

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Mediasten Lenf Nodu Evrelemede PET-BT'nin Yeri

The Role of PET-CT in Mediastinal Lymph Node Staging in Non-small Cell Lung Cancer

Ebru Bellek¹, Salih Serdar Erturan¹, Metin Hallaç³, Kerim Sönmezoğlu³, Kamil Kaynak², Kürşat Bozkurt², Canan Akman⁴, Büge Öz⁵, Mustafa Yaman¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, İstanbul

⁵İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, BT ve PET-BT'nin preoperatif evrelemedeki doğruluk, duyarlılık ile özgüllük oranlarının ve iki görüntüleme yönteminin negatif ile pozitif prediktif değerlerinin saptanarak, PET-BT'nin tedavi yönetimine katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, 37'si erkek, 7'si kadın, 44 hasta alınmış olup olguların yaş ortalaması 60.7'dir. Tüm olgulara fleksibl bronkoskopi, toraks BT ve PET-BT uygulanmıştır. Bütün hastalara mediastinoskopi, iki hastaya ayrıca mediastinotomi yapılmıştır. Mediastinoskopisi negatif olan 34 olguya ve neoadjuvan kemoterapi sonrası üç olguya, yani toplam 37 olguya torakotomi ve sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada, metastatik lenf nodlarının saptanmasında toraks BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla, %66.7, %62.1, %63.6 bulunmuştur. BT'nin negatif ve pozitif prediktif değerleri ise %78.3 ve %47.6'dır. BT'ye dayanılarak 44 olgudan 29'una (%65.9) doğru evreleme yapılmış, yedi olgu (%15.9) düşük evre, sekiz olgu (%18.1) ise yüksek evre olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre mediastinal lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET-BT'nin toplam duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluk oranı ve pozitif ile negatif prediktif değerleri sırasıyla, %86.7, %65.5, %72.7, %56.5 ve %90.5 olarak saptanmıştır. PET-BT ile on olguda yalancı pozitiflik, iki olguda ise yalancı negatiflik saptanmıştır. Bu durumda, çalışma sonucuna göre PET-BT'nin yalancı negatiflik

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the overall accuracy, sensitivity and specificity of both CT and PET-CT in identifying and classifying the presence of metastatic intra-thoracic lymph nodes and their potential role in the treatment of lung cancer.

Material and methods: Forty four (mean age 60.7, male/female ratio: 37/7) patients with potentially resectable non-small cell lung cancer have been enrolled. All patients underwent flexible bronchoscopy, CT scanning and PET-CT imaging prior to mediastinoscopy. Mediastinotomy was performed in two patients. Thirty three patients with negative mediastinoscopy and three patients after neoadjuvant chemotherapy, total of 37 patients went through thoracotomy.

Results: The overall sensitivity, specificity and accuracy of CT scan in preoperative staging were found 66.7%, 62.1%, 63.6%, respectively. The negative and positive predictive values of CT scan were 78.3% and 47.6%. CT imaging correctly identified 29 patients (65.9%). Seven patients (15.9%) were under-staged while eight patients (18.1%) were over-staged. Based on PET-CT findings, overall sensitivity, specificity and accuracy for staging mediastinal lymph nodes were 86.7%, 65.5% and 72.7%, respectively. The negative and positive predictive values of PET-CT were as follows; 90.5% and 56.5%. Overall, interpretations based on PET-CT staged 65.9% (29 patients) correctly, down-staged six patients (13.6%) and over-staged

Alındığı tarih: 21 Ocak 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 29 Ocak 2010; **Kabul tarihi:** 29 Ocak 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Ebru Bellek, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul, Tel: 0 (212) 521 76 15; E-posta: ebrubellek@yahoo.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(1): 13–20

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

ve pozitiflik oranları sırasıyla %13.3 ve %34.5'tir. TNM evresine bakıldığında, PET-BT 44 olgudan 29'unu (%65.9) doğru evrelemiş, altı olguyu (%13.6) daha düşük evre, dokuz olguyu (%20.4) ise daha yüksek evre olarak değerlendirmiştir.

Sonuç: Mediastinal lenf nodu evrelemesinde, PET-BT ile BT'nin benzer oranlara sahip olduğu ve iki yöntem arasında anlamlı bir üstünlük olmadığı görülmüştür ($p=0.05$, Mc Nemar test). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da mediastinal lenf nodu evrelemesinde PET-BT'nin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri BT'den daha yüksektir. SUV değeri ile tümör büyüklüğü ve histopatolojik alt tip arasındaki ilişki incelendiğinde, skuamöz hücreli karsinom varlığında, tümör büyüklüğü arttıkça SUV-maks değerinde artış saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: pozitron emisyon tomografisi (PET), standart tutulum değeri (SUV)

nine patients. The false-negative rate was 13.3% while the false-positive rate was 34.5%.

Conclusion: CT scan and PET-CT perform similarly in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer ($p=0.05$, Mc Nemar test), both tests are conditionally dependent and provide complementary information, and their diagnostic value mainly resides on the negative results. Although, statistically insignificant, PET-CT has a superior sensitivity and better negative predictive value over CT scan. Based on the relationship between SUV-max value and characteristics of tumor, a significant increase in SUV-max value appeared to be correlated with the tumor size and squamous cell carcinoma sub-type.

Keywords: positron emission tomography (PET), standart uptake value (SUV)

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm erken tanı ve tedavi girişimlerine rağmen, kansere bağlı ölümlerde en üst sırada yer almaktadır.¹ Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, tanı anında %28-38 oranında lenf nodu metastazı saptandığı düşünülürse, doğru evrelemenin hem tedavi seçiminde hem de prognoz için ne derece önemli olduğu anlaşılabilir.² Yapılan çalışmalarda, cerrahi rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan tedavinin evre III-A küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sürveyi arttırabileceği yönünde veriler elde edildiğinden, N₂ hastalık durumunun doğru olarak evrelenmesi ayrı bir öneme sahiptir.³ Standart evrelemede halen ilk seçenek olan BT yöntemi ile vücut yapılarının anatomik olarak görüntülenmesi amaçlanır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş, [¹⁸F]-2-floro-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ise, akciğer kanserinin invazif olmayan evrelemesinde umut vaat eden bir moleküler görüntüleme yöntemidir.⁴ PET yöntemi ile uygulanan radyofarmasötüğün (radyoaktif işaretli glukoz) vücut kompartmanlarındaki dağılımı ölçülerek, tümör hücrelerinin glukoz metabolizması *in vivo* olarak saptanabilir. Daha sonra geliştirilen integre PET-BT yöntemi ile BT ve PET komponentlerinin avantajları birleştirilerek daha etkin bir görüntüleme modalitesi oluşturulmuştur.⁵ Bu çalışmanın primer amacı, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, küratif cerrahiye aday olduğu düşünülen hastaların preoperatif mediastinal lenf nodu evrelemesinde, PET-BT'nin evrelemedeki etkinliğini prospektif olarak araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na Aralık 2004 ile

Mart 2006 tarihleri arasında başvuran, biyopsi ile kanıtlanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konmuş 44 hasta alınmıştır. Metastatik hastalığa ait bulgusu olmayan, potansiyel olarak operabl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kanıtlanmış N₃ hastalığı olanlar ve T₄ tümör saptanan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan bütün olgulara Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rauf Saygın Bronkoloji Ünitesi'nde tanı, preoperatif evreleme ve tedavi seçimi amacıyla fleksibl bronkoloji yapılmıştır. Her hasta cerrahiye aday olduğundan, primer tümörün rezeksiyonu öncesi mediastinoskopi yapılması yönünde karar alınmıştır. Eğer mediastinal lenf nodları negatif bulunmuşsa, akciğer rezeksiyonu ve sistematik mediastinal örnekleme amacıyla torakotomiye gidilmiştir. N₂ hastalık saptandığında ise hasta evre IIIA kabul edilerek, neoadjuvan kemoterapiye yönlendirilmiştir. Multipl ya da kapsül invazyonu olan N₂ hastalar ve N₃ hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan, olası operabl, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaların hepsi, invazif olmayan evreleme amacıyla toraks BT ve PET-BT ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar, cerrahi olarak örneklenen mediastinal lenf nodlarının histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Böylelikle, BT ve PET-BT'nin preoperatif evrelemedeki doğruluk, duyarlılık ile özgüllük oranlarının ve her iki görüntüleme yönteminin negatif ile pozitif prediktif değerlerinin saptanarak, PET-BT'nin tedavi yönetimine katkısının belirlenmesi öngörülmüştür.

BT Görüntüleme

Toraks BT, mediastinal lenf nodları ve primer tümörün lokalizasyonu ve boyutlandırılması amacıyla, preoperatif evreleme aracı olarak kullanılmıştır. Olguların toraks BT incelemeleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı'nda Somatom Sensation Cardiac (Siemens; Erlanger, Almanya) çok kesitli BT (multi-slice CT) cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

tir. Radyologlar; klinik testler, diğer görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik bulguların sonuçları hakkında bilgilendirilmiştir. Kısa çapı 1 cm'den büyük olan mediastinal lenf nodları radyolojik olarak şüpheli kabul edilmiştir ve lenf nodlarının tutulum dereceleri, Naruke ve arkadaşları tarafından tarif edilen lenf nodu atlası dikkate alınarak belirlenmiştir.

PET-BT Görüntüleme

PET-BT incelemeleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan, 6 kesit multi-detektör BT ile entegre edilmiş yüksek çözünürlüklü PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-RES PET/CT) yapılmıştır. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 296-703 MBq (8-19 Ci) FDG intravenöz yolla enjekte edilmiştir. FDG enjeksiyonunu takiben biyodağılımın tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz bir şekilde 45-60 dakika dinlendirilmiştir. Bekleme süresinin sonunda, hasta sırtüstü pozisyonda PET-BT tarayıcının yatağına yatırılarak önce rehber amaçlı topogram görüntüleri alınmıştır. Ardından, verteksten uyluk 1/3 üst kısmına kadar olan vücut bölümleri kontrastsız düşük doz (care dose) BT ve takiben PET ile ardışık olarak görüntülenmiştir. Yedi-sekiz yatak pozisyonunda yapılan incelemeler, yaklaşık 25 dakikada tamamlanmıştır. Alt ekstremiteler için ek görüntüleme yapılan hastalarda toplam çekim süresi 12-14 dakika uzatılmıştır.

Lenf Nodu Örneklemesi

Bütün olgulara mediastinoskopi yapılmış ve sistematik evreleme amacıyla rutin olarak sağ ve sol üst paratrakeal (2R, 2L), alt paratrakeal (4R, 4L) lenf nodlarından ve anterior subkarinal⁷ lenf nodundan biyopsiler alınmıştır. Tümörün sol üst lobda ya da sol ana bronş kaynaklı olduğu iki hastaya anterior mediastinotomi (Chamberlain yöntemi) uygulanmıştır. Yapılan eksplozasyonla aortopulmoner lenf nodlarından (5. ve 6. istasyon) biyopsiler alınmıştır. Klinik evresi I ya da II olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli 34 olguya negatif mediastinoskopi sonrası torakotomi uygulanarak cerrahi rezeksiyon ve sistematik lenf nodu örneklemesi yapılmıştır. Mediastinoskopide N₂(+)'liği saptanan ancak neoadjuvan kemoterapi sonrası olumlu yanıt alınan üç olguya da torakotomi uygulanmıştır. Hastalara rutin olarak sistematik lenf nodu örneklemesi yapılmış ve her istasyondan en az dört biyopsi alınarak lenf nodu metastazı varlığı araştırılmıştır.

Veri Analizi

Verilerin analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) for Windows 11.0" istatistik paket programı kullanılmıştır. Parametrelerin karşılaştırılmasında Mc Nemar test, Student's *t* test, ki-kare testi ve Mann-Whitney *U* testi kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiş ve 0.05'ten daha küçük *p* değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, 37'si erkek, 7'si kadın, 44 hasta alınmıştır ve olguların yaş ortalaması 60.7 yıldır. Kırk dört olgunun 39'unda (%88.6) sigara içme anamnezi mevcuttur ve bu 39 olgunun 36'sı (%92.3) erkeklerden oluşmaktadır. Bütün olguların primer akciğer kanseri tanısı fiberoptik bronkoskopi (n=22) ve transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (n=22) ile elde edilen doku örnekleri ile konulmuştur. Buna dayanılarak, çalışmada yer alan hastaların spesifik histolojik altgrupları; skuamöz hücreli karsinom (n=25), adenokarsinom (n=15) ve büyük hücreli (n=4) karsinom'dur.

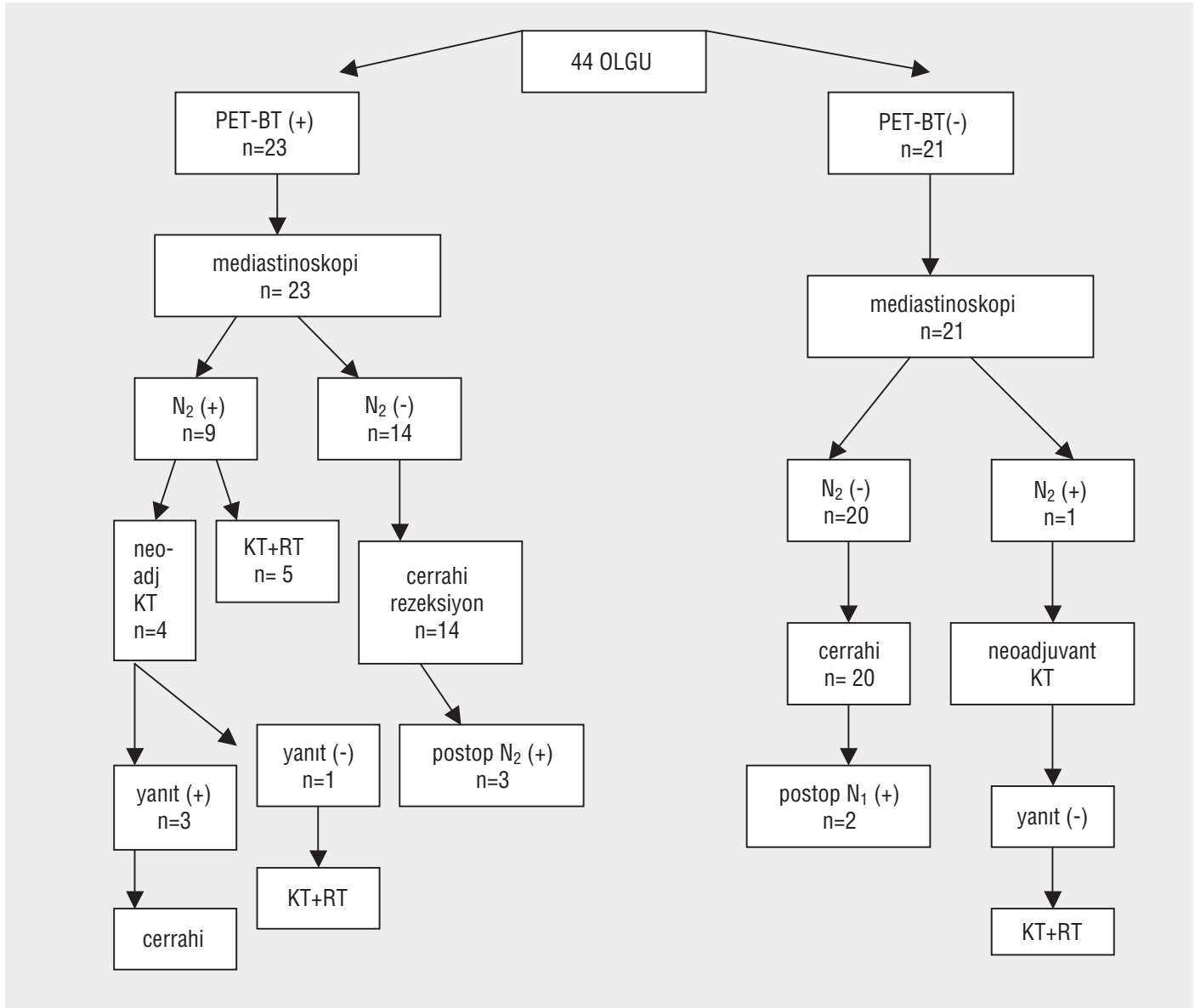
PET-BT sonuçlarına bakılmaksızın, 44 hastaya mediastinoskopi uygulanmıştır. Bu hastaların ikisine aynı seansta mediastinoskopi ve mediastinotomi yapılmıştır. Mediastinoskopi yapılan toplam 44 hastanın 34'ünde (%77.3) mediastinal lenf nodları negatif bulunmuş ve bu olgulara aynı seansta torakotomi ve cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Mediastinoskopide lenf nodu metastazı saptanan on olgu (%22.7) N₂ hastalık nedeniyle neoadjuvan kemoterapi ya da kemoterapi ve radyoterapi protokolüne alınmıştır. Negatif mediastinoskopinin sonuçları ise torakotomi ve cerrahi rezeksiyon sırasında yapılan sistematik lenf nodu örneklemesi ile doğrulanmıştır. Bu doğrulama sonucu, mediastinoskopisi negatif olan üç olguda postoperatif olarak N₂ hastalık saptanmıştır (*Şekil 1*).

BT'de şüpheli lenf nodu olan 21 olgunun 15'inde kanıtlanmış metastaz vardır. Bu çalışmada, metastatik lenf nodlarının saptanmasında toraks BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla, %66.7, %62.1 ve %63.6 bulunmuştur. BT'nin negatif ve pozitif prediktif değerleri ise %78.3 ve %47.6'dır (*Tablo I*).

BT'de şüpheli bulunan 46 lenf nodu istasyonundan 11'inde (%26.1) patolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu metastazı mevcuttur. Bu lenf nodları N₁ (10. istasyon) ve N₂ (2., 4., 5., 7. ve 8. istasyonlar) hastalığa ait lenf nodlarıdır. BT'de şüpheli lenfade-

Tablo I. Lenf nodlarının saptanmasında BT bulguları

BT	HİSTOPATOLOJİK TANI		Toplam
	Patolojik	Normal	
Pozitif	10	11	21
Negatif	5	18	23
Toplam	15	29	44



Şekil 1. PET-BT'ye göre olguların tedavi yönetimine ilişkin algoritma

nomegalisi olan 22 hastanın sadece sekizinde patolojik N₂ saptanmıştır. Şüpheli lenf nodu olmayan 22 olgunun ikisinde ise beklenmeyen N₂ hastalık bulunmuştur. Bunlara dayanılarak N₂ hastalık saptanmasında toraks BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla, %80, %58.8, %63.7, %63.7, %90.9 ve %36.4'tür (Tablo II).

PET-BT ile yapılan preoperatif evrelemede, 44 olgunun 23'ünde şüpheli lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu 23 olgunun 21'inde N₂ lenf nodu, ikisinde N₁ nodları şüpheli bulunmuştur. Yirmi bir olguda ise PET-BT'de lenf nodu metastazına ait bulgu saptanmamıştır. Histopatolojik doğrulama sonrası lenf nodu metastazları yeniden değerlendirilmiş ve PET-BT'nin 44 olgudan 29'unun (%65.9) lenf nodu evresini doğru olarak saptadığı görülmüştür. Bu 29 olgunun 15'i N₀, 2'si N₁, 12'si N₂ ola-

rak bulunmuştur. N₂ saptanan bu 12 olgunun üçünde PET-BT'de N₂ olarak değerlendirilen ancak 5., 6. ve 8. istasyonlarda olması nedeniyle mediastinoskopide saptanamayan lenf nodu metastazları, postoperatif dönemde N₂ olarak doğrulanmıştır. Bu istasyonlardaki lenf nodları toraks BT tarafından da şüpheli bulunmuştur. Bu durumda, çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre mediastinal lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET-BT'nin toplam duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluk oranı, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, %86.7, %65.5, %72.7, %56.5 ve %90.5 olarak saptanmıştır (Tablo III).

Bu değerler, BT sonuçları ile karşılaştırıldığında iki yöntemin benzer oranlara sahip olduğu ve mediastinal lenf nodu evrelemede, PET-BT ile BT arasında anlamlı bir üstünlük olmadığı görülmüştür ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$,

Tablo II. N₂ hastalık saptanmasında BT bulguları

BT	HİSTOPATOLOJİK TANI		
	Patolojik	Normal	Toplam
Pozitif	8	14	22
Negatif	2	20	22
Toplam	10	34	44

Tablo III. Lenf nodu saptanmasında PET-BT bulguları

PET-BT	HİSTOPATOLOJİK TANI		
	Patolojik	Normal	Toplam
Pozitif	13	10	23
Negatif	2	19	21
Toplam	15	29	44

$p > 0.05$, Mc Nemar test). Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da mediastinal lenf nodu evrelemede PET-BT'nin duyarlılığı ve negatif prediktif değeri BT'den daha yüksektir. Üç olguda postop N₂ saptanmasından ötürü mediastinoskopinin doğruluk oranının %93.2 olduğu görülmüştür. Mediastinoskopinin özgüllük ve pozitif prediktif değeri BT ve PET-BT'den anlamlı olarak üstündür ($p < 0.05$) (Tablo IV).

PET-BT'de lenf nodu evresi doğru olarak saptanamayan 15 olgudan onu yüksek evrelendirilmiş, altısı ise düşük evrelendirilmiştir. Yüksek evrelendirilen on olgudan dördü gerçekte N₀ iken PET-BT'de N₂ olarak, N₀ olan bir olgu ise N₁ ve gerçekte N₁ olan beş olgu PET-BT'de N₂ olarak evrelenmiştir. Bu olgulardaki yüksek evrelemenin nedeni üç olguda reaktif hiperplazi, üç olguda anatomik komşuluk, bir olguda lenfadenit ve üç olguda antrakoz olarak bulunmuştur. Düşük evrelendirilen altı olgudan beşi gerçekte N₁ iken N₀, bir olgu ise N₂ iken PET-BT'de N₀ olarak değerlendirilmiştir. Düşük evreleme yapılan olguların dördünde lenf nodları 1 cm'den daha küçük olduğundan PET'te FDG tutulumu da artmamıştır. Diğer iki olguda, postoperatif olarak peribronşiyal lenf nodlarında (N₁) metastaz saptanmış olup preoperatif evrelemede bu saptanamamıştır. Bu durumda, çalışmadan çıkan sonuca göre PET-BT'nin yalancı negatiflik ve pozitiflik oranları sırasıyla %13.3 ve %34.5'tir.

PET-BT, iki olgunun iki lenf nodu metastazını saptayamamıştır. On olgunun 16 lenf nodu istasyonunda ise PET-BT'de yalancı pozitif bulgular görülmüştür. Yalancı negatiflik saptanan olguların birinde mediastinoskopide N₂ bulunduğu hastada tedavi yönetimi değişmiştir. Hasta cerrahi tedavi yerine neoadjuvan kemoterapiye yönlendirilmiştir. Diğer hastada yalancı negatifliğe yol açan neden, postoperatif N₁ saptanmış olmasıdır. Yalancı pozitiflik saptanan 10 olgunun sekizinde (%80) N₂ hastalık, ikisinde N₁ hastalık yönünde PET-BT bulguları vardır. PET-BT'de N₂ hastalık olarak değerlendirilen lenf nodu metastazları mediastinoskopide negatif olduğundan, bu olguların hepsine cerrahi rezeksiyon yapılmıştır. PET-BT'de N₂ lenf nodu tutulumu ve tedavi yönetimine ait algoritma şekil 1'de gösterilmiştir.

PET-BT'de lenf nodu tutulumu olan 23 olgunun dokuzunda (%39.1) histopatolojik olarak doğrulanmış N₂ mevcut olup PET-BT'de şüpheli lenf nodu olmayan 21 olgunun ise sadece birinde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak PET-BT'nin N₂ lenf nodu saptanmasındaki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluk oranları sırasıyla; %90, %58.8 ve %67 olarak bulunmuştur.

TNM evresine bakıldığında, 44 olgunun sekizi (%18.2) evre IA, sekizi (%18.2) evre IB, biri (%2.2) evre IIA, altısı (%13.6)

Tablo IV. Toraks BT, PET-BT ve mediastinoskopiye ait bulgular

	BT (%)	PET-BT (%)	Mediastinoskopi (%)
Duyarlılık	66.7	86.7	76.9
Özgüllük	62.1	65.5	100
PPD	47.6	56.5	100
NPD	78.3	90.5	91.1
Doğruluk	63.6	72.7	93.2

Tablo V. PET-BT evrelemesi ile patolojik evrelemeye ait bulgular

AC kanseri PET-BT evrelemesi	HİSTOPATOLOJİK EVRELEME						
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA		Toplam
					N1	N2	
IA	7		1				8
IB		6		2			8
IIA			1				1
IIB		1		2	2	1	6
IIIA	1	3		4	1	12	21
Toplam	8	10	2	8		16	44

evre IIB ve 21'i (%47.7) evre IIIA olarak değerlendirilmiştir. PET-BT'ye göre IIIA olarak değerlendirilen 21 olgunun 16'sında (13'ü TN2, 3'ü T3N1) patolojik olarak lenf nodu metastazı saptanmıştır. Evre IIIA olan bu 16 olgunun 13'ü (%81.2) doğru olarak saptanmıştır. Bu durumda, PET-BT ile BT arasında evre IIIA'nın doğru evrelenmesi açısından fark bulunmamıştır. IIIA evresinde olan hiçbir olgu PET-BT'de daha yüksek evre olarak değerlendirilmemiştir. Evre IIIA olan üç olgu PET-BT'de evre IIB olarak kabul edilmiştir. Bu üç olgudan sadece birinde mediastinoskopide N₂ hastalık saptanmış ve hasta kemoterapiye yönlendirilmiştir, diğer iki olgu T3N1 olduğundan operabl kabul edilmiş ve tedavi değişikliği yapılmamıştır. PET-BT, 44 olgudan 29'unu (%65.9) doğru evrelemiş, altı olguyu (%13.6) daha düşük evre, dokuz olguyu (%20.4) ise daha yüksek evre olarak değerlendirmiştir (**Tablo V**).

Olguların hepsinde, PET-BT'deki FDG tutulumunun kantitatif ölçüsü olan standart tutulum değeri (SUV) belirlenmiştir. SUV'un 2.5 ve üzerinde olduğu değerler FDG tutulumu açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada, SUV değeri ile tümör büyüklüğü arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve tümör evresi arttıkça SUV-max değerinde, zayıf da olsa bir artış saptanmıştır ($r=0,003$).

TARTIŞMA

Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) yayınladığı, küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesine yönelik rehberde, mediastinal lenf nodu tutulumu açısından standart olarak önerilen görüntüleme yöntemi toraks BT'dir.⁶ Anatomik görüntülemeye dayanılarak, BT'de kısa çapı 1 cm'den daha büyük olan lenf nodlarının malign tutulum açısından anlamlı olduğu düşünülebilir de bazı benign nodların daha büyük çapta olabildiği ya da normal boyutlu lenf nodlarında metastaz ortaya çıkabileceği bilinmektedir.⁶ Bu yönde yapılan çalışmalarda, büyümüş lenf nodlarının %40'ında metastaz olmadığı halde BT'de normal bulunan lenf nodlarının %15'inde N₂, N₃ hastalığa ait tutulum olduğu gösterilmiştir.⁶ Bu nedenle, mediastinoskopi, optimal konvansiyonel evrelemede yer alması gereken önemli bir tanı yön-

temidir. Yapılan pek çok çalışma ve meta-analizde, mediasten evrelemesinde, toraks BT'nin duyarlılığının (%43-81) ve doğruluk oranlarının (%59-85) sınırlı olduğu, özgüllüğünün ise daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁶ Bu nedenle, FDG-PET gibi BT'ye alternatif olabilecek görüntüleme yöntemlerinin daha iyi sonuçlar vermesi umut edilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda, PET'in yüksek duyarlılık (%67-100), özgüllük (%70-100) ve doğruluk (%80-100) oranlarına sahip olduğu ortaya konulmuştur. Daha sonra geliştirilen kombine PET-BT yöntemi ile tümör evrelemesinde doğruluk oranı artmış ama lenf nodu evrelemesinde aynı oranda artış saptanamamıştır.^{7,8} Çalışmamızda ise, PET-BT'ye ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla %86.7, %65.5 ve %72.7 olarak bulunmuştur. Bu değerler literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur ancak çalışmamızda özgüllük oranı beklenenden düşük bulunmuştur. Bunun nedeni yalancı pozitiflik oranının yüksek olmasıdır (%34.5). Lenf nodlarında inflamatuvar yanıt oluşturarak FDG tutulumunu artıran aktif spesifik ve non spesifik durumlar yalancı pozitifliğe neden olur. Yapılan çalışmalarda, yalancı pozitifliğe yol açan nedenler olarak pnömoni, bronşektazi, aktif tüberküloz, sarkoidoz, aspergillus, histoplazmoz ve diğer fungal infeksiyonlar gibi inflamatuvar süreçler ve primer tümörün mediastinal yapılara olan yakın komşuluğu gösterilmiştir.⁹ Bir başka çalışmada ise, sadece aktif inflamasyonun değil iyileşmiş ya da inaktif olan (geçirilmiş tüberküloz, silikoz, antrakoz) pulmoner komplikasyonların da potansiyel olarak hiler ya da mediastinal lenf nodlarında FDG tutulumunda artışa neden olabileceği gösterilmiştir.¹⁰ Kendi çalışma grubumuzda, 44 hastanın onunda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Bu hastaların özellikleri incelendiğinde üç hastada postobstrüktif pnömoni, üç hastada amfizem ve antrakoz, üç hastada tümörün mediastinal yapılara yakın komşuluğu ve bir hastada biyopsi sırasında içinden pürülan sıvı boşalan aktif lenfadenit saptanmıştır. Santral tümörlerde, tümörün mediastene yakın komşuluğundan ötürü, primer tümörün komşu lenf nodu metastazından ayırt edilmesi güç olabilir ya da bronş obstrüksiyonu bölgesel lenf nodlarında subakut inflamasyona yol açarak FDG tutulumunda artışa neden olabilir.¹¹ Çalışmamızda, amfizem ve lenf nodunda antrakozla bağlı FDG tutulumu bulunan hastalar önceki çalışmada belirti-

len inaktif pulmoner süreçlerin yalancı pozitifliğe yol açabileceğini destekler niteliktedir, ancak bu pozitifliğin nedeni henüz kesin olarak tanımlanmamıştır.

Bu çalışmada, iki hastada, histopatolojik olarak kanıtlanmış ancak PET-BT'de gösterilememiş lenf nodu metastazı yalancı negatiflik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada PET-BT'ye ait yalancı negatiflik oranı %13.3 bulunmuştur. Bu değer, BT'nin yalancı negatiflik oranı (%25) ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Bu iki hastanın verileri incelendiğinde her ikisinin de skuamöz hücreli karsinom tanısı aldığı ve BT'de lenf nodu çapının bir hastada 8 mm olarak ölçüldüğü, diğer hastada lenf nodunun BT'de de saptanamadığı görülmüştür. Sekiz mm olarak ölçülen lenf nodunun 4. istasyona ait olduğu bulunmuş ve mediastinoskopik biyopsi sonucu metastaz saptanması üzerine hasta cerrahi yerine neoadjuvan tedaviye yönlendirilmiştir. BT'de de saptanamayan lenf nodu ise 12. istasyona ait lenf nodu olup, postoperatif dönemde saptanmıştır. İki lenf nodunda da yalancı negatifliğe yol açan neden, lenf nodu çapının küçük olması ve bu lenf nodlarında tümör yükünün az olması olarak yorumlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar da, bahsedilen nedenleri destekler niteliktedir.¹⁰

Bu çalışmada, PET-BT ile mediasten evrelemede %34.5'a varan yalancı pozitiflik olabileceği ve bunların nedenleri detaylı olarak incelenmiştir. Bu yüzden, sadece PET-BT'ye dayanılarak, cerrahi evrelemenin baypas edilmesinin yanlış olduğunu düşünmekteyiz. PET-BT'de lenf nodu pozitifliği saptanan hiçbir hasta küratif amaçlı cerrahi tedavi şansını kaybetmemelidir; çünkü PET-BT'nin pozitif prediktif değeri bu çalışmadan çıkan sonuca göre %56.5'tir ve bu sonuca dayanarak PET-BT'deki lenf nodu pozitifliği mediastinoskopi ve biyopsi ile doğrulanmalıdır.

PET-BT'nin mediasten evrelemedeki en büyük yararı, yüksek negatif prediktif değere sahip olmasından ötürü lenf nodu metastazlarının dışlanması yönündedir. BT'de büyümüş lenf nodları saptanmasına rağmen PET-BT'nin negatif olması durumunda %95'lere varan oranda metastaz dışlanabilir. Böylelikle, rezektabl hastalığı olanlarda gereksiz lenf nodu örneklemesinden ve invazif işleme bağlı komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür. Çalışmamızda da PET-BT'nin negatif prediktif değeri %90.5 bulunmuştur. Bu yüksek değer nedeniyle, PET-BT'nin negatif olduğu durumların cerrahi olarak doğrulanması tartışma konusudur. Yakın zamanlı bir meta-analiz sonucuna göre, negatif PET-BT bulguları ve normal boyutlu lenf nodu varlığında malignite saptanma olasılığı yaklaşık %5'tir.¹² Yine bazı yazarlar tarafından, BT'de lenfadenomegalisi olmayan ve PET-BT'si de negatif bulunan, T₁/T₂ evre, epidermoid tümörü olan hastalara direkt olarak torakotomi ve cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir.¹³ Bizim çalışma grubumuz yüksek seçicilikle alınmış az sayıda hasta içerdiğinden, PET-BT'nin negatif olduğu bu hastaların hepsinde preoperatif cerrahi evrelemenin terk edilerek hastalara direkt olarak küratif cerrahi uygulanmasını önermemiz mümkün değildir. Ancak ilerleyen dönemlerde, geniş serili çalışmalarla bu bulguların

doğrulanması gereklidir. Şu an için, hasta bazında karar almak daha uygundur.

N₂ hastalık için iki görüntüleme yöntemi karşılaştırıldığında, PET-BT sonuçları BT'den daha iyi bulunmuştur ancak arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$, Mc Nemar test). Cerrahi rezeksiyon kararını belirleyen N₂ hastalık varlığı olduğundan, bu durumda PET-BT'nin BT'ye kıyasla avantaj sağlayan bir üstünlüğü bulunmamıştır.

Akciğer kanserinde, standart PET ile kombine PET-BT yönteminin karşılaştırıldığı evreleme çalışmalarında PET-BT'nin daha doğru T evrelemesi yaptığı, lenf nodu açısından iki yöntem arasında belirgin bir üstünlük olmadığı gösterilmiştir.² T evrelemede doğruluğu artıran unsur BT komponentidir çünkü PET, uzaysal çözünürlüğü sınırlı olduğundan, tümör büyüklüğünü ölçme ve T evresini belirleme amacıyla kullanılamaz. Yapılan bir çalışmada PET-BT'nin BT'ye göre TNM evrelemedeki doğruluğu %26 oranında artırdığı gösterilmiştir.² Bizim çalışmamızda, BT ile PET-BT'nin mediastinal evreleme amacıyla kullanıldığında, benzer doğruluk oranları taşıdığı, iki yöntem arasında bir üstünlük olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$, Mc Nemar test).

Birçok klinik çalışmada, FDG tutulumu, standart tutulum değeri (SUV) ile ifade edilmiştir. Literatürdeki birçok seri, SUV değerinin 2.5'in altında olduğu durumlarda lezyonun %96 duyarlılıkla benign olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, lezyonun 10 mm'den küçük olduğu, düşük metabolik aktiviteli tümöral lezyon (örneğin, karsinoid tümörler) ya da bronkiolovaleolar karsinom varlığında SUV değeri yanıltıcı olarak düşük saptanabilir. Bu nedenle pozitif lenf nodunun tanımlanmasında hâlâ net bir fikir birliği yoktur. Bu durumda, seçilen çok yüksek ya da düşük SUV değerine göre duyarlılık ve özgüllük oranları değişiklik gösterir. Buna ek olarak, çapı 2 cm'den daha küçük olan lezyonlarda SUV'un doğru olarak belirlenmesi mümkün değildir.⁹ Bu bilgilere bağlı olarak, hastanemizin Nükleer Tıp Merkezinde malignite açısından ölçüt olarak alınan SUV değeri 2.5 ve üzeridir. Bu çalışmada da, bütün olguların, lezyona ait SUV değerleri belirlenmiş ve ortalama değer 15.1 ± 7.5 olarak bulunmuştur. SUV değeri ile tümör büyüklüğü arasında bir korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve tümör çapı arttıkça SUV değerinde de artış saptanmıştır ($r=0.03$). Bu durum, tümör çapı arttıkça, metabolik olarak aktif tümöral hücre kitlesinin de artacağı ve bunun FDG tutulumunu, dolayısıyla SUV değerini artıracağı yönünde bir düşünceyle açıklanabilir.

Bu çalışmada ayrıca, SUV değeri ile tümör histolojisi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Diğer tümör alt grupları ile SUV arasında bir korelasyon yoktur ama tümörün SUV değeri ile skuamöz hücreli karsinom alt tipi arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.01$). Bu durumda, çalışma grubundaki skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların tümör çaplarının da diğer gruplardan daha büyük olduğu göz önüne alınırsa, yüksek SUV değerinin tümör çapından da etkilendiği varsayımı ile bu sonuç açıklanabilir.

Sonuç olarak, olası operabl, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin preoperatif evrelemede, PET-BT ile BT arasında

lenf nodu tutulumu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki yöntemin evrelemeye katkısı da eşdeğer bulunmuştur. PET-BT'nin pozitif olduğu durumlarda mediastinoskopik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Yüksek negatif prediktif değerinden ötürü, PET-BT'nin negatif olduğu durumda, seçilmiş hasta grubunda, mediastinoskopi basamağı atlanarak direkt cerrahi tedavi uygulanabilir ancak bu konuda bir algoritma belirlemek için geniş çaplı serilere ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız az sayıda ve seçici bir grup olgudan oluştuğundan, bu konuda bir yargı belirtmemiz mümkün değildir. Lezyonun SUV değeri ile tümör çapı ve tümör histolojisi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Grenle RT, et al: Cancer statistics, CA. *Cancer J Clin* 2001;51:15.
2. Silvestri GA, et al. The non-invasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123 (1 Suppl):147S-156S.
3. Toloza EM, Harpole L, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123 (1 Suppl):137S-146S.
4. Scott WJ, Dewan NA, et al. Use of positron emission tomography to diagnose and stage lung cancer. *Clin Pulm Med* 1999;6:198-204.
5. Schrevels L, Lorent N, et al. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2004;9:633-643.
6. Ravens-Fritscher A, Bohuslavizki K. H, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. *Chest* 2003;123:442-451.
7. Halpern B. S, Schiepers C, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128:2289-2297.
8. Lardinois D, Weder W, et al. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography and CT. *N Engl J Med* 2003;348:2500-2507.
9. Gupta N. C, Tamim W. J, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-527.
10. Rodriguez F, Martin de Nicolas J, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8348-8356.
11. Buryth, Paulus P, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:2560-2564.
12. Detterbeck F. C, Falen S, et al. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300-2308.
13. Vansteenkiste J, Stroobants SG, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET in patients with potentially operable non-small cell lung cancer. A prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997;112:1480-1486.