

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

2 CM VE DAHA KÜÇÜK AKCİĞER ADENOKANSERLERİNDE
BT BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRMASI

Dr. Melahat KUL

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. K. Çetin ATASOY

ANKARA

2015

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

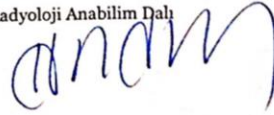
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Melahat Kul
Anabilim/Bilim Dalı	: Radyoloji A.D.
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Çetin Atasoy
Sınav tarihi: 6. / 12. / 2015	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: 2 cm ve daha küçük akciğer adenokanserlerinde BT bulgularının histopatolojik bulgularla karşılaştırılması.	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

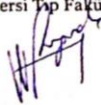
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

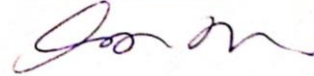
Jüri Başkanı
Prof.Dr.Serdar Akyar
Radyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Orhan Macit Arıyürek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D.



Jüri Üyesi
Doç. Dr. Evren Üstüner
Radyoloji Anabilim Dalı



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. K. Çetin Atasoy'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Y. Serdar Akyar olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. M. İlhan Erden, Prof. Dr. Umman Sanlıdilek, Prof. Dr. Sadık Bilgiç, Prof. Dr. Gülden Şahin, Prof. Dr. Gül Ayşe Erden, Prof. Dr. Cemil Yağcı, Prof. Dr. K. Çetin Atasoy, Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz, Doç. Dr. Nuray Ünsal Haliloğlu, Doç. Dr. Esra Ünlü Özkavukçu, Doç. Dr. Evren Üstüner, Uzm. Dr. Ebru Düşünceli Atman, Uzm. Dr. Çağlar Uzun, Uzm. Dr. Elif Peker, Uzm. Dr. Başak Gülpınar, Uzm. Dr. Zehra Akkaya, Uzm. Dr. N. Kemal Altınbaş, Uzm. Dr. Sinan Genç, Uzm. Dr. A. Elçin Yıldız, Uzm. Dr. Berna Uçan ve Uzm. Dr. Derya Bako Keskin'e;

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sibel Perçinel'e;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan Tezimin istatistik çalışmalarında her türlü desteği sağlayan Dr. Önder Aydemir'e;

Tüm eğitimim boyunca koşulsuz sevgi ve fedakarlıkla yanımda olan değerli aileme;

Bu zorlu süreçte büyük güç kaynağım olan sevgili kardeşim Ayşe'ye;

Sonsuz sevgi ve desteğiyle hep yanı başımda olan eşime;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
RESİMLER VE ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SOLUNUM SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ	2
2.2. SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİSİ	2
2.2.1. Akciğerler	2
2.2.2. Plevra	3
2.2.3. Mediasten.....	4
2.3. AKCİĞER KANSERİ	4
2.3.1. Epidemiyoloji	4
2.3.2. Etiyoloji	5
2.3.2.1. Sigara	5
2.3.2.2. Yaş	6
2.3.2.3. Cinsiyet	7
2.3.2.4. Irk ve Etnik Köken	7
2.3.2.5. Genetik	7
2.3.2.6. Diyet.....	7
2.3.2.7. Akciğer Hastalıkları	8
2.3.2.8. Mesleksel Maruziyet	8
2.3.2.9. Çevresel Faktörler	9
2.3.2.9.1. Radon.....	9
2.3.2.9.2. Hava Kirliliği.....	9
2.3.3. Histopatolojik Sınıflama	10
2.3.3.1. Yassı Hücreli Kanser	10

2.3.3.2. Küçük Hücreli Kanser.....	11
2.3.3.3. Büyük Hücreli Kanser.....	11
2.3.4. Tarama.....	11
2.3.5. Evreleme.....	12
2.4. PULMONER NODÜL.....	16
2.4.1. Tanım.....	16
2.4.2. Yaklaşım.....	16
2.4.2.1. Solid Nodül Takibi.....	16
2.4.2.2. Subsolid Nodül Takibi.....	17
2.5. AKCİĞER ADENOKANSERİ.....	19
2.5.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	19
2.5.2. Evreleme.....	20
2.5.3. Görüntüleme Bulguları.....	20
2.5.3.1. Direkt Akciğer Grafisi.....	20
2.5.3.2. ÇKBT.....	21
2.5.3.3. 18- F- FDG- Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	22
2.6. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA.....	23
2.6.1. Noguchi Sınıflaması.....	23
2.6.2. DSÖ Sınıflaması.....	23
2.6.3. 2011 IASLC/ATS/ERS Sınıflaması.....	25
2.6.3.1. 2011 IASLC/ATS/ERS Sınıflamasına Göre Akciğer Adenokanserinin Radyolojik ve Patolojik Özellikleri.....	28
2.6.3.1.1. Preinvazif Lezyonlar.....	28
2.6.3.1.1.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH).....	28
2.6.3.1.1.2. Adenokanser in situ (AİS).....	29
2.6.3.1.2. Minimal İnvazif Adenokanser (MİA).....	29
2.6.3.1.3. İnvazif Adenokanser.....	30
2.6.3.1.3.1. Lepidik Baskın Subtip.....	30
2.6.3.1.3.2. Asiner, Papiller, Mikropapiller ve Solid Baskın Subtip.....	30
2.6.3.1.4. İnvazif Müsinöz Adenokanser.....	31

2.6.3.2. Küçük Akciğer Adenokanserinde Prognozu Öngörmeye	
ÇKBT'nin Yeri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	33
3.2. GÖRÜNTÜLEME PROSEDÜRÜ.....	33
3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	34
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. ÇALIŞMA GRUBU	36
4.2. BT BULGULARI.....	38
4.3. PET-BT BULGULARI	41
4.4. BT BULGULARI İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU	42
4.5. OLGU ÖRNEKLERİ	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
AİS	: Adenokanser in situ
BAK	: Bronkioloalveoler kanser
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Topluluğu
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
ERS	: Avrupa Respiratuvar Derneği
MİA	: Minimal invazif adenokanser
NMİA	: Noninvazif ve minimal invazif adenokanser

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Akciğer anatomisi.....	3
Tablo 2.2a.	T sınıflandırması.....	13
Tablo 2.2b.	N sınıflandırması	14
Tablo 2.2c.	M sınıflandırması.....	14
Tablo 2.2d.	Akciğer kanserinde evreler ve TNM alt grupları.....	14
Tablo 2.3.	TNM evrelemesinde 6. ve 7. baskı arasındaki farklar	14
Tablo 2.4.	IASLC lenf nodu haritası.....	15
Tablo 2.5.	Fleischner Cemiyeti'nin insidental pulmoner nodül takip önerileri.....	17
Tablo 2.6.	Solid ve subsolid nodüllerde malignansi olasılığı	17
Tablo 2.7.	Fleischner Cemiyeti'nin subsolid nodül takip önerileri	19
Tablo 2.8.	Noguchi sınıflaması	23
Tablo 2.9.	2004 DSÖ sınıflaması.....	24
Tablo 2.10.	2011 IASLC/ATS/ERS ve 2004 DSÖ sınıflaması ve farklar.....	27
Tablo 2.11.	Akciğer adenokanserinin BT'de izlenen attenüasyon bulguları.....	28
Tablo 4.1.	Araştırma kapsamında olan hastaların nodül özellikleri	37
Tablo 4.2.	Nodüllerin lokalizasyonunun, kaybolma oranına göre ve attenüasyona göre tiplerinin dağılımı	38
Tablo 4.3.	Nodül tiplerine göre misilleme süresi.....	39
Tablo 4.4.	Eski BT'si olan mikst nodüllerin solid komponentlerinin eski ve yeni boyutlarının dağılımı	39
Tablo 4.5.	Nodüllerden eski BT'si olanların, eski ve yeni BT incelemelerine ait dansitelerinin dağılımı.....	40
Tablo 4.6.	İncelenen nodüllerin BT bulgularının dağılımı	40
Tablo 4.7.	PET-BT uygulanan hastaların nodül tiplerine göre PET-BT sonuçlarının dağılımı	41
Tablo 4.8.	İncelenen nodüllerin patolojik tanıları.....	42
Tablo 4.9.	Patolojik tanı ile dansiteye göre nodül tipinin korelasyonu	42
Tablo 4.10.	Patolojik tanılarına göre kaybolma oranının dağılımı	43

Tablo 4.11. Patolojik tanılara göre nodül tipinin dağılımı.....	43
Tablo 4.12. BT’de ve patolojide ölçülen tümör boyutlarının karşılaştırması	44
Tablo 4.13. Patolojik tanılara göre nodüllerin BT’de ölçülen ortalama boyutları ve en büyük çap uzunluğunun dağılımı	44
Tablo 4.14. Patolojik tanılara göre misilleme süresinin dağılımı	45
Tablo 4.15. Patolojik tanılara göre dansitenin dağılımı	45
Tablo 4.16. Patolojik tanılara göre BT bulgularının dağılımı.....	46
Tablo 4.17. Plevral invazyon varlığına göre plevral çekinti ve kalınlaşma varlığının dağılımı	46
Tablo 4.18. Patolojide bronkovasküler invazyon varlığına göre bronkovasküler demet kalınlaşmasının dağılımı	46
Tablo 4.19. BT bulgularının invazif adenokanseri öngörmedeki etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi	47
Tablo 4.20. Nodüllerin PET-BT sonuçlarının patoloji sonuçlarına göre dağılımı.....	47

RESİMLER VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 3.1.** Kısmi solid bir nodülde kaybolma oranının hesaplandığı formül.....34
- Resim 4.1.** (Olgu No-29) 63 yaşında, kadın hasta. Adenokanser in situ. Sağ akciğer üst lob anterior segmentte izlenen saf buzlu cam dansitesinde nodülün aksiyel ince kesit BT (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x1.9) (b).....48
- Resim 4.2.** (Olgu No-9) 57 yaşında erkek hasta. Minimal invazif adenokanser. Sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte mikst dansitede nodülün aksiyel ince kesit BT (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x4) (b).48
- Resim 4.3.** (Olgu No-31) 73 yaşında erkek hasta. Lepidik baskın invazif adenokanser ve eşlik eden akciğer amfizemi. Sağ üst lob anterior segmentte hava bronkogramı içeren, plevral çekintinin, bronkovasküler demet kalınlaşmasının eşlik ettiği mikst nodülün aksiyel kesit ince BT görüntüsü (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x2.2) (b).49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen ve ölüme en sık sebebiyet veren kanser türüdür. En sık rastlanan histolojik subtipi ise adenokanser olup, bu, akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını (%43,3) oluşturmaktadır (1).

Akciğer adenokanserleri patolojik, moleküler, klinik ve radyolojik olarak oldukça heterojen özelliklere sahiptir.

2011 yılında, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Topluluğu (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Respiratuvar Derneğinin (ERS) oluşturduğu uluslararası multidisipliner bir komite, tedavi yeniliklerini de beraberinde getiren güncel araştırma sonuçlarını dikkate alarak yeni bir akciğer adenokanseri sınıflaması yayımlamıştır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 klasifikasyonuna radyologlar açısından da önemli olan birtakım değişiklikler getiren 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında, adenokanser in situ (AIS), minimal invazif adenokanser (MIA), lepidik baskın adenokanser (LPA), lepidik komponent içeren diğer subtip baskın adenokanser ve invazif müsinöz adenokanser kategorileri "bronkioloalveoler kanser" yerine geçmiştir (2, 3).

Küçük akciğer adenokanseri çok kesitli BT (ÇKBT)'de subsolid veya solid nodül olarak izlenebilir. 2 cm veya daha küçük lezyonların erken evrede saptanması, belirli başka koşullar da karşılandığında daha az agresif bir cerrahi tedaviyi mümkün kılar. Bu nedenle, lezyonların erken aşamada tespit ve karakterize edilmesinde yüksek çözünürlüğe sahip ÇKBT'nin önemli bir yeri vardır.

Çalışmamızda; hastanemizde Ocak 2012 ile Nisan 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilen cerrahi rezeksiyon sonrası akciğer adenokanseri tanısı almış, toraks BT'de 2 cm veya daha küçük nodül olarak izlenmiş olan lezyonların BT bulgularını, histopatolojik sonuçları ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SOLUNUM SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Akciğerler, intrauterin dönemde kollabe ve sıvı dolu olup doğumdan sonra fonksiyona başlarlar. Solunum sisteminin ilk taslağı, ilkel bağırsağın ventral bölümünde embriyo 22-24 günlük iken belirir. 25-27. günlerde, laringotrakeal oluk adını alan ve uzunlamasına büyüyen larenks-trakea çıkıntısı oluşur. Solunum sisteminin mukozal glandları endodermden, damarları ve bağ dokusu ise mezoderm kaynaklı mezenkimden gelişir. Laringotrakeal çıkıntının uzaması ile trakea ve larinks oluşarak beşinci haftanın sonunda trakea, ana bronşlar ve lob bronşları ortaya çıkmış olur.

Doğumdan sonra alveoler kollapsı önleyen sürfaktan yapımı, intrauterin 32. ile 35. hafta arasında başlar. Alveol sayısının artması, gerçek şeklini alması ve asinüslerin büyümesi ile solunum sisteminin gelişimi postnatal olarak da devam eder.

Peritoneal kavite intraembryonik coelomdan oluşur. Visseral plevra splanknik mezodermden, parietal plevra ise parietal mezodermden gelişir.

2.2. SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİSİ

2.2.1. Akciğerler

Akciğerler, göğüs kafesinin içinde yerleşmiş olan ve plevra ile çevrili respirasyon ile kanın oksijenlenmesini sağlayan organlardır.

Sağ akciğer üç loba, sol akciğer ise iki loba ayrılır. Sağda inferior lobu orta lob ve alt lobdan ayıran oblik fissür ve üst lobu orta lobdan ayıran transvers fissür izlenirken, solda sadece oblik fissür izlenmektedir.

Loblar ise segmentlere ayrılır (Tablo 2.1). Bu bronkopulmoner segmentler; bronş, arter ve vene sahip akciğer birimleridir.

Bir terminal bronşiolün distalindeki akciğer ünitesi asinüs olarak adlandırılır. Akciğerin anatomik ve fonksiyonel parankim birimi asinüstür ve radyolojik olarak görülür. Asinüsler; respiratuvar bronşioelleri, alveol kanalları, alveol keseleri ve

alveolleri içermekte olup 3-12 asinüs, ortalama çapı 1 ile 2,5 cm arasında olan sekonder lobülü oluşturur. Sekonder lobüller ise interlobüler septumlar ile çevrilidir.

Sağ ventrikülden çıkan sağ ve sol pulmoner arter, akciğerin ana arteriyel dolaşımını ve bu şekilde taşıdığı kanın oksijenlenmesini sağlar. Akciğer parankiminin ve bronşların beslenmesinden sorumlu olan ise aortadan köken alan bronşiyal arterlerdir. Akciğerlerin venöz dolaşımı kapiller ağlardan başlayıp lobüller arası seyreden sağ ve sol pulmoner venler tarafından sağlanır.

Akciğerlerin ve viseral plevranın lenfatik sistemini sağlayan, yüzeyel lenfatik pleksustur. Drenaj, akciğer hiluslarında yer alan bronkopulmoner lenf nodlarına, buradan süperior ve inferior trakeobronşiyal lenf nodlarına ve sonra da sistemik dolaşıma olmaktadır. Ayrıca bronş submukozasında bulunan derin lenfatik pleksus mevcuttur. Lenfatik dolaşım, sırasıyla peribronşiyal alan, pulmoner lenf nodu, bronkopulmoner lenf nodu, bronkomediastinal lenf trunkusu ve son olarak torasik duktus üzerinden gerçekleşir.

Tablo 2.1. Akciğer lobları ve segmentleri

	Sağ Akciğer	Sol Akciğer
Üst Lob	Apikal Segment	Apikoposterior Segment
	Posterior Segment	Anterior Segment
	Anterior Segment	
Orta Lob	Lateral Segment	Lingula: Süperior Segment
	Medial Segment	Inferior Segment
Alt Lob	Süperior Segment	Süperior Segment
	Anterior Bazal Segment	Anteromedial Bazal Segment
	Lateral Bazal Segment	Lateral Bazal Segment
	Posterior Bazal Segment	Posterior Bazal Segment
	Medial Bazal Segment	

2.2.2. Plevra

Viseral plevra, akciğerleri çevreler ve plevral boşluğun iç duvarını oluşturur. Parietal plevra, plevral boşluğun dış duvarını sarmaktadır. Parietal plevra, torasik duvara ve diyafragma bağ dokusu ile bağlıdır. Viseral plevra ise akciğerlerin dış yüzünün yanı sıra fissürleri ve lobları da çevreler. Viseral plevra her iki taraf hiler bronşiyal ve vasküler yapıları sarar ve buradan itibaren toraks duvarı boyunca

pariyetal plevra olarak devam eder. Pariyetal plevranın kostaları sardığı kısmı “kostal plevra”, mediasteni sardığı kısmı “mediastinal plevra” olarak adlandırılır. Mediastinal plevra, akciğer hiluslarının altından “pulmoner ligaman” adı verilen çift katmanlı plevral yapı olarak özofagustan akciğerlere geçip viseral plevrayı oluşturur. Parietal plevra, akciğer apikallerini sardığı bölgede “plevral kupula” adını alır. En alt sınırı ise diyafragmayı üstten saran mediastinal plevranın devamı olan “diyafragmatik plevra”dır. Viseral plevra bronşiyal arterlerden, parietal plevra ise interkostal, muskülofrenik ve internal torasik arterden beslenir. Viseral plevranın lenfatik drenajı hiler lenf nodlarına, venöz drenajı pulmoner venlere olur. Parietal plevranın lenfatik dolaşımı kostaların başına komşu olan interkostal lenf nodlarına ve internal torasik arterler boyunca yerleşmiş lenf nodlarına olmaktadır.

2.2.3. Mediasten

Mediasten; göğüs boşluğunu ikiye bölen, lateralinde akciğerlerin, önünde sternumun, arkasında torasik vertebraların, süperiorunda operculumun bulunduğu, göğsün santral kompartmanıdır. Anterior mediasten timus bezini, anterior mediastinal lenf nodlarını, internal mammaryan arter ve venini bulundurur. Orta mediasten; kalp, perikard, çıkan ve inen aorta, brakioyosefalik arter ve ven, süperior ve inferior vena kava, frenik sinir, ana bronşlar ve lenf nodlarını içerir. Posterior mediastende inen aorta, özofagus, duktus torasikus, azigos ve hemiazigos ven, vagusun alt bölümü ve sempatik zincir izlenir.

2.3. AKCİĞER KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, günümüzde dünyada en sık görülen ve kanser türleri içinde ölüme en sık sebebiyet verendir. Çoğu ülkede 5 yıllık sağkalım oranı %10 civarında olan akciğer kanserinin, kansere bağlı ölümlerin %17,8’inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (1). Son yıllarda tedavideki yeniliklerin sonucu olarak sağkalım oranında izlenen düzelme, diğer kanser türlerinde sağlanan düzelmelerin gerisinde kalmaktadır.

1980’li yıllardan beri Amerika Birleşik Devletleri’nde erkeklerde akciğer kanseri insidansı gerilemektedir. Siegel ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlamış oldukları derlemede, 1994 ile 2006 yılları arasında akciğer kanserinde izlenen ölüm oranının her yıl %2 azaldığı görülmüştür. Kadınlarda ise sigara içiciliğindeki artış erkeklere göre 20 yıl sonra pik gösterdiğinden erkeklerde akciğer kanserinde azalma izlenirken kadınlarda artış gözlenmiştir (4).

Amerikan Kanser Enstitüsünün, “The Surveillance, Epidemiology and End Results” istatistik verilerine göre ABD’de 2007-2011 yılları arasında akciğer kanseri en sık 65 ile 74 yaş arasında izlenmiştir (5).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı’nın yaptığı ve tüm sağlık kuruluşlarında kanser tanısı alan olguların kaydedildiği kanser kayıt sisteminden elde edilen 2009 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı yüz bin erkekte 69, yüz bin kadında ise 7-8 olarak bildirilmiştir. Akciğer kanseri, erkeklerde prostat kanseri ile birlikte sık görülen 10 kanserin başını çekmekte, kadınlarda ise 5. sırada yer almaktadır (6). Ancak Sağlık Bakanlığı verilerinin sadece sağlık kuruluşlarına başvurulardan elde edilmesi, ülkemizdeki gerçek kanser insidansını yansıtmamaktadır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi’nin bu nedenle gerçekleştirdiği çalışmada İzmir il sınırında yaşayan olgular esas alınarak topluma dayalı gerçek kanser insidansı erkeklerde yüz binde 61,6, kadınlarda ise yüz binde 5,1 olarak hesaplanmıştır (7).

2.3.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde en sık izlenen etiyolojik faktör sigaradır. Ancak akciğer kanseri oluşumunda ayrıca yaş, cinsiyet, ırk, genetik, diyet, akciğer hastalığı, mesleki ve çevresel faktörler de etkilidir (8).

2.3.2.1. Sigara

Dünyada izlenen kanser nedenli ölümlerin %20’sinden tütün içimi sorumludur (9). Sigara dumanı gazlı ve parçalı bileşenlerden oluşur. Sigara dumanını ana ve yan duman oluşturur. Ana duman, içici tarafından inhale edilen dumandır. Yan duman ise inhalasyonlar arası sigaranın kor hâlinde yanması esnasında oluşan ve çevreye yayılan sigara dumanıdır. Ana duman, karsinogen etkili olan polisiklik

aromatik hidrokarbon, aromatik amin, N-nitrozamin ve başka organik ve inorganik bileşenlerden oluşmaktadır (8). Sigara bağımlılığının nedeni içerdiği nikotindir. Nikotin dışında sigara dumanının diğer önemli bileşeni, akciğer kanseri riskini artıran katrandır. Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülür ve coğrafi dağılımı sigara içimi sıklığı ile ilişkilidir (1).

Sigara içenlerin prevalansı dünyada 1980 yılında %41,2 iken, 2012 yılında %31,1 olarak kaydedilmiştir (10); ancak dünya popülasyonu arttığından, 2025 yılına kadar sigara içici sayısının da 1,9 milyara çıkması beklenmektedir.

Akciğer kanseri riski, sigara içiciliğinin süresine ve günlük içilen sigara sayısına bağlı artış gösterir (11). Sigaranın yaşam süresini kısalttığını 1938 yılında bilimsel olarak ilk ortaya koyan, Pear olmuştur (12). Hayvan deneylerinde cilde uygulanan katranın akciğer kanserine neden olması, katranın sigara ile inhale edilmesinin akciğer kanserindeki artışa neden olabileceğini göstermiştir. Günümüzde, yanan tütünden çıkan katranın karsinojenik bir ajan olduğu bilinmektedir (13).

Uzun süredir sigara içenlerde, hiç sigara içmemiş olanlara göre akciğer kanseri açısından 10 ile 30 kat arası rölatif risk artışı söz konusudur (14).

Pasif içicilik de maruziyetin derecesine bağlı olarak akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Janerich ve ark. sigara içicisi olmayan ve akciğer kanserine yakalanan olguların %17'sinde çocukluk ve adölesan döneminde yoğun pasif içiciliğin etiyolojik faktör olduğunu tahmin etmişlerdir (15).

Benzer şekilde, eşi sigara içen kendisi ise içmeyen kadınlarda da pasif içiciliğe bağlı akciğer kanseri riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (16, 17).

2.3.2.2. Yaş

Akciğer kanseri tanısı almış hastaların %65'inden çoğu 65 yaşın üzerinde olup ortalama yaş 70'in üzerindedir (18). Son 10 yıldır akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi 50 yaş ve altı kişilerde azalmıştır. 2050 yılı için 85 yaş ve üstü akciğer kanseri hasta sayısının 4 katına çıkması beklenmektedir (8).

2.3.2.3. Cinsiyet

Kadınlarda akciğer kanserinden ölüm, meme kanseri kaynaklı ölümden iki kat fazla görülmektedir (4). Sigara içiciliği prevalansı erkeklerde daha yüksek olsa da bu fark gitgide kapanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1930 ile 1960 yılları arasında kadınlarda sigara içicilik oranı artmış olup bunu akciğer kanserinde 1960 yılında başlayan artış takip etmiştir (19, 20). Ayrıca akciğer kanseri, hiç sigara içmemiş olan kadınlarda hiç sigara içmemiş erkeklere göre daha sıktır (21, 22).

2.3.2.4. Irk ve Etnik Köken

Haiman ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış olduğu multi-etnik kohort çalışmasında, günde 30 taneden az sigara içenler arasında Japonların ve Latin kökenlilerin siyahi Amerikalılara göre akciğer kanseri gelişimi açısından daha düşük risk altında oldukları gösterilmiştir. Ancak günde 30 adetten fazla sigara tüketiminde akciğer kanseri gelişme riski açısından ırka bağlı anlamlı fark saptanmamıştır (23).

Akciğer kanseri gelişme riski açısından ırk veya etnik kökenler arası izlenen farkların sebebi ortaya konulamamıştır (8).

2.3.2.5. Genetik

Cassidy ve arkadaşları, erken yaşta (<60 yaş) akciğer kanseri açısından aile öyküsü pozitif olan kişilerde akciğer kanseri gelişme riskinde artış tespit etmişlerdir (24).

Ayrıca yapılan bir meta-analiz çalışmasında, aile öyküsünde akciğer kanseri olan kişilerde sigara içmeseler de akciğer kanserine yakalanma riskinin 2 kat arttığı ortaya konulmuştur (25).

2.3.2.6. Diyet

Akciğer kanseri gelişiminde beslenme faktörlerinin de etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Antioksidan maddelerin serumda düşük konsantrasyonda bulunmasının akciğer kanseri gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (26, 27).

A vitamini başta olmak üzere A, C ve E vitaminlerinin akciğer kanseri gelişimine karşı etkili olduğu gözlenmiştir (28, 29). Meyve ve sebze yönünden zengin bir diyetin de akciğer kanserine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (30).

Çay ve bitter çikolatanın içerdiği flavonoidler, antioksidan ve antiproliferatif etkilidir. Flavonoid alımı yüksek olan erkeklerde akciğer kanseri gelişimi riskinin daha düşük olduğunu gösteren prospektif bir çalışma mevcuttur (31).

Doymuş yağ ve kırmızı et ise akciğer kanseri riskini artırmaktadır (32-35).

Obezitenin endometrium, meme ve kolorektal kansere neden olabileceği bilinmektedir. Ancak sigara içen obezlerde, obez olmayan sigara içicilerine göre akciğer kanseri riskinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (36). Bunun, sigara içenlerin sigara içmeyen akranlarına göre daha düşük BMI'ye sahip olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (37, 38).

2.3.2.7. Akciğer Hastalıkları

Sigara, akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oluşumunda bilinen bir risk faktörüdür. Akciğer kanseri olan hastaların çoğunda (%40-70), sigara tüketimine bağlı eşzamanlı olarak KOAH da bulunur.

Ancak hiç sigara içmemiş olan ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalarda bu hastalığın başlı başına akciğer kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (39-42). Bunun sebebi KOAH'ın kronik enflamasyon ile karakterize bir hastalık olması ve kronik enflamasyonun da akciğer kanserine sebep olabilmesidir (8).

İnterstisyel fibrozis varlığı da akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Bunun da kronik enflamasyona veya tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (43, 44).

2.3.2.8. Mesleksel Maruziyet

Asbest, nikel, kadmiyum, arsen, formaldehit gibi kimyasal maddelerin bulunduğu ortamda uzun süre bu maddelerin yüksek konsantrasyonlarına maruz kalarak çalışanlarda akciğer kanseri riski artar.

Asbest, 1940'lı yıllardan beri karsinojen etkisi bilinen, serpentin ve amfibol tipleri olan doğal fibröz bir mineraldir. Plevrayı ve akciğer parankimini etkileyebilir (45).

Asbestozis gelişiminin mi, yoksa sadece asbest maruziyetinin mi akciğer kanseri etkeni olduğu tartışma konusudur.

Egilman ve Reinert derleme çalışmalarında, asbestin, asbestozis gelişiminden bağımsız olarak akciğer kanserine neden olabileceği sonucuna varmışlardır (46).

Ancak bir interstisyel fibrozis olan asbestozis varlığında akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Tütün içimi asbestin karsinojenik etkisini artırmaktadır. Bir çalışmada, günde bir paketten fazla sigara içen asbest işçilerinde akciğer kanserinden ölüm riskinin 16 kat arttığı tespit edilmiştir.

Sadece asbest maruziyeti durumunda akciğer kanseri açısından rölatif risk 6 kat, sadece sigara içiciliği durumunda ise 11 kat artmıştır. Ancak ikisine de maruziyet söz konusuysa akciğer kanseri gelişme riskinin 59 kata kadar arttığı bildirilmiştir (47).

2.3.2.9. Çevresel Faktörler

2.3.2.9.1. Radon

Uranium atomunun parçalanması sonucu olarak Radon ortaya çıkar. Radon, toprak ve kayada bulunur ve normal ısıda radyoaktif gaz olarak serbestleşir. Radon'un yarı ömrü 3,82 gündür. Radon parçalanırken oluşan ürünler alfa-partikülleri salar. Solunan Radon gazı akciğerde alfa-radyasyonu nedeniyle doku hasarına ve genetik hasara neden olur ve bu şekilde akciğer kanseri riskini artırır (48, 49).

Lubin ve arkadaşları, binaların içinde solunan radon gazının hiç sigara içmemiş olan ve akciğer kanserinden ölen vakaların %30'undan sorumlu olduğunu bildirmiştir (50).

2.3.2.9.2. Hava Kirliliği

Hava kirliliği sanayileşmeyle birlikte dünyaca önemli bir sorun hâline gelmiş olup özellikle de gelişmekte olan ülkelerde çok fazladır. Örneğin Nyberg ve

arkadaşlarının 2000 yılında yayımladıkları çalışma, trafik kaynaklı hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini artırdığını göstermişlerdir (51).

Özellikle dizel egzozunun hava kirliliğine katkısı önemlidir ve otomobil endüstrisi çalışanlarında %30 ile %50 arası akciğer kanseri rölatif riskinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (52, 54).

2.3.3. Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1981 yılında sunduğu akciğer kanseri sınıflamasından sonra 1999 yılında özellikle bronşiolalveoler kanser tanımlamasındaki düzeltmeleri ve atipik adenomatöz hiperplazi ile diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi gibi preneoplastik patolojileri de içeren yeni bir sınıflama yayımlamıştır (54, 55).

2004 yılında akciğer, plevra, timus ve kalp tümörlerine yönelik sınıflama yeniden düzenlenmiştir (3). Ancak son 10 yılda izlenen klinik, radyolojik, histolojik ve genetik sahasındaki gelişmeler gözden geçirilerek 2015 yılında yeni bir DSÖ sınıflaması yayımlanmıştır (56). Bu sınıflama, 1999 ve 2004 sınıflaması ile aynı büyük tanısal grupları içermektedir. Sunduğu önemli yenilikler arasında ise tedavi yaklaşımını etkileyen immünohistokimyasal ve genetik testlerin de tümörlerin sınıflamasında dikkate alınmasıdır. Diğer önemli değişiklik, adenokanser sınıflaması olarak 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasının kabul edilmesidir.

Akciğer kanserleri, tedavi gereksinimlerindeki farklar nedeniyle küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli olmayan grup, akciğer kanserlerinin %87'sini oluşturmaktadır.

Yassı hücreli kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri içinde en sık görülenlerdir. Ayrıca küçük hücreli komponent içermeyen ve daha nadir görülen diğer epitelyal tümörler de bu grupta yer almaktadır. Bu tezin konusu olan ve en sık izlenen adenokanser subtipine daha sonra ayrıntılı olarak değinilecektir.

2.3.3.1. Yassı Hücreli Kanser

Skumöz hücreli kanser; bronş epitelinde oluşan, keratinizasyon, hücreler arası köprüler ve keratin incileri gösteren malign epitelyal bir tümördür (56) ve

vakaların hemen hepsi sigara içicisidir (%98). Santral yerleşimli bir tümör olup ana,lober veya segmental bronşlarda oluşur. Vakaların %25'i periferik yerleşim gösterebilir ve bu şekilde Pancoast sendromuna neden olabilir. Bronş kanserlerinin ikinci en sık rastlanan ve en sık kaviteyi içeren tipidir. Mediastinal ve hiler lenf nodu metastazları sıktır. Tümör distalinde obstrüksiyona bağlı akciğer kollapsı veya pnömoni görülebilir.

2.3.3.2. Küçük Hücreli Kanser

Küçük hücreli kanser, az miktarda sitoplazma içeren, düzensiz konturlu küçük oval hücrelerden oluşan malign epitelyal bir tümördür (56). Küçük hücreli kanser, mediastinal lenfadenopatilerin ve akciğer kollapsının eşlik ettiği hiler veya perihiler yerleşimli, lob bronşu veya ana bronş kaynaklı kitleler şeklinde görülür. Bazen primer tümörün kendisi seçilmeden lenfadenopatiler görülür. Hızlı büyüyen ve yaygın metastaz yapan bir tümördür. Sigara içimiyle yakın ilişkilidir. Bu tümör ektojik hormon salgılamasına neden olabilir. En sık süperior vena kava obstrüksiyonuna neden olan tümördür. Tanı anında genelde lenf nodu metastazı ve vasküler invazyon söz konusu olup olguların %10-15'inde hematojen metastaz mevcuttur. Bu nedenle hastaların çoğu cerrahiye uygun değildir. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt iyi olsa da rekürrens çok sıktır.

2.3.3.3. Büyük Hücreli Kanser

Skvamöz, glandüler veya küçük hücre farklılaşması göstermeyen bu tümör çok az görülür ve tanısı diğer akciğer kanseri tiplerinin dışlanması ile konur. Bu tümörün oluşumu da sigara ile ilişkilidir. Büyük hücreli kanser santral yerleşim gösterebilse de genelde periferde, büyük bir kitle şeklinde izlenir ve hızlı büyüme gösterip erken metastaz yapar.

2.3.4. Tarama

Asemptomatik akciğer kanserli olguların erken evrede teşhis edilmesi, mortalite oranlarını belirgin bir şekilde düşürebilir. Örneğin minimal invazif

adenokanserin cerrahi rezeksiyonundan sonra %100'e yakın sağkalım sağlanabilmektedir.

Bu nedenle, risk gruplarını kapsayan çok sayıda akciğer kanseri tarama çalışmaları yapılmıştır. Akciğer grafisi ve balgam sitolojisi, birçok çalışmada tarama amaçlı sıkça kullanılmıştır (57-59). Bu çalışmalarda, akciğer kanserinin daha küçük boyutlarda saptanmasına rağmen mortalite oranlarında azalma görülmemiştir. Sonuç olarak, riskli gruplarda akciğer grafisi ile balgam sitolojisinin tarama amaçlı kullanılması önerilmemektedir (60).

Bilgisayarlı tomografideki (BT) gelişmeler yüksek radyasyona gerek kalmadan tek nefes tutuşta yüksek çözünürlüklü hacimsel görüntülemeyi mümkün kılmaktadır (61, 62). Düşük-doz BT ile akciğer grafisine kıyasla daha çok akciğer nodülü ve kanseri tespit edilmektedir (60). Düşük-doz BT'nin tarama amaçlı kullanımı 1990 yılında başlamıştır. Ulusal Akciğer Tarama çalışmasında (National Lung Screening Trial = NLST), yüksek risk taşıyan hastalarda akciğer kanseri mortalitesinin düşük-doz BT taraması sonucu azaldığı gösterilmiştir (62). Bu çalışmada, ABD'de 2002-2004 yılları arasında yıllık düşük-doz BT ve akciğer grafisi ile akciğer kanseri taraması gerçekleştirilmiş olup 2009 yılına kadar taranan hastalar takip edilmiştir. Buna karşın Avrupa'da gerçekleştirilen ve yayımlanmış olan çalışmalarda, akciğer kanseri açısından yüksek riski bulunan hastalarda düşük-doz BT taramasının mortalite yönünden bir avantaj sağlamadığı görülmektedir (63, 64). Ancak bu çalışmaların NLST çalışmasına göre önemli bir dezavantajı hasta sayılarının az olmasıdır. Devam eden ve daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan NELSON çalışmasının sonuçları ise beklenmektedir (65).

2.3.5. Evreleme

İnvazif yöntemlerin kullanılmasıyla kesin akciğer kanseri tanısı alan olguların tedavisini ve prognozunu belirleyen en önemli etken kanserin evresidir.

Günümüzde akciğer kanserinin primer tümör boyutu (T), lenf bezi tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) varlığı dikkate alınarak TNM sistemine dayalı evrelendirme yapılmaktadır.

TNM evrelendirme sisteminin akciğer kanserlerine yönelik kullanılmasını 1966 yılında ilk kez Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (Union International Contre le Cancer, UICC) önermiştir.

1968 yılında ilk edisyonu yayımlanan TNM evrelendirme sistemi, devam eden araştırmaların sonuçları dikkate alınarak defalarca revize edilmiştir.

IASLC'nin önerileriyle 19 farklı ülkede izlenen 100.869 akciğer kanseri olgusundan elde edilen veriler dikkate alınarak UICC 2010 yılında akciğer kanseri TNM evrelendirme sistemini güncellemiştir (67) (Tablo 2.2 a-d).

Yayımlanan bu 7. edisyon, 2002 yılında sunulan 6. edisyona göre tedavi ve prognoz ile daha iyi korrelasyon gösteren birtakım değişiklikler içermektedir (Tablo 2.3). Örneğin 2 cm ve daha küçük çapa sahip tümörlerin 2 ile 3 cm arası ölçülenlere göre daha iyi bir prognoza sahip oldukları fark edilmiş olup T1 evresi T1a (≤ 2 cm) ve T1b ($>2 \leq 3$ cm) olarak alt gruba ayrılmıştır. Elde edilen iyi sağkalım sonuçlarına dayanarak evre IA olup 2 cm'den küçük olan tümörler lobektomi veya sublober rezeksiyon (segmentektomi/wedge rezeksiyon) ile tedavi edilebilirler.

Ayrıca bu yeni edisyon ile lenf nodu istasyonları da yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2.4) (68).

Tablo 2.2a. T sınıflandırması

Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin saptanmasına karşılık görüntüleme teknikleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm (T1a: ≤ 2 cm; T1b: >2 cm ≤ 3 cm), akciğer ve viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise: <ul style="list-style-type: none">• En geniş çapı >3 cm ≤ 7 cm (T2a: >3 cm ≤ 5 cm; T2b: >5 cm ≤ 7 cm)
T2	<ul style="list-style-type: none">• Ana bronşa invaze ancak karinaya uzaklığı ≥ 2 cm• Viseral plevra invazyonu• Hiler bölgeye uzanan fakat tüm akciğeri içine almayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise: <ul style="list-style-type: none">• En geniş çapı >7 cm• Ana bronşta karinaya 2 cm'den daha yakın olması ama karinayı invaze etmemesi
T3	<ul style="list-style-type: none">• Göğüs duvarı, diyafram, mediastinal plevra, parietal perikard yapılarından en az birini direkt invaze etmesi• Tüm akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte görülmesi• Aynı lobda satelit nodül varlığı Herhangi büyüklükteki tümör ve bununla beraber:
T4	<ul style="list-style-type: none">• Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan birini invaze etmesi• Aynı akciğerde farklı lobda, satelit nodül varlığı

Tablo 2.2b. N sınıflandırması

Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraflı peribronşial ve/veya hiler lenf nodlarına metastaz
N2	Aynı taraflı mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarının tutulumu
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Tablo 2.2c. M sınıflandırması

Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
	Lokal intratorasik yayılım:
M1a	<ul style="list-style-type: none"> • Malign plevral/perikardial sıvı • Karşı taraf akciğerde tümör nodülü
M1b	Ekstratorasik yayılım

Tablo 2.2d. Akciğer kanserinde evreler ve TNM alt grupları

EVRE	TNM
Evre 0	Karsinoma in situ
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T2a N0 M0
Evre 2A	T1 N1 M0, T2b N0 M0
Evre 2B	T2b N1 M0, T3 N0 M0
Evre 3A	T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1/2 M0, T4 N0/1 M0
Evre 3B	T1 N3 M0, T2 N3 M0, T3 N3 M0, T4 N2/3 M0
Evre 4	M1a veya M1b, herhangi T, herhangi N

Tablo 2.3. TNM evrelemede 6. ve 7. edisyon arasındaki farklar

Kategori	6. edisyon	7. edisyon
Tümör Boyutu	T1: ≤3 cm T2: >3cm	T1a: ≤2 cm T1b: >2cm ≤3 cm T2a: >3 cm ≤5 cm T2b: > 5 cm ≤7 cm T3: >7 cm
Satellit nodül lokasyonu		
• Primer kitle ile aynı akciğer+lob	T4	T3
• Primer kitle ile aynı akciğer+farklı lob	M1	T4
• Karşı taraf akciğer	M1	M1a
Lenf nodu haritası	Mountain-Dresler-American Thoracic Society haritası	Yeni IASLC lenf nodu haritası
Malign plevral-/perikardiyal effüzyon	T4	M1a
Metastaz	M0: yok M1: var	M0: yok M1a: lokal intratorasik M1b: uzak intratorasik/ekstratorasik

Tablo 2.4. IASLC lenf nodu haritası

Tutulan lenf nodlarının lokasyonu, anatomik tanımlar	Üst sınır	Alt sınır	Diğer sınırlar
Alt servikal, supraklaviküler, sternal çentik: 1 R = sağ taraf 1 R = sol taraf	1 numaralı istasyon Krikoid kartilajın alt sınırı	Bilateral klavikula; orta hatta, manubriumun üst sınırı	1 R ile 1 L arası sınır = orta hat trakea
Üst paratrakeal: 2 R = sağ taraf 2 L = sol taraf	2 numaralı istasyon Sağ akciğerin apeksi ve plevral boşluk; orta hatta, manubriumun üst sınırı Sağ akciğerin apeksi ve plevral boşluk; orta hatta, manubriumun üst sınırı	İnnominat ven ile trakeanın kesişme noktası Aort arkusunun üst sınırı	Trakeanın sol lateral sınırına uzanan lenf nodlarını içerir ...
Prevasküler ve retrotrakeal: 3a = prevasküler 3p = retrotrakeal	3 numaralı istasyon Göğüs apeksi Göğüs apeksi	Karina Karina	Ön sınır = sternumun arka yüzü Sağ posterior sınır = süperior vena kava'nın üst sınırı, Sol posterior sınır = sol karotid arter
Alt paratrakeal: 4 R = sağ paratrakeal ve pretrakeal nodlar 4 L = trakeanın sol lateral sınırının solunda, ligamentum arteriosumun medialindeki nodlar	4 numaralı istasyon İnnominat venin kaudal sınırı ile trakeanın kesişme noktası Aort arkusunun üst sınırı	Azigos veninin alt sınırı Sol ana pulmoner arterin üst sınırı	Trakeanın sol lateral sınırına uzanan nodları içerir ...
Subaortik (aortopulmoner pencere): Ligamentum arteriosum lateralindeki subaortik lenf nodları	5 numaralı istasyon Aort arkusunun alt sınırı	Sol ana pulmoner arterin üst sınırı	...
Paraaortik (asendan aorta veya diyafram): Asendan aorta ve aort arkusunun anterior ve lateralindeki lenf nodları	6 numaralı istasyon Aort arkusunun üst sınırına tangential çizgi	Aort arkusunun alt sınırı	...
Subkarinal	7 numaralı istasyon Karina	7R = intermedius bronşunun alt sınırı, 7L = alt lob bronşunun üst sınırı	...
Paraözofageal (karinanın altı): Özofagus duvarına ve orta hattın sağına veya soluna bitişik lenf nodları	8 numaralı istasyon İntermedius bronşunun alt sınırı (sağ), alt lob bronşunun üst sınırı (sol)	Diyafram	...
Pulmoner ligaman: Pulmoner ligaman içi yerleşimli lenf nodları	9 numaralı istasyon İnferior pulmoner ven	Diyafram	...
Hiler: ana bronş ve proksimal pulmoner venler ve ana pulmoner arter dahil hiler damarlara bitişik lenf nodları	10 numaralı istasyon Azigos veninin alt kenarı (sağ), pulmoner arterin üst kenarı (sol)	İnterlobar bölge	...
İnterlobar: lobar bronşların orjinleri arasında (11 s = sağda üst lob bronşu ve intermediyus bronşu arası, 11i = sağda orta ve alt lob bronşu arası)	11 numaralı istasyon
Lobar: lobar bronşlara komşu	12 numaralı istasyon
Segmenter: segment bronşlarına komşu	13 numaralı istasyon
Subsegmenter: subsegmenter bronşlara komşu	14 numaralı istasyon

NOT: 3a = 3 (anterior), 3p = 3 (posterior), 11i = 11 (inferior), 11s = 11 (süperior)

2.4. PULMONER NODÜL

2.4.1. Tanım

Pulmoner nodül, akciğerde soliter veya multipl olarak izlenebilen, iyi ya da kötü sınırlı, her düzlemde 3 cm'den küçük ölçülen yuvarlak veya irregüler opasite olarak tanımlanmıştır (69).

Altında damar ve bronşların izlenebildiği lokalize, nodüler vasıfta dansite artımı saf buzlu cam dansitesinde nodül; altta yatan akciğer işaretlerini örten nodüller ise solid olarak tanımlanmaktadır. Buzlu cam ile solid bileşen içeren nodüllere kısmi solid nodül denmektedir. Kısmi solid ile saf buzlu cam nodülleri solid vasıflı nodüllerden ayrı olarak subsolid terimi altında kategorize edilirler (70).

Akciğer kanseri taraması çalışmalarıyla birlikte BT'de solid ve subsolid nodüllerin görülme sıklığı artmıştır.

2.4.2. Yaklaşım

2.4.2.1. Solid Nodül Takibi

1990'lı yıllarda helikal ve multidetektör BT'nin kullanıma girmesiyle 1-2 mm çaplı nodüllerin saptanması mümkün olmuştur.

Sigara içicilerinin çoğunda pulmoner nodül mevcuttur. Ancak bunlar genelde 7 mm'den küçük olup benign dirler (71). Nodülün boyutu arttıkça malign olma olasılığı da artar (72, 73).

Akciğer kanseri taraması amaçlı çekilen BT'de saptanan nodüllere yaklaşım, başka amaçla çekilen toraks BT'de insidental olarak saptanan nodüllere göre daha agresiftir. Yüksek riskli hastalarda izlenen nodüller daha yakın takip ve daha erken girişim gerektirir. İnsidental nodüllerin takibi ise bundan farklı olmalıdır.

Bu nedenle 2005 yılında, Fleischner Cemiyeti 35 yaş üstü hastalarda insidental olarak saptanan solid nodüllere yaklaşım önerileri yayımlamıştır (74) (Tablo 2.5). Bu öneriler doğrultusunda takip süreci hastaların risk faktörlerine göre belirlenmektedir.

Tablo 2.5. Fleischner Cemiyeti'nin insidental pulmoner nodül takip önerileri

Nodül boyutu (mm)	Düşük-riskli hasta ¹	Yüksek-riskli hasta ²
≤4	Takibe gerek yok	12 ay sonra takip BT; stabilse takibi bırak
>4-6	12 ay sonra takip BT; stabilse takibi bırak	İlk takip BT 6-12 ay sonra; değişiklik yoksa 18-24 ay sonra takip BT
>6-8	İlk takip BT 6-12 ay sonra; değişiklik yoksa 18-24 ay sonra takip BT	İlk takip BT 3-6 ay sonra, değişiklik yoksa 9-12 ay ve 24 ay sonra takip BT
>8	3, 9 ve 24 ay sonra takip BT, dinamik kontrastlı BT, PET ve/veya biyopsi	3, 9 ve 24 ay sonra takip BT, dinamik kontrastlı BT, PET ve/veya biyopsi

¹ Minimal veya hiç sigara öyküsünün bulunmaması

² Sigara öyküsünün veya başka risk faktörlerinin bulunması

2.4.2.2. Subsolid Nodül Takibi

İnce kesit BT'nin kullanılmasıyla insidental olarak saptanan subsolid nodüllerin sayısı da artmıştır. Henschke ve arkadaşlarının akciğer kanseri taraması çalışmalarında, saptanan toplam 233 nodülün %19'unu subsolid nodüllerin oluşturduğu belirtilmiştir (75).

NELSON çalışmasında ise saptanan 2236 nodülden %2,5'i kısmi solid, %3,5'i nonsolid olarak izlenmiştir (76).

Subsolid nodüllerin malign olma olasılığının solid nodüllere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Solid ve subsolid nodüllerde malignite olasılığı

Solid	Subsolid	Kısmi Solid	Saf BCN
%7	%34	%63	%18

Ancak yine de bu nodüllerin çoğu benign olup geçicidir ve 3 ay sonraki kontrolde küçüldükleri veya kayboldukları görülmektedir (77). Hastanın genç yaşta olması, kanda eozinofili varlığı ve lezyonun poligonal şekilli olması nodülün geçici olduğuna işaretler (70).

Benign patolojiler olarak ayırıcı tanıda fokal fibrozis, infeksiyon, organize pnömoniye de içeren inflamasyon, hemoraji ve enfeksiyon bulunmaktadır (2).

Persistan subsolid nodüllerin malign olma olasılıkları yüksektir ve bu durumda adenokanserin premalign lezyonlarından invazif tipine kadar geniş bir yelpazesini temsil eder (78).

Bu lezyonların metastaz olma ihtimalleri oldukça düşüktür ve ekstrapulmoner primer malignitesi olan hastada akciğerde subsolid nodül saptandığında daha çok enfeksiyöz veya enflamatuvar süreçler ya da çok yavaş büyüyen bir nodül ise primer akciğer malignitesi akla gelmelidir (79).

Literatürde, atipik adenomatöz hiperplazi'nin adenokanser in situ'ya, sonrasında minimal invazif adenokanser'den invazif adenokansere dönüşümü patolojik ve moleküler biyolojik açıdan tarif edilmiştir. BT'de bu dönüşüm boyut artışı, subsolid nodülde dansite artımı (100 HÜ artış = %10 hacimsel artış) veya solid komponent gelişimi, mevcut solid komponentte boyut artışı ile dikkati çeker.

Malign nodüllerin hacimlerinin iki katına çıkma (misillenme) süresinin (20-400 gün) benign nodüllere göre (>400 gün) daha kısa olduğu bilinmektedir (80); ancak subsolid nodül (kısmi solid veya buzlu cam nodülü) olarak izlenebilen adenokanserlerin solid tümörlere göre daha yavaş büyüdüğü ve daha iyi prognoza sahip oldukları akılda tutulmalıdır (80, 81). Hasegawa ve ark., çalışmalarında solid nodüllerin misillenme zamanını 149 gün, kısmi-solid nodüllerin 457 gün ve saf buzlu cam dansitesindeki nodüllerin ise 813 gün olarak tespit etmişlerdir (80). Bu nedenle, subsolid nodülün takibinde minimal bir büyümeyi saptayabilmek için, boyutun elde olan en eski BT incelemesi ile kıyaslanması önemlidir. Solid nodüllere göre daha yavaş büyüyen subsolid nodüllerin malignite durumunda prognozu daha iyidir.

Subsolid nodülde izlenen sferisitenin daha çok atipik adenomatöz hiperplazide görüldüğü; hava bronkogramlarının, lobülasyonun, santral lüsenisilerin ve saf buzlu cam nodülünde 8 mm'den geniş çapın adenokanser lehine olduğu bildirilmiştir (82-84).

Son yıllarda onkoloji, moleküler biyoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahi sahalarında izlenen gelişmeler akciğer adenokanserlerine yaklaşımı önemli ölçüde etkilemektedir.

2013 yılında Fleischner Cemiyeti, bu gelişmeleri de dikkate alarak BT de insidental olarak tespit edilen soliter veya multipl subsolid pulmoner nodüllere yaklaşıma yönelik öneriler yayımlamıştır (Tablo 2.7) (85). Multipl subsolid

pulmoner nodül varlığında dominant lezyona göre yaklaşım belirlenmelidir. Ayrıca solid nodül takibinden farklı olarak hastalar risk gruplarına ayrılmamaktadır. Bunun nedeni, adenokanser insidansının sigara içmeyen hastalarda da artış göstermesidir.

Tablo 2.7. Fleischner Cemiyeti'nin subsolid nodül takip önerileri

Nodül tipi	Yaklaşım Önerileri	Ek öneriler
Soliter saf BCN		
≤ 5 mm	BT takibe gerek yok	Nodülün saf buzlu cam dansitesinde olduğundan emin olmak için 1 mm kalınlıkta kesitler alınmalı.
> 5mm	İlk kontrol BT 3 ay sonra, sebat ediyorsa 3 yıl boyunca yıllık BT kontrolleri	FDG PET yanıtıcı sonuç verebilir, önerilmez.
Soliter kısmi solid nodül	İlk kontrol BT 3 ay sonra, sebat ediyorsa ve solid bileşen < 5 mm ise en az 3 yıl boyunca yıllık BT takibi; solid bileşen ≥ 5 mm ise biyopsi veya cerrahi rezeksiyon	Solid komponenti > 10 mm olan kısmi solid nodüllerde PET/BT çekilebilir.
Multipl subsolid nodüller		
Saf BCN ≤ 5 mm	2 yıl ve 4 yıl sonra BT kontrolü	Multipl ≤ 5 mm SBCN için başka ayırıcı tanıları düşünülmemeli.
Saf BCN > 5 mm, dominant lezyon yok	İlk BT kontrolü 3 ay sonra, sebat ediyorsa en az 3 yıl boyunca yıllık BT kontrolleri	FDG PET yanıtıcı sonuç verebilir, önerilmez.
Dominant nodül içeren multiple nodül	İlk BT kontrolü 3 ay sonra, sebat ediyorsa özellikle > 5 mm solid bileşeni olan lezyonlarda biyopsi veya cerrahi rezeksiyon	Akciğer kanseri açısından kuşku dominant lezyonlara yönelik akciğer koruyucu cerrahi düşünülmemeli.

2.5. AKCİĞER ADENOKANSERİ

2.5.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Patolojik, moleküler, klinik ve radyolojik olarak oldukça heterojen özelliklere sahip olan akciğer adenokanserleri, primer akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmakta olup günümüzde en sık görülen histolojik tipidir (1, 2).

Sigaranın akciğer adenokanseri gelişiminde önemli etkisi vardır.

Günümüzde kullanılan filtreler nedeniyle sigara içicisi nikotin ihtiyacını karşılamak için dumanı daha derin şekilde inhale eder. Bu şekilde karsinojenik madde içeren duman daha distal bronşlara ulaşır. Koruyucu epitel bulunmayan

periferik yerleşimli bronşların tütün-spesifik N-nitrozamine maruziyeti, adenokanser oluşumuna neden olabilir (86).

Ancak hiç sigara içmemiş olan ve akciğer kanserine yakalanan hastalarda da en sık izlenen subtip adenokanserdir (87, 88).

Sigara dışında etken faktörler olarak yemeklerde kullanılan yağın dumanı, gebelik, menstrüel siklus, HPV enfeksiyonu ve hava kirliliği de tartışılmaktadır (89-93).

Lokalize ve diffüz akciğer fibrozisi zemininde de akciğer adenokanserinin görülebileceği bilinmektedir (94).

2.5.2. Evreleme

Akciğer adenokanserlerinde, diğer akciğer kanserlerinde olduğu gibi TNM evreleme sistemi uygulanmaktadır. Küçük, soliter, erken evre akciğer adenokanserlerinde histolojik olarak ölçülen invazif komponentin boyutu prognoz üzerinde en belirleyici faktördür (2, 95). Ancak bu bilgi henüz TNM evrelemede dikkate alınmamıştır. BT’de yapılan cerrahi öncesi küçük (≤ 2 cm) ve soliter tümör boyutu ölçümlerinde invazif komponente işaret edebilecek solid komponentin ölçümünün T evresini belirlemede yeterli olup olmayacağı çalışma konusudur (2, 96).

Evre I adenokanseri olan 501 hastayı kapsayan bir çalışmada, BT’de saptanan subsolid nodülde solid komponent boyutunun tüm nodül boyutuna oranının prognoz açısından daha belirleyici olduğunu gösterilmiştir (97).

Adenokanser, multipl subsolid nodül şeklinde izlenebilir. TNM evrelemesine göre bu nodüller eğer karşı akciğerde bulunurlarsa metastaz olarak kabul edilmelidirler. Ancak adenokanserlerde multipl buzlu cam nodülünün daha çok multipl primer tümörü temsil ettiği bilinmektedir. Bu durumda prognoz, metastaz varlığındakine göre daha iyidir ve tedavi farklıdır. Multipl nodül varlığında metastaz ile senkron veya metakron tümör ayırımında moleküler çalışmalar yardımcı olabilir (2).

2.5.3. Görüntüleme Bulguları

2.5.3.1. Direkt Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi göğüs hastalıklarının tanı, takip ve tedavisinde en önemli görüntüleme modalitesidir. Akciğer adenokanserinin en sık radyografik bulgusu,

akciğerin periferinde yer alan, lobüle veya spiküle kenarlı olabilen, genelde 4 cm'den küçük lezyonlardır (3, 98). Diğer akciğer kanserlerine göre bu periferik yerleşimleri nedeniyle daha sık plevra ve göğüs duvarı invazyonu yapmaktadırlar (%15). Akciğer kanserleri içinde en sık Pancoast tümörü olarak görülen ve akciğer apeksinde yerleşip göğüs duvarını invaze eden tümör, adenokanserdir.

Adenokanserler plak veya polipoid şekilde büyüyen, obstrüksiyona bağlı lipoid pnömoniye neden olabilen, santral veya endobronşial yerleşimli lezyonlar olarak da izlenebilirler (99).

Müsinöz tip adenokanserler, altta yatan akciğer mimarisinin korunduğu pnömoni şeklinde bulgu verebilirler.

Ayrıca lenfanjitik yayılım veya birkaç lobu tutan nodüller şeklinde diffüz ve iki taraflı akciğer tutulumu da gözlenebilir.

Mezotelyoma benzeri viseral plevrayı tutan ve plevral kalınlaşma şeklinde bulgu veren bir paterni de bildirilmiştir (100).

2.5.3.2. ÇKBT

ÇKBT, aynı anda çok sayıda kesit alınabilen, çok sıralı detektörlerin kullanıldığı görüntüleme yöntemidir. Hastanın longitudinal aksı boyunca (z-ekseni) iki veya daha çok sayıda detektör dizileri kullanılmakta, X-ışını kolimasyonu genişletilebilmekte ve bunların sonucunda masa hızı artırılabilir. X-ışın tüpü ve detektör, hasta etrafında birbiri ile senkronize devamlı ve hacimsel dönüş yapmaktadır. ÇKBT'lerde gantri rotasyon süresi 0.5 saniye olduğundan istemli veya istemsiz hasta hareket artefaktları en aza indirilmiştir ve longitudinal çözünürlük artırılmıştır.

Bu teknik, lezyonun kenar özelliklerini, lokalizasyonunu ve dansitesinin belirlenebilmesi bakımından akciğer grafisine göre daha üstündür.

Solid, buzlu cam veya kısmi solid nodül görünümüne de neden olabilen adenokanser özellikle nodül 3 mm'den küçükse veya buzlu cam dansitesindeyse akciğer grafisi ile saptanamaz (99-101). ÇKBT ile ise 1-2 mm boyutundaki nodüller bile görülebilmektedir. Ayrıca "maximum intensity projection" tekniği de uygulanarak nodüller daha kolay saptanabilir.

Subsolid nodüllerde boyut ölçümünün ve solid komponent varlığının güvenilir şekilde ortaya konulabilmesi için ideal olan 1 mm kesit kalınlığı olsa da en fazla 2,5 mm kesit kalınlığında ince kesit BT gerekmektedir. Kalın kesitlerde küçük solid nodüller parsiyel volüm etkisi nedeniyle buzlu cam dansitesi izlenimi verebilirler. Yüksek frekans rekonstrüksiyon kernelleri kullanılarak uzaysal çözünürlük artırılabilir. ÇKBT ile nodüller aksiyel kesit haricinde rekonstrüksiyon sayesinde koronal ve sagittal düzlemlerde incelenebilir. Hastalar, ÇKBT ile nodül takibi nedeniyle sık radyasyona maruz kalmaktadır. Görüntü kalitesini kabul edilebilir düzeyde tutacak biçimde tüp akımı hasta boyutlarına uygun şekilde düşürülüp radyasyon dozu azaltılabilir. Radyasyon dozunu azaltmak için kullanılacak diğer yöntem, hasta boyutuna göre ayarlanan otomatik tüp voltaj sistemidir.

Ancak düşük doz çekimlerde gürültü artar. Bu şekilde görüntü kalitesi düşer ve nodüller görülmeyebilir. Gürültüyü azaltmak için iteratif rekonstrüksiyon tekniği kullanılabilir. Bu teknik, ham dataları örnek datalar ile karşılaştırarak gürültü veya artefakt kaynaklı hataları siler ve gerçek görüntüye daha yakın bir görüntünün oluşmasını sağlar. Filtrelenmiş geri projeksiyon ise düşük tüp akımında yüksek gürültüye neden olan rekonstrüksiyon tekniğidir. İteratif rekonstrüksiyon sayesinde filtrelenmiş geri projeksiyon tekniğine göre daha düşük düşük doz kullanılarak buzlu cam nodülleri saptanabilir.

2.5.3.3. 18- F- FDG- Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

18-F-FDG-PET, tümör hücrelerinin normal hücrelere göre daha fazla glüköz kullanmalarından faydalanan bir yöntemdir. 18-F-FDG-PET'in normal hücreler için standardize edilmiş uptake değeri (SUV max) 2,5'in altındadır. Bu değer üzerindeki SUV max patolojik olarak kabul edilir. Ancak malign durumlar yanı sıra enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda da PET'te patolojik tutulumun olduğu akılda tutulmalıdır.

18-F-FDG-PET küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin evrelemede lokal ve uzak metastazları saptamada başarılı bir yöntemdir. Ancak uzak metastaz veya lenf nodu metastazı olasılığı düşük olan ve lepidik büyüme gösteren saf buzlu cam dansitesi şeklinde izlenen akciğer adenokanserinin evrelemede katkı

sağlamamaktadır (104, 105). Solid komponenti 10 mm'nin üzerindeki subsolid nodüllerde ise BT ile birlikte kullanıldığında faydalı olabilir (106).

2.6. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

2.6.1. Noguchi Sınıflaması

1995 yılında Noguchi ve ark. 2 cm'den küçük 236 periferal akciğer adenokanser olgusunu kapsayan çalışmalarında, adenokanseri tümör büyüme paternine bağlı olarak 6 tipe ayırmaktadır (A-F) (107) (Tablo 2.8). Adenokanserlerin heterojen özellikleri ilk kez bu sınıflamada tarif edilmiştir. Noguchi, alveol duvarının stromasını invaze etmeden alveol duvarı boyunca büyüyen akciğer adenokanserini bronkioloalveoler kanser terimiyle tarif etmiştir.

Tablo 2.8. Noguchi sınıflaması

Tip A: Pulmoner kollaps veya fibrozis olmayan bronkioloalveoler kanser (minimal septal kalınlaşma): %7
Tip B: Tümör hücresi dejenerasyonuna bağlı pulmoner kollaps odakları içeren lokalize BAK: %7
Tip C: Aktif fibroblastik proliferasyon odakları içeren lokalize BAK (en sık izlenen tiptir ve genelde plevral çekintiye neden olur): %60.
Tip D: Az differansiye adenokanser: %18.
Tip E: Tübüler adenokanser (bronşial bez hücrelerinden köken alır): %4.
Tip F: Kompresif ve destrüktif büyüme gösteren papiller adenokanser:%4.

Bazı çalışmalar Noguchi sınıflamasını kullanarak subsolid nodüllerin BT bulgularını adenokanserlerin histolojik subtipleri ile korele etmiş ve yakın bir ilişki bulmuştur (108, 109).

2.6.2. DSÖ Sınıflaması

2004 yılında DSÖ'nün yayımlamış olduğu ve akciğer tümörlerini de ele alan sınıflamada, akciğer adenokanserlerinin büyük bölümünü oluşturan ve asiner, papiller veya solid (müsinöz) subtip ile bronkioloalveoler subtiplerin karışımı ile meydana gelen mikst subtip kategorisi mevcuttur (3) (Tablo 2.9). Tek bir subtipten oluşan akciğer adenokanseri ise nadir izlenmektedir.

Tablo 2.9. 2004 DSÖ sınıflaması

Mikst adenokanser
Asiner adenokanser
Papiller adenokanser
Bronkioloalveoler adenokanser
• Müsinöz
• Nonmüsinöz
• Mikst
Solid adenokanser
Varyantlar:
• Fetal adenokanser
• Müsinöz (kolloid) kanser
• Müsinöz kistadenokanser
• Taşlı yüzük hücreli adenokanser
• Berrak hücreli adenokanser

Asiner subtip küboid veya kolumnar hücrelerden oluşan asinüs ve tübüller ile karakterize histolojik bir paterne sahiptir.

Akciğer parankimini kaplayan, papiller görünüm sergileyen, müsinöz veya nonmüsinöz kubooidal veya kolumnar hücrelerden oluşur. Papiller desende nekroz ve invazyon da görülebilir.

Bronkioloalveoler kanser (BAK) alveol duvarları boyunca büyüyen ve stromal, vasküler veya plevral invazyon göstermeyen lepidik olarak isimlendirilen büyüme paternine sahiptir.

Nonmüsinöz tip BAK, Clara hücrelerinden ve /veya tip II hücrelerden oluşur.

BAK, 1999 yılında patologlar tarafından lepidik büyüyen, noninvazif bir lezyon olarak tanımlanmıştır. Ancak zamanla bu terim, %100 5 yıllık sağkalımın sağlandığı küçük noninvazif periferik adenokanser gibi noninvazif hastalıktan kötü prognoza sahip olan multifokal yayılım gösteren ileri evre hastalığı kadar geniş bir tümör spektrumunu tanımlamak için kullanılmıştır (2). Ayrıca akciğer adenokanserlerinin %80'den fazlasının mikst subtip olarak kategorize edilmesi ve bu subtip altında toplanan lezyonların birbirinden oldukça farklı prognoza sahip olmaları, 2004 DSÖ sınıflamasının klinik açıdan kullanışsız bulunmasına sebep olmuştur. 2015

yılında yayımlanan yeni DSÖ sınıflaması ile birlikte artık akciğer adenokanserleri 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasına göre klasifiye edilmektedir (56).

2.6.3. 2011 IASLC/ATS/ERS Sınıflaması

2011 yılında; Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Topluluğu (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Respiratuvar Derneğinin (ERS) oluşturduğu uluslararası multidisipliner bir komite tarafından güncel araştırma sonuçları dikkate alınarak yeni bir akciğer adenokanser sınıflaması yayımlanmıştır (Tablo 2.10).

Bu yeni sınıflama, önceden kullanılmakta olan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 klasifikasyonuna göre radyologlar açısından da önemli olan birtakım değişiklikler içermektedir (Tablo 2.10).

2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında artık BAK terimi yerine adenokanser in situ (AİS), minimal invazif adenokanser (MİA), lepidik baskın adenokanser (LPA), lepidik komponent içeren başka subtip baskın adenokanser ve invazif müsinoz adenokanser kategorileri vardır. Yani eski sınıflamalardan farklı olarak, sırf lepidik büyüme paterni de içerdikleri için önceden BAK kategorisi altında toplanan tümörler artık ayrı ayrı gruplar halinde sınıflandırılmaktadır.

Akciğer adenokanserlerinin %90'ından fazlasının 2004 DSÖ klasifikasyonuna göre mikst subtipte olduğunun ortaya konulması, yeni klasifikasyonda "mikst subtip" teriminin kullanımdan kalkmasına ve değişik kategorilere ayrılmasına neden olmuştur.

Ayrıca bu sınıflamaya göre artık invazif adenokanserler, prognoz ile korrelasyon gösteren histolojik subtip kullanılarak baskın paternlerine göre kategorize edilmektedir.

Bu doğrultuda biyopsi spesimenlerinde %5 oranda bulunan paternler semikantitatif olarak rapor edilir ve baskın paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid predominant invazif adenokanser olarak klasifikasyon yapılır. Ayrıca mikropapiller predominant adenokanser, invazif adenokanserin yeni bir histolojik subtipi olarak eklenmiştir.

Yeni klasifikasyonda invazif müsinoz adenokanser (eski adıyla müsinoz BAK), koloid, fetal ve enterik adenokanser invazif adenokanserin varyantı olarak

sınıflandırılmıştır. İnvazif müsinöz adenokanserin diğer invazif subtiplerden ayrı olarak sınıflandırılmasını klinik, radyolojik, patolojik, genetik ve özellikle EGFR ve KRAS mutasyonları bakımından çok farklı olduğunu gösteren çalışmalar esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

Enterik adenokanser, kolorektal adenokanserleriyle aynı olan histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri nedeniyle varyantlara dâhil edilmiştir.

Berrak hücreli ve taşlı yüzük hücreli tipler artık sitolojik değişiklik olarak görülmektedir ve moleküler özellikler ile birlikte rapor edilmesi önerilmektedir.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i tanı anında unrezektabl olduklarından teşhis sıklıkla küçük biyopsiler ve/veya sitoloji sayesinde konulur.

Yeni sınıflama ile birlikte ilk kez, akciğer adenokanseri teşhisinde alınan küçük biyopsiler ve sitoloji için standardize edilmiş kriter ve terminoloji sunulmaktadır.

Tablo 2.10. 2011 IASLC/ATS/ERS ve 2004 DSÖ sınıflaması ve farklar

IASLC/ATS/ERS Klasifikasyonu		2004 WHO Klasifikasyonu	
Kategoriler	Değişiklikler	Kategoriler	Değişiklikler
Preinvazif lezyonlar			
AAH	Yok	AAH	Yok
AİS	Reklasifiye edilmiş kategori, Eski BAK, ≤ 3 cm invazyon yok, genelde nonmüsinöz ve nadiren müsinöz	BAK Nonmüsinöz/müsinöz/ mikst veya belirsiz	Kullanımdan kalkan terminoloji
MİA	Yeni kategori, lepidik predominant, ≤ 3 cm ve ≤ 5 mm invazyon, genelde nonmüsinöz ve nadiren müsinöz		
İnvazif adenokanser			
Lepidik predominant	Reklasifiye edilmiş kategori, eski ismi > 5 mm invazyonu bulunan BAK deseni	Adenokanser, mikst subtip	Kullanımdan kalkan kategori
Asiner predominant	reklasifiye edilmiş kategori,	Asiner adenokanser	asiner predominant adenokanser
Papiller predominant	reklasifiye edilmiş kategori,	Papiller adenokanser	papiller predominant adenokanser
Mikropapiller predominant	yeni kategori		
Müsin prodüksiyonu bulunan			
solid predominant	reklasifiye edilmiş kategori,	Müsin prodüksiyonu bulunan solid adenokanser	Müsin prodüksiyonlu solid Solid predominant adenokanser
Varyantlar			
İnvazif müsinöz adenokanser	reklasifiye edilmiş kategori, eskiden müsinöz BAK		
Kolloid varyant	yok	Müsinöz (kolloid) kanser	yok
Fetal varyant	yok	Fetal adenokanser	yok
Enterik varyant	yeni kategori	Müsinöz kistadenokanser	Histolojik subtip olarak kalktı sitolojik değişiklik olarak görülmekte
		Signet ring adenokanser	
		Berrak hücreli adenokanser	

2.6.3.1. 2011 IASLC/ATS/ERS Sınıflamasına Göre Akciğer Adenokanserinin Radyolojik ve Patolojik Özellikleri

Persistan subsolid nodüllerin en sık sebebi olan akciğer adenokanserinin BT görüntüsü ile patolojik bulguları arasında sıkı bir korelasyon mevcuttur (110) (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Akciğer adenokanserinin BT’de izlenen attenüasyon bulguları

Saf buzlu cam nodülü	Atipik adenomatöz hiperplazi
	Nonmüsinöz adenokanser in situ (> kısmi solid > solid)
Kısmi solid nodül	Nonmüsinöz adenokanser in situ
	Nonmüsinöz minimal invazif adenokanser (> saf buzlu cam > solid)
	Lepidik paterni baskın adenokanser Diğer adenokanser subtipleri
Solid nodül	Müsinöz adenokanser in situ (nodül/konsolidasyon)
	Müsinöz minimal invazif adenokanser (> kısmi solid)
	Lepidik predominant adenokanser Diğer adenokanser subtipleri (kısmi solid > saf buzlu cam)

Not: Parantez içerisinde her tanı için azalan sıklıkla beraber diğer izlenebilen attenüasyon tipleri verilmiştir.

2.6.3.1.1. Preinvazif Lezyonlar

2.6.3.1.1.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)

AAH, BT’de genelde 5 mm’den küçük, alveol duvarını ve respiratuvar bronşioelleri saran, atipik tip II pnömositlerin ve/veya Clara hücrelerin, yuvarlak veya oval şekilli buzlu cam dansitesinde nodül görünümü kazanmış proliferasyondur (83, 111-113).

AAH’yı temsil eden nodüller tek veya multipl olarak izlenebilir (114, 115).

AAH’in invazif adenokansere dönüşümünü ortaya koyan çalışmalar mevcut olup yüksek selülariteye sahip atipik AAH’nin AIS’ten ayrımının histolojik ve sitolojik olarak zor olduğu bildirilmiştir (111, 116, 117).

2.6.3.1.1.2. Adenokanser in situ (AİS)

AİS, AAH ile birlikte akciğer adenokanserlerinin preinvazif lezyonları kategorisinde yer almaktadır.

AİS sadece alveol duvarları boyunca büyüyen (saf lepidik) ve ≤ 3 cm boyutta noninvazif tümördür (2).

Bu lezyon BT’de soliter veya multipl olabilen saf buzlu cam dansitesinde veya buzlu cam ağırlıklı subsolid nodül olarak görülür. Solid nodül olarak izlenmesi nadirdir (118-126). Nadir görülen müsinöz tip AIS BT’de konsolidasyon veya solid nodül olarak bulgu verir (126-128).

Saf buzlu cam dansitesinde izlendiği zaman AAH’ya göre daha yüksek dansitelidir.

Lezyon çıkarıldığında %100 sağkalım sağlanmaktadır (2).

2.6.3.1.2. Minimal İnvazif Adenokanser (MİA)

MİA’nın invazif komponenti 5 mm’den küçüktür ve lepidik patern dışında bir histolojik subtip (örn. Asiner, papiller, mikropapiller veya solid) veya myofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücrelerinden oluşur. Eğer invazif komponentler birden fazla odaktan oluşuyorsa en büyük odağın boyutu ölçülmelidir (95, 129, 130).

Eğer tümör lenfatikleri, damarları veya plevrayı invaze ediyorsa ya da nekroz içeriyorsa MİA dışlanmalıdır.

Yeni bir histolojik subtip olan MİA, AAH ve AİS ile ortak radyolojik bulgulara sahip olmakla birlikte BT’deki görünümü henüz yeterince tanımlanmamıştır.

Ancak saf buzlu cam dansitesinde olabileceği gibi, tek veya birkaç adet solid komponent (≤ 5 mm) içeren, ağırlıklı olarak buzlu cam dansitesinden oluşan kısmi solid nodül şeklinde görüldüğü bildirilmektedir. Buzlu cam dansitesindeki komponenti lepidik büyümeyi temsil eder. Solid komponenti ise patolojik olarak stroma invazyonunu temsil ettiği bildirilmiştir (95). Ancak histopatolojik olarak alveolar kollaps, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, fibrozis, noninvazif lepidik hücre büyümesi, mukus da solid görünüme neden olabileceğinden BT’de ölçülen

solid komponentin boyutu invazif adenokanser boyutundan daha büyük olabilir (107, 117).

MİA genelde 2 cm veya daha küçük boyutludur (2).

Bir dizi araştırmada MİA ile uyumlu kriterleri taşıyan adenokanser vakalarında %100'e yakın sağkalım bildirilmiştir (95, 129, 107).

MİA genelde nonmüsinözdür. Ancak nadir de olsa BT'de kısmi solid veya solid nodül olarak izlenen müsinöz özellikte de olabilir (131).

2.6.3.1.3. İnvazif Adenokanser

2.6.3.1.3.1. Lepidik Baskın Subtip

Lepidik baskın subtip DSÖ 2004 sınıflamasında mikst subtip kategorisinde yer alan, lepidik paternin baskın olduğu nonmüsinöz adenokanserdir. Diğer lepidik büyüme paternine sahip lezyonlar gibi bu subtipde de alveol ve bronş duvarları boyunca büyüyen tip II psömositler ve Clara hücreleri mevcuttur.

Eğer tümör en geniş yerinde 5 mm'den büyük lepidik patern dışı bir histolojik subtip içeriyorsa (örn. Asiner, papiller, mikropapiller veya solid); 5 mm'den büyük myofibroblastik stromal invazyon varsa; lenfatikleri, damarları veya plevrayı invaze ediyorsa, veya tümör nekrozu içeriyorsa lepidik baskın adenokanser (LPA) teşhisi konur. Bu subtipde sahip lezyonların rezeksiyonu sonrası prognozun iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (96, 132).

BT'de değişken miktarda buzlu cam ve solid komponentler içeren kısmi solid opasite şeklinde görülür.

2.6.3.1.3.2. Asiner, Papiller, Mikropapiller ve Solid Baskın Subtip

Asiner baskın subtip histopatolojik olarak asiner baskın adenokanser hücreleri tarafından çevrili, santral luminal alan bulunduran bezlerden oluşur (3).

Papiller baskın subtip santral fibrovasküler çekirdek boyunca büyüyen glandüler hücrelerden oluşur (3).

Mikropapiller baskın adenokanser yeni bir kategoridir ve fibrovasküler çekirdeđi olmayan papiller demetler hâlinde büyür (2).

Müsin prodüksiyonu bulunan solid baskın adenokanser; asiner, papiller, mikropapiller veya lepidik büyümesi olmayan katman hâlinde büyüyen poligonal tümör hücrelerden oluşan majör komponenti olur (3).

Solid ve mikropapiller baskın subtip diğer subtipler ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Adenokanserlerin bu subtipleri solid nodül olarak izlenir (108, 120). Eğer lepidik komponentleri de varsa kısmi solid olabilirler (2).

2.6.3.1.4. İnvazif Müsinöz Adenokanser

BT'de invazif müsinöz adenokanserler küçük bir nodülden tüm lobu tutan buzlu cam/kısmi solid dansitede veya hava bronkogramı içeren konsolidasyon şeklinde izlenirler (133, 4). Multifokal ve multilober dağılım gösterebilirler. BT'de tümöre solid görünümü kazandıran müsin komponentidir (134, 2). Müsin komponentleri nedeniyle intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası çekilen BT'de konsolidasyon içi kontrastlanan damarlar görülür (BT anjiyogram işareti) (135, 2). Diğer invazif adenokanserlerden ayrı kategorize edilen bu tümörde KRAS mutasyonu daha sık görülmekte olup daha kötü prognoza sahiptir (2).

2.6.3.2. Küçük Akciğer Adenokanserinde Prognozu Öngörmeye ÇKBT'nin Yeri

Kısmi solid bir nodül şeklinde izlenen adenokanser varlığında buzlu cam dansitesindeki alanın histolojik olarak lepidik büyümeyi, solid olarak izlenen kısmının ise invazyonu gösterdiği bildirilmiştir (135). Buzlu cam dansitesinin ağırlıkta olması lenf nodu metastazının ve vasküler invazyonun daha az olduğunu gösterir ve iyi prognoza işarettir (108, 117, 137-140).

Sakao ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada, rezekt edilmiş evre IA akciğer adenokanserlerinde hastalıklı sağkalımın tüm tümör boyutu ile değil de solid komponentin boyutu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (141).

Honda ve arkadaşları buzlu cam ağırlıklı nodüllerin ("hava-içerikli tip lezyon") histopatolojik olarak AIS ve MIA ile uyumlu olduğunu, solid ağırlıklı ("solid-dansite tip lezyon") olanların ise daha sık invazif adenokanseri temsil ettiğini göstermişlerdir (140).

Lee ve ark.nın çalışmasına göre; 10 mm'den küçük saf buzlu cam dansitesinde nodülün ve solid bileşenin toplam boyuta oranı <%30 olan, 14 mm'den küçük kısmi solid nodülün preinvazif olmaları muhtemeldir (142).

Ayrıca malignite durumunda tümör içi kistik lüensiler ve hava bronkogramı iyi prognoz belirteçdir. Kistik lüensiler içeren, evre IA adenokanserin yavaş büyüdüğü ve iyi diferansiye olduğu gözlenmiştir (143, 144). Hava bronkogramının da daha çok iyi diferansiye tümörlerde izlendiği ortaya konmuştur (144, 126).

Kalın spikülasyon ve tümör çevresinde bronkovasküler demetin kalınlaşması ise lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve sağkalımda azalma ile korrelasyon gösterir (110).

Çentiklenme ile plevral çekinti, invazif adenokanserin önemli bir bulgusudur (141). Solid bir nodül olarak izlenen adenokanserde çentiklenme varlığı, bu tümörün az diferansiye olduğunu gösterir ve kötü prognoza işarettir (126, 145). Evre IA adenokanserde plevral çekinti varlığının kötü prognoz belirteci olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (146, 157).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Hastanemizin hasta kayıt sistemi kullanılarak, Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında opere olmuş ve histopatolojik olarak akciğer adenokanseri tanısı almış 61 hasta tespit edilmiştir. 12 hasta, PACS'ta kayıtlı toraks BT incelemesi olmadığından, 15 hasta ise cerrahi öncesi çekilen toraks BT'de ölçülen nodül boyutu 2 cm'den büyük olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır.

Toraks BT'de (kesit kalınlığı $\leq 2,5$ mm) tümör boyutu 2 cm veya daha küçük olan solid/subsolid nodülü bulunan 34 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastaların tümü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde opere edilmişti. Çalışmaya dâhil edilen 34 hastanın 1'inde 2 adet, diğerlerinde ise 1'er adet nodül cerrahi olarak rezeke edilip akciğer adenokanseri tanısı almıştı. Hastaların 3'üne segmentektomi, 1'ine lobektomi, geriye kalanlara ise wedge rezeksizyon uygulanmıştı.

Elde edilen materyaller Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD tarafından 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflaması dikkate alınarak incelenmişti.

3.2. GÖRÜNTÜLEME PROSEDÜRÜ

Toraks BT incelemeleri 64 dedektör sıralı Aquillion (Toshiba Medical Systems, Japonya), 8 dedektör sıralı Light Speed Ultra (General Electric Healthcare, Milwaukee, Amerika Birleşik Devletleri), 16 dedektörlü Bright Speed Delight (General Electric Healthcare, Milwaukee Amerika Birleşik Devletleri) ve 16 dedektör sıralı Somatom Emotion 2007 (Siemens, Almanya) çok kesitli BT cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çekimlerde otomatik tüp akımı kullanıldı. Uygulanan voltaj 16 dedektörlü Siemens cihazında 130 KV, diğerlerinde ise 120 kV idi. Ayrıca kollimasyonlar 8 detektörlü cihaz için 8x1.25 mm, 16 detektörlü GE cihazı için 20 mm, 64 detektörlü cihaz için 64x0.5, 16 dedektörlü Siemens cihazı için 16x0.6 mm idi. Rotasyon zamanı 16 detektörlü GE cihazı için 0,8 saniye, Siemens cihazı için 0,6 ve diğer cihazlar için 0.5 saniye idi. Pitch faktörü 8 detektörlü cihaz için 0.75, 16 detektörlü GE cihazı için 1,375, Siemens cihazı için 1.5, 64 detektörlü cihaz için 0.83

idi. Kalınlığı $\leq 2,5$ mm olan kesitler oluşturulmuştı. Her hasta için tomografi çekimi kraniyokaudal yönde nefes tutturularak gerçekleştirildi.

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Patoloji sonucu akciğer adenokanseri olan ve ≤ 2 cm'den küçük olan her nodül; lokalizasyonu, akciğer penceresinde izlenen boyutu (aksiyel x transvers), mikst dansitede ise mediasten penceresinde izlenen en büyük solid komponentinin boyutu (aksiyel x transvers), kaybolma oranı (şekil 3.1), akciğer penceresinde (kısmi solid nodüllerin buzlu cam komponentini de kapsayacak şekilde) dansitesi, kenar özellikleri (spiküle, lobüle), nodül solidse çentiklenme varlığı, nodül içi lüseni ve hava bronkogramı (bronş özelliği: normal genişlikte, 'cut off', ektazik, daralan) varlığı, eşlik eden bronkovasküler demet kalınlaşması, plevral çekilme ve kalınlaşma yönünden PACS sisteminde incelenmiştir.

Kaybolma oranı $\geq 50\%$ olan nodüller hava – içerikli tip, $< 50\%$ olanlar ise solid-dansite tip olarak kategorize edilmiştir.

Kaybolma oranı = (akciğer penceresinde tümörün maks. boyut – mediasten penceresinde tümörün maks. boyut) / (akciğer penceresinde tümörün maks. boyutu)

Şekil 3.1. Kısmi solid bir nodülde kaybolma oranının hesaplandığı formül

Ayrıca hastaların PACS'ta daha eski tarihli toraks BT'lerinin bulunması durumunda bunlar da incelenmiş olup akciğer penceresinde nodülün boyutu, dansite ölçümü, kısmi solid ise mediasten penceresinde solid komponentinin boyutu ölçülmüş ve misillenme süresi hesaplanmıştır. 18-F-FDG-PET çekilmişse, incelenen nodülün artmış aktivitesinin (SUVmax $> 2,5$) olup olmadığına bakılmıştır.

Her nodül için elde edilen ölçüm sonuçları patoloji sonuçlarıyla birlikte veri toplama arayüz programı olan Excel 2003'e (Microsoft Office, 2003) kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm S, ortanca (min-maks), frekans

dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi (Fisher's Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için, iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Eşleştirilmiş Örneklem T Testi (Paired Samples T Test) uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik bonferroni düzeltmesiyle yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak invaziv adenokanseri öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında, Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göğüs Cerrahisi bölümünde opere olmuş ve histopatolojik olarak akciğer adenokanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu tarama sonucunda 33 hasta araştırmaya dahil edildi.

4.1. ÇALIŞMA GRUBU

Hastaların ortalama yaşı 62,12±11,47 (minimum 28, maksimum 81 yaş) yılıdır. Hastaların 19'u (%57,6) erkek, 14'ü (%42,4) kadındır. Hastaların 18'inde (%54,5) sigara öyküsü ve 9'unda (%27,3) akciğer amfizemi şeklinde bulgu veren KOAH mevcuttur. Hastalarda cerrahi tedavi öncesi yapılan radyolojik değerlendirmede ve sonrasında histopatolojik değerlendirmede lenf nodu metastazı saptanmamıştır.

Hastaların 2'sinde (%6,0) adenokanser tanısı ile senkron ikinci bir akciğer malignitesi mevcuttur. Tümörlerin biri skuamöz hücreli kanser, diğeri ise adenokanserdir. Ayrıca hastaların 3'ünde en az bir adet satellit nodül izlendi.

İncelenen hastaların 4'ünde (%12,1) akciğer adenokanseri nedeniyle ve 2'sinde (%6,0) adenokanser dışı akciğer malignitesi nedeniyle cerrahi öyküsü mevcuttur.

Araştırmaya dahil edilen hastalardan birinde iki adet, diğerlerinde ise birer adet nodül olmak üzere toplam 34 adet nodül incelendi.

Nodüllerin cerrahi tedavisinde wedge rezeksiyon (n=30, %88,3) segmentektomi (n=3, %8,8) ve lobektomi (n=1, %2,9) uygulanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların incelenen nodüllere yönelik BT, PET-BT ve histopatolojik bulguları tablo 4.1'de sunulmaktadır.

Tablo 4.1. Araştırma kapsamında olan hastaların nodül özellikleri

	Pat. Tanı	Subtip	LVİ	Pİ	Spikülasyon	Lobülasyon	Çentiklenme	HB	Lüsenisi	PÇ	PK	BVDK	Atelektazi	PET-BT	PET-BT Sonucu
Olgu 1	İMAK	Müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	-----
Olgu 2	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok	-----
Olgu 3	İAK	Asiner	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 4	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 5	MİAK	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Negatif
Olgu 6	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 7	İAK	Papiller	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 8	İAK	Asiner	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	-----
Olgu 9	MİAK	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Negatif
Olgu 10	İAK	Lepidik	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 11	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 12	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 13	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Pozitif
Olgu 14	İAK	Solid	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Pozitif
Olgu 15	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 16	İAK	Lepidik	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Pozitif
Olgu 17	İAK	Mikropapiller	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 18	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok	-----
Olgu 19	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Yok	-----
Olgu 20	İMAK	Müsinöz	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Pozitif
Olgu 21	İAK	Asiner	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Pozitif
Olgu 22	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 23	İAK	TYH	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Pozitif
Olgu 24	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Negatif
Olgu 25	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	-----
Olgu 26	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 26	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 27	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Negatif
Olgu 28	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Negatif
Olgu 29	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 30	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Pozitif
Olgu 31	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 32	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	-----
Olgu 33	AKİ	müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Negatif

İMAK: İnvazif müsinöz adenokanser; İAK: İnvazif adenokanser; AKİ: Adenokanser insitu; MİAK: Minimal invazif adenokanser; TYH: Taşlı yüzük hücreli; LVİ: Lenfovasküler invazyon; Pİ: Plevral invazyon; HB: Hava bronkogramı; PÇ: Plevral çekinti; PK: Plevral kalınlaşma; BVDK: Bronkovasküler demet kalınlaşması

4.2. BT BULGULARI

Nodüllerin lokalizasyonun, kaybolma oranına göre ve attenüasyona bağlı tipinin dağılımı tablo 4.2’de sunulmaktadır.

İncelenen nodüllerin hepsi periferik yerleşimli olup %35,3 ile (n=12) en sık sağ üst lobda lokalize olduğu görüldü. Bunu %23,5 ile (n=8) sağ alt lob ve %17,7 ile (n=6) sol üst lob izliyordu. Nodüller en az %2,9 ile (n=1) lingulada yer alıyordu.

İncelenen nodüllerin %61,8’i (n=21) solid dansite tipindeyken, %38,2’si (n=13) hava içerikliydi. Nodüllerin %50,0’ı (n=17) mikst, %41,2’si (n=14) solid ve %8,8’i (n=3) saf buzlu cam görünümündeydi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Nodüllerin lokalizasyonunun, kaybolma oranına göre ve attenüasyona göre tiplerinin dağılımı

	Sayı	%
Lokalizasyon		
Sağ Üst Lob	12	35,3
Sağ Alt Lob	8	23,5
Sol Üst Lob	6	17,7
Sol Alt Lob	5	14,7
Orta Lob	2	5,9
Lingula	1	2,9
Kaybolma oranına göre tip		
Solid Dansite	21	61,8
Hava İçerikli	13	38,2
Attenüasyona göre tip		
Mikst	17	50,0
Solid	14	41,2
Saf Buzlu Cam	3	8,8

Nodüllerin tümü ele alındığında BT’de ölçülen boyut ortalaması $14,80 \pm 3,50$ (minimum 8, maksimum 20) mm idi.

Hastaların 15’inde PACS’ta kayıtlı olan ve karşılaştırmalı değerlendirmeyi mümkün kılan eski toraks BT incelemesi mevcuttu. En eski tarihli inceleme ele alınarak nodülün dansitesi karşılaştırıldı ve misillenme süresi hesaplandı.

Nodülün, kaybolma oranına ve ayrıca attenüasyona bağlı belirlenen tipine göre misillenme süresi tablo 4.3’de sunulmaktadır. Nodüllerin birinde eski inceleme ile boyut farkı saptanmazken diğerinde ise küçülme söz konusuydu. Bu nedenle bu 2 nodülde misillenme süresi hesaplanamadı. Nodüllerin misillenme süresinde kaybolma oranları ve dansiteye bağlı tipleri ayrı ele alınarak incelendiğinde anlamlı fark saptanmasa da misillenme süresi solid, mikst ve buzlu cam nodülleri için sırasıyla 161,75±75,28 gün, 261,67±177,36 gün ve 565,00±558,46 gün olarak hesaplandı (p>0,05).

Tablo 4.3. Nodül tiplerine göre misillenme süresi

	n	Misillenme süresi (gün)	p
		Ortalama±S (min-maks)	
Kaybolma oranına göre tip			
Solid Dansite	7	186,14±97,12 (74-369)	0,295 ^a
Hava İçerikli	6	434,83±409,28 (121-1192)	
Attenüasyona göre tip			
Solid	4	161,75±75,28 (74-244)	0,427 ^b
Mikst	6	261,67±177,36 (134-575)	
Saf Buzlu Cam	3	565,00±558,46 (121-1192)	

^aMann-Whitney U Testi

^bKruskal Wallis Testi

Eski BT’si olup mikst tipte olan 7 nodülün eski solid komponentinin maksimum boyut ortalaması 5,36±3,45 mm iken yeni maksimum boyut ortalaması 7,14±2,12 mm’ydi. Bu nodüllerin ortalama maksimum uzunluklarının arttığı gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Eski BT’si olan mikst nodüllerin solid komponentlerinin eski ve yeni boyutlarının dağılımı

	n	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	p*
Yeni en büyük boyut	7	7,14±2,12	7 (5-11)	0,040
Eski en büyük boyut	7	5,36±3,45	4 (1,5-12)	

*Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Nodüllerin dansitelerinde eski BT incelemelerinde yapılan ölçümler ile karşılaştırıldığında anlamlı olan artış dikkati çekti ($p<0,05$) (Tablo 4.5). Eski ve yeni BT arasında ortalama $230,00\pm 188,26$ (30-690) gün geçmişti. Bu süre zarfında nodüllerin dansitelerinin ortalama $68,67\pm 85,28$ HÜ arttığı saptandı.

Tablo 4.5. Nodüllerden eski BT'si olanların, eski ve yeni BT incelemelerine ait dansitelerinin dağılımı

	n	Ortalama \pm S HÜ	Ortanca (min;maks) HÜ	p*
Yeni dansite	15	-222,07 \pm 231,77	-186 (-697;49)	0,011
Eski dansite	15	-290,73 \pm 239,61	-305 (-673;14)	

*Wilcoxon İşaretleli Sıralar Testi
S=Standard sapma

BT'de nodülün boyutu ve dansitesi ile ilişkili olanlar dışında incelenen bulgular tablo 4.6'da sunulmaktadır.

Nodüllerin %58,8'inde (n=20) plevral çekinti, %47,1'inde (n=16) spikülasyon, %44,1'inde (n=15) hava bronkogramı, %38,2'sinde (n=13) plevral kalınlaşma, %38,2'sinde (n=13) bronkovasküler demet kalınlaşması, %35,3'ünde (n=12) lobülasyon, %23,5'inde (n=8) lüseni, %11,8'inde (n=4) nodüle komşu atelektazi ve %5,9'unda (n=2) çentiklenme mevcuttu (Tablo 4.6). Hava bronkogramı tespit edilen 15 nodülün birinde (%6,7) nodül içinde izlenen bronşun şekli değerlendirilemezken %60'ı (n=9) ektazik, %20'si (n=3) ise normal genişlikte ve %13,3'ünde (n=2) 'cut-off' izlendi.

Tablo 4.6. İncelenen nodüllerin BT bulgularının dağılımı

(n=34)	Sayı*	%*
Plevral çekinti	20	58,8
Spikülasyon	16	47,1
Hava bronkogramı	15	44,1
Plevral kalınlaşma	13	38,2
Bronkovasküler demet kalınlaşması	13	38,2
Lobülasyon	12	35,3
Lüseni	8	23,5
Nodüle komşu atelektazi	4	11,8
Çentiklenme	2	5,9

*Bulguya rastlanan nodüllerin sayısı ve yüzdesi

4.3. PET-BT BULGULARI

İncelenen 33 hastanın 13'üne (%39,4) PET- BT ile görüntüleme yapılmıştı.

Nodüllerin PET-BT ile görüntüleme sonuçları tablo 4.7'de sunulmaktadır.

Toplam 7 nodülün (%53,8) SUV max değeri >2,5 ölçülmüş olup bu nodüller PET-BT'de pozitif olarak raporlanmıştı. Diğer 6 nodülde (%46,2) ise patolojik SUVmax değeri saptanmamıştı.

PET-BT sonuçları arasında kaybolma oranına göre nodül tipi açısından anlamlı fark saptanmasa da (p=0,103), PET-BT incelemesi yapılmış solid dansite tipinde olan nodüllerin %75,0'nun (n=6) PET-BT sonucu pozitifken %25,0'nun (n=2) negatifti. Hava içerikli nodüllerin ise %20,0'nun (n=1) sonucu pozitifken %80,0'nun (n=4) negatifti. PET-BT tetkiki gerçekleştirilen attenüasyona göre nodül tipleri değerlendirildiğinde ise solid tipteki nodüllerin %85,7'sinin (n=6) sonucu pozitif, %14,3'ünün (n=1) negatifti. Mikst nodüllerin ise %20,0'nun (n=1) PET-BT sonucu pozitif, %80,0'nun (n=4) ise negatifti. PET-BT yapılan saf buzlu cam görünümünde tek nodül vardı ve sonucu negatifti (Tablo 4.7).

PET-BT'de pozitif olan nodül boyutları ortalama 16,14±2,48 (12-20) mm'yd. PET-BT sonucu pozitif olan saf solid tipte olan 6 nodülün maksimum boyutu ortalama 15,50±1,97 (12-17) mm'yd. Mikst tipte olan nodülün maksimum boyutu ise 17 mm olarak ölçülmüştü.

Tablo 4.7. PET-BT uygulanan hastaların nodül tiplerine göre PET-BT sonuçlarının dağılımı

	PET-BT Sonucu		P değeri
	Pozitif Sayı (%*)	Negatif Sayı (%*)	
Kaybolma oranına göre nodül tipi			
Solid Dansite	6 (75,0)	2 (25,0)	
Hava İçerikli	1 (20,0)	4 (80,0)	
Attenüasyona Göre Nodül Tipi			0,103
Solid	6 (85,7)	1 (14,3)	
Mikst	1 (20,0)	4 (80,0)	
Saf Buzlu Cam	0	1 (100)	

*Satır yüzdesi

4.4. BT BULGULARI İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU

Nodüllerin %67,7'sinin (n=23) patolojik tanısı invazif adenokanserdi. Bunların ikisi müsinöz tipteydi. İncelenen nodüllerin %26,4'ü (n=9) adenokanser in situ ve %5,9'u (n=2) minimal invazif adenokanserdi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İncelenen nodüllerin patolojik tanıları

Patolojik Tanılar (n=34)		Sayı	%
İnvazif adenokanser	Non-müsinöz	21	61,8
	Müsinöz	2	5,9
Adenokanser in situ		9	26,4
Minimal invazif adenokanser		2	5,9

Patolojik tanı ile attenüasyona göre nodül tipleri korele edildi (Tablo 4.9). İnvazif adenokanser tanısı alan nodüllerde solid tip yüzdesi NMİA tanısı alanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Tanısı invazif adenokanser olan 23 nodülün 13'ü (%56,5'i) solid, 10'u (%43,5) ise mikst tipteydi. Bu tanıya sahip hiçbir nodül saf buzlu cam dansitesinde izlenmedi.

Tablo 4.9. Patolojik tanı ile dansiteye göre nodül tipinin korelasyonu

	İnvazif adenokanser Sayı (%*)	NMİA Sayı (%*)	P
Attenüasyona göre nodül tipi			
Solid	13 (56,5)	1 (9,1)	0,004
Mikst	10 (43,5)	7 (63,6)	
Saf Buzlu Cam	0	3 (27,3)	

*Sütun yüzdesi

NMİA: Noninvazif ve minimal invazif adenokanser

Nodüllerin kaybolma oranları patolojik tanıları ile korele edildi (Tablo 4.10, 4.11).

NMİA'nın kaybolma oran ortancası invazif adenokansere göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.10).

Patolojik tanısı invazif adenokanser olan 23 nodülün %82,6'sı (n=19) solid dansite tipinde, %17,4'ü ise hava içerikliydi (Tablo 4.11).

Tanısı NMİA olan 11 nodülün ise %81,8'i (n=9) hava içerikliken %18,2'si (n=2) solid dansite tipindeydi (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Patolojik tanılarına göre kaybolma oranının dağılımı

	İnvazif adenokanser (n=23)	NMİA (n=11)	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Kaybolma Oranı (%)	0 (0-82)	72 (0-100)	<0,001

*Mann Whitney U Testi

NMİA: Noninvazif ve minimal invazif adenokanser

İnvazif adenokanser tanısı alanlarda solid dansite tip yüzdesi NMİA tanısı alanlara göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.11). Nodüllerin kaybolma oranlarına göre tipleri patolojik tanı ile korele edildiğinde invazif adenokanser tanısını öngörmede sensitivitesi %82,6, spesifitesi ise %81,8'di.

Tablo 4.11. Patolojik tanılarına göre nodül tipinin dağılımı

	İnvazif adenokanser Sayı (%*)	NMİA Sayı (%*)	Toplam Sayı (%*)	P
Kaybolma oranına göre nodül tipi				
Solid dansite	19 (82,6)	2 (18,2)	21 (61,8)	0,001
Hava içerikli	4 (17,4)	9 (81,8)	13 (38,2)	
Toplam	23 (67,6)**	11 (32,4)**	34 (100)	
	Sensitivite=%82,6			
	Spesifisite=%81,8			

*Sütun yüzdesi

**Satır yüzdesi

NMİA: Noninvazif ve minimal invazif adenokanser

Nodüllerin BT'de ölçülen boyutu ile patoloji laboratuvarında ölçülen tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Nodüllerin BT'de ölçülen ortalama boyutları ve en büyük çap uzunluğunun dağılımı histopatolojik tanısı ile birlikte tablo 4.13'de sunulmaktadır.

Ayrıca minimal invazif adenokanser tanısı alan 2 nodülün invazif komponent boyutu patolojik olarak değerlendirilmişti. Olguların biri BT'de solid dansite tipte olup solid komponent maksimum boyutu 7 mm ölçülürken, patolojide invazyon

komponenti 3,5 mm ölçülmüştü. Diğer nodül hava içerikli tipte olup BT’de solid komponent maksimum boyutu 5 mm, invazif komponenti 4 mm olarak ölçülmüştü.

İnvazif adenokanserlerle non-invazif ve minimal invazif adenokanserler (NMİA) arasında nodüllerin BT’de ölçülen maksimum boyutları ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Patolojik tanısı invazif adenokanser olan nodüllerin maksimum boyutu, tanısı NMİA olanların boyutlarından anlamlı olarak büyüktü. Ancak nodüllerin ortalama boyutları esas alınarak karşılaştırıldığında patolojik tanıları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. BT’de ve patolojide ölçülen tümör boyutlarının karşılaştırması

	n	Tümör Boyutu (mm)**	p*
		Ortalama±S (min-maks)	
BT	34	14,18±3,50 (8-20)	0,924
Patoloji	34	14,12±4,54 (7-28)	

*PairedSample T Testi

**En büyük boyut

***BT: Bilgisayarlı tomografi

Tablo 4.13. Patolojik tanıları göre nodüllerin BT’de ölçülen ortalama boyutları ve en büyük boyutun dağılımı

	İnvazif Adenokanser (n=23)	NMİA (n=11)	p*
	Ortalama±S (min-maks)	Ortalama±S (min-maks)	
Ortalama boyut (mm)	13,02±3,22 (8-20)	11,00±2,77 (7-17)	0,071
En büyük boyut (mm)	15,09±3,32 (9-20)	12,28±3,23 (8-19)	0,031

*Mann-Whitney U Testi

Nodüllerin patolojik tanıları arasında misillenme süreleri değerlendirildi. NMİA ile invazif adenokanser tanıları arasında nodüller arasında ortalama misillenme sürelerinde fark izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Patolojik tanılarına göre misillenme süresinin dağılımı

Patolojik Tanı	n	Misillenme Süresi (gün)	P
		Ortalama±S (min-maks)	
NMİA*	4	475,00±49,22 (121-1192)	0,414 ^a
İnvazif adenokanser	9	223,56±157,29 (74-575)	

^aMann-Whitney U Testi

Patolojik tanıları arasında dansite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). İnvazif adenokanser tanısı alan nodüllerin NMİA tanısı alanlara göre dansitesi anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Patolojik tanılarına göre dansitenin dağılımı

Patolojik Tanılar	n	Dansite (HÜ)	P
		Ortalama±S (min;maks)	
NMİA	11	-276,64±213,19 (-697;10)	0,001 ^a
İnvazif adenokanser	23	-58,87±149,89 (-459;101)	

^aMann-Whitney U Testi

Nodüllerin, boyutu ve dansitesi ile ilişkili olan özellikleri dışındaki BT bulguları da patoloji sonucu ile korele edildi.

İnvazif adenokanser tanısı alan nodüllerde bronkovasküler demet kalınlaşması yüzdesi NMİA'ya göre anlamlı olarak yüksekti. Nodülün histopatolojik tanısı ile diğer BT bulguları korele edildiğinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.16).

BT'de izlenen plevral ve bronkovasküler yapılarıdaki değişiklikler patoloji sonucu ile korele edildi. BT'de eşlik eden plevral ve bronkovasküler yapılarıdaki değişiklikler ile patolojik olarak bu yapıların invazyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.17 ve 4.18). Ancak plevral invazyonu olan 8 hastanın 7'sinde plevral çekintinin izlendiği dikkati çekti.

Tablo 4.16. Patolojik tanılara göre BT bulgularının dağılımı

	NMİA (n=11) Sayı (%*)	İnvazif adenokanser (n=23) Sayı (%*)	p**
Spikülasyon	4 (36,4)	12 (52,2)	0,388
Lobülasyon	3 (27,3)	9 (39,1)	0,705
Çentiklenme	0	2 (8,7)	0,998
Hava bronkogramı	4 (36,4)	11 (47,8)	0,715
Lüsensi	4 (36,4)	4 (17,4)	0,388
Plevral çekinti	4 (36,4)	16 (69,6)	0,135
Plevral kalınlaşma	3 (27,3)	10 (43,5)	0,465
Bronkovasküler demet kalınlaşması	1 (9,1)	12 (52,2)	0,024
Nodüle komşu atelektazi	0	4 (17,4)	0,280

*Sütun yüzdesi

**Fisher'in kesin testi

Tablo 4.17. Plevral invazyon varlığına göre plevral çekinti ve kalınlaşma varlığının dağılımı

	Patolojiye göre plevral invazyon		p**
	Var Sayı (%*)	Yok Sayı (%*)	
Plevral Çekinti			
Var	7 (87,5)	13 (50,0)	0,102
Yok	1 (12,5)	13 (50,0)	
	Sensitivite=%87,5 Spesifite=%50,0		
Plevral Kalınlaşma			
Var	3 (37,5)	10 (38,5)	0,997
Yok	5 (62,5)	16 (61,5)	
	Sensitivite=%37,5 Spesifite=%61,5		

*Sütun yüzdesi

**Fisher'in Kesin Testi

Tablo 4.18. Patolojide bronkovasküler invazyon varlığına göre bronkovasküler demet kalınlaşmasının dağılımı

	Patolojiye göre bronkovasküler invazyon		p*
	Var Sayı (%*)	Yok Sayı (%*)	
Bronkovasküler Demet Kalınlaşması			
Var	2 (66,7)	11 (35,5)	0,544
Yok	1 (33,3)	20 (64,5)	

*Fisher'in Kesin Testi

BT bulgularının invazif adenokanseri öngörmedeki etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi tablo 4.19’de sunuldu. Çentiklenme bulgusu olan sadece 2 nodül olduğu için analize dahil edilmedi. Analiz sonucuna göre BT bulgularının invazif adenokanseri öngörmede anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. BT bulgularının invazif adenokanseri öngörmedeki etkisini değerlendirmek üzere yapılan lojistik regresyon analizi

	B (SH)	sd	OR	%95 GA**	p
Spikülasyon	0,685 (1,55)	1	1,984	0,095-41,285	0,658
Lobülasyon	2,185 (1,37)	1	8,895	0,604-131,069	0,111
Hava bronkogramı	0,358 (1,40)	1	1,430	0,093-22,058	0,798
Lüsensi	-1,181 (1,37)	1	0,307	0,021-4,501	0,389
Plevral çekinti	2,555 (1,62)	1	12,876	0,543-305,106	0,114
Plevral kalınlaşma	-2,493 (1,77)	1	0,083	0,003-2,663	0,159
Bronkovasküler demet kalınlaşması	3,184 (1,64)	1	24,135	0,974-597,921	0,052
Kaybolma yüzdesi	2,761 (1,15)	1	7,542	0,914-23,190	0,476
Nodül boyutu	0,473 (1,32)	1	1,156	0,207-5,726	0,732

*SH: Standart hata; GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı

**Bağımlı değişken invazivadenokanser (NMİA’ya göre)

***BT’de çentiklenme görülen nodül sayısı 2 olduğu için değerlendirmeye dahil edilmedi.

Nodüllerin PET-BT sonuçlarının patoloji tanısına göre dağılımı tablo 4.20’de verilmiştir.

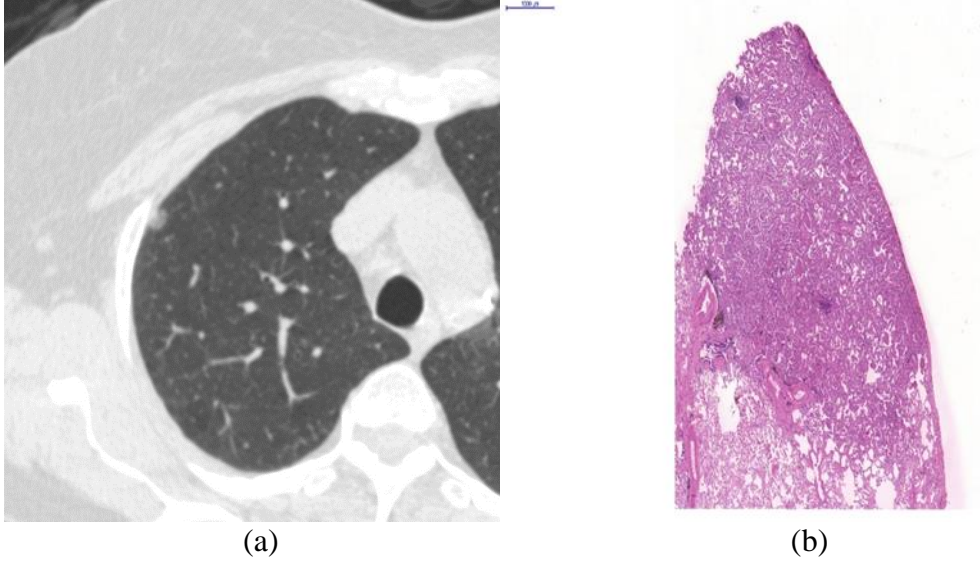
PET-BT ile görüntüleme yapılan toplam 13 hastadan patolojik tanısı invazif adenokanser olanların %77,8’inin (n=7) PET-BT sonucu pozitif, %22,2’sinin (n=2) negatif. PET-BT yapılan NMİA tanılı nodüllerin ise tamamının (n=4) sonucu negatif.

Tablo 4.20. Nodüllerin PET-BT sonuçlarının patoloji sonuçlarına göre dağılımı

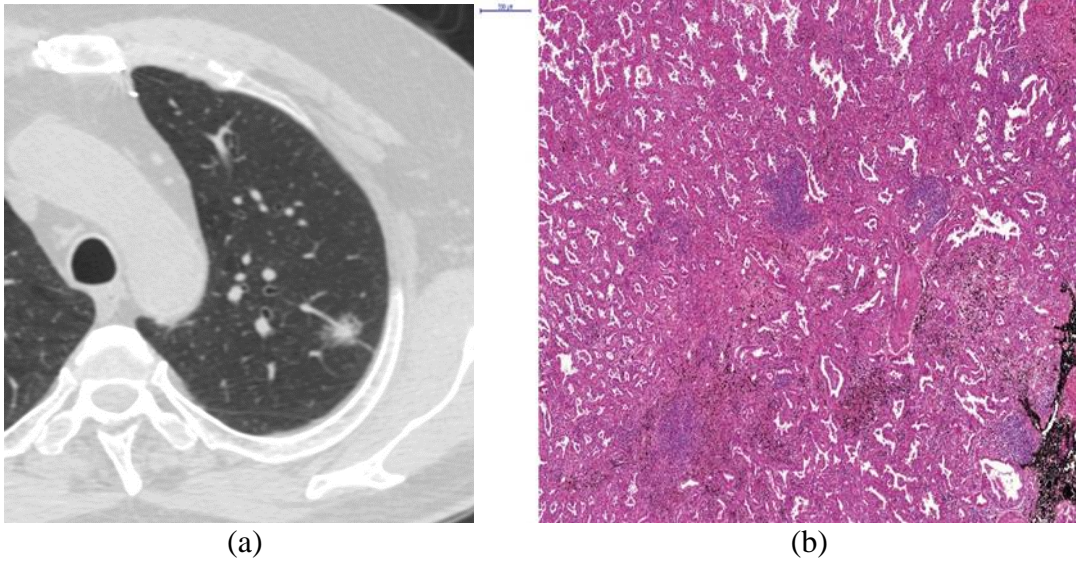
Patolojik Tanı	PET-BT Sonucu	
	Pozitif Sayı (%*)	Negatif Sayı (%*)
İnvazif adenokanser	7 (77,8)	2 (22,2)
NMİA	0	4 (100)

*Satır yüzdesi

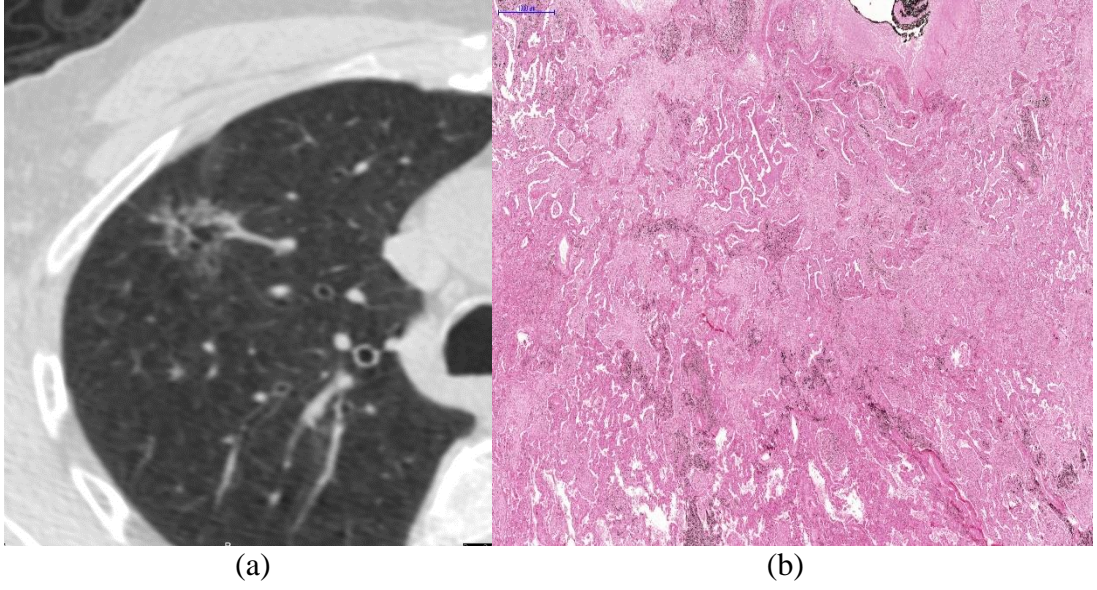
4.5. OLGU ÖRNEKLERİ



Resim 4.1. (Olgu No-29) 63 yaşında, kadın hasta. Adenokanser in situ. Sağ akciğer üst lob anterior segmentte izlenen saf buzlu cam dansitesinde nodülün aksiyel ince kesit BT (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x1.9) (b).



Resim 4.2. (Olgu No-9) 57 yaşında erkek hasta. Minimal invazif adenokanser. Sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte mikst dansitede nodülün aksiyel ince kesit BT (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x4) (b).



Resim 4.3. (Olgu No-31) 73 yaşında erkek hasta. Lepidik baskın invazif adenokanser ve eşlik eden akciğer amfizemi. Sağ üst lob anterior segmentte hava bronkogramı içeren, plevral çekintinin, bronkovasküler demet kalınlaşmasının eşlik ettiği mikst nodülün aksiyel kesit ince BT görüntüsü (a) ve patoloji görüntüsü (H&E x2.2) (b).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen ve ölüme en sık sebebiyet veren kanser türüdür. En sık rastlanan histolojik subtipi ise patolojik ve radyolojik olarak oldukça heterojen özelliklere sahip olan adenokanserdir (1, 2).

2011 yılında, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Topluluğu (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Respiratuvar Derneğinin (ERS) oluşturduğu uluslararası multidisipliner bir komite, tedavi yeniliklerini de beraberinde getiren güncel araştırma sonuçlarını dikkate alarak yeni bir akciğer adenokanseri sınıflaması yayımlamıştır (2). Bu yeni sınıflamada, minimal invazif adenokanser invazif adenokanserden ayrı olarak kategorize edilmektedir. Bunun sebebi ise akciğer adenokanserlerinin preinvazif lezyonlarında olduğu gibi minimal invazif tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası %100'e yakın sağkalımın sağlanabilmesidir.

Küçük akciğer adenokanserlerinde standart cerrahi yöntem lobektomi olsa da, 2 cm ve daha küçük boyuta sahip subsolid nodüllerin sağkalım ve lokal rekürrens riski açısından karşılaştırıldığında lobektomi ile daha az agresif bir yöntem olan sublober rezeksiyon arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (148).

Bu nedenle, cerrahi öncesi adenokanser in situ ve 5 mm'den küçük invazif komponenti olan minimal invazif adenokanseri invazif adenokanserden ayırabilmek, hastaların gereksiz agresif cerrahi yaklaşıma maruz kalmalarını önleyebilir. ÇKBT ile, yüksek çözünürlüğe sahip olması ve ince kesitlerin alınabilmesi sayesinde, bu ayrımın yapılabilmesi mümkün görünmektedir.

Biz de bu çalışmamızda pre-/minimal invazif tümörlerin invazif tümörlerden hangi BT özellikleri ile ayrılabilceğini araştırma amaçlı küçük akciğer adenokanserlerinin BT bulgularını 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasını esas alarak patolojik bulguları ile korele ettik.

Bu amaçla, Honda ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, preinvazif olan AIS'yi ve minimal invazif tip adenokanseri tek grupta ele alarak (NMIA) invazif adenokanser tanımlı nodüllerle karşılaştırdık (140).

Kakinuma ve arkadaşları, yürütmüş oldukları çalışmada buzlu cam nodüllerinin ölçümlerinde kullanılan çeşitli ölçüm tekniklerini doğruluk oranları açısından karşılaştırmıştır; rekürrens riskini en iyi öngören ölçüm tekniğinin “vanishing ratio (kaybolma oranı)” metodu olduğunu saptamışlardır (149). Bu ölçüm tekniğinin temelinde, BT’de izlenen buzlu cam dansitesinin lepidik büyümeyi, solid kısmının ise invazif komponenti temsil ettiği bilgisi vardır (2).

Bu bağlamda, hava-içerikli tip adenokanserin solid-dansite tipin aksine iyi bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir (140).

Kaybolma oranını çeşitli şekillerde hesaplayan çalışmalar vardır.

Kullanılan yöntemler; buzlu cam opasitesinin (BCO) tümör alanına oranı, konsolidasyonun tümör boyutuna oranı, BCO’nun tümör volümüne oranı, tümörün mediastinal penceredeki alanının akciğer penceredeki alanına oranı ve tümörün mediasten penceresindeki boyutunun akciğer penceredeki boyutuna oranının çarpımı şeklinde sıralanabilir (140).

Biz çalışmamızda, Kakinuma ve arkadaşlarının kullandığı formülü esas alarak kaybolma oranını hesapladık ve nodülleri hava-içerikli ve solid-dansite tip olarak ikiye ayırdık (149). Bu ölçüm, Fleischner Cemiyeti’nin solid komponentin mediasten penceresinde ölçülmesi önerisini de dikkate almaktadır (85).

NMİA tanılı toplam 11 nodülün 9’unun iyi prognoza sahip olduğu bilinen hava-içerikli tipte olduğunu saptadık. İnvazif adenokanser tanısı almış 23 nodülün ise sadece 4’ü hava-içerikli tipti. Bu bulgular diğer çalışmalar ile uyumludur (140, 149).

Honda ve arkadaşları, buzlu cam ağırlıklı nodüllerin (hava-içerikli tip nodül) histopatolojik olarak AİS ve MİA ile uyumlu olduğunu, solid ağırlıklı (solid-dansite tip nodül) olanların ise daha sık invazif adenokanseri temsil ettiğini göstermişlerdir (140).

AİS, saf lepidik büyüyen preinvazif tümördür. Ancak BT’de beklenen şekilde saf buzlu cam dansitesinde veya kısmi solid olarak izlense de çok nadir olarak saf solid görünüme sahip olgular da literatürde bildirilmiştir. BT’de subsolid nodül şeklinde izlenen adenokanserin solid komponentinin, tümörün invazif komponenti dışında müsinoz içeriğe, alveoler kollapsa veya fibrozise karşılık gelebileceği akılda tutulmalıdır (2).

Nakazono ve arkadaşları, Noguchi klasifikasyonunu esas alarak 87 küçük adenokanser olgusunun BT görüntülerini patoloji bulguları ile korele etmişlerdir. Toplam 12 adenokanser in situ (Noguchi tip A ve B) tümörü saptamışlardır. Alveoler kollapsı bulunmayan toplam 4 tümörün 3'ü saf buzlu cam dansitesinde izlenmiştir. biri ise müsinöz tipte olup tümüyle solid olarak izlenmiştir. Alveoler kollapsı bulunan 8 tümörün yarısı saf buzlu cam dansitesinde, diğer yarısı ise hava-içerikli tipte kısmi solid olarak izlenmiştir.

Honda ve arkadaşları çalışmalarında 144 adenokanser in situ tümörünün %79,2'sinin hava-içerikli tip, %20,8'nin solid-dansite tip olduğunu göstermişlerdir (140).

Bizim çalışmamızda, adenokanser in situ tanılı 9 nodülün 5'i kısmi solid ve 3'ü saf buzlu cam dansitesinde, 1'i ise saf solid olarak izlenmiştir. Adenokanser in situnun saf lepidik büyüme deseni olmasına rağmen alveoler kollaps veya müsin içeriğinden dolayı BT'de kısmi solid nodül olarak izlenebildiğini, ancak yine de buzlu cam dansitesinin ağırlıkta olduğunu biz de göstermiş olduk.

Çalışmamızda, literatürde nadir olduğu bildirilen 1 adet müsinöz tip adenokanser in situ ile uyumlu nodül izledik. Bu tümör, BT'de hava-içerikli tipte kısmi solid nodül olarak izlenmekteydi. Nakazono ve arkadaşlarının çalışmasında ise müsinöz tipte adenokanser in situ tümörü saf solid nodül olarak izlenmiştir (127).

Çalışma grubumuza dahil edilen hasta popülasyonunda yalnızca iki adet minimal invazif adenokanser tanılı nodül vardı. Biri hava-içerikli, diğeri ise solid-dansite tip olarak izlendi. Solid dansite tipte olan nodülün BT'de ölçülen solid komponentinin maksimum çapı, patolojideki invazif komponent ölçümünün aksine 5 mm'den büyüktü. Nonmüsinöz tipte olan bu tümörün BT'de solid dansite tipinde izlenmesinin sebebi alveoler kollaps veya fibroblastik proliferasyon olabilir (3). Lee ve arkadaşları da 52 MİA olgusunun 5'inde mediasten penceresinde solid komponentini 5 mm'den büyük ölçmüştür (150).

Ancak minimal invazif adenokanser tanılı sadece iki olgumuzun bulunması çalışmamızın eksik bir yanıdır. Bu yeni akciğer adenokanseri kategorisinin literatürde de bildirildiği gibi radyolojik olarak ayırt edici özellikleri henüz yeterince tanımlanmamıştır. Bu nedenle MİA tanısı almış daha geniş hasta popülasyonlarını kapsayan çalışmalar gerekmektedir.

Nodül boyutu arttıkça malign olma ihtimali artar. Ayrıca nodülün boyutu başlı başına malignite ihtimali hakkında ipucu olabilir. Örneğin subsolid nodüllerin 8 mm'den büyük çapa sahip olanlarında adenokanser olma olasılığının arttığı bildirilmiştir (80-82).

Nodülün volümü, maksimum çapı, uzun ve kısa ekseninin çapı ölçülebilmektedir. Biz çalışmamızda nodüllerin maksimum çapı yanı sıra uzun ve kısa eksenini ölçüp aritmetik ortalamasını hesapladık.

Çalışmamızda, invazif adenokanser tanılı nodüllerin ortalama boyutu 15,09 mm, NMİA tanılı nodüllerin ise ortalama boyutu 12,28 mm olarak ölçülmüştür. Tanısı ne olursa olsun nodüllerin hiçbirinin maksimum çapı 8 mm'den küçük ölçülmemiştir. Bu da literatür ile uyumlu bir bulgudur (80-82).

NMİA ile invazif adenokanser grubu arasında izlenen boyut farkı anlamlıdır ve invazif adenokanserlerin BT'de daha büyük maksimum çapa sahip olduğu gözlenmiştir. Uzun ve kısa çapından oluşan aritmetik ortalama ele alındığında ise bu fark anlamlı bulunmamıştır. Başka çalışmalarda da olduğu gibi sadece maksimum çap ölçümünün kullanımıyla tümörün NMİA veya invazif adenokanser olduğu yönünde yol gösterici sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir ve daha geniş kapsamlı çalışmalarda olası bir 'cut-off' boyut yönünden araştırma yapılabilir (140).

Pulmoner nodül içinde köpüksü lüensilerin ve hava bronkogramının izlenmesi ve plevral çekintinin eşlik etmesi nodülün malign olma olasılığını artıran özellikler olarak bilinmektedir (85, 151).

Çalışmamızda, bununla uyumlu olarak plevral çekinti ve hava bronkogramı sık izlenen bulgulardı.

Nodüllerin %58,8'inde (n=20) plevral çekinti eşlik etmekteydi. Ancak bunların sadece 3'ünde patolojik olarak plevral invazyon saptandı. Patolojide plevraya invazyon gösteren 8 nodülün ise 1'i hariç hepsinde BT'de plevral çekinti izlenmekteydi. Benzer şekilde Ikehara ve ark.larının çalışmasında da 105 olgunun 83'ünde plevral çekinti mevcutken patolojide sadece 25 olguda plevral invazyon saptanmıştır (145). Plevral invazyonu olan hastaların 1'i hariç hepsinde ise plevral çekintinin olduğunu belirtmişlerdir. Plevral invazyon için plevral çekintinin özgüllüğü %87,5 iken duyarlılığı %50 idi. Adenokanserin plevral invazyon yapmadan plevrada çekintiye neden olmasının sebebi tümör içi nekroz olabilir (146).

Biz de çalışmamızda plevrал çekintinin plevrал invazyona işaret etmeyebileceğini, tümörün plevrada invazyon yapmadan retraksiyona neden olabileceğini ancak patolojik olarak plevrал invazyonu olan nodüllerin BT'de plevrada çekintiye sebep olduklarını göstermiş olduk.

Takashima ve arkadaşları (123), Honda ve arkadaşları (140) invazif adenokanserde plevrал çekintinin daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NMİA ile invazif adenokanser arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa bile plevrал çekintisi bulunan 20 nodülün 16'sının (%69,6) invazif adenokanser tanısı aldığı dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda, nodüllerin %47,1'inde (n=16) spikülasyon mevcuttu. Spikülasyon gösteren 16 nodülün 12'si invazif adenokanserdі. Takashima ve arkadaşları da Noguchi sınıflamasına göre yaptıkları çalışmada spikülasyonun en sık tip C sınıfındaki tümörlerde (invazif adenokanser) izlendiğini göstermişlerdir (124).

Subsolid nodüllerde lobülasyonun da adenokanser lehine bir bulgu olduğu bildirilmiştir (82-84). Bizim çalışmamızda da 12 nodülde (%35,3) lobülasyon mevcuttu. NMİA grubuyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da bu 12 nodülün çoğunun (n= 9) invazif adenokanser olduğu dikkati çekmektedir.

Ayrıca çalışmamızda, nodüllerin %44,1'inde (n=15) hava bronkogramı izlenmekte olup çoğu bronş ektazik görünümdeydi. Bu nodüllerin 11 tanesi (%47,8) invazif adenokanseri temsil etmekteydi. Hava bronkogramı, adenokanserin hava yolunu tıkamadan duvarı boyunca büyüme özelliğini yansıtan bir bulgudur (146). Bu bağlamda Yoshino ve arkadaşları hava bronkogramı varlığını daha düşük rekürrens riski ile ilişkili bulmuştur (146). Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamamakla birlikte, hava bronkogramı invazif tip adenokanserde daha sık görülmüş olsa da literatürde benign nodüllerin malignlerden ayırımında kullanılmış bir bulgudur (151).

Lüsensi varlığına baktığımızda, bu bulgunun nodüllerin %23,5'inde mevcut olduğunu ve NMİA ile invazif adenokanser grubunda eşit dağılmış olduğunu gördük. Kistik lüsensiler, malign nodül lehine bir bulgudur. Ayrıca kistik lüsensiler içeren adenokanserlerin yavaş büyüyen iyi diferansiye tümörler olduğu gözlenmiştir (143, 144). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda lüsensi bulgusunu saptadığımız 8

nodülün 7'si iyi prognoza sahip olan AİS, MİA ve lepidik baskın adenokanser tanısına sahipti.

Solid bir nodül olarak izlenen adenokanserde çentiklenme varlığı, bu tümörün az diferansiye olduğunu gösterir ve kötü prognoza işaret eder (124, 140, 141). Çalışmamızda iki nodülde BT'de çentiklenme izlenmiştir. Bu nodüllerin histopatolojisi, diğer invazif adenokanser subtiplerine göre daha kötü prognoza sahip olan mikropapiller subtip ve invazif müsinöz adenokanser ile uyumluydu.

Komşuluğunda subsegmenter atelektazinin izlendiği nodüllerin hepsi (n=4) invazif adenokanseri. Adenokanser için tipik olan lepidik büyümedir. Ancak invazif büyüme paterni nedeniyle havayolu tıkanıklığına bağlı olarak atelektaziye sebep olabilir. Bu nedenle bu bulgunun tümörün invazyon derecesine işaret edip invazif adenokanserlerin NMİA grubundan ayrımında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Bronkovasküler demet kalınlaşması 34 nodülün 13'ünde (%38,2) izlenmiş olup dansite ve nodül boyutu dışındaki nodül özellikleri içinde patolojik tanı ile anlamlı düzeyde korelasyon gösteren tek bulgu olmuştur. 13 nodülün 12'si invazif tip adenokanserken sadece 1'i NMİA grubundan olup MİA idi.

Ancak Honda ve arkadaşları BT'de vasküler tutulumu ("vascular involvement") invazif adenokanser ve NMİA tanılı hastaların hemen hepsinde izlendiği için ayırıcı bir bulgu olarak değerlendirmemişlerdir (140).

Aoki ve arkadaşları ise bronkovasküler demet kalınlaşmasını lenf nodu invazyonu ya da vasküler invazyonu bulunan tümörlerde daha sık görmüşlerdir (108). Bronkovasküler demet kalınlaşmasını tümörün bu yapıya direkt invazyonu veya fokal bir lenfanjitik yayılımına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda bronkovasküler demet kalınlaşmasının invazif adenokanserlerde daha sık izlenmesi bronkovasküler invazyonu düşündürse de bu açıdan anlamlı bir ilişki bulamadık. Bronkovasküler yapılara invazyon olmaksızın invazif adenokanserlerde bu bulgunun daha sık izlenmesi, plevral invazyon olmadığı halde plevral çekintinin izlenmesine benzer şekilde, tümörün invazyon dışı lokal etkilerine bağlı olabilir.

Misillenme süresini hesaplarken boyut artışını daha güvenilir şekilde ortaya koyabilmek için nodülün aksiyel düzlemde ölçtüğümüz uzun ve kısa aksının aritmetik ortalamasını bulup misillenme süresini hesapladık.

Hasegawa ve ark., çalışmalarında nodüllerin hacimlerini ölçüp misillenme sürelerini hesaplamışlardır. Solid nodüllerin misillenme zamanını 149 gün, kısmi-solid nodüllerin 457 gün ve saf buzlu cam dansitesindeki nodüllerin ise 813 gün olarak tespit etmişlerdir (80). Bizim çalışmamızda misillenme sürelerinin ortalamaları solid, mikst ve buzlu cam dansitesindeki nodüller için sırasıyla 162 ($\pm 75,28$), 262 ($\pm 177,36$), 565 ($\pm 558,46$) gün idi. Solid nodüllerin misillenme süresi Hasegawa ve ark. larının çalışmasına yakındı (80). Diğer nodül tiplerinde ise bizim çalışmamızda misillenme süresinin daha kısa olduğu görüldü. Ayrıca solid-dansite tip nodüllerin hava-içerikli tip nodüllere göre misillenme süresi ortalama değerlerinin daha kısa olduğunu gördük. İnvazif adenokanser tanısı olan nodüllerin de misillenme süresi NMİA tanılı nodüllere göre ortalama olarak daha kısaydı. Ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmaması dikkati çekti. Bu durum, misillenme süresi hesaplanabilen nodül sayısının ($n=13$) az olması ile ilişkili olabilir.

BT'de boyut artışının yanı sıra, subsolid nodülde dansite artımı (100 HÜ artış = %10 hacimsel artış) veya solid komponent gelişimi ve mevcut solid komponentte boyut artışı bir nodülün malign olduğunu düşündürür (2).

Bununla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da eski toraks BT incelemesi bulunan 15 nodülde dansitenin ve solid komponentlerin maksimum çaplarında anlamlı artış kaydedildi.

Bahsedilen BT bulgularının yanı sıra çalışmamızda mevcut PET-BT sonuçlarını da patolojik tanı ile karşılaştırdık. Nakamura ve arkadaşları akciğer adenokanser subtiplerini tek tek ele alarak SUVmax değerlerini karşılaştırmışlardır (152). Ayrıca AİS, MİA ve lepidik baskın invazif adenokanseri bir grupta; papiller, asiner baskın ve müsinoz tip invazif adenokanseri ikinci bir grupta ve solid baskın ile mikropapiller baskın subtipleri üçüncü grupta inceleyerek SUVmax değerlerini karşılaştırmışlardır. Üçüncü grupta yer alan tümörlerde diğer gruplara göre daha yüksek SUVmax değerleri saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda invazif adenokanser subtiplerinin hepsini aynı grupta ele alarak NMİA ile karşılaştırdık. Ayrıca PET-BT sonucu negatif olanların SUVmax değerleri raporda belirtilmemiş olduğundan PET-BT sonuçlarını sadece pozitif veya negatif olarak ele aldık. Nakamaruna'nın çalışmasına benzer şekilde PET-BT uygulanıp pozitif olduğu gözlenen nodüllerin hepsinin invazif adenokanser olduğunu ve NMİA tanısına sahip olan ve PET-BT

uygulanan (n=4) nodüllerin hepsinde PET-BT'nin negatif olduğunu gördük. İnvazif adenokanser ile invazif olmayan veya minimal invazif olan adenokanseri ayırmada PET-BT önemli katkıda bulunabilir. Ancak PET-BT ile patolojik bulguları korele eden daha geniş hasta popülasyonuna sahip Nakamura ve ark.larının çalışmasına benzer çalışmalar gerekmektedir.

NMİA ve invazif adenokanser tanılı nodüllerde rastlanan bulgular arasında bir bölümünde istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmaması hasta popülasyonun az oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Az sayıda hasta popülasyonunun olması ve retrospektif olması dışında çalışmamızdaki diğer bir sınırlayıcı etken, invazif adenokanserlerin patolojik olarak ölçülen invazif komponent boyutu bilgisine ulaşamamış olmasıdır. Bundan dolayı, BT'de ölçülen solid komponent boyutu ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Ancak BT'de ölçülen solid komponent boyutunun sadece invazyon boyutunu yansıtmadığını, alveoler kollaps ve fibrozis gibi nedenlere bağlı solid görünüm olabileceği için yanıltıcı sonuçlara da neden olabileceği bilinmektedir (2).

Bu nedenle başka çalışmalar da (140, 145) nodülleri kaybolma oranlarına göre ayırarak invazyon derecesi ile korele etmiştir ve prognoz ile ilişkili bulmuştur.

6. SONUÇLAR

Küçük akciğer adenokanserlerinden adenokanser in situ ve minimal invazif adenokanser, rezeksiyon sonrası mükemmel prognoza sahiptir. Operasyon öncesi radyolojik olarak adenokanser in situ ve minimal invazif adenokanserden ayırabilmek, hastaların gereksiz agresif cerrahi yaklaşıma maruz kalmalarını önleyebilir.

ÇKBT ile, yüksek çözünürlüğe sahip olması ve ince kesitlerin alınabilmesi sayesinde bu ayrımın yapılabilmesi mümkün görünmektedir.

Biz de bu çalışmamızda pre-/minimal invazif tümörlerin invazif tümörlerden hangi BT özellikleri ile ayrılabilceğini araştırma amaçlı küçük akciğer adenokanserlerinin BT bulgularını 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasını esas alarak patolojik bulguları ile korele ettik.

Çalışmamızda nodüllerin maksimum çapı, kaybolma oranları, atenüasyon tipi ve dansitesi ele alındığında invazif veya non-/minimal invazif adenokanser arasında anlamlı farkların olduğunu gördük. İnvazif adenokanserler daha sık olarak solid veya mikst ve solid-dansite tipine sahipken NMİA grubunu temsil eden nodüllerin ise daha çok mikst veya buzlu cam dansitesinde ve hava-içerikli olduğu dikkati çekti. Ayrıca invazif adenokanserler NMİA grubu nodüllerine göre daha büyüktü.

Bronkovasküler demet kalınlaşması da invazif adenokanserlerde anlamlı olarak daha sık görülen bir bulguydu. Diğer BT bulguları tek tek ele alınarak histopatolojik tanı ile korele edildiğinde ise anlamlı bir sonuç bulamadık. Deskriptif olarak oranlar karşılaştırıldığında ise nodül içi lüseni dışında spikülasyon, hava bronkogramı ve plevral çekinti gibi diğer bulguların invazif adenokanserde NMİA grubuna göre daha sık olduğu dikkati çekti. İstatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmamasının sebebi vaka sayısının az olmasına da bağlı olabilir. Bu konunun güvenilir şekilde aydınlatılabilmesi için daha geniş serilerle prospektif çalışmaların yapılması gerekir.

7. ÖZET

2 cm ve daha küçük akciğer adenokanserlerinde BT bulgularının histopatolojik bulgularla karşılaştırması

Amaç: Bu çalışmada küçük akciğer adenokanserlerinin BT bulguları ile histopatolojik bulguları Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği'nin (IASLC/ATS/ERS) sınıflaması esas alınarak karşılaştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Akciğer adenokanser tanısı alan 34 nodül (≤ 2 cm) retrospektif olarak tarandı. Attenüasyon tiplerinin yanı sıra (solid, mikst, saf buzlu cam) kaybolma oranları $\geq 50\%$ olan tümörler hava-içerikli tip, kaybolma oranları $< 50\%$ olan tümörler ise solid-dansite tip olarak kategorize edildi. BT bulguları ile (boyut, hava bronkogramı, intranodüler lüseni, spikülasyon, lobülasyon, çentiklenme, plevral çekinti ve kalınlaşma, bronkovasküler demet kalınlaşması) patolojik sonuçlar arasındaki korelasyon araştırıldı. Bu amaçla, adenokanser in situ (AİS) ile minimal invazif adenokanser (MİA) non-/minimal invazif adenokanser (NMİA) grubunda ele alındı. PET-BT uygulanmışsa sonucu BT bulguları ve patolojik bulgular ile korele edildi.

Bulgular: 34 nodülün 23'ü (%67,7) invazif adenokanser, 9'u (%26,) AİS ve 2'si (%5,9) MİA idi.

İnvazif adenokanser tanılı lezyonların çoğu solid-dansite tip (%82,6) ve solid veya mikst nodül (%100) iken NMİA grubu lezyonlar daha sık olarak hava-içerikli tip (%81,8) ve saf buzlu cam dansitesinde veya mikst nodül (%90,9) şeklinde izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,05$). Ayrıca invazif adenokanserlerin maksimum çapı ($15,09 \pm 3,32$ mm) NMİA grubu nodüllerin maksimum çapından ($12,28 \pm 3,23$ mm) daha büyüktü ($p \leq 0,05$).

Bu bulgulara ek olarak bronkovasküler demet kalınlaşması istatistiksel olarak anlamlı şekilde invazif adenokanserde daha sık izlendi. İntranodüler lüseni hariç diğer BT bulguları da invazif adenokanserde daha sık izlenmekle birlikte bu bulgularda izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

PET-BT uygulanmış invazif adenokanser tanılı 9 nodülün 7'sinde (%77,8) SUVmax değeri 2,5'in üstünde olup patolojikti. PET-BT uygulanmış olan NMİA grubundaki 4 nodülün hepsinde ise PET-BT negatifti.

Sonuçlar: Çalışmamızda BT bulguları ile invazif adenokanserlerin NMİA grubu lezyonlardan ayrılabilceğı görülmüştür. Ancak bu sonuçların daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalar ile teyit edilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: akciğer adenokanseri, adenokanser in situ, minimal invazif adenokanser, IASLC/ATS/ERS sınıflaması, bilgisayarlı tomografi

8. SUMMARY

CT and Histopathologic Correlation of Small (≤ 2 cm) Lung Adenocancer

Purpose: To analyse the correlation between CT features and histopathological findings of small lung adenocancers using the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) Classification of Lung Adenocancer.

Materials and Methods: A retrospective review of 34 nodules (size ≤ 2 cm) representing lung adenocancer was performed. Besides their attenuation type (solid, mixed, pure ground glass), tumours were defined as air-containing type if their vanishing ratio was $\geq 50\%$ and as solid-density type if the vanishing ratio was $< 50\%$. The correlation between CT findings (size, air bronchogram, intranodular lucencies, spiculation, lobulation, notches, pleural retraction and thickening, thickening of bronchovascular bundle) and pathological results was investigated. Tumours representing adenocancer in situ (AIS) and minimally invasive adenocancer (MIA) were investigated in one group as non-/minimally invasive adenocancer (NMIA). If PET-CT was performed, the results were correlated with CT and pathological findings.

Results: Of the 34 nodules 23 (67.7%) were invasive adenocancer, nine (26.4%) were AIS, and two (5.9%) were MIA.

Lesions diagnosed as invasive adenocancer were more often of solid-density type (82,6%), and solid or mixed nodules (100%) whereas NMIA group lesions were more often of air-containing type (81,8%), and pure ground-glass or mixed nodules (90,9%) with a statistically significant difference between invasive adenocancer and NMIA group ($p \leq 0,05$). Furthermore, invasive adenocancer nodules had a larger maximum diameter ($15,09 \pm 3,32$ mm) than NMIA nodules ($12,28 \pm 3,23$ mm) ($p \leq 0,05$).

Thickening of bronchovascular bundle was another CT finding that was significantly more common in invasive adenocancer. The other CT findings showed also a higher frequency in invasive adenocancer compared to NMIA group except for

intranodular lucency which was observed in both pathological groups equally. But this difference in frequency was not statistically significant.

PET-CT, performed in nine invasive adenocancers and four NMIA diagnosed nodules, showed a pathologically increased SUVmax value ($>2,5$) in seven (%77,8) nodules, all being invasive adenocancer. PET-CT was negative in all of the NMIA lesions.

Conclusions: Invasive adenocancer and NMIA lesions can be differentiated by their CT features. However, greater study populations are needed for further confirmation.

Key words: lung adenocancer, adenocancer in situ, minimally invasive adenocancer, IASLC/ATS/ERS classification, computed tomography

9. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. CA Cancer J CLIN 2015; 65:5-29.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International Association for the Study of Lung Cancer /American Thoracic Society/European Respiratory Society of Lung Adenocarcinoma. J Thoracic Oncol 2011; 6: 244-285.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harros CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004: 11-127.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 212–236.
5. SEER cancer statistics review, 1975-2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf. (Erişim tarihi 31 Mayıs 2015)
6. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-C3%BCrkiyede-kanser-kayitciigi.html#sthash.yaqmoXEc.dpuf>. (Erişim tarihi 31 Mayıs 2015)
7. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001; 37: 83-92.

8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605-44.
9. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002; 97:72–81.
10. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray, Gakidou E. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012. *JAMA*. 2014; 311: 183-192.
11. U.S. Public Health Service, office of the Surgeon General: The health consequences of smoking. National Clearinghouse for Smoking Health. 1972.
12. Pear R. Tobacco smoking and longevity. *Science*. 1938; 87:216–217.
13. Robert PN. Angel H Roffo: The forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006; 84: 494–496.
14. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987; 77:425–431.
15. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med*. 1990; 323:632–636.
16. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282:183–185.
17. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer*. 1981; 27:1–4.
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.

19. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1276–1299.
20. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest.* 2005; 128:370–381.
21. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:183–192.
22. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950; 143:329–336.
23. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354:333–342.
24. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer.* 2008; 98:270–276.
25. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005; 93:825–833.
26. Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res.* 1990;50:2–9.
27. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1738–1743.
28. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Carzoglio JC, Ronco A, Olivera L. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer.* 1999; 34:100–110.

29. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1997; 146:231–243.
30. Voorrips LE, Goldbohm RA, Verhoeven DT, van Poppel GA, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control.* 2000; 11:101–115.
31. Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP, Salonen JT, Pukkala E, Voutilainen S. Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Int J Cancer.* 2008; 123:660–663.
32. Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women’s Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8:883–893.
33. Alavanja MC, Brownson RC, Benichou J. Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women. *Lung Cancer.* 1996; 14(Suppl 1):S63–S74.
34. De Stefani E, Fontham ET, Chen V, Correa P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Fatty foods and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Int J Cancer.* 1997; 71:760–766.
35. Goodman MT, Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1988; 128:1241–1255.
36. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371:569–578.
37. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: a framework for

- population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer*. 2010; 46:2581–2592.
38. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373:1083–1096.
 39. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson PE, Correa P. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol*. 1995; 141:1023–1032.
 40. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986; 105:503–507.
 41. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1987; 106:512–518.
 42. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272:1497–1505.
 43. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:5–8.
 44. Le Jeune I, Gribbin J, West J, Smith C, Cullinan P, Hubbard R. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respir Med*. 2007; 101:2534–2540.
 45. Hughes JM, Weill H. Potency versus importance in fiber pathogenicity. *Am J Ind Med*. 1994; 25:609–610.
 46. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med*. 1996; 30:398–406.

47. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest*. 1999; 115:536–549.
48. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 635–641.
49. Samet JM. Residential radon and lung cancer: end of the story? *J Toxicol Environ Health A*. 2006; 69:527–531.
50. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87:817–827.
51. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, Pershagen G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology*. 2000; 11: 487–495.
52. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a metaanalysis. *Am J Public Health*. 1999; 89:1009–1017.
53. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*. 1998; 9:84–91.
54. World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumours* 2nd ed. Geneva, 1981.
55. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1068.
56. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Fourth Edition. Lyon: IARC Press, 2015.
57. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer* 2000; 89:2363-2368.

58. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok C. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-1316.
59. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000; 89: 2356-2362.
60. Frame PS. Routine Screening for lung cancer?: Maybe someday, but not yet. *JAMA* 2000; 284: 1980-1983.
61. Naidich DP, Marshall CH, Gribbin C, Arams RS, McCauley DI. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. *Radiology* 1990;175:729-31.
62. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365:395-409.
63. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, Passera E, Angeli E, Chiarenza M, Aranzulla G, Cariboni U, Errico V, Inzirillo F, Bottoni E, Voulaz E, Alloisio M, Destro A, Roncalli M, Santoro A, Ravasi G; DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:445-53.
64. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen P, Pedersen JH. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67: 296-301.
65. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11 Spec No A:S79-84.

66. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2008. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2008.
67. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694–705.
68. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics*. 2010; 30:1163-81.
69. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722.
70. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology*. 2009; 253:606-22.
71. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157:849–855.
72. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2):S40.
73. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGauley, McGuinness G, Libby DM, Smith JP, Pasmantler MW, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164–168.

74. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF, Swensen SJ. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
75. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS; ELCAP Group. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178:1053-7.
76. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, van Iersel CA, van den Bergh KA, van 't Westeinde S, van der Aalst C, Thunnissen E, Xu DM, Wang Y, Zhao Y, Gietema HA, de Hoop BJ, Groen HJ, de Bock GH, van Ooijen P, Weenink C, Verschakelen J, Lammers JW, Timens W, Willebrand D, Vink A, Mali W, de Koning HJ. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361:2221-9.
77. Oh JY, Kwon SY, Yoon HI, Lee SM, Yim JJ, Lee JH, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Kim TJ, Lee KW, Chung JH, Jheon SH, Sung SW, Lee CT. Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT. *Lung Cancer* 2007; 55:67-73.
78. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: Histopathologic comparisons. *Radiology* 2007; 245:267-275.
79. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, Kim YT, Kim KG, Lee HY, Park EA, Im JG. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: What is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest* 2008; 133:1402-1409.
80. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, Watanabe T. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-1259.

81. Takashima S, Sone S, Li F, Maruyama Y, Hasegawa M, Kadoya M. Indeterminate solitary pulmonary nodules revealed at population-based CT screening of the lung: Using first follow-up diagnostic CT to differentiate benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 2003; 180:1255-1263.
82. Oda S, Awai K, Liu D, Nakaura T, Yanaga Y, Nomori H, Yamashita Y. Ground-glass opacities on thin-section helical CT: Differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. *Am J Roentgenol* 2008; 190:1363-1368.
83. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Park CM, Kim KG, Park EA, Lee HY. Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: The effects on radiologist performance. *Eur Radiol* 2009; 19: 552-560.
84. Farooqi AO, Cham M, Zhang L, Beasley MB, Austin JH, Miller A, Zulueta JJ, Roberts H, Enser C, Kao SJ, Thorsen MK, Smith JP, Libby DM, Yip R, Yankelevitz DF, Henschke CI; International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Lung cancer associated with cystic airspaces. *Am J Roentgenol* 199:781-786, 2012.
85. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, Macchiarini P, Crapo JD, Herold CJ, Austin JH, Travis WD. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013; 266:304-17.
86. Burns D, Anderson C. Do changes in cigarette design influence the risk in adenocarcinoma of the lung. *Cancer Causes Control* 2011; 22-13-22.
87. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7:778–790.
88. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006; 1:533–538.
89. Metayer C, Wang Z, Kleinerman R, Way L, Brenner A, Cui H, Wang L, Brenner AV, Cui H, Cao J, Lubin JH. Cooking oil fumes and risk of lung cancer in women in rural Gansu, China. *Lung Cancer* 2002; 35:111-17.

90. Taioli E, Wynder E. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in Women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-70.
91. Liao M, Wang J, Wang H, Ou A, Wang X, You W. A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruations in Shanghai women, China. *Lung Cancer* 1996; 11: S215-21.
92. Li Y, Tsai Y, Chen Y, Christiani D. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2009; 36: 542-52.
93. Chen F, Cole P, Bina W, Time Trend. Geographic patterns of lung adenocarcinoma in the United States, 1973–2002. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007; 16:2724–9.
94. Colby TV, Koss M, Travis WD. *Tumors of the Lower Respiratory Tract*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology 3rd ed., 1995.
95. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, Ginsburg M, Gorenstein L, Powell CA. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:462–469.
96. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011; 24: 653-664.
97. Hwang EJ, Park CM, Ryu Y, Lee SM, Kim YT, Kim YW, Goo JM. Pulmonary adenocarcinomas appearing as part-solid ground-glass nodules: is measuring solid component size a better prognostic indicator? *Eur Radiol*. 2015; 25:558-67.
98. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, Nishiwaki Y, Kodama T, Yoneyama T, Kameya T. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol* 4: 1980; 365-373.
99. Kodama T, Shimosato Y, Koide T, Watanabe S, Yoneyama T. Endobronchial polypoid adenocarcinoma of the lung. Histological and ultrastructural studies of five cases. *Am J Surg Pathol* 8: 1984; 845-854.

100. Koss M, Travis W, Moran C, Hochholzer L. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol* 9: 1992; 117-123.
101. Kondo T, Yamada K, Noda K, Nakayama H, Kameda Y. Radiologic prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer* 36: 2002; 49-57.
102. Nagao M, Murase K, Yasuhara Y, Ikezoe J, Eguchi K, Mogami H, Mandai K, Nakata M, Ooshiro Y. Measurement of localized ground-glass attenuation on thin-section computed tomography images: correlation with the progression of bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Invest Radiol* 2002; 37: 692-697.
103. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Honda T, Kadoya M, Sone S. Prognostic significance of high-resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung: a retrospective study on 64 patients. *Lung Cancer* 2002; 36: 289-295.
104. Tsunetzuka Y, Shimizu Y, Tanaka N, Takayanagi T, Kawano M. Positron emission tomography in relation to Noguchi's classification for diagnosis of peripheral non-small-cell lung cancer 2 cm or less in size. *World J Surg.* 2007; 31:314-7.
105. Kim TJ, Park CM, Goo JM, Lee KW. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198:83-8.
106. Okada M, Nakayama H, Okumura S, Daisaki H, Adachi S, Yoshimura M, Miyata Y. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141:1384-91.
107. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75:2844-52.

108. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, Kodate M, Osaki T, Yasumoto K. Peripheral lung adenocarcinoma: Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001; 220:803-809.
109. Yang ZG, Sone S, Takashima S, Li F, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Kawakami S. High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. *AmJ Roentgenol* 2001; 175:1399-1407.
110. Raad RA, Suh J, Harari S, Naidich DP, Shiau M, Ko JP. Nodule Characterization Subsolid Nodules. *Radiol Clin N Am* 2014; 52: 47-67.
111. Mori M, Rao SK, Popper HH, Cagle PT, Fraire AE. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol*. 2011; 14: 72-84.
112. Ishikawa H, Koizumi N, Morita T, T, Tani Y, Tsuchida M, Umezu H, Naito M, Sasai K. Ultrasmall pulmonary opacities on multidetector-row high-resolution computed tomography: a prospective radiologic-pathologic examination. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 621-625.
113. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007; 245: 267-275.
114. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, Park CM, Lee HJ. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer* 2009; 64: 171-178.
115. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Yoo CG, Kim YT, Im JG. Nodular ground-glass opacities on thin section CT: size change during follow-up and pathological results. *Korean J Radiol* 2007; 8: 22-31.
116. Noguchi M. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma –clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29: 15-21.

117. Soda H, Nakamura Y, Nakatomi K, Tomonaga N, Yamaguchi H, Nakano H, Nagashima S, Anami M, Hayashi T, Tsukamoto K, Kohno S. Stepwise progression from ground-glass opacity towards invasive adenocarcinoma: long-term follow-up of radiological findings. *Lung Cancer*. 2008; 60: 298-301.
118. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. “Early” peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 1635–1639.
119. Akira M, Atagi S, Kawahara M, Iuchi K, Johkoh T. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *Am J Roentgenol* 1999;173:1623–1629.
120. Saito H, Yamada K, Hamanaka N, Oshita F, Ito H, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Noda K. Initial findings and progression of lung adenocarcinoma on serial computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33:42– 48.
121. Ishikawa H, Koizumi N, Morita T, et al. Ultrasmall pulmonary opacities on multidetector-row high-resolution computed tomography: a prospective radiologic-pathologic examination. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 621– 625.
122. Ikeda K, Awai K, Mori T, Kawanaka K, Yamashita Y, Nomori H. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest* 2007; 132: 984-990.
123. Choi JA, Kim JH, Hong KT, Kim HS, Oh YW, Kang EY. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type. *Eur Radiol* 2000;10: 1304 –1309.
124. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Honda T, Kadoya M, Sone S. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180: 817– 826.
125. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:108S–130S.

126. Nakazono T, Sakao Y, Yamaguchi K, mai S, Kumazoe H, Kudo S. Subtypes of peripheral adenocarcinoma of the lung: differentiation by thin-section CT. *Eur Radiol* 2005;15: 1563–1568.
127. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, et al. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer* 2009;64:171–178.
128. Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991;179:469–476.
129. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, et al. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2007; 20:233–241.
130. Maeshima AM, Tochigi N, Yoshida A, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histological scoring for small lung adenocarcinomas 2 cm or less in diameter: a reliable prognostic indicator. *J Thorac Oncol* 2010;5:333–339.
131. Sawada E, Nambu A, Motosugi U, Araki T, Kato S, Sato Y, Saito A, Ishihara H, Okuwaki H, Ozawa K, Nishikawa K, Miyazawa M, Miyata K. Localized mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung: thin-section computed tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Jpn J Radiol* 2010; 28:251–258.
132. Sakurai H, Dobashi Y, Mizutani E, Matsubara H, Suzuki S, Takano K, Shindo S, Matsumoto M. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78:1728–1733.
133. Miyake H, Matsumoto A, Terada A, Yoshida S, Takaki H, Mori H. Mucin-producing tumor of the lung: CT findings. *J Thorac Imaging* 1995; 10:96 –98.
134. Lee HY, Lee KS, Han J, Kim BT, Cho YS, Shim YM, Kim J. Mucinous versus nonmucinous solitary pulmonary nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT and FDG PET findings and pathologic comparisons. *Lung Cancer* 2009; 65:170 –175.

135. Im JG, Han MC, Yu EJ, Han JK, Park JM, Kim CW, Seo JW, Yoon Y, Lee JD, Lee KS. Lobar bronchioloalveolar carcinoma: 'Angiogram sign' on CT scans. *Radiology* 1990; 176:749–753.
136. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:607–612.
137. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, Nakayama T. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001; 33:17–25.
138. Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, Sasaki S, Nishiwaki Y. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:325–330.
139. Dong B, Sato M, Sagawa M, Endo C, Usuda K, Sakurada A, Wu S, Oyaizu T, Ishida I, Handa M, Kondo T. Computed tomographic image comparison between mediastinal and lung windows provides possible prognostic information in patients with small peripheral lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1014–1020.
140. Honda T, Kondo T, Murakami S, Saito H, Oshita F, Ito H, Tsuboi M, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Isobe T, Yamada K. Radiographic and pathological analysis of small lung adenocarcinoma using the new IASLC classification. *Clinical Radiology* 2013; 68: e21-e26.
141. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1157–1161.

142. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Kang CH. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features. *Radiology* 2013; 268: 265-273.
143. Kojima Y, Saito H, Sakuma Y, Kondo T, Ito H, Tsuboi M, Oshita F, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Noda K, Yamada K. Correlations of thin-section computed tomographic, histopathological, and clinical findings of adenocarcinoma with a bubblelike appearance. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 413– 417.
144. Yabuuchi H, Murayama S, Murakami J, Hashiguchi N, Soeda H, Sugio K, Masuda K. High-resolution CT characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the peripheral lung: comparison with well differentiated adenocarcinoma. *Radiat Med* 2000; 18: 343–347.
145. Ikehara M, Saito H, Kondo T, Murakami S, Ito H, Tsuboi M, Oshita F, Noda K, Nakayama H, Yokose T, Kameda Y, Yamada K. Comparison of thin-section CT and pathological findings in small solid-density type pulmonary adenocarcinoma: prognostic factors from CT findings. *Eur J Radiol* 2012; 81: 189-94.
146. Yoshino I, Nakanishi R, Kodate M, Osaki T, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Imoto H, Taga S, Yasumoto K. Pleural retraction and intratumoral air-bronchogram as prognostic factors for stage I pulmonary adenocarcinoma following complete resection. *Int Surg* 2000;85: 105–112.
147. Shim HS, Park IK, Lee CY, Chung KY. Prognostic significance of visceral pleural invasion in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65: 161–165.
148. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, Urda SJ, Luketich JD, Landreneau RJ. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 408–415.
149. Kakinuma R, Kodama K, Yamada K, Yokoyama A, Adachi S, Mori K, Fukuyama Y, Kuriyama K, Oda J, Noguchi M, Matsuno Y, Yokose T,

Ohmatsu H, Nishiwaki Y. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:792e8.

150. Lee SM, Goo JM, Lee KH, Chung DH, Koh J, Park CM. CT findings of minimally invasive adenocarcinoma (MIA) of the lung and comparison of solid portion measurement methods at CT in 52 patients. *Eur Radiol*. 2015 Feb 14. [Epub ahead of print]
151. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Higashiyama M, Kodama K, Inoue E, Narumi Y, Fujita M, Kuroda C. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;156:921-4.
152. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, Tagaya R, Kurimoto N, Koizumi H, Takagi M. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. *Lung Cancer*. 2015; 87:28-33.