



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, YEDİKULE GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**CERRAHİ YÖNTEMLERLE VEYA ENDOBRONŞİYAL
ULTROSONOGRAFİ İLE NODAL EVRELEME YAPILMIŞ KÜÇÜK
HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA, PET-BT'DE
ÖLÇÜLEN VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN (SUV_{max}, SUV_{mean},
SUV_{peak}, LPR SUV_{max}, MTV, TLG) NODAL METASTAZI
ÖNGÖREBİLMEDE ETKİSİ**

Dr. Ayşe Sinem DURNA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, YEDİKULE GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**CERRAHİ YÖNTEMLERLE VEYA ENDOBRONŞİYAL
ULTROSONOGRAFİ İLE NODAL EVRELEME YAPILMIŞ KÜÇÜK
HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA, PET-BT'DE
ÖLÇÜLEN VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN (SUV_{max}, SUV_{mean},
SUV_{peak}, LPR SUV_{max}, MTV, TLG) NODAL METASTAZI
ÖNGÖREBİLMEDE ETKİSİ**

Dr. Ayşe Sinem DURNA

Tez Danıőmanı: Prof. Dr. Ekrem Cengiz SEYHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde çok büyük desteklerini aldığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik hayat için bana vizyon kazandıran çok değerli tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm çok değerli hocam, klinik şefim Sn. Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a,

Dekanımız, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya

Başhekimimiz, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan sayın hocalarım; Doç. Dr. Güngör Çamsarı, Prof. Dr. Ayşe Filiz Koşar, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu, Prof. Dr. Hasan Akın, Uzm. Dr. Aysun Ölçmen, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik, Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül, Doç. Dr. Sinem Nedime Sökücü, Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü, Doç. Dr. Ayşe Bahadır, Doç. Dr. Esin Tuncay, Uz. Dr. Firdevs Atabey, Prof. Dr. Pınar Yıldız, Doç. Dr. Halit Çınarka, Doç. Dr. Mustafa Çörtük, Uzm. Dr. Murat Kıyık, Doç. Dr. Cengiz Özdemir, Doç. Dr. Seda Tural Önür, Prof. Dr. Füsün Şahin, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a,

Rotasyonlarım sürecinde değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Kliniğimizde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, hastanede çalıştığım süre boyunca bana her zaman destek olan çok değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Ayşe Yeter, Uzm. Dr. Şule Gül, Uzm. Dr. Deniz Bilici, Uzm. Dr. Esmâ Seda Akalın Karaca, Uzm. Dr. Fadime Keleşoğlu'na ve birlikte çalıştığım hastanemizin çok değerli tüm uzman doktorlarına,

Tez çalışmamda bana çok büyük destekte bulunan nükleer tıp uzmanı Sn. Dr. Reşit Akyar'a,

Asistanlığım süresince aynı klinikte çalışarak değerli arkadaşlıklar kurduğum, mesleki gelişimime büyük katkıları olan, şu an uzmanlık görevinde bulunan

kıdemlilerim Sn. Dr. Ali etinkaya, Sn. Dr. Nagihan Orhan zer, Sn. Dr. Gülten Emel Taş'a,

Aynı klinikte birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Sn. Dr. Emine Şahin, Sn. Dr. Nihan Kurt Grer, Sn. Dr. Glehre Ođuztürk, Sn. Dr. Gizem Akbalık, Sn. Dr. Neval Alagöz, Sn. Dr. Ramazan Eren'e

2. kliniğin tüm hemşire ve çalışanlarına,

Beni özveriyle yetiřtiren, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem ve babama; her zaman desteklerini hissettiđim abim, Nesrin Abla ve yeđenim Kayra'ya teşekkür ederim...

Dr. Ayşe Sinem DURNA

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Histolojik Sınıflama.....	3
2.1.3.1. Adenokarsinom:	4
2.1.3.a. Skuamöz hücreli karsinom:	4
2.1.3.b. Adenoskuamöz karsinom:	4
2.1.4. Görüntüleme Yöntemleri	4
2.1.4.1. Akciğer grafisi:.....	5
2.1.4.2. Toraks bilgisayarlı tomografisi:	5
2.1.4.3. Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi:.....	6
2.1.4.3.1. Standart alım değeri:	8
2.1.4.3.2. Metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizi.....	10
2.1.5. Tanı Yöntemleri.....	11
2.1.5.1.Balgam sitolojisi	11
2.1.5.2.Torasentez	12
2.1.5.3.Bronkoskopi:	12
2.1.5.4.Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB).....	12
2.1.5.5.EBUS:	13
2.1.6.Evrelleme	14
2.1.7. Tedavi	16

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1.Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	18
3.1.1.Dahil etme kriterleri:.....	18
3.1.2.Hariç tutma kriterleri:	18
3.2.PET/BT görüntüleme protokolü:	20
3.3.İstatiksel analiz:	20
4.BULGULAR	22
4.1.1.Hasta Özellikleri	22
4.1.2.Genel Veriler.....	24
4.1.2.1.Tüm olgular için veriler:	24
4.1.2.2.Adenokarsinom tanıli olgular için veriler:	28
4.1.2.3.Squamöz hücreli karsinom tanıli olgular için veriler:.....	29
4.1.2.4. 10 mm ve daha büyük lenf nodları için veriler:	31
4.1.2.5. 10 mm'den küçük lenf nodları için veriler:	32
4.1.2.6. Operable olgular için veriler:	33
4.1.2.7. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile parametrelerin karşılaştırılması:	33
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ.....	40
7. KAYNAKÇA	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

SHK: Squamöz hücreli kanser

IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası akciğer kanseri çalışma birliği)

TNM:Tümör-lenf nodu-metastaz

PET-BT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi

SUV: Standardized uptake value(standart gerilim değeri)

SUVmax: Standardized uptake value maximum (maksimum standardize gerilim değeri)

SUVpeak: Standardized uptake value peak

SUVmean: Standardized uptake value mean(ortalama standardize gerilim değeri)

LPR SUVmax: Lenf nodu/primer tümör ratio SUVmax(SUVmax için lenf nodu/primer tümör oranı)

MTV: Metabolik tümör volümü

TLG: Tümör lezyon glikolizi

FDG: Florodeoksiglukoz

18F-FDG : 18F-florodeoksiglukoz

ROI: Region of interest(İlgili bölge)

VOI: Volume of interest(İlgili hacim)

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

EBUS: Endobronşiyal ultrosonografi

CP-EBUS: Konveks prob EBUS

VATS: Video asisted thoracic surgery(Video aracılı torasik cerrahi)

SPN: Soliter pulmoner nodül

FOB: Fiberoptik bronkoskopi

TTİAB: Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi

EAA: Eğri altında kalan alan

GA: Güven aralığı

NPD: Negatif prediktif değer

PPD: Pozitif prediktif değer

ROC: Receiving Operating Charecteristics

HBS: Hastane bilgi sistemi

IQR: Interquartile range (Çeyreklikler aralığı)



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: PET-BT’de yalancı pozitiflikler ve yalancı negatiflikler	8
Tablo 2: T evreleme tanımlamaları	15
Tablo 3: N evreleme tanımlamaları	16
Tablo 4: M evreleme tanımlamaları	16
Tablo 5: TNM grupları	16
Tablo 6: Tüm olgularda SUVmax, LPR SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)	24
Tablo 7: Adenokarsinom tanılı olgularda SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)	29
Tablo 8: Squamöz hücreli karsinom tanılı olgularda SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)	30
Tablo 9: 10 mm ve daha büyük lenf nodlarında SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)	31
Tablo 10: 10 mm ve daha küçük lenf nodlarında SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)	32
Tablo 11: N1 ve N2 olan olgularda sağkalıma göre SUVmax,SUVmean,TLG,MTV değerlerinin roc analizi	33
Tablo 12: Lenf bezi negatif ve pozitif grupların tek değişkenli analiz ile karşılaştırılması	34
Tablo 13: Lenf nodu metastazında PET’te bakılan parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ROIpeak'in çoklu tanımları.....	10
Şekil 2: Örneklenen lenf bezi istasyonlarının dağılımı.....	23
Şekil 3: Örneklenen lenf nodlarının hasta TNM evrelerine göre dağılımı.....	23



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Suvmax Parametresinin Roc Eğrisi.....	25
Grafik 2: Suvmax cutoff 2,5 alındığında ve cutoff 5,31 alındığında pozitif bulunan lenf nodlarının kıyaslanması.....	25
Grafik 3: LPR Suvmax Parametresinin Roc Eğrisi.....	26
Grafik 4: Suvmean Parametresinin Roc Eğrisi.....	26
Grafik 5: SUVpeak Parametresinin Roc Eğrisi.....	27
Grafik 6: TLG Parametresinin Roc Eğrisi.....	27
Grafik 7: Tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması.....	28
Grafik 8: Adenokarsinom olgularında tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması.....	29
Grafik 9: Squamöz hücreli karsinom olgularında tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması.....	30
Grafik 10: 10 mm ve daha büyük lenf nodları için tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması.....	31
Grafik 11: 10 mm'den küçük lenf nodları için tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması.....	32
Grafik 12: Lenf nodlarındaki SUVmax, LPR SUVmax, SUVpeak, SUVmean, TLG, MTV değerlerinin kesme noktası üzerinde kalarak pozitif kabul edilenlerinin aynı ROC eğrisinde gösterilmesi.....	36

ÖZET

PET-BT’de en yaygın olarak kullanılan ölçüm olan SUVmax tek bir voksel değeridir, bu nedenle toplam tümör metabolizması hakkında bilgi vermemektedir. Çalışmamızda KHDAK’nin mediastinal evrelemesinde PET-BT ile ölçülen SUVmean, SUVpeak, LPR SUVmax ,TLG,MTV gibi semikantitatif parametrelerin kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışma tek merkezli, retrospektif kesitsel çalışmadır. Hastanemizde 06.03.2019-06.03.2020 tarihleri arasında KHDAK tanısı alıp PET-BT çekilen aynı zamanda EBUS veya mediastinoskopi, VATS, torakotomi gibi cerrahi yöntemlerle nodal evreleme yapılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik bilgileri, laboratuvar sonuçları, tanıları, PET-BT görüntüleri, EBUS ve ameliyat raporları, patoloji sonuçları HBS’den retrospektif olarak tarandı. Nükleer Tıp Uzmanı tarafından ilgili hacim, incelenen tüm lezyonların ayrı ayrı tamamı girecek şekilde üç boyutlu olarak uygulandı. SUVpeak, SUVmean, SUVmax yarı otomatik olarak bu çizilen alandan PET-VCAR kullanılarak tespit edildi. $TLG=MTV*SUVmean$ formülüzasyonu kullanıldı. LPR SUVmax değeri lenf nodu/primer tümör SUVmax oranı olarak hesaplandı. Niceliksel verilerin kestirim değerinin hesaplanması için ROC curve analizi kullanıldı. Çalışmamıza alınan 160 hastadan örneklenen 257 adet mediastinal veya hiler lenf nodu incelenmiştir. Bu lenf nodlarının 130 tanesi(%50,58) EBUS ile, 127 tanesi(%49,41) cerrahi yöntemlerle örneklenmiştir. Bu lenf nodlarının 149 tanesi benign, 44 tanesi squamzö hücreli karsinom, 64 tanesi adenokarsinom patolojisinde bulunmuştur.

Sonuç olarak; malign lenf nodlarında SUVmax, LPR SUVmax, SUVpeak, SUVmean, TLG değerleri anlamlı ölçüde yüksektir. Lenf nodunda metastaz varlığı sonlanım noktası olarak belirlendiğinde; tümör hücre tipi, lenf nodu boyutu, primer tümörün SUVmax’ı, lenf nodu SUVmax’ı; LPR SUVmax, lenf nodu SUVmean, lenf nodu SUVpeak değerleri tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde tümör patolojisi, lenf nodu boyutu, LPR SUV max anlamlı bulunmuştur.

KHDAK evrelemesi yapılırken PET-BT ile ölçülen LPR SUVmax değeri mediastinal metastazı öngörmeye kullanılabilir.

ABSTRACT

SUVmax, the most commonly used measurement in PET-CT, is a single voxel value, therefore it does not provide information about total tumor metabolism. In our study, we investigated the usability of semi-quantitative parameters such as SUVmean, SUVpeak, LPR SUVmax, TLG, MTV measured by PET-CT in mediastinal staging of NSCLC.

The study is a single center, retrospective cross-sectional study. Patients who were diagnosed with NSCLC between 06.03.2019 and 06.03.2020 in our hospital and underwent PET-CT and nodal staging with EBUS or surgical methods such as mediastinoscopy, VATS, thoracotomy were included in our study. Demographic information, laboratory results, diagnoses, PET-CT images, EBUS and surgery reports, pathology results of these patients were scanned retrospectively from hospital data system. The relevant volume was applied in three dimensions by the Nuclear Medicine Specialist in such a way that all of the examined lesions were included separately. SUVpeak, SUVmean, SUVmax were detected semi-automatically from this plotted area using PET-VCAR. $TLG=MTV*SUVmean$ formulation was used. LPR SUVmax value was calculated as lymph node/primary tumor SUVmax ratio. ROC curve analysis was used to calculate the predictive value of quantitative data. 257 mediastinal or hilar lymph nodes sampled from 160 patients included in our study were examined. 130 (50.58%) of these lymph nodes were sampled by EBUS and 127 (49.41%) were sampled by surgical methods. Of these lymph nodes, 149 were benign, 44 were squamous cell carcinoma, and 64 were adenocarcinoma pathology.

As a result SUVmax LPR SUVmax, SUVpeak, SUVmean, TLG values are higher in malignant lymph nodes. Presence of metastasis in the lymph node is determined as the endpoint; tumor type, lymph node size, SUVmax of the primary tumor, SUVmax of the lymph node; LPR SUVmax, lymph node SUVmean, lymph node SUVpeak measurements were significant in univariate analysis. In multivariate analyses; tumor pathology, lymph node size, LPR SUVmax had maximal significance. While performing NSCLC staging, LPR SUVmax value measured by PET-CT can be used to predict mediastinal metastasis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır.¹ Akciğer kanserlerinin %80-85'ini KHDAK oluşturur.² Akciğer kanserinde en başarılı ya da en uzun sağkalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan, özellikle erken evre hastalardır. Bu hastaların diğer hastalardan ayırt edilmesinde günümüzde en yaygın kullanılan sistem TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sistemidir. Akciğer kanserli olgularda TNM sınıflandırması tedavi yönteminin değerlendirmesinde, cerrahi tedavi seçiminde, prognozun belirlenmesi ve araştırma verileri ile klinik sonuçların karşılaştırılması açısından çok önemlidir.

Akciğer kanserinde tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli modalite lenf nodu metastazının varlığıdır (N2-N3 Hastalık).^{3,4} Bu yüzden uzak metastaz saptanmayan rezektabl hastalarda, preop araştırılması gereken en önemli husus mediastinal lenf nodu varlığıdır. N evrelemenin en önemli ve zor bölümü mediastinal örnekleme bölümüdür. Mediastinoskopi, torakoskopi, transbronşiyal iğne biyopsisi, EBUS(endobronşiyal ultrasonografi) ve EUS(endoskopik ultrasonografi) ile örnekleme sık kullanılan yöntemlerdir.⁵ Klinikte mediastinal lenf nodu metastazı araştırmasında daha çok görüntüleme yöntemleri kullanılır (BT, MR, FDG PET-BT). Bu görüntüleme yöntemleri tek başlarına kullanıldıklarında çok güvenilir değildir.³ Ancak son zamanlarda FDG ile uygulanan PET-BT akciğer kanseri hastalarında en stratejik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Yapısal görüntüleme teknikleri mükemmel anatomik detay sağlar; fakat dokunun metabolizmasını değerlendirmek için PET gibi fonksiyonel görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulur. 18 F-floro-2-deoksi-D-glukoz ile pozitron emisyon tomografisi çevresel normal dokulara nazaran malign hücrelerdeki glikoliz artışını göstermeye dayanan ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Fonksiyonel ve metabolik aktivite göstermeye yönelik olması ve anatomik ayrıntı göstermesi en önemli avantajıdır. FDG PET-BT benign-malign doku ayırımı sağlayan invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir.

PET'te, standartlaştırılmış uptake değeri (SUV (Standardized uptake value)), görsel yorumlamayı desteklemek ve verilen FDG'nin dağılımı belirleyebilmek için

yarı-niceliksel bir parametre olarak kullanılmaktadır. SUV, görüntüden elde edilen radyoaktivite konsantrasyonunun (Cimg), enjekte edilen radyoaktivite (Cinj)'nin tüm vücut ağırlığına oranıdır. SUVmax; ilgili hacimdeki en yüksek görüntü pikselidir. İlgili alan ROI(region of interest) içindeki imajların data olarak toplandığı voksellerin ortalama SUV değeri SUVmean olarak geçmektedir. SUVpeak, tümörün yüksek uptake'li santral bölümüne odaklanan küçük, sabit boyutlu bir ilgi alanı (VOI) içindeki ortalama SUV olarak tanımlanır. MTV(metabolik tümör volümü), lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımından elde edilmektedir.

Biz de çalışmamızda KHDAK'nin nodal evrelemesinde PET-BT ile semikantitatif olarak lenf nodunda ölçülen SUVmax ve SUVmean, SUVpeak, TLG, MTV ve LPR SUVmax parametrelerinin metastazı öngörmedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitedir ve her iki cinsiyet için de mortalite oranı en yüksek olan malignitedir. Tüm ölümler içinde sıklık itibariyle beşinci sıraya yükselmiştir. Akciğer kanserinin tüm dünyada insidans hızı 100.000'de 22,5, mortalite hızı ise 100.000'de 18,6'dır. Erkeklerde insidans hızı 100.000'de 31,5, kadında insidans hızı 100.000'de 14,6'dır.⁶ Türkiye'de akciğer kanseri, kardiyovasküler sistem hastalıklarının ardından en sık ikinci mortalite nedenidir.

2.1.2. Etyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde %90 oranında sigara rol oynamaktadır.⁸ 40 yıldır günde bir paket sigara içen birinde akciğer kanseri gelişme riski hiç sigara içmemiş birine göre yaklaşık 20 kat daha fazladır.⁹ Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler.¹⁰ İkinci el duman (pasif içicilik), asbest, radon, metal (arsenik, krom ve nikel), iyonlaştırıcı radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalma gibi 4 çevresel faktörler akciğer kanseri gelişimi için risk faktörüdür.⁸ Hodgkin lenfoma ve meme kanseri gibi diğer maligniteler için alınan radyasyon tedavisi akciğer kanseri riskini artırabilir. Genetik faktörler, akciğer kanserinin hem riskini hem de prognozunu etkileyebilir. Akciğer kanserinin genetik temeli hala açıklığa kavuşturulamamıştır; ancak açıkça belirlenmiş bir aile riski vardır.⁹

2.1.3. Histolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği ile iş birliği ile akciğer kanserinin histolojik sınıflamasını 2015 yılında güncellemiştir.¹² Akciğer kanseri, tümörün ikiye katlanma süresi, metastazın zamanlaması, tedaviye cevabına göre temel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki gruba ayrılır.

Bronşiyal kökenli epitelyal tümörlerin %15'i KHAK¹³ ve %80-85'i ise KHDAK'dir.² KHDAK de skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olarak alt tiplere ayrılır. KHDAK'nin en büyük alt grubunu yaklaşık %60 oran ile adenokarsinomlar oluşturur.

2.1.3.1. Adenokarsinom:

Adenokarsinom, bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak yarısını oluşturmaktadır. Genellikle sigara içmeyenlerde ve kadın cinsiyette görülmektedir. Çoğunlukla akciğerin plevraya yakın periferik alanlarında yerleşim gösterir. Skar zemininde de gelişebilir. Radyolojik olarak iyi sınırlı, lobule veya spikule konturlu lezyon, soliter pulmoner nodul, buzlu cam manzarası şeklinde görülebilir.

2.1.3.a. Skuamöz hücreli karsinom:

Skuamöz hücreli karsinom(SHK), KHDAK'lerinin %20-30'unu oluşturmaktadır. Sigara tüketimi ile yakından ilişkilidir. Genellikle akciğerin santral alanlarında yerleşim gösterir;bu nedenle havayolu obstrüksiyonu,atelektazi ve postobstrüktif pnömoni kliniği oluşturabilir. Radyolojik olarak kavite şeklinde görülebilir. Yeni sınıflandırmada keratinize, nonkeratinize ve bazaloid olarak alt tiplere ayrılmıştır..

2.1.3.b. Adenoskuamöz karsinom:

Adenoskuamöz karsinom tümör içeriği yüzde 10'dan fazla malign glanduler ve skuamöz komponent içeren grup olarak tanımlanır.¹² Bronkojenik karsinomların yüzde 0.4-4'ünü oluşturur. Bu tümör adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinoma göre daha agressif ve daha kötü prognozludur .^{14,15}

2.1.4. Görüntüleme Yöntemleri

Klinik olarak akciğer kanserinden şüphe edilmesi ya da direkt radyografide anormallik saptanması durumlarında ileri inceleme gerekir. Bilgisayarlı tomografi (BT) temel görüntüleme yöntemidir. PET daha çok evreleme amaçlı olarak kullanılırken, manyetik rezonans (MR) doku invazyonunu göstermede kullanılabilir.

2.1.4.1. Akciğer grafisi:

Akciğer kanserinin tanısında ilk basamak solunumsal yakınma nedeniyle veya rutin tarama sırasında çekilen akciğer grafisidir. Akciğer grafisindeki bulgular, tümörün yerleşimi ve eşlik eden diğer bulgulara göre değişkenlik gösterebilir. Santral yerleşimli tümörler, hiler bölgedeki anormal konveksite veya dansite şeklinde kendini gösterebilir. Santral bir tümör düşündürecek major radyolojik bulgu, atelettazi veya postobstruktif pnömoniye bağlı parankimal dansite artışıdır.

Akciğer grafisinde, maligniteyi akla getirecek ilk bulgu çoğunlukla soliter pulmoner nodüldür (SPN). SPN; parankim içindeki, 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak veya oval şekilli lezyonlardır. SPN 'nin boyutu, şekli, kalsifikasyon varlığı, kenar özellikleri, kavitasyon varlığı ve büyüme hızının değerlendirilmesi benign-malign ayırımı açısından önemlidir. Eğer nodul 3 cm ve üzerindeki bir büyüklükte ise yüksek olasılıkla malign olarak değerlendirilmelidir.

KHDAK özellikle de adenokarsinom, bölgesel veya multifokal konsolidasyon alanları şeklinde görülebilir. Adenokarsinomun en sık prezentasyonu SPN şeklinde (%43) olup ikinci sıklıkla da konsolidasyon şeklinde (%30) prezente olmaktadır. Özellikle KHAK'nde ayrıca bir primer tümör olmaksızın bazen sadece hiler ve/veya mediastinal LAP'lar saptanabilir. Akciğer tümörlerinin intratorasik yayılımı mediastinal LAP'lara olabileceği gibi plevra, göğüs duvarı, büyük damarlar, kalp, diyafram ve sinirlere de yayılım olabilir. Plevral tutulum sıklıkla kitle olsun ya da olmasın plevral efüzyona neden olur.

Akciğer grafisi, akciğer kitlelerinin tespiti ve değerlendirilmesinde önemli katkı sağlar; ancak tanıdan sonra direkt grafinin sağlayamayacağı ek bilgilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle de tanı ve tedavi yaklaşımında bir sonraki basamak bilgisayarlı tomografidir.

2.1.4.2. Toraks bilgisayarlı tomografisi:

Toraks bilgisayarlı tomografi akciğer tümörlerinin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Öncelikle akciğer grafisinde izlenen kuşkulu bulguların daha net değerlendirilmesini sağlar, varsa primer kitle hakkında detaylı inceleme yapılır. İkinci önemli katkısı ise evrelemedir. BT evreleme için yapılacak diğer invaziv

tetikler için (FOB, EBUS, mediastinoskopi, TTİA, VATS) kılavuzluk sağlar.¹⁶ Ayrıca tümörün yerleşimi, komşulukları ve invazyon durumu çok daha ayrıntılı bir şekilde gösterilebilir.

SPN'nin değerlendirilmesinde de BT birçok ayrıntıyı gösterebilmesi açısından akciğer grafisine göre avantajlıdır. SPN'nin boyutu, şekil ve kenar özellikleri, büyüme paterni, içerisindeki kalsifikasyon varlığı ve aynı zamanda dansite ve kontrastlanma özellikleri daha net değerlendirilir. Takiplerde boyut artışının olması, >3 cm olması malignite lehine yorumlanır. Ancak BT'de volumetrik hesaplamalar da yapıldığından nodülün büyüme hızı daha objektif değerlendirilir.¹⁷ Standart bir toraks BT'de sürrenal bezler ve üst batin, iskelet sistemini de değerlendirmek mümkün olduğundan bazı uzak organ metastazları tespit edilebilir.

2.1.4.3. Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi:

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR), akciğer lezyonlarının morfolojik özellikleri konusunda önemli bilgiler vermektedir; ancak bazı durumlarda lezyonda malign-benign ayırımı morfolojik özelliklerle kesin olarak yapılamamakta ve ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Doku incelemesi için BT eşlikli ince iğne aspirasyonu, transbronşiyal biyopsi, mediastinoskopi, video yardımlı torakoskopi, bazen de torakotomi işlemleri uygulanabilir. Ancak bunlar invaziv işlemler olduğundan komplikasyon ihtimali vardır ve bazen de tanısız değerlerdir. Ayrıca, preop radyolojik ayırıcı tanısı yapılamamış rezekt edilen lezyonların yaklaşık >%50'sinden fazlası benign patolojide bulunmaktadır. Onkolojik görüntüleme en son teknoloji olarak lezyonun metabolik aktivite düzeyini saptayarak tanı, tedavi, evreleme ve tedavi sonrası değerlendirmeye büyük katkısı olan PET-BT kullanıma girmiştir. PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi)'de PET ve BT yöntemleri aynı cihazda biraraya getirilmiş entegre sistemler olup, metabolik/anatomik görüntüleme aynı anda yapılabilmektedir. PET; Pozitron yayıcılarının (C11, N13, O15, F18) kullanıldığı ve bu izotopların glikoz, H₂O, NH₃, CO₂, O₂ gibi substratlara bağlanıp radyofarmasötik haline getirilen moleküllerle görüntüleme yapılan bir modalitedir. PET-BT'nin çalışma prensibi malign dokulardaki glukoz kullanımının normal

dokulara oranla daha artmış olmasına dayalıdır. Malign lezyonlar artmış glukoz kullanımını ile hipermetabolik bölgesel alanlar olarak görüntülenirler.

PET görüntülerinin değerlendirilirken nitel ve nicel değerlendirmeler kullanılır. Nitel analizde vizüel olarak hangi dokunun ölçüme değer düzeyde (normal varyasyonlar da göz önüne alınarak) aktivite tuttuğu değerlendirilmektedir. Ancak nicel analiz birtakım ölçümler ile yapılır; STU (standart tutulum oranı), SUV (standart tutulum değeri) gibi isimlendirilen ve hesabı her PET/BT cihazında basitçe yapılabilen ölçümlerdir. Bu ölçümde değeri merak edilen lezyona / lenf noduna / metastaz bölgesine ilgi alanı çizilmelidir. Hesabı ise şöyledir: $SUV = \frac{\text{İlgi alanı aktivitesi (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı}}{\text{enjekte edilen doz}}$. Her dokuda aynı olmamak üzere genel olarak akciğer malign hastalıklarında ve metastatik lenf nodu değerlendirmelerinde SUV 2,5 üzerinde olduğunda malignite lehine yorumlanmaktadır. Ancak görüntüleme sisteminin çözünürlüğünün iki katından küçük olan lezyonlar genellikle gerçek aktivitelerinden düşük SUV değerine sahiptirler. Bununla birlikte bir nodül 1cm'den daha küçük boyutta ve herhangi bir şekilde FDG tutulumu gösterdiğinde ise potansiyel olarak malign kabul edilmelidir.

18-F FDG PET-BT'in KHDAK'de kullanım endikasyonları arasında SPN'nin benign-malign ayrımı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nüks saptanması ve prognoz tayini vardır. Gould ve ark. tarafından yaklaşık 40 çalışmanın dahil edildiği ve 1474 SPN'nin değerlendirildiği bir metaanalizde; PET-BT nin malign lezyon saptamadaki sensitivitesi %96, spesifitesi ise %73.5 olarak tespit etmiştir; ancak bu çalışmada 1 cm'den küçük lezyonlar ile ilgili veriler yetersizdir.²¹

Bir akciğer lezyonunun malign olduğu tespit edildiğinde hastalığın yayılımının saptanması ilk adımdır. Tedavi modalitesinin belirlenmesi için mediastinal yayılım ya da uzak organ metastazı olup olmaması tespit edilmelidir. Birçok çalışmada, KHDAK evrelemesinde PET-BT'nin standart toraks BT'ye daha üstün olduğunu gösterilmiştir. 1993 yılından 2000 yılına dek yapılan, akciğer tümörünün tespitinde PET-BT ve konvansiyonel BT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda, PET-BT malignite saptamadaki %96'lık sensitivitesi ile %67'lik spesifitesi olan BT'ye oldukça üstündür. Retrospektif bir çalışmada, histopatolojik tanı 66 malign ve 30 benign lezyondan oluşan toplam 96 lezyonda PET-BT'nin

malignite saptamadaki sensitivitesi %97, spesifitesi %89 olarak bulunmuştur.²² PET-BT, KHDAK hastalarında klinik şüphe olmayan metastazların varlığını tayin etmede oldukça başarılı olduğundan gereksiz torakotomi yapılmasının önüne geçmektedir. PET-BT sonrası hastaların %10'unda evre düşüşü, %33'ünde de evre artışı izlenmiştir.²³ PET-BT'nin onkolojik görüntüleme oldukça etkin olmasına rağmen bu tetkiğin kısıtlamaları bulunmaktadır. Enfeksiyon veya inflamasyon varlığında yalancı pozitiflik oluşur. Sarkoidoz, tuberkuloz, histoplazmozis, kriptokokkus, aspergillozis gibi hastalıklarda glukoz alımı artarak PET-BT'de pozitif görüntüler oluşur. (bknz Tablo 1) Pulmoner karsinoid tümörlerde, PET-BT yalancı negatif sonuçlar verir.²⁴ Bazı lepidik paternli adenokarsinom hastalarında da yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Eğer akciğerde tetkik edilen lezyon cihazın rezolusyonundan daha küçükse; boyutu 1 cm'den küçükse PET-BT'de yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir.

TABLO 1	
PET-BT'DE YALANCI POZİTİFLİKLER	PET-BT'DE YALANCI NEGATİFLİKLER
<ul style="list-style-type: none"> - Fizyolojik tutulumlar (kalp, beyin, üriner sistem, tonsiller, kahverengi yağ dokusu, kas spazmı vb) - Bakteriyel ve fungal pnömoni, abses, tuberkuloz, organize pnömoni, ampiyem gibi enfeksiyonlar - Wegener granülomatozu, amiloidoz, pulmoner emboli ve bağı enfarkt alanı gibi enflamatuvar lezyonlar - İnatrojenik nedenler (biyopsi, cerrahi girişim, mediastinoskopi sonrası, RT veya KT sonrası, talk plöredezi, vb.) - Benign lezyonlar (hamartom, fraktürler, dejeneratif değişiklikler, vb.) - FDG embolisi 	<ul style="list-style-type: none"> - Yüksek kan şekeri, - Yetersiz tarama rezolüsyonu (1 cm'den küçük lezyonlar) - Neoplazmın aktivitesi (nekrotik tümörler veya bazı adenokarsinom ve nöroendokrin tümörler, metastazlar)

2.1.4.3.1. Standart alım değeri:

Normal ve patolojik dokuların radyonüklid tutulumları arasındaki farkı değerlendirmenin farklı yöntemleri vardır. Önce görsel değerlendirme yapılır, ardından semikantitatif değerlendirmeye geçilir. Görsel bakıda, arka plan ve çevre doku aktivitesine göre uptake'i fazla olan alanlar değerlendirilir. Semikantitatif değerlendirmede cihaz üzerinde ölçüm yapılır. İlgilenilen bölgedeki FDG konsantrasyonunun (ROI= region of interest) hastanın vücut ağırlığına bölünmesiyle enjekte edilen doza oranı standart alım değeri (SUV) olarak tanımlanır. SUV değeri minimum, maksimum ve ortalama olarak hesaplanabilir. Ortalama SUV değeri ROI'deki tüm piksellerin matematiksel ortalama değeri iken, minimum ve maksimum değerler ROI içindeki en düşük ve en yüksek piksel değerlerini

göstermektedir.²⁵ Akciğer kanserinde 18-F FDG PET-BT'in prognostik kapasitesini analiz ederken, klinik kullanımda analiz edilen en yaygın ölçüm primer akciğer tümörünün maksimum standart tutulum değeridir (SUVmax).

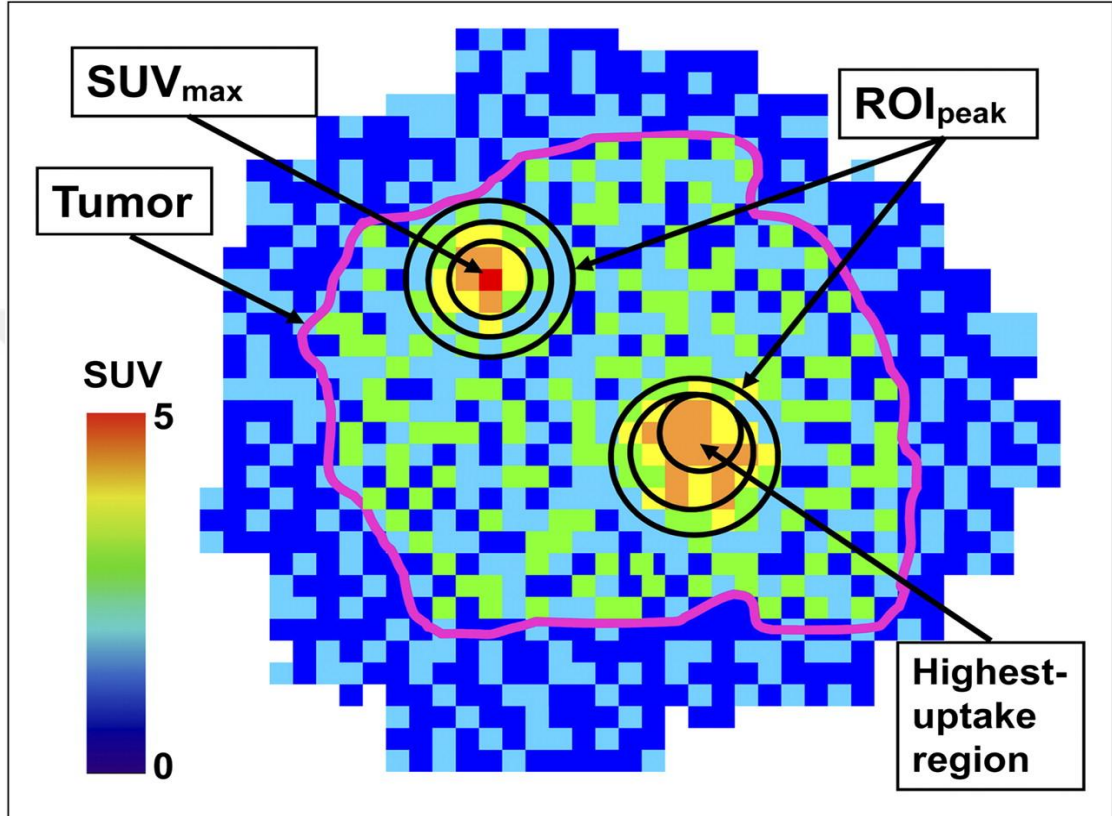
SUVmax; lezyon çevresine çizilen ilgi alanı içinde yer alan ve maksimum aktiviteye sahip vokselden yapılan ölçüm ile hesaplanır.²⁶ Tümörün SUV değerinin mediasten kan havuzundan 16 daha yüksek değerde olması (genelde SUV: 2.5 ve üzeri) durumunda malignite lehine değerlendirilir ve SUV değeri arttıkça malignite olma olasılığı da artar.^{27,28} Ancak yapılan çalışmalar SUV değerinin malign/benign ayırımı konusunda fikir vermesine rağmen kesin bir tanı değerinin olmadığını göstermektedir. Daha çok takipte ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir.²⁹⁻³¹ Primer tümörün metabolik aktivitesinin fazla olması tümörün agresif biyolojik davranışı ile ilişkili bir bulgu olarak görülür. SUVmax gerçek tümör yükünü veya tümör biyolojisini yeteri kadar temsil edememektedir. Tümör şekilleri, özellikle kanserin ileri evrelerinde oldukça değişken ve asimetriktir. Örneğin, yüksek derecede agresif tümör hücreleri nekrotik doku veya fibrotik skar gibi canlı olmayan hücrelerden oluştuğu için heterojendir. SUVmax, farklı biyolojik aktivite alanlarına sahip akciğer tümörünün heterojenliğini yansıtmakta yeterli değildir.³² SUVmax; tek bir voksel değeridir, bu nedenle toplam tümör metabolizması hakkında bilgi verememekte ve tüm tümör hacmini gösterememektedir. Ayrıca SUV; hastanın vücut alışkanlığı, vücut kompozisyonu, kan şekeri seviyesi, alım süresi, kısmi hacim etkisi, ROI tanımı, görüntü rekonstrüksiyonu yöntemi ve çözünürlük gibi birçok faktörden etkilenmektedir³³⁻³⁶

SUVmean; ilgili alan ROI(region of interest)) içindeki imajların data olarak toplandığı voksellerin ortalama SUV değeri olarak tanımlanır. Ortalama SUV (SUVmean) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmin (ROI) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır.

SUVpeak; tümörün yüksek uptake'li santral bölümüne odaklanan küçük, sabit boyutlu bir ilgi alanı (VOI) içindeki ortalama SUV olarak tanımlanır. Maksimum VOI ortalamasını sağlayan bir konumda yaklaşık 1 mL hacme sahip küresel bir VOI(volüme of interest)'ye dayanmaktadır. SUVpeak, SUVmax'a göre gürültüden daha az etkilenirken, parsiyel volüm efektinden daha çok etkilenmektedir. SUVmax

en yüksek uptake'li tek piksel iken SUV_{peak} tümörün en yoğun uptake'li bir alanının(%41-50) ortalama SUV değerini temsil etmektedir.

LPR SUV_{max}(lenf nodu/primer tumor ratio suvmax); lenf nodundaki SUV_{max} değerinin primer tümördeki SUV_{max} değerine oranıdır.



ŞEKİL 1:ROI_{peak}'in çoklu tanımları. Tümördeki radyoizleyici alımının bu şematik PET görüntüsünde (mor anahat), farklı boyutlarda ve farklı konumlarda ROI tepeleri gösterilmektedir. ROI_{peak}'in şekli de değişebilir (sadece daireler gösterilmiştir)³⁷

2.1.4.3.2. Metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizi

MTV(metabolik tümör volümü), lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. MTV,FDG PET kullanılarak segmentlere ayrılan tümörün metabolik olarak aktif hacmini ifade eder; hastalığı tahmin etmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca,FDG PET kullanılarak tümör segmentasyonu,radyoterapi tedavisi planlanmasında faydalıdır. MTV ölçümü,MRI,BT gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile kıyaslandığında tümör hacmi ölçümünde daha kolay ve hızlı olması açısından avantajlıdır. Ayrıca anatomik görüntüleme yöntemleri,kemoterapi ve radyoterapi sonrası canlı tümör bölümünün küçülmesini yansıtmayabilir. MTV henüz standart klinik uygulamalarda

kullanılmamaktadır; çünkü esas olarak FDG PET görüntülerinde tümörleri segmentlere ayırma için fikir birliği yoktur.

TLG ise MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımından elde edilmektedir. Tümör lezyon glikolizi (TLG) ilgili bölgenin toplam hacmi içindeki glikoz birikimi seviyesini hesaba katarken hem volümetrik hem de metabolik parametreleri içermesi nedeni ile teorik olarak SUVmax, SUVmean değerlerinden daha üstündür. TLG ilk olarak Larson ve arkadaşları tarafından tedavi yanıtı değerlendirmede bahsedildi.³⁸

MTV ve TLG, tüm tümör kütleindeki değişiklikleri yansıtır ve teoride kitledeki değişiklikleri tespit etmede SUVmax gibi tek piksellik bir değer ölçüsünden daha doğru yöntemler olması gerekir. 18F FDG PET-BT'den hesaplanan volümetrik değerlendirmeler gözlemciler arası değişkenlik olmadan hızlı ve tutarlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Son dönem çalışmalarda, SUVmax ile karşılaştırıldığında, MTV (metabolik tümör volümü) ve TLG gibi metabolik indekslerin tüm vücut ve primer tümör yükleri ile ilgili daha iyi prognostik verileri yansıttığı düşünülmektedir.³⁹⁻⁴³

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri önemli yol gösterici olmakla beraber kesin tanı için doku örnekleme gerekmektedir. Histopatolojik tanı sonrası ise uygun tedavi için değerlendirmek için evrelemek gerekmektedir. Doku örnekleme için balgam sitolojisi, bronkoskopik örnekleme yöntemleri, plevral sıvı örnekleme ve plevral yapraklardan örnek alınması genel konvansiyonel yöntemlerdir. Tanı için uygun yöntem seçiminde lezyonun boyut ve lokalizasyonu, mediastinal invazyonu, öngörülen hücre tipine göre tercih edilir.

2.1.5.1. Balgam sitolojisi

İnvaziv olmamakla beraber tanı oranları düşük olduğu için sık tercih edilmez. KHDAK için tanısal özelliği daha ön plandadır ve santral lezyonlarda nispeten daha iyi tanı oranlarına sahiptir. Birden fazla örnek alınması gereklidir.

2.1.5.2.Torasentez

İnvaziv bir yöntem olmakla beraber çok sık tercih edilir. Tanısal özelliğinin yanında terapötik amaçlı da kullanılabilir İki veya üç örnek tanı şansını arttırır. Her seferinde en az 50 ml plevral sıvı aspirasyonu tanı için yeterlidir.

2.1.5.3.Bronkoskopi:

Fiberoptik bronkoskopi, vokal kordlardan başlayıp, trakea ve bronş ağacını görüntüleme ve örnekleme şansı verir. Akciğer kanseri tanısında çok sık tercih edilen bir yöntemdir. İnvaziv bir yöntem olmakla birlikte genel anestezi gerektirmeyen, hasta uyumunun iyi olduğu tanısal oranın yüksek olduğu bir işlemdir. Tanısal işlem yanında evreleme açısından da çok olanak tanır. Ayrıca son yıllarda kullanımı artan endobronşiyal ultrasonografi yöntemi ile de mediastinoskopi ihtiyacı azalmıştır. Tedavi açısından bronkoskopinin bir önemli yanı da endobronşiyal tedavi için ön değerlendirme şansı vermesidir. Santral lezyonlarda tanı başarısı daha yüksekken (duyarlılık %88) periferik yerleşimli olanlarda kısmen daha düşüktür (duyarlılık %78).⁴⁴ FOB ile endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal iğne aspirasyon (TBİA) teknikleri ile lezyonun özelliğine göre seçilen yöntemle örnekler alınabilir En sık kullanılan bronkospik örnekleme yöntemi forceps biyopsidir ve santral lezyonlarda etkindir. Lenf nodunu ve havayoluna komşu lezyonu örnekleme için de TBİA yöntemi kullanılır.

2.1.5.4.Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)

Sıklıkla BT eşliğinde; ancak duvara bitişik lezyonlarda USG eşliğinde özellikle periferik yerleşimli lezyonlardan aspirasyon ve biyopsi alınması yöntemidir. Çeşitli serilerde tanısal duyarlılık %74-90 arasındadır ancak lezyon küçüldükçe tanı oranı düşmektedir.^{45,46} İşlemin tanısal açıdan verimli olmakla beraber başta pnömotoraks ve kanama olmak üzere önemli komplikasyonları vardır. Tanısal verimliliği arttırmak için en az iki örnek almak gerekmektedir.

Yukarda saydığımız işlemler ile tanı elde edilemeyen durumlarda tanı ve evreleme için ek cerrahi girişimler gerekebilir. Bu cerrahi yöntemler; servikal mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı lenfadenektomi ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomidir.⁴⁵

2.1.5.5.EBUS:

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS); trakea ve hava yollarının bir bronkoskop cihazı yardımıyla havayollarına girildikten sonra bu yapıların bronkoskopun çalışma kanalından gönderilen bir ultrason probu ile incelenmesidir. Minimal invaziv bir girişim olarak değerlendirilmektedir. Bronkoskopi cihazı ile yalnızca havayolu patolojileri ve havayolu duvarının iç yüzünün görülmesi mümkün olmakta iken, havayolu duvarı dışındaki patolojiler,mediastinal lenf nodları ve periferik akciğer lezyonlarının incelenmesi EBUS ile mümkün olmaktadır. Günümüzde radial prob ve konveks prob olmak üzere iki ayrı tip EBUS probu bulunmaktadır. Bu iki prob arasındaki temel fark radial prob ile önce USG yapılması,lezyonun lokalizasyonunun belirlendikten sonra probun bronkoskop kanalından çıkarılarak aynı kanala transbronşiyal iğne ya da biyopsi sisteminin yerleştirilip biyopsi yapılmasıdır. Konveks prob sistemi ise gerçek zamanlı bir sistem olup aynı anda hem görüntü elde edilmekte ve yine aynı anda biyopsi alınabilmektedir.

CP-EBUS ile; mediastinoskopi ile örneklenebilen 2R(sağ üst paratrakeal), 2L(sol üst paratrakeal), 4R(sağ alt paratrakeal), 4L(sol alt paratrakeal) ve 7(subkarinal) no'lu lenf nodu istasyonlarına ilaveten hiler(10R ve 10L), interlober(11R ve 11L) ve lobar(12R ve 12L) lenf nodları da örneklenebilir. Bu işleme EUS eşliğinde yapılan TBİA eklenirse 5 (subaortik), 8(paraözefageal) ve 9(pulmoner ligaman) no'lu istasyonlar da örneklenebilir. Sonuç olarak EBUS ve EUS ile prevasküler(3A) ve paraaortik(6) lenf nodları dışında tüm mediastinal alan değerlendirilmiş olur.

Literatürdeki mevcut veriler ışığında CP-EBUS-TBİA endikasyonları şu şekilde özetlenebilir:

- Mediastinal veya hiler büyümüş lenf nodlarının tanısında
- Santral havayollarına komşu lezyonların tanısında
- Akciğer kanseri evrelemesinde
- Akciğer kanserinde primer tedavi sonrası mediastenin yeniden evrelemesinde
- Santral pulmoner embolinin saptanmasında kullanılır.

EBUS TBİA komplikasyonları:

- Kanama
- Pnömotoraks, pnömomediastinum
- Mediastinit, mediastinal abse, ampiyem, akciğer absesi gibi enfeksiyöz durumlar
- Laringospazm, bronkospazm
- Ateş
- Bakteriyemi olarak özetlenebilir.

KHDAK'de mediasteninin evrelemesi tedaviyi planlamak için oldukça önemlidir. Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği'nin (ACCP) 2007 yılında yayınladığı rehberde güvenilir mediastinal evreleme için doku tanısına gerek olduğu belirtilmektedir. Mediastinal evrelemede altın standart olarak kabul edilen mediastinoskopi invaziv bir işlem olduğu için EBUS kullanım sıklığı giderek artmaktadır ve bu konuda her geçen gün daha fazla çalışma ortaya çıkmıştır. Konvansiyonel TBİA yönteminin zorluklarına karşın EBUS ile eşzamanlı USG kullanılarak lenf nodu etkin şekilde örneklenebilir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile kombine edilerek yapılacak evrelemede mediastinoskopiye benzer başarı şansı sağlamıştır.⁴⁷⁻⁴⁹

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastada en önemli prognoz belirteci hastalığın evresidir. Tümörün yaygınlığı ile belirlenmiş tedavi yöntemleri tercih edilmektedir. Evreleme için toraks dışı yayılımı ve mediastinel yayılımı belirlemek önemlidir, bu konuda öykü, fizik muayane, görüntüleme, minimal invaziv yöntemler ve invaziv cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. KHDAK için 2017 yılında IASLC tarafından önerilen sekizinci evreleme sistemi kullanılmaktadır.¹³ Sekizinci evrelemede ön planda T ve M tanımlamalarında değişiklikler yapılmıştır. Ancak N tanımlaması için N1 ve N2 ile ilgili tek ve multiple olmasının prognozu etkilediği belirtilmiştir. Bu konuda yeni evreleme önerilerinde değişiklik beklenmektedir.

T Faktörü: Primer tümörün özelliklerine göre belirlenir. Bu bağlamda tümörün boyutu, invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır. Tümör boyutu ölçümü ile ilgili net bir öneri olmasa da sık kullanılan inspiyumda aksiyel kesitte çekilen BT'de parankimal kesitte en uzun

çap alınarak belirlenir. Patolojik olarak ise fikse edilmemiş dokuda direkt, fikse edilmiş dokularda ise inflasyon sonrası ölçüm yapılır.^{13,50} Her 1 cm aralıklarda prognoz farkı tespit edilmiş olup ayrı ayrı numaralandırılmıştır ancak 7 cm'den büyük olanlarda T4'ten farklı prognoz göstermedikleri için sınır belirlenmiştir. Tablo 2'de T faktörü tanımlamaları gösterilmiştir.

Tablo 2: T tanımlamaları	
T _x	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
T ₀	Primer tümör bulgusu yok
T _{is}	Karsinoma in situ
T ₁	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T ₁ (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom.
T _{1a}	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T _{1b}	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T _{1c}	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T ₂	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: <ul style="list-style-type: none"> Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör Visseral plevra invazyonu Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T _{2a}	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T _{2b}	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T ₃	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü(leri).
T ₄	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).

N Faktörü: N faktörü tanımlamasında 8. TNM evrelemesinde değişiklik yapılmamıştır

Tablo 3: N tanımlamaları	
N _x	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N ₀	Bölgesel lenf nod metastazı yok
N ₁	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N ₂	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N ₃	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M Faktörü: 8. evrelendirmede sağkalım analizlerine göre M tanımlamalarında bazı değişiklikler yapıldı. Tek uzak organda tek metastazı olan hasta ile uzak tek veya çok organda multiple metastazı olanlar arasında prognoz farkı görüldüğü için değişiklik yapılmıştır. Tablo 4’de M tanımları görülmektedir.

Tablo 4: M tanımlamaları	
M _{1a}	Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multipl M1a kriterleri
M _{1b}	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
M _{1c}	Tek organda multipl metastazlar Multipl organda multipl metastaz

T, N, M tanımları tamamlandıktan sonra ise evreleme grupları oluşturulmuştur.

Tablo 5: TNM grupları							
	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	M _{1a} N fark etmez	M _{1b} N fark etmez	M _{1c} N fark etmez
T _{1a}	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T _{1b}	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T _{1c}	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T _{2a}	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T _{2b}	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T ₃	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B
T ₄	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B

2.1.7. Tedavi

Kanser tedavisi tümörün histolojik tipi, evresi, hastanın genel durumu, yaşı, komorbiditeleri, kardiyopulmoner fonksiyonlarına göre belirlenir. Prognoz tayininde en önemlisi ise evredir. KHDAK hastalarında beklenen 5 yıllık sağkalım %18 iken erken evre olup cerrahi şansı bulan hastalarda ise sağkalım %60-80 oranlarına çıkmaktadır.⁵¹

Evre 1 ve 2 hastalarda mediasten invazyonu olmaması ve metastaz olmaması bu grupta primer tedavinin cerrahi olmasını sağlar. Pnömonektomi, lobektomi, sleeve rezeksiyon, wedge rezeksiyon ve segmentektomi tümör yerleşim yerine, histolojik alt tipine ve postoperatif beklentiye göre tercih edilebilir. Erken evre hastada cerrahi sınırı sağlandıktan sonra minimum 6 adet lenf nodu örnekleme gerekmektedir. Örnekleme solda yerleşimli tümörler için mutlaka 5,6,7 numaralı istasyonları içermeliyken, sağda bulunanlarda 10, 4,7 numaralı istasyonları içermelidir. Patolojik olarak evre IB, IIA ve IIB olan olgularda adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır.⁵² Klinik durumu cerrahiye elvermeyen ya da hastanın cerrahi istemediği durumlarda periferik yerleşimli evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) önemli bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda beş yıllık lokal kontrollerin %90 oranında sağlandığı görülmüştür.⁵³

Evre 3 KHDAK en karışık gruptur ve tedavi seçimleri zorlu olmaktadır. Buradaki en önemli fark cerrahi olacak ve olmayacak hasta seçimidir. Cerrahi rezeksiyon uygun olan lokal ileri evre hastalıkta temel yaklaşım; patolojik olarak mediastende lenf nodu tutulumu yoksa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği öngörülüyorsa, evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün komplet olarak çıkarılmasıdır. Ancak cerrahi rezeksiyon için uygun sınır yakalanamayacağı düşünülüyorsa burada eşzamanlı ya da ardışık kemoradyoterapi temel tedavidir. Ardışık tedavi yöntemi indüksiyon kemoterapisinin ardından 60-66 Gy dozun, 30-33 fraksiyonda verildiği bir radyoterapi protokolüdür. Genel durumu ve solunumsal rezervi uygun olan evre 3 hasta grubunda, sağkalım oranları daha yüksek olduğundan önerilen seçkin tedavi eş zamanlı kemoradyoterapidir.

Evre 4 KHDAK'de tedavisinde hedefimiz; yaşam kalitesini bozulmasını engellemek, tedavi sırasındaki yan etkileri azaltarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu bağlamda tümörün büyüklüğü, yaygınlığı, metastaz sayısı, metastaz bölgesi, hücresel alt tip ve yine genetik testler önemlidir. ALK translokasyonu, EGFR mutasyonu gibi moleküler testler verilecek kemoterapi için yönlendirici olabilir. Yine PD-L1 ekspresyonu tedavi seçiminde fark yaratmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komitesi'nden ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.(onay tarihi: 20.08.2021, toplantı sayısı:2021/27, karar sayısı:27/28).

Çalışma dizaynı tek merkezli, retrospektif kesitsel çalışma olarak belirlenmiştir. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 06.03.2019-06.03.2020 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olup PET-BT (pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi) çekilen aynı zamanda EBUS (endobronşiyal ultrasonografi) veya cerrahi yöntemlerle (VATS, mediastinoskopi, torakotomi) ile nodal evreleme yapılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik bilgileri, laboratuvar sonuçları, tanıları, PET-BT görüntüleri, EBUS ve ameliyat raporları, patoloji sonuçları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı.

3.1.Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

3.1.1.Dahil etme kriterleri:

- 18-99 yaş arası hastalar
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı patolojik olarak konulanlar
- 06.03.2019-01.03.2020 tarihleri arasında hastanemizde küçük hücreli akciğer kanseri nedeniyle evreleme amaçlı PET-BT ile görüntüleme yapılan hastalar
- .PET-BT görüntülemesinde vizüalize edilebilen mediastinal ve hiler lenf nodu olan hastalar
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alıp patolojik olarak mediastinal lenf nodu örnekleme yapılan hastalar.

3.1.2.Hariç tutma kriterleri:

- Eşlik eden malignitesi olanlar
- Eşlik eden granülomatöz hastalığı olanlar veya lenf bezi histopatolojisinde tüberküloz-antrakoz-sarkoidoz vb gibi granülomatöz lezyonu olanlar

- Tanı anında PET-BT çekilmeyen hastalar ve/veya PET-BT dış merkezde çekilen hastalar
- PET-BT ile görüntülemeye lenf nodu saptanamayan hastalar
- Evreleme öncesinde kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar
- Yeniden evreleme yapılan hastalar
- 18 yaş altı
- Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar

Mevcut kriterlere uygun küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan 160 hasta çalışmaya alınmıştır. 160 hastanın merkezimizde yapılan PET-BT görüntülemesi ile saptanan ve mediastinoskopi/cerrahi veya EBUS ile patolojik olarak örneklenmiş olan 257 adet mediastinel ve hiler lenf nodu incelenmiştir. Bu lenf nodlarından 127 tanesi servikal mediastinoskopi ,VATS (video assisted thoracoscopic surgery) veya torakotomi yöntemleri ile cerrahi olarak örneklenmiş olup; 130 lenf nodu EBUS ile örneklenmiştir. Torakotomi yapılan olgular klinik olarak operable olgulardır. Aynı zamanda mediastinoskopi ve EBUS yapılan olgular için altın standart olarak mediastinoskopi alınmıştır. Çalışmaya TNM 8 evrelemesine göre tüm evrelerden hastalar dahil edilmiştir. PET-BT görüntülemeleri nükleer tıp uzmanı tarafından yeniden değerlendirilmiş olup primer tümör suv max, lenf nodu suv max, LPR suv max(lenf nodu/primer tümör suv max ratio), lenf nodu suv mean, lenf nodu suv peak, lenf nodu TLG(total lezyon glikolizi),lenf nodu MTV(metabolik tümör volümü),lenf nodu boyutu kısa aks ölçümleri yapılmıştır. Tüm olgularda patolojik olarak malign bulunan lenf nodları pozitif kriter olarak, reaktif veya normal bulunan lenf bezleri (benign) negatif kriter alınarak tüm bu parametreler için roc analizi yapılarak cut off değerleri bulundu. Primer tümörün patolojisi adenokarsinom, squamöz hücreli karsinom,küçük hücreli dışı spesifiye edilemeyen tip olarak sınıflandırılıp kaydedildi. Bu alt gruplar için ayrı ayrı tüm parametrelerde roc analizi yapılarak anlamlılık araştırıldı.

3.2.PET/BT görüntüleme protokolü:

PET/BT görüntülemesinde GE Discovery IQ cihazı kullanıldı. EBUS, mediastinoskopi veya cerrahi öncesi bir aylık sürede PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. En az 4-6 saatlik açlık sonrası FDG enjeksiyonundan hemen önce kan glukoz düzeyi bakıldı. Parmaktan glukometre ile bakılan glukoz düzeyi 150 mg/dl'nin altında olan hastalara 3,5-4 MBq/kg (*megabecquerel/kilogram*) dozunda FDG enjeksiyonu i.v olarak uygulandıktan 60±7 dakika sonra görüntüleme yapıldı. Verteks-uyluk ortası girecek şekilde supin pozisyonda görüntüleme alanı dahil edildi. Tüm PET görüntüleri ve PET parametreleri Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Nükleer Tıp Uzmanı tarafından ilgili hacim, incelenen tüm lezyonların ayrı ayrı tamamı girecek şekilde üç boyutlu olarak uygulandı. SUVpeak, SUVmean, SUVmax yarı otomatik olarak bu çizilen alandan PET-VCAR kullanılarak tespit edildi. TLG=MTV*SUVmean formülasyonu kullanıldı. TLG için treşhold 40% olarak alındı.

3.3.İstatiksel analiz:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) ve SPSS version 22 programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, gözlem sayıları ve frekansları minimum, maksimum ile değerlendirildi. Parametrik değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. SUVmax, SUVmean, SUVpeak, LPR SUVmax, TLG, MTV parametreleri normal dağılım göstermediğinden lenf nodu pozitif olan ve negatif olan gruplar arasında farklılığın değerlendirilmesi Mann -Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Lenf nodu SUVmax, SUVmean, SUVpeak, LPR SUVmax , TLG, MTV değerlerinin metastazı öngörmede tanılabilir karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerin varlığında bu sınırların duyarlılık, özgüllük ,pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanılabilir değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Lenf nodu metastazının saptanmasında tek değişkenli analizler sonucu anlamlı bulunan değişkenler ile yaş, cinsiyet, evre, tümör tipi, lenf nodu boyutu değişkenleri bağımsız

olası faktörler olarak lojistik regresyon analizine dahil edildi. Model uyumu için Hosme-Lemeshow testi kullanıldı. Metod olarak stepwise backward yöntemi ile en anlamlı model tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.



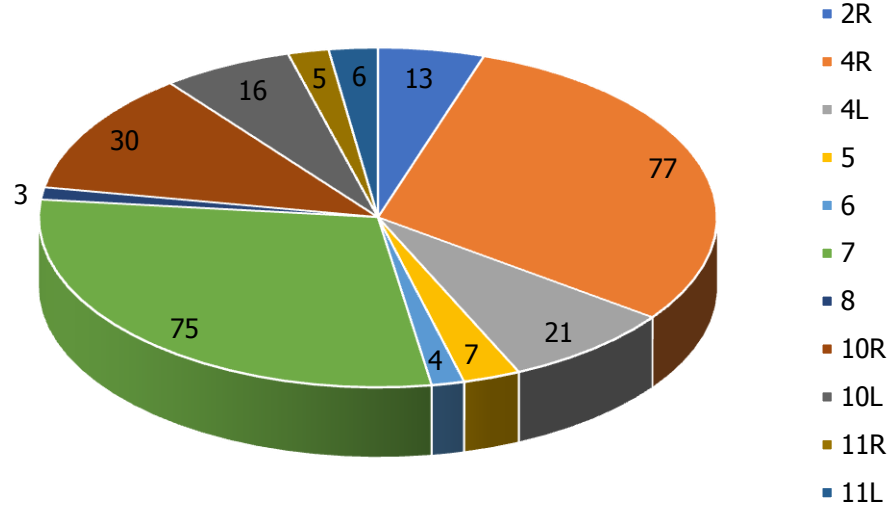
4.BULGULAR

4.1.1.Hasta Özellikleri

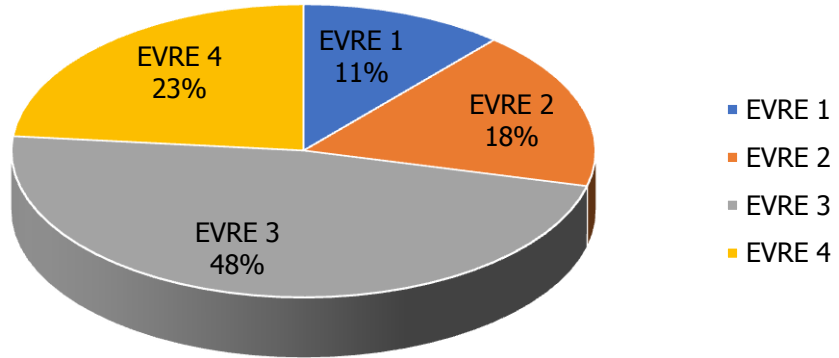
Çalışmamıza 160 hasta alınmış olup 139'u(%86,87) erkek, 21'i(%13,12) kadındır. Ortalama yaş 61.75'dir. KHDAK alt grupları incelendiğinde 75 hasta (%46,87) adenokarsinom,84 hasta(%52,5) squamöz hücreli karsinom,1 hasta(%0,62) küçük hücreli dışı akciğer kanseri spesifiye edilemeyen tip olarak sınıflara ayrılmıştır. Hastaların TNM 8 evreleme sistemine göre alt grupları incelendiğinde evre 1 olan 18 hasta(%11,25),evre 2 olan 27 hasta (%16,87),evre 3 olan 73 hasta (%45,62), evre 4 olan 42 hasta (%26,25) bulunmaktadır.

Çalışmamıza alınan 160 hastadan örneklenen 257 adet mediastinal veya hiler lenf nodu incelenmiştir. Değerlendirilen 257 lenf nodundan 110 tanesinin (%42,80) kısa aksı ≥ 10 mm;147 tanesinin(%57,19) kısa aksı <10 mm'dir. Bu lenf nodlarının 130 tanesi(%50,58) EBUS ile, 127 tanesi(%49,41) cerrahi yöntemlerle örneklenmiştir. Önce EBUS sonra cerrahi yapılan hastalarda cerrahi sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Bu lenf nodlarının 114 tanesi(%44,35) adenokarsinom tanılı hastalara ait, 142 tanesi(%55,25) squamöz hücreli karsinom tanılı hasta,1 tanesi de KHDAK spesifiye edilemeyen tipte tanılı hastaların histopatolojik olarak örneklenen lenf nodlarıdır. Lenf nodu bazında incelendiğinde 149 lenf nodu benign natürde (normal veya reaktif natürde olan) , 108 lenf nodu (64 lenf nodu adenokarsinom, 44 lenf nodu squamöz hücreli karsinom) maling natür patolojisindedir.

Şekil 2:Örneklenen lenf bezi istasyonlarının dağılımı



Şekil 3:Örneklenen lenf nodlarının hasta TNM evrelerine göre dağılımı



4.1.2.Genel Veriler

4.1.2.1.Tüm olgular için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak lenf nodu patolojisinin malign olması baz alınmıştır. SUVmax değerinin kesme noktası 5,31 alındığında duyarlılık %75,9; özgüllük ise %86,6 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. LPR SUVmax değerinin kesme noktası 0,44 alındığında duyarlılık %76,9 ; özgüllük ise %87,2 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 3,105 alındığında duyarlılık 76,9 ; özgüllük ise %85,9 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVpeak değerinin kesme noktası 3,88 alındığında duyarlılık %78,7 ; özgüllük ise %83,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. TLG değerinin kesme noktası 32,7 alındığında duyarlılık %49,1 ; özgüllük ise %83,2 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.

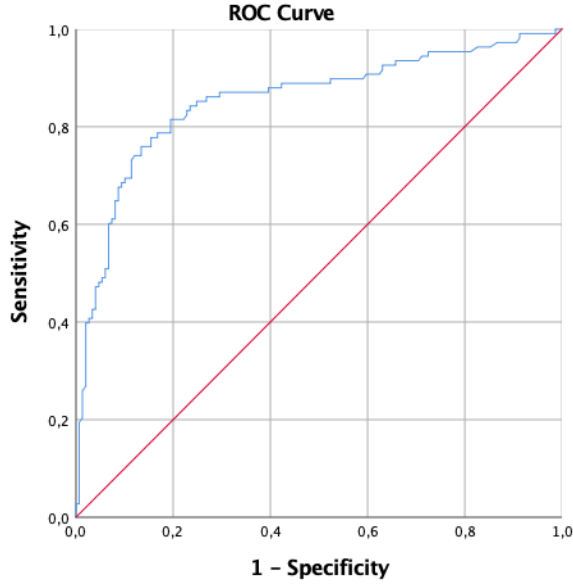
Tablo 6:Tüm olgularda SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)

<i>Parametre</i>	<i>Duyarlılık (%)</i>	<i>Özgüllük (%)</i>	<i>Kesme Puanı</i>	<i>Eğri Altın Kalan Alan</i>
Suvmax (2,6-8,76)*	75,9	86,6	5,31	85,4
LPR Suvmax (0,17-0,72)*	76,9	87,2	0,44	85,0
Suvmean (1,6-5,3)*	76,9	85,9	3,105	86,1
SUVpeak (2,1-6,8)*	78,7	83,8	3,88	85,1
TLG (11,4-36,7)*	49,1	83,2	32,7	68,8

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

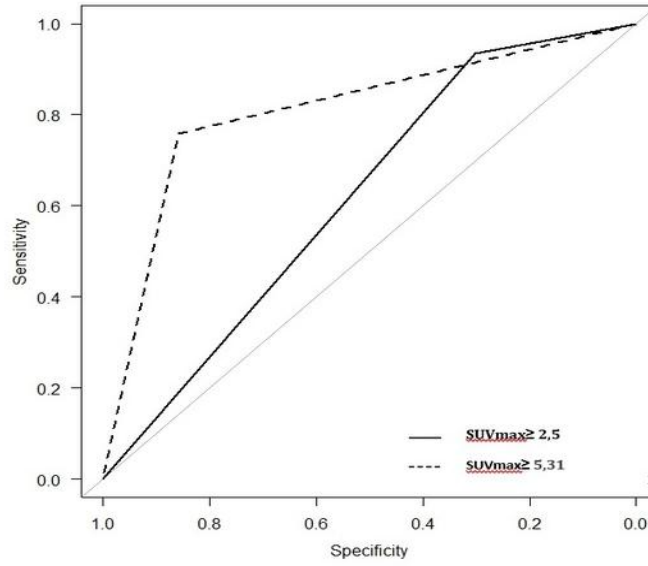
IQR: Interquartile range

Grafik 1 : Suvmax Parametresinin Roc Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

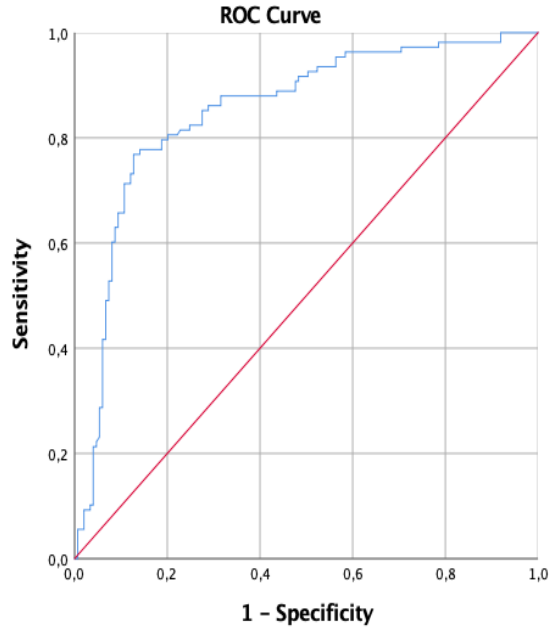
Grafik 2 : Suvmax cutoff 2,5 alındığında ve cutoff 5,31 alındığında pozitif bulunan lenf nodlarının kıyaslanması



Suvmax>2,5 EAA: 0,619

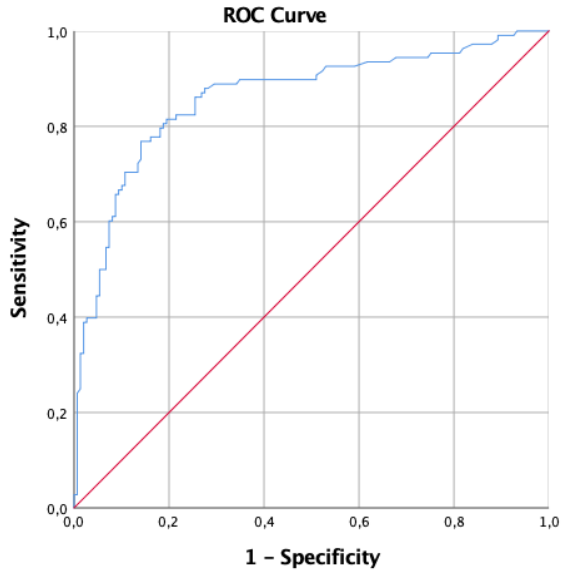
Suvmax>5,31 EAA: 0,809

Grafik 3 : LPR Suvmax Parametresinin Roc Eğrisi



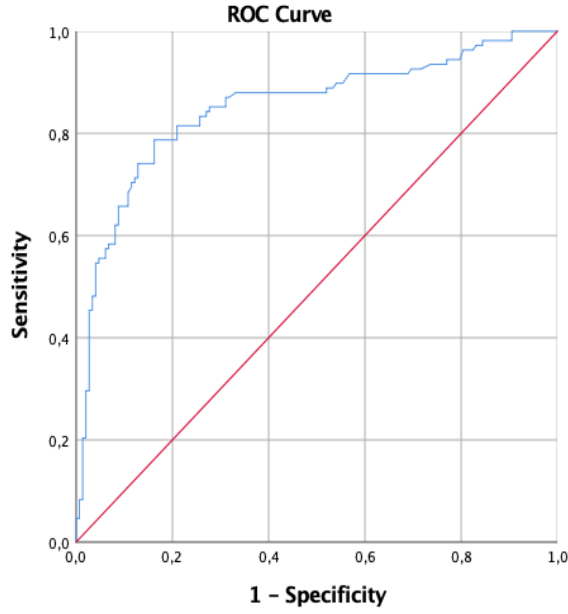
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 4: Suvmean Parametresinin Roc Eğrisi



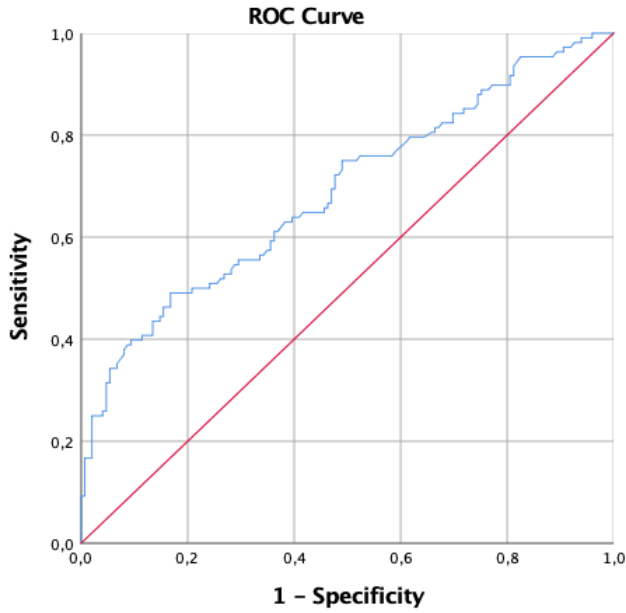
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 5: SUVpeak Parametresinin Roc Eğrisi



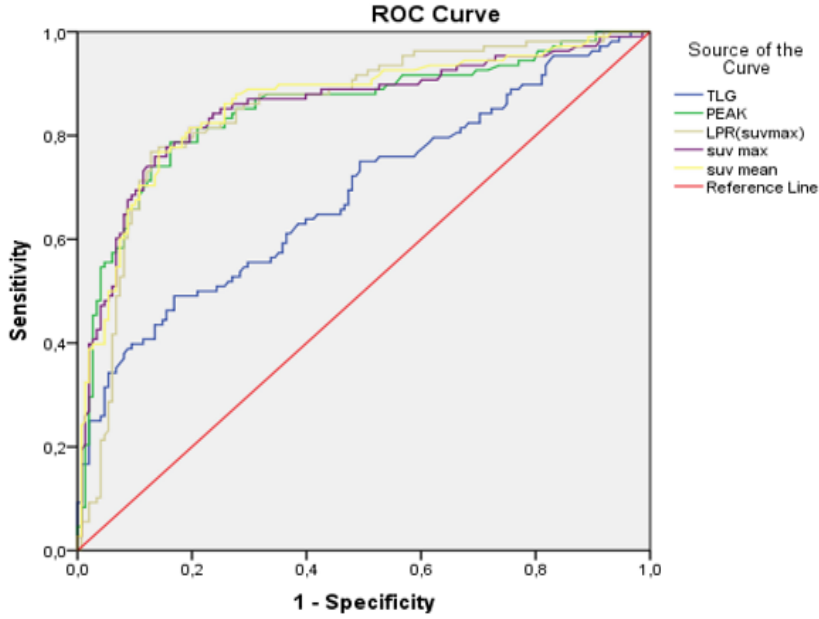
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 6: TLG Parametresinin Roc Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 7: Tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması



4.1.2.2. Adenokarsinom tanılı olgular için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak lenf nodu patolojisinin malign olması baz alınmıştır. SUVmax değerinin kesme noktası 3,61 alındığında duyarlılık %85,9 ; özgüllük ise %76 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. LPR SUVmax değerinin kesme noktası 0,53 alındığında duyarlılık %76,6 ; özgüllük ise %84 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 2,13 alındığında duyarlılık %77,4 ; özgüllük ise %57,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. Suv peak değerinin kesme noktası 2,73 alındığında duyarlılık %85,9; özgüllük ise %74 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. TLG değerinin kesme noktası 41,75 alındığında duyarlılık %43,8 ; özgüllük ise %94 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.

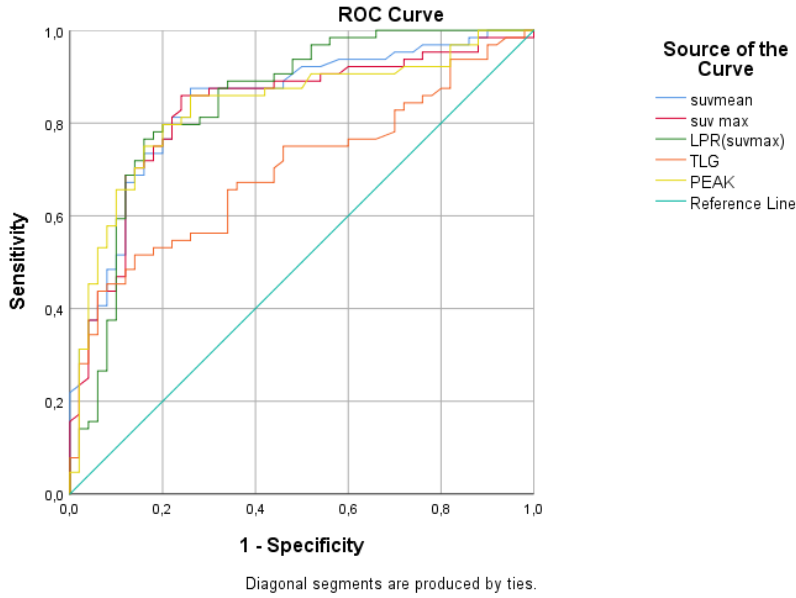
Tablo 7: Adenokarsinom tanılı olgularda SUVmax, LPR SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesme Puanı	Eğri Altın Kalan Alan
Suvmax (2,75-9,85)*	85,9	76,0	3,61	83,0
LPR Suvmax (0,18-0,96)*	76,6	84,0	0,53	84,5
Suvmean (1,69-5,9)*	87,5	74,0	2,13	84,2
SUVpeak (2,05-7,8)*	85,9	74,0	2,73	83,4
TLG (11,85-44,57)*	43,8	94,0	41,75	69,8

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range

Grafik 8: Adenokarsinom olgularında tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması



4.1.2.3. Squamöz hücreli karsinom tanılı olgular için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak lenf nodu patolojisinin malign olması baz alınmıştır. SUVmax değerinin kesme noktası 5,04 alındığında duyarlılık %79,5 ; özgüllük ise %86,7 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. LPR Suvmax değerinin kesme noktası 0,43 alındığında duyarlılık %75; özgüllük ise %89,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 2,96

alındığında duyarlılık %79,5; özgüllük ise %86,7 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVpeak değerinin kesme noktası 3,88 alındığında duyarlılık %77,3 ; özgüllük ise %85,6 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. TLG değerinin kesme noktası 32,75 alındığında duyarlılık %45,5; özgüllük ise %81,6 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.

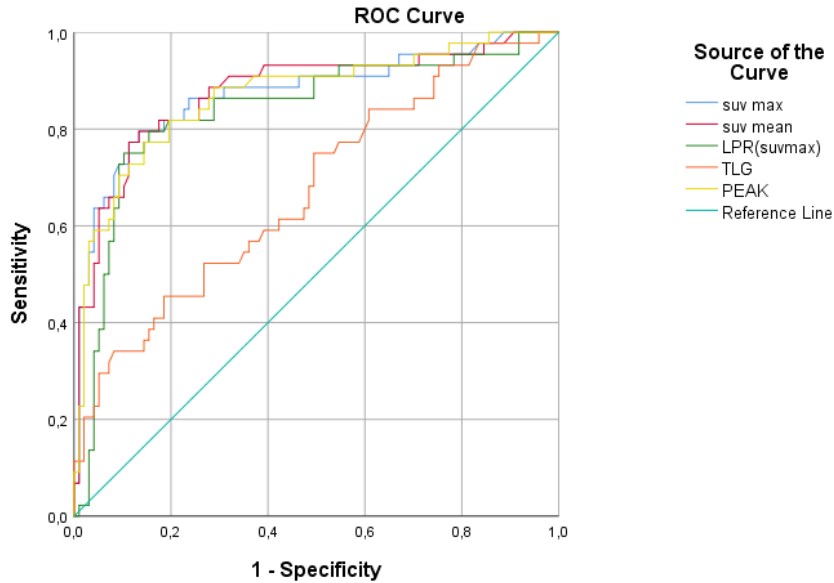
Tablo 8: Squamöz hücreli karsinom tanılı olgularda SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesme Puanı	Eğri Altın Kalan Alan
Suvmax (2,5-6,8)*	79,5	86,7	5,04	87,3
LPR Suvmax (0,16-0,52)*	75,0	89,8	0,43	83,8
Suvmean (1,6-4,1)*	79,5	86,7	2,96	87,6
SUVpeak (2,00-5,5)*	77,3	85,6	3,88	86,9
TLG (10,6-33,8)*	45,5	81,6	32,75	67,6

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range

Grafik 9: Squamöz hücreli karsinom olgularında tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması



Diagonal segments are produced by ties.

4.1.2.4. 10 mm ve daha büyük lenf nodları için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak lenf nodu patolojisinin malign olması baz alınmıştır. SUVmax değerinin kesme noktası 6,83 alındığında duyarlılık %81; özgüllük ise %76 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. LPR SUVmax değerinin kesme noktası 0,57 alındığında duyarlılık %76,7 ; özgüllük ise %78,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 3,95 alındığında duyarlılık %81,8; özgüllük ise %75,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVpeak değerinin kesme noktası 4,45 alındığında duyarlılık %90,9 ; özgüllük ise %66,7 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. TLG değerinin kesme noktası 59,75 alındığında duyarlılık %53,1 ; özgüllük ise %93,9 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.

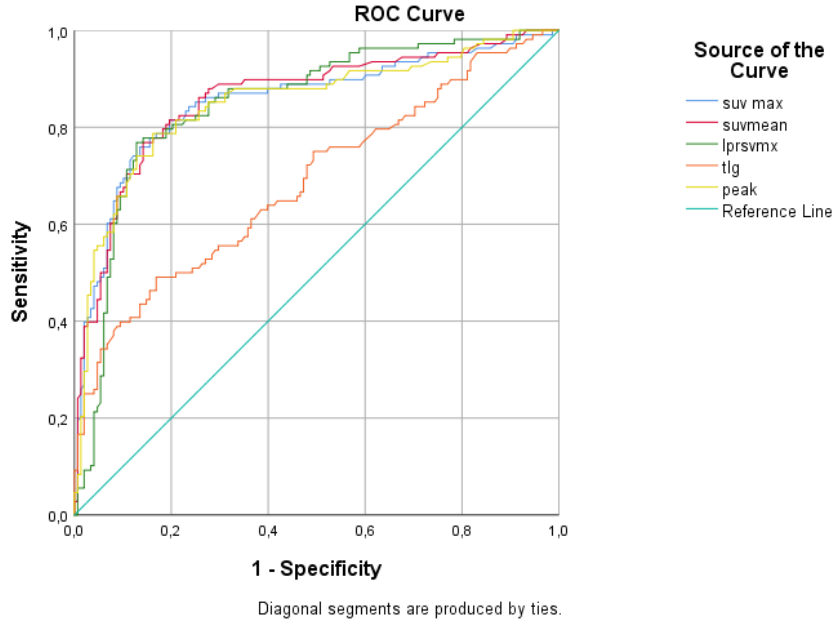
Tablo 9: 10 mm ve daha büyük lenf nodlarında SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)

<i>Parametre</i>	<i>Duyarlılık (%)</i>	<i>Özgüllük (%)</i>	<i>Kesme Puanı</i>	<i>Eğri Altın Kalan Alan</i>
Suvmax (4,4-12,5)*	81,0	76,0	6,83	83,1
LPR Suvmax (0,36-0,99)*	76,7	78,8	0,57	78,5
Suvmean (2,7-7,3)*	81,8	75,8	3,95	83,6
SUVpeak (3,6-9,7)*	90,9	66,7	4,45	84,2
TLG (19,9-61,9)*	53,1	93,9	59,75	0,732

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range

Grafik 10: 10 mm ve daha büyük lenf nodları için tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması



4.1.2.5. 10 mm'den küçük lenf nodları için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak lenf nodu patolojisinin malign olması baz alınmıştır. SUVmax değerinin kesme noktası 2,59 alındığında duyarlılık %77,4 ; özgüllük ise %57,8 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. LPR SUVmax değerinin kesme noktası 0,28 alındığında duyarlılık %67,7; özgüllük ise %78,4 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 2,13 alındığında duyarlılık %64,5; özgüllük ise %81 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVpeak değerinin kesme noktası 3,87 alındığında duyarlılık %45,2; özgüllük ise %92,2 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir

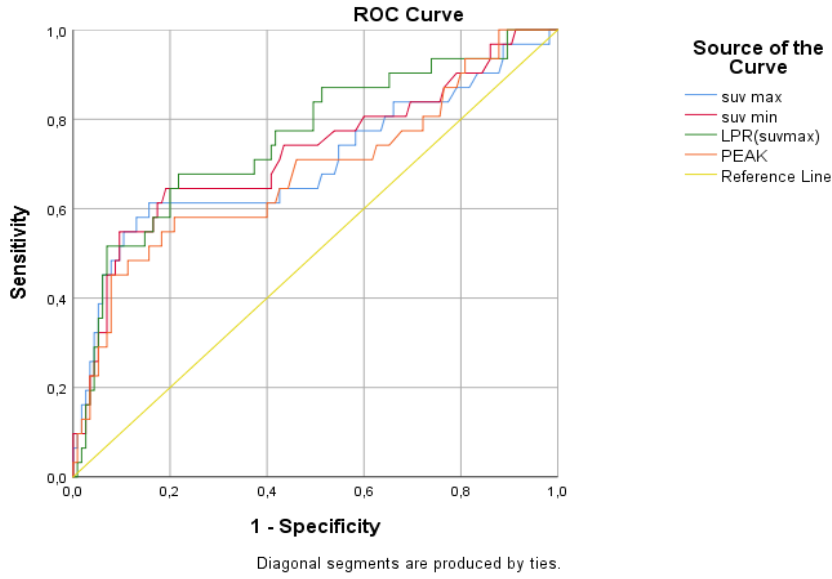
Tablo 10: 10 mm ve daha küçük lenf nodlarında SUVmax,LPR SUVmax,SUVmean,SUVpeak,TLG değerleri için ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri (mediastinel veya hiler lenf nodu)

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesme Puanı	Eğri Altın Kalan Alan
Suvmax (2,27-3,6)*	77,4	57,8	2,59	70,2
LPR Suvmax (0,14-0,32)*	67,7	78,4	0,28	75,9
Suvmean (1,56-2,21)*	64,5	81,0	2,13	72,4
SUVpeak (1,9-3,05)*	45,2	92,2	3,87	68,1

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range

Grafik 11: 10 mm'den küçük lenf nodları için tüm parametrelerin ROC eğrilerinin kıyaslanması



4.1.2.6. Operable olgular için veriler:

Analizlerde sonlanım noktası olarak hastanın ex olması olması baz alınmıştır. Sağkalımı olumsuz etkilememesi açısından N3'ü olan ve metastazı olan hastalar hariç tutulmuştur. Bu kriterlere uygun 176 lenf nodu analiz edilmiştir. SUVmax değerinin kesme noktası 1,66 alındığında duyarlılık %92,8; özgüllük ise %99,1 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. SUVmean değerinin kesme noktası 1,29 alındığında duyarlılık %87 ; özgüllük ise %98,1 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. TLG değerinin kesme noktası 14,3 alındığında duyarlılık %69,6 ; özgüllük ise %55,1 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir. MTV değerinin kesme noktası 4,82 alındığında duyarlılık %72,5; özgüllük ise %58,9 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.

Tablo 11: N1 ve N2 olan olgularda sağkalıma göre SUVmax,SUVmean,TLG,MTV değerlerinin roc analizi

Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesme Puanı	Eğri Altın Kalan Alan
Suvmax (2,51-5,8)*	92,8	99,1	1,66	51,9
Suvmean (1,62-3,4)*	87,0	98,1	1,29	51,1
TLG (10,3-27,05)*	69,6	55,1	14,3	54,6
MTV (3,3-12,54)*	72,5	58,9	4,82	55,3

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range

Tablo 12: Lenf bezi negatif ve pozitif grupların tek değişkenli analiz ile karşılaştırılması:

	Lenf bezi negatif olan grup n=149	Lenf bezi pozitif olan grup n=108	P değeri
Primer tümör SUVmax	15,7 (10,72-20,08)*	13,4 (8,6-17,3)*	0,02
Lenf nodu SUVmax	3,7 (2,3-3,08)*	9,2 (5,3-12,5)*	<0,001
LPR SUVmax	0,4 (0,1-0,32)*	0,85 (0,4-0,9)*	<0,001
SUV mean	2,3 (1,5-2,4)*	6,4 (3,14-7,3)*	<0,001
TLG	20,1 (8,7-25,7)*	49,2 (15,0-60,1)*	<0,001
MTV	9,5 (4,5-13,3)*	8,7 (3,0-10,3)*	0,25
SUV peak	3,0 (1,8-3,6)*	7,7 (4,1-9,6)*	<0,001
Lenf nodu boyutu (mm)	8,6 (6-10)*	14 (9-16,75)*	<0,001

*IQR= Medyan (IQR₂₅₋₇₅)

IQR: Interquartile range; N= lenf nodu sayısı

4.1.2.7. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile parametrelerin karşılaştırılması:

ROC analizi yapılarak malign lenf nodlarında SUVmax, LPR SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TLG değerleri için kesme noktası değerleri bulunmuştur. MTV, ROC eğrisinin altında kaldığından hesaplamaya alınmamıştır. Lenf nodunda SUVmax değeri 5.31, LPR SUVmax değeri 0.44, SUVpeak değeri 3.88, SUVmean değeri 3.10, TLG 32.7 değeri kesme noktası alınarak üzeri pozitif kabul edilerek regresyon analizi yapılmıştır. LPR SUVmax değeri Lenf nodunda metastaz saptanması sonlanım noktası olarak belirlendiğinde tümör hücre tipi(p<0,001; GA: 1,2-5,6), lenf nodu boyutu (p<0,001; GA: 1,1-6,1), primer tümörün SUVmax'ı (

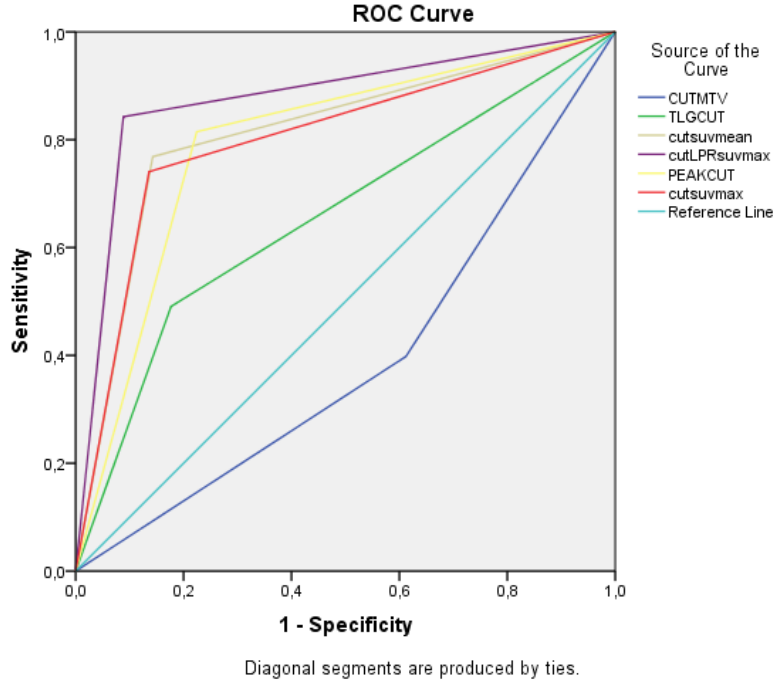
p=0,016; GA: 0,05-0,09), lenf nodu SUVmax'ı (p<0,001; GA: 1-1,3); LPR SUVmax (p<0,001; GA: 0,1-1,2), lenf nodu SUVpeak p<0,001 (GA: 1,3-3,2) değerleri tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli analizde p< 0,001 olan tümör hücre tipi, lenf nodu boyutu, primer tümörün SUVmax'ı, lenf nodu SUVmax'ı; LPR SUVmax, lenf nodu SUVmean, lenf nodu SUVpeak değerleri çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analizde tümör patolojisi (p=0,011; GA: 0,17-0,80), lenf nodu boyutu (p=0,042; GA: 1,00-1,25), LPR SUVmax (p=0,013; GA: 0,08-0,74) anlamlı bulunmuştur.

Tablo 13: Lenf nodu metastazında PET'te bakılan parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

	TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ	ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ
Hücre tipi (Adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom)	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,011</i>
Lenf nodu boyutu (kısa aks)	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,042</i>
Primer tümör SUVmax (kesme noktası)	<i>p=0,016</i>	p=0,82
Lenf nodu SUVmax (kesme noktası)	<i>p<0,001</i>	p=0,71
Lenf nodu SUVmean (kesme noktası)	AD**	p=0,49
Lenf nodu SUVpeak (kesme noktası)	<i>p<0,001</i>	p=0,8
Lenf nodu LPR SUVmax (kesme noktası)	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,013</i>
Lenf nodu MTV (kesme noktası)	AD**	p=0,3
Lenf nodu TLG (kesme noktası)	p=0,05	p=0,5

** :Anlamlı değil

Grafik 12: Lenf nodlarındaki SUVmax, LPR SUVmax, SUVpeak, SUVmean, TLG, MTV değerlerinin kesme noktası üzerinde kalarak pozitif kabul edilenlerinin aynı ROC eğrisinde gösterilmesi



5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır.¹ Akciğer kanserlerinin %80-85'ini KHDAK oluşturur.² Akciğer kanserinde en başarılı ya da en uzun sağkalıma sahip olgular cerrahi tedavi uygulanan, özellikle erken evre hastalardır. Bu hastaların diğer hastalardan ayırt edilmesinde günümüzde en yaygın kullanılan sistem TNM(tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sistemidir. Akciğer kanserli olgularda TNM sınıflandırması tedavi yönteminin değerlendirmesinde, cerrahi tedavi seçiminde, prognozun belirlenmesi ve araştırma verileri ile klinik sonuçların karşılaştırılması açısından çok önemlidir. KHDAK hastalarına sunulan tedavinin en önemli belirleyicisi intratorasik(mediastinal) lenf nodlarına yayılımdır. Hastalık kontralateral (N3) lenf nodlarına,subkarinal lenf nodlarına(N2) veya her ikisine yayılmadıysa ve hasta cerrahi için uygun kabul ediliyorsa rezeksiyon ilk tercih edilen tedavi şeklidir. Bu nedenle optimal tedavinin planlanması kritik olarak hastalığı doğru evrelenmesine bağlıdır. PET-BT akciğer kanseri multidisipliner ekipleri tarafından giderek artarak kullanılan bir noninvaziv mediastinal evreleme yöntemidir. PET-BT'nin noninvaziv oluşu en büyük avantajlarından biri olmakla birlikte normal büyüklükteki lenf düğümlerinde maligniteyi saptamada ve eşlik eden inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları olanlarda maligniteyi ekarte etmede optimalin altında olabilir. PET/BT taramasının daha fazla invaziv mediastinal evrelemeyi azaltıp azaltamayacağı konusunda devam eden bir tartışma vardır. Genel fikir birliği, PET/BT'nin yüksek negatif tahmin değeri için mediastinoskopiye azaltabileceğidir.⁵⁴

Biz de çalışmamızda 160 hastaya ait olan 257 adet hiler veya mediastinal lenf bezini taradık. Tüm lenf bezlerinde patoloji ile malign saptanma baz alınarak yapılan ROC analizlerinde SUVmax değerinin kesme noktası 5,31 alındığında duyarlılık %75,9; özgüllük ise %86,6 olarak güvenilir kesim noktası belirlenmiştir.(EAA:85,4). Primer tümörde yüksek bir FDG tutulumu N2 hastalığın bir öngörücüsü olsa da invaziv mediastinal değerlendirmenin gerekli olduğu ideal bir SUVmax değeri belirlenememiştir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda mediasten metastazının tanısında SUVmax 5,31 kesme noktası olarak alındığında PPD: % 77,63; NPD: % 85,43; doğruluk:%82,1 olarak bulunmuştur. Hansen ve ark'nın 45 çalışmayı dahil ederek yaptığı derlemede SUVmax \geq 2,5(12 çalışma,N=1656,N2 ve N3 lenf bezlerinin

prevelansı:456/1656); SUV_{max}≥ 2,5 PET-BT pozitiflik kriteri için tahmini duyarlılık %81,3(GA:70,2-88,9); tahmini özgüllük %79,4(GA:70-86,5) idi. ⁵⁶ Bu inceleme, PET-BT'nin doğruluğunun PET-BT'ye dayalı yönetime izin vermek için yetersiz olduğunu göstermiştir. 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme, tümör glukoz metabolizmasına dayanır ve hücre canlılığı ve proliferatif aktivite gibi tümör metabolik aktivitesinin bir göstergesi olarak hizmet eder. 18F-FDG PET'in BT ile birleştirilmesi, faydalı fonksiyonel ve anatomik bilgiler sağlar ve farklı kanserli hastaların başlangıç evrelemesinin, tedavi yanıtının izlenmesinin ve tedavi sonrası gözetimin daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Tümör metabolik aktivitesinin bir tahmini olarak maksimum standartlaştırılmış alım değeri (SUV_{max}), 18F-FDG PET/BT'de klinik uygulamada kullanılan en sık kullanılan parametredir;ancak hassas noktaları da vardır. Birincisi; SUV_{max} vücut kompozisyonu, FDG alım periyodunun uzunluğu, plazma glukozu, tümör hacmi, ilgili hacim(ROI) gibi birçok değişkenden etkilenebilir. İkincisi; SUV_{max}, tümördeki en yoğun 18F-FDG alımını temsil eden tek bir voksel değeridir.^{37,57} Bu nedenle SUV_{max},tümörün metabolik durumunu temsil eden en iyi belirteç olmayabilir ve SUV_{max}'tan daha iyi belirteçler olarak diğer metabolik parametrelere ihtiyaç vardır.⁵⁸ Son zamanlarda, tümör hacmini ve tüm tümörün metabolik aktivitesini birleştiren metabolik tümör hacmi (MTV) ve toplam lezyon glikolizi (TLG), baş ve boyun kanserleri, mide kanserleri,akciğer kanserleri gibi çeşitli maligniteler için prognostik biyobelirteçler olarak tanıtıldı.^{39,59,60} Bununla birlikte, 18F-FDG PET/BT'den türetilen metabolik parametrelerin metastatik lenf bezlerini tahmin edip edemeyeceği hakkında çok az şey bilinmektedir. Birkaç çalışma;akciğer kanserinin primer tümöründe MTV ve TLG'ye göre lenf nodu durumunu tahmin edilebilirliğini göstermiştir ^{61,62} ; bununla birlikte lenf nodunun metabolik parametrelerini araştıran çalışma yoktur ve bu parametrelerin yararlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Dolayısıyla bizim çalışmamız,PET-BT'deki metabolik parametrelerin KHDAK'li hastalarda tedaviyi belirlemede anahtar rol oynayan mediasten metastazlarını tahmin etmedeki rollerini araştırmayı amaçlamıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak bulunan Nakanishi ve ark'larının yaptığı cN2 KHDAK hastalarda lenf nodu metastazı için metabolik parametrelerin faydası başlıklı çalışmada 84 adet hiler ve mediastinal lenf bezi incelenmiş LPR

SUVmax lenf bezi metastazının en iyi belirleyicisi olarak bulunmuş; ayrıca TLG, adenokarsinomlu hastalarda lenf nodu metastazı için iyi bir öngörücü olarak bulunmuştur.⁶³ Çalışmamızdaki bulgularımıza göre SUVmax değeri 5,31(duyarlılık %75,9; özgüllük ise %86,6), LPR SUVmax değeri 0,44(duyarlılık %76,9; özgüllük ise %87,2), SUVmean değeri 3,105(duyarlılık 76,9; özgüllük ise %85,9) SUVpeak değeri 3,88(duyarlılık %78,7; özgüllük ise %83,8), TLG değeri 32,7(duyarlılık %49,1 ; özgüllük ise %83,2) olarak güvenilir kesim noktası alındığında bu değerlerin üstü malign lenf bezleri olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızın başlangıcında baktığımız metabolik parametrelerin, primer tümörün yanı sıra metastatik lenf nodunu da öngörmeye daha fazla tanısallığa sahip olacağını ve SUVmax'tan daha yararlı olarak kullanılabileceğini varsaydık; fakat sonuçta LPR SUVmax, SUVmean, SUVpeak değerleri SUVmax ile benzer şekilde lenf nodundaki metastazı saptamada etkin görüldü.

Malign lenf bezlerinde SUVmax, SUVmean, SUVpeak, TLG, MTV değerleri ve LPR SUVmax anlamlı ölçüde yüksekti; fakat yaygın olarak kullanılan SUVmax ile kıyaslandığında daha üstün bulunamadı. Bunun nedeni lenf bezindeki metabolik aktivitenin tümöre oranla daha düşük olması ve lenf bezi boyutlarının heterojen dağılması olabilir. Nakanishi ve ark'larının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da çok değişkenli analizde LPR SUVmax anlamlı bulundu. (p<0,001) ⁶³ Bizim çalışmamız değerlendirilmeye alınan lenf nodu sayısının daha fazla olmasıyla öne çıkmaktadır. Çalışmamızda tek cihaz PET-BT görüntüleme doğruluğunu sağlamak için diğer kurumlarda yapılan PET-BT taramaları hariç tutulmuştur. Çalışmamızın limitasyonları arasında retrospektif olması ve bazı lenf bezi örneklemelerinde EBUS'un kullanılması sayılabilir. EBUS ile yapılan mediastinal lenf bezi örneklemelerinde her istasyon için ayrı EBUS iğnesi maliyet etkin olmadığından kullanılmamıştır; bu da patolojik örneklerde az da olsa malign hücre bulaşı ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. (257 lenf nodundan 130 tanesi EBUS ile örneklenilmiş; 127 tanesi cerrahi yöntemlerle örneklenmiştir.) PET-BT'deki volümetrik parametrelerin yalnızca tanı ve evrelemede değil tedavi kararları üzerindeki etkisini de değerlendirmek için ileriye dönük çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Malign lenf nodlarında SUVmax, LPR SUVmax, SUVpeak, SUVmean, TLG değerleri anlamlı ölçüde yüksektir. ($p<0,05$)

Lenf nodunda metastaz saptanması sonlanım noktası olarak belirlendiğinde tümör hücre tipi, lenf nodu boyutu, primer tümörün SUVmax'ı, lenf nodu SUVmax'ı; LPR SUVmax, lenf nodu SUVmean, lenf nodu SUVpeak değerleri tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde tümör patolojisi, lenf nodu boyutu, LPR SUV max anlamlı bulunmuştur.

KHDAK evrelemesi yapılırken PET-BT ile ölçülen LPR SUVmax değeri mediastinal metastazı öngörmede kullanılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
2. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* **67**, 7–30 (2017).
3. Mark, J. B. D. General Thoracic Surgery, Fifth Edition: Edited by Thomas W. Shields, MD, Joseph LoCicero III, MD, and Ronald B. Ponn, MD, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 2624 pp, illustrated, \$259.00, ISBN: 0-683-30619-7. *Ann. Thorac. Surg.* **71**, 380 (2001).
4. Johnston, M. R. *WORLD Invasive Staging of the Mediastinum*. vol. 17 (1993).
5. Yu, C. *et al.* Is SUVmax helpful in the differential diagnosis of enlarged mediastinal lymph nodes? A pilot study. *Contrast Media Mol. Imaging* **2018**, (2018).
6. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
7. BAŞARA Berrak BORA *et al.* SAĞLIK İSTATİSTİKLERİ YILLIĞI. <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2018/12/28310saglik-istatistikleri-yilligi-2017pdf.pdf> (2017).
8. Alberg, A. J. & Samet, J. M. Epidemiology of Lung Cancer*. *Chest* **123**, 21S-49S.
9. Editor, F. D. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. *UpToDate* 1–32 <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?26/2/26657> (2018).
10. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G, ve ark. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Epidemiyoloji. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım.* (1999).
11. Of, T. H. E. M. Health of Turkey Global Adult Tobacco Survey. (2010).
12. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A. & Nicholson, A. G. Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 1240–1242 (2015).
13. Goldstraw, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. *JTHO* **11**, 39–51 (2015).

14. Cooke, D. T. *et al.* Survival Comparison of Adenosquamous, Squamous Cell, and Adenocarcinoma of the Lung After Lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.* **90**, 943–948 (2010).
15. Filosso, P. L. *et al.* Adenosquamous lung carcinomas: A histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer* **74**, 25–29 (2011).
16. Shaffer, K. IMAGING AND MEDICAL STAGING OF LUNG CANCER. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **11**, 197–213 (1997).
17. Yankelevitz, D. F. & Henschke, C. I. Small solitary pulmonary nodules. *Radiol. Clin. North Am.* **38**, 471–478 (2000).
18. Khan, A. *et al.* Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin-section, and reference phantom CT. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.2.2014295> **179**, 477–481 (1991).
19. J Huston, 3rd & Muhm, J. R. Solitary pulmonary nodules: evaluation with a CT reference phantom. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.3.2916017> **170**, 652–656 (1989).
20. Swensen, S. J. *et al.* Solitary pulmonary nodule: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material--a preliminary report. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732947> **182**, 343–347 (1992).
21. Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E. & Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. *JAMA* **285**, 914–924 (2001).
22. Hicks, R. J. *et al.* 8 F-FDG PET Provides High-Impact and Powerful Prognostic Stratification in Staging Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer.
23. Mack, M. J., Hazelrigg, S. R., Landreneau, R. J. & Acuff, T. E. Thoracoscopy for the Diagnosis of the Indeterminate Solitary Pulmonary Nodule. *Ann. Thorac. Surg.* **56**, 825–832.
24. JJ, E. *et al.* Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **170**, 1369–1373 (1998).
25. Strauss, L. G. & Conti, P. S. The Applications of PET in Clinical Oncology. *J. Nucl. Med.* **32**, (1991).
26. Paesmans, M. *et al.* Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J. Thorac. Oncol.* **5**, 612–619 (2010).
27. CEYLAN, N. *et al.* Contrast enhanced CT versus integrated PET-CT in pre-operative nodal staging of non-small cell lung cancer. *Diagnostic Interv. Radiol.* **18**, 435–440 (2012).

28. EM, M. *et al.* Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* **212**, 803–809 (1999).
29. P, S., H, S., S, B. & R, K. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian J. cancer* **2**, 171 (2013).
30. Cook, G. J. R., Wegner, E. A. & Fogelman, I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin. Nucl. Med.* **34**, 122–133 (2004).
31. Ambrosini, V. *et al.* PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. *Eur. J. Radiol.* **81**, 988–1001 (2011).
32. Lim, R. *et al.* 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J. Nucl. Med.* **53**, 1506–1513 (2012).
33. Boellaard, R., Krak, N. C., Hoekstra, O. S. & Lammertsma, A. A. Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J. Nucl. Med.* **45**, (2004).
34. Visser, E. P., Boerman, O. C. & Oyen, W. J. G. SUV: From silly useless value to smart uptake value. *J. Nucl. Med.* **51**, 173–175 (2010).
35. M, S., SL, B. & I, B. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J. Nucl. Med.* **48**, 932–945 (2007).
36. M, W. *et al.* Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34**, 392–404 (2007).
37. Vanderhoek, M., Perlman, S. B. & Jeraj, R. Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *J. Nucl. Med.* **53**, 4–11 (2012).
38. Larson, S. M. *et al.* Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging: The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin. Positron Imaging* **2**, 159–171 (1999).
39. Chen, H. H. W., Chiu, N.-T., Su, W.-C., Guo, H.-R. & Lee, B.-F. Prognostic Value of Whole-Body Total Lesion Glycolysis at Pretreatment FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111148> **264**, 559–566 (2012).
40. Zhang, H. *et al.* Prognostic Value of Metabolic Tumor Burden from 18 F-FDG PET in Surgical Patients with Nonesmall-cell Lung Cancer. *Acad. Radiol.* **20**, 32–40 (2013).
41. Hyun, S. H. *et al.* Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2013 411 **41**, 50–58 (2013).

42. Satoh, Y., Onishi, H., Nambu, A. & Araki, T. Volume-based Parameters Measured by Using FDG PET/CT in Patients with Stage I NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy: Prognostic Value. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130652> **270**, 275–281 (2014).
43. Im, H.-J. *et al.* Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014** *422* **42**, 241–251 (2014).
44. Rivera, M. P. & Mehta, A. C. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* **132**, 131S–148S (2007).
45. Silvestri, G. A. *et al.* DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES. *Chest* **143**, e211S–e250S (2013).
46. Rivera, M. P., Mehta, A. C. & Wahidi, M. M. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **143**, e142S–e165S (2013).
47. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* **66**, 7–30 (2016).
48. Um, S.-W. *et al.* Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non-“Small-Cell Lung Cancer. (2015) doi:10.1097/JTO.0000000000000388.
49. Ernst, A., Anantham, D., Eberhardt, R., Krasnik, M. & Herth, F. J. F. Diagnosis of Mediastinal Adenopathy-“Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy. (2008) doi:10.1097/JTO.0b013e3181753b5e.
50. Göğüs, T. *et al.* Derleme / Review The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Dergisi* **25**, 484–498 (2017).
51. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A. & Murthy, S. C. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, (2013).
52. Heineman, D. J., Daniels, J. M. & Schreurs, W. H. Invited letter to the editor on the editorial on “ Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy ”. *J. Thorac. Dis.* **10**, S2083–S2085 (2018).
53. Louie, A. V, Palma, D. A., Dahele, M., Rodrigues, G. B. & Senan, S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons q. *Radiother. Oncol.* **114**, 138–147 (2015).
54. Perigaud, C. *et al.* Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography–computerised tomography in

- patients with non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **36**, 731–736 (2009).
55. Leyn, D. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. (2014) doi:10.1093/ejcts/ezu028.
 56. Schmidt-Hansen, M. *et al.* PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, (2014).
 57. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15347719/>.
 58. Kim, D. H. *et al.* Prediction for Recurrence Using F-18 FDG PET/CT in Pathologic N0 Lung Adenocarcinoma After Curative Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **2013** *212* **21**, 589–596 (2013).
 59. Krystal, G. W., Alesi, E. & Tatum, J. L. Early FDG/PET Scanning as a Pharmacodynamic Marker of Anti-EGFR Antibody Activity in Colorectal Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **11**, 1385–1388 (2012).
 60. Minamimoto, R. *et al.* Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative 18 F FDG-PET/CT metrics. *Oncotarget* **8**, 52792–52801 (2017).
 61. Ouyang, M. L. *et al.* Prediction of occult lymph node metastasis using tumor-to-blood standardized uptake ratio and metabolic parameters in clinical N0 lung adenocarcinoma. *Clin. Nucl. Med.* **43**, 715–720 (2018).
 62. Kim, D. H. *et al.* Metabolic parameters using 18F-FDG PET/CT correlate with occult lymph node metastasis in squamous cell lung carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 2051–2057 (2014).
 63. Nakanishi, K. *et al.* Diagnostic utility of metabolic parameters on FDG PET/CT for lymph node metastasis in patients with cN2 non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* **21**, (2021).