



Akciğer Kanserinde Tanı ve Evrelemede Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemenin Yeri

Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Diagnosis and Staging of Lung Cancer

Ümit Özgür Akdemir¹, Uğuray Aydos²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Flor-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) akciğerde kuşku parankimal nodülü olan veya akciğer kanseri tanısı alan hastaların klinik yönetiminde kullanılan güçlü bir tanı aracıdır. Bu yazıda FDG PET/BT görüntülemenin kuşku akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde ve yeni tanı akciğer kanserinde evrelemedeki yerinden, sayısal PET değişkenlerinin hasta prognozu ile ilişkisinden, hibrid PET/manyetik rezonans sistemi gibi teknik gelişmelerden ve akciğer kanserinin patofizyolojisi ile ilişkili FDG dışındaki diğer PET radyofarmasötiklerinin kullanımından bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, FDG, PET/BT görüntüleme

Abstract

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) using fluorine-18 labelled fluorodeoxyglucose (FDG) is a powerful tool for managing patients with suspected lung nodules and lung cancer. In this review, we discuss the utility of FDG PET/CT imaging in evaluation of suspected pulmonary nodules and initial staging of patients with newly diagnosed lung cancer, prognostic value of quantitative PET parameters, technical developments in PET imaging such as hybrid PET/magnetic resonance systems, and the use of other PET radiopharmaceuticals related to lung cancer pathophysiology.

Keywords: Lung cancer, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, FDG, PET/CT imaging

Giriş

Akciğer kanseri, en sık görülen kanser türlerinden biri olup, tedavi olanaklarındaki iyileşmelere rağmen kansere bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer alır (1). Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), kalan kısmını da küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluşturur (2).

KHAK hastalarının çoğunda tanı anında uzak metastaz bulunması ve bu hastaların cerrahi tedavi olasılıklarının düşük olması; buna karşılık KHDAK hastalarında cerrahi tedavi olasılığının daha yüksek olması nedeniyle bu sınıflama özellikle tedavi yaklaşımı bakımından önem taşır. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda uygun tedavi seçeneğini belirlemek ve hasta prognozunu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ümit Özgür Akdemir, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: o_akdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5401-9853

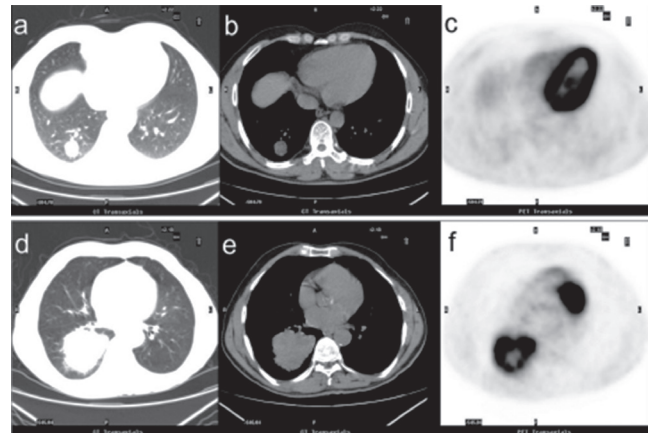
©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

öngörmek için tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) evrelemesinden yararlanır (2,3,4,5,6,7). Ne yazık ki, tanı anında hastaların yarısından fazlasında uzak metastatik hastalık mevcuttur ve standart tedavilere rağmen akciğer kanserinde genel olarak sağkalım oldukça düşüktür. Hastalık akciğer ile sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım oranı %45 oranında iken, bütün evreler için ortalama 5 yıllık sağkalım %15 civarındadır (4). Erken evre KHDAK hastalarında tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon ve/veya radyoterapidir (6,7,8,9). İleri evre KHDAK hastalarında ise öncelikli tedaviler kemoterapi ve kemoradyoterapi uygulamalarıdır (6,7,8,9). Bir glikoz analogu olan flor-18 (F-18) ile işaretli florodeoksiglikoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), günümüzde hem akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde hem de akciğer kanserinin evrelemede klinikte rutin olarak kullanılan bir incelemedir (2,3,8). Akciğer kanseri FDG PET/BT görüntülemenin klinikte öncelikli olarak kabul gördüğü alanlardan birisi olmuştur. Akciğer kanserinde gösterdiği yüksek tanısallık sayesinde günümüzde FDG PET/BT görüntüleme birçok klinik akciğer kanseri yönervesinde rutin bir tanısallık yöntemi olarak yer almaktadır (6,7,8,10,11). PET görüntülerine uygulanan yeni sayısal analiz yöntemleri, PET detektörlerinin manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile eş zamanlı kullanılabilmesi hibrid PET/MR sistemleri ve glikoz metabolizması dışındaki farklı patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen yeni PET radyofarmasötiklerinin üretilmesi gibi gelişmeler sayesinde akciğer kanserinde PET görüntüleme endikasyonlarının ve kullanım yaygınlığının artması öngörülmektedir.

Soliter Akciğer Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Soliter akciğer nodülü, çapı 3 cm'nin altında sferik veya oval yapıdaki, akciğer parankimi ile çevrili lezyondur. Soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde FDG PET/BT gösterdiği yüksek duyarlılık sayesinde, boyutu 8 mm üzerinde olan nodüller için akciğer kanserinin dışlanması amacıyla kullanılır (7,8,10,11,12). PET pozitifliği nodülde FDG tutulumunun görsel olarak mediastinal kan havuzundan daha yüksek olması biçiminde tanımlanmıştır (8). Ancak PET pozitif lezyonu olan hastalarda cerrahi dışındaki tedavilerin uygulanması histopatolojik doğrulama gerektirir (7,8,10,11). Genel olarak FDG tutmayan nodüllerin benign olduğu kabul edilir (Şekil 1) ve bu hastalarda transtorasik biyopsi işleminden sakınılabılır (11). Ancak küçük boyutlu (çapı 1 santimetrenin altında olan) ve solid yapıda olmayan

nodüllerde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı sınırlıdır (8). Bu nodüllerin yapılandırılmış bir program çerçevesinde BT ile izlenmesi gerekir (11). Bunun dışında FDG PET/BT görüntülemenin yanlış negatif sonuçları sıklıkla solid olmayan parankimal nodüller ve adenokarsinomların bir alt tipi olan *in situ* adenokarsinom (eski adı bronkoalveoler karsinom) ile ilişkilidir (8,13). Buzlu cam dansitesindeki akciğer nodüllerinde ve *in situ* adenokarsinomda FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %33-%38 düzeyindedir (14). FDG PET/BT görüntülemenin göreceli olarak düşük duyarlılık (%75) gösterdiği bir diğer kanser türü de akciğerin karsinoid tümörüdür (8,15). Küçük boyutlu ve solid-olmayan akciğer nodülleri dışarıda tutulduğunda, FDG PET/BT görüntülemenin akciğer kanseri tanısında duyarlılığı %88 ile %100 düzeyindedir (3). Akciğer nodüllerinin malignite bakımından FDG PET veya PET/BT ile değerlendirildiği çalışmaları derleyen bir meta-analizde ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %89 ve %75 olarak bulunmuştur (Tablo 1) (12). Aynı meta-analizde yanlış pozitif FDG PET sonuçlarına neden olan tüberküloz gibi endemik akciğer enfeksiyonlarının sık olduğu ülkelerde yürütülen çalışmalar ayrılarak endemik enfeksiyonların



Şekil 1. Benign ve malign akciğer nodüllerinde FDG PET/BT görüntüleme bulguları. Akciğer nodülü ayırıcı tanısı ile FDG PET/BT görüntülemesi (a,b,c) yapılan 37 yaşındaki erkek hastada sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte izlenen düzgün sınırlı 2.5 cm çapındaki solid nodülde düşük dereceli artmış FDG tutulumu SUV_{maks} : 1.3 izlenmektedir. Bulgular benign bir patolojiyi düşündürmektedir. Akciğerde kitle saptanan 71 yaşındaki diğer hastada ise FDG PET/BT görüntülerinde (d,e,f) sağ akciğer alt lob superior segmentte en geniş yerinde 5 cm çapındaki heterojen dansiteli ve düzensiz sınırlı kitlede yüksek dereceli artmış FDG tutulumu (SUV_{maks} : 8,5) izlenmektedir. Kitlenin orta kesiminde tümör nekrozuna bağlı hipometabolik bir alan dikkati çekmektedir. Kitlenin histopatolojik incelemesi yassı-hücreli karsinom olarak sonuçlanmıştır

tanısal doğruluğa etkisi değerlendirilmiştir. Bu analize göre endemik akciğer enfeksiyonlarının sık olduğu ülkelerde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı anlamlı farklılık göstermezken, özgüllük daha düşüktür (Tablo 1). Akciğer nodüllerinin tanısal değerlendirmesinde FDG PET/BT görüntüleme ile ilgili olarak önerilen bir yaklaşım da standart görüntüleme zamanının (FDG enjeksiyonu sonrasında 60. dakika) dışında geç dönemde (FDG enjeksiyonundan 2-3 saat sonra) PET/BT görüntülemenin tekrarlanmasıdır. Malign lezyonlarda FDG tutulumunun zaman içinde devam ettiği, buna karşılık benign lezyonlarda azaldığı düşünülmekte ve geç görüntülemenin FDG PET/BT görüntülemenin özgüllüğünü artıracığı öngörülmektedir. Çift-zamanlı görüntüleme olarak adlandırılan bu yaklaşımda standart tutulum değerlerinde (SUV) birinci görüntüye göre %30 üzerinde bir artış olması malignite, %10 üzerinde bir azalma olması ise benign bir lezyon lehine kabul edilir (16). Ancak çift-zamanlı FDG PET/BT görüntülemenin tanısal doğruluğunu araştıran bir meta-analiz çalışmasında ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %85 ve %77 olarak bulunmuş olup, bu değerler standart görüntüleme için belirtilen değerlerden farklı değildir (17). Bu bakımdan çift-zamanlı FDG PET/BT görüntülemenin standart incelemeye ek bir tanısal katkısının olmadığı söylenebilir. Transtorasik biyopsi işlemi yaklaşık %20 oranında pnömotoraks riski taşır (3). FDG PET/BT görüntüleme ile akciğer nodülü olan birçok hastada bu riskten kaçınmak olanaklıdır. Ayrıca malign bir lezyon söz konusu olduğunda, olası bir pnömotoraksın tanısal değerlendirmeye yönelik yapılması gereken diğer işlemleri geciktirmesi de FDG PET/BT görüntüleme ile

önlenmiş olur. FDG PET/BT görüntülemenin negatif sonuçlandığı hastalarda ise biyopsinin ve diğer tanısal işlemlerin neden olacağı ek riskler ve maliyetler ile, hastaların tanısal belirsizliğin devam etmesinden ve girişimsel işlemlerden dolayı duyacağı anksiyetesinin de azalması sağlanır. PET yönteminin kısmi hacim etkisi adı verilen fiziksel özelliğinden dolayı FDG PET/BT görüntülemenin küçük boyutlu nodüllerin değerlendirilmesinde duyarlılığı sınırlıdır. Kısmi hacim etkisinin neden olduğu bu sınırlılıktan kurtulmak için incelenen lezyonun boyutunun PET detektörünün uzaysal rezolüsyon değerinin en az iki katı kadar olması gerekir. Güncel PET detektörlerinin rezolüsyon değerlerinin 5 milimetrenin altına inmiş olmasına, yeni rekonstrüksiyon tekniklerine ve solunum tetiklemeli PET görüntüleme gibi yeni teknolojilerden yararlanılmasına rağmen PET görüntülemenin bu bakımdan sınırlılığı devam etmektedir (18,19). Bununla birlikte serbest solunum sırasında yapılan FDG PET/BT görüntüleme ile karşılaştırıldığında, solunum tetiklemeli FDG PET/BT incelemesinde özellikle alt loblarda yer alan küçük boyutlu nodüllerde, PET ve BT bulgularının daha iyi örtüştüğü ve nodüle ait maksimum standardize tutulum değeri (SUV_{maks}) değerlerinin daha doğru ölçülebildiği gösterilmiştir (20).

Evrelemede FDG PET/BT

Akciğer kanserinde FDG PET/BT görüntüleme tedavi planlaması için günümüzde mutlaka yapılması gereken bir inceleme olarak kabul edilmektedir (2,3,6,7,8,21). Özellikle erken evre hastalıkta tanısal işlemlerin uzaması hasta prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir (22).

Tablo 1. Akciğer kanserinde florodeoksiglukoz PET/BT görüntülemenin tanıda ve ilk evrelemede tanısal doğruluğuna ilişkin meta-analizlerin sonuçları

Endikasyon	Çalışma sayısı (Örneklem büyüklüğü)	Ortalama duyarlılık (%95 güven aralığı)	Ortalama özgüllük (%95 güven aralığı)
Akciğer nodüllerinin değerlendirilmesi (12)	70 (8511)	%89 (%86-%91)	%75 (%71-%79)
Endemik enfeksiyon var	10 (1431)	%94 (%90-%96)	%61 (%49-%72)
Endemik enfeksiyon yok	60 (7080)	%88 (%85-%90)	%72 (%73-%80)
KHDAK'sinde lenf nodu metastazlarının gösterilmesi (25)	20 (3028)	%72 (%68-%75)	%90 (%88-%91)
FDG tutulumu > zemin aktivite kriterine göre (24)	18 (2823)	%77 (%65-%86)	%90 (%85-%94)
$SUV_{maks} > 2,5$ kriterine göre (24)	12 (1656)	%81 (%70-%89)	%79 (%70-%87)
Uzak metastazların gösterilmesi (30)	9 (780)	%93 (%88-%96)	%96 (%95-%96)
KHAK'de yaygın evrenin belirlenmesi (36)	12 (363)	%97 (%94-%99)	%98 (%95-%99)

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, SUV_{maks} : Maksimum standardize tutulum değeri, FDG: Florodeoksiglukoz

Ayrıca evrelemede temel prensip en yüksek klinik evreyi belirleyecek olan lezyonun, örneğin uzak metastaz lehine bir bulgu olduğunda bu lezyonun veya mediastinal lenf nodunda artmış FDG tutulumu olduğunda bu lenf nodunun örneklenmesidir (8). Bu nedenle, öncelikli olarak yapılacak bir FDG PET/BT çalışması diğer tanısal işlemlerin yürütülmesinde yönlendirici olarak kullanılabilir ve tanısal işlem basamaklarının hızlı bir biçimde gerçekleştirilmesine katkı sağlayabilir. Örnek olarak PET ile toraks dışında metastaz gözlenmemesi durumunda, mediasteninin girişimsel olarak evrelendirilmesi sonrasında hasta doğrudan cerrahi tedaviye veya diğer küratif amaçlı tedavilere yönlendirilebilir. Akciğer kanserinde metastatik bir lezyon atlanarak küratif tedaviye yönlenildiğinde, bu tedavilerin belirgin bir klinik faydası olmamakta, hastalar gereksiz yere tedavinin yan etkilerine ve komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Bu nedenle FDG PET/BT görüntüleme ile uzak metastaz varlığı dışlanmadıkça küratif amaçlı tedaviler doğrudan uygulanmamalıdır. Yaygın ve belirgin metastazları olan hastalar dışında, küratif tedavi seçeneğini dışlamaya neden olabilecek pozitif PET bulguları saptandığında ise bu lezyonların biyopsi ile doğrulanması gerekir.

Tümör Evrelemesi

Akciğerdeki primer tümörün evrelemesinde toraks BT incelemesinden yararlanılır. Tanısal bir BT incelemesi ile tümörün anatomik özellikleri ve çevre dokulara uzanımı ayrıntılı bir biçimde değerlendirilebilir (6,7,8). Bu bakımdan tek başına tanısal BT incelemesi, genellikle düşük dozlu olarak ve kontrast verilmeden yapılan bir BT görüntüsünün eşlik ettiği FDG PET/BT incelemesine göre akciğer kanserinin tümör evrelemesinde daha başarılıdır. Özellikle santral lezyonlarda vasküler invazyon varlığı kontrastlı BT incelemesi ile değerlendirilebilir (6,7,8). FDG PET/BT görüntülemenin tümör evrelemesine öncelikli katkısı tümörün çevresindeki post-obstrüktif atelettaki alanının ayırt edilmesidir (2). Benzer biçimde FDG PET/BT görüntüleme primer tümörün göğüs duvarı invazyonunun gösterilmesine de yardımcı olabilir (16). Tümörün superior sulkusa, göğüs duvarına, kalbe ve büyük damarlara uzanımını belirlemede ayrıca MR görüntülemesinden de yararlanılabilir (2,16).

Nodal Evreleme

KHDAK hastalarında N0/N1 ile N2/N3 lenf nodu tutulumlarının ayırdedilmesi cerrahi tedavi kararı bakımından önemlidir. FDG PET/BT görüntülemenin mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemedeki

tanısal doğruluğunu mediastinoskopi ve cerrahi sonuçlarını referans olarak değerlendiren çok sayıda araştırma bulunmakta olup, bu araştırmaların sonuçları çeşitli meta-analizler ile derlenmiştir (23,24,25). Bu çalışmalar FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığının mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için yeterli olmadığını göstermiştir. Mikrometastatik lenf nodu metastazlarında FDG PET/BT görüntüleme yanlış negatif sonuç verebilir. Çapı 1 cm üzerinde olan lenf nodlarında FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %85 düzeyinde iken, 1 cm altındaki lenf nodlarında bu değer %32'ye düşmektedir (26). Ayrıca birçok benign hastalıkta (enfeksiyon, sarkoidoz, tüberküloz gibi) lenf nodlarında artmış FDG tutulumu gözlenebilir (23). Bu nedenle FDG tutulumu göstermeyen mediastinal lenf nodlarında metastaz varlığı dışlamayacağı gibi, FDG tutulumu gösteren tüm lenf nodları da metastatik olarak kabul edilmemelidir (3). Mediastinal lenf nodu metastazlarının doğrulanması veya dışlanması için genellikle girişimsel evreleme işlemlerine (endobronşiyal ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi ve/veya mediastinoskopi) başvurulur. Bununla birlikte klinik olarak N0 olup, primer tümörü küçük boyutlu (<3 cm) ve periferik yerleşimli olan hastalarda FDG PET/BT görüntülemesi lenf nodu tutulumu bakımından negatif olduğunda, girişimsel lenf nodu evrelemesi yapılmadan da cerrahi tedavi yapılabileceği vurgulanmıştır (6,27). Örnek olarak; Lee ve ark. 224 hasta içeren serilerinde küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde okült N2 metastaz oranı %3; büyük ve santral yerleşimli tümörlerde ise %25 olarak bulunmuştur (27). Diğer taraftan FDG PET/BT görüntülemesinde yaygın metastaz bulgusu izlenen hastalarda lenf nodu örneklemesi yapılmadan sistemik tedavi kararı verilebilir. Cerrahi tedavi ve girişimsel işlemler yanlış pozitif FDG PET/BT görüntüleme bulgularına neden olabileceğinden, ideal olarak PET incelemesinin bu işlemlerden önce yapılması önerilir. FDG PET/BT görüntüleme ile yapılan nodal evrelemenin tek başına BT görüntülemeye üstünlüğü BT için tanı kriteri olan lenf nodu boyut artışının metastaz için özgül bir bulgu olmaması ve küçük boyutlu (<1 cm) lenf nodlarının da metastaz içerebilmesi ile ilişkilidir. BT ile FDG PET görüntülemenin lenf nodu metastazlarını belirlemedeki tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı toplam 39 araştırmanın sonuçlarını derleyen bir meta-analizde, BT görüntüleme için ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %61 ve %79; FDG PET için aynı değerler %85 ve %90 olarak bulunmuştur (28). Bir başka meta-analizde KHDAK hastalarında FDG PET/BT görüntülemenin lenf nodu metastazlarını belirlemede

ortalama duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %90 olarak bildirilmiştir (25). FDG PET/BT çalışmalarında lenf nodu metastazı için farklı kriterler kullanıldığında tanısal doğruluk değerleri de değişiklik göstermektedir. Zemin aktivitesinden daha fazla FDG tutulumu gösteren lenf nodları metastatik olarak kabul edildiğinde FDG PET/BT görüntülemenin ortalama özgüllüğü %90 iken, $SUV_{maks} > 2,5$ kriteri kullanıldığında özgüllük %79'a düşmektedir (24). Bu meta-analizde duyarlılık değerlerinde belirgin farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Ayrıca tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde FDG PET/BT görüntülemenin tanısal doğruluğu daha düşüktür (23). Toplam 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hasta bazında nodal evreleme için FDG PET/BT görüntülemenin ortalama duyarlılığı ve özgüllüğü tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde %53 ve %83; tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerde ise %74 ve %89 olarak bulunmuştur (23).

Uzak Metastazların Gösterilmesi

KHDAK hastalarında tanı anında %18-%36 oranında uzak metastaz vardır (2). Adrenal bez, kemik, karaciğer ve beyin en sık metastaz görülen organlardır. FDG PET/

BT görüntüleme uzak metastazların gösterilmesinde konvansiyonel tanısal incelemelerden daha başarılıdır (Şekil 2) (29,30,31,32,33,34,35). Dolayısıyla bu konvansiyonel incelemelerde uzak metastaz saptanmayan hastalarda FDG PET/BT görüntüleme bulguları küratif amaçlı tedavi kararlarını etkilemektedir. Konvansiyonel tanısal incelemeler ile kastedilen genellikle üst batının dahil edildiği toraks BT, kemik sintigrafisi, beyin görüntülemesi ve bronkoskopidir. Konvansiyonel yöntemler ile karşılaştırıldığında tek başına FDG PET/BT görüntüleme gereksiz yere yapılan torakotomileri önleyerek (31,32,33,34) ve genel anestezi gerektiren girişimsel evreleme işlemlerini azaltarak (29) hasta yönetimine katkı yapar. Tüm akciğer kanseri hastaları ele alındığında uzak metastazların belirlenmesinde FDG PET/BT görüntülemenin ortalama duyarlılığı %93, özgüllüğü %96; sadece KHDAK ele alındığında duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %96 düzeyindedir (30). Sadece kemik metastazlarının belirlenmesi bakımından da FDG PET/BT görüntüleme kemik sintigrafisinden daha başarılıdır. Bu karşılaştırmanın yapıldığı çalışmalarda kemik metastazları için kemik sintigrafisinin ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri %87 ve %82; FDG PET veya PET/

Tablo 2. Akciğer kanserinin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesinde kullanılan florodeoksiglikoz dışındaki radyofarmasötikler

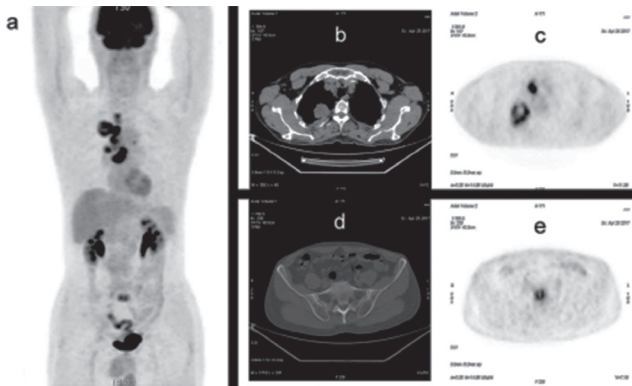
Radyofarmasötik	Patofizyolojik mekanizma	Klinikte potansiyel kullanım endikasyonları
F-18 FLT	Hücre proliferasyonu	Kanser için özgül, ancak sadece S fazında tutuluyor N evrelemesi için duyarlılığı düşük Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir
C-11 veya F-18 işaretli metiyonin	Amino asit metabolizması, hücre proliferasyonu	Malign/benign ayırımında başarılı (Enflamatuvar hastalıkların neden olduğu yanlış pozitif sonuçların azaltılması)
F-18 FDOPA	Amino asit metabolizması, hücre proliferasyonu	Akciğerin karsinoid tümörünün görüntülenmesi, nöroendokrin bileşen içeren akciğer nodüllerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
Ga-68-DOTA-bileşikler	Somatostatin reseptörüne bağlanma	İyi differansiyasyon nöroendokrin tümörlerde özgül bağlanma Lu-177/Y-90-DOTA-bileşikler ile radyonüklid tedavi planlama
F-18 FMISO Cu-64 ATSM	Hipoksi	Tümörün tedaviye yanıtı tümör hipoksisi ile ilişkili Prognozun öngörülmesi
F-18-galakto-RGD F-18 fluciclatide F-18 alfatide	İntegrinlere bağlanıyor	Anjiyogenezin görüntülenmesi
Ga-68 pentixafor	CXCR4 kemokin reseptörüne bağlanma	Kemokin reseptör ekspresyonunun gösterilmesi Lu-177/Y-90 işaretli bileşikler ile radyonüklid tedavi planlama

FLT: Florotimidin, FDOPA: Dihidroksifenilalanin, FMISO: Flomizonidazol, ATSM: Aetiltiosemikarbazon, Ga-68: Galyum-68, F-18: Flor-18, Cu-64: Bakır-64, Y-90: İrityum-90, Lu-177: Lutesyum-177

BT görüntülemenin ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri ise %93 ve %95 düzeyinde bulunmuştur (35). Uzak metastazların FDG PET/BT görüntüleme ile saptanması hastaların klinik evrelemede yaklaşık %20 oranında değişikliğe neden olur (32). Özet olarak, beyin metastazları dışında FDG PET/BT görüntüleme akciğer kanserinin uzak metastazlarını belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreleme

KHAK hasta grubunda FDG PET/BT görüntüleme ile ilgili literatür verisi KHDAK grubu ile karşılaştırıldığında daha sınırlıdır. KHAK'sinde TNM evrelemeden yararlanılsa da daha sık olarak basitleştirilmiş bir sınıflama sistemi kullanılır. Bu sisteme göre KHAK sınırlı (evre 1, 2, 3) ve yaygın evre (evre 4) hastalık olarak sınıflandırılır. Yaygın hastalığın belirlenmesinde FDG PET/BT görüntülemenin tanısasal rolünü araştıran çalışmaların incelendiği bir meta-analiz çalışmasında ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur (Tablo 2) (36). Evrelemede FDG PET/BT görüntülemenin kullanılması KHAK evresinde ve tedavi planında %11-%37 oranında değişikliğe neden olmaktadır (37,38,39). Akciğer kanserinde genel olarak gözlenen SUV_{maks} ve metabolik tümör volümü (MTV) değerleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler KHAK için de geçerlidir (39,40,41).



Şekil 2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evreleme amaçlı FDG PET/BT çalışması. Akciğer kanseri (adenokarsinom) tanısı alan 51 yaşındaki hastaya ait FDG PET/BT görüntülerinde (a,b,c) sağ akciğer üst lob posterior segmentte izlenen nodül ve komşuluğunda izlenen plevral kalınlaşmada yüksek dereceli artmış FDG tutulumu (SUV_{maks} : 8.5) izlenmektedir. Mediastende yaygın metastatik lenf nodları bulunmaktadır. Ek olarak sakrumda intramedüller alanda metastaz ile uyumlu artmış FDG tutulumu izlenmektedir (d,e). Hastanın FDG PET/BT görüntülemesine göre evre 4 (T2N3M1) hastalığı bulunmaktadır

FDG PET/BT Bulgularının Sayısal Analizi

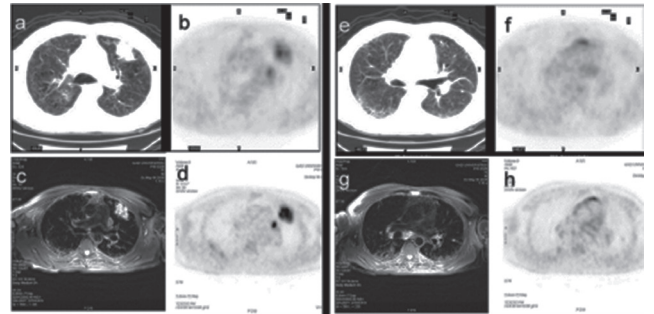
FDG PET/BT görüntülerinin sayısal analizinden elde edilen akciğer tümörüne ait SUV, MTV ve total lezyon glikolizi (TLG) değişkenleri lezyonların ayırıcı tanısında, tümör yükünün belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (10). Akciğer kanserinde bu sayısal değişkenler hasta prognozu bakımından da öngörü değeri taşır (10). Primer tümörün metabolik aktivitesi tümörün agresif biyolojik davranışı ile ilişkili bir bulgu olarak görülür. Nitekim akciğer kanserinde yüksek SUV değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (42,43,44,45). Ancak bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (46,47,48). Bu nedenle klinik yönergelerde SUV değerinin risk belirleme amaçlı kullanımı yer almamaktadır (8). SUV değerleri arasında rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUV_{maks} değeridir. SUV_{maks} değerinin hesaplanmasında lezyon çevresine çizilen ilgi alanı içinde yer alan ve maksimum aktiviteye sahip vokselden yapılan ölçüm dikkate alınır. Yakın zamanlı çalışmalar MTV ve TLG'nin hem primer tümörün hem de tüm vücuttaki toplam tümör yükünün yansımaları olarak, ayrıca metabolik ve hacimsel bilgiyi bir araya getirmeleri nedeniyle SUV'ye göre prognozu öngörmeye daha başarılı olduğunu işaret etmektedir (48,49,50,51,52). KHDAK'nin tüm evrelerinde yüksek MTV ve TLG yüksek advers olay riski ve düşük sağkalım ile ilişkilidir (48,51,52). KHDAK'sinde SUV_{maks} MTV ve TLG'nin hasta prognozu ile ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmaların derlendiği 36 makale ve 5807 hasta verisi içeren bir meta-analizde bu değerlerin cerrahi tedavi sonrası genel ve hastaliksız sağkalım bakımından öngörü değeri taşıdığı gösterilmiştir (53). Üstelik SUV_{maks} değerleri ile prognoz arasındaki ilişkiler hastalık evresine, patolojik sınıflamaya, ek tedavilere ve SUV_{maks} eşik değerlerine göre yapılan alt grup analizlerinde devam etmektedir (53). PET görüntülerinin sayısal analizinde son dönemde önem kazanan bir diğer yaklaşım da tekstür analizi uygulamalarıdır (54). Tekstür analizi, tümöre ait görüntüyü oluşturan sayısal birimlerin (piksel veya voksel) uzaysal dağılımlarını ve sayısal değerlerini farklı biçimlerde değerlendirmeyi sağlayan çeşitli matematiksel yöntemlerden oluşur (54,55). Tıpta tekstür analizi uygulamaları standart görüntülemelerden ve sayısal analiz yöntemlerinden elde edilen bilginin artırılmasını amaçlar (56). Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda, farklı kanser türlerinde tümör içi heterojeniteyi değerlendirmeye yönelik olarak FDG PET görüntülerine tekstür analizi uygulanmıştır (57,58,59). Bu

çalışmaların sonuçları tekstür analizi bulgularının hasta prognozu ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (58,59). KHDAK'inde özellikle hipoksiye bağlı olarak gelişen tümör nekrozu ve buna bağlı tümör içi heterojenite sık rastlanan bir histopatolojik özellik olup, primer tümörün yüksek derecede heterojeniteye sahip olmasının hastalık nüksü, tedavi direnci ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54,60,61).

PET Görüntüleme Teknolojisinde Gelişmeler

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tanı anında yüksek oranda lenf nodu ve uzak organ metastazları bulunur. Tanıdaki gecikme hastalığın kötü prognozu ve düşük sağkalım oranları ile doğrudan ilişkili olduğundan tarama amaçlı tanısal testler akciğer kanseri için önemlidir. Akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında BT ile yapılan taramanın akciğer kanserinde sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir (62). BT ile yapılan tarama akciğer kanserine bağlı mortalitede %20 oranında azalma sağlamakla birlikte çok yüksek oranda (%96) yanlış pozitif sonuç verir (63). Güncel bir uygulama olarak, özellikle akciğer kanseri için yüksek riskli gruplarda FDG PET/BT görüntülemeyen tarama amaçlı yararlanılmaktadır (62). Yeni PET detektör teknolojileri ("Time-of-flight") ve rezolüsyon kazancı sağlayan yeni rekonstrüksiyon teknikleri ("Point spread function") sayesinde küçük boyutlu lezyonların ayırt edilebilirliği artmaktadır (64). Bu sayede daha düşük FDG dozları ile yeterli kalitede görüntüleme yapılabilir. Düşük FDG ve BT dozları kullanılarak yapılan sınırlı bir FDG PET/BT çalışması ile toplam 1 mSv'den daha düşük etkin radyasyon dozlarında yıllık akciğer kanseri taraması yapmanın olanaklı olduğu gösterilmiştir (62). Bu radyasyon dozunun sadece 0.4 mSv'lik kısmı PET görüntülemeyen kaynaklanmakta ve bu dozda yeterli kalitede bir PET görüntüsü elde edilebilmektedir (62). Radyasyon dozlarının azaltılması bakımından en önemli teknolojik yenilik hibrid PET/MR sistemlerinin klinik kullanıma girmesidir. Her ne kadar MR görüntüleme akciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde kısıtlı bir yöntem olarak kabul edilse de, standart tüm vücut PET/MR görüntülemenin akciğer nodüllerinin saptanmasında düşük doz BT ile benzer performans gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 3) (65). PET/MR görüntülemenin FDG tutulumu gösteren 5 mm'den büyük boyuttaki akciğer nodüllerinde yüksek duyarlılığa sahip olduğu; FDG tutulumu göstermeyen daha küçük nodüllerde ise duyarlılığının düşük olduğu belirtilmiştir (66). Diğer taraftan FDG tutulumu göstermeyen ve MR görüntülemeye saptanamayıp

sadece BT görüntülerinde izlenen nodüllerin çok büyük bir kısmının (%96.4) takipte kaybolduğu ya da stabil seyrettiği, dolayısıyla benign karakterde olduğu gösterilmiştir (67). Küçük akciğer nodüllerinin MR ile görüntülenmesini sağlamak amacıyla UTE (ultrashort echo time) gibi özel sekanslar geliştirilmiştir (68). Ayrıca hibrid PET/MR sistemlerinde, toraksın PET ve MR görüntülemeleri eş zamanlı olarak yürütüldüğünden, PET görüntüsünde solunum hareketleri için düzeltme işlemi MR görüntülemeyen yararlanarak yapılabilir. Dolayısıyla, FDG PET/MR küçük pulmoner nodülleri yakalamadaki düşük duyarlılığına rağmen, FDG PET/BT'ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Nitekim akciğer kanserinde yapılmış çeşitli çalışmalarda tümör ve lenf nodu evrelemede FDG PET/MR ve PET/BT görüntülemenin benzer tanısal performans sergilediği gösterilmiştir (69). MR görüntüleme sahip olduğu yüksek yumuşak doku kontrastı, fonksiyonel görüntüleme gibi özellikleri nedeniyle akciğer kanserinin evrelemesine ek katkı sağlayabilir. Özellikle beyin metastazlarının saptanmasında FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı düşük olup, hastaların beyin MR ile değerlendirilmesi önerilmektedir (Şekil 4) (8). Dolayısıyla akciğer kanserinin evrelemede tek başına tüm vücut FDG PET/MR görüntülemeyen, ayrı ayrı yapılan tüm vücut FDG PET/BT ve beyin MR görüntülemelerinin yerine alternatif bir yöntem olarak yararlanılabilir.



Şekil 3. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde FDG PET/BT ve PET/MR bulguları. Akciğer kanseri (yassı hücreli karsinom) tanısı alan 71 yaşındaki hastaya ait FDG PET/BT görüntülerinde (a,b,e,f) sol akciğer üst lob anterior segmentte 5 cm çaplı plevral tabanlı kitle, sol hiler patolojik lenf nodu ve fissür üzerinde milimetrik boyutta bir nodül izlenmektedir. Aynı görüntüleme seansında PET/BT görüntülemeyen hemen sonra yapılan akciğer PET/MR görüntülemesinde (c,d,g,h) tüm PET bulguları için anatomik korelasyon net bir biçimde yapılabilmektedir. PET/MR incelemesinde solunum tetiklemeli, akciğer parankimini değerlendirmek amacıyla kullanılan özel bir MR sekansı (aksiyel T2 PROPELLER) kaydedilmiştir.

Yeni PET Radyofarmasötikleri

FDG, onkolojide PET görüntülemeye en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik olmakla birlikte çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. FDG ile ilgili en önemli kısıtlılık malign dokular dışında enflamasyonda da FDG tutulumunun artış göstermesidir (70). Ek olarak, karsinoid tümörü gibi iyi diferansiye malign tümörlerde FDG tutulumu düşük düzeyde olabilir. Bu nedenle akciğer kanserinde farklı patofizyolojik özellikleri görüntülemeye yarayan çeşitli PET ajanları geliştirilmiştir (Tablo 2) (71). Bu PET radyofarmasötiklerinin bir kısmı klinikte kullanılmaktadır. Bu ajanların bir kısmı ayrıca beta ve alfa yayan radyoizotoplarla da işaretlenebildiğinden radyonüklid tedavi potansiyeli taşır.

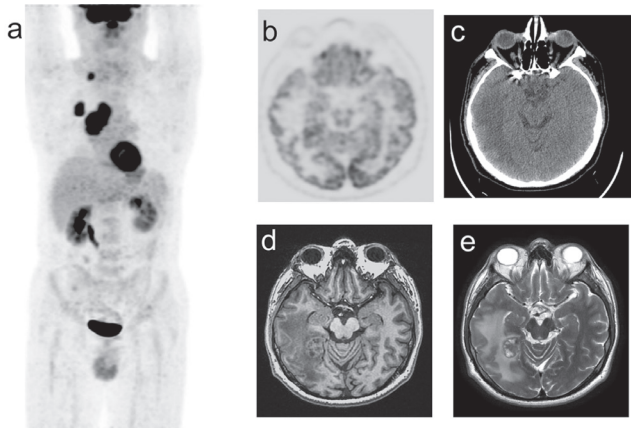
Akciğer kanserinde artmış hücresel proliferasyon hızı F-18 ile işaretli florotimidin (FLT) ile görüntülenebilir. FLT bir timidin analogu olarak hücre döngüsünün S-fazında timidin kinaz-1 enzimi ile fosforile edilerek hücre içinde tutulur. Bu tutulmanın derecesi DNA sentezi ve hücresel proliferasyon hızı ile orantılıdır. Nitekim, KHKDAK hastalarında tümörde FLT tutulumunun histopatolojik Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). FLT'nin malign lezyonlar için özgülüğü FDG'ye

göre daha yüksek olmakla birlikte, sadece S-fazındaki hücrelerde tutulum göstermesi nedeniyle tümördeki FLT tutulumu FDG'ye göre düşüktür (73). Bu nedenle akciğer kanserinde hem primer tümörün hem de lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı FDG PET/BT görüntülemeye göre daha düşüktür (74,75). FLT PET görüntülemenin öncelikli kullanım alanı tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. KHKDAK'inde hem gefitinib (bir epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörü) tedavisi sonrasında (76) hem de radyoterapi sonrasında (77) erken dönemde tedaviye yanıtın FLT PET görüntüleme ile değerlendirilebildiği gösterilmiştir.

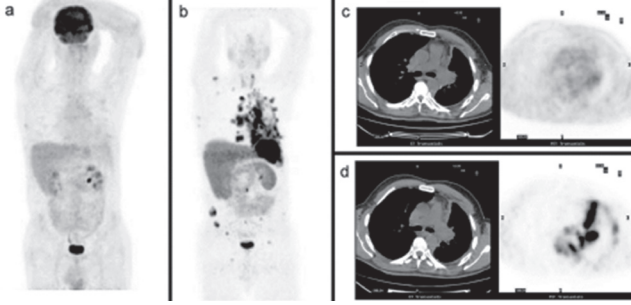
Amino asit metabolizmasının PET ile görüntülenmesini sağlayan metiyonin de akciğer kanserinde FLT ile benzer özellikler gösterir. Karbon-11 veya F-18 ile işaretli radyofarmasötik formları bulunur. Metiyonin tutulumu, bu amino asitin hücre içine taşınmasını ve hücresel proliferasyon hızını yansıtır (78). Malign dokular için özgülüğü FDG'den yüksek olduğundan akciğerin enflamatuvar hastalıklarının FDG PET/BT görüntülemeye verdiği yanlış pozitif sonuçların azaltılmasına katkı yapabilir (79).

Amino asit metabolizması ile ilişkili bir diğer PET radyofarmasötüğü olan F-18 ile işaretli dihidroksifenilalanin (FDOPA) beyin tümörlerinin ve nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde kullanılır. FDOPA akciğerde karsinoid tümörünün görüntülenmesi, nöroendokrin bileşen içeren akciğer nodüllerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmıştır (80,81). Ancak günümüzde nöroendokrin tümörlerin PET ile görüntülenmesi için daha yaygın olarak bu hücrelerin hücre zarındaki somatostatin reseptörlerine bağlanan galyum-68 (Ga-68) DOTA ile işaretli somatostatin analogları kullanılmaktadır. Düşük FDG tutulumu gösteren akciğerin karsinoid tümöründe Ga-68 DOTA ile işaretli somatostatin analogları yüksek tutulum göstermesi nedeniyle daha yüksek duyarlılığa sahiptir (Şekil 5) (82). Nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi ve evrelemesi için ideal PET radyofarmasötikleri olan bu ajanlar, Ga-68 yerine beta ışınması yapan lutesyum-177 ile bağlandığında sistemik radyonüklid tedavi amacıyla da kullanılabilir. Bu ajanlar ile moleküler hedefin ilk olarak PET ile görüntülenmesi, sonrasında aynı moleküler hedefin beta yayıcıları ile ışınlanması teranostik yaklaşımın güncel klinik bir uygulamasını temsil etmektedir.

Tümörde hipoksi varlığı, akciğer kanseri dahil olmak üzere genel olarak tüm solid tümörlerde tedavi direnci ve hastanın prognozu ile ilişkilidir (83). F-18 ile işaretli floromizonidazol (FMISO) hipoksinin görüntülenmesi için kullanılan bir PET ajanıdır. FMISO hücre içine pasif



Şekil 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde beyin metastazı ile ilişkili FDG PET/BT ve PET/MR bulguları. Akciğer kanseri tanısı ile evreleme amaçlı FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastanın tüm vücut FDG PET görüntüsünde (a) sağ akciğer hilusunda kitle, sağ paratrakeal ve sağ supraklaviküler lenf nodları izlenmiştir. Beyin kesitlerinde sağ hipokampal alanda kuşku hipermetabolizma (b) ve BT'de (c) sağ temporal lobda yaygın ödem bulgusu bulgusu izlenmesi üzerine beyin metastazından kuşku edilerek aynı seansta beyin için ek PET/MR görüntülemesi yapılmıştır. Bu incelemede alınan T1 (d) ve T2 (e) ağırlıklı MR görüntülerinde beyin metastazı ile uyumlu hipokampal kitle ve çevresinde eşlik eden parankimal ödem bulgusu net olarak ayrt edilebilmektedir.



Şekil 5. Akciğer karsinoid tümöründe FDG ve Ga-68 DOTATATE PET/BT bulguları. Akciğer karsinoid tümörü tanısı ile izlenen 59 yaşındaki hastanın yeniden evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT incelemesinde (a,c) sol akciğer hilusunda izlenen kitlenin ve mediastinal plevral kalınlaşmanın düşük dereceli artmış FDG tutulumu ($SUV_{maks}: 2.3$) gösterdiği izlenmektedir. Hastaya yakın zamanda yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında (b,d) ise hastanın sol hemitoraksta yaygın hastalığı, mediastende patolojik lenf nodları ve yaygın kemik metastazları olduğu görülmektedir. Bu lezyonların birçoğunda FDG PET/BT incelemesinde düşük dereceli FDG tutulumu olduğu dikkati çekmektedir

difüzyon yoluyla girer ve hipoksik dokularda hücre içinde tutulur (84). Dokudaki tutulumunun yavaş gerçekleşmesi ve tümör/geri-plan kontrastının düşük olması FMISO PET görüntülemenin sınırlılıklarını oluşturur. Bakır-64 ile işaretli metiltiosemikarbazon ($Cu-64$ ATSM) fiziksel yarılanma süresinin daha uzun (12.7 saat) olması ve dokudaki tutulumunun daha hızlı gerçekleşmesi nedeniyle önem kazanan bir diğer hipoksi ajanıdır (71). Klinik çalışmalar $Cu-64$ ATSM'nin KHDAK'inde prognostik bir belirteç olarak hipoksinin PET ile görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (85,86). Malign dokuların bir özelliği de bu dokularda anjiogenezin artmış olmasıdır. Tümör anjiogenezini ile ilişkili olarak aktifleşen endotel hücrelerinde integrin adı verilen moleküllerin ekspresyonu artar. İntegrinlerin görüntülenmesine yönelik F-18 ve Ga-68 ile işaretli çeşitli PET ajanları geliştirilmiş, bu ajanlar kullanılarak akciğer kanserinde anjiogenezin PET ile görüntülenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (87,88,89). CXCR4 çeşitli solid kanseri türlerinde artmış ekspresyon gösteren, tümörün metastaz yapma potansiyeli ile ilişkili bir kemokin reseptörüdür (90,91). Ga-68 ile işaretlenen pentixafor bileşiği akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli hematolojik malignitelerde ve solid tümörlerde PET ile görüntüleme kullanılmıştır (90,91). CXCR4 ekspresyonu KHAK'sinde KHDAK'sine göre daha fazladır (92). Özellikle CXCR4 reseptörüne bağlanan, alfa veya beta yayan terapötik radyonüklidler ile işaretlenen yeni bileşiklerin geliştirilmesi bu mekanizmaya önem kazandırmaktadır (91).

Sonuç

Akciğer kanseri kuşkusuz olan veya akciğer kanseri tanısı alan hastalarda FDG PET/BT görüntüleme yüksek tanısal doğruluğa sahip olan ve günümüzde rutin olarak uygulanan bir incelemedir. Küçük boyutlu ve solid olmayan akciğer nodülleri dışında, düşük FDG tutulumu gösteren veya FDG tutulumu olmayan akciğer nodülleri yüksek olasılıkla benign olarak değerlendirilip izleme alınabilir. Yeni tanı akciğer kanserine FDG PET/BT ile evreleme yapılmadan ve uzak metastaz varlığı dışlanmadan küratif amaçlı tedavilere başlanmamalıdır. Mediastendeki lenf nodlarının değerlendirilmesinde ise genellikle PET bulgularına bakılmaksızın girişimsel evreleme yöntemlerine başvurmak gerekir. FDG PET/BT verisinin sayısal analizi akciğer kanserinde hasta prognozunun öngörülmesine katkıda bulunabilir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda PET/MR sistemleri ile yapılan incelemenin de en az FDG PET/BT görüntüleme kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca günümüzde akciğer kanserinin farklı patofizyolojik özelliklerinin görüntülenmesine ve radyonüklid tedavi planlamasına yönelik, FDG dışındaki PET radyofarmasötikleri ile giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505-527.
2. Kitajima K, Doi H, Kanda T, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:387-399.
3. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Højlund-Carlson PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2084-2097.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chanky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714.
5. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics* 2010;30:1163-1181.
6. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:1-21.

7. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 2013;143:7s-37s.
8. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:255-264.
9. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2013;5:S389-S396.
10. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol I* 2015;42:328-354.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:E93-E120.
12. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: A meta-analysis. *JAMA* 2014;312:1227-1236.
13. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer*. 2008;61:186-194.
14. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1166-1173.
15. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-260.
16. Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, Kratochwil C, Giesel FL. PET/MRI and PET/CT in Lung Lesions and Thoracic Malignancies. *Semin Nucl Med* 2015;45:268-281.
17. Barger RL, Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:153-158.
18. Hoetjes NJ, van Velden FH, Hoekstra OS, et al. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1679-1687.
19. Salavati A, Borofsky S, Boon-Keng TK, et al. Application of partial volume effect correction and 4D PET in the quantification of FDG avid lung lesions. *Mol Imaging Biol* 2015;17:140-148.
20. Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med* 2008;49:1223-1231.
21. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:504-535.
22. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-2288.
23. Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015;29:409-419.
24. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
25. Zhao L, He ZY, Zhong XN, Cui ML. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2012;21:230-236.
26. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1203-1211.
27. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:177-181.
28. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-892.
29. Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1800-1806.
30. Li JK, Xu W, Kong FJ, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:151-155.
31. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-1951.
32. Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2357-2362.
33. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *New Engl J Med* 2009;361:32-39.
34. Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB Jr. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1166-1170.
35. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012;19:349-357.
36. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:697-703.

37. Azad A, Chionh F, Scott AM, et al. High impact of 18F-FDG-PET on management and prognostic stratification of newly diagnosed small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2010;12:443-451.
38. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338-345.
39. Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol* 2016;26:3155-3161.
40. Lee YJ, Cho A, Cho BC, et al. High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2426-2432.
41. Oh JR, Seo JH, Chong A, et al. Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:925-935.
42. Davies A, Tan C, Paschalides C, et al. FDG-PET maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2007;55:75-78.
43. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Park B, Rusch V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1419-1427.
44. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
45. Kwon W, Howard BA, Herndon JE, Patz EF Jr. FDG Uptake on Positron Emission Tomography Correlates with Survival and Time to Recurrence in Patients with Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:897-902.
46. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CY. Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose (18)F-FDG positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:691-698.
47. Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1459-1464.
48. Wang D, Koh ES, Descallar J, Pramana A, Vinod SK, Ho Shon I. Application of novel quantitative techniques for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:349-358.
49. Hyun SH, Choi JY, Kim K, et al. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg* 2013;257:364-370.
50. Park SY, Cho A, Yu WS, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT in surgically resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2015;56:45-49.
51. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:241-251.
52. Yıldırım F, Yurdakul AS, Özkaya S, Akdemir ÜÖ, Öztürk C. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is independent prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Respir J* 2017;11:602-611.
53. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One* 2016;11.
54. Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:534-543.
55. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004;59:1061-1069.
56. Cook GJR, Yip C, Siddique M, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013;54:19-26.
57. Orhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med* 2014;55:414-422.
58. Soussan M, Orhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One* 2014;9.
59. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011;52:369-378.
60. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, Trigidou R, Syrigos K. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *Springerplus* 2014;3.
61. Furukawa T, Miyata Y, Kushitani K, et al. Association between [18F]-fluoro-2-deoxyglucose uptake and expressions of hypoxia-induced factor 1 α and glucose transporter 1 in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1154-1161.
62. Schaefferkoetter JD, Yan J, Sjöholm T, et al. Quantitative Accuracy and Lesion Detectability of Low-Dose 18F-FDG PET for Lung Cancer Screening. *J Nucl Med* 2017;58:399-405.
63. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Med* 2011;365:395-409.

64. Shang K, Cui BX, Ma J, et al. Clinical evaluation of whole-body oncologic PET with time-of-flight and point-spread function for the hybrid PET/MR system. *Eur J Radiol* 2017;93:70-75.
65. Stolzmann P, Veit-Haibach P, Chuck N, et al. Detection rate, location, and size of pulmonary nodules in trimodality PET/CT-MR: comparison of low-dose CT and Dixon-based MR imaging. *Invest Radiol* 2013;48:241-246.
66. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R, et al. Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. *Radiology* 2013;268:874-881.
67. Raad RA, Friedman KP, Heacock L, Ponzo F, Melsaether A, Chandarana H. Outcome of small lung nodules missed on hybrid PET/MRI in patients with primary malignancy. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:504-511.
68. Burris NS, Johnson KM, Larson PE, et al. Detection of Small Pulmonary Nodules with Ultrashort Echo Time Sequences in Oncology Patients by Using a PET/MR System. *Radiology* 2016;278:239-246.
69. Spick C, Herrmann K, Czernin J. 18F-FDG PET/CT and PET/MRI Perform Equally Well in Cancer: Evidence from Studies on More Than 2,300 Patients. *J Nucl Med* 2016;57:420-430.
70. Baha A, Yildirim F, Kokturk N, Akdemir UO, Demircan S, Turktas H. 18 F-FDG uptake in focal organising pneumonia mimicking bronchial carcinoma. *Clin Respir J* 2016;10:740-745.
71. Szyszko TA, Yip C, Szlosarek P, Goh V, Cook GJ. The role of new PET tracers for lung cancer. *Lung Cancer* 2016;94:7-14.
72. Buck AK, Hetzel M, Schirrmeister H, et al. Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:525-533.
73. Buck AK, Schirrmeister H, Hetzel M, et al. 3-deoxy-3-[(18)F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 2002;62:3331-3334.
74. Yang WF, Zhang YM, Fu Z, et al. Imaging of proliferation with 18F-FLT PET/CT versus 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1291-1299.
75. Tian JH, Yang XF, Yu LJ, et al. A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine and 18F-FDG. *J Nucl Med* 2008;49:186-194.
76. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008;14:7423-7429.
77. Trigonis I, Koh PK, Taylor B, et al. Early reduction in tumour [18F]fluorothymidine (FLT) uptake in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy alone. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:682-693.
78. Wiryasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, et al. Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a cause of the tumor uptake in PET. *J Nucl Med* 2012;53:1253-1261.
79. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, Lee CY, Chang CP, Wang SJ. The feasibility of 11C-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008;22:533-538.
80. Koopmans KP, De Vries EGE, Kerna IP, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728-734.
81. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-1438.
82. Lococo F, Perotti G, Cardillo G, et al. Multicenter Comparison of F-18-FDG and Ga-68-DOTA-Peptide PET/CT for Pulmonary Carcinoid. *Clin Nucl Med* 2015;40:E183-E189.
83. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metast Rev* 2007;26:225-239.
84. Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007;37:451-461.
85. Yip C, Blower PJ, Goh V, Landau DB, Cook GJ. Molecular imaging of hypoxia in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:956-976.
86. Lohith TG, Kudo T, Demura Y, et al. Pathophysiologic correlation between 62Cu-ATSM and 18F-FDG in lung cancer. *J Nucl Med* 2009;50:1948-1953.
87. Morrison MS, Ricketts SA, Barnett J, Cuthbertson A, Tessier J, Wedge SR. Use of a novel Arg-Gly-Asp radioligand, 18F-AH111585, to determine changes in tumor vascularity after antitumor therapy. *J Nucl Med* 2009;50:116-122.
88. Kim JH, Lee JS, Kang KW, et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of (68)Ga-NOTA-RGD, a positron emission tomography agent for angiogenesis imaging. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:65-71.
89. Wan W, Guo N, Pan DH, et al. First experience of 18F-alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination. *J Nucl Med* 2013;54:691-698.
90. Vag T, Gerngross C, Herhaus P, et al. First Experience with Chemokine Receptor CXCR4-Targeted PET Imaging of Patients with Solid Cancers. *J Nucl Med* 2016;57:741-746.
91. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J Nucl Med* 2017;58:77s-82s.
92. Watts A, Singh B, Basher R, et al. 68Ga-Pentixafor PET/CT demonstrating higher CXCR4 density in small cell lung carcinoma than in non-small cell variant. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:909-910.