydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine çok yüksek olasılıkla lezyonun benign olduğunu gösterir (74). Periferik karsinomların %10-20'sinde kavitasyon gözlenir. Skuamoz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz kenarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kavitelerde görülebilir. Kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir (74). Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte; diffüz, santral, lameller ve popcorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir (75). Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150-200 HU üzerinde olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır. Bunların çoğu skuamoz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstriktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemelerin akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıltıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiğinin tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjio protokolü ile çekilen spiral BT kullanılır. Hava hapsi olması, santral yerleşimli tümöre bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin daha nadir görülen bir formudur. Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur. Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, Beta–HCG, nöron spesifik enolaz,

pro-GRP gibi), akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi yada progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (75,76).

2.7.1. Radyografi

Göğüs grafisi akciğer kanserinin tanınmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik hastalarda anormal akciğer grafisi, akciğer kanseri varlığı açısından ilk ipucu olabilir. Düşük bir farkla akciğer kanseri daha çok sağ tarafta ve üst loblarda olma eğilimindedir. Santral yerleşim daha baskındır. Hastaların %40'ında santral tümör, atelektazi ya da konsolidasyona yol açabilmektedir. Periferik tümörler, daha çok soliter pulmoner nodül şeklinde olup, kitle veya buzlu cam dansitesi de görülebilmektedir. Göğüs grafileri akciğer kanserinin histolojik tipini tayin etmede yarar sağlamaz; ancak bir takım ipuçları sunabilir. Skuamöz hücreli karsinomlar en çok kavitasyon gösteren tümör tipidir. Kavitasyonlar ekzantrik yerleşimli, kalın duvarlı ve düzensiz sınırlıdır. Ortalama 8 mm duvar kalınlığı olmakla beraber 4 mm'nin altında da olabilir. Kavitelerin 15 mm'nin üstünde duvar kalınlığına sahip olması malignite lehine yüksek bir olasılıktır. Masif lenfadenopati ve direkt mediasten invazyonu KHAK'lerinde daha karekteristiktir. Kitlenin hilusa bitişik ya da içinde olması KHAK'lerinin %78'inde görülmektedir (60).

2.7.2. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak uygun şekilde alınmış en az 3 örnekte doğru tanı saptanabilir. Balgamın kan içermesi, düşük FEV1 (1. sn'deki zorlu ekspirasyon volümü) değeri, tümörün santral yerleşimli olması, epidermoid karsinom hücre tipi ve tümör boyutunun 2,4 cm'den büyük olması durumunda balgam sitolojisinin tanı olasılığının artacağı belirtilmektedir. Tanı duyarlılığı %20-90 arasındadır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını arttırdığı bildirilmektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle takip edilen bir hastada balgam sitolojisinin tanısal olmaması durumunda ileri tetkiklere geçilmelidir (77).

2.7.3. Bronkoskopi

Bronkoskopi akciğer kanserlerinin tanısında en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Santral lezyonu olan 4507 hastayı inceleyen 35 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde tanı duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek basına tanısal duyarlılığı %74'tür. Lavaj ve fırçalamanın ise daha düşüktür (%48 ve %59) (78). Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşmekle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran %40-80'e varmaktadır. Transbronşiyal iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün dıştan bası durumlarında bronkoskopinin duyarlılığını arttırmaktadır. Bronkoskopi ile birlikte floroskopi, elektromanyetik navigasyonun kullanımı ya da endobronşiyal ultrason kullanılması özellikle periferal lezyonlarda ve lenf nodu örneklemesinde tanı duyarlılığını önemli ölçüde arttırabilir. Bu uygulamaların hepsi akciğer kanserinin evrelemesinde de kullanılmaktadır (79).

2.7.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA)

Periferal akciğer kanserlerinde TTİA, ultrasonografi, floroskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde kullanılabilir. Periferal lezyonlarda tanı duyarlılığı fiberoptik bronkoskopiye göre daha yüksektir. BT eşliğinde %92, floroskopi eşliğinde ise %88, ortalama %90 tanı duyarlılığı mevcuttur. Yanlış pozitiflik oranı çok düşük (%1-2) olduğundan pozitifliği kanser tanısı için yüksek derecede güvenilirdir (80).

2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı toraks tomografisi akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesinde kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir. Mediasten lenf nodları, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi verir. Tek plan göğüs grafilerine göre akciğer parankiminde 10 mm'den küçük nodülleri saptama duyarlılığından dolayı çok daha üstündür. Mediasten lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptamada belirgin farklılığı BT'nin kullanımını rutin hale getiren özelliklerinden bazılarıdır. BT akciğer apikalindeki lezyonları göstermede magnetik rezonansa göre

daha başarılı, endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopiye göre daha az başarılıdır (81). BT akciğer kanseri evrelemesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers eksenin 1cm olmasıdır. Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklasık %15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık %40-45'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise %80-95'i kansere bağlıdır**.** Gould ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde mediastinal malign lenf nodlarının tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %79 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda ortaya çıkan 2 problem; mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının %40'ının aslında benign olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Bu durum hastalığın evresini arttırabilir veya azaltabilir (82).

2.7.6. Magnetik Rezonans (MR)

Akciğer kanserinde, MR'ın mediasten değerlendirmesinde sağladığı bilgiler sınırlı olmakla beraber BT kadar iyi sonuçlar elde edildiğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Ancak akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde rutin olarak MR kullanımı önerilmemektedir. Özellikle hastalığın yayılımı konusunda toraksın bazı bölümlerinde BT' ye üstünlüğü olabilir. Bu MR'ın normal dokularla tümör dokusu arasındaki yoğunluk farkını belirleyebilme özelliğinden kaynaklanır. Bu sebeple göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterebilir. Superior sulkus tümörleri ile brakial pleksus invazyonu şüphesi varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca beyin metastazlarını göstermede de BT'ye göre üstündür (82).

2.7.7. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET radyoaktif işaretli bileşikler veya radyoaktif maddelerin vücuda uygun yolla verilerek, incelenecek vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Görüntüleme için kullanılacak madde siklotron adı verilen aygıtta üretilir. PET

çalışmalarında %90 Flor-18 (18F) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Kullanılabilecek diğer maddeler Oksijen-15, Azot-13, Karbon-11, Galyum-68, Rubidyum-82'dir.

Malign hücrelerde glukoz transportu ve metabolizması artmıştır. Bu kimyasal değişiklikler bir glukoz analogu olan 18-Fluoro deoksi glukoz (FDG) verilerek PET ile görüntülenebilmektedir. Artmış hekzokinaz aktivitesiyle fosforile edilen FDG metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. Hücre içindeki FDG-6-fosfat miktarı PET ile belirlenebilmektedir. Tümöral dokudaki FDG düzeyi, yüksek plazma glukoz düzeyinde azaldığından dolayı en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dl altında plazma glukoz düzeyi mevcut olmalıdır. Bununla beraber mediastinal metastazlarda maksimum duyarlılık için en az 12 saat açlık önerilmektedir.

Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi normal glukoz gibi algılamaz ve büyük oranda filtrasyonla vücuttan atar. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı, ilk bir saat içinde %50'si 135 dakikada üriner ekskresyon ile atılır. Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek gonadal organları ve menstruasyon sırasında uterus FDG tutulumunun doğal olarak arttığı bölgeleridir. Tüberküloz, sarkoidoz, abse, romatoid nodül gibi inflamatuar olaylarda ilgili bölgelerde, egzersizde kaslarda, karaciğerde heterojen şekilde az miktarda, strese bağlı gerginlik sırasında trapezius ve paraspinal kaslarda, osteodejeneratif eklem disk hastalıklarında, kemoterapi sonrası ilk bir ayda kemik iliğinde yaygın olarak, radyoterapi uygulama alanında erken dönemde, granülosit stimülasyonu sonrası dalakta, kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlenebilmektedir (83-86)

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ya da benign ayrımını değerlendirmede kullanılan değer standardize edilmiş uptake değeridir (Standardized Uptake Value, SUV). SUV değeri ile enjekte edilen FDG dozu, vücut agırlıgı veya vücut yüzey alanına göre standardize edilerek farklı hastalardaki FDG düzeyi karşılaştırılabilir hale getirilir. SUV değeri, hesaplama yapılan alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen FDG dozuna bölünmesi ile elde edilir. Elde edilen SUV değeri, monitör üzerinde manuel olarak seçilen ilgi alanına (regions of interest-ROI) göre belirlenir. ROI tüm tümör için

seçildiğinde ortalama SUV değeri olarak ifade edilir (meanSUV). FDG aktivitesinin en yoğun olduğu alan seçildiğinde ise SUVmax olarak ifade edilir.

Tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi PET'te de parsiyel volüm etkisi (Partial Volume Effect PVE) olarak ifade edilen ve başta cihazın özelliklerinden (dedektör sayısı, türü, yerleşimi, rezolüsyon gücü, inceleme yapılan yazılım özellikleri vb.) kaynaklanan durum, SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Tümör sınırlarının bulanıklaşması ve tümörün gerçek uzaysal konfigürasyonu ile cihazın birim görüntü konfigürasyonu arasında uyumsuzluk nedeni ile bakılan parametreler gerçekte olduğundan farklı ölçülebilmektedir. Özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV'un hatalı ölçülebildiği belirtilmektedir. PVE'ne neden olan başlıca parametreler; solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu, rekonstrükte edilen görüntünün uzaysal rezolüsyonu, görüntü örneklemesinin bakıldığı pikseldir. Bu sebeple parsiyel volüm etkisi düzeltilmiş SUV (Partial Volume Corrected SUV, PVC SUV) kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Ancak çoğunlukla manuel yapılan bu işlem için araştırmacılar tarafından çok sayıda farklı yöntem uygulanmış olup, düzeltme yapılacak tümör boyutu ise incelemenin yapıldığı cihaza göre değişmektedir. Bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur (87).

SUV = Ölçülen doku konsantrasyonu (mCi/ml) / [Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (kg)]. Soliter akciğer nodülleri için 2,5'in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir (88). Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda PET ile ilgili çalışma olup soliter akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımında, preoperatif evrelemede, nükslerin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun saptanmasında klinik yararı olduğu ileri sürülmektedir (83,89). PET'in malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki duyarlılığı, 2512 hastayı içeren bir meta-analiz sonucunda %96 ve özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır (90). PET'in 8-10 mm çapındaki nodüller için duyarlılığı düşüktür (91). Bu durumda yanlış negatiflik görülebilir. Ayrıca bronkoalveolar karsinomda, karsinoid tümörlerde, müsinöz adenokarsinomlarda da yanlış negatiflik görülebilmektedir.

Hem BT hem de PET akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde önemli rol oynamaktadır. PET-BT bu iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş

bir görüntüleme sistemidir. Aynı anda PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevleri hakkında bilgi edinilirken bu bilgiler BT'de elde edilen anatomik görüntülerle birleştirilmektedir. Böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkta saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olabilmektedir.

Pozitron emisyon tomografinin, metastatik mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesinde BT'ye göre daha üstün olduğu belirtilmektedir. PET ile 4-18 mm boyutundaki metastatik lenf nodları saptanabilmektedir. 9 mm'den büyük lenf nodlarındaki pozitiflik, yanlış pozitiflikten çok, gerçek pozitifliktir. Metastatik lenf nodundaki SUV değeri primer tümörden yüksek olabilir. Dört mm'den küçük lenf nodları tespit edilememektedir. Yapılan çalışmalarda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET'in duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %85 olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının evrelemesinde PET-BT, tek başına PET'e göre daha üstündür. Shim ve arkadaşlarının yaptığı PET-BT ile BT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarında ve De Wever ile arkadaşlarının yaptığı; PET-BT ile tek başına BT, tek başına PET ve PET ile BT'in görsel kombinasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarında PET-BT diğerlerine göre daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır (92,93).

Pozitron emisyon tomografi ile ekstratorasik metastazların da saptanması mümkündür. PET'in uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %97'dir. Bu şekilde uzak metastaz saptanıp evrelemesi değiştirilmiş ve tedavi değişikliği yapılmış hastaların oranı %40'tır. PET'in adrenal bezlerdeki metastazı gösterme duyarlılığı %100'e yakın olduğu iddia edilmektedir. Yine kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığının sintigrafiden üstün olduğu ileri sürülmektedir (94).

FDG PET ile kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra kalan canlı rezidüel tümör dokusunun gösterilmesi mümkündür. Bunun yanında erken dönemde tedaviye yanıt alınamamasının gösterilmesi, alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmek bakımından önemli olabilir. Tedavi sonrası FDG tutulumunun azalması parsiyel yanıtın, tutulumun normale gelmesi ise tam yanıtın ve iyi prognozun göstergesi olarak görülmektedir. KHDAK'deki FDG tutulumu tümörün büyümesi, agresifliği ve proliferasyon kapasitesiyle orantılıdır. FDG tulumunun,

özellikle erken evre hastalarda sağ kalımı yansıtan bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir. FDG tutulumunun ne kadar yüksekse proliferasyon kapasitesinin o kadar yüksek, dolayısıyla prognozun da o kadar kötü olacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur (95).

2.7.8. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonları tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Porte ve arkadaşları, akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında tanı duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 olarak bildirmişlerdir. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur (%4-16). Yalancı negatiflik paratrakeal alanda çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Video yardımlı mediastinoskopi (Video Assisted Mediastinoscopy-VAM), hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Akciğer kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak büyük boyutlu lenf nodları bulunması dışında, BT ve PET'in yetersiz kalabileceği ve invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Sadece evre I periferal tümörlerde PET'te mediastinal lenf nodu yoksa invaziv evrelemeye gerek olmayabileceği ileri sürülmektedir (96). Mediastinoskopide mortalite oranı %0-0,08 arasındadır. Komplikasyon oranı %3'tür ve majör komplikasyonlar %0,52'nin altındadır. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir (97,98).

2.7.9. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery - VATS)

Göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak izlenebilir ve değerlendirilebilir. Aynı zamanda pulmoner metastazlar, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonu ve aynı taraf lenf nodu değerlendirilebilir. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak tanır. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilebilir ve preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz

cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu malign plevral efüzyondan şüphelenilen durumlarda da VATS kullanılabilir (99).

2.7.10. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi (TVKS)

TVKS, semptomatik hastalarda önerilir. Blastik lezyonları göstermede litik lezyonlara oranla daha sensitiftir. Hastaya PET-BT çekilmişse, TVKS opsiyoneldir. Çünkü PET-BT kemik metastazlarını göstermede TVKS'ye göre daha sensitiftir (100).

2.7.11. Plevra Sıvısı İncelenmesi

Akciğer kanserli olguların %8-15'inde plevra sıvısı saptanır (101). Ancak olguların yaklaşık %50'sinde postobstrüktif atelektazi, pnömoni, mediastinal lenfatik obstrüksiyon gibi nedenlerden dolayı plevra sıvısı eşlik eder. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (102). Tanı değeri %50-60 olarak kabul edilmektedir (103). Olguların %65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelemesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (104). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken; küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada tanı şansı daha düşüktür.Torasentezin en önemli komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğeri ve nadiren hava embolisidir (103).

2.7.12. Kapalı Plevra Biyopsisi

Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile biyopsi yapılmaktadır (82). Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı %40-70 (ortalama %46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının %10'un altında olduğu bildirilmiştir (104). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkili olup ultrason eşliğinde yapılması ile tanı şansı daha da artmaktadır (104).

2.7.13. Endobronşial Ultrason (EBUS)

Merkezi yerleşimli tümörlerin invazyonunu ve mediastinal lenf nodlarını göstermede yardımcıdır. İnce iğne aspirasyon kullanarak şüpheli lenf nodu

örneklemesi sağlar. Genellikle 2,3,4,7 ve 10 numaralı LN istasyonlarını gösterebilmektedir (105).

2.8. Evreleme

Akciğer kanserli hastalarda tedavi seçimi ve prognoz hastalığın tanı sırasındaki evresiyle yakından ilişkilidir. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: bölgesel lenf bezi, M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi kullanılır. TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. edisyonu öneriye sunulmuştur (Tablo 5 ve 6) (106).

Tablo 5. IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri evrelemesi

Evre IA	T1a-T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a-T1b-T2a	N1	M0
	T2b	N0	
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	
Evre IIIA	T1a-T1b-T2a-T2b	N2	M0
	T3	N1	
	T4	N0-N1	
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0

Tablo 6. Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. Edisyon

Primer tümör

TX : Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkamada malign hücreler olmasına rağmen bronkoskopi ve görüntülemede tümör görüntülenemiyor

T0 : Primer tümöre ait belirti yok

Tis : Karsinoma insitu

T1 : Tümör en büyük çapı ≤3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör

T1a : Tümör en büyük çapı ≤2 cm

T1b : Tümör en büyük çapı >2 cm fakat ≤3 cm

T2 : Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤7 cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı 2 cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a : Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤5 cm

T2b : Tümör en büyük çapı > 5, fakat ≤7 cm

T3 : Tümör >7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diafragma, frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık <2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya aynı lobda farklı bir nodül olması

T4 : Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül

Bölgesel lenf nodu

NX : Bölgesel lenf nodu değerlendirmesi yapılamıyor

N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz, primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner nodların tutulumu

N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz

N3 : Karşı taraf mediasten, hiler; aynı veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz

MX : Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

M1a : Karsı taraf lobda nodül, tümörle birlikte plevral nodül veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon

M1b : Uzak metastaz

KHAK'de TNM evrelendirmesi yerine yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle "Veterans Administration Lung Cancer Group" (VALG) tarafından önerilen ve IASLC tarafından düzenlenen sistem kullanılmaktadır. Buna göre;

Sınırlı hastalık : Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklaviküler lenf nodu metastazı, aynı tarafta malign plevral efüzyonolması.

Yaygın hastalık : Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (107).

2.8.1. Evrelemede Özel Durumlar

Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu (nadir bir durumdur ve genellikle semptom vermez) T3 olarak tanımlanır. Süperior sulkus tümörleri (sempatik ganglionların invazyonundan kaynaklanan Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakiyal pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek "Pancoast" sendromu (Horner sendromu+ C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer. Diyafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutulumlar M1 olarak değerlendirilir. Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) invazyonu ise T3 olarak evrelendirilir. Eger tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutulumu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir. Tümörün diyaframayı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir. Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erezyon gösterilmediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya (plevra, prevertebral fasiya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir. Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir. Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer. Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır. Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

2.9. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

Kanserlerde prognostik faktörler ile hastalığın progresyonunu önceden tahmin etmek önemlidir. Kanserin biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenebilirse, bu bilgiler tedaviyi değerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. Prognostik faktörlerin tanımlanması akciğer kanserinin tedavisinin seçiminde kritik bir öneme sahiptir. Akciğer kanseri ile ilgili klinik ve temel bilimsel

çalışmalarda 100'den fazla prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar tümörle ilgili, hastayla ilgili ve çevresel faktörlerdir. Akciğer kanserleri klinik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. En önemlilerin başında KHAK ve KHDAK ayrımı vardır. İkinci olarak ise hastalığın yaygınlığı ya da evresi gelmektedir. Hasta ile ilgili faktörler ileri hastalıkta rezeke edilebilir hastalıktan daha fazla göz önünde bulundurulur. Medikal operabilite ve radyoterapi toleransını etkileyen komorbiditeler dışında hastayla ilgili faktörler klinik karar düzeyini önemli ölçüde etkilemez (108).

2.9.1. TNM Evresi

KHDAK'inde TNM evrelemesi kullanılırken, KHAK'nde sınırlı veya yaygın hastalık olarak değerlendirilir (107). Bazı araştırmacılar KHAK için de TNM evrelemesini savunmaktadır. Akciğer kanserinde evre, sağ kalımı önemli derecede etkilemektedir (Tablo 7). TNM evrelemesinin yapılışına yönelik olarak, PET kullanımının da dahil olduğu anatomik evreleme metodları ile mediastinal diseksiyon yöntemleri arasında tartışmalar mevcuttur (109).

Tablo 7. KHDAK'de evrenin önemi

Klinik Evre	3 Yıllık Sağkalım (%)	5 Yıllık Sağkalım (%)	Patolojik Evre	3 Yıllık Sağkalım (%)	5 Yıllık Sağkalım (%)
IA	71	61	IA	80	67
IB	46	38	IB	67	57
IIA	38	34	IIA	66	55
IIB	33	24	IIB	46	39
IIIA	18	13	IIIA	32	23
IIIB	7	5			
IV	2	1			

2.9.2. Hücre Tipi ve Diferansiyasyonu

Hücre tipinin anlamlılığı (büyük hücreli, adenokarsinom veya epidermoid) yaygın olarak çalışılmış olup bu konuda bronkoalveolar ve karsinoidler hariç olmak üzere özellikle adenokarsinomla diğer KHDAK alt tiplerinin kıyaslandığı

çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Downey ve arkadaşları opere edilmiş hastalarda yaptıkları çalışmada, epidermoid karsinomu olanların mortalite riskinin, adenokarsinomlulara göre 3,2 kat arttığını ve 2 yıllık sağ kalımlarının sırası ile %68'e, %86 olduğunu saptamışlardır. Ahuja ve arkadaşları ise çalışmalarında KHDAK'de histolojik alt tip ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (110).

2.9.3. Hastanın Performans Durumu

Akciğer kanserli hastaların performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo 8). Performans skoru, KHAK ve KHDAK'de hastanın tedaviyi tolere edebilirliği, prognozla yakından ilişkilidir. ECOG skalasına göre 0-1 olan hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ederler. Performans skoru 2 olan hastalar kemoterapi sırasında daha fazla komplikasyonla karşılaşırlar ve genellikle cerrahiye aday değildirler. Performans skoru 3-4 olan hastalar, genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler (111).

Tablo 8. ECOG ve Karnofsky performans skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	%90-100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürüyor.	%70-80
2	Tümör bulguları rahatsız edici ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	%50-60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	%30-40
4	İleri dercede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	%10-20

Çalışmaların çoğu lokal ileri ve metastatik hastalığı "ileri hastalık" olarak değerlendirir. Bu hasta grubunda tedavi kararını ve başarısını etkileyen faktörler; evre, kilo kaybı ve performans durumudur. Sistemik hastalık bulguları ve kilo kaybı olmayan; performans durumu iyi olan hastaların kemoterapi ve sonrasında radyoterapi veya eş zamanlı kemo-radyoterapiyle sağ kalım oranlarının daha yüksek oldugu bildirilmiştir (112). Evre IV hastalarda sistemik tedaviyi takiben ortalama sağ

kalımı etkileyen faktörler; kilo kaybı, performans durumu, semptom yükü ve tedavi öncesi hayat kalitesidir. Kemoterapinin, ciddi sistemik hastalık bulgusu olmayan hastalarda, sadece destek tedavisi uygulamasına göre ortalama sağ kalımı iyileştirdiği bildirilmektedir (112). KHAK'de sınırlı hastalıkta kemoterapiye ek olarak bölgesel radyoterapinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Proflaktik santral sinir sistemi radyoterapisinin ise sağ kalıma etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bunun yanında geniş kohort çalışmalarında sınırlı hastalığı olan hastalarda iyi performans durumu, kadın cinsiyet, 70 yaş altı, beyaz ırk, normal serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve eş zamanlı kemo-radyoterapi; yaygın hastalıkta ise normal serum LDH düzeyi, çok ilaçlı kemoterapi ve tek metastatik odak iyi prognostik göstergeler olarak belirtilmiştir (112). KHDAK ve KHAK'de prognoz için göz önünde bulundurulması önerilen faktörler Tablo 9-10-11'de gösterilmiştir (113).

Tablo 9. Cerrahi rezeke edilebilir KHDAK'de prognostik faktörler

Prognostik Faktörler	**Tümörle ilişkili**	**Hastayla İlişkili**	**Çevreyle İlişkili**
Esas	T kategorisi	Kilo kaybı	Rezeksiyon
	N kategorisi	Performans durumu	Yeterli mediastinal diseksiyon
	Ekstrakapsüler yayılım		
	Superior sulkusta yerleşim		
	İntrapulmoner metastaz		
Ek	Histolojik tip	Yaş	Radyoterapi dozu
	Grade	Cinsiyet	Adjuvan radyoterapi
	Damar invazyonu		
	Tümör boyutu		
Yeni ve Umut Verici	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi	
		Aile durumu	

Tablo 10. İleri evre KHDAK'de prognostik faktörler

Prognostik Faktörler	Tümörle ilişkili	Hastayla İlişkili	Çevreyle İlişkili
Esas	Evre	Kilo kaybı	Kemoradyoterapi
	Superior vena kava obstrüksiyonu	Performans durumu	Kemoterapi
	Soliter beyin metastazı		
	Soliter adrenal metastaz		
	Metastaz alanlarının sayısı		
Ek	Histolojik tip	Yaş	
	Grade	Cinsiyet	
	Damar invazyonu		
	Tümör boyutu		
Yeni ve Umut Verici	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi	
		Aile durumu	
		Anksiyete/depresyon	

Tablo 11. KHAK'de prognostik faktörler

Prognostik Faktörler	**Tümörle ilişkili**	**Hastayla İlişkili**	**Çevreyle İlişkili**
Esas	Evre	Performans durumu	Kemoterapi
		Yaş	Torasik radyoterapi
		Komorbidite	Profilaktik kranial radyoterapi
Ek	LDH		
	Alkalen fosfataz		
	Cushing sendromu		
	M0 mediastinal tutulum		
	M1 kemik veya beyin tutulumunda alan sayısı		
	Lökosit, trombosit sayımı		
Yeni ve Umut Verici	Moleküler/biyolojik belirteçler		

2.9.4. Prognostik Faktör Olarak SUVmax

FDG PET, sadece tanısal süreçte değil; evreleme, rekürensin saptanması, yeniden evreleme, tedavinin izlenmesi ve radyoterapi planlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (114). Tanı, evreleme ve akciğer kanserinin tedavisi sürecinde, yapısal görüntüleme tekniğine tamamlayıcı bilgiler sağlar. KHDAK'de klinik olarak Tümör, Nod ve Metastaz durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek bir seçenektir. Primer tümör SUV değerinin, sağ kalım açısından prognostik faktör olma potansiyeli yaygın olarak çalışılmıştır. Tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında korelasyon saptanması ve immunohistokimyasal olarak transmembran glukoz taşıyıcılarının (Glut1 ve Glut3) aşırı üretiminin kötü prognozla ilişkisinin gösterilmesi, prognostik faktör olarak FDG tutulumunun araştırılmasına aracı olmuştur. Ahuja ve arkadaşları, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, evre I-IV arası 155 KHDAK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin anlamlı olarak değiştiğini bulmuşlardır. Buna göre primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımları daha kısa olmaktadır. Vansteenkiste ve arkadaşları da 125 potansiyel opere edilebilir KHDAK hastasında, SUV değerinin 7'nin altında olanların, 2 yıllık beklenen sağ kalımlarının 7'nin üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Ancak hala bu konudaki verilerin az olduğu belirtilmektedir. Nitekim FDG tutulumunun KHDAK'de sağ kalımı etkileyen bir faktör olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Port ve arkadaşları, TNM evresine göre klinik olarak T1, T2 kategorisinde ve tümör boyutu 2 cm'nin altında olan, 13'ü bronkoalveolar karsinom olmak üzere 64 KHDAK hastasını çalışmalarına almışlardır. Bu çalışmaya göre PET, 2 cm'nin altındaki tümörlerde prognoz tayini, tanı ve evrelemede yarar sağlamamaktadır (115). Sugawara ve arkadaşları da 38 KHDAK hastasını kapsayan çalışmalarında, SUV değeri yüksek olan hastalarla, düşük olanların sağ kalım süreleri arasında farklılık olmadığını saptamışlardır. KHAK'de bu konuda yeterli veri mevcut değildir.

2.10. Tedavi

Akciğer kanserinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın durumuna bağlı olarak tek başlarına veya

kombine olarak kullanılabilirler. İmmunoterapi ve monoklonal antikorlar da tedavi yaklaşımı olarak halen araştırılmaktadırlar. Akciğer kanserinde uzun bir sağ kalım ve kürabilite sağlamak açısından en önemli tedavi seçeneği cerrahi olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması ile cerrahi tedavinin başarı oranı değişmektedir. Cerrahi tedavi ile skuamöz karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %73, diğer tiplerde ise %49 kadardır. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise cerrahi endikasyonlar daha sınırlı olup, kemoterapi ve radyoterapi cerrahiye göre daha etkindir. Tümörün supraklaviküler lenf nodu dahil hemitoraks dışına yayılımı, malign plevral effüzyon, mediastinal uzanım, rekürren laringeal sinir invazyonu, mediastinal lenf nodu tutulumu, medikal inoperabilite ve hastanın operasyon istememesi cerrahinin uygulanamayacağı durumlardır (116). Sınırlı evre hastalıkta VATS ile sınırlı wedge rezeksiyon iyi sonuçlar gösterse de, mümkün ise lobektomi + lenf nodu örneklemesi tercih edilmelidir. Lezyonun santral yerleşimli ve ana bronşa yakın olduğu durumda total pnömonektomi gerekmektedir.

Akciğer kanserlerinde radyoterapi; preoperatif olarak büyük çaplı tümörleri küçültmek amacıyla, postoperatif olarak lokal rekürrensi önlemek amacıyla, küratif amaçla inoperabl tümör tedavisinde, sistemik hastalıkta palyatif amaçla, profilaktik amaçla (kraniyal ışınlama) kullanılmaktadır. Postoperatif radyoterapi ile cerrahi sonrası %30 civarında olan lokal nüks oranını azaltmak ve teorik olarak sağkalımı artırmak amaçlanmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada radyoterapinin lokal kontrol oranını arttırdığı ancak bu artışın sağ kalım oranlarına yansımadığı gösterilmiştir. Bu nedenle KHDAK'de postoperatif radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Postoperatif radyoterapinin yerini inceleyen 11 randomize çalışma ile yapılan PORT meta-analizinde de postoperatif radyoterapinin sağ kalıma katkısı gösterilememiştir. Buna ilaveten, evre I-II olgularda postoperatif radyoterapinin tedaviye bağlı ölüm riskini arttırdığı ve sağ kalımda %7 azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Evre IIIA (N2) olgularda ise radyoterapi uygulanan olgularda anlamlı olmayan bir sağkalım avantajı gösterilmektedir. Ancak bu meta-analiz gerek hasta seçimi, gerekse uygulanan radyoterapi yönünden içerdiği çalışmaların çok heterojen olması ve uygulanan radyoterapilerin güncel teknoloji, doz ve fraksiyon sayısından farklı olmaları nedeniyle sonuçları bakımından eleştirilmektedir. Güncel teknoloji ile yapılan çalışmalarda ise postoperatif radyoterapinin, evre II-III olgularda tedaviye bağlı ölüm

oranının hastalık dışı beklenen ölüm oranından daha az olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgularla cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır varlığında tümör volümüne, N2 tutulumu ve ekstrakapsüler uzanımı olan olgularda ise mediasten ışınlaması tavsiye edilmekte ve pek çok merkezde uygulanmaktadır. Erken evre olgularda ise postoperatif radyoterapinin yeri yoktur. Ancak yeterli düzeyde kanıt olmamasına rağmen bazı durumlarda (hiler N1, bulky N1, perinodal yayılım vb.) radyoterapinin uygulanması yönünde bir eğilim mevcuttur (117,118). İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde sıklıkla kemoterapinin etkinliğinin düşük ve toksisitesinin fazla olduğu düşünülmekteyken, yapılan çaışmalarda en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, çok ajanlı kemoterapinin istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı, ayrıca kemoterapinin semptom kontrolünde ve hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. 1990'lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmaktadırlar (119,120).

Akciğer kanserlerinin tanı esnasında yaklaşık %80-85'inin inoperabl olduğu göz önüne alındığında, radyoterapinin önemi daha çok anlaşılmaktadır (121). Evre I'de önerilen tedavi biçimi tam cerrahi rezeksiyondur. Lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağlamaktadır. Özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde, lobektominin yapılamadığı durumlarda segmentektomi veya wedge rezeksiyon uygulanabilir. Adjuvan kemoterapi evre I hastalıkta rutin olarak önerilmez. Ancak evre IB hastalarda yapılan randomize çalışmalarda kemoterapinin sağ kalım avantajı sağladığı iddia edilmiştir. Tam rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif radyoterapi eğer amaç sağ kalımı uzatmak veya lokal yineleme sıklığını azaltmak ise önerilmez. Eğer herhangi bir nedenle cerrahi yapılamayacaksa radikal radyoterapi düşünülmelidir.

Evre II hastalıkta tedavide standart yaklaşım cerrahidir. Operasyon, tümörü tam olarak çıkaracak şekilde planlanmalıdır. Pnömonektomi, primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri invaze ettiği veya major fissürü geçtiği durumlarda yapılır. Uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonunun rutin olarak uygulanması önerilmektedir (122).

Evre IIIA (T3N0-1 ve T3N2) olgularda cerrahi önerilen tedavi şeklidir. İnsidental saptanan N2 olgularda cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir. Evre IIIA olan ve histolojik olarak N2'si olan hastalar, cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa preoperatif kemoterapiden sonra opere edilebilir. Bulky N2 veya unrezektabl N2 tanımı zordur. Tomografide 2-3 cm'den büyük lenf nodu varsa özellikle ekstranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya evre IIIA olan ve histolojik olarak N2'si olan hastalar, cerrah tarafından teknik açıdan potansiyel olarak rezeke edilemez olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa preoperatif eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapiden sonra opere edilebilir. Bulky N2 hastalık unrezektabl kabul edilmelidir.

Evre IIIA bulky N2 hastalarda sadece kemoradyoterapi, preoperatif kemoterapi ve cerrahi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu hastalarda standart tedavi yaklaşımı kemoradyoterapidir. Eş zamanlı tedavi modalitesi için hastanın performans statüsü ECOG 0-1 olmalı, son üç ayda ağırlık kaybı %5'in altında olmalıdır. Ayrıca solunum fonksiyonu uygun olmalı (kan gazı bakıldığında PaO2>70 mmHg olmalı) ve organ fonksiyonları yeterli olmalıdır. Amaç, lokal tümörün tekrarlama riskini azaltmak ise, tam olarak rezeke edilmiş olan N2 hastalıkta postoperatif radyoterapi uygulanabilir. N2 hastalıkta meta-analiz sonuçları, postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım avantajı gözlenmediği şeklindedir.

Evre IIIB hastalıkta tedavi yaklaşımları farklı olabilmektedir. Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler rezektabl ise tedavi seçenekleri evre IIIA ile benzerdir. Cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir. Plevral efüzyonu bulunmayan nonrezektabl T4, N0-1 tümörlerde, eş zamanlı kemoradyoterapinin ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilen tedavi şeklidir. Klinik evresi IIIB olan hastalarda eğer ilk tedavi indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı kemoradyoterapiden oluşmaktaysa, adjuvan tedavi seçeneği cerrahidir. Eğer cerrahi sınır pozitifse, postoperatif radyoterapi ve ardından adjuvan kemoterapi tedavi seçeneğidir. Satellit lezyonları bulunan rezektabl T4, N0-1 tümörlerde, başlangıçta cerrahi rezeksiyon ve ardından kemoterapi önerilmektedir. T1-3, N3 yani kontralateral mediastinal lenf nodları tutulumu varsa cerrahi

rezeksiyon önerilmez. Şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda, nodal durum mediastinoskopiyle ve supraklavikuler lenf nodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastinostomi ile patolojik olarak doğrulanmalıdır. T4, N2-3 hastalık için genel olarak cerrahi düşünülmemektedir. Bu grupta da eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi lokal ileri unrezektabl KHDAK hastalarında standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilse de radyoterapi ve kemoterapinin uygulama sırası büyük bir belirsizlik konusudur. Ardışık tedavinin faydalı etkisi büyük ölçüde sistemik metastazların eradikasyonuyken, eş zamanlı kemoradyoterapinin lokal kontrolü iyileştirdiği ve hastaların daha iyi sağkalım gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Superior sulkus akciğer kanseri genellikle 30-50 Gy dozlarda preoperatif radyoterapi ve takiben en blok rezeksiyonla tedavi edilmektedirler. Preoperatif radyoterapi ve cerrahi sonuçları uygun sahalarla verilen 65-70 Gy doz küratif radyoterapi sonuçlarıyla benzerdir. Sahalar aynı taraf supraklavikuler nodları, bitişik vertebral korpusu, üst lob, üst mediastinal lenf nodları ve aynı taraf hiler lenf nodlarını içermelidir.

Evre IV hastalarda mevcut tedavi yöntemlerinin hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel yaklaşım uygun hastalarda kemoterapi uygulamaktır. Genellikle sisplatin ile kombine kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımda uzama elde etmektedir (121).

2.11. Kemoterapi

Pek çok bronkojenik kanser tek ajan kemoterapiye cevap verse de bu nadiren tam cevaptır ve tipik olarak kısa sürelidir. En etkili tek ajan ilaç halen sisplatindir. 1990'lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmışlardır (120,121). Bu ajanlar tek başlarına orta derecede (%20-50) cevap gösterirken, platinlerle kombinasyonda daha iyi cevap ve 5-yıllık sağ kalım oranları sağlamaktadırlar.

2.12. Kemoradyoterapinin Radyobiyolojik Temeli

2.12.1. Kombinasyon Tedavisinin Amacı

Genel anlamda tüm kemoterapi ajanları birçok çalışmada radyoterapi ile kombine edilmiştir. Bu çalışmaların ortak hedefi lokal kontrolde iyileşme ve/veya uzak metastazların eradikasyonu ve normal dokuların korunmasıdır. Bu anlamda başarılı olabilmek için kombinasyon rejimlerinin hedefe normal doku toleransını aşmadan ulaşabilmesi gerekmektedir. Bu nedenledir ki; kombinasyon tedavisinin faydasını değerlendirmede terapötik kazanç (indeks) önemlidir.

2.12.2. Terapötik İndeks

Hem radyasyon hem de kemoterapi ajanları tümör için sitotoksiktir. Radyoterapi tedavi sahasındaki tümör ve normal dokulara zarar verirken; kemoterapotikler sahip oldukları sistemik etkiden dolayı vücuttaki herhangi bir dokuyu etkileyebilirler. Anti-tümör etki ve normal doku hasar seviyesini oluşturacak dozlar arası orana terapötik indeks denir. Tedaviye bağlı hasar iki ajan birlikte verildiğinde veya aynı dokuyu etkilediklerinde artmaktadır. Genel anlamda, radyasyon ve ilaçların hem anti-tümör aktiviteleri hem de normal doku hasarları yükseltilmiş dozlarda artmaktadır. Bu doz-etki ilişkisi sigmoidaldir ve terapötik indeksin tahminini sağlamaktadır.

Terapötik olarak faydalı olabilmek için terapötik indeksin pozitif olması gerekir (>1); ki bu ajanların hem tek başlarına kullanımı hem de kombinasyonlarının tümöre normal dokudan daha fazla etkili olması anlamına gelir. Klinik bağlamda bir tedavinin terapötik indeksi, belirli bir anti-tümör etki düzeyi ile kabul edilebilir normal doku komplikasyonları arasındaki dengedir.

2.12.3. İlaç-Radyasyon Etkileşim Mekanizmaları

2.12.3.1. Başlangıç Radyasyon Hasarının Arttırılması

Radyasyon DNA molekülünde birçok lezyona neden olur ve bu radyasyon hasarı için kritik hedeftir. Bu lezyonlara, tek-sarmal kırıklar, çift-sarmal kırıklar ve DNA-protein çapraz bağları hasarı gibi örnekler sıralanabilir. Çift-sarmal kırıklar ve

çift-sarmal kırıklar ile ilişkili veya çift-sarmal kırıkların bir sonucu olarak gelişen kromozom aberasyonları hücre ölümüyle sonuçlanan ana hasarlardır. Bu nedenle DNA molekülünü radyasyon hasarına karşı daha duyarlı hale getirebilecek herhangi bir ajan hücre ölümünü hızlandırabilir. Örneğin, halojenli primidinler gibi bazı ilaçlar DNA yapısına girerek DNA'yı radyasyon hasarına daha duyarlı hale getirebilir.

2.12.3.2. Hücresel Tamirin Engellenmesi

Hem subletal hem de potansiyel olarak letal radyasyon hasarı tamir edilebilmektedir. Subletal hasar tamiri yaklaşık 1 saatlik bir yarı zamanla hızlı bir süreçtir ve sonraki 4-6 saat içinde tamamlanır. Fraksiyone radyoterapide iki ışınlama arası zaman aralığı DNA'daki radyasyona bağlı çift-sarmal kırıkların tekrar birleşimi ve tamirine olanak sağlamaktadır. Subletal hasar tamiri hücre sağ kalım eğrisindeki omuzun bir sonraki doz için kompanse edilmesi şeklinde vurgulanmaktadır. Potansiyel olarak letal hasarın tamiri çevresel faktörlerin hücre bölünmesini birkaç saatliğine önlediğinde gerçekleşmektedir (Örneğin in-vitro olarak büyüyen hücrelerin ışınlama sonrası plato fazda kalması gibi). Eğer bölünme engellenirse, ışından birkaç saat sonra gerçekleşecek olan DNA replikasyonu sırasında oluşabilecek DNA hasarının tamiri replikasyon olmadan mümkün olabilecektir. Potansiyel olarak letal hasarın tamiri melanom gibi bazı tümörlerde radyasyona dirençten sorumlu tutulan ana mekanizma olarak düşünülmektedir. Tamir; hasarlı moleküllerin okside olmuş substratlara elektron aktaran türlerin redüksiyonu ile restorasyonu, homolog ve non-homolog rekombinant DNA çift-sarmal kırık tamiri, baz hasarının baz eksizyon tamiri ve DNA-protein çapraz bağlarının nükleotid eksizyon tamiri şeklinde gerçekleşmektedir. Kemoradyoterapi için kullanılan pek çok kemoterapi ajanı, hücresel tamir mekanizmalarıyla etkileşerek tamiri önler ve hücrenin veya dokunun radyasyona duyarlılığını artırırlar. Daha önceden bahsi geçen halojenli primidinler, hücresel radyoduyarlılığı yalnızca başlangıç radyasyon hasarını artırarak değil, hücresel tamiri önleyerek de arttırır (123). Gemsitabin gibi nükleosid analogları radyasyonun neden olduğu DNA ve kromozom hasarının tamirini önlemede etkili bir kemoterapi ajan sınıfıdır (124).

2.12.3.3. Hücre Siklus Redistribüsyonu

Hem radyasyon hem de kemoterapi ajanları, prolifere olan hücrelere olmayanlardan daha fazla etkilidir ve sitotoksik etkileri hücrelerin hücre siklusundaki yerleriyle ilişkilidir. Radyasyon yanıtının hücre siklusuna bağımlı oluşu ilk defa Terasimas ve Tolmach tarafından bildirilmiştir (125). Bu bildiriye göre radyoduyarlılık, hücrenin ışınlandığı sırada içinde bulunduğu hücre siklusuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir ve G2 ve M fazındaki hücreler S fazındaki hücrelerden en az 3 kat daha radyoduyarlıdır. Bu değişkenliğin esas nedeni halen bilinmemektedir.

Hücre siklusunun hücrenin sitotoksik ajanlara yanıtına olan etkisinden, kemoradyoterapide hücre siklus redistribüsyon stratejilerini kullanarak faydalanılabilir. Mesela, taksanlar gibi bazı kemoterapi ajanları hücrenin mitoza geçişini engeller ve hücrelerin daha radyoduyarlı olan G2 ve M fazında birikmesine neden olur. G2 ve M fazında belirgin sayıda hücre birikimi sonrasında uygulanan radyoterapi hem in vitro hem de in vivo ortamda radyasyon yanıtını arttırır. Ancak taksanların neden olduğu bu tümör radyasyon yanıtı yalnızca tek ajan dosetaksel veya paklitaksele dirençli tümörlerde belirgindir.

Radyorezistan S faz hücrelerinin kemoterapi ile eliminasyonu diğer bir hücre siklus redistribüsyon stratejisidir. Fluderabin ve gemsitabin gibi nükleosid analogları, S faz hücrelerine entegre olan ve apoptoz ile bu hücrelerin eliminasyonunu sağlayan ajanlara güzel örneklerdir. Bu analoglar, S faz hücrelerinin ölümüne ek olarak hayatta kalan hücrelerin ilaç uygulamasından 1-2 gün sonra G2 ve M fazında birikimini de kolaylaştırırlar. Yüksek hücre büyüme fraksiyonuna sahip tümörler, düşük olanlara kıyasla, kemoradyoterapide hücre siklus redistribüsyon stratejilerine daha iyi yanıt vermektedirler.

2.12.3.4. Hipoksiye Bağlı Tümör Radyorezistansının Kırılması

Kitlesel maligniteler, kan damarı azlığı veya damar fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak eksik vaskülarizasyonlarıyla karakterizedirler. Bu nedenle tümör hücrelerinin kanlanması çoğu zaman bozuktur ve tümör içinde nekrotik adacıklar oluşmaktadır. Kan damarından 100-150 μm' den fazla uzaklıkta hipoksi oluşmaktadır ve tümör içindeki hipoksik fraksiyon %50'lere kadar ulaşabilmektedir.

Hipoksi varlığı tümörü daha agresif bir hale getirmekte; hem kemoterapi hem de radyoterapiye direnç geliştirmektedir. Hipoksik hücreler, radyasyona karşı iyi oksijenlenmiş hücrelerden 2-3 kat daha dirençlidirler. Hipoksinin radyoterapi için, en azından bazı klinik durumlarda kür-kısıtlayıcı faktör olduğu gerçeği, düşük hemoglobin düzeyi ve düşük tümör oksijen basıncı ile yüksek tümör başarısızlık oranı arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Ayrıca hipoksik hücre radyoduyarlaştırıcıları ve hiperbarik oksijenin radyoterapi ile birlikte kullanımının lokal kontrol oranlarını arttırdığını gösteren bildiriler de mevcuttur (126).

Kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi, hipoksiyi ve tümörün radyoyanıtına olan kötü etkisini azaltır veya ortadan kaldırır. Çoğu kemoterapi ajanı, tercihen kan damarlarına yakın yerleşmiş iyi oksijene ve hızlı prolifere olan tümör hücrelerini öldürmektedir. Bu hücrelerin kemoterapi sonrası ölümü, hipoksik alanlarda yerleşmiş hücrelerin kanlanmasında artma (interstisyel basıncın azalmasıyla önceden kapalı olan damarların yeniden açılması ya da tümör küçülmesiyle damarlardan uzak hücrelerin damara yakınlaşması ile) ile oksijenize olmasını ya da kemoterapi ajanlarına maruziyetini kolaylaştırmaktadır. Yakın zamanda, taksanların bu ilaca duyarlı tümörlerde radyoyanıtı arttırmasının altında yatan en önemli mekanizmalardan birinin re-oksijenizasyon olduğu gösterilmiştir (127).

2.12.3.5. Tümör Repopülasyonunun İnhibisyonu

Hücre çoğalması ve kaybı arasındaki sabit denge normal dokuların bütünlüğünü sağlamaktadır. Bu denge kemoterapi veya radyasyonun sitotoksik etkisiyle kırılırsa doku bütünlüğü, artan hücre çoğalma hızıyla tekrardan sağlanır. Radyoterapi sırasında her bir fraksiyon sonrası oluşan hücre kaybı, kompansatuvar hücre repopülasyonunu indükler ki bu rejenerasyonun boyutu, dokunun radyasyon toleransını belirlemektedir. Malign tümörlerde, hücre repopülasyonu ve kaybı arasında, normal dokuların aksine repopülasyon lehine bir dengesizlik vardır. Radyoterapi veya kemoterapi sonrası hücre ölümünde normal dokulara benzer bir şekilde kompansatuvar rejenerasyon yanıtına sahiptirler. Preklinik çalışmalar göstermiştir ki, radyasyon veya kemoterapi ajanlarıyla tedavi edilmiş tümörlerde hücre proliferasyon hızı tedavi edilmemiş olanlardan daha yüksektir. Tedaviye bağlı olarak artmış bu hücre repopülasyon hızı sıklıkla “akselere repopülasyon” olarak

adlandırılmaktadır. Tümör klonajenlerinin sahip olduğu akselere repopülasyon kapasitesi klinik çalışmalarda da gösterilmiştir.

Akselere hücre repopülasyonu normal dokuları radyasyon hasarından koruduğu için faydalı olabilir ancak radyoterapi veya kemoterapi ile tümör kontrolü üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Bu nedenle akselere klonajen repopülasyonunu azaltan ya da ortadan kaldıran her yaklaşımın radyoterapi etkisini artırabileceği düşünülebilir. Kemoterapi ajanları radyoterapi ile eş zamanlı olarak verildiğinde sitotoksik veya sitostatik etkilerinden dolayı repopülasyon hızını düşürerek radyoterapinin etkinliğini artırabilirler. Ancak, ne yazık ki, günümüzde eş zamanlı olarak kullanılan ajanların çoğunun tümör seçiciliği düşüktür ve malign hücreler dışında hızlı bölünen normal hücrelere de etki göstererek toksisiteyi de arttırmaktadırlar. Öte yandan bazı deneysel kanıtlar göstermiştir ki, indüksiyon veya neoadjuvan düzende verilmiş kemoterapi ajanlarının neden olduğu akselere hücre repopülasyonu tümörün radyoterapi ile kontrolünü güçleştirmektedir.

2.12.3.6. Platin Bazlı İlaçların Radyoterapiyle Etkileşimi

Bu grubun prototip ilacı olan sisplatinin (cis-diaminodikloroplatinyum) etkili bir kemoterapi ajanı olduğu, Rosenberg'in 1960'ta mürin modellerde yaptığı preklinik bir çalışmada gösterilmiştir (128). Daha sonraki çalışmalarda, tümör büyümesini engelleyici etkinin, DNA sentezinin ve transkripsiyonunun DNA'da sarmal içi çapraz bağlarla inhibisyonu sonucunda gerçekleştiği gösterilmiştir.

Platin bazlı bileşiklerin radyosensitizan yetenekleri ilk önce memeli olmayan sistemlerde gösterilmiştir. Bu daha sonra memeli modellerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.

İyonize radyasyon ve platin bileşiklerinin kombinasyonuyla gözlenen artmış hücre ölümünün altında yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte, mevcut kanıt bunun potansiyel olarak letal hasar tamiri inhibisyonu (129) ve hipoksik tümör hücrelerinin radyosensitizasyonu (130) aracılığıyla olduğunu öngörmektedir. Sisplatin yüksek bir elektron afinitesine sahiptir ve özellikle hidrate elektronlarla reaksiyona girmektedir. Sisplatin-serbest radikal aracılı sensitizasyon, radyasyonun DNA ile etkileşiminden ortaya çıkan serbest elektronların temizlenmesinden kaynaklanmaktadır. Platinyum ucunun redüksiyonu, DNA hasarını tamir edilemeden

sabitler. Radyasyon ve sisplatin arasındaki aditif etkileşim, en iyi fraksiyone radyasyonda görülmektedir ki bu subletal hasar tamirinin inhibisyonuyla açıklanmaktadır.

2.12.3.7. Taksanların Radyasyonla Etkileşimi

Paklitaksel ve dosetakselin mitotik spindle inhibisyonu, mikrotübül montaj ve ayrılmasının engellenmesi ile olmaktadır. Her iki taksan da hücresel tübülin polimerlerinin α-tübülin alt ünitesinin 31. aminoasit sırasının N-terminaline bağlanır ve tübülin dimerleri ve mikrotübüller arasındaki dinamik dengeyi polimerize durum lehine bozarak polimerlerin stabilizasyonuna neden olur. Preklinik çalışmalar, dosetakselin tübülin bağlanma noktasına olan afinitesinin paklitakselden daha yüksek olduğunu ve in vitro sitotoksisitesinin daha fazla olduğunu gösterse de bu durum daha iyi klinik etkinlik şeklinde karşımıza çıkmamaktadır; çünkü her iki ilacın toksisite profili farklıdır (131).

Taksanların radyosensitizan etkisinin altında yatan mekanizma, hücre siklusunun G2\M fazında yaptıkları duraklamadır. İnsan akciğer kanseri (132) ve astrositom (133) hücre serileriyle yapılmış erken laboratuvar çalışmalarında ışından önce uygulanan paklitakselin radyosensitizan etki gösterdiği görülmüştür.

Taksanların varsayılan diğer radyosensitizan etki mekanizmaları arasında apoptozu indüklemesi ve tümör reoksijenizasyonunu arttırması sayılabilir. Dosetaksel kullanılarak yapılmış çalışmalarda, dosetakselin hem in vitro hem de in vivo modellerde hatırı sayılır bir radyosensitizan olduğu gösterilmiştir (134). Diğer yeni taksan veya taksan analoğu ilaçlar da radyasyonun etkisini arttırıcı potansiyelleri açısından halen araştırmaların ilgi odağıdır (taksolter metro (135), epotilonlar (136) ve oral taksanlar (136)).

2.13. Radyoterapi

2.13.1. Radyoterapi Teknikleri

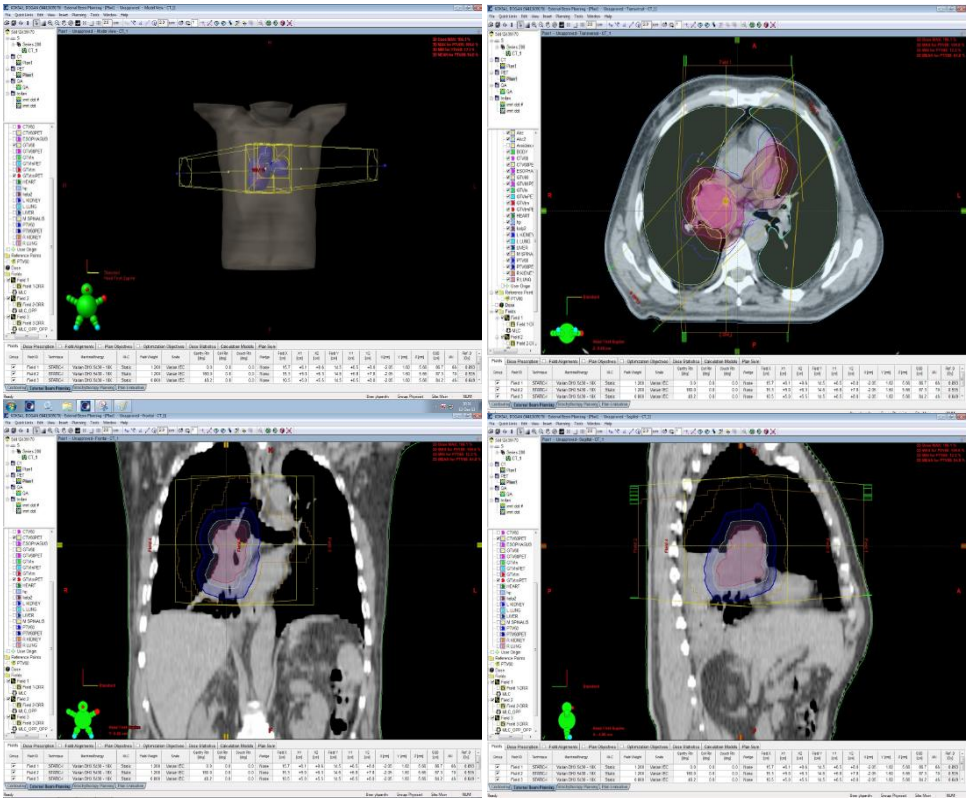
Akciğer kanseri radyoterapisinde BT bazlı planlama konformal teknik standart olmuştur. Üç-boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT) tedavi açıları ve doz volüm

histogramı oluşumu ile yapılandırılır. Burada, hedef volümler ve kritik normal dokuların belirlenmesi son derece kıymetlidir. Ek olarak, mediasten lenfatiklerinin durumunun anlaşılması da önemli gereksinimlerden biridir.

Solunum hareketlerinin belirlenmesi planlama sürecinde göz önünde bulundurulması gereken bir husustur. Hasta, elleri baş hizasının üzerinde olacak şekilde simüle edilir. İnternal hareketi anlamak için dört boyutlu simülasyon yapılmalıdır. Dört boyutlu simülasyon yapılması mümkün değilse şu ölçümlerle intratorasik yapıların internal hareketi tahmin edilebilir: 1) yavaş helikal BT taraması ile simülasyon yaparak 2) maksimal inspiryum ve ekspiryum sırasında alınan BT görüntüleri organ ve hedef volümlerin hareket farkını gözlemleyerek.

Akciğer kanserinde tedavide kullanılan alan primer tümör volümünü ve komşu mediasteni içerir. Tedavi edilecek volüm ve radyoterapi alanı; primer tümörün yerleşimine, büyüklüğüne, lenfatik drenaj bölgesine, histolojik tipine ve mevcut cihaz ve ışın enerjilerine göre ayarlanır.

Tipik olarak; ön-arka alan kullanılarak gross tümör etrafına 2 cm, eğer ışınlanacaksa elektif lenf nodları etrafına 1 cm marj verilerek bir saha oluşturulur. Eğer primer tümör üst lobda ise, aynı taraf supraklaviküler bölge de tedavi sahasına alınmalıdır ve alt saha sınırı karinanın 5-6 cm altında olmalıdır. Eğer primer tümör orta veya alt lobda ise ve mediastinal LAP yoksa supraklaviküler bölgeyi tedavi etmeye gerek yoktur. Eğer tomografide veya mediastinoskopide gösterilmiş gross üst mediastinal tümör varsa, aynı taraf supraklaviküler bölgenin de tedavi sahasına dahil edilmesi düşünülmelidir. Aynı taraf hilus genellikle ışınlanan volüme dahil edilir ancak eğer kontralateral hiler bölge tutulu değilse karşı hilus saha dışı bırakılır. Eğer indüksiyon kemoterapisi uygulanmışsa primer tümör volümünün tanımı kemoterapi öncesi belirlenen volüme göre yapılmalıdır (146).



Şekil 5. Üç boyutlu konformal RT planlama görüntüleri (PTV mavi)

Üç boyutlu radyoterapinin amacı, çevre normal dokulara daha düşük dozlar verirken, dozun hedef volüm şekline uydurulmasıdır. Gros tümör hacmi (Gross Tumor Volume-GTV) primer tümör ve tutulu lenf nodlarını içerir. Klinik hedef hacim (Clinical Target Volume-CTV) gros tümör volümüne subklinik hastalığı eklemekle oluşturulur. Gross tümör volümünün büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstruktif atalektazi veya pnömoninin ayırımını yapabilmek önemli bir problemdir. Hedef volümün belirlenmesinde klinisyenler arasında önemli farklılıklar görülmüştür (140). Lenf nodları 1,5 cm'nin üzerindeyse %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden lenf nodları da GTV içine alınmalıdır. Normal ekspirasyon sonunda akciğer volümü stabil iken, normal inspirasyon sonunda akciğer volümü belirgin olarak artmaktadır. Buna bağlı olarak, tümör hareketi göz önüne alınarak internal hedef hacmi (Internal Target Volume-ITV) ortaya atılmıştır. ITV, CTV'yi ve dahili sınırı kapsayan hacmi temsil etmek için kullanılır. Planlanan hedef volüm (Planning Target Volume-PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de göz önüne alınmalıdır (Şekil 5). Planlama yaparken kritik organlar olan; akciğerler, kalp, spinal kord, özefagus, karaciğer (sağ

alt lob tümörlerinde) ve brakial pleksus (üst lob tümörlerinde veya üst paratrakeal/supraklavikuler lenf nodu tutulumunda) işaretlenmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır.

Tutulu alan ışınlaması, hem KHAK hem de KHDAK'de artık yaygın olarak kabul görmüştür. Bunda; yapılan çalışmalardaki elektif nodal bölgede düşük başarısızlık oranı (147,148) ve tutulu alan ile elektif nodal ışınlamasını kıyaslayan randomize bir çalışmanın (149) sonuçları etkili olmuştur. Bundan dolayı elektif nodal ışınlama, eğer klinisyen aktif hastalık bölgelerinden eminse, rutin olarak önerilmez. Böylelikle klinisyenin aktif hastalık bölgesini doğru olarak belirlemesi, bir kez daha önemini göstermektedir. Fizik muayene, kontrastlı BT tarama, PET ve mediastenin mediastinoskopi veya endobronşial ultrason ile değerlendirilmesi ile aktif hastalık belirlenmesinin en doğru şekilde yapılması amaçlanır. Böylece tedavi planlaması için başlangıç hedef volümü olan GTV belirlenmiş olur.

Akciğer kanseri cerrahi piyeslerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve arkadaşları, planlama yaparken GTV etrafına mikroskopik tümörü kapsamak amaçlı skuamöz hücreli kanser için 6 mm, adenokanser için ise 8 mm bir marj verilerek oluşturulacak bir CTV oluşturulmasının gerekliliğini bildirmişlerdir (141). CTV'den PTV oluşturmak için verilecek marjlar şu şekildedir: 1) internal hareket değerlendirmesi veya tedavide günlük görüntü kontrolü (kV görüntüleme veya cone beam CT-CBCT) yapılmıyorsa 1-1.5 cm, 2) günlük görüntüleme veya 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4B BT) planlamada ise 0.5-1.0 cm olmalıdır. Hatta 4B BT planlama ve CBCT eşliğinde 0.3 cm marja kadar düşülebilir. Postoperatif olgularda, KHDAK için, hedef belirlenmesinde net bir konsensus yoktur. BT planlamalarının devreye girmesiyle çoğu merkez artık daha kısıtlı bölge ışınlaması yapmaktadır. Genellikle bronş güdüğü, tutulu nodal bölge, ipsilateral hilus, tutulu bölgenin bir üst ve bir alt lenf nodu bölgesi tedavi alanını oluşturur (150).

Küçük hücreli akciğer kanseri için, standart bir GTV'den CTV marjı tanımlanmamıştır. Genellikle 0.5-1.0 cm'lik marjlar kabul edilir. Ancak 1.5 cm'e kadar çıkılabilir. Genellikle ipsilateral hilum, Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30610/Radiotion Therapy Oncology Group (RTOG) 0538 çalışmalarında da önerildiği gibi, CTV'ye dahil edilir. CTV'den PTV marjları, KHDAK'ndeki gibi yukarıda belirtilen marjlardır.

2.13.2. Radyoterapi Dozları

Elektif nodal ışınlama yapılacaksa; istenilen doz dağılımını sağlamak için başlangıçta anteroposterior/posteroanterior alanlar kullanılır, sonrasında açılı alanlar ve daha da küçültülmüş alanlar kullanılarak tedavi sonlanır. Başlangıç primer tümör ve nodal dokuları içeren PTV1 için 46-50 Gy doz; daha sonra primer tümör ve büyümüş aynı taraf veya mediastinal lenf nodlarını içeren PTV2 için 60-80 Gy doz verilir.

Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizinde hedef volümün kapsanmasına ve normal doku volümünün aldığı spesifik dozun volümünü ayarlamaya özellikle dikkat edilmelidir. Akciğerlerin radyasyon toleransının düşük olması (20Gy) nedeniyle, elektif nodal doku ışınlaması ihmal edilerek veya primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek, normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmalıdır (142).

Üç-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon pnömonisi açısından en önemli prognostik faktörler; tüm akciğerin aldığı volüm yüzdesinin 20 Gy'den fazla olması, toplam ortalama akciğer dozu ve primer tümörün lokalizasyonudur (üst veya alt lob). Toplam akciğer volüm yüzdesinin, 20 Gy'den fazla doz almasıyla pnömoni şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Birçok çalışma göstermiştir ki 3 boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak 60 Gy üzerine çıkıldığında daha iyi lokal kontrol ve sağ kalım sağlanmıştır (138,139). KHDAK'de tümör evresi hastanın durumu ve radyoterapi fraksiyonasyonuna bağlı olarak günlük 1,8-2 Gy fraksiyonla toplam 50-79,2 Gy tümör dozu uygulanmaktadır. RTOG tarafından son 30 yılda unrezektabl lokal ileri akciğer kanseri için kabul görmüş standart doz, günlük 2 Gy fraksiyonda toplam 60Gy'dir (138). KHAK'de hedef volümler ve doz tanımlamları, sınırlı ve yaygın evre arasında pek farklı değildir. İki durumda da tutulu alan tekniği genellikle uygulanmaktadır. Randomize bir çalışmada (152) mediastene günde 2 fraksiyonda (BID) 1,5 Gy/fraksiyon ile 54 Gy uygulandıysa da genel kabul gören doz şeması 1,5 Gy/fraksiyon ile, BID, 45 Gy'dir. Akciğer kanseri radyoterapisinde önerilen doz şemaları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Akciğer kanserinde radyoterapi şemaları

Tümör tipi	Kabul edilen doz şemaları
KHDAK, evre I stereotaktik vücut RT	50-70 Gy, 5-20 Gy/fr
KHDAK, evre I-III standart fraksiyon	60-74 Gy, 1,8-2 Gy/fr
Pankost tümörü	60-74 Gy, 1,8-2 Gy/fr veya 1,2 Gy X 58 BID = 69,6 Gy (geç nörolojik etkileri minimize etmek için)
KHAK, sınırlı veya yaygın evre	45 Gy, 1,5 Gy/fr BID veya 61,2 Gy konkomitan boost: 1,8 Gy/fr X 16 fr + 1,8 Gy BID X 18 fr (9 gün) veya 50-70 Gy, 2 Gy/fr

2.13.3. Risk Altındaki Organlar

Akciğer kanserlerinin RT tedavisinde risk altındaki organlar; akciğer, kalp, medulla spinalis, brakial pleksus, karaciğer ve özefagustur.

- Spinal Kord:
  Sadece RT alan hastalarda, maksimum doz < 50 Gy (1,8-2 Gy/fx)
  KRT alan hastalarda, maksimum doz < 45 Gy (1,8-2 Gy/fx)
  Preoperatif KRT alan hastalarda, maksimum<45 Gy (1,8-2 Gy/fx)
- Akciğer
  Sadece RT alan hastalarda MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ %40
  KRT alan hastalarda, MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ %35, V10 ≤ %45, V5 ≤ %65
  Preoperatif KRT alan hastalarda, MLD ≤ 20 Gy, V20 ≤ %20, V10 ≤ %40, V5 ≤%55
- Kalp
  Sadece RT alan hastalarda, V30 ≤ %45, mean doz: < 26 Gy
  KRT ve preoperatif KRT alan hastalarda, V30 ≤ %45, ortalama doz: < 26 Gy, V40< %50
- Özefagus
  Sadece RT alan hastalarda, Dmax ≤ 75 Gy, V70 < %20, V50 < %50

KRT ve preoperatif KRT alan hastalarda, Dmax ≤ 75 Gy, V70 < %20, V50 < %40, V55< %50

- Karaciğer

  Tüm hastalarda V30 ≤ %40, ortalama doz < 30 Gy

- Brakial pleksus

  Maksimum doz < 60-66 Gy olmalıdır (202).

2.14. Yan Etkiler

2.14.1. Akut Yan Etkiler

Akut toksisite (radyoterapi uygulaması süresince oluşan veya tedavinin bitiminden 3 aya kadar ortaya çıkan) özefajit, öksürük, cilt reaksiyonları ve yorgunluktan ibarettir. Akut radyasyon özefajiti radyoterapinin 3. haftasında, yaklaşık 30 Gy dozda başlar. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu özefagus sekellerini artırır (144).

Akut özefajit tedavisi mukozal anestezikleri (visköz lidokain) ve irrite olmuş yüzeyleri örten ajanları (süspansiyon ve likid antiasitler) içermektedir. Likid aneljezikler özellikle kombine kemoterapi ve toraks radyoterapisinde gereklidir. Semptomlar geçmezse ve beslenme durumu bozulursa nazogastrik tüp, geçici gastrostomi veya intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir.

Moniliazis ekarte edilmelidir ve eğer varsa uygun tedavi verilmelidir (Nistatin).

Öksürük (bronşiyal mukozal irritasyona bağlı) sıktır; ama çoğunlukla şiddetli değildir. Antitüssif tedavi kodein fosfat ile birlikte veya olmaksızın genellikle etkilidir.

Radyasyon pnömonisinin akut fazının tedavisi yatak istirahati, bronkodilatör kullanımı ve kortikosteroid tedaviden oluşmaktadır. Şiddetli vakalarda pozitif basınçlı oksijen kullanılabilir. Akut semptomların kontrolünden sonra kortikosteroidler birkaç haftalık periyotta azaltılır. Steroidlerin ani kesilmesi akciğerin subklinik radyasyon hasarının aktivasyonuna yol açabilir.

Lhermitte sendromu %10-15 hastada görülüp, geçicidir ve klinik önemi yoktur (145).

Megavoltaj tedaviyle cilt reaksiyonları hafiftir; topikal nemlendirici kremler ve merhemlerle kaşınma ve kuruluk giderilebilir.

2.14.2. Kronik Yan Etkiler

Geç sekeller; pnömoni ve pulmoner fibroz (semptomatik ve radyografik), özefagus darlığı, kardiyak sekeller (perikardiyal effüzyon, konstrüktif perikardit, kardiyomyopati), spinal kord miyelopatisi ve brakiyal pleksopatiyi içermektedir.

RTOG çalışmalarında en sık yayınlanan sekel, pnömoni (yaklaşık %10 grade II, ve %4.6 grade III) ve pulmoner fibrozdur (yaklaşık %20 grade II, ve %8 grade III ve daha fazla).

Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20-22 Gy'dir. Radyasyon pnömonisi insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır.

Darlık, ülserasyon, perforasyon ve fistül oluşumu gibi uzun dönem özefagus problemleri, yaklaşık %5-15 vakada görülür. Graham ve ark. 3-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, özefagusa 55 Gy'den fazla doz verilmesiyle özefagus sekellerinin (darlık gibi) arttığını göstermiştir. %5 özefagus hasar insidansı için önerilen doz 35 fraksiyonda 63 Gy olup, 66 Gy (30 fraksiyon) verilmesi durumunda insidansı %50'dir. Geç özefagus komplikasyonları sisplatin kemoterapisiyle birlikte verilen brakiterapiyle artmaktadır (145).

Karboplatin ve konvansiyonel veya akselere fraksiyonasyon kombinasyonu sadece radyoterapiye göre artmış hematolojik ve özefageal morbiditeye yol açmaktadır.

Akciğer kanserinde radyoterapiye bağlı kardiyak hastalık düşüktür. En sık perikardit görülür.

Çeşitli kemoterapi ilaçları, doksorubisin gibi, radyasyonla birlikte sinerjistik kardiyotoksisiteye yol açarlar. Bu ilaçlarla birlikte radyoterapi uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Spinal kord miyelopatisi 1,8-2 Gy fraksiyonla 45 Gy dozdan fazla dozlarda oluşur. Toplam radyasyon dozu ve fraksiyon şeması bunun oluşumunda önemli faktörlerdir (146).

3. MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Şubat 2009-Ocak 2012 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 60 akciğer kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Akciğer kanseri hastaları içinde evreleme ve/veya tedavi planlaması amacı ile pozitron emisyon tomografisi (PET) çekilenler çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik bilgileri kişisel dosya ve/veya hastane bilgi işlem (AviCenna) sisteminden temin edilip hasta formlarına kayıt edildi.

Hastaların, tedavi öncesi supin pozisyonda toraks pozisyonlama gereci (wing-board) ile kollar baş üstünde olacak şekilde stabilizasyonu sağlanarak, Varian Acuity Cone-Beam BT simülatör ve GE Optima RT 580 BT simülatör ile 5 mm kesit aralığı ile krikoid kıkırdak - L2 vertebra arası olacak şekilde planlama tomografileri çekildi. Çekilen tomografiler, konturlama bilgisayarına aktarılıp Tomocon Pacs 3 ve Eclipse External Beam Planning Version 10 programlarıyla kritik organlar (akciğerler, özefagus, kalp ve medulla spinalis) ve hedef volümler ICRU 50/62 ye göre tanımlanarak konturlandı. Cerrahi uygulanmış olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Mevcut hastaların tamamının planlaması tutulu alan ışınlaması şeklinde gerçekleştirildi. Elektif nodal ışınlama yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kemoterapi sonrası gerçekleştirilen PET ile planlama yapılan hastaların seçiminde klinik hallerinde progresyon veya regresyon olmamasına, yani stabil klinik hali olmasına, dikkat edildi.

ICRU 50 tanımlamaları:

- GTV: gros tümör hacmi
- CTV: klinik hedef hacim
- PTV: planlanan hedef hacim
- TV: tedavi edilen hacim
- IV: ışınlanan hacim
- OAR: risk altındaki organlar

ICRU 62 tanımlamaları:

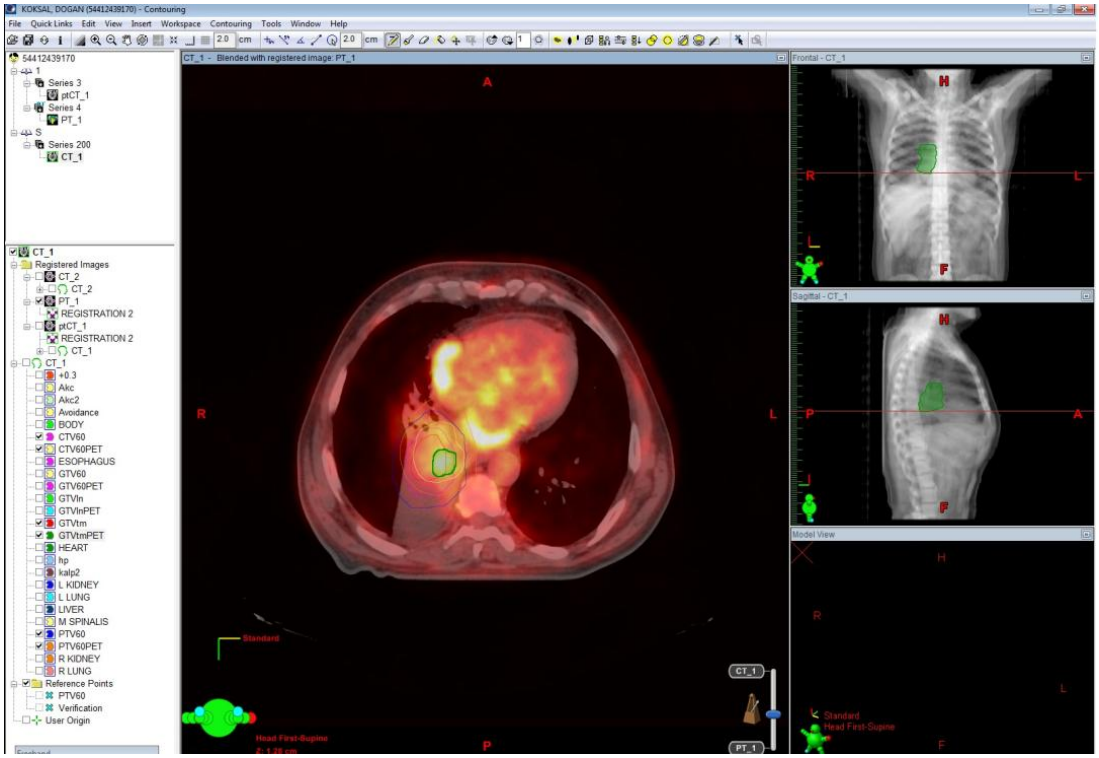
- IM: internal marjin
- ITV: internal hedef hacim
- SM: set-up marjı

Bu çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 40'ında radyoterapi planlama pozisyonunda PET-BT görüntüleri alındı. Hastaların görüntüleri alınmaya başlanmadan önce, tedavi cihazı ile aynı şartları sağlaması amacıyla, PET-BT cihazında karbonfiber düz planlama masası kullanıldı. Taraması yapılan hastaların PET ve BT görüntüleri DICOM formatında Eclipse bilgisayarına gönderildi.

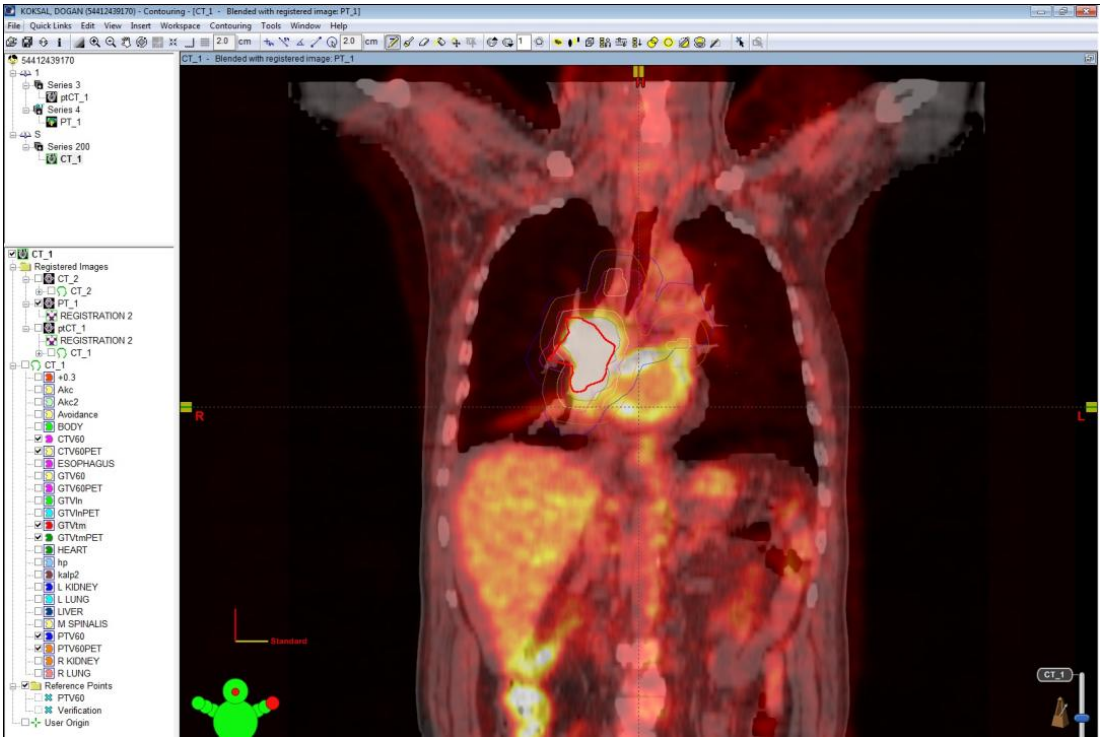
Hastaların RT öncesi alınan bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyon görüntüleri ile PET görüntüleri planlama programında üst üste çakıştırıldı (füzyon işlemi). Füzyon işleminde Eclipse yazılım programının imagefusion seçeneği ile PET ve BT görüntüleri eşleştirildi. Bu sayede simülasyon BT kesitlerinde PET'ten elde edilen metabolik görüntülerin görülebilme imkanı elde edildi. Eşleştirmede dış kontur, kalp, böbrek ve karina gibi yapılar referans alındı. Normal doku konturlaması her iki planda aynı şekilde yapıldı.

Hedef volüm konturlamasında GTV; primer tümör (GTV tümör) ve tutulu lenf nodları (GTV Ln) kapsayacak şekilde konturlandı, standart tedavi yaklaşımında olduğu gibi her iki akciğer tek bir organmış gibi konturlanıp GTV tümör bu total akciğer volümünün dışında tutuldu. CTV; GTV + 0,5-1,5 cm ve PTV de; CTV + 0,5-1,5 cm marjlarla belirlendi. Gerek CTV gerekse PTV marjlarında hastaların kliniğine ve kritik organ tolerans dozlarına göre düzenleme yapıldı. Daha sonra da bu volümler tedavi planlama sistemine aktarıldı (Şekil 6-7-8-9).

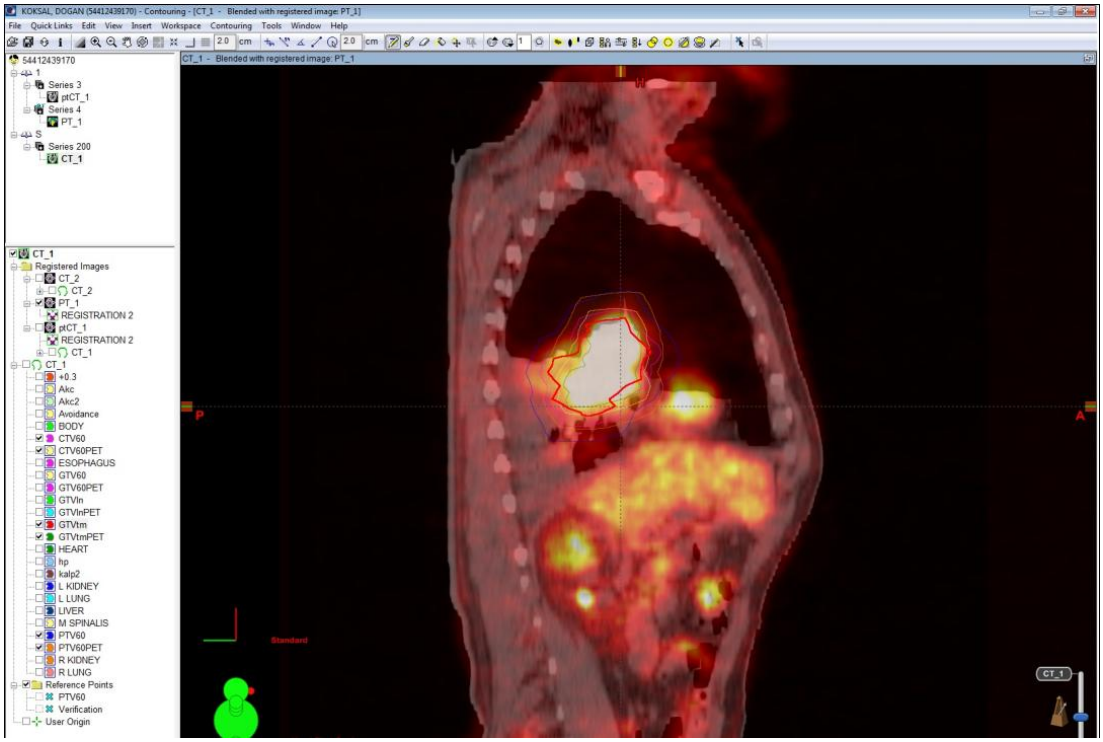
Kritik organ tolerans dozları aşılmayacak şekilde (MS < 4500cGy, özefagus V55 < %50, Kalp V40 < %50) uygun bir doz volüm histogramları elde edilip (Şekil 10) Lineer akseleratör cihazı (Elekta Synergy Platform ve Varian Clinac DHX) ile hastalar tedaviye alındı. Tedavide 6MV-18MV foton enerjileri kullanıldı.



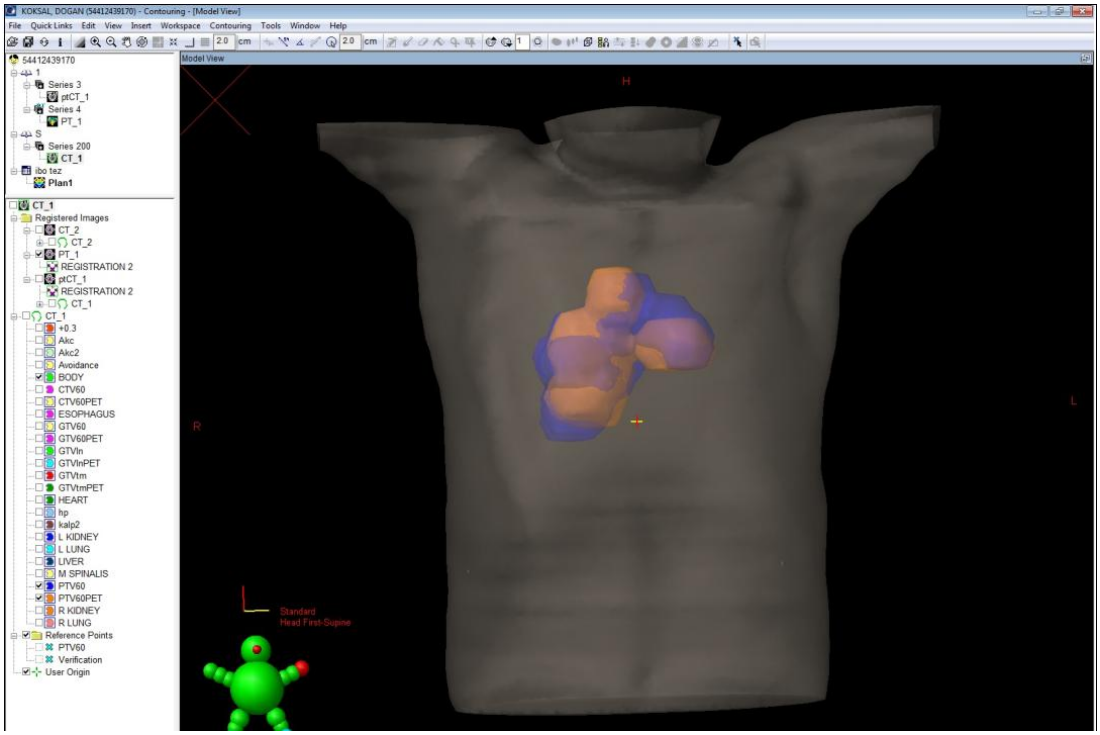
Şekil 6. Atelektazik alanda PET ile belirlenmiş GTV (yeşil)



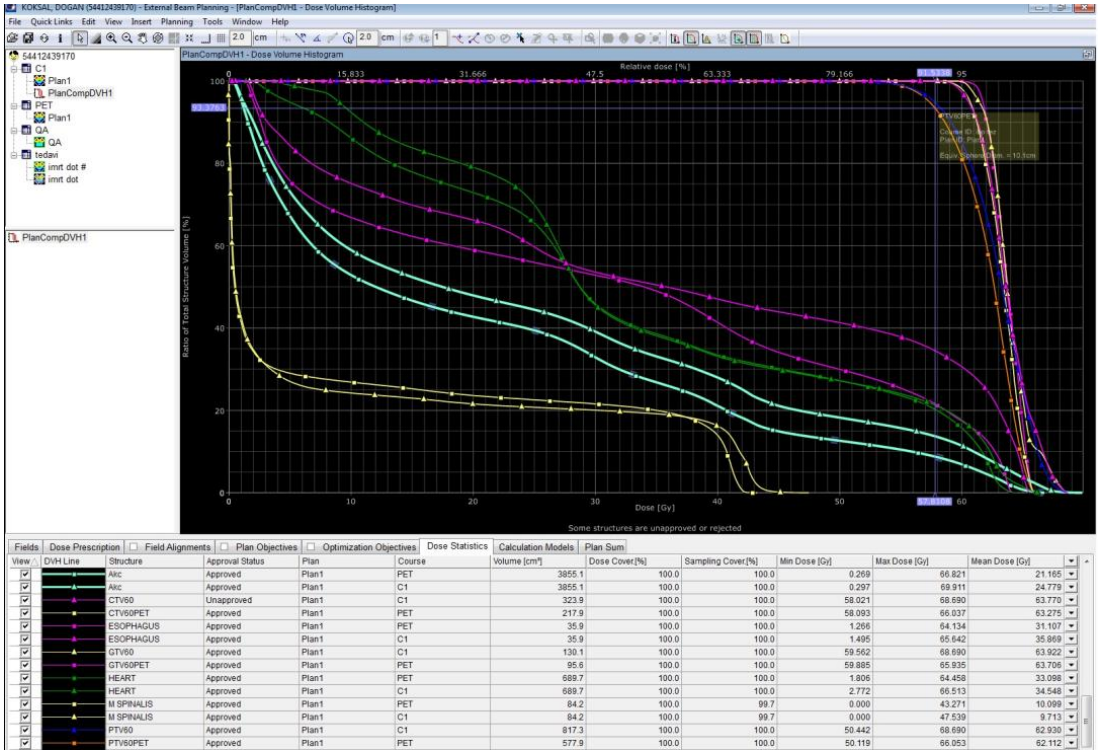
Şekil 7. Hedef volüm farklılıklarını gösteren koronal kesit görüntüsü (GTVbt kırmızı)



Şekil 8. Hedef volüm farklılıklarını gösteren sagital kesit görüntüsü (GTVbt kırmızı)



Şekil 9. Hedef volüm farklılıklarını gösteren üç boyutlu görüntü (PTVpet turuncu, PTVbt mavi)



Şekil 10. DVH karşılaştırması (kare PET ile, üçgen BT ile elde edilenler)

3.1. İstatistiksel Analizler

Araştırmada yer alan yaş, PET-RT arası süre, GTV (hacim, mean, min ve max), AC (MLD, V20 ve max) vb. değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren yaş ve hemoglobin düzeyi değişkenleri için ortalama ± standart sapma tanımlayıcı istatistiği verilirken; PET-RT arası süre, SUVmax, RT tedavi dozu, MS (mean, max) gibi normal dağılım göstermeyen değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, InterquartileRange - IQR) ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Çalışma kapsamında elde edilen cinsiyet, performans skoru, tanı, nodal evre ve tedavi modalitesi gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

PET kullanılarak ve kullanılmayarak elde edilen GTV (hacim, mean, min, mak), AC (MLD, V20, mak), Özefagus (mean, V50, V55, V60, mak), Kalp (mean, V40, mak) ve MS (mean, mak) değişken değerlerinin farklılık gösterip göstermediğini değerlendirmek amacı ile Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi (WilcoxonSignedRank Test) kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan bireylerin 54'ü erkek (%90), 6'sı (%10) kadınlardan oluşmaktadır (Tabo 13). Bireylerin yaş ortalaması 64,2±8,7 (min=46; mak=83) yıl, hemoglobin düzeyi ortalaması 13±1,59 gr/dl (min=9.4; mak=16,2) olarak elde edilmiştir. Skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 31 (%51,6), KHAK tanısı alan 15 (%25) ve adeno kanser tanısı alan 13 (%21,7) hasta çalışmada yer almıştır.

Tablo 13. Hastaların değişken gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	**n (%)**	**Değişkenler**	**n (%)**
Cinsiyet		**Kilo Kaybı (n=44)**	
Erkek	54 (90)	Yok	27 (61,4)
Kadın	6 (10)	Var	17 (38,6)
Performans Skoru		**Tanı**	
0	17 (28,3)	1 SCC	31 (51,6)
1	34 (56,7)	2 Adeno	13 (21,7)
2	8 (13,3)	3 Büyük Hücreli	1 (1,7)
3	1 (1,7)	4 Küçük Hücreli	15 (25)
Tümör Evresi		**Nodal evre**	
1	7 (11.7)	0	10 (16,7)
2	19 (31.7)	1	5 (8,3)
3	18 (30)	2	36 (60)
4	16 (26,6)	3	9 (15)
TNM		**Tedavi Modalitesi**	
1A	1 (1,7)	KRT	29 (48,3)
2A	2 (3,3)	KT+RT	4 (6,7)
2B	7 (11,7)	KT+KRT	23 (38,3)
3A	31 (51,7)	Sadece RT	4 (6,7)
3B	19 (31,6)		

Çalışmada yer alan bireylerin %81,7'sinde (n=49) RT öncesinde, %18,3' ünde (n=11) KT sonrası PET kullanılmıştır. PET ile RT arasındaki süre ortancası 26 (ÇAG=25) gün, RT planı tedavi dozu ortancası 60 (ÇAG=7,5) Gy ve RT fraksiyon dozu ortancası 2 Gy olarak elde edilmiştir (Tablo 14).

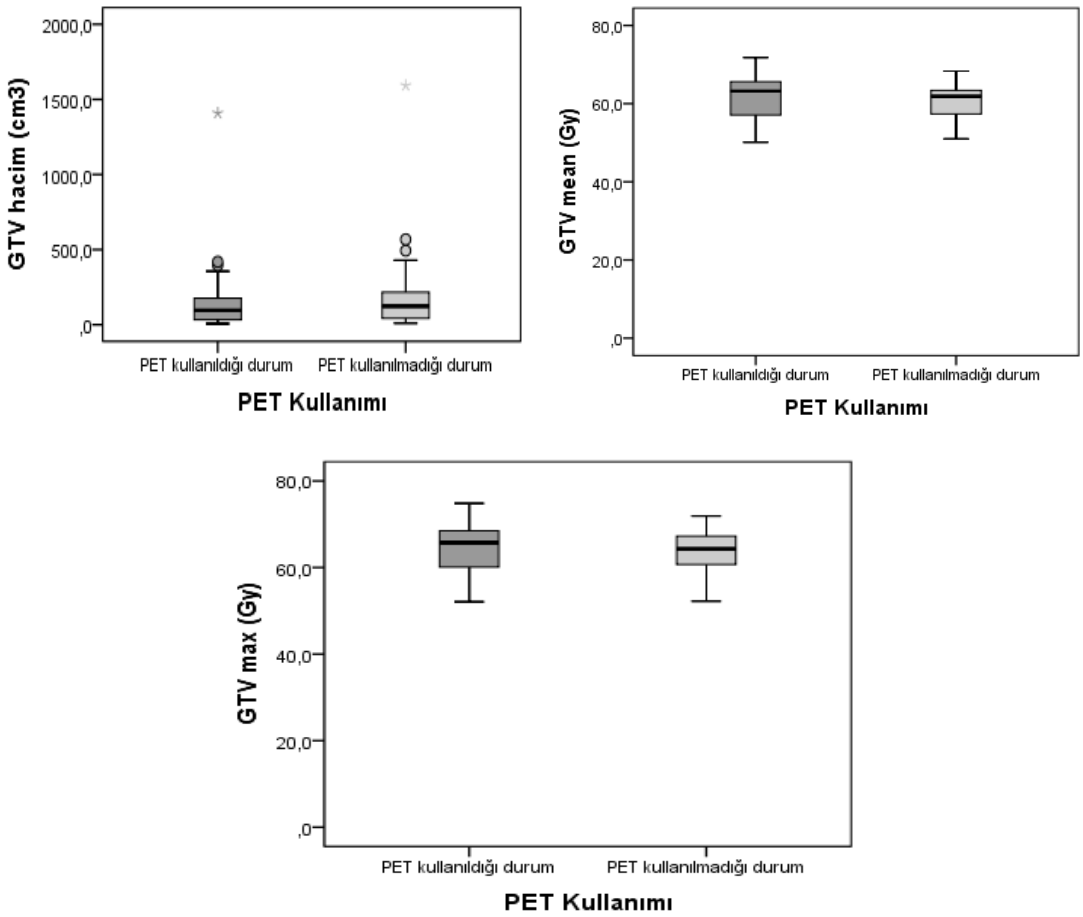
Tablo 14. Belirtilen değişkenlere ait ortanca değerleri

Değişkenler	**Min; Mak**	**Ortanca (ÇAG)**
PET – RT arası süre	4; 72	26 (25)
SUVmax	2,5; 36,9	13,1 (12,4)
RT tedavi dozu	50; 68	60 (7,5)
RT Fraksiyon dozu	1,8; 2	2 (0,2)

Bireylerden elde edilen GTV-hacim ve GTV-mean değerleri PET kullanım durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla, Z=2,716; p=0,007 ve Z=5,036; p<0,001) (Tablo 15). GTV-hacim ortancası PET kullanıldığı durumda 96,4 (ÇAG=144,8) cm^3, PET kullanılmadığı durumda ise 123,5 (ÇAG=147,0) cm^3'tür. GTV-mean ortancası PET kullanıldığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksektir (Şekil 11). GTV-min değerlerinin PET kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Z=0,938; p=0,348). GTV-mak ortancası PET kullanıldığı durumda kullanılmayan durumda elde edilen ortanca değerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Z=2,529; p=0,011).

Tablo 15. GTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

GTV	**PET kullanımı var**		**PET kullanımı yok**		**Test istatistiği**	
	Min; Mak	**Ortanca (ÇAG)**	**Min; Mak**	**Ortanca (ÇAG)**	**Z**	**p**
GTV-hacim	6,9; 1408,6	96,4 (144,8)	10,3; 1592,7	123,5 (174,0)	2,716	**0,007**
GTV-mean	50,1; 71,8	63,2 (8,6)	51,0; 68,3	61,9 (6,1)	5,036	**<0,001**
GTV-min	43,8; 67,2	58,3 (8,5)	19,3; 64,9	58,1 (8,8)	0,938	0,348
GTV-mak	52,1; 74,8	65,8 (8,6)	52,2; 71,9	64,3 (6,8)	2,529	**0,011**

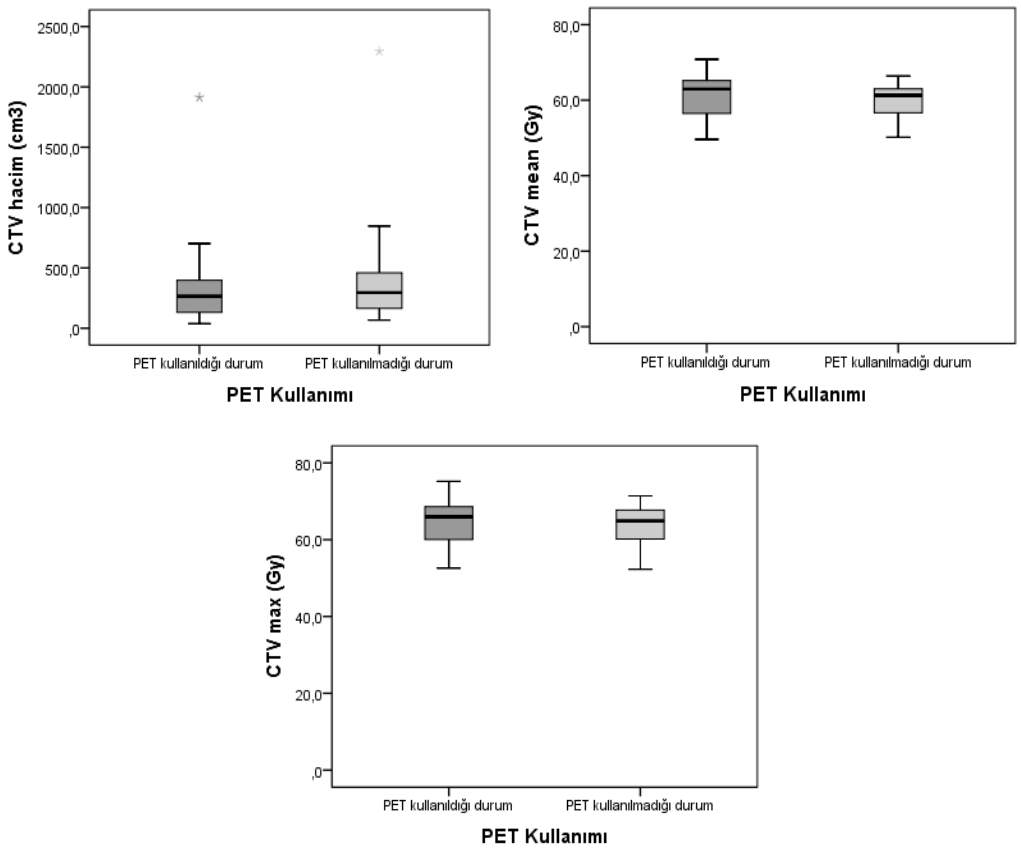


Şekil 11. GTV-hacim, mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

PET kullanılarak elde edilen CTV-hacim ortancası 265,3 (ÇAG=271,7) cm^3, PET kullanılmadan elde edilen CTV-hacim ortancası ise 296,2 (ÇAG=302,7) cm^3olarak saptanmıştır (Z=2,650; p=0,008). CTV-min değerleri PET kullanılma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (Z=0,619; p=0,536) (Tablo 16). CTV-mean ve CTV-mak değerleri PET uygulandığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, Z=4,543; p<0,001 ve Z=2,061; p=0,039) (Şekil 12).

Tablo 16. CTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

CTV	PET kullanımı var		PET kullanımı yok		Test istatistiği	
	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Z	p
CTV-hacim	37,6; 1913,5	265,3 (271,7)	66,5; 2294,9	296,2 (302,7)	2,650	**0,008**
CTV-mean	49,6; 70,8	63 (8,9)	50,2; 66,4	61,3 (6,5)	4,543	**<0,001**
CTV-min	2; 64,5	54,7 (8,4)	19; 63,1	55,8 (10,3)	0,619	0,536
CTV-mak	52,6; 75,2	66 (8,6)	52,3; 71,4	64,9 (7,6)	2,061	**0,039**

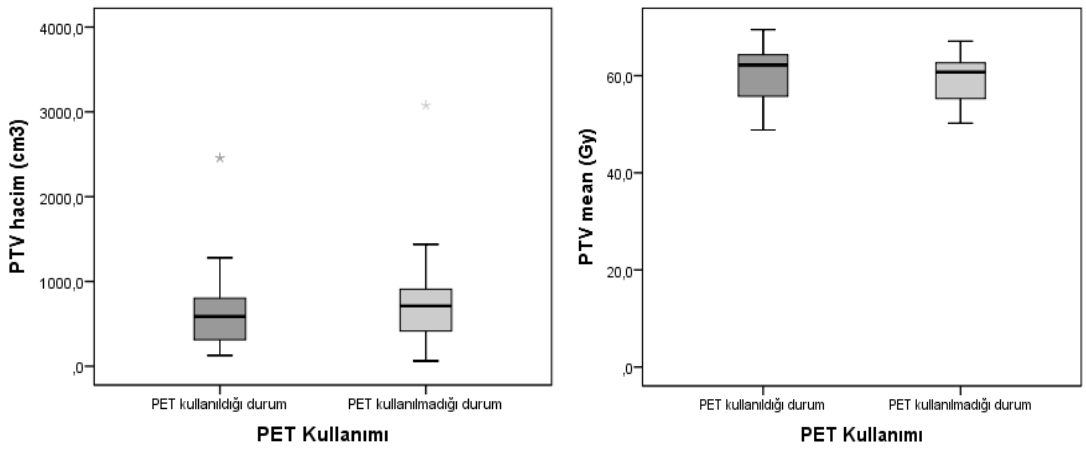


Şekil 12. CTV-hacim, mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

PET kullanılarak elde edilen PTV-min ve PTV-mak ortancaları PET kullanılmadığı durumda elde edilen ortanca değerler ile benzerdir (sırasıyla, Z=1,215; p=0,224 ve Z=0,391; p=0,696). PTV-hacim ortancası PET kullanıldığı durumda 587,6 (ÇAG=497,4) cm^3, PET kullanılmadığı durumda 712,1 (ÇAG=509,6) cm^3'tür (Tablo 17). PET kullanımına göre PTV-hacim ortancaları anlamlı düzeyde farklıdır (Z=2,628; p=0,009). Benzer şekilde, PTV-mean değerleri PET kullanımına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (Z=3,314; p=0,001) ve PET kullanıldığı durumda daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Şekil 13).

Tablo 17. PTV değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

PTV	PET kullanımı var		PET kullanımı yok		Test istatistiği	
	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Z	p
PTV-hacim	127,5; 2457	587,6 (497,4)	62,6; 3077,6	712,1 (509,6)	2,628	**0,009**
PTV-mean	48,8; 69,5	62,2 (8,7)	50,2; 67,1	60,8 (7,5)	3,314	**0,001**
PTV-min	21,3; 62,7	48,8 (7,7)	17,4; 61,8	47,9 (11,5)	1,215	0,224
PTV-mak	52,7; 75,5	65,7 (8,9)	52,5; 71,4	65,5 (6,6)	0,391	0,696

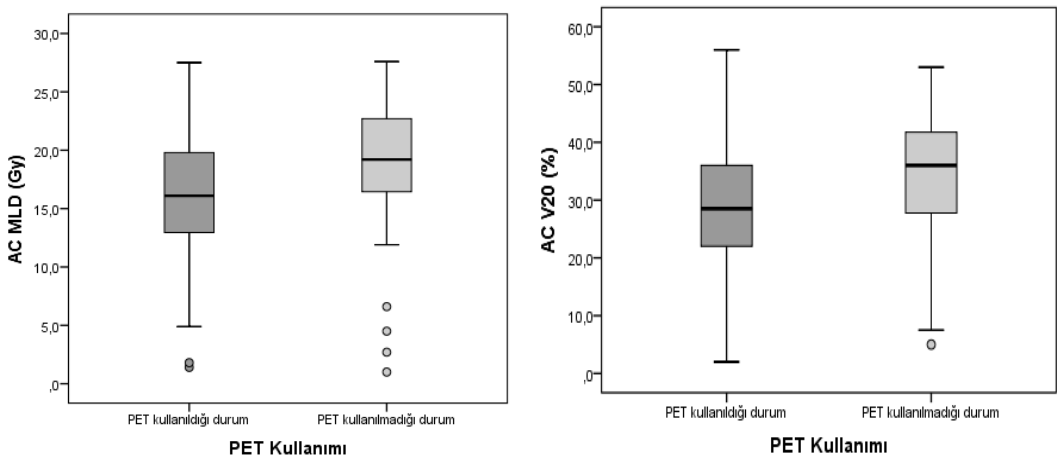


Şekil 13. PTV-hacim ve mean değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

AC-mak değerleri PET kullanıldığı durumda 63,8 (ÇAG=9,9) Gy ve PET kullanılmadığı durumda 64,2 (ÇAG=8,7) Gy'dir (Z=0,622; p=0,534) (Tablo 18).AC-MLD ve AC-V20 değerleri PET kullanılmadığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır (p<0,001) (Şekil 14).

Tablo 18. AC değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

AC	PET kullanımı var		PET kullanımı yok		Test istatistiği	
	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Z	p
AC-MLD	1,4; 27,5	16,1 (7,1)	1; 27,6	19,2 (6,4)	4,535	**<0,001**
AC-V20	2; 56	28,5 (14)	5;53	36 (14,3)	4,031	**<0,001**
AC-mak	17,5; 74,8	63,8 (9,9)	27,8; 71,8	64,2 (8,7)	0,622	0,534



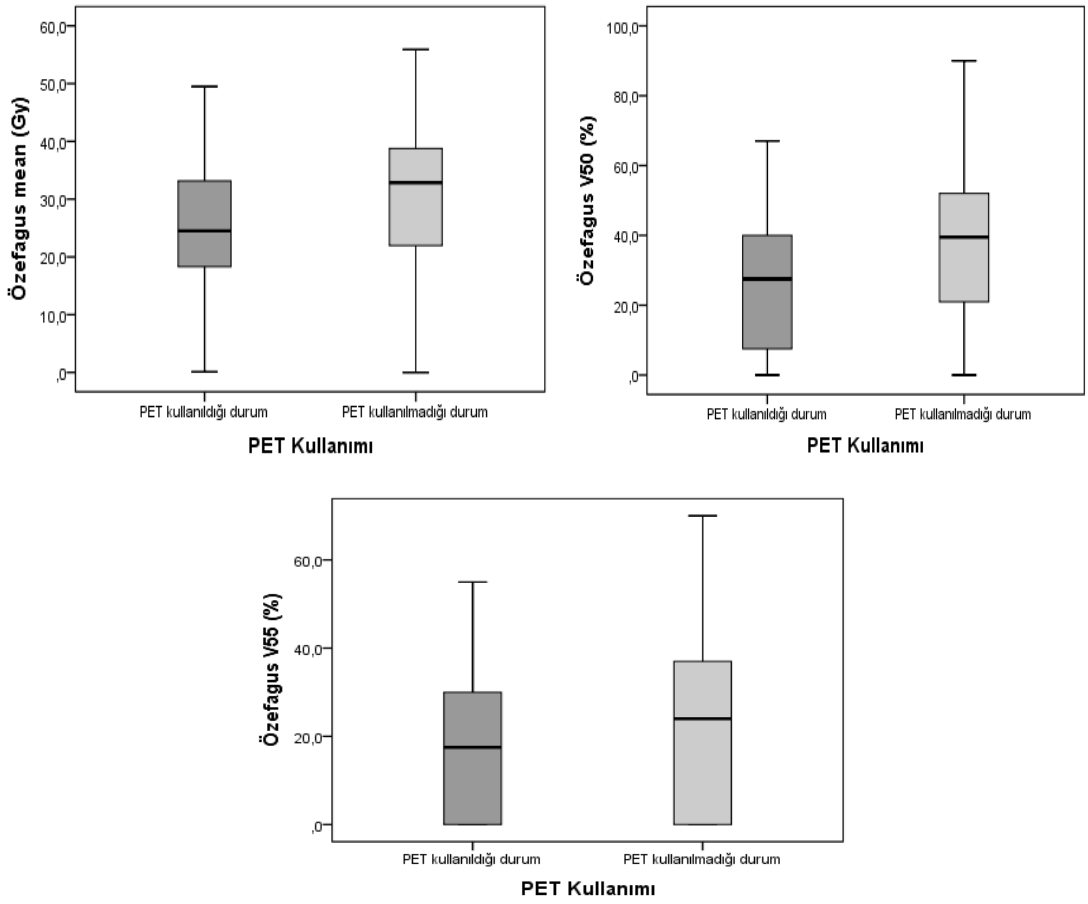
Şekil 14. AC-MLD ve V20 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

PET kullanıldığı durumda Özefagus-mean ortancası 24,5 (ÇAG=15,3) Gy, PET kullanılmadığı durumda ise 32,9 (ÇAG=17) Gy olarak tespit edilmiştir (Tablo 19). İki durumda elde edilen Özefagus-mean ortancaları anlamlı düzeyde farklıdır (Z=4,112; p<0,001). Özefagus-V50 ve V55 değerleri PET kullanımına göre anlamlı düzeyde farklıdır (p<0,001) ve her iki değişken değerleri PET kullanılmadığı durumda daha yüksek olarak belirlenmiştir (Şekil 15). Özefagus-V60 ve mak

değerleri PET kullanılma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla, Z=1,959; p=0,050 ve Z=0,755; p=0,450).

Tablo 19. Özefagus değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

Özefagus	PET kullanımı var		PET kullanımı yok		Test istatistiği	
	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Z	p
Özefagus-mean	0,1; 49,5	24,5 (15,3)	0; 55,9	32,9 (17)	4,112	**<0,001**
Özefagus-V50	0; 67	27,5 (32,8)	0; 90	39,5 (31,5)	4,901	**<0,001**
Özefagus-V55	0; 55	17,5 (30)	0; 70	24 (37)	3,467	**0,001**
Özefagus-V60	0; 48	0 (16)	0; 61	2 (19)	1,959	0,050
Özefagus-mak	0,4; 70,5	59,8 (12,1)	0; 68,4	6 (11,2)	0,755	0,450

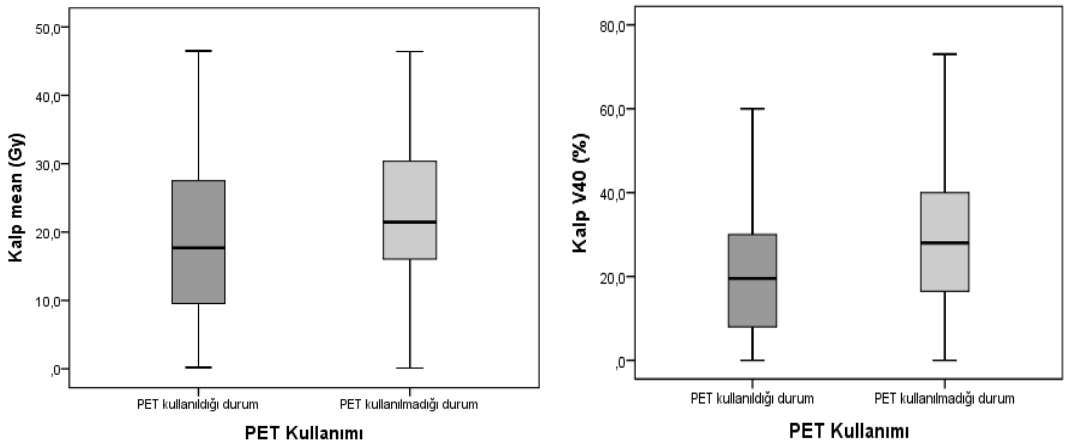


Şekil 15. Özefagus-mean, V50 ve V55 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

PET kullanıldığı durumda elde edilen Kalp-mean ortancası PET kullanılmadığı durumda elde edilen ortanca değerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Z=3,453; p=0,001) (Tablo 20). Kalp-V40 ortancası PET kullanıldığı durumda %19,5 (ÇAG=22), PET kullanılmadığı durumda ise %28 (ÇAG=24,3)'dir (Z=4,209; p<0,001) (Şekil 16).

Tablo 20. Kalp değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

Kalp	**PET kullanımı var**		**PET kullanımı yok**		**Test istatistiği**	
	Min; Mak	**Ortanca (ÇAG)**	**Min; Mak**	**Ortanca (ÇAG)**	**Z**	**p**
Kalp-mean	0,2; 46,5	17,7 (18)	0,1; 46,4	21,5 (14,4)	3,453	**0,001**
Kalp-V40	0; 60	19,5 (22)	0; 73	28 (24,3)	4,209	**<0,001**
Kalp-mak	0,1; 71,2	63 (11,6)	0,6; 69,2	62,6 (11,3)	1,465	0,143

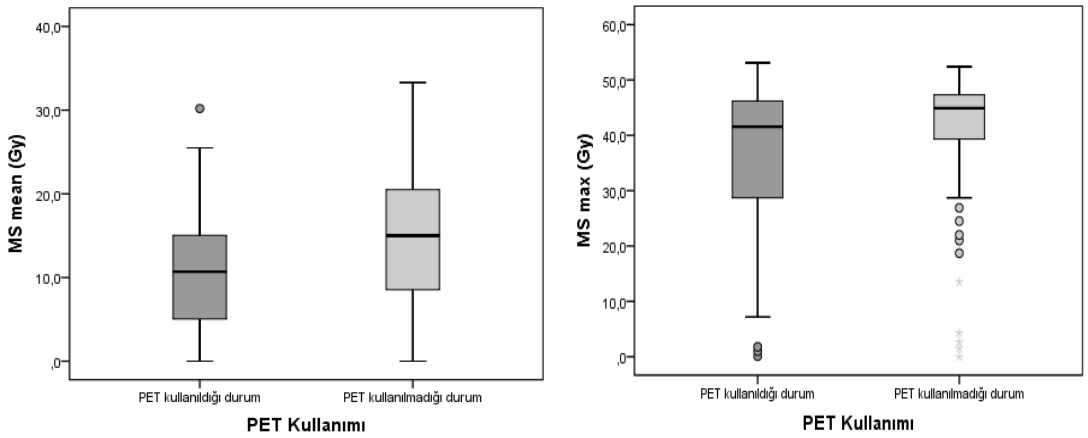


Şekil 16. Kalp-mean ve V40 değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

MS-mean ortancasının PET kullanım durumuna göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (Z=4,204; p<0,001). PET kullanıldığı durumda elde edilen MS-mean ortancası daha düşük bulunmuştur (Tablo 21). MS-mak ortancası PET kullanıldığı durumda 41,6 (ÇAG=17,9) Gy, PET kullanılmadığı durumda 44,9 (ÇAG=8,2) Gy'dir (Şekil 17). PET kullanılma durumuna göre MS-max ortancaları anlamlı düzeyde farklıdır (Z=2,895; p=0,004).

Tablo 21. Medulla spinalis değişken değerlerinin PET kullanımına göre karşılaştırılması

MS	PET kullanımı var		PET kullanımı yok		Test istatistiği	
	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Min; Mak	Ortanca (ÇAG)	Z	p
MS-mean	0; 30,2	10,7 (10,2)	0; 33,3	15 (12,3)	4,204	**<0,001**
MS-mak	0,1; 53,1	41,6 (17,9)	0; 52,4	44,9 (8,2)	2,895	**0,004**



Şekil 17. MS-mean ve mak değerlerine ait kutu-çizgi grafikleri (Box-plot grafiği)

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya genelinde en çok görülen kanser türüdür ve diğer kanserlere oranla daha fazla ölümle sonuçlanmaktadır (24). Yüksek mortalite oranları; yüksek insidans oranı ve düşük sağ kalım oranından kaynaklanmaktadır. Amerika'da akciğer kanserli hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %14'tür (153). Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerde birçok ülkede ilk sırada yer almaktadır. Tüm dünyada kanser olgularının %13'ünden ve kanser ölümlerinin %18'inden sorumludur.

Ülkemizde toplamda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yıllık insidans erkeklerde: 100.000'de 61,6, kadınlarda: 100.000'de 5,1'dir. Erkeklerde tüm kanserlerin %38,6'sını, kadınlarda ise %5,2'sini oluşturur (154).

Akciğer kanserinde, en etkin tedavi yöntemi, özellikle erken evrede cerrahi olup, hastaların ancak %20-25'ine uygulanabilmektedir. Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapidir (KRT). Cerrahi ve RT, lokal tedavi etkisi; kemoterapi ise sistemik tedavi etkisi oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri tedavisinde radyoterapi önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası, hayatlarının bir döneminde RT almaktadır. Opere edilemeyen KHDAK'de ve sınırlı evre KHAK'de yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir (155,156). Yine operasyon sonrası marjin pozitifliği ve mediastinal lenf nodu tutulumunda da RT'nin sağ kalım avantajı sağlamadan lokal nükse etkisi gösterilmiştir (157,158).

Üç boyutlu konformal radyoterapi tedavi planlaması BT kesitlerine dayalıdır. Ancak BT'den elde edilen veriler hedef belirlemesinde yeterli olamayabilmektedir (159). Son yıllarda PET-BT akciğer kanseri radyoterapi planlamasında hedef belirlemede giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. PET-BT'nin doğruluğu, konvansiyonel BT veya diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha fazladır (160).

Tablo 22. FDG-PET'in bilinmeyen metastazları saptaması üzerine çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Metastaz saptama yüzdesi
Bury	109	6
MacManus	167	19
Marom	100	9
Pieterman	102	11
Stroobants	144	5
Valk	99	11
Weder	100	15

Biz bu çalışmada akciğer kanseri tanısı ile 3 boyutlu konformal RT almış 60 hastayı inceledik. Bu hastalarda RT planlamasının PET görüntüleriyle eşleştirilerek yapıldığında ne gibi farklılılıklar oluşabileceğini göstermeyi amaçladık.

Simo'nun çalışmasında akciğer kanseri hastalarında PET'in dahil edilmesi ile %30 hastada tedavi yaklaşımı radikal cerrahiden kemoterapi veya kemoradyoterapiye değişmiştir (161). PET ile evre değişikliği %27-60 ve tedavi değişikliği ise %25-50 oranlarında görülmektedir. Hastaların evresinin en isabetli şekilde yapılması ile ancak hastaya en ideal tedavi uygulanabilir. Tablo 22'de FDG-PET'in konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan metastazları saptamaya olan katkısı, Tablo 23'te ise evre ve tedavi üzerine olan etkileri hakkında literatürde yer alan önemli çalışmalardan bazılarının özetleri verilmiştir.

Tablo 23. FDG-PET'in evreleme ve tedavi üzerine olan etkisi

Çalışma	Hasta sayısı	Evre değişikliği (%)	Tedavi değişikliği (%)
Bury	109	34	25
Hicks	153	43	35
Hoekstra	57	30	19

Ung'un yaptığı prospektif çalışmada 310 KHDAK hastası yer almış olup evre III olanlarda PET-BT bazlı evreleme ve RT planlaması ile genel sağ kalımda

iyileşme elde edilmiştir (162). MacManus'un çalışmasında da PET-BT kullanımının RT sonuçlarına katkı sağladığı belirtilmiştir (163). 153 hastayı içeren bu prospektif çalışmada PET öncesi değil de PET sonrası evrenin sağ kalım ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre I-III KHDAK hastalarında PET-BT sonrası evrelenmiş olanlarda PET-BT kullanılmadan evreleme yapılanlara göre istatiksel anlamlı olarak mortalitede %45 azalma rapor edilmiştir. Eschmann'ın çalışmasında PET-BT'nin evre III KHDAK hastalarında neoadjuvan radyokemoterapiye olan etkisi araştırılmıştır (165). PET-BT grubunda %27 hasta metastatik veya çok ilerlemiş lokorejyonel hastalık olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonucunda genel sağ kalım PET-BT grubunda 22,3 ay, PET-BT olmayan grupta 11,3 ay olarak rapor edilmiştir. Tek değişkenli analizde de PET-BT grubunda istatistiksel anlamlı olarak genel sağ kalımın yüksek olduğu belirtilmiştir. Socha'nın çalışmasında ise evre III KHDAK hastalarında PET-BT'nin evreleme ve tedavi planlamasında kullanımının genel sağ kalıma bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (164). Videtic, evre III KHDAK hastalarında mediastinoskopi ile PET-BT'de saptanmayan nodal metastaz oranını %30 olarak saptamıştır (166). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların %83,3'ü evre III hastalığa sahipti.

SUV semikantitatif bir değer olup hücre proliferasyonu ile ilişkili faktörlerden etkilenmektedir. Retrospektif serilerde (Ahuja, Vansteenskiste, Dhital, Lee, Higashi, Jeong, Borst) akciğer kanserlerinde tanı sırasındaki SUV değerinin hastalık kontrolü ve sağ kalım için prediktif bir parametre olabileceği belirtilmiştir. Tek değişkenli analizlerde SUV için eşik değer 5-7, 10, 15 ve hatta 20 olabilmektedir (167). Shervin'in çalışmasında ise hastalıksız veya genel sağ kalım açısından bir fark bulanamamıştır (168). Huang 37 KHDAK hastasında tedavi öncesi ile kemoradyoterapi sonrası PET-BT kıyaslaması yapan prospektif bir çalışma yapmıştır. Yanıt verenlerle vermeyenler arasında SUVmax, SUVmean ve metabolik tümör volümündeki değişikliklerin anlamlı olduğu görülmüştür (169). Cerfolio'nun 29 KHDAK hastası üzerinde yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapiden 2 hafta sonra PET-BT değerlendirmesi gerçekleştirmiştir. Hastaların %47'nde komplet patolojik yanıt görülmekle birlikte, SUVmax değerinde %80 azalma komplet patolojik yanıtı %96 oranında tespit edebilmiştir (170). Tümör boyutunun yanı sıra tipi gibi tümör hücrelerinin glukoz alımını etkileyen birçok faktör vardır. Skuamöz

hücreli karsinomlar; adenokarsinomlardan daha yüksek SUV'a sahip olma eğilimindedirler (171). Bizim çalışmamızdaki ortanca SUVmax değeri 13,1olup hastaların %51.6'ı skuamöz hücreli kanser tanısına sahip idi.

Radyoterapi planlamasında hedef doz dağılımında istenilen koşulları sağlamak önemlidir. Bununla birlikte çok büyük bir hacmi ışınlamak ciddi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Ayrıca risk altındaki organların fazla doz almasından kaçınılmalıdır. Hedef volümler ideal bir şekilde ışınlanıyor olsa bile risk altındaki organlarda tolerans dozlarının aşılması veya fazla bir hacmin ışınlanıyor olması kabul edilebilir bir durum değildir. Tablo 24'te PET ile RT planlarında ne gibi değişiklikler görülebileceğini inceleyen önemli çalışmaların özeti sunulmuştur.

Deniaud-Alexandre ve arkadaşları 92 KHDAK hastası ile yaptıkları çalışmada PET-BT ile GTV'nin %23 hastada azaldığını ve %26 hastada arttığını, 21 hastada ≥ %25'lik değişim olduğunu belirtmişlerdir (160). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların 31'nde GTV'de ≥ %25'lik bir değişim gözlemledik. 31/60 (%52) hastadaki GTV değişikliği şu şekildedir: 24/60 (%40) hastada GTV'de hacim azalması, 7/60 (%12) hastada ise GTV'de hacim artışı.

Bradley ve arkadaşları 26 KHDAK hastasında BT ve PET-BT verileriyle konturlama yapmışlar ve atelektazisi olan 3 hastada PET-BT ile GTV ve PTV'de anlamlı bir hacim azalması gözlemlemişlerdir (172). MLD 14,83'ten 12,93'e ve V20 %25,33'ten %21,33'e düşmüştür. Ayrıca 11 hastada metastatik lenf nodlarının tespiti ile artan GTV sonucunda MLD ve ortalama özefagus dozunda artış belirtmişlerdir.

Erdi'nin çalışmasında ise 7/11 hastada PET kullanımı ile PTV'de artış görülmüştür. Bu yedi hastanın üçünde PTV'nin az doz aldığı (30-95 cm^3 plan dozunun %10'ndan az alacak şekilde) belirtilmiştir (173). PTV'nin az doz alıyor olması lokorejyonel ve hatta uzak nüks ihtimalini arttırmaktadır. Bununla beraber olması gerekenden fazla bir volüm ışınlaması yapmak da normal dokuların daha fazla doz alması ile daha fazla toksisite görülmesine sebep olabilecektir.

Tablo 24. PET'nin RT planlarına etkisi

Çalışma	Hasta sayısı	Parametre	Değişiklik olan hasta %	Artan volüm %	Azalan volüm %
Kiffer	15	RT-alanı	27	27	-
Munley	35	RT-alanı	34	24	10
Nestle	34	RT-alanı	35	9	26
Vanuystel	73	GTV	62	22	40
Giraud	12	RT-alanı	33	33	-
Caldwell	30	GTV	100	53	47
MacManus	102	GTV	38	22	16
Mah	23	PTV	100	50	50
Erdi	11	PTV	100	64	36
Bradley	24	GTV	58	46	12
Messa	18	GTV	55	39	16
VanderWel	21	GTV	90	33	57
Ashmalla	19	RT-alanı	50	26	24

Bradley, Niho, van Loon J.'nin yaptığı çalışmalarda KHAK hastalarında BT'ye göre PET ile planlamalarda %25-30 değişim belirtilmiştir (168). Bu sebeple sadece BT kullanılarak yapılan hedef belirlemelerde saptanamayan hastalık bölgelerine bağlı olarak alan içi yineleme riski doğmaktadır. Bu hipoteze uygun olarak De Ruyysher'in yaptığı faz II çalışmada, sadece BT ile yapılan tutulu alan RT'si ile elektif nodal başarısızlık %11 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (174). Yine De Ruyysher'in yaptığı paralel bir çalışmada PET-BT kullanımı ile elektif nodal başarısızlık %3 oranında görülmüştür (175). Shervin'in 60 hastalık çalışmasında sınırlı evre KHAK'de PET-BT kullanılarak tutulu alan IMRT planlaması sonucunda elektif nodal başarısızlık araştırılmış. Sonuç olarak; 2 yıllık genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları %58 ve %43 iken, 30 rekürrens görülen hastanın sadece birinde izole elektif başarısızlık saptanmıştır (160). Intergroup 0096 çalışmasında 2 yıllık genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları sırası ile %47 ve %29 olarak görülmüştür. Shervin'in çalışmasına benzer şekilde van Loon'un çalışmasında elektif nodal başarısızlık %2 olarak belirtilmiştir.

Prospektif RTOG 9311 çalışmasında KHDAK hastalarında elektif nodal bölgede %8 başarısızlık ve başka bir randomize çalışma olan Yuan'ın çalışmasında %7 başarısızlık bildirilmiştir (150). Bu konuda önemli noktalardan bir tanesi de tutulu alan RT'si yapılan hastalarda lenf nodlarının insidental olarak almış olduğu dozdur. Kimura'nın çalışmasında lokal ileri KHDAK hastalarında tutulu alan üç-boyutlu konformal RT planlaması yapılmıştır. Sonuç olarak Level 1,3,7 haricinde torasik nodal bölgelerin (Level 1-11) >40 Gy doz aldığı görülmüştür (178). Küçük hücreli akciğer kanseri için de benzer olarak yüksek düzeyde insidental nodal ışınlama durumu söz konusudur. Bunda en büyük etken, hastalığın genellikle santral yerleşimli olması sonucu mediastinal nodal istasyonlarla yakın halde lokalize olmasıdır. Bizim çalışmamızda elektif nodal ışınlama yapılmış olan hasta yer almamıştır.

Yapılan çalışmalarda tedavi planlamasına FDG-PET'in entegre edilmesiyle hedef volüm değerlendirmesindeki değişim oranları %21-100 aralığında gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunluğu FDG-PET'in lenf nodu belirlemesi üzerinde durmuştur. Bunun yanı sıra mediasten yanlış-pozitif olgularda GTV değerlendirmesinde de yanlışlık olacaktır. Bu bulgular, özellikle silikotik lenf nodları gibi inflamatuar değişikliklerden (makrofajların FDG tutması sonucu) kaynaklanmaktadır. Ancak yine de FDG-PET'in spesifitesi belirgin olarak BT'den fazladır (179,180). Ayrıca FDG-PET ile malign dokunun atelektaziden ayrımı daha iyi şekilde yapılmaktadır (181).

Van Der Wel ve arkadaşlarının çalışmasında PET-BT ile yapılan konturlamada GTV lenf nodu, akciğer V20, MLD, özefagus V45 ve V55'te azalma raporlanmıştır (182).

Streenbakkers ve De Ruysscher'ın prospektif çalışmalarında GTV'de anlamlı azalma olmakla birlikte klinisyenler arasındaki konturlama farklılıklarında da anlamlı olarak azalma bildirilmiştir (177,183). Morarji'nin çalışmasında PET-BT kullanımının radyasyon onkolojisi eğitimi alanlarda anlamlı olarak farklılıkları azalttığı; ancak radyasyon onkolojisi uzmanları için anlamlı düzeyde bir katkısının olmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada PET-BT ile yapılan hedef belirlemesinde radyologların, radyasyon onkologlarına göre anlamlı olmasa da daha küçük hacimde hedef bölge oluşturdukları görülmüştür. Bunun yanı sıra hedef volüm belirleme

zamanında anlamlı olarak azalma belirtilmiştir (184). Fitton'un çalışmasında ise klinisyenler arasındaki farklılık azalmasının özellikle tümör/atelektazi etkileşim kısmında olduğu belirtilmiştir (185).

Çalışmamızda GTV-hacim, CTV-hacim ve PTV-hacim ortancası PET ile planlamada anlamlı olarak daha düşük değerlerde bulunmuştur. Bu da daha küçük alanlardan ışınlama yapılabileceği anlamına gelir. GTV-mean ve GTV-mak ortancası PET kullanıldığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksek iken GTV-min değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. CTV-min değerleri PET kullanılma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemekteyken CTV-mean ve CTV-mak değerleri PET uygulandığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. PTV-mean değerleri PET kullanıldığı durumda anlamlı düzeyde daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Önemli konulardan bir tanesi de planlamada kullanılacak PET ile simülasyon işlemi arasındaki geçen süredir. Shervin'in çalışmasında PET-BT ile RT başlangıcı arasındaki ortanca süre 38 gün iken analizde bu süre <30 gün olduğunda hastalıksız sağ kalımda anlamlı olmayan bir iyileşme belirtilmiştir (168). Morarji yaptığı çalışmada tanısal amaçlı PET-BT'den ortalama 39 gün sonra radyoterapi planını gerçekleştirebilmiştir. Yine aynı çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak radyoterapi planlamasında hem diagnostik hem de RT planlama PET-BT görüntülerinden faydalanmışlardır. Sonuç olarak RT planlama PET-BT'ne göre belirlenen GTV diagnostik amaçlı PET-BT ile belirlenene göre, anlamlı olmasa da daha büyük bir hacme sahip olmuştur (184). Ayrıca KT uygulaması da optimal PET-BT zamanlamasını etkilemektedir. Pek çok merkezde indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoteapinin ilk dozu öncesi PET-BT çekilmesi tercih edilmektedir. Bu vakalarda tedaviye bağlı sinyal değişiklikleri olacağından genellikle böyle bir tutum sergilenmektedir. Ancak PET-BT'nin kemoterapi dozu ve RT başlangıcı ile ilişkili optimal zamanlamasını içeren ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda yer alan bireylerin %81,7'sinde (n=49) RT öncesinde, %18,3'ünde (n=11) KT sonrası PET kullanılmıştır. PET işleminde ortanca 26 gün sonra hastaların radyoterapisine başlanmıştır.

Akut radyasyona bağlı akciğer hasarı, immün yanıt cevabı sonucu oluşan bir tür lenfositik alveolar inflamasyondur. Şiddeti ise ışınlanan volüm ile ilişkilidir. V20

tedavi planlarında değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Ancak birçok çalışmada radyasyon hasarı ile ilişkili olabilecek farklı faktörler elde edilmiştir. Graham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analizde V20 ve MLD akut radyasyon hasarı (≥ grad 2) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde sadece V20 bağımsız prediktif faktör olarak gösterilmiştir (186). Tsujino'nun çalışması da bu sonuçları teyit etmiştir (187). Zhang'ın çalışmasında tek değişkenli analizde V20 ve MLD akut radyasyona bağlı akciğer hasarı ile ilişkili iken çok değişkenli analizde sadece MLD'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir (188). Hernando (189), Claude (190) ve Kim (191)'in çalışmalarında ise V30 prediktif faktör olarak belirtilmiştir. Wang'ın çalışmasında V5'in akut radyasyona bağlı akciğer hasarı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (192). Bu çalışmada MLD ve V20 değerleri PET kullanıldığı durumda anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır.

Akut radyasyona bağlı özefagus hasarı genellikle radyoterapi başlangıcından iki hafta sonra oluşur. Son yıllarda, akciğer kanserinde üç boyutlu konformal radyoterapide özefagus hasarı gelişimi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Kullanılan parametreler ve elde edilen sonuçlar çalışmalar içinde değişkenlik göstermektedir. Kim'in çalışmasında, V60 akut radyasyon özefajiti (≥ grad 3) için önemli bir faktör olarak belirtilmiştir (193). Algara V50'nin en değerli prediktif faktör olduğunu bulmuştur (194). Topkan ise çalışmasında V55'in özefajit ile ilişkili dozimetrik parametre olduğunu söylemiştir (195). Birçok çalışmada V55'in akut radyasyona bağlı hasar için en önemli prediktif parametre olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda PET kullanıldığı durumda Özefagus-mean ortancası, V50 ve V55 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte V60 ve maksimum değerleri PET kullanılma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir.

Radyasyon myeliti, spinal kordun terapötik radyasyona maruziyeti sonucu gelişen myelopatidir. Değişken faktörlerin etkisine rağmen nöronal dejenerasyon ve nekroz meydana gelir. Radyasyon myeliti, spinal kord dokusunun yüksek doz radyasyona maruz kalması ile ilişkilidir (196). Dmax bu sebeple kullanılan asıl parametredir. Bizim çalışmamızda da kullanılan parametre olmuştur. Yaptığımız çalışmada PET kullanımı ile MS-mak ortancası anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır.

Kalbin radyasyon hasarında EKG değişiklikleri görülmektedir. Özellikle iskemik ST-T değişiklikleri meydana gelir. Kalp hasarı insidansı; kalbin 1/3'ü 70 Gy,

2/3'ü 55 Gy ve tamamı 50 Gy'den fazla doz aldığında anlamlı olarak artmaktadır. Çalışmamızda PET kullanıldığı durumda elde edilen Kalp-mean ve V40 ortancaları PET kullanılmadığı durumda elde edilen ortanca değerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Pozitron emisyon tomografi ile biyolojik hedef volümler hakkında daha detaylı bilgi elde edilebilmektedir. PET probları; hipoksi, anjiogenez, proliferasyon ve apopitoz gibi antikanser tedavi direnciyle ilişkili biyolojik parametreler konusunda yardımcı olabilmektedir. 11C işaretli metionin ve tirozin bu konuda kullanılabilecek yeni PET prob adaylarıdır (197). Hipoksik tümör bölgelerinde radyoterapi doz eskalasyonu fayda sağlayabilir. Bu her ne kadar ayrı araştırma konusu olsa da PET'nin IMRT gibi tedavi planlama teknikleriyle kombinasyonu ile hedef volümlerde daha güvenli bir şekilde doz artımına gidilebilir. BT radyoterapi planlamada standart olsa da MR daha fazla katkı vaat etmektedir. Yumuşak doku değerlendirmedeki üstünlüğünün yanı sıra diffüzyon ağırlıklı ve dinamik görüntülemelerdeki gelişmeler MR'ı hedef belirlemede daha cazip hale getirmektedir. Ayrıca MR spektroskopi, yapısal bilgilere ek olarak, doku metabolizması hakkında değerlendirme yapma imkanı sunmaktadır. Bu açıdan PET/MR'ın daha spesifik ve sensitif olanağı ile radyasyon onkolojisinde kullanımının gelecekte yaygın olması beklenebilir.

Radyoterapiye yanıt değerlendirmesinde FDG-PET'nin potensiyel kullanımı konusunda kısıtlı çalışmalar mevcuttur (198). Radyoterapi sonrası inflamasyon durumu FDG sinyali ile karışabilmektedir. Radyoterapi yanıt/direnç konusunda yapılacak çalışmalar kötü hastalık kontrolü ile ilişkili olabilecek spesifik biyolojik özelliklerin daha iyi anlaşılabilmesine olanak sağlayacaktır. Bunun sonucu elde edilecek veriler; daha iyi biyolojik tümör volümü (BTV) değerlendirmesine fırsat verip radyoterapi planlama sürecine olumlu yönde yansıyabilir.

Radyoterapi planlamasında çok önemli olan bazı noktalar vardır. Hasta simülasyonu ile başlayan işlemler, hedef volümlerin ve normal dokuların belirlenmesi ile devam eder. Bunlar yapıldıktan sonra fizik planlama gerçekleştirilir ve istenilen plan elde edildikten sonra hasta tedaviye alınır. Simülasyon ve PET-BT pozisyonunun aynı şekilde olmasına dikkat edilmelidir. Bundan sonra yapılacak registration işlemi hedef volüm belirlenmesinde kritiktir (199). Çoğu araştırmacı

hedef belirlemede maksimum SUV değerinin bir yüzdesini veya bir SUV değerini kullanmaktadır. Ayrıca Visvikis, Beyer ve Nehmeh çalışmalarında solunum senkronize PET ile BT görüntülerinin daha doğru bir şekilde eşleştirildiğini belirtmişlerdir (200, 201, 202). Eksternal bir reseptör ile solunum sinyali alınarak 4B-BT verileri elde edilerek PET görüntüleri ile birleştirildiğinde solunum senkronize PET-BT tamamlanmış olur. Bununla birlikte fiducial marker'lar ideal bir registration için kullanılabilir.

Radyoterapi planlamasında PET giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu modalitenin de bir takım zorlukları mevcuttur. Lezyonların belirlenmesinde genellikle bir sıkıntı olmamakla birlikte asıl problem görüntülerin nasıl segmente edileceğidir. Bu konuda eşik değerli (threshold), akıllı ağ bağlantıları, Atlas rehberli modeller, manuel, semi-otomatik ve tam-otomatik hedef belirleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bugün bile radyoterapi planlamasında tümör belirlemesinde optimal metodolojinin hangisi olduğu konusunda bir konsensus yoktur. Bununla birlikte PET-BT rehberli radyoterapi planlaması çalışmalarının çoğu az sayıda hasta içermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi dozimetrik sonuçlardır. Histolojik veya klinik sonuç değerlendirmesi yapan çalışma sayısı da çok az miktardadır. Bunun dışında, görüntü sistemi ile planlama sistemi arasında veri aktarımı, hasta veya organ hareketi/pozisyonlama ve hedef belirleme metodolojisinde tam bir standart olmayışı da diğer limitasyonlardır. Bizim çalışmamızda yazılım programının özelliği gereği manuel registration yapılabilmiştir.

Bu zamana kadar BT'nin yanında PET görüntüsünün verdiği faydalı metabolik bilgiyi kullanmayı amaçlayan çalışmaların çoğunda BT ile PET görüntüleri ayrı cihazlarda alınmış ve daha sonra bu görüntüler yazılım programı kullanılarak birleştirilmiştir (172, 173, 177, 181, 203). Yeni geliştirilmiş bir yöntem olan PET-BT, PET ve BT cihazlarını aynı sistem üzerinde birleştirmiş olup aynı seansta hem metabolik (fonksiyonel) hem de anatomik görüntülerin alınmasını sağlamaktadır. Brianzoni ve ark. (204) yaptıkları çalışmayla PET-BT sistemini kullanarak hasta pozisyonlaması, farklı zaman aralıklarındaki verilerin eldesi, hastanın soluk alma düzeyi, matrikslerin yeniden oluşturulması, fusion software'i ve DICOM uygunluğuyla ilgili bütün ana problemlerin üstesinden gelmişlerdir.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri radyoterapisinde BT bazlı planlama konformal teknik standart olmuştur. Üç-boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi tedavi açıları ve doz volüm histogramı oluşumu ile yapılandırılır. Bu sayede hedef volümlerin aldığı dozlar yanında normal dokuların aldığı dozlar hakkında bilgi sahibi olma imkanı doğar. 3BKRT planlamaları ile DVH parametrelerinin değerlendirilebiliyor olması, optimal RT tekniğini, volümü ve dozunu uygulamaya olanak sağlar.

Akciğer kanserlerinde radyoterapi alan hastalarda, PET kullanılarak planlama ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur. PET-BT'nin, BT ve konvansiyonel görüntülemelere göre duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Bunun sonucu olarak; evre değişikliği %27-60, tedavi değişikliği ise %25-50 oranlarında görülmektedir. Ayrıca prognostik değerlendirme yaparken PET'ten elde edilen veriler diğer prognostik parametrelerle birlikte kullanılabilmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografi' nin evrelemedeki üstünlüklerinin yanı sıra RT planlamasına da etkileri vardır. Önceden yapılmış çalışmalarda hastaların %20-35'inde RT planının değiştiği gösterilmiştir. Hedef volüm değişimlerine bakıldığında %20-100 oranında değişimler görülmüştür. Bunda en büyük katkı lenf nodlarının belirlenmesinde ve malign tümöral dokunun atelektaziden ayrımındadır. Bu sayede oluşturulan GTV ve dolayısıyla da PTV'ler farklılık gösterebilmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da hedef volümlerin farklılıklar içermiş olduğunu gözlemledik. GTV-hacim ortancası (96,4 cm^3 / 123,5 cm^3) ve PTV-hacim ortancası (587,6 cm^3 / 712,1 cm^3) PET kullanıldığında anlamlı olarak daha küçük değerlere sahip olmuştur.

Akciğer kanserli hastalarda elektif nodal ışınlama konusunda standart bir uygulama olmamakla birlikte, özellikle KHDAK hastalarında, PET değerlendirilmesi gerçekleştirildiğinde yapılmaması görüşü ağırlık kazanmıştır. PET ile yapılmış nodal hedef volüm belirlemesi ile daha küçük alan ışınlaması yapılmaktadır. Bunun sonucunda daha az normal doku ışınlanmış olmaktadır. Kliniğimizde PET yapılmış olan akciğer kanserli hastalarda standart olarak elektif nodal ışınlama

yapılmamaktadır. İlaveten, hedef volüm belirlemesinde özellikle tutulu lenf nodlarında ve atelektazik alanlardaki karışıklıların çözümüne katkısındaki yerinden dolayı, klinisyenler arasında hedef volüm belirlemesindeki farklılıkların azalmasına yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; PET görüntüleriyle füzyon işlemi yapılarak gerçekleştirilen planlamalar ile PET füzyon yapılmayanların DVH parametreleri sırası ile şöyledir: MLD 16,1 Gy / 19,2 Gy, AC V20 %28,5 / %36; özefagus mean dozu 24,5 Gy / 32,9 Gy, maksimum dozu 59,8 Gy / 60 Gy, V50 %27,5 / %39,5, V55 %17,5 / %24, V60 %0 / %2; kalp mean dozu 17,7 Gy / 21,5 Gy, V40 %19,5 / %28; medulla spinalis maksimum dozu 41,6 Gy / 44,9 Gy. Bu parametreler içinde özefagus maksimum dozu ve V60 dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

ÖZET

Amaç: Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası, hayatlarının bir döneminde radyoterapi (RT) almaktadır. Opere edilemeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir. Radyoterapide tümörün yok edilmesi sırasında normal doku ve organların fonksiyonlarının korunması ve radyasyona bağlı toksisitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Üç boyutlu konformal radyoterapi ile amaçlanan tümöre yüksek doz ışın verebilmek ve minimal normal doku hasarı elde edebilmektedir. Bu nedenle ideal tedavi planının oluşturulması gerekmektedir.

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT)'de tedavi planlaması bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerine dayanmaktadır. Ancak BT'den elde edilen veriler hedef belirlemesinde yeterli olamayabilmektedir. Son yıllarda PET-BT, akciğer kanseri radyoterapi planlamasında hedef belirlemede giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. PET-BT'nin sensitivite ve spesifisitesi, konvansiyonel BT veya diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha fazladır.

Bu çalışma; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Şubat 2009-Ocak 2012 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 60 akciğer kanserli hastanın PET füzyon yapılarak oluşturulan radyoterapi planlarının, PET füzyon yapılmaksızın gerçekleştirilmiş olanlardan ne gibi farklılıklar gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: 3BKRT uygulanmış 60 akciğer kanserli hastanın RT öncesi alınan bilgisayarlı tomografi simülasyon görüntüleri ile PET görüntüleri planlama programında üst üste çakıştırılmıştır. Füzyon işlemi yapıldıktan sonra her hasta için hedef volümler belirlenip normal dokular revize edilmiştir (PET ile belirlenen GTV akciğer dokusundan çıkarılmıştır). Buna göre yapılan planlardan elde edilen parametrelerin farklılık içerip içermediği incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan bireylerin %90'ını erkek hastalar oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalaması 64.2'dir. Patolojik tanıya göre dağılımda %51.6 ile skuamöz hücreli karsinom en sık görülen subtip olmuştur. Hastaların %83.3' ü evre III hastalığa sahiptir.

Çalışmada yer alan bireylerin %81,7'sinde RT öncesinde (bazal) mevcut olan PET kullanılmıştır. Geri kalan kısmında KT sonrası olan PET kullanılmıştır. PET ile RT başlaması arasındaki süre ortancası 26 gündür. Tedavi dozu ortancası 60 Gy' dir.

Hedef volümlerle ilgili olarak GTV-hacim ortancası (96,4 cm^3 / 123,5 cm^3), CTV-hacim ortancası (265,3 cm^3 / 296,2 cm^3) ve PTV-hacim ortancası (587,6 cm^3 / 712,1 cm^3); GTV-mean ortancası (63,2 Gy / 61,9 Gy), CTV-mean ortancası (63 Gy / 61,3 Gy) ve PTV-mean ortancası (62,2 Gy / 60,8 Gy); GTV-max ortancası (65,8 Gy / 64,3 Gy) ve CTV-mak ortancası (66 Gy / 64,9 Gy) PET kullanım durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir.

Normal dokularla ilgili olarak MLD 16,1 Gy / 19,2 Gy, AC V20 %28,5 / %36; özefagus mean dozu 24,5 Gy / 32,9 Gy, maksimum dozu 59,8 Gy / 60 Gy, V50 %27,5 / %39,5, V55 %17,5 / %24, V60 %0 / %2; kalp mean dozu 17,7 Gy / 21,5 Gy, V40 %19,5 / %28; medulla spinalis maksimum dozu 41,6 Gy / 44.9 Gy olarak elde edilmiştir. Bu parametreler içinde özefagus maksimum dozu ve V60 dışındakilerde istatiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür.

Sonuç: Akciğer kanserinde diğer pek çok kanser çeşidinde olduğu gibi 3BKRT standart tedavi modalitesi olmuştur. Bu tedavi modalitesinde DVH parametrelerinin değerlendirilebiliyor olması, optimal RT tekniğini, volümü ve dozunu uygulamaya olanak sağlamaktadır. RT planlamasında hedef volüm belirlemesi, kritik noktaların başında gelmektedir. Planlama sürecinin sonunda hedef volümlere klinik gerekli doz verilirken normal dokuların mümkün olan en az dozu alması arzu edilmektedir. Çalışmamızda PET kullanılarak (füzyon) yapılan RT planlamaları sonucunda; anlamlı olarak hedef volümlerde hacim küçülmesi ve daha yüksek doz dağılımı oluşurken normal dokuların DVH parametrelerinde iyileşme olduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında, günümüzün teknoloji imkanları ile, akciğer kanserinde PET kullanılarak optimal tedavi planlarının oluşturulabileceğini söylemek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, PET-BT, görüntü eşleştirmesi, hedef belirleme, radyoterapi planlaması

ABSTRACT

Objective: More than %50 of lung cancer patients would recieve radiotherapy (RT) at any time in their life period. The role of high dose RT, in inoperable non-small cell and limited stage small cell lung cancers has been shown. During the destruction of the tumor, protection of normal tissues and radiation induced organ disfunctions are intented to reduce in radiotherapy. The purpose of three-dimensional conformal radiotherapy is to minimize normal tissue damage while high dose can be delivered onto the tumor. For this reason, the ideal treatment plan must be established.

In three dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), treatment planning is based on computed tomography (CT) images. However, the data obtained from CT may not be sufficient in target delination. In recent years, PET-CT is increasingly being used for lung cancer raditherapy planning in target delination. The sensitivity and specificity of PET-CT are more than conventional CT and other imaging methods.

The purpose of this study is to show the differences between the RT plans which were done with PET fusion or not in 60 lung cancer patients whom take 3DCRT between February 2009-January 2012 in Ankara University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology.

Materials and Methods: Sixty lung cancer patients', who were treated with 3DCRT, CT simulation images (which were done before RT) registrated with PET images on the planning program. After the fusion process for each patient target volumes were determined and normal tissues were revised (GTV, determined by PET, was excluded from lung tissue). The parameters obtained from these plans were examined whether they include any difference or not.

Results: Ninety percent of the patients were male in this study. The average age of patients was 62.4 years old. Squamous cell carcinoma was the most common subtype with %51.6. Most of the patients (%83.3) have stage III disease. In %81.7 of the patients, PET before any treatment (baseline) were used. In the others remaining, PET which were done after chemotherapy were used. The median time between PET and RT starting is 26 days. The median dose of the treatment is 60 Gy.

About the target volumes: median volume values of GTV (96.4 cm^3 / 123.5 cm^3), CTV (265.3 cm^3 / 296.2 cm^3) and PTV (587.6 cm^3 / 712.1 cm^3); median mean dose values of GTV (63.2 Gy / 61.9 Gy), CTV (63 Gy / 61.3 Gy) and PTV (62.2 Gy / 60.8 Gy); median maximum dose values of GTV (65.8 Gy / 64.3 Gy) and CTV (66 Gy / 64.9 Gy) were significantly different according to the using of PET.

About the normal tissues: in the median values of MLD (16.1 Gy / 19.2 Gy), lung V20 (%28.5 / %36); mean dose of esophagus (24.5 Gy / 32.9 Gy), maximum dose of esophagus (59.8 Gy / 60 Gy), V50 (%27.5 / %39.5), V55 (%17.5 / %24), V60 (%0 / %2); mean dose of heart (17.7 Gy / 21.5 Gy), V40 (%19.5 / %28); maximum dose of medulla spinalis (41.6 Gy / 44.9 Gy) were obtained. Within these parameters there were statistically significant difference except in maximum dose of esophagus and V60.

Conclusion: 3DCRT has been standart therapy modality for lung cancer such as many other types of cancer. In this treatment modality, possibility of DVH evaluation, allows for the optimal RT technique, volumes and doses. Definition of target volume is one of the main steps in RT planning. It is desirable for normal tissues to take the possible lowest dose while the target volumes achieving the required dose. In our study, we observed decreased target volumes and higher dose distrubutions (for target volumes) in PET registrated RT plans. According to these data, with today's technology facilities, it is possible to say that optimal RT plans can be formed for lung cancer by using PET registration.

Key Words: Lung cancer, PET-CT, image fusion, target definition, radiotherapy planning

KAYNAKLAR

1. Chapman JD, Bradley JD, Eary JF, Haubner R, Larson SM, Michalski JM, et al. Molecular (functional) imaging for radiotherapy applications: an RTOG symposium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55(2):294-391.
2. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. Eur J Nucl Med 1996;23(7):741-7.
3. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 1998;25(9):1244-7.
4. Bujenovic S. The role of positron emission tomography in radiation treatment planning. Semin Nucl Med 2004;34(4):293-9.
5. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 1995;108(6):1617-21.
6. De Ruysscher D, Wanders S, Minken A, Lumens A, Schiffelers J, Stultiens C, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-BT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. Radiother Oncol 2005;77(1):5-10.
7. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(1):78-86.
8. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2000;55(3):317-24.

9. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, Lamers R, Boersma L, Wanders R, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET BT planning in patients with clinical BT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(3):649-55.

10. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Radiother Oncol 2002;62(1):51-60.

11. De Ruysscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(4):988-94.

12. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(3):593-7.

13. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in BT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(2):339-50.

14. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on BT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(4):923-31.

15. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET-BT): a feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(3):853-63.

16. Messa C, Ceresoli GL, Rizzo G, Artioli D, Cattaneo M, Castellone P, et al. Feasibility of [18F]FDG-PET and coregistered BT on clinical target volume definition of advanced non-small cell lung cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2005;49(3):259-66.

17. Giraud P, Grahek D, Montravers F, Carette MF, Deniaud- Alexandre E, Julia F, et al. BT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(5):1249-57.

18. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, Berbellini A, Capoccetti F, Cidda C, et al. Radiotherapy planning: PET-BT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(12):1392-9.

19. Messa C, Di Muzio N, Picchio M, Gilardi MC, Bettinardi V, Fazio F. PET-BT and radiotherapy. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006;50(1):4-14.

20. Tortora GJ, Grabowski SR. Principals of anatomy and physiology, ed 9, New York, 2001, HarpersCollins Collage Publisher.

21. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1972;51:157-177.

22. Riquet M, Hidden G, Debesse B: Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes: An anatomic study o f 260 adults. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 623.

23. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-49.

24. Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

25. T.C. Saglık Bakanlıgı. Kanser _istatistikleri. Erisim:www.saglık.gov.tr

26. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiyology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidilines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:29-55.

27. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303–313.

28. Wu-Williams A, Samet JM. *Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. Epidemiology of lung cancer* New York, NY: Marcel Dekker 1994; 71–108.

29. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: US Government Printing Office, US Environmental Protection Agency, 1992.

30. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28:30–40.

31. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative metaanalysis. *Aust Z J Public Health* 2001; 25:203–211.

32. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1194–1210.

33. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3:461–469.

34. Jeffery PK. Cigarette smoke induce damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Enviromental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Inc 1996; (93,13):299-353

35. Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In. Kane MA Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Dekker Inc 1998;441-464.

36. Alberg A J, Samet J M. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003; 123:21-49.

37. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Vırtoma J, Albones D. Development of comprehensive dietary antioxidants index and application to lung cancer risk in cohort of male smokers. Am J Epidemiol 2004; 160:68-76.

38. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002; 180:121–137.

39. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191–1308.

40. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6:617–624.

41. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81–86.

42. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. Ann NY Acad Sci 1979; 330:91–116.

43. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, 1988.

44. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. J Natl Cancer Inst 1995; 87:817–827.

45. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer 2005; 93:825–833.

46. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. Genet Epidemiol 1999; 17:253–273.

47. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. Cancer Res 1998; 58:4023–4037.

48. Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. Oncogene 2002; 21:6898–6907.

49. Maitra A, Kumar V. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. Robbins pathologic basis of disease: 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 529-530.

50. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. Epidemiology of lung cancer. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 397–412.

51. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:752–755.

52. Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J.. Silica and lung cancer: a controversial issue. Eur Respir J 1991; 4:730–744.

53. Köktürk N, Kırısoglu CE, Öztürk C. Akciger kanseri moleküler biyolojisi. Solunum 2003; 5:127-138.

54. Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C,Brambilla E, eds. Lung tumors fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc. 1999: 139-156.

55. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:1136-1152.

56. Hastürk S. Akciger kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M. Ed. Akciger Kanseri. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000:1-27.

57. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:800–808.

58. Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, Virtamo J, Andersen MR, Barrett M, Taylor PR, Albanes D.Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett* 2003; 191(2):171–178.

59. Zeren EH. Akciger Kanserine Patolojik Yaklasım. In: Hastürk S, Yüksel M, Eds. *Akciger Kanseri.* İstanbul: Bilmedya Grup, 2000; 2: 29–45.

60. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123-35.

61. Riviera MP, Metha CA, Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidilines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:131-148.

62. Pathologic Basis of Disease 7th edition 2004, Kumar, Abbas, Fausto.

63. Sternberg's Diagnostic Surgicsl Pathology 2004, Mils, Carter, Greenson.

64. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Eds. *Lung cancer principles and practice.* 2nd EdPhiladelphia, Lipincott Williams&Wilkins; 1996; 361–389.

65. Kvale PA. Lung cancer. In ACCP Pulmonary Board Review Continuing medical education course syllabus, USA 2002; 35-50.

66. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: PassHI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 1056–70.

67. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 521–34.

68. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS. Lung cancer: perspectives andprospects. *Ann Intern Med* 1970; 73:1003–1024.

69. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*2004; 24:898–904.

70. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35:53–57.

71. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung cancer.* 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-534.

72. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. *Textbook ofRespiratory Medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.

73. Johnson DH, Blanke CD. Small cell lung cancer: diagnosis, treatment and natural history. InFishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, Eds. *Fishman's PulmonaryDiseases and Disorders.* 3rd Ed. New York: Mc Graw Hill, 1998; 1819–1831.

74. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonarynodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999;74: 319–29

75. Kumanlıoglu K, Degirmenci B. Akciger kanserlerinde nükleer tıbbınyeri. In: Haydaroglu A; ed. Akciger kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: EgeÜniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.

76. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lungcancer. Eur Respir J 1994; 7: 186–97.

77. Spiro SG, JC Porter. Lung Cancer- Where are we today? Current advances in staging andnonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1166-1196.

78. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* 2007; 132; 131-148.

79. Shulman L. Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. Curr Opin Pulm Med2007; 13:271–277.

80. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklasımlar. Hastürk S, Yüksel M. Ed.Akciğer Kanseri. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.

81. Kodallı N. Gögüs Cerrahisinde Görüntüleme Yöntemleri. Yüksel M, Kalaycı G. Ed. GögüsCerrahisi. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2001; 49–63.

82. Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T, Tanoue, Douglas M, Eric T, FrankD. Noninvasive staging of non-smalll cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practiceguidilines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178-201.

83. PET El Kitabı. Erisim:

http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf Erisim tarihi: 20.03.2010

84. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; 2002; 18-20.

85. Jerusalem BG, Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G.Whole-body positron emission tomography using 18-Fluorodeoxyglucose for posttreatmentevaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognosticvalue than classical conventional tomography scan imaging. *Blood,* 1999; 94 (2): 429-433.

86. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging ofmalignant lymphoma. *J Nucl Med,* 1999; 40 (9): 1407-1413.

87. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007;48(6):932-45

88. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: stateof the art. Radiographics, 1998; 18: 5-20.

89. Cook GJ, Maisey MN. The current status of clinical PET imaging. Clin Radiol 1996; 51:603–613

90. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German InterdisciplinaryConsensus Conference, "Onko-PET III". Eur J Nucl Med, 2001; 28:1707-1723.

91. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, Smit EF. Theperformance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonarynodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1231–1236.

92. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S.Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-BT and BT alone forpreoperative staging. Radiology 2005;236(3):1011–1019.

93. De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, VerschakelenJA. Additional value of PET–BT in the staging of lung cancer: comparison with BT alone, PETalone and visual correlation of PET and BT. Eur Radiol 2007;17(1):23–32.

94. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, Wibmer T, Merk T,Hombach V, Reske SN. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDPplanar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET-BT. Eur J Nucl Med Mol Imaging.2009; 36(11):1807-1812.

95. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H,Yamamoto I. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients withsurgically resected non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2002; 43:39-45.

96. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive MediastinalStaging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest2007; 132(3):202-220.

97. Poon RB. Invasive diagnostic prosedures. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds).General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005: 299-313.

98. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shilds TW, Locicero III J, PoonRB, Rusch VW (eds). General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins2005: 1534-1547.

99. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thorasic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, LociceroIII J, Poon RB, Rusch VW (eds). General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot WilliamsWilkins, 2005: 314-326.

100. Ceugnart L, Taieb S. Multislice BT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. Cancer/Radiotherapie 2005; 9: 223–229.

101. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2005 (SIGN Guideline no:80).

102. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi içinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57–76.

103. Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. American Review of Respiatory Disease 1993; 147: 430–434.

104. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 165–168

105. Vincent Ann Thorac Surg 2008. Lee Chest 2008. Bauwens Lung Cancer 2008

106. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals forrevision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh)edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):694-705.

107. Aysan T, Göksel T. Akciger kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In Haydaroglu A. Eds. *Akciger Kanserleri Tanı ve Tedavi*. _zmir: Ege üniversitesi basımevi, 2000; 91-101.

108. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol*2003; 21:64-73.

109. Ukena D, Hellwig D: Value of FDG PET in the management of NSCLC. *Lung Cancer,* 2004; 45:75-78.

110. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucosepositron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83:918 –924.

111. Naruke T. Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection forbronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1759-1764.

112. Cameron R, Loehrer SR, Thomas CR Jr. Neoplasms of the Mediastinum: in DeVita VT HS, Rosenberg SA, (eds.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005: 845-860.

113. Goldstraw P. *Manual in Thoracic Oncology. International Association for the Study of LungCancerStaging* Orange Park, FL, USA. 2009.

114. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, ScherpereelA, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, Alard S, Meert AP, Patz EF Jr, Lafitte JJ, Sculier JP, European lung cancer working party for the IASLC lung cancer staging project (2008) primary tumorstandardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emissiontomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in nonsmall cell lung cancer (NSCLC): asystematic review and metaanalysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for theIASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, 2008; 3:6–12.

115. Port JL, Andrade RS, Levin MA, Korst RJ, Lee PC, Becker DE, Altorki NK. Positron emissiontomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less.*J Thorac Cardiovasc Sur*g 2005; 130(6):1611-1615.

116. Nealon TE. Choice of operation and technique for cancer of the lung. In: Proceedings of the Sixth National Cancer Conference. Philadelphia: JB Lippincott, 1970.

117. PORT Metaanalysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in nonsmall cellcancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from ninerandomized controlled trials. Lancet 1998; 352; 267-63.

118 Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al.: Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. Ann Thorac Surg 64 (5): 1402-7; discussion 1407-8, 1997

119. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced nonsmall- cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. Clin Oncol 1994; 12:360-367.

120. Gandara DR, Edelman MJ, Lara PN, et al. Gemcitabine in combination with newplatinum compounds: an update. Oncology (Huntington). 2001;15:19-24.

121. Solunum Sistemi Hastalıkları (2001) Editör: Prof Dr. Numan Numanoğlu, AntıpAŞ. Ankara.

122. Ginsberg RJ, Port JL.(2000), Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins, 682-93.

123. Wang Y, Pantelias GE, Iliakis G, et al. Mechanism of radiosensitization by halogenated pyrimidines: the contribution of excess DNA and chromosome damage in BrdU radiosensitization may be minimal in plateau phase cells.lnt J Radiat Biol 1994;66:133-142.

124. Gregoire V, et al. Chemo-radiotherapy: radiosensitizing nucleoside analogues. OncoL Rep 1999;6:949-957.

125. Terasima T, Tolmach LJ, et al. Variations in survival responses of HeLa cells to x- irradiation during the division cycle. Biophys J 1963;3: 11-33

126. Henk JM, Smith CW et al. Radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. Lancet 1977;2:104-105.

127. Milas L, et al. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. Cancer Res 1995;55:3564-3568.

128. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko J, et al. Platinum compounds: a new class of potent anti tumour agent. Nature 1969;222:385-386.

129. Carde P, Laval F, et al. Effect of cis-dichlorodiammine platinium II and x-rays on mammalian cell survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:929-933.

130. Stratford IJ, Williamson C, Adams GE, et al. Combination studies with misonidazole and a cis-platinum complex: cytotoxicity and radiosensitization in vitro. Br J Cancer 1980;41:517-522.

131. Ringel I, Horwitz SB. Srudies with RP 56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. J Natl Cancer Inst 1991;83:288-291.

132. Choy H. Investigation of Taxol as potential radiation sensitizer. Cancer 1993;71:3774-3778

133. Tishler RB, et al. Taxol sensitizes human astrocyroma cells to radiation. Cancer Res 1992;52:3495-3497.

134. Amorino GP, Hamilton VM, Choy H. Enhancement of radiation effects by combined docetaxel and carboplatin treatment in vitro. Radiat Oncol Invest 1999;7:343-352.

135. Yang LX, Wang HJ, Holton RA. In vitro efficacy of a novel chemoradiopotentiator: taxoltere metro. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:159-163.

136. Altmann KH, Wartmann M, O'Reilly T. Epothilones and related structures: a new class of microtubule inhibitors with potent in vivo antitumor activity. Biochim Biophys Acta 2000;1470:M79-M91.

137. Nicoletti MI, Colombo T, Rossi C, et al. IDN5109, a taxane with oral bioavailability and potent anritumor activity. Cancer Res 2000;60:842846.

138. Perez CA, Sranley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cellcarcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group.Cancer 1980;45:2744-2753.

139. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. RadiotherOncol 1997;44: 17-22.

140. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-celllung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase Itrial. J Clin Oncol 2001; 19: 127-136

141. Seman S,van Somsen de Koste J, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1999:53:247-255.

142. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extensionin non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning.Int J Radial Oncol Biol Phys 2000:48:1015-1024.

143. Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-celllung cancer: preliminary results, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:459-465

144. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation studyusing three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperabl non-small cell lung carcinoma. İnt J. Radiation Oncol Biol Phys 2005;61:318

145. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Phssical models and similar dosimetric descriptors of radiation late toxicity. Semin Radiat Oncol 2007;17:108-120

146. Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). Perez and Brady's Principle and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008. (5. Edition)

147. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50; 681-685

148. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A et al. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25; 5557-5561

149. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. Am J Clin Oncol 2007;30;239-244

150. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. J. Clin. Oncol. 2010 (28) 5301-10 (20 Dec 2010)

151. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. J. Clin. Oncol. 1999; 17; 2092-2099

152. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2002. 2003. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/.

153. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37(1): 83-92.

154. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol. 1985 Oct;8(5):362-70

155. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 1992; 327:1618-1624

156. Postoperative Radiotherapy for Stage II or III Non–Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database *JCO* July 1, 2006 vol. 24 no. 19 2998-3006

157. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov 1;72(3):695-701

158. Zhang QN, Wang DY, Wang XH, Hui TJ, Yang KH, Li Z, Li HY, Guo LY: Nonconventional radiotherapy versus conventional radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Thoracic Cancer 2012, 3(3):269-279.

159. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, Grès B, El Balaa H, Keraudy K, Kerrou K, Montravers F, Milleron B, Lebeau B, Talbot JN: Impact of computed tomography and 18Fdeoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 63(5):1432–1441.

160. Simó M, Cirera L, García-Garzon JR, Bastus R, Soler M, Serra M, Garcia-Domingo M, González S, and Lomena F (**2006**) Impacto clínico de la PET con 18FDG en la selección de la terapia de los pacientes oncológicos. **Oncología** 29(4), 150-157.

161. Ung Y., Gu C.S., Cline K. et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial of FDG PET-BT in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on survival. J. Clin. Oncol. 2011; 29 (15 supl.): abstract 7018.

162. MacManus M.P., Wong K., Hicks R.J., Matthews J.P., Wirth A., Ball D.L. Early mortality after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: comparison of PET-staged and conventionally staged cohorts treated at a large tertiary referral center. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 52: 351–361.

163. Joanna Socha, Milena Kolodziejczyk, Lucyna Kepka Outcome after PET-BT based radiotherapy for non-small cell lung cancer. Pneumonol Alergol Pol 2013;81, 1; 30-39

164. Eschmann S.M., Friedel G., Paulsen F. et al. Impact of staging with 18F-FDG-PET on outcome of patients with stage III nonsmall cell lung cancer: PET identifies potential survivors. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007; 34: 54–59.

165. Videtic G.M., Rice T.W., Murthy S. et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 72: 702–706.

166. Blesa J, Candel VA, Pulla M. PET and PET-BT in the staging and treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Therapy Vol 2009; 7, 309-319

167. Shervin M. Shirvani, M.D., Ritsuko Komaki, M.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D., Frank V. Fossella, M.D., and Joe Y. Chang, M.D., Ph.D. Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy For Limite-Stage Small-Cell Lung Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012; Vol 82; 91-97

168. Wei Huang, Tao Zhou, Li Ma, Hongfu Sun, Heyi Gong, Juan Wang, Jinming Yu, Boasheng Li. Standard uptake value and metabolic tumor volume of 18F-FDG PET-BT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38:1628–169. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic responce in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2004; 78; 1903-1909

170. Choi NC, Fischman AJ, Niemierko A, et al. Dose-response relionship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 54; 1024-1035

171. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al: Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. Int J Radiat 0ncol Biol Phys 2004, 59:78–86.

172. De Ruysscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation is associated with minimal elective node irradition on basis of BT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. Radiother Oncol 2006; 80:307-312

173. van Loon J, De Ruysscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: A prospective study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 77:329-336.

174. Bradley J., Bae K., Choi N. et al. A Phase II Comparative Study of Gross Tumor Volume Definition With or Without PET-BT Fusion in Dosimetric Planning for Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012; 82: 435–441.

175. Kimura T, Togami T, Nishiyama Y, et al. Impact of incidental irradiation on clinically uninvolved nodal regions in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with involved-field radiation therapy: Does incidental irradiation contribute to the low incidence of elective nodal failure? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:337-343.

176. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s–meta-analytic comparison of PET and BT. Radiology 1999;213:530–6.

177. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. Pneumologie 2001;55:367–77.

178. Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, Lamers R, Boersma L, Wanders R, Lutgens L, Zimny M, Bentzen SM, Wouters B, Lambin P, De Ruysscher D: Increased therapeutic ratio by18FDG-PETBT planning in patients with clinical BT stage N2-N3 Mo non-small-cell lung cancer: a modeling study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 61:649–655.

179. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched BT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;77:182–90.

180. Morarji K, Fowler A, Vinod S K, Laurence I. Impact of FDG_PET on lung cancer delination for radiotherapy. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2012; 56; 195-203

181. Fitton I, Steenbakkers RJ, Gilhuijs K, et al. Impact of anatomical location on value of BT-PET co-registration for delination of lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70; 1403-7

182. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA: Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 45:323–329.

183. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, Kado T, Takada Y: Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003, 55:110–115.

184. Zhang YJ, Li JB, Tian SY, et al: Analysis of radiation-induced lung injury after lung cancer radiotherapy. Chin J Cancer Prevent Treat 2008, 15:1264–1267

185. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, Fan M, Munley MT, Shafman TD, Anscher MS, Lind PA: Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 51:650–659.

186. Claude L, Perol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, Martel I, Hominal S, Cordier JF, Carrie C: A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. Radiother Oncol 2004, 71:175–181.

187. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo JI, Lee DH, Lee JM, Kim HY, Hwangbo B, Park SY, Kim JY, Shin KH, Kim DY: Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. Radiology 2005, 235:208–215.

188. Wang J, Wang P, Pang QS, et al: Clinical and dosimetric factors associated with radiation-induced lung damage in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimentional conformal radiotherapy. Chin J Radiat Oncol 2009, 18: 448–451.

189. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo JI, Lee JM, Hong EK, Choi IJ, Park SY, Shin KH, Kim DY, Kim JY: Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with threedimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005, 62:995–1002

190. Algara M, Rodriguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, Quera J, Lozano J, Fernández-Velilla E, Membrive I, Dengra J, Sanz X: Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 69:342–349.

191. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA: Prevention of acute radiationinduced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: Evaluation of clinical and dosimetric parameters. Lung Cancer 2009, 63:393–399.

192. Liu Y, Chen G, Qiu X, Chen J, Zhou Q: The 12th National Lung Cancer Academic Conference in China. Thoracic Cancer 2012, 3:287-288.

193. Ling C, Hymm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:551–60.

194. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, Mathews J, Osman S, Evans H, et al. Early evaluation of tumour metabolic response using [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following a phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade glioma. Br J Cancer 2000;82:608–15.

195. Indrin J. Chetty, Shaneli Fernando, Marc L. Kessler, Daniel L. Mcshan, Cassandra Brooks, Randall K. Ten Haken, and Feng-Ming (Spring) Kong. Monte Carlo-based lung cancer treatment planning incorporating PET-defined target volumes. Journal of Apllied Clinical Medical Physics. 2005; 6; 65-76

196. Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, et al. BT based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of 18-FDG uptake in PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:344–53.

197. Beyer T, Antoch G, Muller S, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET-BT imaging. J Nucl Med 2004;45:25–35.

198. Nehmeh SA, Erdi Y, Pan T, et al. Quantitation of respiratory motion during 4D PET-BT acquisition. Med Phys 2004;31:1333–8.

199. Giraud P, Grahek D, Montravers F, Carette MF, Deniaud- Alexandre E, Julia F, et al. BT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49(5):1249-57.

200. Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S, Berbellini A, Capoccetti F, Cidda C, et al. Radiotherapy planning: PET-BT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(12):1392-9.

201. Frank H. Netter MD. Netter Atlas of Human Anatomy, International Edition. Elsevier, 5th Edition.

202. Eric Hansen, Mach Roach III. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Springer, 2nd Edition.