

## Klinik Çalışma

# KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN MEDIASTİNAL EVRELEMESİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)'NİN ROLÜ

Ayşin DURMAZ<sup>1</sup>, Hüseyin Cem TİGİN<sup>1</sup>, Murat KIYIK<sup>1</sup>, Çiğdem BAŞKARA<sup>1</sup>,  
Tülay SÖNMEZ<sup>1</sup>, Saadettin ÇIKRIKÇIOĞLU<sup>1</sup>

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda KHDAK tanısı alan olgularda; operasyon kararı alınmasında en önemli faktörlerden biri olan olan mediasteninal evrelemede PET-BT'nin rolünü araştırmayı planladık. Çalışmamıza ağustos 2008 ve mart 2010 tarihleri arasında 152 olgu alındı.

**Yöntem:** KHDAK tanısı alan potansiyeuçları operabl 76 hastanın mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi toraks BT, PET-BT ve mediastinoskopi sonuçları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** PET-BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı için duyarlılığı %80, özgüllüğü %78, pozitif prediktif değeri %57, negatif prediktif değeri %91 olarak saptandı. Toraks BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı için duyarlılığı %68, özgüllüğü %82, pozitif prediktif değeri %57, negatif prediktif değeri %87 olarak bulundu. Böylece PET-BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde, toraks BT'ye belirgin üstünlüğü olmadığı görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda, mediasten evrelendirmesinde PET-BT'nin toraks BT'ye üstünlüğü olmadığını saptadık. Yalancı pozitiflik ve yalancı negatifliği nedeniyle; özellikle operasyon planlanan olgularda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

### THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IN STAGING NON SMALL CELL LUNG CANCER

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** We planned to investigate the role of PET-CT in mediastinal staging that one of the most important conditions deciding surgery. We included in the study 152 patients between August 2008 and March 2010.

**METHOD:** We compared the mediastinal lymph node results of 76 potential operabl patients with thorax tomography , PET-CT and mediastinoscopy.

**FINDINGS:** We found the sensitivity of PET- CT in detecting mediastinal lymph node metastasis as 80% , the specificity as 78%, positive predictive value as 57% , negative predictive value as 91%. For thorax tomography the values were (in order) 68%, 82%, 57% and 87%. So that we found no distinct superiority of PET-CT than thorax tomography.

**CONCLUSION:** We detected no distinct superiority of PET-CT than thorax tomography in mediastinal staging. We think that all patient have to be evaluated with mediastinoscopy to consider mediastinal lymph nodes before surgery because of the false negativity and positivity of PET-CT.

1 Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göğüs Hastalıkları Kliniği

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi:14.08.2012 - 18.09.2012

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanserle ilişkili ölümlerin en yaygın nedenidir. Her yıl yaklaşık üç milyon yeni olgu tanı almaktadır. Görüntüleme yöntemleri akciğer kanseri tanısının konulması, evrelendirmesi ve olguların takibinde önemli rol oynamaktadır<sup>1</sup>. Tanı anında, %25 olguda mediastinal ya da hiler lenf nodlarına yayılım mevcuttur, %35-45 olguda ise uzak metastaz ile kendisini göstermektedir<sup>2,3</sup>.

Akciğer kanserinde tedavi şekli belirlemede en önemli kriter, olguların evresinin belirlenmesidir. Akciğer kanserinde en etkin tedavi şekli cerrahi tedavidir. Ancak tanı konulduğu anda bu olguların sadece % 25 kadarı cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır<sup>4</sup>. Akciğer kanserinde toraks içi hastalığın, tedavi şekli ve prognozu hakkında en önemli kriter, mediastinal lenf nodlarına metastaz olup olmadığıdır (N2-N3 Hastalık)<sup>4,5,6</sup>. Bu yüzden uzak metastaz olmayan rezektabl olgularda, cerrahi öncesi araştırılması gereken en önemli husus mediastinal lenf nodu tutulumudur.

Klinik olarak yapılan mediastinal lenf nodu metastazı araştırması daha çok görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır ve tek başına çok güvenilir oranlara sahip değildir<sup>7</sup>. Günümüze kadar klinik N faktörünü belirlemede en sık kullanılan yöntem Bilgisayarlı Toraks Tomografisi(BT) olmuştur<sup>8</sup>. Ancak son yıllarda PET-BT sıkça bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Bu konuda, gold-standart olarak kabul edilen cerrahi yöntem servikal mediastinoskopi dir<sup>9</sup>.

## AMAÇ

Çalışmamızda KHDAK tanısı alan olgularda tedavi şeklinin belirlenmesinde en önemli faktör olan mediastinal lenf bezi evrelemede PET-BT'nin rolünü araştırmayı planladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ağustos 2008 ve Mart 2010 tarihleri arasında potansiyel operabl 76 KHDAK tanısı konulan olgu alındı.

Olguların cTNM'i kontrastlı toraks BT ve

FOB ile uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılarak belirlendi. Toraks BT de kısa çapı 1 cm ve üzerinde olan lenf nodları patolojik olarak kabul edildi. PET-BT de mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde FDG tutulumu 2.5 ve üzeri olan lenf nodları malign tutulum olarak değerlendirildi. TBİA için uygun olan olgularda mediastinal lenf bezlerinde malignite saptanan hastalarda daha ileri işlem yapılmadı ancak malignite açısından negatif saptanan hastalarda mediastinoskopi yapıldı. Mediastinoskopi, yapılmışsa torakotomi ve TBİA ile örneklenen lenf nodlarının(TBİA ile malignite saptanan olgular) patoloji sonuçları, toraks BT deki lenf nodu değerlendirmesi ve PET-BT deki mediastinal lenf bezi FDG tutulumu ile karşılaştırıldı. BT de kısa çapı  $\geq 1$  cm olan lenf nodları ve PET-BT de SUVmax  $\geq 2.5$  olan değerler metastaz açısından pozitif kabul edildi.

Operabl olarak değerlendirilen tüm olgulara standart servikal mediastinoskopi uygulandı.5,6 nolu lenf nodlarında metastaz şüphesi olan olgularda ekstended mediastinoskopi;7 (posterior subkarinal), 8, 9 nolu lenf nodlarında metastaz şüphesi olan olgularda VATS ile lenf nodları örnekledi.

## BULGULAR

Klinik ve radyolojik olarak inoperabl olduğu düşünülen 7 olgunun mediastinal lenf nodu evrelemesi TBİA ile yapıldı. 7 olgunun 4'ünde N3 pozitifliği; 3'ünde N2 pozitifliği saptandı. Torakotomi öncesi tüm olgulara mediastinoskopi yapıldı. Mediastinoskopide 11 olguda N2 pozitifliği, 1 olguda N3 pozitifliği saptandı.3 Olgu ise torakotomi işlemini kabul etmedikleri için cerrahi uygulanmadı(toplam 15 olgu). Mediastinoskopi sonrasında mediastinal lenf nodu metastazı saptanmayan ve operasyonu kabul eden 54 olguya torakotomi yapıldı. (Tablo 1) 1 olguda postoperatif N2 pozitifliği saptandı. Mediastinoskopi, torakotomi ve TBİA ile örneklenen lenf nodu patoloji sonuçları PET- BT ve Toraks BT sonuçları ile karşılaştırıldı.

Tablo 1: İnvaziv lenf nodu evrelendirmesi yapılan hastaların dağılımı

Mediastinal Lenf nodu evrelendirme yöntemi	n	%
TBİA	7	%9.2
Mediastinoskopi	15	%19.7
Mediastinoskopi ve torakotomi	54	%71.1
Toplam	76	%100

PET-BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı için duyarlılığı %80, özgüllüğü %78, pozitif prediktif değeri %57, negatif prediktif değeri %91 olarak saptandı. Toraks BT'nin mediastinal lenf nodu metastazı için duyarlılığı %68, özgüllüğü %82, pozitif prediktif değeri %57, negatif prediktif değeri %87 olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo2: Mediastinal lenf nodu evrelendirmesinde toraks BT ve PET-BT karşılaştırması

	Toraks BT	PET-BT
Duyarlılık	%68	%80
Özgüllük	%82	%78
PPD	%57	%57
NPD	%87	%91

## TARTIŞMA

KHDAK'ın evrelendirilmesi Amerikan Joint Committee on Cancer(AJCC) tarafından tanımlanan TNM sınıflandırmasına dayanmaktadır. Birçok çalışmada olguların evreleri ve yaşam süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. Lokalize ve klinik olarak rezektabl KHDAK'de intratorasik lenf nodu durumu en önemli prognostik faktördür ve tedavi şeklini belirler. Bilgisayarlı tomografi primer tümör karakteristiklerinin (boyut, lokalizasyon) değerlendirilmesinde en sık kullanılan noninvaziv yöntem olduğu halde, BT lenf nodu evrelendirilmesinde, pozitif lenf nodlarını sadece boyut kriterine göre belirlediği için değeri sınırlıdır<sup>11</sup>. FDG PET malign hücrelerde artmış glukoz metabolizması temeline dayanan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET'in

dezavantajı uzaysal rezolüsyonun zayıf olması sonucu küçük lenf nodlarındaki metastazı saptayamaması ve tümörü ayırt edememesidir. Son yıllarda pozitron emission tomografi ile entegre bilgisayarlı tomografi fonksiyonel ve morfolojik sonuçları birleştirerek KHDAK evrelemesinin geliştirilmesine katkı sağlamıştır<sup>12,13</sup>.

Cerrahi tedavi akciğer kanserinin, özellikle erken evrelerde değişmeyen başlıca tedavi şeklidir. Bazı geniş seriler klinik ve patolojik evrelemeyi karşılaştırmışlar ve belirgin bir biçimde klinik evrelemenin hatalı olduğunu bildirmektedirler<sup>14</sup>. Birçok çalışma preoperatif klinik evrelendirmede mediastinoskopi ile saptanan N durumunun PET ve tomografi görüntülerinde olup olmadığı üzerine odaklanmıştır. Mediasten evrelendirmesinde mediastinoskopi radyolojik yöntemlere üstün bulunmuştur ve lenf nodu boyutunun 1 cm ile sınırlandırılmasının yanıltıcı olduğu görüşünü bildirilmiştir. Buna rağmen lenf nodu evrelendirilmesinde toraks tomografisi radyolojik altın standart olarak kullanılmaya devam edilmektedir<sup>14</sup>.

2003 yılında 20 çalışmanın ve 3438 olgunun değerlendirildiği bir metaanalizde kontrastlı toraks BT'nin mediasten evrelendirmesinde duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD'i sırasıyla %57, %82, %56 ve %83 olarak bildirilmektedir(15). 2005 yılında yapılan bir metaanalizde mediastinal lenf nodu metastazı saptanmasında FDG PET'in BT'ye üstünlüğü olduğu saptanmıştır. Ancak bu metaanalizde FDG PET in lokalizasyon saptamada defektleri olduğu belirtilmiş, BT ile entegre edilmesi gerekliliği bildirilmiştir<sup>16</sup>.

Melek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toraks BT, PET ve mediastinoskopi için sırasıyla duyarlılığı, (%)64-74-83, özgüllüğü (%)79-76-100 PPD (%)58-58-100 ve NPD (%)84-87-93 olarak saptanmıştır<sup>17</sup>.

PET-BT ve toraks BT'nin prospektif olarak mediastinal evrelendirmede karşılaştırıldığı bir çalışmada PET-BT ve BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü sırasıyla %85-%69, %84-%70 olarak saptanmış ve mediastinal evrelemede PET-BT'nin toraks BT'ye üstün olduğu belirtilmiştir<sup>18</sup>.

Yaman ve arkadaşları opere olması planlanan 44 KHDAK tanılı olgunun mediasten

evrelendirilmesinde PET-BT ve toraks BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerini sırasıyla %80-%66.7, %62.1-%62.1, %52.2-%47.6, %85.6-%78.3 olarak saptamışlar, bu iki yöntemin tanısal değerinin birbirine benzer olduğunu ve iki yöntem arasında istatistiki fark olmadığını belirtmişlerdir ( $p>0.05$ )<sup>19</sup>.

Ham ve arkadaşlarının çalışmasında toraks BT ve PET-BT için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %72-%92, %69-%97 olarak bulmuşlardır<sup>20</sup>.

Çeşitli derleme yazılarında PET'in mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde yalancı negatiflik oranı %5-7 olarak bildirilmektedir. Yalancı negatifliğin bir nedeninin PET'in mikroskopik lenf nodu metastazı saptamadaki yetersiz rezolüsyonu olduğu diğer bir nedeninin metastatik lenf nodlarındaki FDG tutulumunun primer tümör yada primer tümöre yandaş lenf nodları kadar yüksek olmamasından kaynaklandığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik oranı %16-22 arasında değişmektedir. Yalancı pozitifliğin en önemli nedeni lenf nodunun yüksek metabolik aktiviteye sahip inflamatuvar yada granülomatöz doku içermelerinden kaynaklanmaktadır<sup>10</sup>.

Yaptığımız çalışmada mediastinoskopi ile örneklenen lenf nodlarının histopatolojik sonuçları referans olarak alındığında PET-BT'nin yalancı negatiflik oranının %5.2 (n=4), yalancı pozitiflik oranının %15.7 (n=12) olduğu saptadık (toplam 76 olgu). Bu değerler BT için sırasıyla %7.8 (n=6) ve %13.1 (n=10) olarak saptandı. PET-BT ve toraks BT için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla %80-%68, %78-%82, %57-%57, %91-%87 olarak saptandı. Yalancı pozitiflik saptanan 12 olgunun mediastinal lenf nodlarının histopatolojileri incelendiğinde 10'unda (%83.4) reaktif hiperplazi ve 2'sinde (%16.6) tüberküloz saptandı. Yalancı pozitiflik saptanan olguların büyük bir çoğunluğunun tahmin edilen aksine granülomatöz hastalıklarla ilgili olmadığını belirledik.

Çalışmamızda literatürün aksine mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde PET-BT'nin toraks BT'ye üstünlüğü olmadığını saptadık. Gerek bizim çalışmamızda, gerekse

ülkemizde yapılan diğer üç çalışmaya dayanarak mediastinal evreleme için PET-BT yada toraks BT gibi radyolojik bir yöntemin yeterli olmadığını, bu amaçla mediastinoskopi yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Cance L, Schrevels, N. Lorent, C. Doms. The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung. *The Oncologist* 2004;9:633-643
2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992;42:19-38
3. Parker SL, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27
4. Shields TW: Lung Cancer: Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *General Thoracic Surgery*, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; 2000, Chapter 99.
5. Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710.
6. Johnston MR: Invasive staging of the mediastinum. *World J Surg* 1993; 17: 700.
7. Shields TW: Lung Cancer: Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *General Thoracic Surgery*, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; 2000, Chapter 98
8. Frank C. Detterbeck: Intrathoracic Staging: Diagnosis and Treatment of Lung cancer, Philadelphia, London; ed: W.B. Saunders Company; 2001, Chapter 5 Silvestri GA, Littenberg *Chest* 1997;112;1480-1486
9. Johan F. Vansteenkiste, Sigrid G. Stroobants, Patrick J. Dupont Mediastinal Lymph Node Staging With FDG-PET Scan in Patients With Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer : A Prospective Analysis of 50 Cases *Chest* 1997;112;1480-1486
10. Won Lee J, Kim.B, Soo Lee.B 18F-FDG PET-BT in mediastinal lymph node staging of non small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity *Eur J Nucl Med Mol Imaging* May2009 36:1794-1802
11. Andrea Bille, Ettore Pelosi, Andrea Skanjeti. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patient with nonsmall cell cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* May 2009: 440 -445
12. Frank C, Detterbeck MD, FCCP; Steven Falen MD, et al. Seeking a Home for a PET, Part 2\* Defining the Appropriate Place for Positron Emission Tomography Imaging in the Staging of Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest / 125 / 6 / June, 2004*
13. De Leyn P, Lardinois D, Van Schi P, et al. Preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. ESTS guidelines. *Chest* 2006
14. Sung Shine Shim, MD Kyung Soo Lee, MD Myung Jin Chung. Non small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Nuclear Medicine* 2005; 236:1011-1019
15. Tolazo EM, Harpole L, Detterbeck F. Invasive staging of non small cell cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:157S-66S
16. Kappetein, Theo Stijnen, and Ad J.J.C. Bogers Meta-Analysis of Positron Emission Tomographic and Computed Tomographic Imaging in Detecting Mediastinal Lymph Node Metastases in Nonsmall Cell Lung Cancer *Ann. Thorac.*

Surg., Jan 2005; 79: 375 - 382.

17. Hüseyin Melek, Mehmet Zeki Günlüoğlu, Adalet Demir  
The role of positron emission tomography (PET) in mediastinal  
staging of non-small cell lung cancer PMID: 18330756  
TubTorakss 2008; 56 - 1

18. Nonsmall cell lung cancer:prospective comparison of  
integrated FDG PET/CT and CT alone for preperative staging  
S.Shim,K.Lee,B.Kim,M.Chung Radyoogy 2005:236:1011-  
1019

19. Yaman, Mustafa  
The role of PET-BT in mediastinal staging  
in NSCLC Journal of Thoracic Oncology: August 2007 -  
Volume 2 - Issue 8 - pp S589-S590

20. Ham, Soo-Youn; Lee, Sung Ho; Kwang Ho.  
Corelation with dual time PET-BT and enhanced CT in evaluation of  
mediastinal metastatic nodes. Journal of Thoracic Oncology:  
August 2007-volume 2 issue 8- p S575