

TC  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPERABL KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER  
KANSERİNDE MEDİASTİNAL EVRELEMeye  
PET-BT'NİN KATKISI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatma Kutluhan İMANÇLI

**İZMİR 2012**

TC  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OPERABL KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER  
KANSERİNDE MEDİASTİNAL EVRELEMEYE  
PET-BT'NİN KATKISI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatma Kutluhan İMANÇLI

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Atila AKKOÇLU

## TEŞEKKÜR

*Bir son daha yaşamak,  
Yeni bir başlangıç adına...*

Başlangıçlar ve sonlar arası geçen zaman dilimlerini kapsayan şu eğitim hayatımda en son başlangıcım Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlığım oldu. Bu yuvada bana ayrılmış zaman diliminin sonuna yaklaşıyorken, uzmanlığa başlangıç adına da olsa o noktaya "son" demeye hiç dilim varmıyor aslında. İnsan ailesinden uzakta yaşayabilir ama ailesinden uzaklaşamaz. Onlardan ayrılabilir ama aslında kalbi hep onlarıdır. İşte burada paylaşılan tüm güzellikler ve her şeyden önemlisi "iyi bir hekim" yetiştirmek adına gösterilen gayret ve özenin içtenliği ve samimiyeti ile kurulan o güçlü bağlar da, bizim her daim "biz bir aileyiz" bilinci içinde yetişmemizi sağlamıştır. Bu ailenin bir ferdi olmak da bu bilinci daima yaşatabilmeyi gerektiriyor.

Bu güzel aileye katıldığım ilk günden buyana sevgisini, şefkatini ve güleryüzünü hiçbir zaman bizlerden esirgememiş olan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oya İtil'e, her zaman olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinde de bana yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Atila Akkoçlu'ya, asistanlığım boyunca her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Eyup Sabri Uçan, Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın, Prof. Dr. Oğuz Kılınc, Prof. Dr. Can Sevinç ve Yrd.Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın'a, yine tezimi hazırlama sürecinde tecrübelerinden faydalandığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı değerli hocalarından Prof. Dr. Berna Polack'a, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan sayın hocam Doç. Dr. Ahmet Önen'e, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Duygu Gürel'e, yine bu süreçte bizlere hep yardımcı olan göğüs hastalıkları hemşire ve personellerine, ve tabi ki her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve hissettiğim, zorlukları her zaman benim için kolaylaştırmış olan ailemin tüm bireyelerine sonsuz teşekkürlerimle...

Fatma Kutluhan İMANÇLI

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar</b> .....	<b>III</b>
<b>RESİMLER</b> .....	<b>V</b>
<b>GRAFİKLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>8</b>
2.1.AKCIĞER KANSERİ .....	8
2.1.1.Epidemiyoloji.....	8
2.1.2.Risk faktörleri .....	8
2.1.2.1. Sigara .....	8
2.1.2.2. Yaş .....	10
2.1.2.3. Cinsiyet.....	11
2.1.2.4. Radon.....	11
2.1.2.5. Mesleki maruziyet.....	12
2.1.2.6. Asbestoz.....	12
2.1.2.7. Beslenme .....	12
2.1.2.8. Hava kirliliği.....	13
2.1.2.9. Geçirilmiş akciğer hastalıkları .....	13
2.1.2.10. Aile öyküsü.....	14
2.1.2.11. Genetik yatkınlık.....	14
2.1.3.Sınıflandırma (histopatolojik).....	15
2.1.3.1. Malign akciğer tümörleri sınıflaması.....	15
2.1.3.2. Akciğer adenokarsinomunda yeni sınıflama .....	16
2.1.4.Evreleme .....	19
2.1.4.1. Evrelemede yıllar içerisindeki değişiklikler.....	19
2.1.4.2. Yeni evreleme sistemi.....	22
2.1.4.3. Mediastinal evreleme .....	31
2.1.4.3.1. Noninvaziv mediastinal evreleme yöntemleri .....	33
A) Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	33
B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	35

C) Pozitron Emisyon Tomografisi(PET) .....	35
C-1. Tarihçe .....	36
C-2. PET Tarayıcı (PET Kamera) .....	36
C-3. FDG'nin Biyodağılımı ve Tümör Hücresinde Tutulum Mekanizması .....	40
C-4. Akciğer Tümörlerinin FDG afinitesi .....	41
C-5. PET Çekimi .....	42
C-6. PET Görüntülerinin Yorumlanması.....	42
C-7. Akciğer kanserinde PET'in Kullanım Endikasyonları ...	44
C-8.Evrelemede PET'in yeri .....	44
2.1.4.3.2. İnvaziv mediastinal evreleme yöntemleri .....	47
A)Endobronşiyal ultrasonografik transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS – TBİİA) .....	48
B) Endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS İİA) .....	48
C) Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA).....	48
D) Transtorasik iğne biyopsisi (TTİB) .....	49
E) Standart Servikal Mediastinoskopi .....	49
F) Genişletilmiş Servikal Mediastinoskopi .....	51
G) Anterior Mediastinotomi .....	51
H) VideoYardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS).....	52
I) Torakotomi ile intratorasik evreleme .....	52
2.1.5. Tedavi .....	53
2.1.5.1. KHDAK'de evrelere göre tedavi seçenekleri.....	55
2.1.6. Sağkalım.....	57
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>58</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>60</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>78</b>
<b>6.SONUÇLAR .....</b>	<b>84</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>86</b>

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik sınıflama (DSÖ, 2004) .....	16
<b>Tablo 2.</b> IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması .....	17
<b>Tablo 3.</b> Mountain ve arkadaşlarının 1974'te KHDak'li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi .....	20
<b>Tablo 4.</b> UICC ve AJCC'nin TNM evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi .....	21
<b>Tablo 5.</b> 1997 yılında önerilen TNM sınıflandırması .....	21
<b>Tablo 6.</b> T boyutlarına göre sağkalım süreleri.....	23
<b>Tablo 7.</b> Plevral yayılımı olan olgular ile diğer nedenler ile T4 kabul edilen olguların sağkalım süreleri.....	24
<b>Tablo 8.</b> M0 ve herhangi bir T olan olguların klinik N (cN) durumlarına göre yaşam süreleri .....	25
<b>Tablo 9.</b> M0 ve herhangi bir T olan olguların patolojik (pN) durumuna göre yaşam süreleri .....	25
<b>Tablo 10.</b> N tanımlamasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması.....	26
<b>Tablo 11.</b> Tek ve multipl zon N1 ya da tek ve multipl zon N2 olgularının yaşam süreleri	28
<b>Tablo 12.</b> M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların yaşam süreleri .....	29
<b>Tablo 13.</b> Akciğer kanseri yeni evreleme sistemi .....	30
<b>Tablo 14.</b> Yeni TNM evreleme sistemi.....	31
<b>Tablo 15.</b> Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin Toraks BT ile değerlendirilmesi .....	34
<b>Tablo 16.</b> Pozitron yayan radyonüklidlerin yarı ömürleri. ....	36
<b>Tablo 17.</b> Yanlış pozitif torasik FDG tutulum nedenleri .....	43
<b>Tablo 18.</b> KHDak'de mediastinal evrelemenin BT ve FDG-PET ile değerlendirilmesi ..	44
<b>Tablo 19.</b> KHDak'de mediastinal lenf nodu evrelemesinin FDG – PET ile değerlendirilmesi .....	45
<b>Tablo 20.</b> PET ve PET-BT'nin mediastinal evrelemedeki istatistiksel analizi .....	46
<b>Tablo 21.</b> Mediastinoskopi komplikasyonları .....	49
<b>Tablo 22.</b> Çalışmaya alınan 124 hastanın demografik özellikleri .....	59
<b>Tablo 23.</b> Opere olan 99 hastanın demografik özellikleri.....	59
<b>Tablo 24.</b> Hastalara uygulanan rezeksiyon tipi dağılımı .....	60
<b>Tablo 25.</b> Sağ akciğer tümör yerleşimi .....	61

<b>Tablo 26.</b> Sol akciğer tümör yerleşimi.....	61
<b>Tablo 27.</b> Tümör histopatolojisi dağılımı .....	62
<b>Tablo 28.</b> Tümör tiplerinin santral ve periferal yerleşimlerine göre dağılımı .....	63
<b>Tablo 29.</b> Tümör tiplerinin sağ ve sol akciğer dağılımı.....	64
<b>Tablo 30.</b> PET-BT ve Mediastinoskopi sonuçlarının karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 31.</b> PET-BT ve bütün mediastinal örnekleme yöntemlerinin* karşılaştırılması.....	67
<b>Tablo 32.</b> Hasta ve lenf nodu sayısı bakımından GP-YP-GN-YN dağılımı.....	67
<b>Tablo 33.</b> Hasta ve toplam lenf nodu sayısı bakımından PET-BT'nin istatistiksel analizi .....	67
<b>Tablo 34.</b> N1, N2 ve her bir lenf nodu istasyonu için GP-YP-GN-YN dağılımı .....	68
<b>Tablo 35.</b> N1, N2 ve her bir lenf nodu istasyonu için PET-BT'nin istatistiksel dağılımı ..	69
<b>Tablo 36.</b> PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası korelasyon.....	69
<b>Tablo 37.</b> GP-YP lenf nodu istasyonlarının dağılımı ve ortalama SUV max değerlerinin karşılaştırılması.....	70
<b>Tablo 38.</b> GP Skuamoz hücreli karsinom .....	71
<b>Tablo 39.</b> GP Adenokarsinom .....	71
<b>Tablo 40.</b> YP Skuamoz hücreli karsinom .....	71
<b>Tablo 41.</b> YP Adenokarsinom .....	71
<b>Tablo 42.</b> GP-YP grupta dağılım.....	72
<b>Tablo 43.</b> Klinik ve patolojik T dağılımı .....	72
<b>Tablo 44.</b> Klinik ve patolojik N dağılımı.....	73
<b>Tablo 45.</b> Klinik ve patolojik evrelerin karşılaştırılması .....	74

## **RESİMLER**

<b>Resim 1.</b> Mediastinal lenf nodları.....	27
<b>Resim 2.</b> Konvansiyonel PET ve Entegre PET/BT tarayıcının dış ve içyapısı. ....	37
<b>Resim 3.</b> PET emisyon ve transmisyon görüntüleri .....	38
<b>Resim 4.</b> Entegre PET/BT emisyon ve transmisyon görüntüleri.....	39
<b>Resim 5.</b> PET-BT sonuçlarına göre hastaların tedavi yönetimi.....	66



## **GRAFİKLER**

<b>Grafik 1.</b> Patolojik T'ye göre klinik T sonuçları.....	73
<b>Grafik 2.</b> Patolojik N'e göre klinik N sonuçları.....	74
<b>Grafik 3.</b> Patolojik evreye göre klinik evre sonuçları.....	75

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAH</b>	Atipik adenomatoz hiperplazi
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>AIS</b>	Adenokarsinoma in situ
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALK</b>	Anaplastic lymphoma kinase gene
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BAK</b>	Bronkioloalveoler karsinom
<b>BPDE</b>	Benzo(a)piren diol epoxide
<b>BRAF</b>	Serine/threonine-protein kinase gene
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBUS-TBİA</b>	Endobronşiyal ultrasonografik transbronşial ince iğne aspirasyonu
<b>EUS-İA</b>	Endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor receptor
<b>EML4</b>	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 gene
<b>ETS</b>	European Respiratory Society
<b>FDG</b>	Fluorodeoksiglukoz
<b>G:T</b>	Guanin/Timin
<b>GN</b>	Gerçek negatif
<b>GP</b>	Gerçek pozitif
<b>HU</b>	Hounsfield unite
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>KHAK</b>	Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK</b>	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>Kras</b>	GTPase Kras gene (protooncogene)
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LPA</b>	Lepidik predominant adenokarsinom
<b>MD-ATS</b>	ATS'nin önerdiği Mountain-Dresler lenf nodu haritası
<b>MİA</b>	Minimal invaziv adenokarsinom
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme

<b>NNK</b>	Nitrozamin 4-1-1-butanon
<b>NPD</b>	Negatif prediktif değer
<b>PAH</b>	Poliaromatik hidrokarbonlar
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PPD</b>	Pozitif prediktif değer
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>SUV</b>	Standart uptake value
<b>TAPMG</b>	Türk Akciğer ve Plevra Maligniteleri alışma Grubu
<b>TBİİA</b>	Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu
<b>TNM</b>	T (tümörün durumu), N (bölgesel lenf nodları), M (metastatik tutulum)
<b>TTİİA</b>	Transtorasik ince iğne aspirasyonu
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>YN</b>	Yalancı negatif
<b>YP</b>	Yalancı pozitif

## ÖZET

### **Operabl Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Mediastinal Evrelemeye PET-BT'nin Katkısı**

**Dr.Fatma Kutluhan İmançlı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir, Türkiye**

**Amaç:** Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ile ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) erken evrede tespit edildiğinde cerrahi önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu nedenle KHDAK olgularının evrelemesi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde özel öneme sahiptir. Özellikle mediastinal evreleme bu açıdan son derece önemlidir. Son yıllarda pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT) preoperatif evrelemede sıkça kullanılmaya başlanan bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Biz bu çalışmamızda operabl KHDAK tanılı hastaların PET-BT sonuçlarını mediastinoskopi ve torakotomi sonuçları ile karşılaştırarak PET-BT'nin mediastinal evrelemedeki etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Kasım 2009-Aralık 2011 tarihleri arası KHDAK tanısı alan ve operabl olarak değerlendirilen ve operasyon öncesi klinik evrelemesinde hastanemizde çekilen PET-BT tetkikinden faydalanılan 124 hastanın klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi. 124 hastadan 34'üne preoperatif evreleme amaçlı mediastinoskopi, 4'üne mediastinotomi, 2'sine torakotomi ile 5 no'lu lenf nodu örnekleme, 1'ine de 7 no'lu lenf nodu örnekleme yapılmıştı. Mediastinoskopi ile N2 negatifliği saptanan 16 hasta ile direkt cerrahiye verilen 83 hasta olmak üzere toplam 99 hastanın torakotomi ile elde edilen mediastinal lenf nodu sonuçları incelendi. PET-BT'nin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk oranları hesaplandı. Ayrıca opere olan grupta klinik ve patolojik T,N evreleri ve genel evrelerin karşılaştırılması yapıldı.

**Bulgular:** Preoperatif mediastinal örnekleme yapılan hastalar için PET-BT'nin sensitivitesi %91.66, spesifisitesi %17.64, PPD %61.11, NPD %60, doğruluk oranı %60.97 bulundu. Hasta sayısı bakımından bu oranlar sırasıyla %48.27, %70,37, %46,66, %71.69 ve %62.65, lenf nodu istasyonları bakımından ise sırasıyla %34.56, %93.21, %43.07, %90.55 ve %85.62 saptandı. N1 lenf nodları için sensitivite %8.1, spesifisite %93.49, PPD %21.42, NPD %82.29, doğruluk %78.15 iken, N2 lenf nodları için bu oranlar sırasıyla %56.81, %93.08, %49.01, %94.85 ve %89.28 olarak hesaplandı. 4,7 ve 10 nolu lenf

nodu istasyonlarda doğruluk oranları düşük bulundu, ancak sadece 3. ve 10. istasyonlarda PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. Mediastinal lenf nodu pozitifliği için maksimum standart uptake değeri (SUVmax) cut-off değeri olarak 3.55 hesaplandı. PET-BT'nin patoloji sonuçlarına göre, T evrelemede %47.5 aynı, %40.4 düşük, %12.1 yüksek, N evrelemede %57.6 aynı, %17.1 düşük, %25.2 yüksek, genel evrelemede ise %41.4 aynı, %34.3 düşük, %24.2 yüksek sonuçlar verdiği görüldü.

**Sonuç:** PET-BT'nin sensitivite ve PPD'inin düşük, spesifisite ve NPD'nin yüksek saptanmış olması sebebi ile preoperatif dönemde mediastinal lenf nodlarında PET pozitifliği saptanması halinde invaziv mediastinal evrelemeye gidilmesi gerektiği, PET negatifliği saptanması halinde ise bu prosedurun atlanarak hastanın direkt operasyona verilebileceği görüşündeyiz. N2 lenf nodlarına göre, N1 lenf nodlarında PET-BT'nin sensitivite ve PPD'nin daha düşük saptanması ise, PET-BT ile henüz iyi bir N1 saptama başarısı gösteremediğimizi yansıtmaktadır. Merkezimiz adına KHDAK evrelemede PET-BT'nin, klinik nodal evrelemede başarısının iyi olduğu, T evrelemede ve genel evrelemede ise henüz yeterli doğruluğa ulaşamadığını söyleyebiliriz.

**Anahtar sözcükler:** PET-BT; Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; Mediastinal lenf nodları; Evreleme

## ABSTRACT

### **The role of PET- CT in mediastinal staging of operable non-small cell lung cancer**

**MD, Fatma Kutluhan İmançlı, University of Dokuz Eylül, Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, İzmir-Turkey.**

**Aim:** Lung cancer is a common cause of cancer related deaths. Surgery is the most important treatment option in the early stage of non-small cell lung cancer (NSCLC). Positron emission tomography-computed tomography ( PET- CT) is recently used for the preoperative staging. Accurate initial staging is very important at NSCLC especially the mediastinal staging. We aimed to compare results of PET-CT with mediastinoscopy and thoracotomy findings to reveal the effectiveness of PET-CT in mediastinal staging of NSCLC.

**Materials and methods:** 124 patients (107 male, 17 female) diagnosed as operable NSCLC due to preoperative PET-CT scanning performed in our hospital were enrolled in the study. All the clinical and pathological findings were collected retrospectively. For preoperative staging mediastinoscopy was performed in 34 patients, mediastinotomy in 4, thoracotomy for lymph node station 5 in 2 and for lymph node station 7 in 1 patient. Besides 16 patients with negative mediastinoscopy, 83 patients had undergone thoracotomy directly. Postoperative pathology results of lymph node stations of these 99 patients regarding the nodal spread and stage were compared with clinical stage obtained by PET-CT. The sensitivity, specificity, negative (NPV) and positive predictive value (PPV) and accuracy of PET-CT were determined.

**Results:** The sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy of PET-CT for patients preoperatively staged by invasive methods were determined to be 91.66%, 17.64%, 61.11%, 60% and 60.97%, respectively. For all patients who were considered to be operable these values were found to be 48.27%, 70,37%, 46,66%, 71.69% and 62.65%, respectively and from the aspect of all lymph node stations the results were 34.56%, 93.21%, 43.07%, 90.55% and 85.62%, respectively. The sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy were 8.1%, 93.49%, 21.42%, 82.29% and 78.15%, respectively for the N1 lymph nodes and 56.81%, 93.08%, 49.01%, 94.85% and 89.28%, respectively for the N2 lymph nodes. Maximum standart uptake (SUVmax) cut-off value for mediastinal N2 involvement in PET-CT was obtained as 3.55. According to the pathological results, with PET-CT T was 47.5% correctly

staged, 40.4% downgraded, 12.1% upgraded, while N results were 57.6% the same, 17.1% downgraded and 25.2% upgraded. For the general, correct stage with PET-CT was established in 41.4% of cases while 34.3% was downstaged and 24.2% upstaged.

**Conclusion:** The sensitivity and PPV of PET-CT for mediastinal lymph node staging is low but the specificity and NPV is high. We consider that, when positive mediastinal lymph nodes are detected, invasive mediastinal staging must be performed. On the other hand, patients with negative PET-CT results can be operated upon without invasive mediastinal staging. Compared with N2 nodes, the lower values of sensitivity and PPV for N1 nodes reflects that PET-CT is still insufficient to detect N1 nodes. We obtain better results for clinical nodal staging according to the T and general staging with PET-CT in our hospital.

**Keywords:** PET-CT; Non-small cell lung cancer; Mediastinal lymph nodes; Staging

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Akciğer kanseri, doğal seyri nedeni ile ileri – metastatik halde yada lokal ileri evre – toraks içi yaygın durumda tanı almakta, bu nedenle hastaların %70'inde cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır (3). Ülkemizde ileri evre hastaların oranı (%86,7) olup, bu oran Avrupa ve ABD'den bildirilen rakamlara göre daha yüksektir (4). Akciğer kanserinin tanıdan itibaren beş yıllık mortalitesi %85-90 arasındadır (5). Akciğer kanseri tüm erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen kansere bağlı ölümlerde en üst sırada yer almaktadır (6).

Akciğer kanserinde en başarılı ya da en uzun sağ kalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan erken evre hastalardır. Bu hastaların diğerlerinden ayırt edilmesinde kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir (7). TNM evreleme sistemi tümör boyutu ve invazyonu, lenfatik yayılım ve metastatik hastalığın varlığı gibi faktörleri değerlendirerek kanserin anatomik yayılımını ortaya koymaktadır (8).TNM evrelemesinin son baskısı olan 7. baskısı Ocak 2010'da yayınlanmıştır ve 6. baskının yerini almıştır (9,10). Akciğer kanserli olgularda TNM evrelemesi, tedavi yönteminin değerlendirilmesinde, prognozun belirlenmesi ve araştırma verileri ile klinik sonuçların karşılaştırılmasında çok önemlidir.

Akciğer kanserinin hücre tipi hem tedavi hem de prognoz ile ilişkilidir. Klinikte

Akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini dikkate alarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayırarak tedavi ve takibi yapılır ve %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır (11).

Sınırlı KHDAK olgularında cerrahi tedavi uzun dönem yaşam şansı ve kür açısından yüksek potansiyele sahip bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda 5 yıllık sağ kalım oranı evre IA için % 67, evre IIA için % 55 ve evre IIIA için % 23 olarak bildirilmektedir. Bu sağ kalım oranı evre IIIB olgularda ise sadece % 3-7'dir (9).

Primer tümör tanısı sonrası tümörün yayılımının, mediasten ve mediastinal lenf nodlarının tutulumunun belirlenmesi; tümör evresinin ve operabilitenin ortaya konması açısından önem taşımaktadır (12). KHDAK'inde tanı anında %28-38 oranında lenf nodu metastazı mevcuttur (13). Doğru evreleme hem tedavi seçiminde hem de prognoz için son derece önemlidir.



Günümüzde operasyon öncesi evreleme (klinik evreleme), sıklıkla bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi ve bronkoskopi bulguları ile yapılmaktadır (13).

Bu evrelemede ilk seçenek olan Toraks BT ile vücut yapılarının anatomik olarak görüntülenmesi amaçlanır. BT büyümüş lenf nodu varlığını iyi bir şekilde gösterirken, metastaz olup olmadığı konusunda sınırlı sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Toraks BT’de genel olarak kısa çapı >1cm olan lenf nodları patolojik kabul edilirken, bunların patolojik değerlendirilmesinde %40’ında metastaz saptanmamakta, patolojik boyutta lenf nodu saptanılmayan hastaların ise %15’inde mediastinal lenf nodu metastazı saptanmaktadır (14-17). Bu nedenle BT’nin benign-malign ayrımındaki kısıtlılığından dolayı, yeni geliştirilen ve radyoaktif işaretlenmiş, F-18-2-floro-deoksi-D-glukoz kullanılarak yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) incelemesi, akciğer kanserinin invaziv olmayan evrelemede umut vaat eden bir görüntüleme yöntemi olmuştur (18).

PET’ in KHDAK tanılı hastaların mediastinal evrelemede doğruluk oranının BT’den üstün olduğu gösterilmiştir (19,20). BT’de büyümüş mediastinal lenf nodu varlığında PET’in daha sensitif (median sensitivite %85) ancak daha spesifik (median spesifite %90) olduğunu saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (21).

Ayrıca PET ile uygulanan radyofarmasötüğün vücut kompartmanlarında dağılımı ölçülerek, tumor hücrelerinin artmış glukoz metabolizması in vivo saptanabilir. Yeni geliştirilen PET-BT yöntemi ile PET ve BT komponentlerinin avantajları birleştirilmiş ve daha etkin görüntüleme modalitesi oluşturulmuştur (22).

Ancak mediastinal lenf nodu metastazını belirlemede noninvaziv yöntem olarak güvenilen PET-BT’nin, invaziv olan mediastinoskopinin yerini alabileceği ve mediastinoskopi kullanımını azaltabileceği PET-BT sonuçlarıyla mediastinoskopi sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçlayan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (23–26). Ancak son yapılan çalışmalar mediastinoskopinin mediastinal lenf nodu metastazlarının patolojik olarak kesin değerlendirilmesinde yani patolojik evrelemede halen gold standart bir girişim olduğunu göstermektedir (27). Bilindiği gibi patolojik evreleme, torakotomi bulguları ile cerrahi materyalin patolojik incelemesine göre yapılmaktadır. Klinik ve patolojik evrelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik ve patolojik evreler arasında yüksek oranda uyumsuzluk olduğu saptanmıştır. Bu uyumsuzluk gerek T, gerekse de N faktörü için bildirilmektedir. Çoğu çalışmada, klinik ve patolojik evre arasındaki uygunluk oranı % 50’den daha düşük bulunmuştur (28).

Biz de bu çalışmamızda merkezimizde çekilmiş olan PET-BT'den de faydalanılarak operabl olarak değerlendirilmiş KHDAK tanılı hastaların klinik ve patolojik evrelerini karşılaştırarak PET-BT'nin klinik evrelemedeki yerini ve aynı zamanda mediastinal nodal evrelemedeki sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.AKCIĞER KANSERİ**

#### **2.1.1.Epidemiyoloji**

Akciğer kanseri, 20.yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kansertürü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2). Akciğer kanserli olgularda tanısonrası 5 yıllık yaşam, 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok azyükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (29). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupatoplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'densonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artışnedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır(30). Akciğer kanseri sadece 2001 yılında bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur (29,31).Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı11.5/100.000'dir (32). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık,2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik oranla 7. sıradadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (32).

#### **2.1.2. Risk faktörleri**

##### **2.1.2.1. Sigara**

Akciğer kanserinin patogenezinin %94 oranında sigara sorumlu olup, etkeni belli olan az sayıdaki kanserlerden birisidir. Sigara, tüm dünyada her 6 saniyede bir insanın ölümüne sebep olmakta ve kendine bağımlı olan her iki insandan birini öldürmektedir (47). Eğer gerekli önlemler alınmazsa 2030 yılına kadar tahminen toplam 175 milyon insanın daha ölümüne sebep olacaktır (33,34).

Sigara içim oranları akciğer kanseri prevalansı ile doğru orantılı olup, sigara kullanımının azaltılması akciğer kanseri prevalansını düşürecektir (35). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan sigara karşıtı propagandalar ile erkeklerde sigara kullanım oranları azalmasına rağmen, kadınlarda sigara kullanımında artış saptanmıştır (36,37). Gelişmekte olan ülkelerde erişkin kadınlarda sigara kullanımı halen düşüktür. Ancak ergenlik çağındaki kız çocuklarında sigara kullanım oranları artmaktadır (37). Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'tır. Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir (34,38). Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamakta ve daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara içme alışkanlığı göstermektedirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da kadınlarda sigara alışkanlığı ikinci dünya savaşı sonrası başlamıştır. Son dekatta kadınlarda sigara kullanımı ve pasif sigara dumanı maruziyeti artmıştır. Yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Türkiye' de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63' tür. Türkiye toplumunun büyük kısmının yüksek sigara tüketimi gözönüne alındığında, gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte akciğer kanseri sorununun boyutlarının daha da artacağı kolaylıkla öngörülebilir (34,38).

Günlük içilen sigara sayısının ve içilen yılın artması, sigaraya erken yaşta başlanması, filtresiz ve yüksek katran içerikli sigara içilmesi akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (39,40). Öte yandan sigarayı bırakma süresi ile doğru orantılı olarak risk azalmaktadır. Bu nedenle sigara içilen yıl sayısı (paket/yıl) kritik öneme sahiptir. Akciğer kanseri riski, günde bir paket ve üzeri ile 20 yıl ya da daha fazla süre sigara içenlerde 10-65 kat daha fazladır. Sigarayı bıraktıktan sonraki 5. yıldan itibaren risk azalmaktadır (39,40). Pipo, puro ve çiğneme tütün kullanımında da akciğer kanseri riski artmakla beraber bu risk, karsinojen konsantrasyonuna bağlı olarak sigara kullanımından daha düşüktür.

Yapılan çalışmalarda, pasif sigara içiciliğinin karsinojenik etkilerinin olduğu ve akciğer kanseri gelişme riskini sigara kullanmayanlara göre %20 arttırdığı gösterilmiştir (39,41). Dünya Çevre Koruma Örgütü'nün verilerine göre çevresel sigara dumanı maruziyeti, sigara içmeyenler arasında, yılda yaklaşık 3000 akciğer kanseri ölümünden sorumludur. Eşleri sigara içen kişilerde akciğer kanseri gelişiminde %30 artmış risk söz konusudur ve eşinin 80

paket-yıl ya da daha fazla sigara kullanım öyküsünün olduğu kişilerde bu artmış risk %80' lere ulaşmaktadır (42).

Sigara içen ve içmeyenler arasında akciğer kanserinin histolojik tip dağılımı farklılık göstermektedir. Sigara içmeyenlerde her iki cinste de adenokarsinom daha sık görülmektedir. Sigara içen erkeklerde epidermoid karsinom, kadınlarda ise küçük hücreli akciğer karsinomuna daha sık rastlanmaktadır (43).

Sigara dumanının etkisi, karsinojenlerin DNA' ya kadar ulaşması, DNA' da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturması yoluyla olmaktadır. Sigara karsinojenler, kokarsinojenler olmak üzere binlerce madde içermektedir. Sigara dumanındaki önemli karsinojenler, polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde, nikotinin nitrozasyonundan oluşan nitrozamin 4-(metal nitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en güçlü ve en mutajen karsinojendir. Sigara dumanı 6000 kadar kimyasal maddeden oluşmaktadır ve bunlardan 55 kadarının karsinojen olduğu bilinmektedir (41).

Sigara dumanına maruz kalan tüm bronş epitelinde morfolojik olarak gelişen birtakım değişiklikler kanser gelişimine yol açmaktadır. Bu değişiklikler sırasıyla, hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanserdir. Karsinoma in situnun invaziv kanser halini alması için 4-5 yıllık bir sürenin geçtiği gösterilmiştir (41). Sigara, onkogenleri aktive etmekte ve kanser baskılayıcı genleri süprese etmektedir. Bunun yanı sıra onkogen veya tümör baskılayıcı gen sisteminde 10-20 arasında mutasyon oluşturduğu ve buna bağlı akciğer kanseri geliştirdiği düşünülmektedir. Poliaromatik hidrokarbonların (PAH) metaboliti olan benzo(a)piren diol epoxid (BPDE)' in insan kanser hücresinde, tümör baskılayıcı genlerden p53 geninin 157, 248 ve 273. lokulasyonlarında sıcak nokta mutasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. BPDE, bronş epitelinde Guanin-Timin baz transversiyonlarına yol açarak p53 mutasyonuna neden olmaktadır. Sigara içen hastalarda da p53 mutasyonu saptanmıştır. Sigaraya bağlı akciğer kanserinde G:T transversiyon oranı %30 iken, diğer organ kanserlerinde %10 civarındadır (44).

#### **2.1.2.2. Yaş**

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır. Bu yaş grubunda görülen akciğer kanseri sıklıkla adenokanser olup genellikle aile öyküsü eşlik etmektedir. Ancak Türkiye' de gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık

saptanan kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir (34). Genel olarak akciğer kanseri teşhisi koyma yaşı 50-80 arasında değişmektedir. Çin popülasyonunda 40 yaşın altındaki hastalarda anlamlı oranda kadın cinsiyeti ve adenokarsinoma hücre tipi daha yaygındır (45).

### **2.1.2.3. Cinsiyet**

Yapılan çalışmaların çoğunda, günlük sigara tüketimi ve yaş dikkate alınmadığında, sigara içen kadınların erkeklere göre daha fazla akciğer kanserine yakalandığı saptanmıştır (34,36,44). Ancak son dönemde yapılan çalışmalar, aynı doz ve sürede sigara kullanan kadınların erkeklerle eşit oranda akciğer kanserine yakalanma riski taşıdığına işaret etmektedir (46). Türkiye’ de sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63’ tür. Her ne kadar, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara içim oranları düşük olsa da, kadın cinsiyet için en önemli problem pasif sigara dumanı maruziyetidir. Sigara dumanına pasif maruz kalan kadınlar, hiç sigara kullanmamış kadınlara kıyasla %27 daha fazla akciğer kanserine yakalanma riskine sahiptir (47). Erkeklerle paylaşılan risk faktörlerine ek olarak, bazı risk faktörleri kadınlara özgü olabilir. Örneğin kadınlar arasında ekzojen ve endojen östrojenin akciğer kanserlerinde, özellikle adenokarsinoma gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (48). Yapılan çalışmalarda erken yaşta menapoza giren kadınlarda adenokarsinoma riskinin azaldığı, östrojen tedavisi ile adenokarsinoma riskinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca östrojen tedavisi ile sigara ve adenokarsinoma gelişimi arasında pozitif bir bağlantı bulunmuştur. Bu durum östrojenin, karsinogenezin geliştirici (promotion) fazıyla ilgili bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca östrojen yerine koyma tedavisinin de adenokarsinoma gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (48).

### **2.1.2.4. Radon**

Sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci en sık nedeninin radon olduğu belirlenmiştir (35). Radon uranyumun ve radyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gazdır. Genellikle toprak ve suda bulunur. Radonla ilişkili risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonu ile ilişkilidir. İnhalasyonun karsinojenik etkisi, partiküle radon emülsiyonundan daha fazladır. Akciğer kanserinin %2-14’ünden radonun sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (34,49,50). Nitekim yapılan hayvan deneylerinde, 8 GSD (Geometrik Standart Deviation) dozundan fazla radona maruz kalan farelerde akciğer kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir (51).

### **2.1.2.5. Mesleki maruziyet**

Mesleki bazı ajanların akciğer kanserine yol açtığına dair kanıtlar sunan çalışmalar mevcuttur. Avrupa Birliğinde çalışanların %23' ünün mesleki karsinojen maruziyetinde olduğu belirlenmiştir. Akciğer kanseri için en önemli mesleki risk faktörü asbest maruziyetidir. Asbest maruziyetinde akciğer kanseri riski 5 kat artarken, sigara ile birlikte olduğunda bu risk 50-100 kat artmaktadır. Asbestten başka mesleki olarak radon, krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dizel partikülleri ve formaldehite maruz kalmak da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (34,52,53). Asbest maruziyetine benzer şekilde, mesleksel radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır (34).

### **2.1.2.6. Asbestoz**

Asbest doğada bulunan, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan 6 farklı fibröz silika mineraline verilen genel addır. Gemi, uçak, otomobil ve inşaat sanayide, ayrıca tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Bu fiberlerden Amfibol geçmişte oldukça yaygın olarak kullanılmışsa da asbestozis, bronşial kanser, malign mezotelyoma, gastrointestinal, orofarenks ve nazofarenks kanserlerine sebep olduğu tespit edilmiştir (54). Türkiye' de İç Anadolu Bölgesi başta olmak üzere birçok yörede çevresel asbest maruziyeti mevcuttur. Asbest liflerinin inhalasyonuna bağlı olarak akciğer kanseri gelişebilmekte ve bu risk kümülatif asbest maruziyetiyle orantılı artmaktadır. Asbest maruziyeti ve sigara içimi birlikteliği akciğer kanseri riskini sinerjistik etkileriyle daha da arttırmaktadır (55). Krizolit diğer asbest liflerine göre daha az zararlı olmakla birlikte, krizolit toksisitesinin mitojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir (54).

### **2.1.2.7. Beslenme**

Beslenme alışkanlığı, akciğer kanseri üzerinde hem koruyucu hem de zarar verici etkilere sahiptir. Tüm kanser ölümlerinin %30-40'ının sağlıklı yaşam ve beslenme ile önlenileceği öngörülmektedir (56). Sebze ve meyveler, içerdikleri antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu gıdalardır. Bilinen en önemli koruyucu ise beta karotenlerdir. Elma, greyfurt, kırmızı şarap, domates, havuç, brokoli, soya ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer

kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin akciğer kanserini azalttığı tespit edilmiştir (56,57). Diyetinde β-karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0.59'a düşmektedir (34). Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (34). Çay (özellikle yeşil çayın) kanserden koruyucu özelliği olduğu ve metastazı önlediği, doymuş yağlardan ve kolesterolden zengin diyetin akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren veriler mevcuttur (34,57). Öte yandan sebze ve meyvelerin yetiştikleri ortamlarda maruz kaldıkları çevresel etmenler nedeniyle kanserojen özellik kazanma ihtimali olduğu da gözardı edilmemelidir. Örneğin çevresel polisiklik hidrokarbonlara maruz kalan yeşil sebzeler, mantar ve pirinç tüketimi akciğer kanseri riskini artırabilir (58).

#### **2.1.2.8. Hava kirliliği**

Hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerine olan etkisini ölçmek; uzun süreli doz ve yoğunluk ölçümü gerektirmesi, beraberindeki diğer risk faktörlerinin sinerjik etkileri ve akciğer kanserinin klinik olarak ortaya çıkmasının uzun yıllar alması gibi nedenlerle oldukça güçtür. Tüm bu güçlüklerle rağmen, hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini artırdığını gösteren çok sayıda prospektif çalışma mevcuttur (59). Özellikle beraberinde sigara kullanımı veya mesleki maruziyet varlığında sinerjistik etki ile bu risk daha da artmaktadır (59). Başta poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, dizel partikülleri, nikel, krom gibi metaller olmak üzere fosil yakıt ürünleri, motorlu araçların egzoz dumanı ve kömür dumanı hava kirliliğine yolaçan karsinojenik etkenlerdir. Hava kirliliğinin yoğun olduğu kentlerde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlarla karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanseri iki, büyük hücreli akciğer kanseri 1.2–3.4 kat daha fazla görülmektedir (59). Ayrıca kentlerde yaşayan kişilerde akciğer kanseri mortalitesi kırsal alanda yaşayanlara kıyasla %30-40 daha fazladır (60). Deneysel olarak dizel partikülleri, karbon ve sigara dumanı gen promotor bölgelerinde metilasyonu artırarak, poliaromatik hidrokarbonlar DNA hasarına yol açarak akciğer kanseri riski olasılığını artırmaktadır (60).

#### **2.1.2.9. Geçirilmiş akciğer hastalıkları**

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine



zemin oluşturduğu bilinmektedir (34). Örneğin akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riski 8 kat fazladır (34).

#### **2.1.2.10. Aile öyküsü**

Akciğer kanseri riski, akciğer kanserli hastaların hem sigara içen, hem de içmeyen akrabalarında 2.4 kat fazladır (34). Birinci ya da ikinci derece yakınlarında herhangi bir organ kanseri öyküsü olan Çinli kadınlarda akciğer kanseri riskinin 1.9 kat arttığı gösterilmiştir (61). Artmış ailesel riskin yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu; akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (62). Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda; hastanın yaşı, sigara öyküsü, kanserin histolojik tipi ve evresinden bağımsız olarak, yaşam beklentisi daha kısa ve mortalitesi daha yüksek bir hastalık seyri gözlenmektedir (63).

#### **2.1.2.11. Genetik yatkınlık**

Bireylerin %10–20' sinde akciğer kanseri gelişmesi ve pasif sigara dumanına maruz kalan ve ailesinde DNA onarım kapasitesi fonksiyon bozukluğu bulunan bireylerde akciğer kanseri riskinin 3.8 kat arttığının saptanması göz önüne alındığında akciğer kanseri etyolojisinde genetik yatkınlık dikkati çekmektedir (64–66). Genetik aktarım, akciğer kanseri gelişiminde sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür ve temelde iki enzimatik grupla ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Temelde, sitokrom p450 süperailisi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süperailisi bu gen gruplarını oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinojenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Akciğer kanseri ile ilişkili olan gen grupları; faz I genleri olan CYP1A1, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 ve faz II genleri olan GSTM1. GSTT1, GSTP olup en çok suçlanan genler ise CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1'dir (64,65,67).

### **2.1.3. Sınıflandırma (histopatolojik)**

#### **2.1.3.1.Malign Akciğer tümörleri sınıflaması**

Akciğer kanserlerinin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanısıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş ve sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlemiştir (Tablo-1) (68).

Tablo 1. Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik sınıflama (DSÖ, 2004)

<b>Malign Epitelyal Tümörler</b>	<b>Mezenkimal tümörler</b>
Skuamoz hücreli karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Plöropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatosis
Kombine küçük hücreli karsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiyomiyomatosis
Adenokarsinom, mikst tip	Sinovyal sarkom
Asiner adenokarsinom	Monofazik
Papiller adenokarsinom	Bifazik
Bronkioloalveoler	Pulmoner arter sarkoması
Non-müsinöz	Pulmoner ven sarkoması
Müsinöz	Benign epitelyal tümörler
Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi	Papillomalar
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Skuamoz hücreli papillom
Fetal adenokarsinom	Ekzofitik
Müsinöz (kolloid) karsinom	Ters yerleşimli
Müsinöz kistadenokarsinom	Glandüler papilloma
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papilloma
Berrak hücreli adenokarsinom	Adenomalar
Büyük hücreli karsinom	Alveoler adenoma
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Papiller adenoma
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Tükrük bezi tipi adenom
Bazaloid karsinom	Müköz bez adenomu
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Pleomorfik adenom
Berrak hücreli karsinom	Diğerleri
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	Müsinöz kistadenom
Adenoskuamoz karsinom	Lenfoproliferatif tümörler
Sarkomatoid karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
Pleomorfik karsinom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
İğ hücreli karsinom	Lenfomatoid granülomatosis
Dev hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiyositosis
Karsinosarkom	Çeşitli tümörler
Pulmoner blastom	Hamartoma
Karsinoid tümörler	Sklerozan hemanjiom
Tipik karsinoid	Berrak hücreli tumor
Atipik karsinoid	Germ hücreli tumor
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Teratom, matür
Mukoepidermoid karsinom	İmmatür
Adenoid kistik karsinom	Diğer germ hücreli tümörler
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	İntrapulmoner blastom
Preinvazif lezyonlar	Melanoma
Skuamoz hücreli in situ karsinom	Metastatik tümörler
Atipik adenomatoz hiperplazi	
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

### 2.1.3.2. Akciğer adenokarsinomunda yeni sınıflama

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ETS) tarafınca Şubat 2011'de akciğer adenokarsinomunda onkoloji, patoloji, molekuler biyoloji, radyoloji ve cerrahi alanındaki gelişmelere yol gösterecek multidisipliner bir sınıflama yayınlandı. Bu sınıflama hem

rezeksiyon materyalleri, hem de küçük biyopsi ve sitoloji örneklerini içine alacak şekilde hazırlandı (Tablo 2) (69).

Tablo 2. IASLC/ATS/ERS rezeksiyon örneklerinde akciğer adenokarsinomu sınıflaması

<p><b>Preinvaziv lezyon</b></p> <p>Atipik adenomatoz hiperplazi</p> <p>Adenokarsinoma insutu (<math>\leq 3</math> cm eskiden BAK)</p> <p>Nonmüsinöz</p> <p>Müsinöz</p> <p>Mikst müsinöz / nonmüsinöz</p> <p><b>Minimal invaziv adenokarsinom (<math>\leq 3</math> cm lepidik predominant tümör ve <math>\leq 5</math> mm invazyon)</b></p> <p>Nonmüsinöz</p> <p>Müsinöz</p> <p>Mikst müsinöz / nonmüsinöz</p> <p><b>İnvaziv adenokarsinom</b></p> <p>Lepidik predominant (eskiden nonmüsinöz BAK patern ve <math>&gt;5</math> mm invazyon)</p> <p>Asiner predominant</p> <p>Papiller predominant</p> <p>Mikropapiller predominant</p> <p>Müsin üreten solid predominant</p> <p><b>İnvaziv adenokarsinom varyantları</b></p> <p>İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eskiden müsinöz BAK)</p> <p>Kolloid</p> <p>Fötal (düşük ve yüksek grade)</p> <p>Enterik</p>
---

Buna göre;

→Bronkioloalveoler ve mikst subtip adenokarsinom terimleri kaldırıldı.

→Atipik adenomatoz hiperplazi(AAH) terimi eklendi. AAH, alveoler duvar ya da bazen respiratuar bronşiol boyunca uzanan tip 2 pnömosit ve/veya Clara hücrelerinin küçük çaplı ( $\leq 0.5$  cm) lokalize proliferasyonudur.

→  $\leq 3$  cm ve zayıf lepidik büyüme gösteren soliter adenokarsinomlar Adenokarsinoma In Situ (AIS) olarak adlandırıldı. Daha çok nonmusinoz olan bu grupta, tam rezeksiyon halinde 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilmiştir.

→ Lepidik predominant büyüme gösteren  $\leq 0.5$ cm invazyon odağı bulunan küçük ( $\leq 3$ cm) soliter adenokarsinomlar, Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA) olarak adlandırıldı. Bu grup da daha çok nonmusinoz olup, tam rezeksiyon halinde 5 yıllık sağkalım %100'e yakın bildirildi.

→İnvaziv adenokarsinomlarda mikst subtip terimi kaldırıldı. Bunun yerine semikantitatif olarak en az %5 komponent tanıya eklenecek şekilde üstün olan paternle adlandırma öngörüldü.

→ Predominant subtip olarak nonmusinoz bronkioloalveoler karsinomu içeren ve eskiden mikst tip olarak sınıflandırılan nonmusinoz adenokarsinomlar için Lepidik Predominant Adenokarsinom (LPA) teriminin kullanılması önerildi.

→Erken evre adenokarsinom tanısına sahip hastalarda, kötü prognoza sahip olması sebebi ile major bir histolojik subtip olarak “mikropapiller predominant adenokarsinom” teriminin kullanılması önerildi. Primer tümör içerisinde küçük bir yüzdeye sahip olsa dahi, metastazlarında primer tümöre göre daha baskın mikropapiller paterne rastlanması, bu histolojik paternin agresif davranışını ortaya koymaktadır.

→ Adenokarsinom hitolojik varyantları içerisinde daha önceden yer alan taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli adenokarsinom subtipleri bu sınıflandırmada kaldırıldı. Müsinoz kistadenokarsinomun kolloid adenokarsinom subtipini temsil edebileceği belirtilerek bu gruba

dahil edilmesi öngörüldü. Kolorektal adenokarsinomlar ile benzer morfolojik ve histokimyasal özelliklere sahip olmaları sebebi ile primer akciğer adenokarsinomları içerisinde çok nadir rastlansa da dikkat edilmesi gerektiği düşüncesi ile enterik adenokarsinom subtipi de histolojik varyantlar grubuna eklenildi.

→Pratikte çoğu hastanın tanısı çok küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinden değerlendirilmekte olup, mümkün olan en doğru tanıyı, en ekonomik kullanımla vermek gerekmektedir. Doğru tedavi için doğru alt tiplendirme (histolojik, immunhistokimyasal) ve moleküler çalışmalar (EGFR mutasyonu, EML4/ALK füzyonu, Kras mutasyonu, MET amp, BRAF, HER2, PIK3K vb.) yapılmalıdır.

→KHDAK ileri evre hastalarda mümkün oldukça adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom gibi daha spesifik gruplara ayrılmalıdır. Bunun 3 ayrı önemi vardır;

- 1- Adenokarsinom ya da spesifiye edilmemiş KHDAK, EGFR mutasyonu açısından (ilk tanı aldığı dokudan) test edilmelidir. Bu mutasyonun varlığı EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine cevap için önemli prediktif öneme sahiptir.
- 2- Adenokarsinom histolojisi, pemetrexed tedavisine cevapta skuamoz hücreli karsinoma göre kuvvetli bir prediktif değere sahiptir.
- 3- Skuamoz hücreli karsinom tanılı hastalarda bevasizumab tedavisi hayati tehlikeye yol açabilecek hemorajiye yol açabilir.

## **2.1.4. EVRELEME**

### **2.1.4.1. Evrelemede yıllar içerisindeki değişiklikler**

Akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dünyada başta gelen malignitedir ve 2002 yılı itibarı ile 1.35 milyon yeni vaka ile tüm yeni saptanan kanserlerin %12.4'ünü temsil etmektedir. Aynı zamanda, 1.18 milyon ölüm ile kanserden ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (70,1). Bu kadar sık görülen akciğer kanserinin tanı ve tedavisinde de yıllar içinde gelişmeler olmaktadır. Akciğer kanserinin tedavisindeki ilk adım hastaların doğru bir şekilde evrelemesinin yapılmasıdır. Evreleme sisteminin amaçları;

- İletişim için yaygın ve aynı bir dilin kullanımını sağlamak,
- Homojen hasta gruplarını elde etmek,

- Benzer yaşam sürelerine sahip grupları tanımlamak,
- Tedavi algoritmelerinin seçiminde evre gruplarına göre karar vermek,
- Benzer biyolojik davranış gösteren grupları tanımlamaktır.

Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılıklar göstermiştir. Primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) dayalı akciğer kanserinin sınıflandırıldığı ilk sistem Denoix tarafından 1946 yılında önerilmiştir (71). Ancak bu yapılan ilk öneri esas olarak cerrahlar tarafından kullanılmaktaydı. Çünkü o yıllardaki etkili tedavi şekli sadece cerrahi idi. 1953 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) TNM sistemine dayalı tümörlerin anatomik sınıflandırılması için bir komite kurdu. 1968 yılında bu komite malign tümörlerin TNM sınıflandırılmasını ilk kez yayınladıktan sonra 1973 yılında Amerikan Kanser Birliği (AJCC) TNM sistemine dayalı olarak kendi sınıflandırmasını yaptı ve tümörleri üç evreye ayırdı. Evre I ve II operabl, evre III ise inoperabl tümör olarak sınıflandırıldı. 1974 yılında da Mountain ve arkadaşları “akciğer kanserinin klinik evrelemesi için bir yöntem” başlıklı çalışması ile 2155 küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastada TNM evreleme sistemini yayınladı ve prognozun evrelemedeki rolünü gösterdi (Tablo 3).

Tablo 3. Mountain ve arkadaşlarının 1974’te KHDAK’li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Gizli Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 1	T1-2	N1	M0
	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N1	M0
Evre 3	T3	Herhangi bir N	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	N2	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

1986 yılında ise evreleme sisteminde 3753 hastada hem UICC hem de AJCC`nin kabul ettiği ilk düzeltme gerçekleştirildi. Bu düzeltmede yapılan en önemli değişiklik evre 3’ün, A ve B olarak iki gruba ayrılması ve uzak metastazları olan hastaları içeren evre 4 grubunun eklenmesi idi (Tablo 4).

Tablo 4. UICC ve AJCC'nin TNM evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Gizli Karsinom	Tx	-	-
Evre 0	in situ karsinom	-	-
Evre 1	T1-2	N0	M0
Evre 2	T1-2	N1	M0
Evre 3A	T1-2	N0-2	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0-2	M0
	T1-3	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Uluslararası evreleme sistemi olarak kabul edilen bu sınıflandırma 1997 yılında 5319 hastanın verileri değerlendirilerek ikinci kez düzenleme yapıldı (72). Bu düzenlemede primer tümörle aynı lob içerisinde yer alan satelit tümörler T4, aynı taraf akciğer içinde yer alan ancak primer tümör ile aynı lobda olmayan metastatik nodül ise M1 olarak değerlendirildi. Ayrıca evre 1 ve evre 2, A ve B alt gruplara ayrıldı ve evre 3A'da yer alan T3N0M0 evre 2B'ye alındı (Tablo 5).

Tablo 5. 1997 yılında önerilen TNM sınıflandırması

<b>Evre</b>	<b>TNM</b>
Evre 0	Karsinoma in situ
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T2N0M0
Evre 2A	T1N1M0
Evre 2B	T2N1M0      T3N0M0
Evre 3A	T3N1M0      T1-3N2M0
Evre 3B	T4N0-3M0      T1-4N3M0
Evre 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1



#### 2.1.4.2. Yeni evreleme sistemi

Ancak 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminde birçok negatif yön ve problem mevcuttu. Bu önemli sorunlar;

- Olguların büyük kısmının tek bir enstitünün verileri olması
- Sınırlı sayıda hasta olması (Alt gruplar için oldukça az sayıda hasta bulunması)
- Kullanılan verilerin üzerinden uzun bir zamanın geçmiş olması
- Kullanılan verideki hastaların çoğunun cerrahi olarak tedavi edilmiş olması
- İnternal ve eksternal geçerliliklerinin yapılmamış olması
- Hastaların değerlendirilmesinde modern görüntüleme tekniklerinin kullanılmamış olması
- Hastaların tedavisinde modern tedavi yöntemlerinin ve multimodal tedavilerin kullanılmamış olması olarak belirtilmiştir.

Bu problemler nedeniyle 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenme ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer) “Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi” adı altında bir proje gerçekleştirdi. Bu proje için İngiltere'den P. Goldstraw başkanlığında bir ekip kuruldu ve bazı parametreler için alt komiteler oluşturuldu (73,74).

- A. T tanımlayıcısı: Rami-Porta ve ark.
- B. N tanımlayıcısı: Rusch ve ark.
- C. M tanımlayıcısı: Postmus ve ark.
- D. Prognostik faktörler: Sculier ve ark.
- E. Nodal yapı: Tsuchiya ve ark.
- F. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK): Shepherd ve ark.
- G. Güvenilirlik ve metodoloji: Groome ve ark.

Bu çalışma için 1990-2000 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı konulan “Hasta kayıtları”, “Klinik çalışmalar”, “Cerrahi seriler” ve “Hastane serilerini” içeren veriler kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 20 ülke, 45 farklı kaynaktan minimum ortalama 5 yıllık takip edilmiş olan toplam 100.869 olguyu kapsamakta idi. 100.869 olgudan yeterli takip ve evre bilgisi olan 81.495 hasta çalışma için değerlendirmeye alınmıştır ve bu olgular içinde 68.463 olgu KHDAK, 13.032 olgu ise KHAK olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların %41'ine cerrahi, %11'ine radyoterapi, %23'üne kemoterapi, %25'ine ise kombine tedaviler

uygulanmıştır. Çalışma verileri ve istatistiksel analizler Amerika'da Seattle'da yer alan Kanser Araştırma ve Biyoistatistik merkezinde yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda T, N ve M tanımlayıcısında bazı değişiklikler önerilmiştir (73-75).

#### A) T tanımlayıcısında önerilen değişiklikler

Çalışmaya alınan 100.869 olgudan T tanımlayıcısı kriterlerine uyan 18.198 olgu inceleme için değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalar Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'yı içeren dört farklı coğrafi bölgeden bildirilen hastalardı. Değerlendirmeye alınan olgulardan 5760 olgu klinik T tanımlayıcısı, 15.243 olgu ise patolojik T tanımlayıcısı olarak değerlendirilmeye alınmıştır ve metastatik olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Patolojik T tanımlayıcısı olarak incelenen olguların %64'ü pN0, %19'u pN1, %17'si pN2, %0.5'i pN3 ve %0.3'ü pT4Nx olarak sınıflandırılmıştır. Tümör boyutu açısından yapılan incelemeler sonucunda tümör boyutunun kuvvetli bir prognostik faktör olduğu ve farklı boyutlardaki tümörlerin farklı prognozlara sahip olduğu görülmüştür. Değerlendirmeler sonucunda 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6). Sağkalım sonuçları boyuta göre değerlendirildiğinde (3cm<tümör≤7cm), T1 (3cm<tümör≤7cm) grupları oluşturulmuştur. Aynı zamanda T1 tümörler T1a (≤2cm) ve T1b (2cm<tümör≤3cm) olarak gruplandırılmıştır (76).

Tablo 6. T boyutlarına göre sağkalım süreleri

<b>R0pN0</b>					
<b>Patolojik T tanımlayıcısı</b>	<b>n</b>	<b>Medyan yaşam süresi (ay)</b>	<b>5 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>Karşılaştırıldığı grup</b>	<b>P değeri</b>
pT1					
T1a ≤2cm	1816	NR	77	-	
T1b >2-≤3cm	1653	113	71	T1a	<0.0001
pT2					
T2a >3-≤5cm	2822	81	58	T1b	<0.0001
T2b >5-≤7cm	825	56	49	T2a	<0.0001
T2c >7cm	364	29	35	T2b	<0.0001
pT3	619	36	41	T2c	0.0176

Aynı zamanda klinik olarak karşımıza çok sık çıkan malign plevral efüzyonu olan hastalar detaylı olarak incelendiğinde yaşam sürelerinin diğer nedenler ile T4 olarak kabul edilen olgulara göre çok daha kısa olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7. Plevral yayılımı olan olgular ile diğer nedenler ile T4 kabul edilen olguların sağkalım süreleri

Patolojik T tanımlayıcısı	n	Medyan yaşam süresi	5 yıllık yaşam süresi	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
Diğer nedenler ile klinik T4 olgular (T4a)	418	13	14	-	
Plevral yayılım nedeniyle klinik T4 olgular (T4b)	471	8	2	T4a	<0.0001

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde aynı lobda ayrı tümör nodülleri T3, aynı tarafta farklı lobdaki tümör nodülleri T4 ve klinik plevral yayılım saptanan olgular M1a olarak kabul edilmiştir (8). Visseral plevra invazyonu, kısmi atelettazi gibi diğer T2 olguları ve diğer nedenlere bağlı T3 ve T4 olguların sayısı çok az olduğu için değerlendirmeler yapılamamıştır.

T tanımlayıcısındaki yapılan değişiklikler özetlenecek olursa;

1. Tümör  $\leq 3$ cm ise T1
  - a. Tümör  $\leq 2$ cm T1
  - b.  $2\text{cm} < \text{tümör} \leq 3$  cm T1b
2.  $3\text{cm} < \text{tümör} \leq 7$ cm T2
  - a.  $3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5$  cm T2a
  - b.  $5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7$  cm T2b
3. Tümör  $> 7$ cm ise T3
4. Aynı lobda ayrı tümör nodülleri T3
5. Aynı tarafta farklı lobda yer alan tümör nodülleri T4
6. Klinik plevral yayılım saptanan olgular M1a

#### **B) Lenf bezi (N) tanımlamasında yeni öneriler:**

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde lenf bezi tutulumunun önemi çok büyüktür. Bu projede klinik olarak uzak metastazı olmayan (cM0) ve klinik N evrelemesi yapılmış (cN) 38.265 olgu olduğu ve bu olgulardan cerrahi tedavi uygulanan ve patolojik lenf nodu (N) bilgisi olan 28.371 olgu bulunduğu görülmüştür. N1 ve N2 alt gruplarının yaşam sürelerinin analizi için indüksiyon tedavisi uygulanmamış, başarılı bir cerrahi uygulanan ve R0

rezeksiyon yapılan 2876 pN1 ve pN2 olguları değerlendirmeye alınmıştır. Bu olguların %60'ı Japonya, %24'ü Avrupa, %13.2'si Kuzey Amerika ve %2.6'sı ise Avusturalya ve Tayvan'dan alınan olgulardan oluşmaktaydı. Olguların çok büyük bir kısmını Japonya'dan gelen olgular oluşturmaktaydı ve cerrahi uygulanan bu olgular Naruke lenf nodu haritasına göre evrelendirilmiştir. Diğer tüm ülkelerden gelen olgular ise ATS'nin önerdiği Mountain-Dresler (MD-ATS) haritalama sistemine göre evrelendirilmiştir.

Klinik NM0 (Herhangi bir T) olan 38.265 olgu lenf nodlarının tutulumu ve yaşam süreleri açısından incelendiğinde cN0 olguların medyan 40 ay, cN3 olguların ise 9 ay olduğu görülmüştür (77). (Tablo 8)

Tablo 8. M0 ve herhangi bir T olan olguların klinik N (cN) durumlarına göre yaşam süreleri

	<b>1 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>5 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>Karşılaştırıldığı grup</b>	<b>P değeri</b>
cN0	77	42	-	-
cN1	67	29	cN0	<0.0001
cN2	55	16	cN1	<0.0001
cN3	40	7	cN2	<0.0001

Patolojik olarak lenf nodu evrelemesi yapılan 28.371 olgu (pNM0 ve herhangi bir T) incelendiğinde pN0 olgularda yaşam süreleri pN3 olgulara göre beklenildiği gibi daha uzun olarak bulunmuştur (77). (Tablo 9)

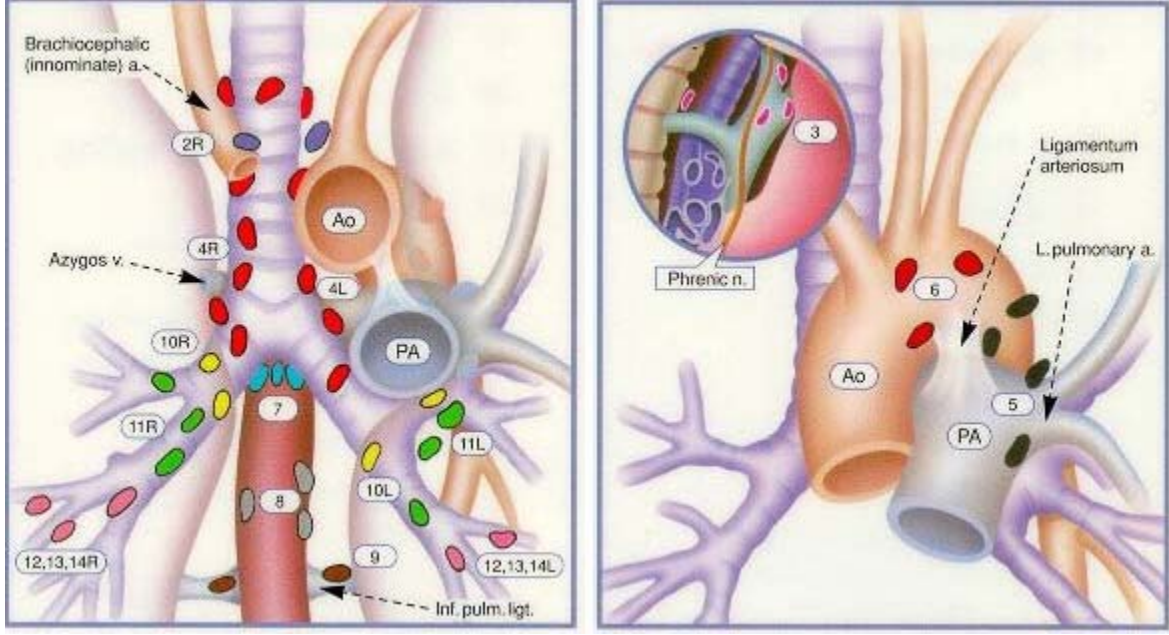
Tablo 9. M0 ve herhangi bir T olan olguların patolojik (pN) durumuna göre yaşam süreleri

	<b>1 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>5 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>Karşılaştırıldığı grup</b>	<b>P değeri</b>
pN0	86	56	-	-
pN1	77	38	pN0	<0.0001
pN2	69	22	pN1	<0.0001
pN3	49	6	pN2	<0.0001

Naruke lenf nodu haritası cerrahi referansları temel alırken MD-ATS ise radyolojik referansları temel alır. Bu iki haritalama sisteminde birçok farklılıklar bulunmakla birlikte en temel farklılıklardan biri, ana bronşun alt sınırı boyunca yer alan subkarinal boşlukta yer alan lenf nodları Naruke haritalamasına göre 10. istasyon yani N1 olarak değerlendirilmiştir. Ancak MD-ATS haritalamasında 7. istasyon yani N2 olarak nitelendirilmiştir. Bu nedenle çalışmaya alınan olguları retrospektif olarak değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yapılan tartışmalara yol gösterecek şekilde Naruke ve MD-ATS lenf nodu haritalarını birleştirilerek daha çok sayıda olgunun lenf nodlarının analizini yapmak ve standart hale getirme imkanı araştırılmış ve yeni haritalama sistemi meydana getirilmiştir. Bu yeni haritalama sisteminde lenf nodu istasyonları 6 zona ayrılmaktadır (72,77). (Tablo 10) (Resim 1)

Tablo 10. N tanımlamasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması

Superior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 1	Alt servikal, supraklavikular ve sternal çentik lenf nodları	Üst Zon
İstasyon 2	Üst paratrakeal lenf nodları	
İstasyon 3	Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları	
İstasyon 4	Alt paratrakeal lenf nodları	
Aortik lenf nodları		
İstasyon 5	Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf nodları	Aortikopulmoner Zon
İstasyon 6	Paraaortik lenf nodları (Asendan aorta veya frenik)	
İnferior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 7	Subkarinal lenf nodları	Subkarinal Zon
İstasyon 8	Paraözefajial lenf nodları	Alt Zon
İstasyon 9	Pulmoner ligaman lenf nodları	
N1 lenf nodları		
İstasyon 10	Hiler lenf nodları	Hiler Zon
İstasyon 11	İnterlobar lenf nodları	
İstasyon 12	Lobar lenf nodları	Periferel Zon
İstasyon 13	Segmental lenf nodları	
İstasyon 14	Subsegmental lenf nodları	



Resim 1. Mediastinal lenf nodları

1. Üst zon: (1-4. düzey)
2. Aortikopulmoner zon (AP zon): (5. ve 6. düzey)
3. Subkarinal zon: (7. düzey)
4. Alt zon: (8. ve 9. düzey)
5. Hiler zon: (10. ve 11. düzey)
6. Periferel zon: (12-14. düzey)

Bu zonlara ayrıldıktan sonra indüksiyon tedavisi uygulanmadan rezeksiyon uygulanan olgular içinde 3 farklı prognostik grup değerlendirmeye alınmıştır.

1. Tek zon N1
2. Multipl zon N1 ya da tek zon N2
3. Multipl zon N2

Yapılan değerlendirmeler sonucunda tek zonda N1 olan olguların yaşam sürelerinin multipl zon N1 ya da tek zon N2 olgulara göre daha uzun olduğu ancak multipl zon N1 ile tek zon N2 olguların yaşam sürelerinin farklı olmadığı görülmüştür (77). (Tablo 11)

Tablo11. Tek ve multipl zon N1 ya da tek ve multipl zon N2 olgularının yaşam süreleri

	<b>1 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>5 yıllık yaşam süresi (%)</b>	<b>Karşılaştırıldığı grup</b>	<b>P değeri</b>
N1a*	86	48	-	-
N1b*	79	35	pN1a	<0.0001
N2a*	83	34	pN1b	<0.0001
N2b*	71	20	pN2a	<0.0001

\*N1a (Tek zonN1), N1b (Multipl zonN1), N2a (Tek zonN2) ve N2b (Multipl zonN2)

Tablodan da anlaşılacağı gibi lenf bezlerinin evrelemesinde N1a (Tek zon N1), N1b (Multipl zon N1), N2a (Tek zon N2) ve N2b (Multipl zon N2) olarak değerlendirmeye alınması düşünülmüştür. Ancak bu alt grupları değerlendirmek için yeterli sayıda hasta olmadığı için herhangi bir değişiklik önerisi yapılamamıştır. Şu anda kullandığımız N1, N2 ve N3 evreleme sistemini değiştirecek yeni bir öneri yapılamadığından lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılmasına devam edilmesi önerilmiştir (77).

Sonuç olarak N (bölgesel lenf nodu) evreleme tanımları aşağıdaki gibi son halini almıştır;

- N0: Lenf nodu metastazı yok
- N1: Aynı taraf peribronşiyal/hiler lenf nodu metastazı veya primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu
- N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
- N3: Karşı taraf mediastinal veya hiler, aynı taraf veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf nodu metastazı

### **C) M Tanımlayıcısında yeni öneriler:**

M tanımlayıcısı açısından yeni bir değişiklik olup olmadığının araştırılması için 6596 olgu değerlendirmeye alınmıştır ve yapılan değerlendirmeler sonucunda malign plevral efüzyonu olan ve diğer metastatik bir tutulumu olmayan olguların yaşam süreleri medyan 8 ay bulunurken, diğer klinik T4M0 (Herhangi bir N) olan olgularda yaşam sürelerinin medyan 13 ay olduğu ve karşı taraf akciğerde nodül bulunan olgularla benzerlik gösterdiği görülmüştür (78). (Tablo 12)

Tablo 12. M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların yaşam süreleri

<b>M tanımlayıcısı</b>	<b>n</b>	<b>Medyan yaşam süresi</b>	<b>5 yıllık yaşam süresi</b>	<b>Karşılaştırıldığı grup</b>	<b>P değeri</b>
T4M0 ve herhangi bir N	1106	13	15	-	-
Plevral yayılım	771	8	2	T4a	<0.0001
Karşı taraf akciğer nodülleri	369	10	3	Plevral yayılım	0.0235
M1 uzak metastaz	4350	6	1	Karşı taraf akciğer nodülleri	<0.0001

Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri incelendiğinde TNM sistemindeki yer alan M'in; M1a ve M1b olarak ikiye ayrılmasının uygun olacağı düşünülmüştür (78).

Sonuç olarak M tanımlayıcısı aşağıdaki gibi son halini almıştır;

1. Plevral ya da perikardial malign sıvı ya da nodül M1a
2. Karşı akciğerdeki nodüller M1a
3. Akciğer ya da plevra dışındaki uzak metastazlar M1b

Tüm bu değişiklikler çerçevesinde şekillenen yeni evreleme sistemi tüm tanımlarıyla Tablo 13 ve 14'de verilmiştir.



Tablo 13. Akciğer kanseri yeni evreleme sistemi

<b>T: Primer tümör</b>
<b>Tx:</b> Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
<b>T0:</b> Primer tümöre ait bir bulgu yok.
<b>T1:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopiye lobler bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok). <b>T1a:</b> Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük <b>T1b:</b> Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük
<b>T2:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip • Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş • Visseral plevra invazyonu var • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni <b>T2a:</b> Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük <b>T2b:</b> Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
<b>T3:</b> Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni • Tümörle aynı lobta satellit nodül
<b>T4:</b> Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.
<b>N: Bölgesel lenf nodları</b>
<b>Nx:</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0:</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1:</b> Ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
<b>N2:</b> Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
<b>N3:</b> Kontrateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
<b>M: Uzak metastaz</b>
<b>M0:</b> Uzak metastaz yok
<b>M1:</b> Uzak metastaz var <b>M1a:</b> Kontrateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri <b>M1b:</b> Uzak organ metastazı

Tablo 14. Yeni TNM evreleme sistemi

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

#### 2.1.4.3. Mediastinal evreleme

Akciğer kanseri evrelendirmesinde bölgesel lenf bezlerini tanımlayan N kriteri primer tümörün lenfatik drenajı ile bağlantılı olarak lenf bezlerinin invazyonuna göre Nx, N0, N1, N2 veya N3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilemediği tümörler Nx olarak, lenf nodu metastazı bulunmayan tümörler ise N0 olarak gösterilir. Tümörün olduğu akciğerde direkt yayılım ile oluşan peribronşiyal ve / veya hiler lenf bezi metastazı N1 olarak, aynı taraf mediastinal lenf bezleri N2 olarak gösterilir. Ana bronş üzerinde bulunan lenf bezleri mediastinal plevra kılıfı içinde bulunuyor ise hiler (No: 10R ve 10L), sağ ve sol mediastinal plevra kılıfı arasında yer alıyorsa alt paratrakeal (No: 4R ve 4L) lenf bezleri olarak sınıflandırılmaktadır. Karşı taraf mediastinal lenf bezleri, karşı taraf hiler lenf bezleri, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikular lenf bezleri N3 olarak tanımlanır. Subkarinal lenf bezleri orta hattı geçmelerine rağmen N2 olarak tanımlanırlar, ancak karşı tarafta aşikar bir şekilde yer alırsa N3 olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir. Karşı akciğerin lenf bezlerinin metastazı (interlober, lobar, segmental ve subsegmental) N3 olarak değerlendirilmektedir. Skalen ve supraklavikular haricindeki diğer servikal lenf bezlerinin metastazı ise M1 olarak kabul edilir.

Sınırlı KHDAK olgularında cerrahi tedavi uzun dönem yaşam şansı ve kür açısından yüksek potansiyele sahip bir tedavi seçeneğidir. Primer tümör tanısı sonrası tümörün yayılımının, mediasteninin ve mediastinal lenf nodlarının tutulumunun belirlenmesi; tümör evresinin ve operabilitenin ortaya konması açısından önem taşımaktadır (12).

Tanımlanan tümörün preoperatif evresine göre hastalara sadece cerrahi veya multimodal tedavi sonrası cerrahi uygulanabilir. Daha önce inoperabl olarak değerlendirilen hastalar bugün neoadjuvan tedaviler ve çoğunlukla radyoterapi ile kombine tedavi sonucu cerrahi tedaviden fayda görmektedir. Evre 1, 2 ve 3A rezektabl olarak, evre 3B ve 4 non-rezektabl olarak kabul edilmektedir (79,80).

KHDAK hastalarında nodal tutulum tümör evrelemesinde kritik öneme sahiptir (72). Tutulan lenf nodu sayısı da hastaların prognozunu belirlemede oldukça önemlidir. Mediastinoskopide saptanan N2 hastalık primer cerrahi rezeksiyon için mutlak kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Tek N2 nodal tutulumlu hastaların multipl N2 nodal tutulumlu hastalardan yaşam süresinin üç kat daha uzun olduğu belirtilmektedir (81,82).

Semptom ve bulguların ortaya çıktığı hastalar % 95 oranında yaygın ve inoperabl hastalardır (86,87). Anormal klinik bulgular % 50 oranında anormal görüntüleme bulguları ile beraber bulunmaktadır (88). Klinik tetkikler esnasında anormal bulguların bulunmadığı durumlarda rutin tetkiklerde ekstratorasik metastazı destekleyecek çok az kanıt bulunmaktadır (14).

Akciğer kanseri evrelemesinde en az invaziv teknik ilk yaklaşım seçeneği olarak kabul edilmelidir. Ancak posteroanterior akciğer grafisinin duyarlılığı oldukça düşük bir teknik olduğu artık kabul görmüştür (89). Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografi (PET), tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET / BT) ile evreleme noninvaziv olarak yapılabilmektedir (90). Noninvaziv tetkiklere dayandırılarak yapılan evreleme genellikle tam olarak doğru olmamaktadır. İnvaziv evreleme prosedürleri doğru evre ve histolojik tanı için yapılmalıdır. Mediastinal lenf nodlarının patolojik tanısı için; transtorasik iğne biopsisi (TTİB), transbronşiyal iğne biyopsisi (TBİB), endoskopik ultrasonografik iğne aspirasyon biyopsisi (EUS – İAB), standart servikal mediastinoskopi, genişletilmiş servikal mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve intraoperatif mediastinal lenf nodu örnekleme / disseksiyonu gibi birçok invaziv teknik bulunmaktadır (8).

### 2.1.4.3.1. Noninvaziv mediastinal evreleme yöntemleri

#### A) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT); kesit yöntemine dayalı radyolojik inceleme yöntemlerinden toraksta en yaygın kullanılanıdır. BT' de görüntü doğrudan değil bilgisayardan aktarılır. Hastanın üzerinde yattığı masanın içine girdiği sisteme gantry adı verilir. Hastayı penetre eden kolime edilmiş X ışınları yine gantry içindeki dedektörlere ulaşır. Tüp hasta çevresinde rotasyon hareketi yapar. Bu rotasyon esnasında tüpten salınan ışınlar birden fazla sayıda dizili dedektörlere ulaşır ve bu ışınlar her bir dedektör tarafından absorbe edilir. Dedektör tarafından algılanan atenüasyona uğramış X ışınları bilgisayara atenüasyon değeri olarak iletilir. Bu sayısal değerler görüntü karesindeki matriksin her bir noktasını oluşturur. Sayısal radyolojik dansite (atenüasyon) değerlerinden oluşan matrikste bu değerler -1000 ile +1000 HU (Hounsfield ünitesi) arasında değişmektedir. 0 HU = su, -1000 HU = hava ve +1000HU = kortikal kemiğe ait atenüasyon değerleridir. Vücuttaki bütün yapılar bu dansite aralığında yer almaktadır.

Çeşitli ortamların X ışını geçirgenliğinin farklı olması sebebiyle bir kesit içindeki yapılardan farklı bilgi almak mümkündür. Kitlesel lezyonlar veya bunları taklit edebilen opasitelerin, sekel yada aktif infiltrasyon alanlarının saptanması, tümörlerin toraks duvarı ve mediastenle olan ilişkilerinin ve lenfadenopatilerin gösterilmesi, interstisyel ve plevral patolojilerin araştırılması gibi çok geniş bir hastalık yelpazesinde başarı ile kullanılmaktadır. Genelde 7 mm kesit kalınlığı ve intravenöz kontrast madde kullanılarak toraksın apeksten diyafragma kadar ardışık taranması yöntemidir. Tümör ön tanılı hastalarda sürrenal bezleri ve karaciğeri içine alacak şekilde üst abdomenin incelemeye dahil edilmesi evreleme yönünden yararlı olmaktadır.

Toraks BT tümörün anatomik karakteri, boyutu ve lokalizasyonunu tanımlamaktadır. Akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesinde olduğu gibi mediasten evrelemesinde de temel noninvaziv yöntem olarak kullanılmaktadır. N faktörü açısından, toraks BT lenf nodu genişlemesini belirlemede oldukça etkilidir. BT'de lenf nodunun malign olma kriteri transvers çapının ( kısa aksının) 1 cm ya da üzerinde olmasıdır (13/17). Ancak 1 cm altındaki lenf nodları malign olabildiği gibi (92), 1 cm üzerindeki lenf nodları da benign olabilmektedir (92-94). T1 tümürlü küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında pik düzeyi 110HU'e, net düzeyi ise 60 HU'e eşit veya fazla lenf nodlarının yüksek olasılıkla malign oldukları bildirilmiştir.

Bilgisayarlı tomografinin mediastinal değerlendirmede duyarlılığı ve özgüllüğü için farklı veriler bildirilmektedir. BT için küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) lenf nodu tutulumunda % 55 - 80 arası duyarlılık, % 65 - 85 arası özgüllük, % 65 - 85 arası doğruluk oranı bildirilmiştir (95,96). Yine farklı çalışmaların verileri toplanarak elde edilen özgüllük, duyarlılık, negatif öngörü ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla % 82, % 57, % 83, % 57 olarak belirlenmiştir (13/13) (Tablo 15). Lenf nodunun klinik değerlendirilmesinde BT'nin etkisi küçük lenf nodlarında % 20' ye kadar metastaz tespit edilebildiği için sınırlı olmaktadır (97).

Tablo 15. Akciğer kanserli hastaların mediasten evrelemesinin Toraks BT ile değerlendirilmesi

Araştırmacı - yıl	Hasta no	BT tekniği	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Sıklık
Zhi XY - 2005	60	K	0,76	0,50	0,83	0,40	-
Dunagan - 2001	72	K**	0,50	0,87	0,56	0,84	0,25
Kamiyoshira - 2001	546	K	0,33	0,90	0,46	0,84	0,20
Osada - 2001	335	K	0,56	0,93	0,77	0,83	0,30
Pieterman - 2000	102	K	0,75	0,66	0,50	0,85	0,31
Takamochi - 2000	401	K	0,30	0,82	0,30	0,83	0,20
Marom - 1999	79	K	0,59	0,86	0,84	0,63	0,56
Saunders - 1999	84	*	0,20	0,90	0,30	0,84	0,18
Suzuki - 1999	440	K	0,33	0,92	0,56	0,82	0,23
Vansteenkiste - 1998	68	K	0,75	0,63	0,58	0,78	0,41
Vansteenkiste - 1998	56	K	0,86	0,79	0,80	0,85	0,50
Bury - 1997	64	K	0,79	0,84	0,58	0,93	0,22
Gdeedo - 1997	100	K	0,63	0,57	0,41	0,76	0,32
Buccheri - 1996	80	K	0,64	0,74	0,48	0,84	0,28
Burry - 1996	53	K	0,71	0,81	0,63	0,85	0,32
Aaby - 1995	57	*	0,72	0,91	0,86	0,81	0,44
Primack - 1994	159	K	0,63	0,86	0,73	0,79	0,38
Yokoi - 1993	113	K	0,62	0,80	0,61	0,81	0,33
McLoud - 1992	143	K	0,64	0,62	0,44	0,79	0,31
Jolly - 1991	336	K	0,71	0,86	0,69	0,87	0,30
Cole - 1993	150	*	0,26	0,81	0,26	0,81	0,21
* raporlanmamış		K** kontrastlı					

## **B) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonize radyasyonun kullanılmadığı bir sistemdir. Bu yöntemle kontrast madde kullanılarak opaklaşma sağlanabilir ve enfeksiyon – maligniteye ait görünümeler detaylı olarak ortaya konulabilir.

MRG bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha avantajlı yumuşak doku tanımlaması yapabilmektedir. Yine lenf nodları ile damarsal yapı ayrımında BT' den üstündür. BT ile toraks duvarına, mediasten ve kardiovasküler yapılara invazyonunun emniyetle gösterilemediği durumlarda, süperior sulkus tümöründe, şüpheli lenfadenomegalilerde ve mezotelyomanın subdiyafragmatik yayılımında çok düzlemler MRG kesitleri büyük yarar sağlamaktadır. Santral akciğer kanserlerinde; konvansiyonel BT' nin çoğunlukla yetersiz kaldığı aortikopulmoner pencere düzeyinin MRG' de koronal ve sagittal kesitlerle incelenmesi gerekebilir. Hiler ve aortikopulmoner bölgedeki lenf nodlarını değerlendirme daha kesin sonuçlar verebilmektedir (98). Mediasten invazyonunun tespiti açısından % 52 - 65 arası duyarlılık, % 48 - 79 arası özgüllüğe sahiptir (99,100). Bu özelliği ile ACCP rehberleri mediastinal evrelemede kullanımını önermemekle beraber superior sulkus tümörlerinin brakial pleksus ya da vertebra invazyonunun değerlendirilmesinde yararlı olacağını belirtmektedir (101).

## **C) Pozitron Emisyon Tomografisi(PET)**

PET insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyonüklidlerin dağılımını üç boyutlu (tomografik) olarak görüntüleyen tanısal bir nükleer tıp yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi metabolik ve fonksiyonel bilgi sağlayan bir yöntemdir. Bu nedenle PET birçok patofizyolojik durumda yapısal bozuklukların oluşmadığı erken dönemde oluşan biyokimyasal ve metabolik değişiklikleri tespit ederek erken tanıya olanak sağlar. PET anatomik görüntüleme yöntemlerinin bir alternatifi olmayıp genellikle onları tamamlayıcı eşsiz fonksiyonel bilgiler sağlayan bir yöntemdir (102) .

Pozitron yayıcılar adı verilen kendilerine has özellikleri olan radyonüklidlerin yaydığı ışınları alarak, gelişmiş yazılımları olan bilgisayarlar aracılığı ile görüntüler haline dönüştürülür. En sık kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler Flor (F)-18, Oksijen (O)-15, Nitrojen (N)-13 ve Karbon (C)-11'dir. İnsan kullanımına en uygun olan pozitron yayıcıların ortak özellikleri hepsinde yarı ömürlerinin kısa olmasıdır (2–110 dakika) (Tablo 16) (104–114). Yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak oluşturulurlar (102).

Tablo 16. Pozitron yayan radyonüklidlerin yarı ömürleri.

Radyonüklid	Yarı ömrü
Karbon (C)-11	20,4 dakika
Nitrojen (N)-13	9,96 dakika
Oksijen (O)-15	2,07 dakika
Flor (F)-18	109,8 dakika
Rubidyum(Rb)-82	75 saniye

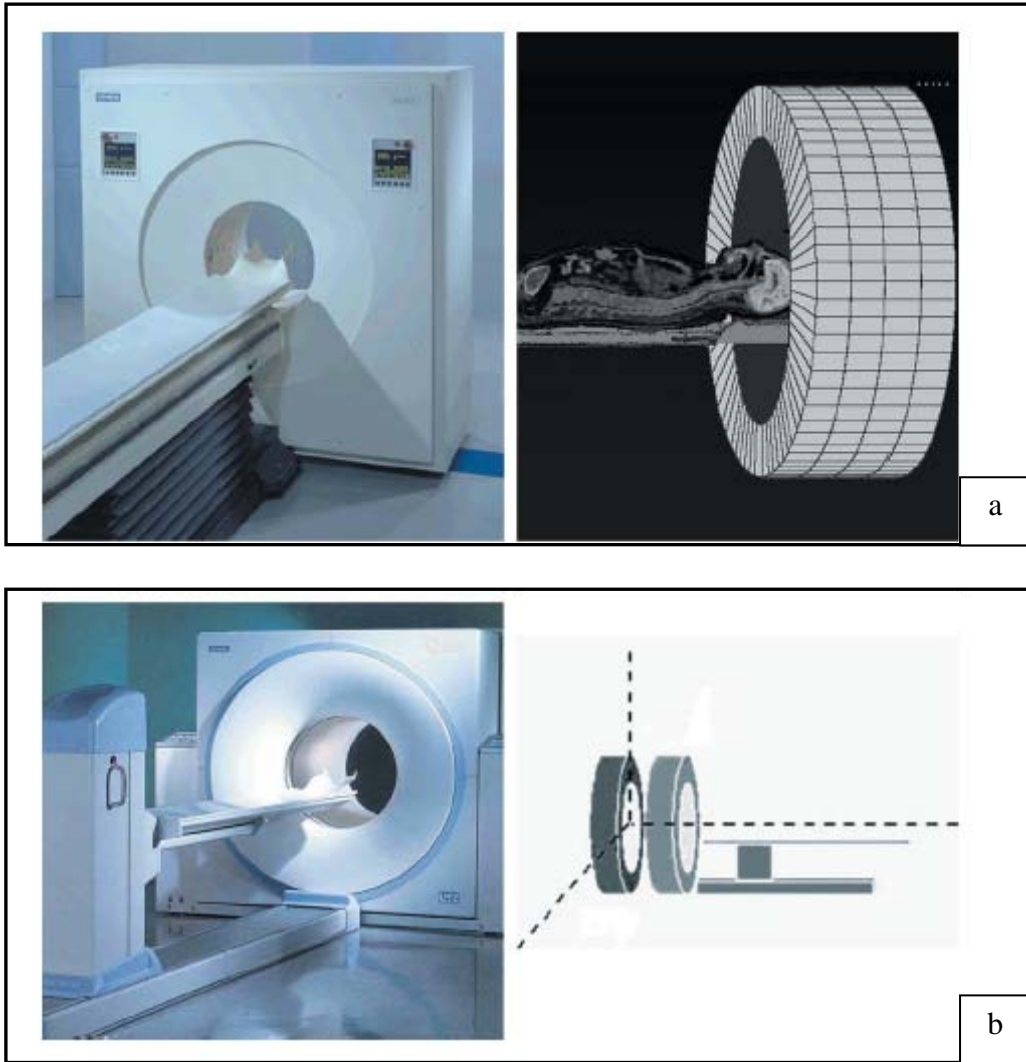
### C-1. Tarihçe:

Siklotron ilk olarak 1929 yılında A.B.D.'de kullanılmaya başlanmıştır. Ernest Lawrence bu buluşuyla 1939 yılında Nobel ödülü kazanmıştır (104). Tıbbi amaçlı ilk siklotron ise 1964 yılında Washington Üniversitesi Tıp Merkezinde kullanıma girmiştir. İlk PET cihazı 1973 yılında A.B.D.'de kullanılmıştır (105). FDG bileşeni ise ilk olarak 1978'de Ido tarafından tanımlanmıştır (106). PET'in tarihinde en önemli nokta Warburg tarafından 1931 yılında kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasının tanımlanması olmuştur. Kanser hücreleri normal dokulara göre daha fazla selüler glukoz alımına ve glikolizis oranına sahiptir. 80'li yıllarda, PET beyin ve kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdi (107,108). Ancak PET'in onkolojik görüntülemeadaki rolü açısından önemi 1987 yılında Nolon ve ark. tarafından akciğer kanserinde artmış glukoz yıkımının gösterilmesiyle oldu (109). Akciğer kanserinde ilk klinik çalışmaların sonuçları 1992 yılında soliter pulmoner nodüller ve 1994 yılında mediasteninin değerlendirilmesi için bildirildi (110-111). Ülkemize ise PET kullanımı ilk kez 2000 yılının sonlarına doğru girmiştir.

### C-2.PET Tarayıcı (PET Kamera):

Hasta vücudu içine intravenöz yolla verilen radyofarmasötüğün, vücut içindeki dağılımı PET tarayıcı adı verilen sistemlerle belirlenir. PET tarayıcı şekil itibarıyla bilgisayarlı tomografi (BT) cihazına benzemekte olup, yatar pozisyonda hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir 'gantri' ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve işlendiği bir bilgisayar kısmından oluşur (Resim2).

Modern PET tarayıcılarda gantrinin aksiyel mesafedeki görüş alanı 15-16 cm'dir ve bu bir yatak pozisyonu olarak isimlendirilir. Bu nedenle, örneğin rutinde uygulanması alışagelmiş olan kafa tabanından uyluk üst kısmına kadar olan görüntüleme için ardışık olarak yaklaşık beş-altı yatak pozisyonunda görüntüleme gereklidir. Görüntülemenin süresi esas olarak tarayıcıdaki algılayıcı kristalin tipine bağlıdır. Gantrideki boşluk çevresinde paketlenmiş küçük parçalar tarzında dizilmiş olan kristaller, hastadan gelen radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir ışık haline çevirirler. Kristal sayısı arttıkça sistemin uzaysal çözünürlüğü bir noktaya kadar artar. Uzaysal çözünürlük kabaca, sistemin görebileceği en küçük lezyon boyutu anlamına gelmektedir. Günümüz teknolojisinde en yüksek PET tarayıcılarda bile bu çözünürlük 5 mm'nin altına düşmemektedir. Bu yüzden kristal sistemde en önemli kısımdır (103).



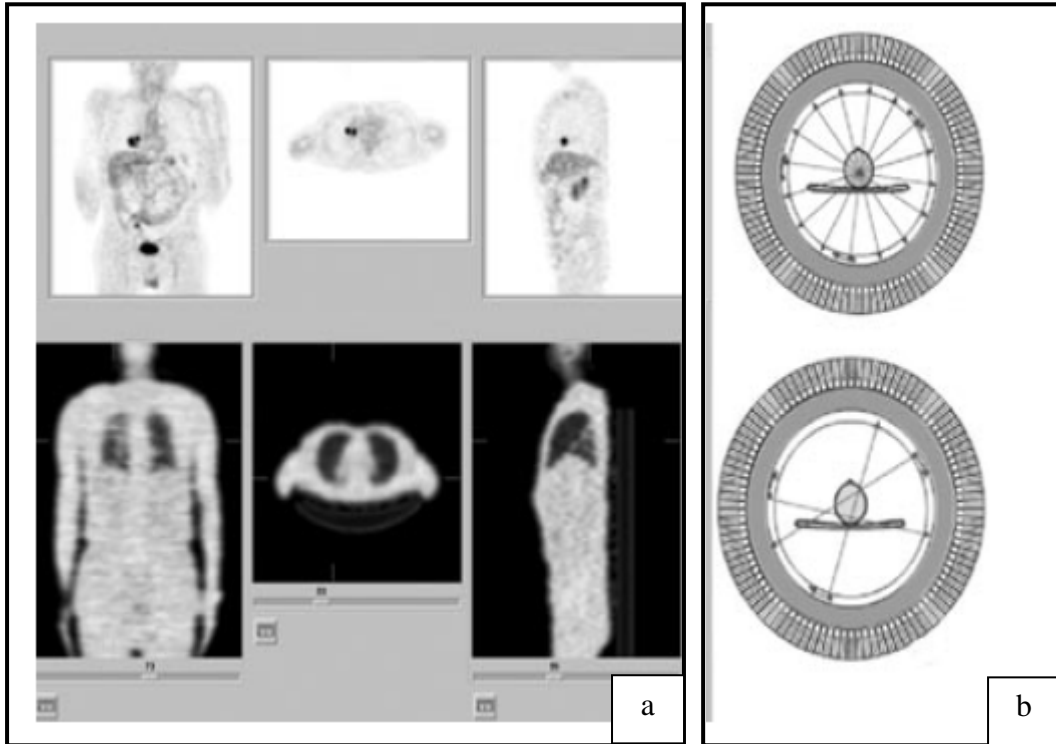
Resim 2. Konvansiyonel PET ve entegre PET/BT tarayıcının dış ve iç yapısı.



Resim 2a'da dedektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir.

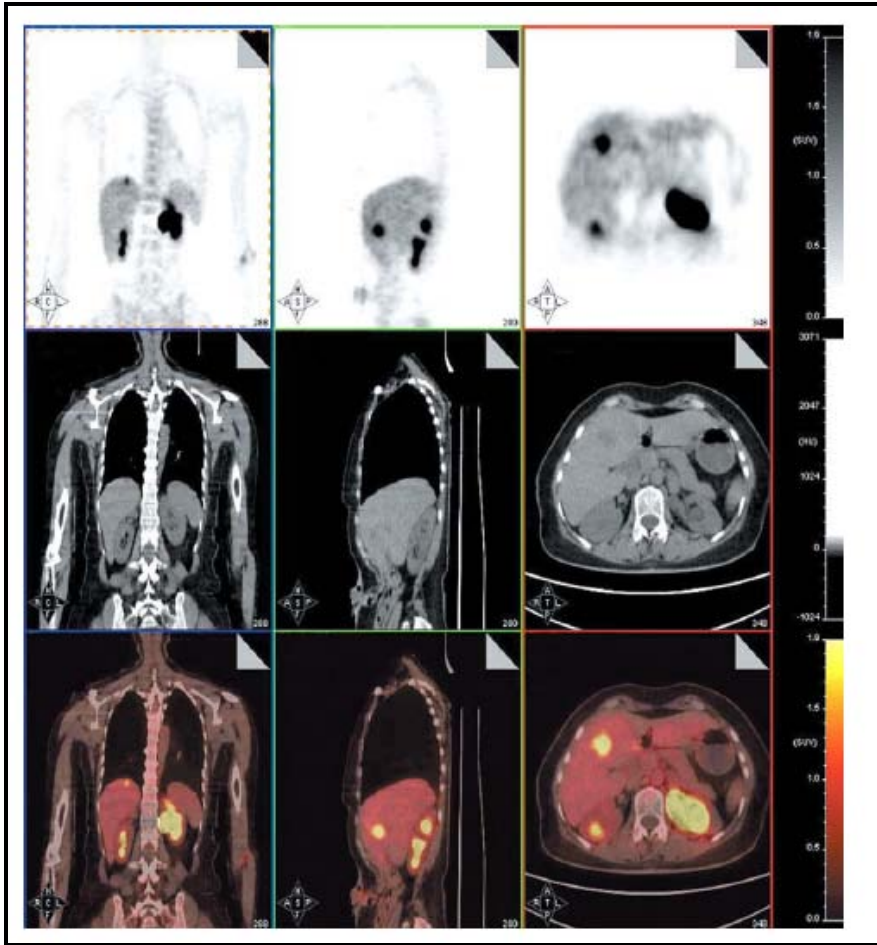
Resim 2b'de ise entegre PET/BT sisteminde aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir.

Tüm nükleer tıp sistemlerinde hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanması ile “emisyon görüntüleme” yapılmaktadır (Resim 3a). PET görüntüleme bu ilave olarak görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerini belirleyen “transmisyon görüntüleme”de yer almaktadır (Resim 3b). Daha sonra transmisyon görüntüleme bilgileri, emisyon görüntüleme esnasında fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu işleme “attenüasyon düzeltme” adı verilir. Attenüasyon düzeltme ile PET görüntüleme, birim dokudaki radyoaktivite konsantrasyonunun hesap edilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca, tıpatıp aynı pozisyonda alınan transmisyon ile emisyon görüntülerinin birbirine çakıştırılması (füzyonu) mümkündür (103).



Resim 3. PET emisyon (a) ve transmisyon (b) görüntüleri.

PET görüntüleme deki en büyük sıkıntılardan birisi de anatomik enformasyon eksikliğidir. Bu nedenle sadece PET görüntülerine bakarak lezyonların tam olarak lokalize edilmesi ve bazı normal varyantların ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle PET görüntüleri daima BT veya manyetik rezonans (MRG) gibi morfolojik görüntüler eşliğinde değerlendirilir. Hatta PET görüntüleri ile morfolojik görüntüleri aynı bilgisayar ortamına aktararak birbirine çakıştıran “füzyon yazılımları” geliştirilmiştir. Ancak farklı sistemlerde tıpatıp aynı olmayan pozisyonlarda elde edilen görüntülerin füzyonu her zaman arzulanan etkinlikte ve doğrulukta olamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda ‘entegre PET/BT’ tarayıcıları geliştirilmiştir. Bu sistemlerde BT ile PET gantrileri aynı hasta yatağını kullanacak şekilde ardışık olarak yerleştirilmektedir. Böylece bu sistemlerde, X-ışın transmisyon süresi çok kısa olduğu için PET görüntüleme süresi belirgin azalmakta ve tıpatıp aynı pozisyonda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntülerin PET görüntülerine mükemmel füzyonu mümkün olmaktadır (103) (Resim 4).



Resim 4. Entegre PET/BT emisyon ve transmisyon görüntüleri

### **C-3. FDG'nin Biyodağılımı ve Tümör Hücresinde Tutulum Mekanizması:**

PET görüntülemesinde kullanılan 18 FDG metabolizması glukoz ile benzerlik göstermektedir. Glukozun metabolize edilmesindeki üç aşama ise;

1. Kandan hücre içine girişi
2. Heksokinaz enzimi ile glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonu
3. Glukozun karbondioksit, su ve enerji oluşturmak üzere yıkımı şeklindedir.

Glukoz metabolizması şekerin kandan hücre zarını geçmek suretiyle hücreye girişi ile başlamaktadır. Glukoz hücre içine doğrudan difüzyon ile girmeyip, kolaylaştırılmış taşıma veya aktif taşıma ile girer. Kolaylaştırılmış taşıma yapısal benzerlik gösteren ve GLUT-1'den GLUT-5'e kadar isimlendirilmiş en az beş protein yapısındaki glukoz taşıyıcısı aracılığı ile yapılır. İkinci metabolizma ise glukozun yoğunluk gradiyentine karşı (düşük yoğunlukta olduğu ortamdan daha yoğun ortama doğru) pompalandığı aktif taşımadır. FDG intravenöz olarak enjekte edildikten sonra F-18 ile işaretli fluoro-2-19 dezoksi-D-glukoz, glukoz gibi hücre zarından geçer ve heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilir. Ancak kimyasal yapısının farkı nedeniyle daha sonraki aşama (glikoliz) glukoz metabolizması ile aynı şekilde gerçekleşmez. Bu da FDG'nin dokularda birikmesine neden olur. Malign hücreler normal hücrelerden daha yüksek metabolik aktiviteye sahip oldukları için daha fazla FDG bu hücrelere metabolize olmakta ve bu alanlar radyasyon-sensitif alanlar oluşturmaktadır (112). Bu alanlar PET kamera (gama kamera) ile tespit edilir. FDG tümöre spesifik bir ajan olmadığından glikoz metabolizmasının arttığı diğer olaylar ve dokularda da tutulur. Normalde beyin fazla glikoz kullandığı için yoğun FDG tutar. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir. Açlık durumunda izlenen düşük düzeydeki myokard aktivitesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir. İskelet kasları aktivasyon durumunda yoğun FDG tutar. Baş-boyun bölgesinde dil kökü, tonsiller, sublingal bezler ve lenfoid doku kısmen yoğun FDG tutar. Larenks kasları özellikle uptake fazında konuşan hastalarda belirgin olarak simetrik FDG tutar. Ayrıca inflamasyon, aktif çizgili ve düz kaslar ve iyileşen kırıklar da hücrelerde fazla miktarda glikoz kullanıldığından FDG yoğun tutulur.

#### **C-4. Akciğer Tümörlerinin FDG afinitesi:**

Skumöz ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde FDG tutulumu daha fazladır. Adenokarsinomlar ve özellikle de iyi diferansiye olanlarda FDG tutulumu daha azdır. Bronkoalveolar kanserler ve bronşial karsinoidler düşük FDG tutulumu gösteren tümörler olup FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

#### **C-5. PET Çekimi:**

Hiperglisemi ve hiperinsülinemi FDG'nin tümör hücresi içine girişini azaltacağı için hasta en az 4 saat en çok 12 saat aç bırakıldıktan sonra PET çekimi yapılması önerilir Bazal seviyedeki endojen glikoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimal olmaktadır. Çekim yapılmadan önce kan glikoz değeri 60-130 mg/dl arası olması tercih edilir. Glikoz seviyesi uygun ise venöz yolundan 5-15 miliCurie (mCi) arasında FDG verilir. Pelvis bölgesi detaylı incelenecekse mesanede biriken aktivitenin bir lezyonu maskeleyebileceği olasılığı nedeniyle hastaya sonda takılır. FDG enjeksiyonundan sonra kas tutulumunu azaltmak için hasta sakin ve rahat bir ortamda hareketsiz bir şekilde yaklaşık 45-60 dk bekletilir. Bu süre içinde vokal kordlar ile çiğneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hastanın konuşmaması, yememesi ve içmemesi söylenir. Süre dolduktan sonra mesane boşaltılır ve hasta sırtüstü pozisyonda PET kamerası yatağına yatırılır. Onkoloji çalışmalarında kafa tabanından uyluk bölgesine kadar tüm vücut taranır. Bu alan için görüntüleme süresi yaklaşık bir saattir.

PET tarayıcısı inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyalleri alır. Gelişmiş bilgisayar sistemleri ve yazılımları aracılığıyla "rekonstrüksiyon" teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyal, koranal ve sagittal eksenlerde yaklaşık 0.5 cm kalınlıkta görüntüleri oluşturulur (103).

#### **C-6. PET Görüntülerinin Yorumlanması:**

PET görüntüleri öncelikle vizüel (kalitatif) olarak daha sonra semikantitatif olarak değerlendirilir. Vizüel değerlendirmede normal biyodağılım dışında geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış tutulum gösteren odaklar malignite şüpheli değerlendirilir.

Semikantitatif değerlendirmede ise maksimum standart uptake değer (SUV max) adı verilen bir parametre kullanılır. Bir lezyonun artmış 18FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımını değerlendirmede kullanılan kantitatif bir kriterdir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümüasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (113,114). SUV' un 2.5 üzerinde olması anormal olarak tanımlanmaktadır. SUV değerinin doğru hesaplanması için; hem atenüasyon, bozunma, rastlantısal saçılma ve ölü zaman için; hem de kan şekeri düzeyi, vücut ağırlığı, vücut yağ içeriği, enjeksiyondan sonra geçen zaman, ilgi alanının büyüklüğü ile PET kamerasının uzaysal ayırma gücü (rezolüsyonu) için düzeltme yapılması gerekir.

$$\text{SUV ( standart uptake değeri )} = \frac{\text{Doku içerisindeki aktivite ( FDG) konsantrasyonu}}{\text{Hastaya enjekte edilen aktivite (FDG) / vücut ağırlığı}}$$

PET'te yanlış pozitif sonuç doğurabilecek bazı durumlar bulunmaktadır (Tablo 17). Yanlış pozitiflik enfeksiyöz etyolojilere yada inflamatuvar lenf nodlarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Benign oldukları halde yanlış pozitif sonuca neden akciğer patolojileri ise; pnömoni, granüloma, sarkoidoz, tüberküloz, aspergilloz, histoplazmoz, hamartom, inflamasyon, bronşektaziye ve atelektaziye inflamatuvar cevaptır. Artmış FDG tutulumunun nedeninin bu bölgelerde biriken lenfosit ve makrofajlardaki artmış metabolik aktivite olduğu düşünölmektedir (115,116). Malign oldukları halde yanlış negatif sonuca neden olanlar ise; karsinoid, 1 cm'den daha küçük boyutta tümör, bronkoalveolar karsinom olarak bildirilmektedir (117). Bu nedenle PET sonuçları ciddi olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 17. Yanlış pozitif torasik FDG tutulum nedenleri

Kategori	Neden
Fizyolojik uptake (alm)	Beyin, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, tiroid bezi, timus, mediastinal vasküler yapılar Boyun ve sırt kaslarının hareketi Termoregüasyonla ilişkili kahverengi yağ dokusu
Enfeksiyon	Pnömoni (bakteriyal, fungal, viral veya tüberküloz), ampiyem, organize pnömoni
İnflamasyon	Sarkoidoz, Wegener granülomatozu, pulmoner fibrozis, amiloidoz
İnfarkt	Pulmoner emboli
İyatrojenik	Talk plörediz, biyopsi
Diğer	Hamartom, özofajit, aortik aterom

#### **C-7. Akciğer kanserlerinde FDG-PET'in Kullanım Endikasyonları:**

- 1-Fokal pulmoner lezyonların(soliter pulmoner nodül başta olmak üzere) değerlendirilmesi,
- 2- Ekstratorasik ve intratorasik evreleme,
- 3-Nükslerin saptanması,
- 4-Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- 5-Radyoterapi planlama,
- 6-Prognozun tayini,
- 7-Plevraya ait malignitelerin tayini ve evrelendirilmesi (114)

#### **C-8. Evrelemede PET'in yeri**

##### **Primer Tümör (T) Evreleme:**

PET morfolojiyi iyi gösteremediğinden ilk seçenek BT ve MR'dır. PET/BT entegre sistemleri PET'e göre T evrelemede daha yüksek doğruluk değerlerine sahiptir (90).

### Mediastinal (N) Evreleme:

PET/BT, BT ve MR'dan daha üstündür (Tablo18). BT'de normal boyutlu olduğu için negatif kabul edilen birçok invaze lenf nodunun FDG tutulumunun olduğu, ayrıca büyük olduğu için pozitif kabul edilen birçok reaktif lenf nodunun PET ile negatif olduğu gösterilmiştir. PET ile bazı infeksiyon ve enflamasyonlarda yanlış pozitif sonuç vermesi nedeniyle PET pozitif olgular mutlaka mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle histolojik olarak kanıtlanmalıdır (15,118). PET'in negatif değeri daha yüksek olduğu için, PET normal olduğunda invaziv evrelemeye gerek yoktur.

Tablo 18. KHDAK'de mediastinal evrelemenin BT ve FDG-PET ile değerlendirilmesi

Yazar-yıl	n	D	Sen BT/PET %	Spes BT/PET %	PÖD BT/PET %	NÖD BT/PET %	Doğrulu k BT/PET %
Birim-2005	833	3	59/83	78/92	-	-	-
Reed-2003	303	2	37/61	91/84	58/56	81/87	-
Toloz-2003	1045	3	57/84	82/89	56/79	83/93	-
Fritscher-Ravens-2003	33	2	57/73	74/83			67/79
Cerfolio-2003	400	2	43/71 41/67	75/77 88/78	31/44 23/25	91/92 91	76/83 78
Gupta-2001	77	2	68/87	61/91	-/72	-/97	63/82
Hellwig-2001	1268 1292	3 3	65/88	76/92	-/85	-/94	73/91
Ponclet-2001	64	2	33/67	91/85	37/43	89/94	82/82
Pieterman-2000	102	2	75/91	66/86	50/95	85/74	69/87

D: Dizayn,1:Retrospektif, 2: Prospektif, 3: Meta-analiz, Sen: Duyarlılık, Spes: Özgüllük, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri.

Schimmer ve ark'nın 2000-2005 yılları arasında derledikleri 3 meta-analiz, 17 prospektif ve 8 retrospektif çalışmayı kapsayan Medline analizinden elde edilen verilere göre mediastinal evrelemede PET'in istatistiksel analizini Tablo 19'de görebiliriz (119).

Tablo 19. KHDAK'de mediastinal lenf nodu evrelemesinin FDG – PET ile değerlendirilmesi

Araştırmacı – yıl	n	D	Sen (%)	Spes (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
Brim – 2005	833	3	83	92	-	-	-
Port – 2005	64	1	45	89	-	-	-
Hellwig – 2004	47	2	81	64	84	58	76
Nomori – 2004	80	2	78	98	74	98	97
Verhagen – 2004	72	2	58	90	83	71	-
Cerfolio – 2004	129	2	69 94	94 89	49 43	99 99	96 90
Toloz – 2003	1045	3	84	89	79	93	-
Gonzalez-Stawinski – 2003	202	2	64	77	45	88	74
Cerfolio – 2003	400	2	71	77	44	91	76
Fritscher – Ravens – 2003	33	2	73 81	83 94	- -	- -	79 88
Graeter – 2003	102	1	94	79	49	98	82
Reed – 2003	303	2	61 83	84 90	56 36	87 99	- -
Kernstine – 2002	237	2	82	82	51	95	82
Vesselle – 2002	142	2	81	96	92	90	91
Gupta – 2001	77	2	87	91	72	97	82
Poncelet – 2001	64	2	67	85	43	94	82
Hellwig – 2001	1292	3	88	92	85	94	91
Liewald – 2000	80	2	92	76	-	-	-
Pietermen – 2000	102	2	91 95	86 83	95 -	74 -	87 -
Roberts – 2000	100	1	88	91	75	96	90

D: Dizayn, 1:Retrospektif, 2: Prospektif, 3: Meta-analiz, Sen: Duyarlılık, Spes: Özgüllük, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri.



PET'in uzaysal çözünürlüğünün düşük olması sebebi ile PET'in en önemli dezavantajı anatomik bilgi kalitesinin zayıf olmasıdır. Bu nedenle lezyonların tam olarak lokalize edilebilmesi için entegre PET-BT tarayıcıları geliştirilmiştir.(120,121).

Mediastinal evrelemede PET-BT'nin PET'e göre anlamlı iyileşme sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Tablo 20) (119).

Tablo 20. PET ve PET-BT'nin mediastinal evrelemedeki istatistiksel analizi

Araştırmacı - yıl	n	D	PET/PET-BT				
			Sen %	Spes %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
<b>Cerfolio - 2004</b>	129	2	N2/62/69	97/94	42/49	98/99	93/96
			N1/53/94	82/89	22/43	94/99	80/90
<b>Toloza - 2003</b>	1045	3	84/93	82/95	56/93	83/95	-
<b>Fritscher&amp;Ravens 2003</b>	33	2	73/81	83/94	-	-	79/88
<b>Pieterman - 2000</b>	102	2	91/94	86/86	95/-	74/-	87/88

D: Dizayn, 2: Prospektif, 3: Meta-analiz, Sen: Duyarlılık, Spes: Özgüllük, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri.

#### 2.1.4.3.2. İnvaziv mediastinal evreleme yöntemleri

1. Endobronşiyal ultrasonografik – transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS – TBİİA)
2. Endoskopik ultrasonografik ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS – İİAB)
3. Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBİİA)
  4. Transtorasik iğne biyopsisi (TTİB)
  5. Standart Servikal Mediastinoskopi
  6. Genişletilmiş Mediastinoskopi
  7. Anterior Mediastinotomi
  8. Video Asisted Torakoskopik Cerrahi (VATS)
  9. Torakotomi ile intratorasik evreleme

### **A) Endobronşiyal ultrasonografik transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS – TBİİA)**

Endobronşiyal ultrasonografik transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS – TBİİA) lokal anestezi altında ve sedasyon verilmiş hastada uygulanan bir yöntemdir. 22 gaugelık TBİİA iğnesinin endobronşiyal olarak ilerletilmesi ile biyopsi alınmaktadır. Direkt endobronşiyal ultrason (EBUS) altında lezyondan örnek alınmaktadır. EBUS – TBİİA mediastinoskopi ile ulaşılabilecek bütün lenf nodlarına ve N1 lenf nodlarına ulaşılmasını sağlamaktadır. Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk benign ve malign lenf nodları açısından % 95.7, % 100 ve % 97.1' dir (122). Genişlemiş lenf nodlarında olduğu kadar radyolojik olarak normal saptanan lenf nodlarında da kullanımının olduğu bildirilmektedir (123).

### **B) Endoskopik ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS – İİA)**

Endoskopik ultrasonografik ince iğne aspirasyonunun (EUS – İİA) akciğer kanserli hastaların mediastinal incelemesinde kullanılmasına 1990 larda başlanmıştır. Endoskopik ultrason probu gastrointestinal trakta ve üst retroperitoneuma yakın dokuların ultrasonografik görüntülenmesini sağlamaktadır. Ulaşılabilecek mediastinal seviyeler aortikopulmoner pencere (5 nolu), subkarinal (7 nolu), paraözafajiyal (8 nolu) ve inferior pulmoner ligamandaki (9 nolu) lenf nodlarını içermektedir. Sedasyon altında uygulanan bir yöntemdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) hastalarında posterior mediastinal lenf nodlarının örnekleme oranında özgüllüğü % 83 – 100, duyarlılığı ise % 81 – 97 arasında bulunmuştur (14 çalışmalık metaanaliz sonucuna göre, 124). Ancak en önemli dezavantajı yüksek yanlış negatiflik oranıdır.

### **C) Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA)**

Genel olarak mediastinal evreleme açısından subkarinal (7 nolu) lenf nodu örnekleme oranında kullanılmaktadır. Wang iğne aspirasyonu olarak da bilinmektedir. Boyut olarak tomografide belirgin ve boyut olarak daha büyük lenf bezlerinden yapılabilmektedir. Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA) ile örnekleme oranı % 90 olguda başarıyla olmaktadır (126,127). Duyarlılığı % 75 olup, özgüllüğü de oldukça yüksektir. Yanlış negatiflik oranı (YN) % 30'dur ve çalışmalarda kabul edilebilir yanlış pozitiflik oranı bildirilmiştir.

#### **D) Transtorasik iğne biyopsisi (TTİB)**

Mediastinal evrelemede uygulanan cerrahi dışı tekniklerden biridir. Lokal anestezi altında bilgisayarlı tomografi ya da fluroskepi eşliğinde perkutanöz olarak iğne ilerletilerek örnek alınmaktadır. Mediasten evrelemede olduğu gibi periferik parankimal kitlelerin tanısının konması amacıyla da kullanılan bir yöntemdir. Transtorasik iğne biyopsisi (TTİB) mediasten evreleme ve doku tanısı açısından duyarlılığı % 91 olarak rapor edilmiştir. Yanlış negatiflik oranı % 20 – 50 arasındadır (88).

#### **E) Standart Servikal Mediastinoskopi**

1959 yılında Carlens tarafından mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi amacıyla ortaya konmuş bir prosedürdür. Başlangıçta tanı metodu olarak tanımlanmasına rağmen akciğer kanserinde mediastinal yayılımın prognozdeki önemi ortaya konduktan sonra invaziv yöntemler içinde altın standart olarak kabul edilmiştir (127,128)

Genel anestezi altında en fazla bir gecelik hospitalizasyon gerektiren bir tekniktir. Tiroid kartilaj ve suprasternal çentik arasında 2 – 3 cm' lik kesi yapılır. Platismaya kadar transvers insizyon ilerletildikten sonra strap kaslar her iki yana çekilerek pretrakeal fasyaya ulaşılır. Pretrakeal fasya açıldıktan sonra parmak ile künt diseksiyon yapılır. Mediastinoskopun ilerlemesine izin veren bir tünel oluşturulur. Karınaya kadar olan bölgedeki anormal lenf nodları direkt palpasyonla yada mediastinoskop içinden tespit edilir. Biyopsi sonrası hemostaz sağlandıktan sonra katlar usulünce kapatılır.

Mountain ve Dressler tarafından oluşturulan lenf nodu haritasına göre servikal mediastinoskopi ile tanımlanabilen lenf nodları; 1 (yüksek mediastinal), 2R ve 2L (sağ ve sol üst paratrakeal), 4R ve 4L (sağ ve sol alt paratrakeal) ve 7 (subkarinal) lenf nodlarıdır. Ancak 5 (aortikopulmoner pencere), 6 (paraaortik), 8 (paraözofagial) ve 9 (pulmoner ligament) nolu lenf nodlarına standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılamamaktadır. Avrupa Toraks Cerrahi Derneği (ESTS) çalışma grubu da 4R, 4L ve 7 nolu lenf nodlarından biyopsi yapılmasını önermektedir. Ek olarak, eğer varsa üst paratrakeal lenf nodlarının örneklenmeli ve biyopsi alınmalıdır. Bu tek veya multiple N2' li hastaların tedavisinin planlanmasındaki farklılıklar açısından önemlidir (129).

Mediastinoskopi komplikasyonları oldukça düşüktür. Mortalite oranı % 0.4, morbidite ise % 1.5 kadardır (130,131). Yine mortalite oranı 1986 yılında Luke tarafından 1000 hastalık seride % 0 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonları minör ve major olarak ayırmak mümkündür (Tablo 21). Ölüm oranı % 0.08'dir.

Tablo 21. Mediastinoskopi komplikasyonları

<b>Major komplikasyonlar</b> % 0.5	Major kanama Trakeobronşiyal laserasyon Özofajiyal perforasyon Rekürren sinir paralizi Frenik sinir paralizi Duktus torasikus yaralanması Serebrovasküler olay Mediastinit Venöz hava embolisi Tümör implantasyonu
<b>Minör komplikasyonlar</b> % 2.5	Pnömotoraks Yüzeyel yara yeri enfeksiyonu Rekürren sinir parestezisi Minör kanama Otonomik refleks bradikardi Mediastinal lenf nodu nekrozu

Büyük damar yaralanmaları (aorta ve brakiosefalik arter yaralanmaları gibi) sonucu kanama durumunda median sternotomi ile hasarlanan damar onarılır. Major venöz kanama ise azigos venden olabilir. Özofagus yaralanması ise subkarinal lenf nodları çıkarılması sırasında nadiren olmaktadır. Mediastinoskopi için kontraendikasyonlar:

1. Anevrizma şüpheli olgular
2. Mediastinal fibrozis
3. Servikal artirit
4. Anestezi açısından kontraendikasyon ve
5. Kütanöz trakeostomili hastaları içermektedir.

1979 yılında Kischner, 1981' de Lewis ve ark., 1995' te Gingsberg ve ark. tarafından belirtildiği gibi superior vena kava obstrüksiyonu operasyon için kontraendikasyon değildir.

PET'in mediasten görüntülenmesinde kullanılmaya başlanmasından sonra rutin mediastinoskopi PET ve BT' de evre 1 KHDAK olduğu kanıtlanan olgulara uygulanmamaya başlanmıştır (132). Mediastinal lenf nodu açısından normal BT ve PET tetkiklerine sahip

olgulardan bazılarına mediastinoskopi yapmak gerekmektedir. Bunlar santral lokalizasyonlu ya da periferik büyük tümörler, histolojik olarak adenokarsinom oldukları kanıtlanmış tümörler ve akciğer rezeksiyonu için marjinal solunum fonksiyon testi olan olgulardır (133). Mediastinoskopinin özgüllüğü % 100' dür. Mediastinoskopinin yanlış pozitiflik oranı daha azdır. Duyarlılığı % 80 – 85 arasında, yanlış negatif sonuç oranı ise % 10 oranındadır. 14 çalışmadan 5687 hastanın ele alındığı metaanalizde duyarlılık % 81 ( % 95 CI: % 76 – 97) ve negatif öngörü değeri % 91 ( % 58 – 97 ) olarak belirlenmiştir. Birçok araştırmacı % 42 – 57 oranında yanlış negatif sonuç ortaya koymuştur. Bunun nedeninin mediastinoskopi ile ulaşılamayan lenf nodlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (134).

#### **F) Genişletilmiş Servikal Mediastinoskopi**

İlk olarak 1965 yılında tanımlanmış ancak 1987 yılında Gingsberg tarafından kullanımı sonrası popülerite kazanmıştır. Standart servikal mediastinoskopinin limitasyonlarının başında aortikopulmoner ve paraaortik lenf nodlarından örnekleme yapılamaması gelmektedir. (lenf nodu istasyonları 5 ve 6 ).

Gingsberg ve ark. 100 sol üst lob tümürlü olguda yaptıkları çalışmada standart ve genişletilmiş servikal mediastinoskopinin N2, N3 hastalıkta (prevalans % 29) duyarlılığı % 69, yanlış negatif oranı ise % 11 olarak saptanmıştır (135). Yine 2000 yılında Freixinet tarafından yayınlanan 93 hastalık seride benzer sonuçlar ( % 81 duyarlılık, % 9 yanlış negatif sonuç) bildirilmiştir. Birçok merkezde sol üst lob tümörleri için lenf nodu biyopsisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Anterior mediastinotomi daha çok tercih edilmektedir.

#### **G) Anterior Mediastinotomi**

Sol anterior mediastinoskopi ilk olarak 1966 yılında Mc Neill ve Chamberlain tarafından ortaya konmuş bir yöntemdir. Esas olarak anterior mediastende ve aortikopulmoner pencerede lokalize lenf nodlarına ulaşmak için kullanılan bir yöntemdir. Genişletilmiş servikal mediastinoskopiye göre daha çok tercih edilmektedir.

İkinci veya üçüncü kosta kartilaj subperikondral olarak çıkarılır ve posterior perikondriyum açılır. Kartilajlar çıkarılmadan ikinci interkostal aralıktan kostalar çıkarılmadan da alternatif bir insizyon yapılabilir. İnternal mammarian ven ve arter gerekli durumlarda bağlanır. Plevra laterale mobilize edilir ve anterior mediastinal ve aortikopulmoner nodlar, pulmoner hilus ile birlikte ortaya konur. Sağdan 2R, 3 ve 4R, soldan 5 ve 6 lenf nodlarına ulaşmak için kullanılmaktadır. Genellikle servikal mediastinoskopiye

eklenerek uygulanmaktadır. Anterior mediasteninin lenf nodu invazyonu açısından tetkikinde duyarlılığı % 63–86 arasındadır ve standart servikal mediastinoskopi ile beraber uygulandığında duyarlılık belirgin olarak % 87' ye yükselmektedir (136,137).

### **H) VideoYardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)**

Daha önceleri torakoskopinin kullanım alanı intratorasik hastalıkların tanısı amaçlı olmuştur. 1980'li yıllarda video-endoskopik tekniklerin gelişmesi ile kullanım alanı da genişlemiştir. Rutin uygulamada video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüple tek akciğer ventilasyonu altında yapılmaktadır.

VATS akciğer kanseri evrelemesi dışında birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Örneğin; plevral hastalıklarda, soliter pulmoner nodüllerde ve interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır. VATS diğer cerrahi prosedürlere ek olarak mediastinal evrelemede de kullanılmaktadır. Mediastinal evrelemede üst mediastinal lenf nodlarına VATS yoluyla ulaşılamamaktadır. Sol paratrakeal lenf nodları (2L ve 4L) teknik olarak biyopsi için zor alanlardır. Standart mediastinoskopiye avantajı VATS ile aortikopulmoner (5 nolu), paraaortik (6 nolu) lenf nodlarından biyopsi yapılabilmesi ve yüksek tanısal doğruluğu olmasıdır (139,140). Bu lenf nodları dışında sadece VATS ile ulaşılabilen lenf nodları ise paraözafageal (8 nolu) ve inferior pulmoner ligaman (9 nolu) lenf nodlarıdır.

### **I) Torakotomi ile intratorasik evreleme**

Tümörün komplet rezeksiyonunun gerçekleştirilebileceği olgular torakotomiye alınmaktadır. Posterolateral ya da lateral ile aynı taraf hemitoraksın (akciğer, hilus, mediasten, diafragma ve yan göğüs duvarı) değerlendirilmesi sağlanmaktadır.

Torakotomi ile mediastinal evrelemede mediastinal lenf nodu örnekleme (MLÖ), mediastinal lenf nodu diseksiyonu (MLD) ve sistemik nodal diseksiyon (SND) kullanılan yöntemlerdir.

MLÖ ve MLD için literatürde değişik tanımlamalar bulunmaktaydı. Ancak en iyi tanımlanan çalışma Amerikan Onkolojik Cerrahi Grubunun Z0030 çalışmasıdır. Bu çalışma 1023 hastalık prospektif bir çalışma olup rezeksiyona giden MLÖ ve MLD uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) olgularının perioperatif morbidite ve uzun dönem sağkalımları araştırılmıştır. Bu çalışmada MLÖ; sağ akciğer tümörlerinde 2R,4R,7 ve 10R, sol akciğer tümörleri için ise 5, 6, 7 ve 10L lenf nodu istasyonlarından örnekleme yapılmasıdır. MLD ise; sağ taraf tümörü için sağ üst lob bronşu, innominate arter, superior vena kava ve

trakea çevresindeki lenfatik dokular, sol taraf için frenik sinir, vagus siniri, aortik arkın üstü ve sol ana bronş etrafındaki lenfatik dokulara ek olarak her iki taraf için 7, 8, 9, 11 ve 12 nolu lenf nodu istasyonlarının diseksiyonunu içermektedir. SND Goldstraw tarafından 1996 yılında tariflenmiş ve standardize edilmiş bir tekniktir (141). İki aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak lenf nodları etrafındaki yağ dokusunun alınmasıdır (142). İdeal olarak bütün lenf nodları çıkarılmalıdır ancak ideal olanı subkarinali (7nolu) de içeren 3 istasyondur. İkinci basamak ise santral olarak nodal yaklaşım ile hiler, interlober, lobar ve segmental lenf nodlarının (10 ve 14 nolu istasyonlar arası) alınmasıdır. Günümüz için kabul edilen evrelemede SND için N1 lenf nodları için minimum 3 istasyondan örnek, toplamda ise nodal negatif rezeksiyon denebilmesi için 6 lenf nodu istasyonu şeklindedir (143). Sağ taraf tümörleri için SND 2R, 3, 4R, 7, 8, 9 ve 10R lenf nodu diseksiyonu. Sol taraf için ise 2L, 4L, 5, 6, 7, 8 ve 9, 10L lenf nodlarının diseksiyonudur. Okada ve ark. 2006 yılında 377 MLÖ' si yapılan, 358 MLD yapılan hastada yaptığı prospektif kohort çalışmada MLD yapılanlarda belirgin morbidite oranı bildirmiştir (144). Yine komplikasyon oranı MLÖ ve MLD için sırasıyla % 10.1 ve % 17.3 olarak saptanmıştır. MLD grubunda aritmi, pnömoni ve ateletazi, şilotoraks ve hava kaçağı gibi komplikasyonlar daha sık görülmüştür. Ancak birçok çalışmada mortalitede fark gösterilememiştir (145,146). Geniş retrospektif çalışmalar göstermiştir ki örnekleme yapılan lenf nodu sayısının artırılması patolojik evrelemede doğruluğu arttırmaktadır (145), ve bu artmış sağkalım oranına yol açmaktadır (145,147,148).

### **2.1.5. Tedavi**

Evarts Graham ve Singer 1933 yılında akciğer kanserli bir olguya ilk başarılı pnömonektomiye gerçekleştirmişlerdir (149). Bu tarihten itibaren 20 yıl pnömonektomi kanser cerrahisinde kullanılan tek rezeksiyon tipiydi. Devam eden yıllarda Blades tarafından lobektomi, Churchill ve Belsey tarafından da segmentektomi tarif edilerek, uygun olgularda kullanılabileceği ve sonuçların daha iyi olduğu bildirildi. Johnston ve Jones 1959 yılında sleeve lobektomiye önerdiler ve sonuçlarının daha kötü olmadığını gösterdiler ancak yüksek orandaki komplikasyonları nedeniyle uzun süre sleeve rezeksiyondan kaçınıldı. Son 15 yılda yapılan çalışmalar ile sleeve rezeksiyonların güvenilirliği ve sağ kalım sonuçlarının yüz güldürücü olması ile, sleeve rezeksiyonlar günümüzde standart rezeksiyonlardan sayılmaktadır. Sleeve rezeksiyonlar özellikle sınırlı solunum fonksiyonlarına sahip hastalarda büyük önem taşımaktadır. Cerrahi ve anesteziye bağlı gelişmeler ile, giderek daha düşük mortalite ve morbidite elde edilmektedir (149).

Cerrahi girişimin amacı tümör dokusunun tam olarak çıkarılmasıdır. Akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde sağ kalımı etkileyen iki ana prensip vardır;

1- En blok rezeksiyon: Tümör içerdigi akciğer dokusu ve/veya invaze ettiği torasik dokular ile, cerrahi sınırlarda tümör kalmayacak şekilde çıkarılmasıdır.

2- Lenf nodu diseksiyonu: Tümörün drene olabileceği hiler ve mediastinal lenf nodlarının çıkarılması (97,149,150,151).

Tam olmayan rezeksiyonun sağ kalıma etkisi azdır. Radikal ve tam rezeksiyon olasılığının en yüksek olduğu erken evredeki KHDAK'de, uygulanan cerrahi girişimle hastalara yüksek sağ kalım şansı yaratılabilir (152-154).

Tam ve eksik rezeksiyon kavramı halen tartışmalı bir konudur. TW Shields 1989 yılında, makroskopik rezidü tümör kalmaması ve cerrahi sınırların mikroskopik olarak negatif olması şeklinde açıklamıştır (149).

En blok rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonunun tanımlanmasına Amerika, Avrupa ve Uzakdoğu'daki cerrahların yaklaşımı değişiklikler göstermektedir. Genel olarak kabul edilen görüş; cerrahi rezeksiyon sonrasında makroskopik ve mikroskopik tümörün kalmamış olması ve çıkarılan lenf düğümlerinin en uzağında metastaz görülmemesi şeklindedir. Ancak bu tanımda da soru işaretleri kalmaktadır. "T" faktörüne yönelik olan en blok rezeksiyon tanımında genellikle tartışma yoktur. Ancak "N" faktörüne yönelik olan lenf nodu diseksiyonunun nasıl olması gerektiği konusu, N1 ve N2 hastalığıdaki sağ kalım farkı belirlendikten sonra daha da önemli olmuş ve halen tartışılmaktadır. Bu sebeple de tam rezeksiyon tanımı değişiklik göstermektedir.

Japonya'da primer lezyon mediastinal lenf nodlarının tamamıyla birlikte çıkarılırsa radikal tam ameliyat, tamamen çıkarılamazsa palyatif ya da non-küratif ameliyat olarak adlandırılmaktadır. Aynı görüş, N3 varlığının anlaşılabilmesi için karşı taraf mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi gerektiğini, bu sebeple sol tarafta, aort serbestlenmesini veya sternotominin ilave edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (149). Tam rezeksiyon sonrası sağ kalımlar, eksik rezeksiyon sonrası elde edilenlerden bariz şekilde daha iyidir. Akciğer rezeksiyonunun genişliğinin sağ kalımı etkilemediği birçok makalede bildirilmektedir (155).

### **2.1.5.1. KHDAK'de evrelere göre tedavi seçenekleri**

#### **TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi**

Yüksek risk grubu olup, akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olan ancak pozitif balgam sitolojisi saptanan olgularda spiral toraks BT taraması önerilir. Spiral toraks



BT'de lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Spiral toraks BT'de lezyon saptanamayan olgularda otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. İnvazyon derinliği 3 mm'yi ve uzunluğu 1 cm'yi geçmeyen yüzeysel tümör saptanan olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan ya da kabul etmeyen olgularda tedavi seçenekleri fotodinamik tedavi (FDT), brakiterapi, argon plazma koagülasyon, elektrokoter, kriyoterapidir. Yüksek perforasyon riski nedeniyle Nd-YAG laser tedavisi önerilmez. Spiral BT ya da otofloresan bronkoskopi ile tümör saptanamayan olgular izlenmelidir (156).

### **Evre IA ve Evre IB**

Kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur (149). Rezeksiyon tipi genellikle lobektomidir. Ancak 2 cm'den küçük, N0 tümörlerde segmentektominin sağ kalım sonuçları lobektomiye benzerdir (157). Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun bildirdiğine göre periferik T1N0M0 olgularda, minimal rezeksiyon ile lobektominin sağ kalımları benzerdir ancak minimal rezeksiyonda lokal rekürrens oranı daha fazladır (158). Sınırlı rezeksiyonlar genellikle kardiyopulmoner yetersizliği olan hastalara önerilir (159). Evre I olguların tedavisinde, KT ve/veya RT'nin etkinliği gösterilememiştir.

Eksik sonuçlanan rezeksiyonlarda, yeniden cerrahi uygulanabilir veya RT eklenebilir. Tam rezeksiyon uygulanmış Evre IB grubundaki olgulara, postoperatif adjuvan terapinin rekürrensi azalttığı ve sağ kalım süresini uzattığını bildiren yayınlar varsa da, bu durum halen tartışma konusudur (161-164).

### **Evre IIA ve Evre IIB**

Kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyon tipi genellikle lobektomidir. Tam sonuçlanan rezeksiyonlarda RT ve/veya KT eklenmesi gereksizdir. Ancak RT'nin lokal nüksü önlediğine dair çalışmalar mevcuttur. Eksik sonuçlanan rezeksiyonlarda, yeniden cerrahi uygulanabilir veya RT eklenebilir. Tam rezeksiyon edilen olgularda, postoperatif adjuvan KT eklenmesinin gizli ve mikro metastazları önlediği ve sağ kalımı uzattığını bildiren yayınlar da mevcuttur (165).

### **Evre IIIA**

Evre IIIA olgulardan T3N1 olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeksiyon yapılmış ise torasik radyoterapi önerilmez (166,167). Tam rezeksiyon sağlanamayan olgularda operasyon sonrası radyoterapi uygulanabilir. Operasyon öncesi N2 lenf bezi tutulumu saptanmış evre IIIA olgularda primer tedavi platin-bazlı kemoterapötik ajan ile

kombine kemoradyoterapidir (166). Preoperatif dönemde tek N2 lenf bezinde tutulum varsa, kapsül invazyonu yoksa kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası evrede küçülme saptanıyorsa ise cerrahi denenebilir. Preoperatif N2 lenf bezi tutulumu tespit edilmeyen olgularda, operasyon esnasındaki “frozen section” çalışmasında N2 saptanan olgularda tam rezeksiyon sağlanacak ise operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon yapılmış ise operasyon sonrası platin-bazlı adjuvan kemoterapi uygulanması ve kemoterapi sonrası lokal nüksü azaltmak için radyoterapi yapılması önerilir. Tam rezeksiyon yapılamıyorsa veya ekstrakapsüler nodal hastalık varsa, bulky veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir (166).

### **Evre IIIB**

Evre IIIB seçilmiş olgularda (superior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arter ekstraparikardial tutulumu) neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Performans skalası 0 ya da 1 olan, minimal kilo kaybı olan ( $< \%5$ ) olan hastalara platin-bazlı kombine kemoradyoterapi önerilir. Performans skalası 2 olan veya ciddi kilo kaybı ( $> \%10$ ) varsa kemoradyoterapi sadece dikkatli değerlendirme sonucunda yapılmalıdır. Hastanın performansı yeterli değilse palyatif radyoterapi uygulanması önerilir (167).

### **Evre IV**

Evre IV olgulardan performansı iyi olan olgulara iki ajanlı kemoterapi önerilir (168). Performansı iyi olan fakat ileri yaşlı ( $> 70$ ) hastalara tek ajan kemoterapi önerilir (168). Superior sulkus tümörlerinin (SST) tedavisi özellik arz eder. Klinik olarak rezektabl olan SST’de, neoadjuvan RT sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanır. Preoperatif olarak KT ile RT’ nin eşzamanlı uygulanmasının daha iyi olacağını bildiren yayınlar da mevcuttur (149,169–171).

Akciğer kanserinde inoperabilite kriterleri uzak organ metastazı olması (aynı hemitoraks farklı lob metastazı, sürrenal metastazı, tek beyin metastazı hariç), ses kısıklığı, superior vena kava sendromu, Horner Sendromu, intraplevral ve/veya intraperikardial malign hücre bulunmasıdır. En sık metastaz yerleri karaciğer, beyin, kemik ve sürrenal bezlerdir (149,172).

### **2.1.6. Sağ kalım**

Goldstraw ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi evre IA %73(119 ay), IB %54(70 ay), IIA %48(54 ay), IIB %38(33 ay), IIIA %25(23 ay), IIIB %19(16 ay) olarak bulundu. 7.TNM'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve postoperatif ortalama yaşam süresi ise: IA %73(119 ay), IB %58(81 ay), IIA %46(49), IIB %36(31 ay), IIIA %24(22 ay), IIIB %9(13 ay) (173).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 2012/5-18 sayılı karar ile izin alındı.

Hastanemiz Göğüs Cerrahisi, Nükleer Tıp ve Patoloji Anabilim Dallarına ait arşiv kullanım izni alınarak, Kasım 2009-Aralık 2011 tarihleri arası Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı alan ve operabl olarak değerlendirilen ve operasyon öncesi klinik evrelemesinde hastanemizde çekilen PET-BT tetkikinden faydalanılan 124 hastanın klinik, radyolojik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

KHAK tanısı almış, medikal inoperabl olarak değerlendirilmiş, operabl olup işlemleri kabul etmeyen ve tetkikler için uygun olmayan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların PET-BT görüntülemesi için, hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 6 saat açlık sonrası kan şekeri ölçümünü takiben (kan şekeri < 200 mg/dl) 7-15 mCi (259-555 MBq) F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) IV enjekte edilmişti. Enjeksiyondan 1 saat sonra atenüasyon düzeltme için düşük doz BT kullanılmıştı. BT; 50 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0.5 sn, 39mm/sn yatak hızı, matriksi 512x512'dir ve supin pozisyonda verteksten uyluğa doğru uygulanmıştı. BT görüntülerini takiben verteksten proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda 9 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu 1,5 dakika süreli PET uygulanmıştı. Enjeksiyondan 2-3 saat sonra toraks alanı için aynı protokolle PET/BT incelemesi tekrarlanmıştı. PET/BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştı.

Suv max değerinin 2.5 ve üzerinde olması malignite lehine pozitif olarak kabul edildi. PET-BT resmi raporlarının hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalında farklı öğretim üyeleri tarafınca yorumlanmış olması sebebi ile Suv max değeri 2.5 ve üzeri olup da şüpheli olarak raporlanmış olan sonuçlar da pozitif olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların cerrahi prosedurleri hastanemiz Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın 3 farklı öğretim üyesi tarafınca gerçekleştirilmişti.

Mediastinoskopi ile ulaşılabilen 2, 4 ya da 7 nolu len nodu istasyonlarının, torakotomi ile sağdan örneklenen 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10,11,12, soldan örneklenen 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11,12 nolu istasyonlarının patoloji sonuçları incelendi. 10,11,12 nolu istasyonlar N1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9. istasyonlar N2 olarak ele alındı.

124 hastadan 34'üne preoperatif evreleme amaçlı mediastinoskopi, 4'üne mediastinotomi, 2'sine torakotomi ile 5 no'lu lenf nodu örnekleme,1'ine de 7 no'lu lenf nodu örnekleme yapılmıştı. Mediastinoskopi ile N2 negatifliği saptanan 16 hasta ile direkt cerrahiye verilen 83 hasta olmak üzere toplam 99 hastanın torakotomi ile elde edilen mediastinal lenf nodu örneklemeleri incelendi.

124 hasta içinden PET-BT'nin gerçek pozitif (GP), yalancı pozitif (YP), gerçek negatif (GN) ve yalancı pozitif (YN) olduğu hastalar ve lenf nodu istasyonları belirlendi. Elde edilen veriler SPSS 15,0 programına kaydedildi. PET-BT'nin toplam hasta ve lenf nodu istasyonları, N1 ve N2 lenf nodları ve ayrıca her bir lenf nodu istasyonu için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk oranları aşağıdaki formülasyonlar kullanılarak hesaplandı.

**Sensitivite:  $GP / GP + YN$**

**Spesifisite:  $GN / GN + YP$**

**NPD:  $GP / GP + YP$**

**PPD:  $GN / GN + YN$**

**Doğruluk:  $GP+GN / \text{toplam hasta sayısı}$**

Lenf nodu istasyonu bazında PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası istatistiksel korelasyon olup olmadığı Mc Nemar testi ile ölçüldü.

ROC analiz yöntemi kullanılarak lenf nodu istasyonu bazında cut-off değeri hesaplaması yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve  $P<0.05$  anlamlı kabul edildi.

Preoperatif mediastinoskopisi yapılan 34 hasta için ve ayrıca diğer mediastinal örnekleme yöntemleri uygulanan 7 hasta dahil preoperatif mediastinal örnekleme yapılmış toplam 41 hasta için PET-BT'nin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranları hesaplandı.

Opere olan 99 hastanın tumor evrelemede 7.TNM evreleme sistemi kullanıldı. Bu hastaların klinik ve patolojik T, N evreleri ve genel evreleri karşılaştırıldı.

#### 4-BULGULAR

Kasım 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında KHDAK tanısı alan ve operabl olarak değerlendirilen 124 hasta değerlendirildi.

Hastaların 107'si (%86.29) erkek, 17'si (%13.71) kadındı. Hastaların yaş aralığı 42-86 olup, yaş ortalaması erkeklerin 64.59, kadınların 61.17, toplam 64.12 bulundu. (Tablo 22).

Tablo 22. Çalışmaya alınan 124 hastanın demografik özellikleri

	<b>n</b>	<b>Yaş aralığı</b>	<b>Yaş ortalaması</b>
<b>Erkek</b>	107 %86.29	42-86	64.59
<b>Kadın</b>	17 %13.71	45-75	61.17
<b>Toplam</b>	124 %100	42-86	64.12

Opere edilen 99 hastanın ise 86'sı (%86.87) erkek, 13'ü (%13.13) kadın idi. Hastaların yaş aralığı 42-83 iken, erkeklerin yaş ortalaması 64.08, kadınların yaş ortalaması 60.10, toplam yaş ortalaması 63.53 bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. Opere olan 99 hastanın demografik özellikleri

	<b>n</b>	<b>Yaş aralığı</b>	<b>Yaş ortalaması</b>
<b>Erkek</b>	86 % 86.87	42-83	64.08
<b>Kadın</b>	13 %13.13	45-75	60.10
<b>Toplam</b>	99 %100	42-83	63.53

Hastalara uygulanan rezeksiyonların dağılımına bakıldığında lobektomi en sık uygulanan rezeksiyon tipi idi ve bunu sıklık açısından pnömonektominin izlediği görüldü (Tablo 24).

Tablo 24. Hastalara uygulanan rezeksiyon tipi dağılımı

Rezeksiyon tipi	SAĞ			SOL			Toplam
<b>Pnöminektomi</b>	<b>11</b> (%11.11)			<b>14</b> (%14.14)			<b>25</b> (%25.25)
<b>Lobektomi</b>	Üst	20 (%20.2)	<b>33</b> (%33.3)	Üst	20 (%20.2)	<b>30</b> (%30.3)	<b>63</b> (%63.63)
	Orta	4 (%4.04)					
	Alt	9 (%9.09)		Alt	10 (%10.1)		
<b>Bilobektomi</b>	Üst	1 (%1.01)	<b>4</b> (%4.04)				<b>4</b> (%4.04)
	Alt	3 (%3.03)					
<b>Segmentektomi</b>	Üst lob sup	1 (%1.01)	<b>3</b> (%3.03)	Üst lob ant	1 (%1.01)	<b>4</b> (%4.04)	<b>7</b> (%7.07)
	Alt lob sup	2 (%2.02)		Üst lob post	1 (%1.01)		
				Lingula	1 (%1.01)		
				Alt lob sup	1 (%1.01)		
<b>Toplam</b>	<b>51</b> (%51.51)			<b>48</b> (%48.48)			<b>99</b> (%100)

124 hastanın 71 (%57.25)'inde tümör sağ akciğer yerleşimli olup, her iki akciğerde de en sık üst lob yerleşimine rastlandı. Sağ akciğer tümörleri daha çok santral yerleşimli iken, sol akciğerde santral ve periferik yerleşimin birbirine yakın oranda olduğu görüldü (Tablo 25,26).

Tablo 25. Sağ akciğer tümör yerleşimi

<b>Tm yerleşimi</b>		<b>SANTRAL</b>	<b>PERİFERAL</b>	<b>Toplam</b>
<b>SAĞ AKCİĞER</b>	Üst lob	18	20	38 (%30.64)
	Orta lob	4	1	5 (%4.03)
	Alt lob	11	10	21 (%16.93)
	Hiler	7	-	7 (%5.64)
<b>Toplam</b>		40 (%32.25)	31 (%25)	71 (%57.25)

Tablo 26. Sol akciğer tümör yerleşimi

<b>Tm yerleşimi</b>		<b>SANTRAL</b>	<b>PERİFERAL</b>	<b>Toplam</b>
<b>SOL AKCİĞER</b>	Üst lob	17	17	34 (%27.41)
	Alt lob	8	11	19 (15.32)
<b>Toplam</b>		25 (%20.16)	28 (%22.58)	53 (%42.74)

Tümör histopatolojisi açısından en sık adenokarsinoma (%39.51) rastlandı ve bunu ikinci sıklıkta skuamoz hücreli karsinom izliyordu (%37) (Tablo 27).



Tablo 27. Tümör histopatolojisi dağılımı

Tümör tipi	n			%
<b>Adenokarsinom</b>	Tiplendirilemeyen	32	49	39.51
	Mix tip	6		
	Asiner paterni baskın	4		
	Lepidik paterni baskın	3		
	Musinoz	2		
	Solid fokal asiner	1		
	Papiller paterni baskın	1		
<b>Skuamoz hücreli karsinom</b>	46			37.0
<b>Büyük hücreli karsinom</b>	Nöroendokrin	7	10	8.06
	Undiferansiye	3		
<b>Sarkomatoid karsinom</b>	Pleomorfik	4	8	6.45
	İğsi hücreli	1		
	Tiplendirilemeyen	3		
<b>Karsinoid tumor (Tipik)</b>	4			3.22
<b>Nonskuamoz hücreli karsinom</b>	3			2.41
<b>Adenoskuamoz hücreli karsinom</b>	2			1.61
<b>Tükrük bezi tipi karsinom (Adenoid kistik karsinom )</b>	1			0.80
<b>NSCLC</b>	1			0.80
<b>Toplam</b>	124			100

Tümör tiplerinin akciğer yerleşimine göre dağılıma baktığımızda adenokarsinom en sık periferik yerleşimli tümör (%64.15), skuamoz hücreli karsinom ise en sık santral yerleşimli tümör (%60) olarak karşımıza çıktı (Tablo 28).

Tablo 28. Tümör tiplerinin santral ve periferik yerleşimlerine göre dağılımı

<b>Tm tipi</b>	<b>Tm Yerleşimi</b>	<b>SANTRAL</b>	<b>PERİFERAL</b>
<b>Adenokarsinom</b>		15 (%23.07)	34 (%64.15)
<b>Skvamoz hücreli karsinom</b>		39 (%60)	7 (%13.20)
<b>Büyük hücreli karsinom</b>		2 (3.07)	8 (%15.09)
<b>Sarkomatoid karsinom</b>		3 (%4.61)	5 (%9.43)
<b>Adenoskuamoz hücreli karsinom</b>		1 (%1.53)	1 (%1.88)
<b>Karsinoid tumor (Tipik)</b>		2 (%3.07)	2 (%3.77)
<b>Nonskuamoz hücreli karsinom</b>		2 (%3.07)	1 (%1.88)
<b>NSCLC</b>		1 (1.53)	-
<b>Tükrük bezi tipi karsinom (Adenoid kistik karsinom)</b>		-	1 (%1.88)
<b>Toplam</b>		65	59

Sağ ve sol akciğer dağılımına göre de adenokarsinomun her iki akciğer için de en sık periferde yerleştiğini, skuamoz hücreli karsinomun ise en sık santralde yerleştiği saptandı.

Tablo 29.

Tablo 29.Tümör tiplerinin sağ ve sol akciğer dağılımı

Tm tipi	Tm Yerleşimi	SAĞ AKCİĞER		SOL AKCİĞER	
		Santral	Periferal	Santral	Periferal
<b>Adenokarsinom</b>		13 (%32.5)	18 (%58.06)	2 (%8)	16 (%57.14)
<b>Skvamoz hücreli karsinom</b>		20 (%50)	3 (%9.67)	19 (%76)	4 (%14.28)
<b>Büyük hücreli karsinom</b>		2 (%5)	5 (%16.12)	-	3 (%10.71)
<b>Sarkomatoid karsinom</b>		1 (%2.5)	4 (%12.9)	2 (%8)	1 (%3.57)
<b>Adenoskuamoz hücreli karsinom</b>		-	-	1 (%4)	1 (%3.57)
<b>Karsinoid tumor (Tipik)</b>		2 (%5)	-	-	2 (%7.14)
<b>Nonskuamoz hücreli karsinom</b>		2 (%5)	1 (%3.22)	-	-
<b>NSCLC</b>		-	-	1 (%4)	-
<b>Tükrük bezi tipi karsinom (Adenoid kistik karsinom)</b>		-	-	-	1 (%3.57)
<b>Toplam</b>		40	31	25	28

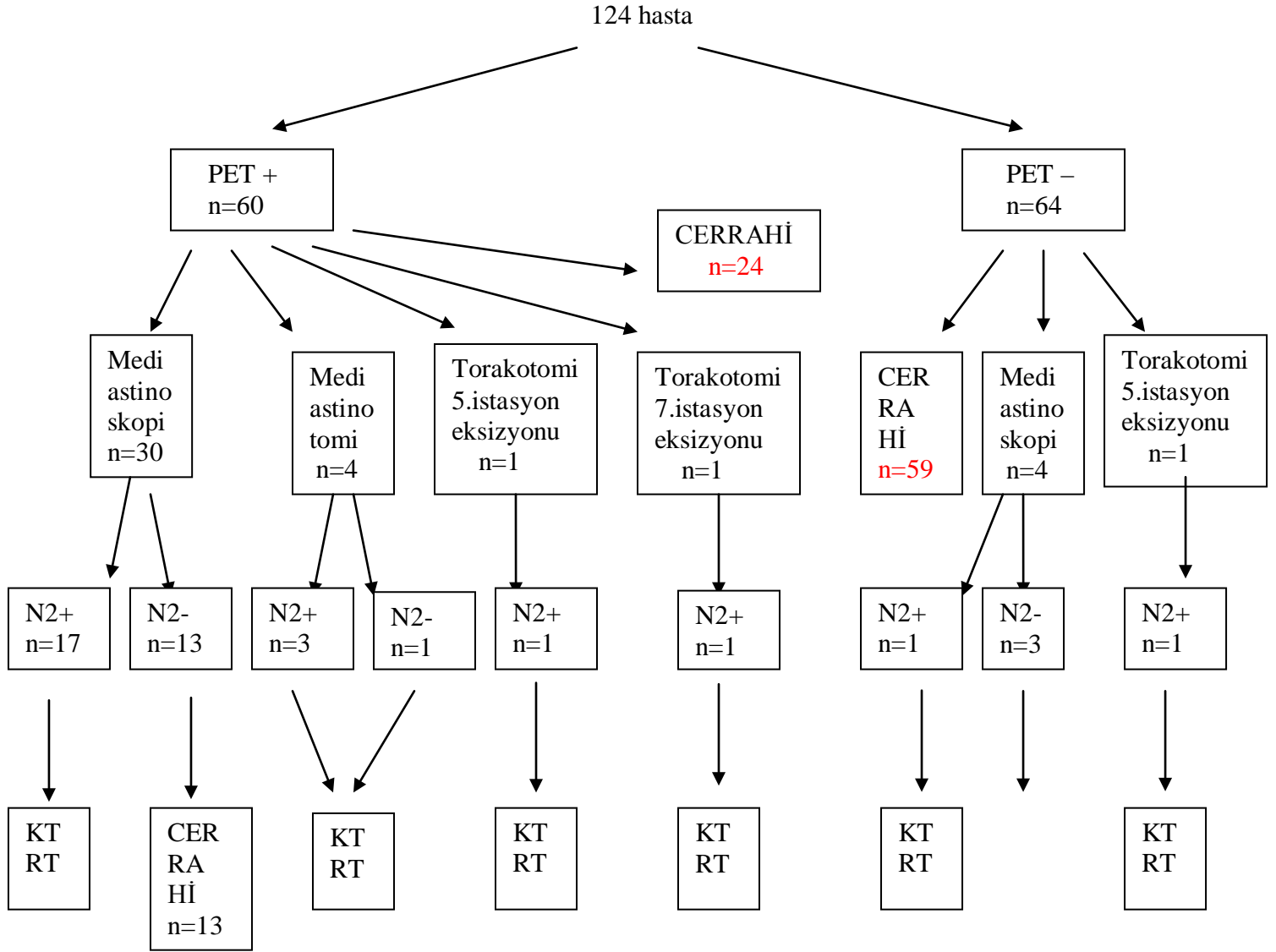
Çalışmaya alınan 124 hastanın 60'ında PET pozitifliği saptanmış olup, bunların 30'una preoperatif mediastinoskopi uygulanmıştı. Bunlardan 13 hasta N2 negatif saptanmış operasyona alınmıştı. Mediastinotomi uygulanan 4 hastadan 1'inde N2 negatifliği saptanıp, pulmoner arter invazyonu ile birlikte 10.istasyon lenf nodu pozitifliği olması ve genel durum uygunsuzluğu nedeni ile operasyonundan vazgeçilmişti.

PET pozitif olup direkt opere edilmiş 24 hastadan gerçek pozitif olduğu görülen 6 hastanın ikisinde 7.istasyon Suv max değerinin 3.7 olduğu ve preoperatif T2b tümöre sahip oldukları görüldü. Yine gerçek pozitif 3 hastada preoperatif N1 pozitifliği,T1b,T2a ve T1a tümör varlığı, bir hasta da 8.istasyon pozitifliği ve T2a tümör varlığı görüldü.

PET pozitif olup direkt opere edilmiş 24 hastadan 18'inde saptanılan yalancı pozitifliğin daha çok 10. ve 7.istasyonlarda olduğu ve bu hastalarda tümör yerleşimin santral ağırlıklı ve skuamoz hücreli karsinom lehine olduğu görüldü.

PET negatif 64 hastadan 4'üne preoperatif mediastinoskopi yapılmış ve N2 negatif saptanan 3 hasta operasyona alınmış, diğer 1 hastada N2 pozitifliği saptanması üzerine cerrahiden vazgeçilmiş.5.istasyon için PET negatif, sol üst lob santral yerleşimli skuamoz hücreli karsinom şüpheli 1 hastada tumor tipini netleştirmek için yapılan torakotomi ile aynı zamanda 5 no'lu lenf nodu eksizyonu da yapılarak N2 pozitifliği saptanılmış ve cerrahiden vazgeçilmiş. PET negatif 59 hasta ise direkt opere edilmiş (Resim 5).

Resim 5. PET-BT sonuçlarına göre hastaların tedavi yönetimi



Mediastinoskopi uygulanmış olan toplam 34 hastanın PET-BT ve mediastinoskopi sonuçları karşılaştırıldığında (Tablo 30) PET-BT'nin sensitivitesi %94.44, spesifitesi %18.75, PPD %56.66, NPD %75 ve doğruluk oranı %58.82 bulundu.

Tablo 30. PET-BT ve Mediastinoskopi sonuçlarının karşılaştırılması

	Mediastinoskopi +	Mediastinoskopi -	
PET +	17	13	30
PET -	1	3	4
<b>Toplam</b>	18	16	34

Diğer preoperatif mediastinal örnekleme yöntemleri ile birlikte mediastinal örnekleme yapılmış toplam 41 hastanın sonuçları karşılaştırıldığında (Tablo 31) ise, PET-BT'nin sensitivitesinin %91.66, spesifitesinin %17.64, PPD: %61.11, NPD'in %60, doğruluk oranının %60.97 olduğu saptandı.

Tablo 31: PET-BT ve bütün mediastinal örnekleme yöntemlerinin\* karşılaştırılması

	<b>Mediasten +</b>	<b>Mediasten -</b>	<b>Toplam</b>
<b>PET+</b>	22	14	36
<b>PET-</b>	2	3	5
<b>Toplam</b>	24	17	41

\*Mediastinoskopi, mediastinotomi, torakotomi ile lenf nodu eksizyonu

Her iki grup için yalancı pozitiflik oranı sırasıyla %38,2 ve % 34,1 bulundu. Preoperatif mediasten örnekleme yapılan tüm hastalar içerisinde N2 yalancı pozitif saptanan bu 14 hastanın 8'inin periferal, 6'sının santral yerleşimli tumore sahip olduğu görüldü.

PET-BT sonuçlarına göre hasta sayısı ve lenf nodu sayısı bakımından gerçek pozitif (GP), yalancı pozitif (YP), gerçek negatif (GN) ve yalancı negatif (YN) dağılımına (Tablo 32) bakılarak yapılan istatistiksel analizde (Tablo 33), hasta sayısı bakımından PET-BT'nin sensitivitesi % 48.27, spesifitesi % 70,37, PPD %46,66, NPD % 71.69, doğruluk oranı ise %62.65 bulundu. Toplam lenf nodu sayısı bakımından ise PET-BT'nin sensitivitesi % 34,56, spesifitesi %93,21, PPD %43,07, NPD % 90,55, doğruluk oranı % 85, 62 bulundu.

Tablo 32.Hasta ve lenf nodu sayısı bakımından GP-YP-GN-YN dağılımı

	<b>GP</b>	<b>YP</b>	<b>GN</b>	<b>YN</b>
<b>Hasta</b>	28	32	76	30
<b>Lenf nodu</b>	28	37	508	53

Tablo 33. Hasta ve toplam lenf nodu sayısı bakımından PET-BT'nin istatistiksel analizi

	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesifisite</b>	<b>PPD</b>	<b>NPD</b>	<b>Doğruluk</b>
<b>Hasta</b>	%48.27	%70.37	%46.66	%71.69	%62.65
<b>Lenf nodu</b>	%34.56	%93.21	%43.07	%90.55	%85.62

32 hastada saptanan 37 yalancı pozitif lenf nodu istasyonunun çoğunda patoloji sonuçlarında tümörün olmadığı belirtilmesi dışında histopatolojik veriye ulaşılamadı. Bu hasta grubunda ise tümör yerleşiminin 15'inde santral, 17'sinde periferal olduğu bulundu.

PET-BT için toplam örneklenen 626 lenf nodu istasyondan, N1,N2 ve her bir lenf nodu istasyonu için GP-YP-GN-YN dağılımına bakılarak yapılan istatistiksel analizler ise Tablo 34 ve 35 özetlemektedir.

Tablo34. N1, N2 ve her bir lenf nodu istasyonu için GP-YP-GN-YN dağılımı

<b>Lenf nodu istasyonu</b>	<b>GP</b>	<b>YP</b>	<b>GN</b>	<b>YN</b>	<b>Toplam</b>
<b>N1</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>158</b>	<b>34</b>	<b>206</b>
<b>N2</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>350</b>	<b>19</b>	<b>420</b>
2	2	1	21	-	24
3	-	2	26	1	29
4	10	13	38	5	66
5	2	3	37	3	45
6	-	-	24	1	25
7	10	7	60	5	82
8	1	-	71	4	76
9	-	-	73	-	73
10	2	11	56	6	75
11	1	-	44	2	47
12,13	-	-	58	26	84
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>37</b>	<b>508</b>	<b>53</b>	<b>626</b>

Tablo35. N1, N2 ve her bir lenf nodu istasyonu için PET-BT'nin istatistiksel dağılımı

Lenf nodu istasyonu	Sensitivite %	Spesifisite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
<b>N1</b>	<b>8.10</b>	<b>93.49</b>	<b>21.42</b>	<b>82.29</b>	<b>78.15</b>
<b>N2</b>	<b>56.81</b>	<b>93.08</b>	<b>49.01</b>	<b>94.85</b>	<b>89.28</b>
2	100	95.45	66.66	100	95.83
3	0	92.85	0	96.29	89.65
4	66.66	74.50	43.47	88.97	72.72
5	40	92.50	40	92.50	86.66
6	0	100	0	96.00	96.00
7	66.66	89.55	58.82	92.30	85.36
8	20.00	100	100	94.66	94.47
9	0	100	0	100	100
10	25.00	83.58	15.38	90.32	77.33
11	33.33	100	100	95.65	95.74
12,13	0	100	0	69.04	69.04
<b>Toplam</b>	<b>34.56</b>	<b>93.21</b>	<b>43.07</b>	<b>90.55</b>	<b>85.62</b>

Buna göre doğruluk oranının 4, 7, 10 ve diğer N1 lenf nodu (12,13) istasyonları için daha az olduğu görüldü.

PET pozitifliği ve patoloji pozitifliği arası korelasyona bakıldığında 2, 4, 5, 7, 8, 11.lenf nodu istasyonlarında PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası anlamlı korelasyon var iken, 3. ve 10. istasyonlarda olmadığı saptandı (Tablo 36).

Tablo 36. PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası korelasyon.

Lenf bezi istasyonu	Sensitivite	Spesifisite	PET pozitifliği %	Patoloji Pozitifliği %	Mc Nemar	Korelasyon
2	100	95.45	12.5	8.3	P:0.000	Var
3	0	92.85	6.9	3.4	P:0.782	Yok
4	66.66	74.50	34.8	22.7	P:0.003	Var
5	40	92.50	11.1	11.1	P:0.029	Var
7	66.66	89.55	20.7	18.3	P:0.000	Var
8	20.00	100	1.3	6.6	P:0.000	Var
10	25.00	83.58	17.3	10.7	P:0.544	Yok
11	33.33	100	2.1	6.4	P:0.000	Var

PET pozitif (GP-YP) saptanılan lenf nodu istasyonlarının dağılımı ve ortalama SUV maksimum değerleri Tablo 37'de görülmektedir. GP toplam 28 istasyonun ort SUV max değeri 8.28, bunlardan 12 (%42.85) istasyonun SUV max değerinin >8.28 olduğu, YP grupta ise toplam 37 istasyonun ort SUV max değerinin 3.35 olduğu, 14 (%37,83)'ünün SUV max değerinin > 3.35 olduğu görüldü.



Tablo 37. GP-YP lenf nodu istasyonlarının dağılımı ve ort SUV max değerlerinin karşılaştırılması

İstasyon	PET +				n toplam	
	Patoloji +		Patoloji -			
	n	ort SUV max	n	ort SUV max		
2	2	9.35	1	2.5	3	
3a	-	-	2	3.05	2	
4	10	8.14	13	3.75	23 (%35.38)	
5	2	6.9	3	3.16	5	
7	10	9.26	7	3.07	17 (%26.15)	
8	1	7.2	-	-	1	
10	2	6.75	11	3.24	13 (%20)	
11	1	4.7	-	-	1	
<b>n toplam</b>	<b>Ort Suv max</b>	28	8.28	37	3.35	65

Buna göre lenf nodu istasyonu bazında SUV max cut-off değeri belirtilmek istendiğinde, her bir lenf nodu istasyonu için istatistiksel olarak yeterli sayıda olmasa da diğerlerine oranla daha fazla sayıda olan 4, 7 ve 10.istasyonlar için ROC eğrileri kullanılarak belirlenebilen cut-off değerleri sırasıyla 3.75, 4.4 ve 6.1 olarak saptandı. Bütün PET pozitif istasyonlar ele alındığında ise cut off değeri %96 sensitivite, %35 spesifisite ile 3.55 olarak hesaplandı.

GP ve YP hasta grubunda yer alan skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinom tanıli hastaların dağılımına bakıldığında her iki grupta da istatistiksel analiz için yeterli sayıda hasta bulunmaması sebebi ile ort tm çapı, ort tm SUV max ve ort lenf nodu SUV max değerleri ölçülerek yapılan karşılaştırmada; GP grupta hem skuamoz hücreli karsinom hem de adenokarsinom tanıli hastaların tm çaplarından bağımsız olarak ortalama tm SUV max değerlerinin ve lenf nodu SUV max değerlerinin yüksek olduğu, YP grupta ise her iki tumor tipinde de yine tumor çapından bağımsız olarak ort tm SUV max değerlerinin yüksek olduğu ancak ort lenf nodu SUV max değerlerinin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 38, 39, 40, 41).

Tablo 38. GP Skuamoz hücreli karsinom (n=8)

<b>Tm çapı (cm)</b>	<b>Ortalama Tm SUV max</b>	<b>Ortalama lenf nodu SUV max</b>
<b>4-6 (n=3)</b>	17.86	6.63
<b>≥6 &lt;8 (n=3)</b>	15.9	12.16
<b>≥8 (n=2)</b>	12.95	12.55
<b>Ortalama Tm çapı 6.47</b>	Ortalama Tm SUV max 15.9	Ortalama lenf nodu SUV max 10.18

Tablo 39. GP Adenokarsinom (n=13)

<b>Tm çapı (cm)</b>	<b>Ortalama Tm SUV max</b>	<b>Ortalama lenf nodu SUV max</b>
<b>1-3 (n=2)</b>	10.05	10.7
<b>≥3 &lt;5 (n=8)</b>	8.9	7.87
<b>≥5 (n=3)</b>	14.95	7.75
<b>Ortalama Tm çapı 4.15</b>	Ortalama Tm SUV max 10.1	Ortalama lenf nodu SUV max 8.31

Tablo 40. YP Skuamoz hücreli karsinom (n=10)

<b>Tm çapı (cm)</b>	<b>Ortalama Tm SUV max</b>	<b>Ortalama lenf nodu SUV max</b>
<b>2-4 (n=4)</b>	9.4	2.90
<b>≥4 &lt;6 (n=3)</b>	17.3	2.96
<b>≥6 (n=3)</b>	15.36	3.03
<b>Ortalama Tm çapı 4.83</b>	Ortalama Tm SUV max 13.57	Ortalama lenf nodu SUV max 2.96

Tablo 41. YP Adenokarsinom (n=8)

<b>Tm çapı (cm)</b>	<b>Ortalama Tm SUV max</b>	<b>Ortalama lenf nodu SUV max</b>
<b>1-3 (n=2)</b>	7.55	4.07
<b>≥3 &lt;5 (n=3)</b>	13.63	3.60
<b>≥5 (n=3)</b>	9.4	2.96
<b>Ortalama Tm çapı 4.13</b>	Ortalama Tm SUV max 10.52	Ortalama lenf nodu SUV max 3.47

Genel olarak bakıldığında skuamoz hücreli karsinom için her iki grupta ort tumor SUV max değerlerinin adenokarsinoma göre daha yüksek olduğu, GP grupta her iki hücre tipi için ortalama lenf nodu SUV max değerlerinin YP gruba göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 42).

Tablo 42. GP-YP grupta dağılım

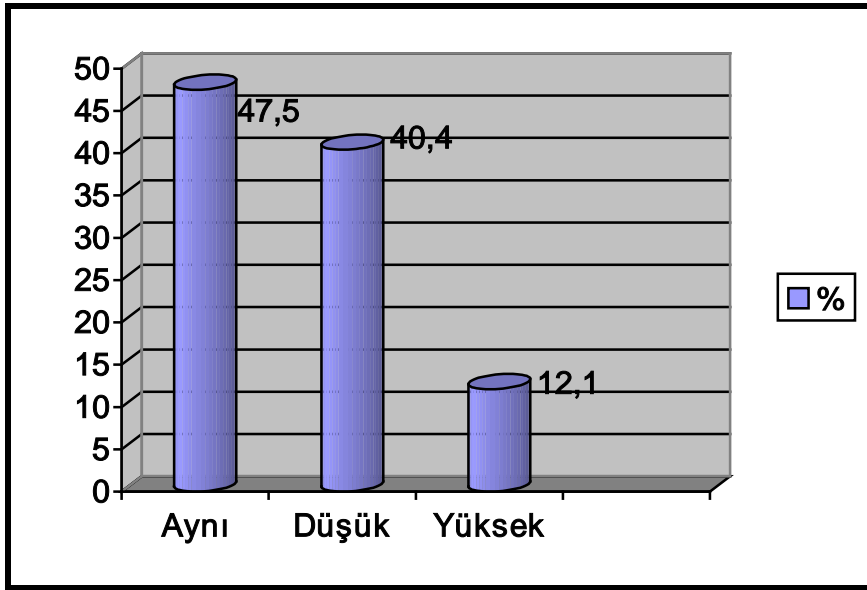
	GP		YP	
	Skuamoz hücreli karsinom	Adenokarsinom	Skuamoz hücreli karsinom	Adenokarsinom
<b>Ortalama Tm çapı</b>	6.47	4.15	4.83	4.13
<b>Ortalama Tm SUV max</b>	15.9	10.10	13.57	10.52
<b>Ortalama Lenf nodu SUV max</b>	10.18	8.31	2.96	3.47

Opere olan hastaların klinik ve patolojik T dağılımlarına bakıldığında klinik olarak en fazla T2a (%31.3) ve T2b (%20.2), patolojik olarak ise en fazla T3 (%31.3) ve T2a (%28,2) saptandı. Genel olarak bakıldığında 51 hastada (%51.5) klinik T2, 39 hastada (%39.4) patolojik T2 çoğunlukta idi. 99 hastanın 47 (%47,5)'sinde klinik ve patolojik T sonuçları arasında uyum olduğu saptandı. Patoloji sonucuna göre en çok doğrulanan klinik T3, T2a ve T2b olgular idi (Tablo 43). Patolojik T sonuçları ile karşılaştırıldığında 12 hastada (%12.1) klinik T evresi patolojik evreden yüksek, 40 hastada (%40.4) düşük bulundu (Grafik 1).

Tablo 43. Klinik ve patolojik T dağılımı

K \ P	P						
	T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Toplam
T1a	6 (%33.3)	5	4	-	2	1	18 (%18.1)
T1b	2	5 (%38.5)	4	-	2	-	13 (%13.1)
T2a	1	2	14 (%45.1)	2	10	2	31 (%31.3)
T2b	-	-	5	9 (%45)	4	2	20 (%20.2)
T3	1	-	1	-	13 (%76.5)	2	17 (%17.1)
T4	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	10 (10.1)	12 (%12.1)	28 (%28.3)	11 (%11.1)	31 (%31.3)	7 (%7.0)	99 (%100)

Grafik 1. Patolojik T'ye göre klinik T sonuçları

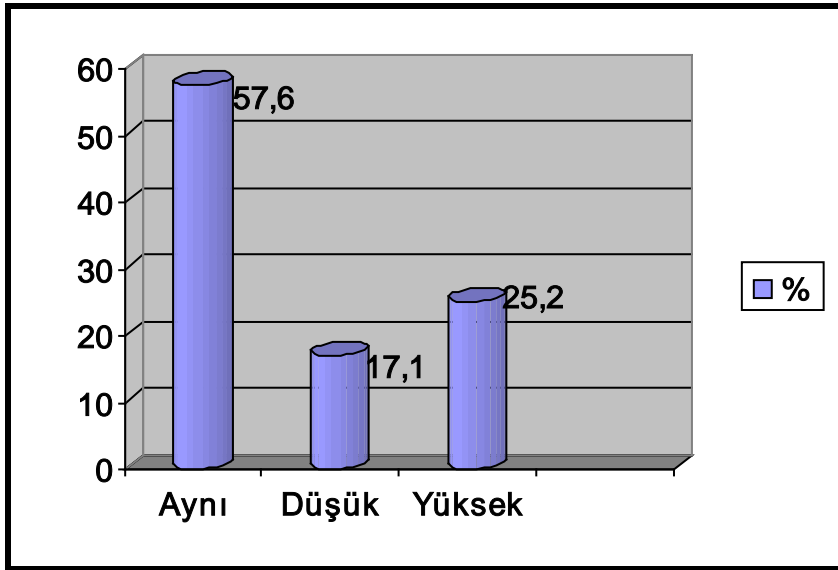


Klinik ve patolojik N sonuçlarına bakıldığında her iki grupta da N0 hasta oranı en fazla idi. 99 hastanın 57 (%57.6)' sinde klinik ve patolojik N arası uyum saptandı. Bu uyumun en yüksek klinik N0 hastalarda (%75.8), en düşük ise klinik N2 hastalarda (%21.4) olduğu görüldü (Tablo 44). Patolojik N sonuçlarına göre klinik N sonuçları 25 hastada (%25.2) yüksek saptanır iken, 17 hastada (%17) düşük saptandı (Grafik 2).

Tablo 44. Klinik ve patolojik N dağılımı

K \ P	P			Toplam
	N0	N1	N2	
N0	47 (%75.8)	10	5	62 (%62.6)
N1	3	4 (%44.4)	2	9 (% 9.0)
N2	14	8	6 (%21.4)	28 (% 28.3)
Toplam	64 (%64.6)	22 (%22.2)	13 (%13.1)	99 (%100)

Grafik 2. Patolojik N'e göre klinik N sonuçları

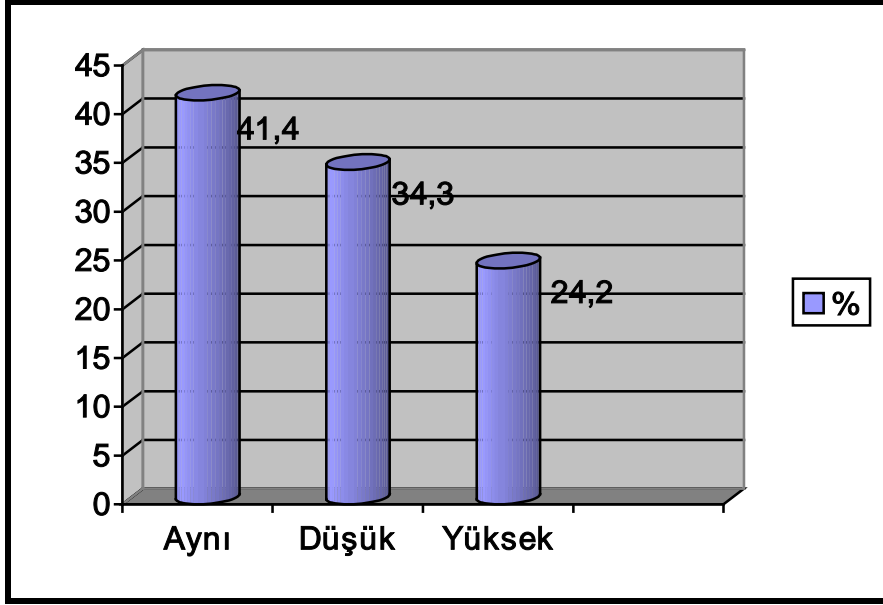


Klinik ve patolojik evreler karşılaştırıldığında her iki grupta da Evre 3A çoğunlukta idi. Genel olarak bakıldığında klinik Evre 1 (37 hasta %37.4), patolojik ise Evre 2 (37 hasta %37.4) çoğunlukta idi. 99 hastanın %41.4'ünde evreler arası uyum olduğu, en yüksek uyumun Evre 1A'da, en düşük uyumun Evre 1B'de olduğu görüldü (Tablo 45). Patolojik evreye göre klinik evre % 34,3 hastada daha düşük, % 24,2 hastada daha yüksek bulundu (Grafik 3).

Tablo 45. Klinik ve patolojik evrelerin karşılaştırılması

K \ P	1A	1B	2A	2B	3A	3B	
1A	13 (%56.5)	5	2	1	2	-	23 (%23.23)
1B	1	3 (%21.4)	3	3	4	-	14 (%14.14)
2A	1	3	9 (%42.9)	3	5	-	21 (%21.21)
2B	-	1	-	6 (%50)	5	-	12 (%12.12)
3A	3	5	4	6	10 (%34.5)	1	29 (%29.29)
3B	-	-	-	-	-	-	0
<b>Toplam</b>	18 (%18.18)	17 (%17.17)	18 (%18.18)	19 (%19.19)	26 (%26.26)	1 (%1.01)	99

Grafik 3. Patolojik evreye göre klinik evre sonuçları



## 5.TARTIŞMA

Tüm dünyada en sık görülen kanser türü haline gelen akciğer kanserinin (1) insidansı yaşla artmakta ve 6–7.dekadlarda pik yapmaktadır (2,174). Ülkemizde akciğer kanserli hastaları ve özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plavra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli hastanın %90.4'ü erkek, % 9,6'sı kadın olup, hastalar büyük oranda (%56,7) 46–65 yaşları arasında yer almaktadır (4). Bizim çalışma grubumuzda da bununla uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması toplamda 64,12 (42-86), opere olan grupta 60,10 (42-83) olarak bulundu ve erkeklerin oranı her iki grupta da kadınlardan oldukça fazla idi.

Operabl KHDAK tanılı hastalarda yapılan farklı çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda da lobektomi en sık uygulanan rezeksiyon tipi ,(175–177), sağ üst lob en sık tümör yerleşim yeri olarak saptandı (176–178).

Histopatolojik olarak Amerika ve Japonya'da en sık adenokarsinom saptanırken Asya ülkelerinde skuamoz hücreli karsinom hala en sık kanser tipidir.(1,179,180). Ülkemizde en sık skuamoz hücreli karsinom (yaklaşık %45) görülmektedir (4). Adenokarsinom ise 2. ya da 3.sıklıktadır. Ancak bizim çalışma grubumuzda en sık adenokarsinom (%39,51) saptanırken, skuamoz hücreli karsinom (%37) ikinci sırada saptandı.

Çalışmamızın Kasım 2009- Aralık 2011 tarihlerini kapsıyor olması sebebi ile adenokarsinom grubunda tiplendirilemeyen grubun daha fazla olduğu; Şubat 2011 IASLC Akciğer Adenokarsinomu yeni sınıflandırmasının (69) ardından alt tiplendirmeye daha fazla önem verilmekte olduğu görüldü.

Bilindiği üzere skuamoz hücreli karsinom daha çok santral, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom daha çok periferal yerleşimli tümörleri oluşturur (181-187). Çalışmamızda da genel olarak ve her iki akciğer için ayrı ayrı bakıldığında bulgular bunu doğrulamaktadır.

Mediastinal evreleme, uzak metastazı olmayan KHDAK'ın en önemli tedavi seçimi kriteri ve prognostik göstergesi olduğundan, doğru evreleme için maksimum gayret göstermek gereklidir. Bu amaçla her biri çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahip birçok noninvaziv ve invaziv yöntem kullanılmaktadır.

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 (188). Anatomik görüntülemeye dayanılarak, BT'de kısa çapı 1 cm'den daha büyük olan lenf nodlarının malign tutulum açısından anlamlı olduğu düşünülse de bazı benign nodların daha büyük çapta olabildiği ya da normal boyutlu lenf nodlarında metastaz ortaya çıkabileceği bilinmektedir (188). Bu yönde yapılan çalışmalarda, büyümüş lenf nodlarının %40'ında metastaz olmadığı halde BT'de normal bulunan lenf nodlarının %15'inde N2 ve N3 hastalığa ait tutulum olduğu gösterilmiştir. 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. (21, 23,25,188-193).

Sensitivite ve spesifisitesi en iyi yöntem olan mediastinoskopi ise invaziv bir yöntem olup, düşük de olsa morbidite ve mortalite dezavantajına sahiptir. (194)

Bu amaçla son yıllarda kullanılmaya başlanılan PET için ilk çalışmalar oldukça umut verici görünmüştür (195-197). Birçok çalışmada mediastinal lenf nodu metastazını saptamada PET'in %87-90 sensitivite ve %85 gibi spesifisiteye sahip olduğu saptanmış, ancak bu çalışmaların çoğunda hasta sayısının 50'nin altında olduğu görülmüştür.(48,198,199). 1959 hastayı kapsayan bir meta-analizde 32 çalışmanın sonuçlarına göre PET'in median sensitivitesi 61 (50-71), spesifisitesi ise 79 (66-89) saptanmıştır (21).

PET-BT'nin mediastinoskopi sonuçları ile karşılaştırılarak PET-BT'nin mediastinal lenf nodu metastazını saptamada sensitivite ve spesifisite yanı sıra PPD, NPD ve doğruluk oranlarını da bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin 102 hasta ile yapılan bir çalışmada sensitivite %94, spesifisite %79, PPD %49, NPD %98, doğruluk %82 bildirilirken

(200), 202 hasta ile yapılan başka bir çalışmada sensitivite %64, spesifisite %77, PPD %45, NPD %88, doğruluk ise %74 bildirilmiş (201) 2008’de ülkemizde yapılan bir çalışmada ise PET’in sensitivitesi % 74, spesifisitesi % 76, PPD % 58, NPD %87 ve doğruluk oranı % 76 olarak saptanmıştır (25).

Bizim çalışmamızda preoperatif mediastinoskopi yapılan 34 hasta için mediastinal evrelemede PET-BT’nin sensitivitesi %94.44, spesifisitesi %18.75, PPD: %56.66, NPD: %75, doğruluk oranı %58.82, tüm mediastinal örnekleme yapılan 41 hasta için ise PET-BT’nin sensitivitesinin %91.66, spesifisitesinin %17.64, PPD: %61.11, NPD’in %60, doğruluk oranının %60.97 olduğu saptandı. Literature göre çalışmamızda saptanılan sensitivitenin iyi iken, spesifisitenin daha düşük saptanmasının yalancı pozitif oranının her iki grup için de (%38,2, % 34,1) yüksek bulunmasına bağlıyoruz.

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 (202). Santral kitlelerde, mediastene yakın komşuluk nedeniyle, tümörün komşu lenf nodu metastazından ayırtilmesi güç olabilir. Bunun yanında hava yolu obstruksiyonu bölgesel lenf nodlarında subakut inflamasyona yol açarak yalancı FDG tutulumuna neden olabilir (199,202). 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 (203). Biz çalışmamızda preoperatif dönemde mediasten örnekleme yapılan ve N2 yalancı pozitif saptanan hasta grubunda lenf nodu histopatolojisinin sinus histiositozis ve antrakozis içeren reaktif nitelikte lenf nodları şeklinde sonuçlandığını saptadık, ancak literaturde belirtilenin aksine periferik yerleşimin santral yerleşimden sayıca daha fazla olduğunu gördük. Tüm yalancı pozitif hasta grubunda da tümör yerleşimi açısından benzer dağılıma rastladık.

Hasta sayısı bakımından PET-BT’nin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarına bakılacak olursa, ülkemizde 137 hasta ile yapılan bir çalışmada bu oranlar sırasıyla %88.8, %81.6, %44.4, %97.8, %82.6 saptanırken (204) literaturden bildirilen 469 hastayı içeren bir çalışmada ise %94.1, %79, %49.3, %98.4 ve %81.6 olarak bulunmuştur (200).1045 hastayı kapsayan bir meta-analizde ise sensitivite %84, spesifisite %89, PPD %79, NPD %93 olarak bildirilmiştir (14). 1292 hastayı içine alan başka bir meta-analizde ise bu oranlar sensitivite için %88, spesifisite için %92, PPD için %85, NPD için 94, doğruluk



için %91 olarak bulunmuş (205). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla % 48.27, % 70,37, %46,66, % 71.69 ve %62.65 bulundu. Buna göre PET-BT için hasta sayısı bakımından spesifisite, NPD ve doğruluk oranlarının iyi olduğu saptanırken, sensitivitenin daha düşük, PPD'in ise benzer oranda düşük olduğu görüldü.

Lenf nodu istasyonları bakımından PET-BT'nin istatistiksel analizlerine bakıldığında 826 lenf nodu üzerinden yapılan bir çalışmada PET-BT'nin sensitivitesi %63.07, spesifisitesi %93.42, PPD %45.55, NPD %96.73, doğruluk oranı %92.13 bulunmuş.(50) 400 lenf nodu ile yapılan başka bir çalışmada ise sensitivite %93.8, spesifisite % 84.3, PPD % 61.4, NPD %98.1, doğruluk oranı %86.3 idi (200) Bizim çalışmamızda ise toplam 626 lenf nodu istasyonu için bu oranlar sırasıyla %34.56, %93.21,%43.07,%90.55 ve %85.62 olarak hesaplandı. Literature göre çalışmamızda spesifisite, NPD ve doğruluk oranlarının benzer şekilde yüksek, ancak sensitivitenin daha düşük olduğu, PPD'in ise çalışmalarla benzer oranda düşük olduğu görüldü.

N1 ve N2 lenf nodu istasyonları için PET-BT'nin sensitivite, spesifisite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarının araştırıldığı çalışmalara bakıldığında;

N1 lenf nodları için bir çalışmada PET-BT'nin sensitivitesi %45,45, spesifisitesi %90.91, PPD %35.71, NPD %93.75, doğruluk oranı %86.36 olarak bulunurken (204), bir başka çalışmada bu oranlar sırasıyla % 67, %78, %25, %91 ve % 78 olarak bulunmuş (205). Bizim çalışmamızda saptanılan sensitivite %8.1, spesifisite %93.49, PPD %21.42, NPD %82.29, doğruluk ise %78.15 idi. Yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere N1 lenf nodları için sensitivite ve PPD bizim çalışmamızda da benzer şekilde düşük bulunmuştur.

N2 lenf nodları için yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde bir çalışmada PET-BT'nin sensitivitesi %72.09, spesifisitesi %94.48, PPD %49.20, NPD %97.79 doğruluk oranı %92.73 (204), bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %69, %94, %49, %99 ve %96 olarak saptanmış (206). Sensitivitenin %40 ±30, spesifisitenin %85±11, PPD'in %40±30, NPD'in %85±11 olarak saptanıldığı bir çalışma da bildirilmiştir (207). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %56.81, %93.08, %49.01, %94.85 ve %89.28 olarak hesaplanmış olup, N2 lenf nodları açısından da sensitivite ve PPD'in düşük saptanması yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Her bir lenf nodu istasyonu için yapılan istatistiksel analizleri içeren çalışmalara bakıldığında PET-BT'nin 4,7 ve 10.lenf nodu istasyonları için doğruluk oranlarının diğer istasyonlara göre düşük olduğunu bildiren iki çalışmaya rastlandı (204,208). Bu iki çalışmadan birinde PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arasında uyumsuzluğun en çok 4.

istasyonda bulunduğu, bunu sırasıyla 7 ve 10.istasyonların izlediği belirtilmiştir (208). Diđer çalışmada da benzer şekilde 4, 7 ve 10. istasyonlar ve yanı sıra 11. istasyonda doğruluk oranı dűřük bulunmuş ve bu istasyonlarda PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası anlamlı korelasyon olmadığı saptanmış (204). Bizim alışmamızda da bu iki çalışma ile benzer olarak 4,7 ve 10.istasyonlarda doğruluk oranları dűřük bulundu, ancak PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası korelasyona bakıldığında sadece 3. ve 10.istasyonlarda anlamlı korelasyon olmadığı saptanmıştır.

N2 ve N1 lenf nodu istasyonlarında genel olarak PET-BT'nin sensitivite ve PPD'inin dűřük olduđu gűz nűne alınacak olursa, mediastinal lenf nodlarında malign olanları benign olanlardan ayırt edebilmede sensitiviteyi yűkseltecek bir SUV max cut-off deđeri belirlenmesi gerektiđini dűřünmekteyiz.

Mediastinal lenf nodu metastazı açısından genellikle SUV max cut-off değeri olarak 2.5 kabul edilmiştir.(206,209,210). Ancak yapılan birçok çalışmada bu değer için 5.3 (%91 sensitivite, %88 spesifisite) (209), 4.4 (64), 2.9 (%76 sensitivite, %89 spesifisite) 5'e yakın (%88 sensitivite, %100 spesifisite) (207), 5.2 (sensitivite %94, spesifisite %75) gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir. (204). Biz de alışmamızda PET pozitif mediastinal lenf nodlarının SUV max değerleri dağılımına baktığımızda metastatik lenf nodlarının ortalama SUV max değerlerinin 8.28, metastatik olmayanların ise 3.35 olduğunu gűrdűk ve bu değerler arası bir SUV max cut-off değeri hesaplamak istediğimizde %96 sensitivite, %35 spesifisite oranları ile bu değer 3.55 olarak saptadık.

Çalıřmamızda ayrıca PET pozitif hastaların tűmor tipi dađılımına baktıđımızda skuamoz hűcreli karsinom ve adenokarsinom hasta sayısını birbirine yakın bulduk.(n=20/21).GP ve YP hasta gruplarında skuamoz hűcreli karsinom ve adenokarsinom hűcre tiplerinde sayının az olması sebebi ile istatistiksel analiz yapamamıř olmakla beraber; her iki grupta da literaturde belirtilenin (23) aksine skuamoz hűcreli karsinom tanılı hastalarda tűmor çapı arttıķa ort tűmor SUV max deđerlerinde artıř olmadıđını, bunun adenokarsinom için de geçerli olduđunu, kűçük çaplarda dahi her iki tumor tipi için ort tumor SUV max deđerlerinin yűksek olabildiđini gűrdűk. Ort lenf nodu SUV max deđerlerine bakıldıđında GP ve YP pozitif grupta skuamoz hűcreli karsinom için tumor çapı arttıķa ort lenf nodu SUV max deđerinde artıř olduđu, adenokarsinomda ise buna rastlanmadıđı gűrűldű. Her iki grup ve hűcre tipinde ort lenf nodu SUV max deđerlerinin ort tűmor SUV max deđerlerinden bađımsız olduđu ancak GP grupta YP gruptan belirgin olarak yűksek olduđu gűrűldű.

Çalışmamızda yapılan klinik ve patolojik evreleme karşılaştırmalarına bakıldığında T evrelemede PET-BT'nin %47.5 aynı, % 40.4 dűřük, % 12.4 yűksek sonuçlar verdiğini

gördük. Yapılan çalışmalarda doğru T evreleme oranları %79-97 iken, düşük ve yüksek evreleme açısından daha düşük oranlara rastlanması (211-213), bizim T evresi açısından patoloji sonuçları ile PET-BT sonuçlarımız arasında uyumsuzluğun fazla olduğunu göstermektedir.

Nodal evrelemede PET-BT ve patoloji sonuçlarını karşılaştıran çalışmalara bakıldığında % 65–80 aynı, %2–8 düşük, % 9–13 yüksek evreye rastlanırken (90, 213–215), bizim çalışmamızda %57.6 aynı, %17.1 düşük, %25.2 yüksek evre olduğu bulunmuştur. Çalışmamız verileri PET-BT'nin doğru nodal evreyi saptamada diğer çalışmalarda da olduğu gibi patoloji sonuçları ile uyumunun yüksek olduğunu göstermektedir.

Genel evreleme açısından PET-BT için patoloji sonuçlarına göre %77–96 arası değişen doğru evreleme sonuçlarına kıyasla, düşük ve yüksek evreleme yüzdelerinin çok daha az olduğu sonuçlar bildirilmiştir (216,212,213). Bizim çalışmamızda ise PET-BT'nin evreyi %41.4 aynı, %34.3 düşük, % 24.2 yüksek oranda saptadığını gördük. Düşük ve yüksek evreleme yüzdelerinin doğru evreleme yüzdesine nispeten yakın olduğu dikkate alınacak olunursa, genel olarak doğru evreyi yakalamada PET-BT'nin henüz belirgin başarı gösteremediği söylenebiliriz.

## 6-SONUÇLAR

1- Akciğer kanserine 6-7.dekatta ve erkeklerde daha sık rastlanmaktadır.

2-Rezeksiyon tipleri içerisinde en sık lobektomi görülmektedir.

3-Ülkemizde en sık skuamoz hücreli karsinom hücre tipi görülürken, hasta grubumuzda adenokarsinoma birinci sırada rastlanması, skuamoz hücreli karsinom tanı hastaların çoğunun tanı anında operasyon şansını yitirdiğini düşündürmektedir.

4-Adenokarsinomda yeni sınıflandırmaya uygun olarak alt tiplendirmeye önem verilmektedir.

5-Skuamoz hücreli karsinom daha çok santral, adenokarsinom ise periferik yerleşimlidir.

6-PET-BT preoperatif evrelemede kullanımı giderek artan noninvaziv bir yöntemdir.

7-PET-BT'de N2 pozitif olup mediastinoskopiye yönlendirilen hasta grubunda spesifitesinin düşük bulunması, silikozis ve antrakozis gibi inaktif inflamatuvar süreçlere bağlı yalancı pozitifliğin yüksek olması ile açıklanmış olup, bu grupta periferik yerleşimli tümörlere daha fazla rastlanmış olması, periferik yerleşimli de olsa, PET-BT'de N2 pozitifliği saptanması halinde histopatolojik doğrulamanın gerekliliğini göstermektedir.

8- Genel olarak bakıldığında PET-BT'nin sensitivite ve PPD'inin düşük, spesifisite ve NPD'nin yüksek saptanmış olması sebebi ile, preoperatif dönemde mediastinal lenf nodlarında PET pozitifliği saptanması halinde invaziv mediastinal evrelemeye gidilmesi gerektiğini, PET negatifliği saptanması halinde ise bu prosedurun atlanarak hastanın direkt operasyona verilebileceğini söyleyebiliriz.

9- N2 lenf nodlarına göre, N1 lenf nodlarında PET-BT'nin sensitivite ve PPD'nin daha düşük saptanması, PET-BT ile henüz iyi bir N1 saptama başarısı gösteremediğimizi yansıtmaktadır.

10- Her bir lenf nodu istasyonu açısından bakıldığında 4, 7 ve 10.istasyonlarda PET-BT'nin doğruluk oranlarının düşük olması, ayrıca 3. ve 10. istasyonlarda PET pozitifliği ile patoloji pozitifliği arası korelasyon saptanmaması, bu istasyonların hiler lenf nodlarına (N1) yakın yerleşimli olması ve PET-BT'nin bu bölgede N2 lenf nodlarını N1 lenf nodlarından güvenilir şekilde ayırmada kısıtlı kalması ile açıklanabilir.

11- Metastatik mediastinal lenf nodlarını saptamada SUV max cut-off değeri olarak sensitivitenin en yüksek olduğu 3.55 değerini belirledik.

12-PET-BT pozitif (GP+YP) grupta skuamoz hücreli karsinom tanılı hastalarda beklenenin aksine ort tümör çapı arttıkça, ort tümör SUV max değerinde artış olmaması, adenokarsinom tanılı hastalarda da benzer sonuca rastlanması, her iki hücre tipinde de küçük çaplarda dahi primer tümör SUV max değerinin yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

13- PET-BT pozitif grupta skuamoz hücreli karsinom tanılı hastalarda ort tümör çapı arttıkça ort lenf nodu SUV max değerlerinde artış görülmesi, adenokarsinomda ise bu sonuca varılamaması, skuamoz hücreli karsinom tanılı hastalarda metastatik lenf nodunu belirlemede primer tümör çapının yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

14- Yine PET-BT pozitif grupta her iki hücre tipi için ort lenf nodu SUV max değerlerinin ort tümör SUV max değerlerinden bağımsız olması, metastatik lenf nodunu belirlemede primer tümör SUV max değerinin yardımcı bir etken olamayacağını düşündürmektedir.

15- PET pozitif grupta GP ve YP hasta grupları ve bu gruplarda skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinom tanılı hastaların primer tümör çapı ve SUV max değeri ile pozitif saptanılan lenf nodu SUV max değerleri arası ilişkiyi daha kesin belirtebilmek için daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

16- Merkezimiz adına KHDAK evrelemede PET-BT'nin, klinik nodal evrelemede başarısının iyi olduğu, T evrelemede ve genel evrelemede ise henüz yeterli doğruluğa ulaşamadığını söyleyebiliriz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1166-96.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
3. Ece T, Akciğer kanserine genel bakış Aydın A, Can G editörler, Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım. İstanbul, İpomet Matbaacılık; 2010. s.1-6
4. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
5. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003; 123 :97-104.
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
7. Ökten İ, Güngör A. *Göğüs Cerrahisi Dergisi.* Türk Göğüs Cerrahisi Derneği. 2003; 1066-1072.
8. Shioe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *J Surg Resp* 2004;117:92–106.
9. Goldstraw P, Crowley J, Chansky 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
10. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1049-59.
11. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 909–924
12. Semik M, Schmid C, Trösch F et al. Lung cancer surgery-preoperative risk assesment and patient selection. *Lung Cancer* 2001; 33: 9-15.
13. Silvestri GA, Tanoue L.T, Margolis ML et. al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer:the guidelines. *Chest* 2003;123:147-156.
14. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence.*Chest* 2003; 123: 157-66.

15. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al. (eds). *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer an Evidence based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 73-93.
16. Guyatt GH, Lefcoe M, Walter S, et al. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. *Chest* 1995; 107: 116-9.
17. Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma, comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367-72.
18. Scott WJ, Dewan NA, et al. Use of positron emission tomography to diagnose and stage lung cancer. *Clin Pulm Med* 1999;6:198-204.
19. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-61.
20. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 375-82.
21. Michael K. Gould, Ware G. Kuschner, Chara E. Rydzak, BA, 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.
22. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2004;9:633-643.
23. Bellek E, Küçük hücreli akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemesinde PET-BT'nin yeri, *Solunum* 2010;12(1):13-20
24. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 394-402.
25. Melek, Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi (PET)'nin rolü, *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56 (1):56-63
26. LIU Bao-jun, DONG Jing-cheng, XU Chang-qing, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for lymph node staging in non-small-cell lung cancers *Chin Med J* 2009;122(15):1749-1754
27. Sivrikoz CM, Ak I, Simsek FS, Döner E, Dünder E. Is Mediastinoscopy Still the Gold Standard to Evaluate Mediastinal Lymph Nodes in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma? *Thoracic Cardiovasc Surg*. 2011; 60(2):116-21.

28. Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Rivas JJ et al. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 974-9.
29. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
30. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. Engin K, Özyardımcı N; (eds.) Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti; 2001: 50-56.
31. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al; (eds.) Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Companies; 1998: 1707-19.
32. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993–1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
33. World Health Organization. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic, 2008.
34. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. 2006;7(2):1-35.
35. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3:suppl):293-555.
36. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *Clin Oncol*. 2005;23(14):3175-85.
37. World Health Organization. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic, 2008.
38. Özlü T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2005;53(2):200-9.
39. Mulshine JL. Reducing Lung Cancer Risk. *Chest*. 1999;116:493-496.
40. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123:21–49.
41. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum*. 2003;5:139–145.
- 42- Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development: Respiratory health effect of passive smoking: lung cancer and other disorders, Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1992.
43. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Marck EV, Schil PV. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47:351–359.
44. Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science*, 1996;274:430-432.
45. Kuo C Chen Y, Chao J, Tsai C, Perng R. Non-small Cell Lung Cancer in Very Young and Very Old Patients. *Chest* 2000;117:354-357.



46. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women analysis of prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:649–56.
47. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007 ;36(5):1048-59.
48. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi.*2002;3(1): 59-65.
49. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: a review. *Cancer Metastasis Rev.*1997;16:295–307.
50. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1361-6.
51. Hofmann W, Crawford-Brown DJ, Fakir H, Monchaux G. Modeling lung cancer incidence in rats following exposure to radon progeny. *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;122 (1-4):345-8.
52. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health.* 2003;117:149-156.
53. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancer: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol.* 2007;18(3):431-6.
54. Cortez BA, Machadosantelli GM Chrysotile effects on human lung cell carcinoma in culture: 3-D reconstruction and DNA quantification by image analysis. *BMC Cancer.* 2008;8(1):181.
55. Marinaccio A, Scarselli A, Binazzi A, Mastrantonio M, Ferrante P, Iavicoli S. Magnitude of asbestos-related lung cancer mortality in Italy. *Br J Cancer.*2008;99(1):173-5.
56. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 2006;77(2):118-23.
57. Smith TJ, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4- (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis.* 1998;19:703-706.
58. Shen M, Chapman RS, He X, et al. Dietary factors, food contamination and lung cancer risk in Xuanwei, China. *Lung Cancer.* 2008 Feb 25 (epub ahead on print).
59. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: Recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer.* 2004;111(5):647-52.

60. Vineis P, Husgavel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human population. *Carcinogenesis*. 2005;26(11):1846-55.
61. Zhang Y, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Yang G et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among nonsmoking Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(11):2432-5.
62. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer Metastasis Prev*. 1997;16:295–307.
63. Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2008. Article in press, July 15.
64. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer Metastasis Prev*. 1997;16:295–307.
65. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32: 109–112.
66. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR, Wei Q. DNA repair capacity and lung cancer risk in never smoker. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(6):1322-8.
67. Rich A, Plass C. Lung cancer epigenetics and genetics. *Int J Cancer* 2008;123(1):1-7.
68. World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization 2004.
69. 2011 IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. The New Taxonomy of Lung Adenocarcinoma Stemming from a Multidisciplinary Integrated Approach Novel Pathology Concepts and Perspectives Giuseppe Pelosi, MD, *MIAC Journal of Thoracic Oncology*. 6(2):241-243, February 2011
70. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
71. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anti-cancereux. *Bull Inst Natl Hyg* 1946;1:70–5.
72. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
73. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;8:694–705.
74. Sculier JP. Staging of lung cancer. In: Spiro Sg, Huber RM, Janes SM (eds). *Lung Cancer*. *Eur Respir Mon* 2009;150-68.

75. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
76. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;7:593–601.
77. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;7:603–12.
78. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;8:686–93.
79. Shields WT. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. Shields WT, (eds.) *General thoracic surgery*. 6th ed. Media, PA; Williams and Wilkins, 1994; 1159–1187
80. D'Amico TA, Sabiston DC. Carcinoma of the lung. Sabiston DC, Spencer FC, (eds.) *Surgery of the chest*. 6th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1995; 634–649
81. Luzzi L, Paladini P, Ghiribelli C et al. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically – treated non – small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 99 -105.
82. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37 -42.
83. Oda M, Watanabe Y, Shimizu J, Murakami S et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage 1 non – small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 1998; 22: 23 – 30.
84. Grondin SC, Liptay MJ. Current concepts in the staging of non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 2002;11:181-90.
85. Takizawa T, Terashima M, Koike T et al. Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 276 – 80.
86. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
87. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:225-30.
88. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003; 123: 137-46.

89. Strauss GM, Dominioni L. Lung cancer screening and the surgical oncologist: the controversy. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8: 371-87.
90. Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non – small – cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500 – 7
91. Pugatch RD. Radiologic evaluation in chest malignancies. *Chest* 1995; 107: 294-97 44
92. Arita T, Masumoto T, Kuramitsu T et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest* 1996; 110: 1004-8.
93. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ Jr. Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 80: 390-9.
94. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Resp J* 1997; 10: 1547-51.
95. Medina Gallerdo JF, Borderas Naranjo F, Torres Cansino M, Rodriguez –Panadero F. Validity of enlarged mediastinal lymph nodes as markers of involvement by non – small cell lung cancer. *Am Rev Res Dis* 1992;146:1210-2.
96. Mentzer SJ, Swanson SJ, Decamp MM et al. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 1997; 112: 239-41.
97. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non – small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 603 -10.
98. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 706-12
99. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 180-88.
100. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF et al. CT and MRI with combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1022-8.
101. Silvestri GA, Tanoue L.T, Margolis ML et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147-156.
102. Yüksel M, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. *Bilmedya Grup*. 2001; 291-302.

103. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2005; 53(1): 94–112.
104. Lawrence EO, Livingston MS. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys Rev* 1932; 40:19–35
105. Hubner KF, Collmann J, Buonocore E, Kabalka GW (eds.) Historical perspective of PET. *Clinical positron mission tomography*.
106. Ido T, Wan C, Carella V et al. Labeled 2-deoxy-d- glucose analogs: 18F-labeled 2 deoxy-2-fluoro-d-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-d-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose. *J Label Compds Radiopharm* 1978; 24: 174-83
107. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method. *Ann Nuerol* 1979; 6: 371–88.
108. Mortelmans L, Vanhaecke J, Lesaffre E et al. Evaluation of the effect of trombolitic treatment on infarct size and left ventricular function by enzymatic, scintigraphic, and angiographic methods. *Am Heart J* 1990; 6: 1231-7.
109. Holop KB, Rhodes CG, Brudin LH et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60: 2682-9.
110. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2- (F-18)-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Radiology* 1992; 184: 441-4.
111. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL et al. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-7.
112. Lowe VJ, Naunheim KS. Pozitron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1821-9.
113. Dhital K, Saunders CAB, Seed PT et al. (18F) Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 425-428.
114. Prof. Dr. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 2008.
115. Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J* 2001;17:802–20. 46 52. Schuster DP. The evaluation of lung function with PET. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 341-51.

116. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest* 1990; 97(5): 1059–65.
117. Christoph S, Konrad N, Olaf E. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Int Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 418-423.
118. Şengül E. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Mediasten Evrelemesinde Pet/BT’ nin yeri. TÜSAD: 28.Ulusal Kongresi, Antalya 2006.
119. Christoph Schimmer, Konrad Neukam and Olaf Elert. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:418–423; originally published online May 24, 2006.
120. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53:94-112.
121. Benjamin S, Halpern MD, Schiepers C, et al. Presurgical Staging of Non-small Cell Lung Cancer\* Positron Emission Tomography, Integrated Positron Emission Tomography/CT, and Software Image Fusion. *Chest* 2005; 128 (4).
122. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y et al. Real time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122-28.
123. Hert FJ, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006; 28: 910-14.
124. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 180-88.
125. Bilaceroglu S, Cagiotarotaciota U, Gunel O et al. Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration* 1998; 65: 441-49.
126. Garspetad E, Goldberg S, Herth F et al. CT fluoroscopy guidance for transbronchial needle aspiration: an experience in 35 patients. *Chest* 2001; 119: 329-32.
127. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:1-11.
128. Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R et al. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1688-95.

129. Eggeling S, Martin T, Böttger J, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer-a prospective study. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2002; 22: 679-84. 48
130. Kirby T, Fell S. Mediastinoscopy. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Gingsberg R, Hiebert C, Patterson GA, Urschel H (eds). *Thoracic Surgery*. Curchill Livingstone, New York, 2002; 98-103.
131. Abolhoda A, Keller SM. Surgical staging of the mediastinum. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). *Lung Cancer* 2004; 45: 55-61.
132. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA et al. Cost effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography and positron emission tomography screened patients with stage 1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 822-29.
133. Sugarbaker DJ, Strauss GM. Advances in surgical staging and therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20:163-72.
134. Coughlin M, Deslauries J, Beaulieu M et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 556-60.
135. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF et al. The current role of mediastinoscopy in evaluation of thoracic disease. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1999; 118: 894-99.
136. Gingsberg RJ, Rice TW, Goldberg M et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-78.
137. Deneffe G, Lacquet LM, Gysele A. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinoscopy in patients with lung cancer and radiologically normal mediastinum. *Eur J Resp Dis* 1983; 64: 613-19.
138. Page A, Nakhle G, Mercier C et al. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: the importance of staging in evaluating late survival. *Can J Surg* 1987; 30: 96-9.
139. Nakanishi R, Mitsudomi T, Osaki T. Combined toracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastases in left upper lobe lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 35: 347-9.
140. Sawaga M, Sato M, Sakurada A et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 900-904.
141. Goldstraw P. Report on the international workshop on the intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer* 1997; 18: 107-111. 49
142. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-839.

143. Rami-Porta R, Wittekind C, Godstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
144. Okada M, Sakamoto T, Yuki T et al. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1028-32.
145. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F et al. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 680-5.
146. Lardinois D, Suter H, Hakki H et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph – node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 268-74.
147. 91. Gajra A, Newman N, Gamble GP et al. Effect of number of lymph nodes sampled an outcome in patients with stage 1 non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1029-34.
148. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A radomized trial of postoperative adjuvan therapy in patients with completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Eng J Med* 2000; 343: 1217-22.
149. Ponn RB, Cicero JL, Daly DT. Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 1549-88.
150. Tsubota N, Yoshimura M. Skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: How successful is mediastinal dissection. *Surg Today* 1996; 26: 169-72.
151. Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB et al. Mode of spread in early phase of lymphatic metastasis in nonsmall-cell lung cancer. Significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 623-30.
152. Fang D, Zhang D, Guojun H. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: T a retrospective analysis of 1905 cases. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1155-59.
153. Steinbaum SS, Uretzky ID, McAdams HP. Exploratory thoracotomy for nonresectable lung cancer. *Chest* 1995 Apr; 107(4): 1058-61.
154. Watanabe Y, Tsubota M, Shimizu J et al. Aggressive surgical intervention in N2 nonsmall cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 253-61.
- 155-Lacasse Y, Bucher HC, Wang E, et al. “Incomplet resection” in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 220-6.



156. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:176-81.
157. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 956-61.
158. LungCancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615
159. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997 Apr; 113(4): 691-8.
160. Ginsberg RJ, Rubinstein L. For the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995 Sep; 60(3): 615-23.
161. Çıkrıkçıoğlu, M. Kıyık, S. Altın ve ark. Akciğer kanserinde prognostik faktörler ve tedavi öncesi değerlendirme. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks derneği Ankara; 1999: 80-96
162. Tommaso C. Mineo, Ambrogi V, Corsaro V et al. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small cell lung cancer. *European Journal of cardio thoracic surgery* 2001; 20 : 378-84.
163. Lacasse Y, Bucher HC, Wang E, et al. "Incomplet resection" in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 220-6.
164. Ghiribelli C, Voltolini P, Paladini P. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1999; 16: 555-9.
165. Jong Ho Park , Shim Y.M, Baek H.J. Postoperative adjuvant therapy for stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 : 1821-26.
166. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IIIA. *Chest* 2007; 132: 243-65.
167. Jett JR, Schild SE, Keith RL et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IIIB. *Chest* 2007; 132: 266-76.

168. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE et al. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) Treatment of non-small cell lung cancer stage IV. Chest 2007; 132: 277-89.
169. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. Ann Thorac Surg 2001; 71:1759-64.
170. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y. et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer. European Journal of cardio-thoracic surgery 2001; 19: 555-61.
171. Tommaso C.Mineo, Ambrogi V, Corsaro V et al. Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small cell lung cancer. European Journal of cardio thoracic surgery 2001; 20 : 378-84.
172. Han S. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde cerrahi sonuçlar. Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 1099-110.
173. Goldstraw P, Crowley J, Chansky 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(8): 706–14.
174. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A; eds. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.
175. Aktaş, B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ( KHDAK) mediastinal evrelemede pozitron emüsyon tomografi / bilgisayarlı tomografi ( PET / BT) ile mediastinoskopinin karşılaştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Tıpta uzmanlık tezi, İzmir, 2009
176. Saltürk, C. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Klinik ve Patolojik Evrelerin Karşılaştırılması, Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul, 2008.
177. Güneren, G. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Klinik Evrelemede Kullanılan PET-CT'nin patolojik evreleme ile karşılaştırılması, Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006
178. S. Dinçer, O. Solak, A. Sayar, ve ark. Rezeksiyon Uygulanmış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Mediastinal Lenfatik Metastazın Prognostik Önemi ve Sağkalım. Türk Toraks Dergisi. 2004; 5 (1): 20-25.

179. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark; historical and actual status. *Lung Cancer* 2000; 27:107-18.
180. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1066, Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1997; 17:219-30.
181. Akman C. Akciğer Kanserinde Radyolojik Bulgular. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007; s. 129-132
182. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th edition 2007.
183. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi. Türk Toraks Derneği Okulu Kitabı
184. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS: Diagnostic, morphologic and histologic correlates in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1991;99:809-14.
185. Yılmaz A, Karagöz T, Baran R ve ark. Fiberoptik Bronkoskopi ile Tanı Konulan Akciğer Kanseri Olgularının da Morfolojik, Anatomik ve Histopatolojik Korelasyon. 20.Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı, 1995;123-9.
186. Piaton E, Ravnigneax GH, Saugier B, et al: Prospective study of combined use of bronchial aspirates and biopsy specimens in diagnosis and typing of centrally located lung tumors. *BMJ* 1995;310:624-7.
187. Bulay O: Akciğer Kanseri Patolojisi: Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Akciğer Kanseri Özel Sayısı,1995;15:365-73.
188. Ravens-Fritscher A, Bohuslavizki K. H, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. *Chest* 2003;123:442-451.
189. Webb WR, Gatsouris S, Zerhouni EA et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705-713.
190. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:37-42.
191. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, et al. FDG/PET and spiral CT image fusion for mediastinal lymph node assessment of nonsmall cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 741–748.
192. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MRI imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705–713.
193. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal lymph node metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186:129–132

194. Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1025-35.
195. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
196. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (> 3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117: 773-8.
197. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 417-21.
198. Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2090–6.
199. Bury T, Paulus P, Dowlati A, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9(12):2560–4
200. Thomas P, Graeter, Dirk Hellwig, Klaus Hoffmann, et al. Mediastinal Lymph Node Staging in Suspected Lung Cancer: Comparison of Positron Emission Tomography With F-18-Fluorodeoxyglucose and Mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003;75:231–6.
201. Gonzales-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900–1905.
202. Gupta N. C, Tamim W. J, Graeber, GG, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-527.
203. Rodriguez F, Martin de Nicolas J, Sánchez-Nistal MA, 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.
204. Tascı E, Tezel C, Orki A, et al. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 10 (2010) 200–203
205. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartalucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:861–866.

206. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1017–1023.
207. Perigaud C, Bridji B, Roussel J, et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography—computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 36 (2009) 731—736
208. Nael Al-Sarraf, Rashid Aziz, Kishore Doddakula, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007;6:350-353
209. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:417-22.
210. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:104—9.
211. Sachelarie, I., Kerr, K., Ghesani, M. et al. Integrated PET-CT: evidence-based review of oncology indications. 2005; *Oncology*, 19: 481–90.
212. Shim, S.S. Lee, K.S. Kim, B.T. et al. 2005. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 236:1011–19.
213. Karakaş E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PET/ BT ve sadece BT tetkiklerinin operasyon öncesi tümör evrelemedeki etkinliklerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi. DEÜTF Radyoloji anabilim dalı. Uzmanlık tezi. İzmir 2008.
214. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, et al. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med*. 2007; 32: 607-12.
215. Wenfeng Yang, Zheng Fu, Jinming Yu, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 61, 35-43.
216. Antoch G, Stattaus J, Nemat A, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*. 2003;229:526–533.



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Konu: Karar hk.- 119

20.02.2012

Prof.Dr.Atilla AKKOÇLU

Kurulumuz tarafından 16.02.2012 tarih ve 508-GOA protokol numaralı 2012/05-18 karar numarası ile görüşülen “Operabl Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Mediastinal Evrelemeye PET-BT'nin Katkısı” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL  
Başkan

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

<b>ETİK KOMİSYONUN ADI</b>	<b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>
<b>AÇIK ADRES</b>	<b>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR</b>
<b>TELEFON</b>	<b>0 232 412 22 54-0 232 412 22 58</b>
<b>FAKS</b>	<b>0 232 412 22 43</b>
<b>E-POSTA</b>	<b>etikkurul@deu.edu.tr</b>

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	DOSYA NO:	508 -GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Operabl Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Mediastinal Evrelemeye PET-BT'nin Katkısı	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Atilla AKKOÇLU Dr.Fatma Kutluhan İMANÇLI Göğüs Hastalıkları A.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>



KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/05-18	Tarih: 16.02.2012
	Prof.Dr.Atilla AKKOÇLU 'nun sorumlusu Dr.Fatma Kutluhan İMANÇLI' bın yürütücüsü olduğu "Operabl Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Mediastinal Evrelemeye PET-BT'nin Katkısı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	---

**ETİK KURUL ÜYELERİ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	