



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERİ LENF
NODU EVRELEMESİNDE NE ZAMAN İNVAZİV
EVRELEME YAPILMALI? F-18 FDG PET/BT'DE
METABOLİK PARAMETRELERLE YENİ BİR
SKORLAMA SİSTEMİ**

Dr. Özlem ÖZDAĞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERİ LENF
NODU EVRELEMESİNDE NE ZAMAN İNVAZİV
EVRELEME YAPILMALI? F-18 FDG PET/BT'DE
METABOLİK PARAMETRELERLE YENİ BİR
SKORLAMA SİSTEMİ**

Dr. Özlem ÖZDAĞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ayperi ÖZTÜRK

Tez Danışman Yardımcısı:

Uzm. Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak emeği geçen başta eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar ERGÜN'e, çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ayperi ÖZTÜRK'e ve Uzm. Dr. Figen ÖZTÜRK ERGÜR'e, tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Tezime sunduğu çok değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Ebru TATCI ve Doç. Dr. Özlem ÖZMEN'e;

Asistanlığım boyunca manevi ve akademik desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Berna AKINCI ÖZYÜREK, Uzm. Dr. Tuğçe ŞAHİN ÖZDEMİREL, Uzm. Dr. Esma Sevil AKKURT'a;

Asistanlık sürecinde her daim bana destek olan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan çok sevgili anneme, babama, ablama ve eşim Enis ÖZDAĞ'a;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Özlem ÖZDAĞ

Ankara/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Semptomlar ve Bulgular	5
2.1.4. Histolojik Sınıflama	10
2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri	13
2.1.6. Tanı ve Evreleme Yöntemleri	15
2.1.7. Evreleme	17
2.1.8. Tedavi.....	25
2.1.9. İzlem ve Sağkalım.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	28
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	29
3.2.1. F-18 FDG PET/BT Çekim Protokolü	29
3.2.2. F-18 FDG PET/BT Görüntü Analizi.....	30

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	34
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ.....	34
4.2. PRİMER TÜMÖRÜN VE LENF NODLARININ ÖZELLİKLERİ	34
4.3. PRİMER TÜMÖRÜN PET/BT’DEKİ SEMİKANTİTATİF PARAMETRE ÖZELLİKLERİ	39
4.4. LENF NODLARININ PET/BT ÖZELLİKLERİ	44
4.5. LENF NODU METASTAZINI ÖNGÖRMEDE TEK DEĞİŞKENLİ ve ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI	46
4.6. LENF NODU BOYUTU, SUVMAX, MTV VE TLG ÖLÇÜMLERİNİN CUT-OFF DEĞERLERİ VE SKORLAMA SİSTEMİ.....	46
4.7. LENF NODU ÖRNEKLEMESİNDE UYGULANAN YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
5. TARTIŞMA	51
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	62
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ.....	82
9. EKLER.....	85
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	85
EK 2. Tez Konusu Onay Formu.....	88

KISALTMALAR DİZİNİ

ADK	: Adenokarsinom
ADSK	: Adenoskuamöz Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ESMO	: European Society for Medical Onkology
ESTS	: European Society of Thoracic Surgeons
F-18 FDG PET/BT	: Flor-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
HF	: Heterojenite Faktörü
IASLC	: The International Association for the Study of Lung Cancer
KC	: Karaciğer
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
K-RT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LNM	: Lenf Nodu Metastazı
MBPS	: Mediastinal Kan Havuzu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NOS	: Not Otherwise Specified
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom

SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
SUV	: Standardized Uptake Value
SUV_{max}	: Maximum Standardized Uptake Value
SUV_{mean}	: Ortalama Standardized Uptake Value
TBİİA	: Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyonu
TLG	: Total Lezyon Glikolizi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
VATS	: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
VKSS	: Vena Kava Süperior Sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Malign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması	11
Tablo 2. TNM Evrelemesine göre T Faktörü	20
Tablo 3. IASLC Lenf Düğümü Haritasındaki Düğüm İstasyonları ve Bölgeleri.....	21
Tablo 4. Lenf Nodu Haritalaması.....	22
Tablo 5. 8. TNM Evrelemesine göre Bölgesel Lenf Nod Tutulumu.....	23
Tablo 6. 8. TNM Evrelemesinde Metastaz Bölgelerine göre M Tanımlamaları.....	23
Tablo 7. 8. TNM Sistemine göre Akciğer Kanseri Evrelemesi.....	24
Tablo 8. Olguların Demografik Veri Dağılımları	34
Tablo 9. Primer Tümörün 8.TNM'ye göre Özellikleri.....	35
Tablo 10. Kanseri Alt Tipleri ile Lokalizasyon, Evre ve N Faktör İlişkisi	36
Tablo 11. Örneklenen Lenf Nodu Yerleşimleri ve Metastazı ile İlgili Dağılımlar ...	37
Tablo 12. Tümör Boyutu ve Lokalizasyonunun Lenf Nodu Metastazı ile ilişkisi	37
Tablo 13. Kanseri Alt Tiplerine göre Patolojik ve Klinik Lenf Nodlarının Dağılımı	38
Tablo 14. Primer Tümörün PET/BT Semi Kantitatif Parametreleri.....	39
Tablo 15. Kanseri Alt Tipleri ile Tümör Boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve HF arasındaki ilişki	40
Tablo 16. Semikantitatif Parametrelerin Patolojik Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi	40
Tablo 17. Tümör Boyut, SUVmax, MTV, TLG ve HF Değerlerinin Lenf Nodu Evreleri ile İlişkisi	41
Tablo 18. Tümör Boyut, SUVmax, MTV, TLG ve HF Değerlerinin Patolojik Evreler ile İlişkisi	42
Tablo 19. Tümör Boyutu ve PET/BT Semikantitatif Parametreleri açısından Metastatik Adenokarsinom ve Metastatik Skuamöz Hücreli Karsinomun Karşılaştırılması	43
Tablo 20. Lenf Nodu Boyut, SUVmax, MTV, TLG Değerlerinin Patolojik Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi	44
Tablo 21. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Lenf Nodu, Mediastinal Kan Havuzu ve Karaciğer FDG Tutulumlarının Karşılaştırılması	45

Tablo 22. Metastatik Lenf Nodlarında Boyut, SUVmax, MTV ve TLG'nin N evrelemesi ile İlişkisi.....	45
Tablo 23. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	46
Tablo 24. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Lenf Nodu Boyutu, SUVmax, MTV ve TLG Ölçümlerinin Cut-off Değerleri ve Tanısal Doğruluk Oranları.....	47
Tablo 25. Skorlama Sistemine Dahil Edilen Verilerin Dağılımı.....	48
Tablo 26. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Skorlama Sisteminin Analizi.....	49
Tablo 27. Skorlama Sistemi	49
Tablo 28. SUV Cut-off Değerlerinin Skorlama Sistemi ile Karşılaştırılması.....	50
Tablo 29. EBUS ve Cerrahi yöntemler ile Örneklemede Lenf Nodu Dağılımları	50
Tablo 30. EBUS'un Cerrahi İşlemler ile Karşılaştırıldığındaki Tanısal Doğruluk Oranları	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. F-18 PET/BT görüntülemesinde primer tümör ve lenf nodu metabolik parametrelerinin ölçüm örneği.	31
Şekil 2. Heterojenite faktörünün hesaplanma örneği.	32
Şekil 3. Tümör boyutu ile MTV'nin korelasyon grafiği.....	39
Şekil 4. Lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV ve TLG ölçümlerinin ROC analiz eğrileri	47
Şekil 5. Skarlama sisteminin ROC analiz eğrisi.....	49



ÖZET

Amaç: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) klinik evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) standart olarak kullanılan maksimum standardize alım değerinin (SUVmax) güvenilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT’de hem primer tümörün hem de lenf nodlarının semikantitatif parametrelerinin [boyut, SUVmax, metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizi (TLG) ve heterojenite faktörü (HF)] lenf nodu metastazını öngörmedeki etkinliğini araştırdık. Lenf nodlarının semikantitatif parametrelerinin ve vizüel değerlendirmesinin bir arada kullanılarak oluşturulduğu bir skorelama sisteminin nodal evrelemedeki katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışma retrospektif olup Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde patolojik KHDAK tanısı olan ve klinik olarak evre I-III olan hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, tümör-nod-metastaz evresi, tümör SUVmax, MTV, TLG ve HF parametreleri ile lenf nodunun boyutu, SUVmax, MTV ve TLG parametreleri kaydedildi. Parametrelerin lenf nodu metastazı ile ilişkisini belirlemede tek değişkenli ve çok değişkenli analizler uygulandı. Çok değişkenli analizlerde lenf nodu metastazını öngörebilen parametrelerin ROC analizi ile cut-off değerleri belirlendi ve bu değerler ile skorelama sistemi oluşturularak ROC analizi ile tanısal doğruluk oranları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 319 hasta ve 963 lenf nodu dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61,62 idi ve %91,5’i erkekti. Lenf nodlarının %21,7’i (n=209) metastatikti. Hastaların %16,6’sı (n=53) evre I, %26,6’sı (n=85) evre II, %56,7’si (n=181) evre III’tü. Histolojik olarak adenokarsinom lenf nodu metastazı ile ilişkiliydi (p=0,043). Tümör boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve HF’si lenf nodu metastazını saptamada anlamlı değildi. Çok değişkenli regresyon analizi ile skuamöz hücreli karsinom dışı histoloji, lenf nodlarında karaciğerden yüksek FDG tutulumu olması, lenf nodunun boyutu, SUVmax, MTV, TLG’si lenf nodu metastazı için risk

faktörü olarak belirlendi ($p<0,0001$). Lenf nodu boyutu için 1,05 cm, SUVmax için 4,055, MTV için 1,805 cm³, TLG için 5,485 cut-off değerleri belirlendi. Lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve vizüel değerlendirmenin dahil edildiği skorlamada ≥ 3 puanın metastaz riskini 14,33 kat artırdığı gösterildi.

Sonuç: Bu çalışmaya göre oluşturulan skorlama sistemi ile ≥ 3 puan alan lenf nodlarının metastaz olasılığı yüksek olduğundan, bu sistem invaziv patolojik evreleme için yol gösterici olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, mediastinal evreleme, MTV, SUVmax, TLG



ABSTRACT

Aim: The reliability of the maximum standardized uptake value (SUVmax) used as a standard in positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in clinical staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) is controversial. Therefore, in our study, we investigated the effectiveness of semiquantitative parameters of both the primary tumor and lymph nodes in F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT [size, SUVmax, metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG) and heterogeneity factor (HF)] for predicting lymph node metastasis. We aimed to evaluate the contribution of a scoring system using a combination of semiquantitative parameters and visual interpretation of lymph nodes in nodal staging.

Materials and Methods: The study was retrospective and patients with pathological NSCLC and clinical stages I-III were included at the University of Health Sciences Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Health Training and Research Center between January 2014 and December 2019. Age, gender, tumor localization, tumor diameter, tumor-node-metastasis stage, tumor SUVmax, MTV, TLG and HF parameters, lymph node size, SUVmax, MTV and TLG parameters were recorded. Univariate and multivariate analyzes were used to identify these parameters associated with lymph node metastasis. Receiver Operating Characteristics (ROC) curves were performed to determine the optimal cut-off values of parameters that can predict lymph node metastasis in multivariate analysis. A scoring system was designed using significant risk factors. Diagnostic performance of the scoring system was assessed by ROC analysis.

Results: 319 patients and 963 lymph nodes included in the study. The mean age of the patients was 61.62, and 91.5% were male. Metastasis was detected in 21.7% (n=209) of lymph nodes. 16.6% (n=53) of study patients were stage I, 26.6% (n=85) were stage II, 56.7% (n=181) were stage III. Adenocarcinoma was associated with lymph node metastasis (p=0.043). Tumor size, SUVmax, MTV, TLG and HF were not significant. Non-squamous cell cancer histology, high FDG uptake from liver in lymph nodes, lymph node size, SUVmax, MTV, TLG were determined as independent risk factors for lymph node metastasis with multivariate logistic

regression analysis ($p < 0.0001$). Cut-off values of 1.05 cm for lymph node size, 4.055 for SUVmax, 1.805 for MTV cm^3 , and 5.485 for TLG were determined. In the scoring system that included lymph node size, SUVmax, MTV, TLG and visual interpretation, it was demonstrated that ≥ 3 points increased the risk of metastasis 14.33 times.

Conclusion: According to this study, this scoring system can be used as a guide for invasive pathological staging, since lymph nodes with a score of ≥ 3 are highly metastatic with the scoring system created.

Keywords: NSCLC, mediastinal staging, MTV, SUVmax, TLG.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturur (1). KHDAK'nin doğru mediastinal lenf nodu evrelemesi, optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önemlidir. Avrupa Medikal Onkoloji (ESMO) ve Avrupa Torasik Cerrahi Derneği'nin (ESTS) rehberlerinde klinik N1 olan, santral yerleşimli ve boyutu ≥ 3 cm olan tümörlerin mediastinal evrelenmesi önerilmektedir (2, 3). Mediastinal nodal tanıda invaziv yöntemler altın standart olmasına rağmen, hasta rahatsızlığı, kesin tedavide gecikme, maliyet ve komplikasyon riski gibi dezavantajları vardır (4). Noninvaziv mediastinal lenf nodu evrelemesinin kullanılması, yalnızca invaziv evrelemeden en fazla fayda görecektir hastaların seçilmesine olanak sağlayacaktır. Flor-18 florodeoksiglukoz'un (F-18 FDG) kullanıldığı pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), kanserin evrelenmesi, reevrelenmesi, radyoterapinin planlanması tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemidir (5, 6). F-18 FDG PET/BT'de metabolik aktivitenin nicelendirilmesi için en yaygın kullanılan parametre maximum standardize edilmiş alım değeridir (SUVmax) (7). Çeşitli çalışmalarda akciğer kanserindeki yüksek SUVmax değerleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (8). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (9, 10). SUVmax'ın tek bir vokselle değeri olması, tüm tümör hacmini değerlendirememesi ve toplam tümör metabolizması hakkında bilgi verememesi nedeniyle farklı biyolojik aktivite alanlarına sahip akciğer tümörünün heterojenliğini yansıtmakta yeterli görülmemektedir (11). Bazı rehberler primer tümör SUVmax'ının hastalığın risk sınıflamasında ve prognozunu belirlemede güvenilir bir biyobelirteç olmadığı görüşündedir (12, 13). Son dönemde yapılan çalışmalarda SUV değerlerine göre, PET/BT'de hesaplanabilen metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) parametrelerinin prognozu öngörmede daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (10, 14–16). MTV, belli bir SUV eşik değerinin üstünde kalan tüm voksellerin hacmini ifade eder. TLG ise, tümörün hacimsel ve metabolik yükünü temsil eder. Bu nedenle, MTV ve TLG'nin tümör yükünü ve agresifliğini yansıtan daha güvenilir belirteçler olduğu ve akciğer kanseri

dahil çeşitli malignite tiplerinde daha iyi prognostik belirteçler olabilecekleri düşünülmektedir (11, 17–19). Ayrıca heterojenitenin malign tümörlerin önemli bir özelliği olduğu ve tümör alt tiplerinde değişiklik gösterdiği iyi bilinmektedir. Heterojenite faktörü (HF) olarak temsil edilen FDG alımının intratümöral heterojenliği çeşitli malignitelerde vurgulanmıştır ve lenf nodu metastazlarını (LNM) öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir (20). PET/BT’de metabolik parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin, metastatik lenf nodu belirlenmesinde daha doğru sonuçlar ortaya koyabileceğini ve invaziv tetkik ihtiyacını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda F-18 FDG PET/BT de hem primer tümörün hem de lenf nodlarının semikantitatif parametrelerinin LNM’yi öngörmedeki etkinliğini araştırdık. Ayrıca PET/BT’de lenf nodlarının semikantitatif parametrelerinin ve vizüel bulgularının bir arada kullanılarak oluşturulduğu bir skorlama sisteminin nodal evrelemedeki katkısını değerlendirdik. Bu skorlama sisteminin invaziv evreleme için daha belirleyici ve yol gösterici olacağını öngörmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada görülen en sık ikinci (%11,4) kanser türüdür ve kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelir. Tüm ölüm nedenleri arasında akciğer kanseri altıncı sıradadır (21). 2020 yılında 2 206 771 yeni vaka tespit edilmiş olup 1 796 144 (%18) kişi akciğer kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir. Akciğer kanserinin tüm dünyada insidansı her 100 000 kişide 22,4 iken mortalite hızı 100 000 kişide 18'dir. Erkeklerde görülen en sık kanser türü akciğer kanseridir ve insidansı 100 000'de 31,5 'tir. Kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta gelir ve insidansı 100 000'de 14,6'dır (22). Yapılan çalışmalarda son yıllarda akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde azalma eğilimindeyken kadınlarda yükselme eğiliminde saptanmıştır (23). 2022'de kadın ve erkeklerde teşhis edilmesi beklenen en yaygın kanserler arasında akciğer kanseri yer almaktadır. 2022 yılında Amerika'da 1,9 milyon kişinin kansere yakalanacağı ve 609 360 kişinin kanserden öleceği ve bu ölümlerin yaklaşık beşte birinin akciğer kanserine bağlı olacağı tahmin edilmektedir (24).

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılı Türkiye kanser istatistiği verilerine göre akciğer kanseri, her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları arasında en sık (%17,6) görülen kanser türüdür (22). Erkeklerde akciğer kanserinin insidansı 100 000'de 70,6'dır ve en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir (25). Kadınlarda ise sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan 2019 yılı sağlık istatistikleri yılına göre beşinci sıradadır (25).

2.1.2. Etyoloji

Sigara içmek, akciğer kanseri gelişimi için en bilinen risk faktörüdür. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde akciğer kanserine yakalanma riski

10 ila 30 kat arasında değişir ve riskin derecesi günlük içilen sigara sayısına ve paket-yılı sigaraya bağlıdır (26). Çevresel tütün dumanı maruziyetinde (ikinci el duman maruziyeti veya pasif içicilik) ise akciğer kanseri riski doza bağlıdır. Çevresel tütün dumanı maruziyeti üzerine akciğer kanseri riskinde %20 ile %30'luk bir artış bildirmiştir (27).

Tütünün kısmi yanması sonucu dumanı oluşturan katı kısma katran ismi verilmektedir. Katrana maruz kalma, akciğer kanseri riskini artıran bir faktördür. Ana duman, aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozaminler ve benzen, arsenik, vinil klorür ve krom gibi birçok organik ve inorganik potansiyel kanserojen madde içerir. Bizmut ve polonyum gibi radyoaktif maddeler ile radon ve bozunma ürünleri de tütün dumanında bulunarak akciğer kanseri gelişiminde rol oynar (28).

Akciğer kanserinin bütün histolojik türleri sigara kullanımı ile ilişkili olmakla birlikte sigara içenlerde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) görülme sıklığı daha yüksektir. Buna karşılık, akciğer adenokarsinomu (ADK), sigara içenlere kıyasla hiç sigara içmeyenlerde daha sık görülür. Bununla birlikte, ADK, sigara içenler arasında bile daha yaygın hale gelmektedir (29, 30). Bu bulgu, azaltılmış katran ve nikotin içeren sigaraların daha derin solunmasıyla, sigara dumanının akciğerde daha periferik bir dağılıma yol açmasıyla ilişkilendirilebilir (31).

Genel küresel istatistikler, erkeklerde akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'inin ve kadınlarda %53'ünün sigaraya bağlı olmadığını ve dünya çapındaki bütün akciğer kanseri olgularının %25'ini hiç sigara içmeyenlerin oluşturduğunu tahmin etmektedir. Sigara kullanımı olmayan akciğer kanseri ayrı olarak düşünülseydi, pankreas, serviks ve prostat kanserinden önce dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en yaygın yedinci nedeni olacağı düşünülmektedir (32, 33). Tütün kullanımı dışında ileri yaş, aile öyküsü, nütrisyonel durum, genetik duyarlılık, yemek yapmak veya ısınma amacıyla katı yakıt kullanımı, hava kirliliği, mesleki faktörler, human papilloma virüs enfeksiyonu, tüberküloz, alfa 1 antitripsin eksikliği, difüz parankimal akciğer hastalıkları ve obstrüktif akciğer hastalıkları gibi risk faktörleri akciğer kanseri etyolojisinde yer almaktadır (28, 34).

Asbeste maruz kalma, akciğer kanserinin en iyi bilinen mesleki nedenlerinden biridir. Asbest madenciligi ve değirmencilik, gemi yapımı, inşaat, tekstil ve yalıtım ve otomobil tamirinde çalışanlar en yüksek risk altındadır. Kömür madenciligi, kömür katranına maruz kalan asfalt döşeme, baca temizleme ve boyacılık gibi meslek grupları da akciğer kanseri açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer organik ve metal maruziyetleri arasında berilyum, kadmiyum, krom, silika, formaldehit, benzo[a]piren, nikel, sert metal tozu ve tütünün içinde de yer alan vinil klorür bulunmaktadır (35, 36).

2.1.3. Semptomlar ve Bulgular

Akciğer kanserli hastalarda semptomlar, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal, primer tümörün intratorasik yayılımına bağlı, paraneoplastik veya uzak metastaza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu semptomlar çoğu hastada ileri evrelerde kendini göstermektedir.

a-İntratorasik etkiler: Genel kanser hastalarının %23-37'sinde, akciğer kanseri hastalarının %47-86'sında tanı anında öksürük yakınması vardır. Öksürük, akciğer kanserinde en sık rastlanılan ilk üç semptomdan biridir ve hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına neden olan en önemli faktörlerdendir (37). SHK, KHAK, karsinoid tümör, mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinom, santral hava yollarından kaynaklandıklarından öksürüğe daha sık neden olurlar. Ancak öksürük ön tanısı ile tetkik edilen olguların ancak %2'sinde akciğer kanseri teşhis edildiği bildirilmiştir (38). Akciğer kanserinde santral tümörlerde hava yollarının tümörle direkt invazyonu ve irritasyonuna, parankimal metastazlara, kansere bağlı pulmoner komplikasyonlara (atelektazi, plevral efüzyon, pnömoni), tedavi komplikasyonlarına, pulmoner tromboemboli ile trakeoözofagial fistül gibi diğer komplikasyonlara ve eşlik eden diğer hastalıklara (kalp yetmezliği, koah, perikardiyal efüzyon vs) bağlı öksürük gelişebilir (39, 40).

Nefes darlığı, akciğer kanserinde, özellikle de ileri evre kanseri bulunan hastalarda sık görülen bir semptomdur. Ancak respiratuar semptomlar akciğer kanserinin tüm evrelerinde gelişebilmektedir. Tanı sırasında nefes darlığının görülme

sıklığı %19-64 olarak bildirilmiştir, hastalığın ileri evrelerinde ortalama %32'dir ve terminal dönemde %90'a ulaşır (41–43). Dispne tümörün primer/metastatik akciğer parankim tutulumu, atelektazi, hava yolu obstrüksiyonu, malign plevral efüzyon, lenfanjitis karsinomatoza, perikardiyal efüzyon, tümör embolisi, vena kava superior sendromu (VKSS), frenik sinir paralizi veya göğüs duvarı invazyonuna bağlı gelişebilir (42).

Hastaların %20-40'ında göğüs ağrısı yakınması vardır (44, 45). Yaşlılara kıyasla genç hastalarda daha sık görülür ve tipik olarak primer tümörle aynı taraftadır (45). Akciğer kanserinde ağrı primer tümörün parietal plevra, kosta veya göğüs duvarı invazyonuna bağlı olabileceği gibi hiperkoagülapati nedeniyle gelişen pulmoner tromboemboliye bağlı da oluşabilir (46, 47).

Hemoptizi akciğer kanseri olgularının %20'sinde görülmekle beraber %3 vakada mortaliteye neden olan masif hemoptizi gelişir. Bronşiyal arter embolizasyonu gerektiren vakaların %3-10'unu, yoğun bakıma alınması gereken vakaların ise %17'sini akciğer kanseri oluşturur (48).

Akciğer tümörlerinin intratorasik yayılımı sadece mediastinal lenfadenopatiler ile sınırlı değildir. Plevra, kalp, göğüs duvarı, büyük damarlar, diyafragma ve sinirler de diğer tümör invazyon alanları olup, tümörün evresini, tedavi stratejisini ve prognozu etkilemektedir.

Sol hemitoraksta yerleşen tümörlerde aortikopulmoner lenf nodlarına yakın olmasından dolayı frenik sinir paralizi görülebilir. Frenik sinir hasarı sonucunda diyafragma paralizi ve akciğerde volüm kaybı gelişir. Diyafragma paralizi lokal ileri hastalık belirtisidir. Ayrıca mediastinal yayılım ve lenfadenopatiler nedeniyle aynı bölgede sol rekürren laringeal sinir basısı sonucu ses kısıklığı da oluşabilir (49, 50). Ses kısıklığı cerrahi olarak unrezektabilité göstergesidir.

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %4'ünde VKSS görülür. KHAK'de santral ve mediastinal lenf nodu tutulumu daha fazla olduğu için VKSS KHDAK'ye göre daha sık görülür. KHDAK olan hastaların %2'sinden daha azında bir komplikasyon olarak VKSS vardır, ancak daha yüksek insidans nedeniyle KHDAK,

KHAK'den daha sık bir VKSS nedenidir (51, 52). VKSS, malign obstrüksiyon, primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılımı sonucunda genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava süperiora basısı sonucunda oluşur (53). Hastalar nefes darlığı, baş ve boyunda şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, daha az olarak göğüste ağrı, yutma güçlüğü ve öksürük şikayetleriyle başvururlar. Fizik muayenede siyanoz, baş ve boyunda şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler ile pletorik görünüm tespit edilebilir. Akciğer kanserine ikincil VKSS olan çoğu hastada semptomlar, mediastinal tümörün tedavisinden sonra düzelir (53).

Süperior pulmoner sulkus tümörleri veya pancoast tümörleri göğüs apeksinden orijin alır. Bu tümörler brakiyal plexus, servikal paravertebral sempatik sinir sistemi ve stellat ganglion gibi çevre yapıları içerdiğinde "Pancoast sendromu" adı verilen bir grup belirti ve bulguya neden olurlar. Bu, ipsilateral omuz ve kol ağrısı, parestezi, parezi ve elin tenar kaslarının atrofisi ve Horner's sendromu (ptozis, miyozis, enoftalmus ve anhidroz) ile karakterizedir (54). Pancoast tümörleri tek başlarına tüm akciğer kanserlerinin kabaca %3 ila %5'ini oluşturur (55).

Akciğer kanserinin plevral tutulumu; plevral efüzyon ve metastaz, plevral kalınlaşma, nodülarite, primer tümörün plevraya ve göğüs duvarına yayılımı şeklinde olabilir. Malign plevral efüzyon varlığı M1a olarak evrelenir ve cerrahi yaklaşıma uygun değildir. Malign plevral efüzyonların %30'unu akciğer kanseri oluştururken, akciğer kanserli olguların %15'inde tanı sırasında, %50'sinde de takiplerde malign plevral efüzyon saptanır. Lenfatik obstrüksiyon, atelektazi, postobstrüktif pnömoni ya da pulmoner tromboemboli gibi sekonder nedenlere bağlı olarak sıvı birikimi benign plevral sıvıları oluşturur ve tedavi yaklaşımı açısından malign sıvılardan ayırt edilmelidir (56, 57).

b-Ekstratorasik yayılım: Akciğer kanserinde metastatik tutulum bölgelerine bağlı olarak farklı semptomlar gelişir. KHAK'de %60-70 oranında tanı anında metastaz saptanırken, KHDAK'de bu oran %30-40'dır. Beyin, karaciğer, karşı akciğer, sürrenal bezler, böbrekler, kemik ve kemik iliği en sık metastaz görülen bölgeler olmakla birlikte vücudun her yerinde metastaz görülebilir (58, 59).

Beyin metastazı: Beyin metastazı meme kanseri, malign melanom, renal kanser, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde görülmekle beraber tüm beyin metastazlarının %40-50'sinde primer tümör akciğer kanseridir (60). Beyin metastazı gelişen akciğer kanseri vakalarının %80-85'inden KHDAK sorumludur (61). KHDAK tanılı hastalarda beyin metastazı insidansı yaklaşık %16-20'dir (60, 62). ADK'de SHK'ye göre daha sık görülür. Baş ağrısı en sık semptomdur ve sıklıkla multiple lezyonlarda veya posterior fossa yerleşimli metastazlarda görülür. Supratentorial yerleşimde epileptik nöbet görülebilen, tümör içi kanama veya tümör embolisine bağlı stroke gelişebilir. Ek olarak bulantı, kusma, halsizlik, fokal nörolojik disfonksiyon ve kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir (63). Beyin metastazı gelişimi kötü prognozla ilişkilidir. Beyin metastazından şüphelenilen hastalarda kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), hem küçük lezyonların saptanmasında hem de metastazların diğer merkezi sinir sistemi lezyonlarından ayırt edilmesinde kontrastsız MRG veya BT'ye göre daha duyarlıdır (64).

Adrenal bez metastazı: Adrenal bezler, malign hastalıklarda yaygın metastaz bölgesidir ve akciğer kanserinde yaklaşık %39 oranda görülür. Tümörde hızlı büyüme veya tümör içi kanama olması durumunda semptoma yol açar, onun dışında asemptomatiktir. Adrenal bezlerin önemli bir kısmı (>%90) etkilenmedikçe adrenal yetmezliğe neden olmaz (65). Sıklıkla ipsilateralıdır. KHDAK tipleri arasında adenokarsinomda daha sık görülür. Sınırlı sayıda vakada soliter adrenal bez metastazı varlığında uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilen çalışmalar mevcuttur (66). Adrenal adenom ve adrenal bez metastazı ayırıcı tanısında adrenal MRG veya F-18 FDG PET/BT görüntülemeleri önerilir. Adrenal beze yönelik oligometastatik hastalığın değerlendirilmesinde BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yararlı olabilir.

Kemik metastazı: Akciğer kanserinde yaklaşık %30-40 oranında kemik metastazı görülür ve KHDAK'lı hastaların ise yaklaşık %20'sinde kemik metastazı vardır (67). Lezyonların özelliklerine göre kemik metastazı osteolitik, osteojenik ve mikst tip olmak üzere üç tipe ayrılabilir. Osteolitik kemik metastazı %70'ini oluşturur ve çoğu akciğer kanseri osteolitik metastaz yapar (68, 69). Kemik metastazı ağrıya,

patolojik kırıklara, spinal instabiliteye, omurilik basısına ve kemiğin yapısal bütünlüğünü bozan hiperkalsemiye neden olabilir. Sıklıkla hastaların yaşam kalitesinin düşmesine ve yaşam sürelerinin kısalmasına neden olur (70). En yaygın tutulum yerleri vertebral korpus, kotlar ve uzun kemiklerdir (71). F-18 FDG PET/BT osteolitik ve kemik iliği metastazlarına en duyarlı görüntüleme yöntemidir ve primeri bilinmeyen kemik metastazı olan hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilir (72).

Karaciğer metastazı: Primeri belli olmayan karaciğer metastazının yaklaşık %25,58'i akciğer kanserinden kaynaklanır. Akciğer kanseri vakalarının %12,68'inde tanı anında karaciğer metastazı bulunur (73). KHAK'de KHDAK'ye göre daha yaygındır. Karaciğer metastazları genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. İştahsızlık, epigastrik ağrı ve sarılık gibi semptomlar izlenir. Karaciğer enzimleri (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fostataz, laktat dehidrogenaz) genellikle ileri dönemlerde artar (74).

c-Paraneoplastik sendromlar: Paraneoplastik sendromlar tümörün direkt infiltrasyonu veya metastazına bağlı olmaksızın tümör tarafından salgılanan çeşitli mediyatörlerin neden olduğu ve primer tümörün çıkarılmasıyla ortadan kalkan klinik bozukluklardır. Kanser nüksü veya metastaz durumunda yeniden ortaya çıkabilir. Akciğer kanserinin dünya çapında kanserden ölümlerin bir numaralı nedeni olmasına rağmen, yeni tedavi yöntemleri hasta sağkalımını ve paraneoplastik sendrom insidansını artırmaktadır. Genellikle kötü bir prognostik belirteçtir. Akciğer kanserinde paraneoplastik semptomların görülme sıklığı %10'dur ve kanser histolojik tipi ile ilişkilidir (75).

Akciğer kanserinde görülen en sık paraneoplastik sendromları malignitenin hüморal hiperkalsemisi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ve ektopik Cushing sendromudur. İlk tanı anında akciğer kanseri hastalarında %2-6 oranında hiperkalsemi bildirilmiştir; hastalık seyri boyunca insidans %8-12'ye yükselir (76). Paratiroid hormonu ile ilgili proteinin tümör sekresyonundan veya daha az yaygın olarak primer hiperparatiroidizmden veya yaygın kemik metastazlarından kaynaklanabilir. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu KHAK'nin yaklaşık %10'unda görülür ve hiponatremiye neden olur. (77). Ayrıca hipoglisemi, akromegali

ve pulmoner karsinoid sendrom da karşılaşılabilen diğer endokrin paraneoplastik sendromlardandır.

Paraneoplastik nörolojik sendromlar tipik olarak KHAK ile ilişkilidir. En yaygın olanı vakaların %3'ünde görülen Lambert-Eaton miyasteni sendromudur. Diğer nörolojik sendromlar arasında, serebellar ataksi, duyuşal nöropati, limbik ensefalit, ensefalomiyelit, otonomik nöropati, retinopati ve opsomyoklonus bulunur (78, 79).

Paraneoplastik glomerülopati olarak en yaygın membranöz glomerülopati görülür. Bununla birlikte, minimal değişiklik hastalığı, IgA Nefropati, Membranoproliferatif glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz vakaları da bildirilmiştir. Nefrotik sendrom genellikle kanser teşhisi öncesinde veya sırasında ortaya çıkar, daha az sıklıkla tanıdan sonra ortaya çıkar (75).

Derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli ve yüzeyel ven trombozunu içeren venöz tromboembolizm, akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %3'ünde tanının ilk 2 yılında ortaya çıkar. Akciğer kanserinde tromboz riskinde 20 kat artış mevcuttur (80). ADK, SHK'dan daha yüksek bir tromboz riski ile ilişkilidir (81). Kanser ilişkili hiperkoagülabilité sendromu ya da malignite ilişkili tromboembolizm "Trousseau sendromu" olarak isimlendirilir (82).

Romatolojik paraneoplastik sendromlardan hipertrofik pulmoner osteoartropati akciğer kanseri ile ilişkilidir. Ek olarak polimiyozit, dermatomiyozit ve kutanöz lökositoklastik vaskülit görülebilir. Akantozis nigrikans ise paraneoplastik olarak sıklıkla karın içi tümörlerle, daha az sıklıkla KHDAK'de görülebilir (75).

2.1.4. Histolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü 2021 yılında akciğer kanseri sınıflamasına güncelleme getirmiştir. Bu yeni sınıflama, 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği ile iş birliği ile yapılan akciğer kanserinin histolojik sınıflamasına ek olarak moleküler patolojideki ilerlemelere vurgu yapmaktadır (83). Histolojik sınıflama Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Malign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması.

Prekürsör glandüler lezyonlar	Sarkomatoid karsinomlar
- Atipik adenomatöz hiperplazi - Adenokarsinoma in situ - Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz - Adenokarsinoma in situ, müsinöz	- Pleomorfik karsinom - Dev hücreli karsinom - İgşi hücreli karsinom - Karsinosarkom - Pulmoner blastoma
Adenokarsinomlar	Diğer epitelyal tümörler
- Minimal invaziv adenokarsinom - Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz - Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz - İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom - Lepidik adenokarsinom - Asiner adenokarsinom - Solid adenokarsinom - Papiller adenokarsinom - Mikropapiller adenokarsinom - İnvaziv müsinöz adenokarsinom - Miks invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom - Fetal adenokarsinom - Kolloid adenokarsinom - Adenokarsinom, enterik tip - Adenokarsinom, NOS	- NUT karsinom - Torasik SMARCA4 eksikliği olan indifferansiye tümör
Skuamöz prekürsör lezyonlar	Tükrük bezi-tipi tümörler
- Skuamöz hücreli karsinoma in situ - Hafif skuamöz displazi - Orta skuamöz displazi - Şiddetli skuamöz displazi	- Adenoid kistik karsinom - Epitelyal-miyoepitelyal karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Miyoepitelyal karsinom - Hyalanize şeffaf hücreli karsinom
Skuamöz hücreli karsinomlar	Akciğer nöroendokrin neoplazmlar
- Skuamöz hücreli karsinom, NOS - Skuamöz hücreli karsinoma, keratinize - Skuamöz hücreli karsinoma, non-keratinize - Bazaloid skuamöz hücreli karsinom - Lenfoepitelyal karsinom	- Prekürsör lezyon - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinomlar	Nöroendokrin tümörler
Büyük hücreli karsinom	- Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS - Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1 - Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2
Adenoskuamöz karsinomlar	Nöroendokrin karsinomlar
Adenoskuamöz karsinom	- Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
NUT: nuclear protein in testis, NOS: not otherwise specified.	

Akciğer kanserinin büyük bir kısmı epitelyal tümörlerden kaynaklanmaktadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'ini KHAK ve KHDAK olup bunun %15'ini KHAK (84) ve %80-85'ini ise KHDAK oluşturmaktadır (1).

a-Adenokarsinom: ADK en yaygın akciğer kanseri türüdür ve vakaların yaklaşık yarısını oluşturur. Hiç sigara içmemiş kişilerde teşhis edilen en yaygın alt tiptir. Sıklıkla periferik ve subplevral yerleşim gösterip plevral çekintiye neden olurlar. Pnömosit marker ekspresyonu (TTF-1, napsin), neoplastik gland oluşumu veya intrastoplazmik müsin gösterilmesi ADK'nin histolojik tanısı için gereklidir (85). Atipik adenomatöz hiperplazi ve nonmüsinöz adenokarsinoma in situ, karakteristik olarak buzlu cam radyografik görünüme sahiptir. Minimal invaziv ve nonmüsinöz lezyonlar daha küçük solid bileşen içeren buzlu cam opasitesi şeklindedir (83). İnvaziv adenokarsinomda histopatolojik olarak solid ya da mikropapiller paternin fazla olması prognozu olumsuz etkiler (86). Özellikle ileri evre ADK olgularında, küçük biyopsi örneğinden SHK tanısı alan ancak klinik olarak ADK düşünülen hastalarda, hiç sigara içmemiş veya light sigara içme öyküsü olan hastalarda spesifik moleküler tedavi seçenekleri için sürücü mutasyonlar mutlaka araştırılmalıdır. Yeni tedavilere rağmen, 5 yıllık sağkalım %12 ila %15'ten azdır (87).

b-Skuamöz hücreli karsinom: KHDAK'ların yaklaşık %20-30'unu SHK oluşturmaktadır. Sigara içimi ile yakın ilişkilidir. Santral yerleşimli ve kaviteleşme gösterebilen, aynı zamanda en sık hiperkalsemi yapan akciğer kanseri türüdür. Periferik yerleşim gösterdiğinde en sık 'Pancoast Sendromu' yapan akciğer kanseri türüdür. Komşu yumuşak doku ve kemik invazyonu gösterebilir (88). SHK tanısı, tümör hücreleri ve/veya hücreler arası desmozomlar tarafından keratin üretiminin varlığına veya SHK ile uyumlu immünohistokimyaya (p40, p63, CK5, CK5/6, desmoglein ekspresyonu) dayanır (85). Tümörde keratinizasyon yoksa nonkeratinize, herhangi bir keratinizasyon varsa keratinize tiptir ve bazaloid özellikler tümörün yüzde 50'sinden fazlasını oluşturuyorsa bazaloid tip olarak adlandırılır. 2021 Dünya Sağlık Örgütü akciğer tümörleri sınıflandırılmasında lenfoepitelyal tümörler SHK alt tipi olarak belirtilmiştir (83).

c-Adenoskuamöz karsinom: Adenoskuamöz karsinom (ADSK) tümör içeriği %10'dan fazla malign glandüler ve skuamöz komponent içeren grup olarak tanımlanır. Tüm akciğer karsinomlarının %0,4-4'ünü oluşturan nispeten nadir bir alt tipidir. Bu tümör ADK ve SHK ile karşılaştırıldığında daha yüksek dereceli maligniteye, daha sık uzak metastaz varlığına ve daha kötü prognoza sahiptir (89).

d-Büyük hücreli karsinom: Büyük hücreli karsinom, skuamöz hücre, glandüler ve küçük hücre farklılaşması göstermediğinden histolojik tanı bunların dışlanması ile konulur. Sıklıkla sigara içimi ile yakın ilişkili, hızlı büyüyen, erken metastaz yapan kötü prognoza sahip bir türdür. Radyolojik görünümü 3 cm'den büyük periferik yerleşimli kitleler şeklindedir (84, 90).

2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada tanıya ulaşmak için ilk yapılması gereken radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurmak ve histopatolojik olarak tanıyı doğrulamaktır (91, 92).

a-Akciğer grafisi: Akciğer kanseri için risk faktörü taşıyan kişilerde, akciğer kanserinde görülebilecek semptom ve bulgular varlığında yapılacak ilk inceleme iki yönlü akciğer grafisidir. Direk grafide akciğer kanseri şüphesi taşıyan lezyonlar arasında soliter veya multiple pulmoner nodül, atelektazi, pulmoner kitle, rezolüsyonu geciken ya da tekrarlayan pnömonik konsolidasyon, apikal kalınlaşma veya kitle, mediastinal genişleme, hiler kitle veya dolgunluk, plevral efüzyon ve diyafragma yüksekliği sayılabilir (93).

Maligniteyi düşündürecek ilk bulgu sıklıkla soliter pulmoner nodüldür (SPN). SPN parankim içinde, 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak veya oval şekilli lezyonlardır. SPN'ler, 9 mm çapa ulaşmadan nadiren akciğer grafilerinde görülür (94). Direk grafilerin yaklaşık %0,2'sinde SPN saptanır. Bunların çoğunu hamartom veya granülom gibi benign lezyonlar oluşturur, yaklaşık %20 olguda ise malignite görülür (95, 96).

Adenokarsinomlar akciğer grafisinde SPN veya iyi sınırlı lobüle, düzensiz veya spiküle konturlu kitle veya konsolidasyon şeklinde kendini gösterir. SHK tipik olarak santral yerleşim gösterir ve bronşun tam veya parsiyel obstrüksiyonuna bağlı postobstrüktif pnömoni veya atelektazi şeklinde karşımıza çıkabilir (97). Tüm akciğer kanserlerinin %10-15'i kavite şeklindedir ve malign kavite en sık SHK ile ilişkilidir (98).

Akciğer grafisi hastalık hakkında ön bilgi vermede çok iyi bir araç olmasına rağmen optimal karakterizasyon ve evreleme için yetersizdir. Normal bir akciğer grafisi kanser varlığını dışlamaz. Bu nedenle tanı ve değerlendirmede bir sonraki basamak akciğer tomografisidir.

b- Toraks bilgisayarlı tomografisi: Akciğer tomografisi bilinen veya şüpheli akciğer kitlelerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Direkt grafide saptanan bulguların daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Tedavi öncesi evrelemede yardımcı olur ve tanı amacıyla yapılacak diğer girişimsel işlemler için (bronkoskopi, mediastinoskopi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), video yardımcı torakoskopi gibi) ön bilgi sağlar (99).

Toraks BT'de tümörün boyutu, şekli, sınırları, büyüme hızı, kalsifikasyon ve kavitasyon varlığı ile aynı zamanda dansite ve kontrastlanma özellikleri de daha net değerlendirilir. Akciğer grafisinde olduğu gibi takiplerde boyut artışı izlenmesi durumunda malignite açısından dikkatli olunmalıdır. Toraks BT'de volümetrik hesaplama yapılma şansı olduğu için nodülün büyüme hızının değerlendirilmesi akciğer grafisine oranla daha güvenilirdir (100). Ek olarak hastalıklı lenf nodlarının saptanması için BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %51-%64 ve %74-86 olarak bildirilmiştir (101).

İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan görüntülemeler ile primer tümörün mediastinal invazyonu ve metastatik lenf nodlarının vasküler yapılardan ayrımı değerlendirilir. Ayrıca BT alanına giren plevra, kemik, karaciğer ve sürenallerde metastaz olup olmadığı da eş zamanlı olarak tespit edilebilir.

c- Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi: KHDAA'nin klinik evrelemesinde F-18 FDG PET/BT kullanımı önerilmektedir ve rutin olarak kullanılmaktadır (92, 102, 103). 2000 yılından bu yana, F-18 FDG PET/BT'nin rutin kullanımı ile minimal invaziv endoskopik biyopsi, radyasyon tedavisi teknikleri, minimal invaziv cerrahi, moleküler hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi dahil olmak üzere KHDAA'li hastalar için mevcut olan tanı ve tedavi seçeneklerinde ilerlemeler sağlanmıştır (104). Erken evre hastalığı olan olgular F-18 FDG PET/BT kullanılarak doğru evrelendirildiğinde gereksiz cerrahi işleminden kaçınılmış olur.

Onkolojide PET/BT hiler ve mediyastinal nodal tutulumu saptamak, aynı zamanda lokal, bölgesel ve uzak metastazları (kranial metastazlar hariç) tespit etmek, benign ve malign özellikteki tümörleri ayırt edebilmek için en doğru ve hassas görüntüleme yöntemidir (105). Tis, T1a(mi), T1a tümörlerde ve müsinöz adenokarsinomlar gibi düşük metabolizmalı malignitelerde yanlış negatif sonuçlar (105, 106) çıkabileceği gibi tüberküloz, sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklarda, kronik hava yolu hastalıklarında, interstisyel pnömonilerde, antrakoz ve silikozisde yanlış pozitiflik görülebilir (106–108). Ayrıca ADK dışı histoloji ve ileri yaş, PET/BT ile KHDAA evrelemesinde yalancı pozitif hiler ve mediyastinal lenf nodları ile ilişkilidir (109). Yapılan bir meta-analizde mediyastinal nodal evrelemede F-18 FDG PET/BT'nin havuzlanmış sensitivite ve spesifiteleri sırasıyla %72 ve %91 olarak belirlenmiştir (110).

F-18 FDG PET/BT'in KHDAA'de diğer kullanım endikasyonları arasında benign/malign lezyon ayrımı, atelettazi ve tümör ayrımı, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nüks kanser odağının gösterilmesi ve prognostik bilgi edinme vardır (5, 6). Gould ve arkadaşları tarafından 1474 SPN'nin yer aldığı yaklaşık 40 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; PET/BT'nin malign lezyon saptamadaki spesifitesi %73,5 ve sensitivitesi %96 olarak tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada <1 cm lezyonlar hakkındaki veriler yetersiz bulunmuştur (111).

PET/BT'de kullanılan semikantitatif parametreler: Standart alım değeri (SUV), başta F-18 FDG olmak üzere çeşitli radyofarmasötiklerin normal dokularda ve lezyonlarda tutulumunu ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir PET parametresidir (7). Basitçe hedef doku veya lezyondaki aktivite konsantrasyonunun

tüm vücuttaki aktivite konsantrasyonuna oranı ile minimum, maksimum ve ortalama olarak hesaplanabilir. Ortalama SUV (SUVmean) değeri hedef lezyondaki tüm piksellerin matematiksel ortalama değeri iken, minimum ve maksimum değerler lezyonun içindeki en düşük ve en yüksek piksel değerlerini göstermektedir (112). Metabolik heterojenite veya düzensiz tümör sınırları nedeniyle SUVmean yerine sıklıkla SUVmax kullanılır. SUVmax ise tek bir voksel değeri olduğu için toplam tümör metabolizması temsil edemez ve tüm tümör hacmini gösteremez (113). SUV, akciğer tümörünün farklı biyolojik aktivite alanlarına ait heterojenliğini yansıtmakta yeterli değildir (11). PET/BT yorumlaması sadece SUVmax değerine göre yapıldığında %8 ile %58 arasında değişen bir insidansla histolojik olarak kanıtlanmış LNM olarak tanımlanan gizli LNM'nin gözden kaçtığı bildirilmiştir (114).

Tümörün SUV değerinin mediyasten kan havuzu aktivitesinden (MBPS) daha yüksek değerde olması (genelde SUV: 2,5 ve üzeri) malignite lehine değerlendirilir ve SUV değerinin artması malignite olma olasılığı da artırır (115–117). Ancak MBPS'den daha fazla FDG tutulumu olan lenf nodlarının metastatik olarak kabul edilmesi halinde F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin spesifitesi %90 iken, SUVmax $\geq$ 2,5 kriteri kullanıldığında spesifitesi %79'a düşmektedir (6).

Primer tümörün metabolik aktivitesi ile biyolojik davranışının ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle PET/BT'deki metabolik parametrelerin (MTV ve TLG) KHDAK için klinik önemine ilgi gittikçe artmaktadır. MTV, sabit bir SUV eşik değerinden (genelde 2,5 veya SUVmax'ın belirli bir yüzdesi, genelde %40) fazla SUV yoğunluğuna sahip voksellerin hacminine göre hesaplandığı için metabolik olarak aktif tümör hacmini belirtir. Bu nedenle sadece tümörün en metabolik aktif kısmını temsil eden SUVmax'tan daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (16). TLG ise, tümörün hacimsel ve metabolik yükünü temsil eder. Bu nedenle, MTV ve TLG'nin tümör yükünü ve agresifliğini birçok farklı kanser türünde yansıtan daha güvenilir belirteçler olabilecekleri düşünülmektedir (11, 17–19). Literatürde primer tümör MTV'sinin sağkalım (118–121) ve LNM (20, 120) ile ilişkisinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Toplu olarak bu sonuçlar, farklı kanser alt tiplerinde kendi içinde homojen olarak tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Heterojenitenin, malign tümörlerin önemli bir özelliği olduğu ve tümör alt tiplerinde değişiklik gösterdiği iyi bilinmektedir. HF olarak temsil edilen FDG alımının intratümöral heterojenliği çeşitli malignitelere vurgulanmıştır (20, 122). HF'nin tanı anında LNM (20, 122, 123), nüks (123, 124) ve progresyonsuz sağkalım (123) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak farklı kanser histolojik tiplerinde prognoz ve LNM'yi öngörmedeki rolü hakkında daha spesifik olmak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.6. Tanı ve Evreleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinden sonra histopatolojik olarak tanıyı doğrulamak gerekir. Tanı için bronkoskopi, görüntüleme rehberliğinde transtorasik ince iğne biyopsisi, endobronşiyal ultrasonografi, balgam sitolojisi, torasentez, plevra biyopsisi en sık kullanılan yöntemlerdir.

a-Balgam sitolojisi: Akciğer kanseri tanısında kullanılabilecek en az invaziv işlem balgam sitolojisidir. Pulmoner sitoloji materyallerinin duyarlılığı, materyalin tipi, tümörün lokalizasyonu (santral ya da periferik, submukozal ya da mukozal), materyalin hazırlanışında uygulanan teknik, tekniği uygulayan ve materyali inceleyen klinisyen ve sitopatoloğun tecrübesi gibi birçok faktöre bağlıdır (125). Literatürde prebronkoskopik balgam sitolojisinin duyarlılığı %10-74 arasında değişirken postbronkoskopik balgam sitolojisinin duyarlılığı %8-51 olarak belirtilmiştir (126).

b-Torasentez: Plevral sıvılı olgularda hem tanısal hem de terapötik amaçla torasentez yapılabilir. Optimal sitolojik değerlendirme için en az 50 ml sıvı örneği alınmalıdır. Tanı şansı ilk torasentezde %60, ikinci torasentezde %75, üçüncü torasentezde ise %85'e çıkmaktadır (127).

c-Fiberoptik Bronkoskopi: Santral lezyonu olan tüm hastaların mediastinal evreleme tedavi kararı ve seyrini etkilemeyecek ise fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile değerlendirilmesi gereklidir. FOB ile bronş ağacı ayrıntılı görüntülenerek biyopsi materyali alınması, sitopatolojik, bakteriyolojik ve immünolojik veri elde edilmesini sağlar. Santral lezyon, dıştan bası, ekzofitik endobronşiyal veya submukozal yayılım

gösteren lezyon olarak izlenebilir. FOB ile endobronşial fırçalama, bronkoalveolar lavaj, bronşiyal lavaj, transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA) teknikleri ile lezyonun özelliğine göre seçilecek yöntemle örnekler alınabilir. FOB'un görüş alanında olmayan havayoluna komşu lezyonlardan ya da lenf nodlarından TBİİA ile örnek alınabilir. Böylece bu yöntem hem tanı hem de evrelemeye katkı sağlar (128).

d-Transtorasik ince iğne aspirasyonu/biyopsisi: Periferik yerleşimli lezyonların tanısı için, FOB ve endobronşiyal ultrasonografi ile ulaşılamayan lezyonlarda görüntüleme (BT veya ultrasonografi) eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılır. İşlemin tanısal duyarlılığı %74–90 olarak bildirilmekle beraber, <3 cm olgularda tanısal duyarlılığı düşmektedir (92, 129). İşlemin tanısal verimliliği yüksek olmakla birlikte yaklaşık %10-15 oranda pnömotoraks görülebilir. Amfizem, büllöz hastalık ve kronik solunum yetmezliği durumunda pnömotoraks riski yüksektir (130).

e-Torasik cerrahi işlemler: Primer tümöre ait tanısal veri elde edilemediğinde tanı ve evreleme için ek cerrahi işlemler gerekebilir. Bu yöntemler arasında mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (Video-assisted thoracoscopic surgery: VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı lenfadenektomi (video-assited mediastinal lymphadenectomy: VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: TEMPLA), kapalı plevra biyopsisi veya skalen lenf nodu biyopsisi sayılabilir. Bu yöntemler içerisinde VATS, lezyonun göğüs duvarı ve mediasten invazyonu (T), ipsilateral mediastinal ve hiler lenf bezleri (N), pleval nodül veya efüzyonun değerlendirilmesine (M1a) yönelik bilgiler sağlar (92).

f-Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde transbronşiyal ince iğne aspirasyonu: EBUS, kanıtlanmış yüksek tanı değeri nedeniyle hiler ve mediastinal lenfadenopatiler ile kitle lezyonlarının tanısına olanak sağlamanın yanısıra, uluslararası birçok rehber tarafından akciğer kanserinin mediastinal evrelemesi için ilk seçenek minimal invaziv yöntem olarak önerilmektedir. Güvenli ve tekrarlanabilir (92, 131). Geleneksel yöntem olan mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal duyarlılık açısından benzer bulunmuş olup komplikasyon

riskinin ve uygulanan sedasyon türünün farkı nedeniyle evrelemede mediastinoskopinin yerini almıştır (132).

ESTS ve ESMO Rehber önerilerine göre, KHDAK düşündüren bir lezyonda tanısal yaklaşım klinik evre doğrultusunda belirlenir:

Şüpheli lezyonun evresi; T1a-cN0M0 (Evre I): T1a(mi), T1aN0M0, T1bN0M0, T1cN0M0 olgularda, periferik yerleşimli <3 cm, klinik olarak mediastinal ve hiler lenf bezi tutulumu ile uzak metastaz şüphesi taşımayan olgularda önerilen yaklaşım cerrahidir (2, 3).

Genel bir yaklaşım olarak, santral tümörlerde, şüpheli N1 hastalıkta, >3 cm tümörlerde mediastinal evreleme önerilir (2, 92). Ayrıca genç yaş, ADK histolojisi ve PET/BT’de daha yüksek N evresi, N2 ve N3 hastalık açısından risk grubuna dahil edilmektedir (133).

Mediastinal bölgede (N2/N3) 1 cm’nin üzerinde lenf nodu varsa, lenf nodunun çapına bakılmaksızın PET/BT’de yüksek FDG tutulumu varsa veya T3 ve T4 olgularda N2/N3 tutulum riski yüksektir. Bu olgularda biyopsi bu lenf bezlerinden yapılmalıdır. Bu durumun iki istisnası vardır: 1) Mediasteni infiltrate eden, konglomere T4 lezyonlar; burada amaç sadece tanısal biyopsidir, 2) Skalen veya supraklavikuler, ipsilateral ya da kontralateral N3 düzeyinde tutulum varsa, biyopsi bu lenf bezlerinden yapılmalıdır (129).

2.1.7 Evreleme

Akciğer kanserlerinde evreleme uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve hastanın sağkalımının öngörülebilmesi için gereklidir. Akciğer kanseri evrelemesinde tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği 8. TNM evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği’nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanmış olup Ocak 2017’de kullanıma sunulmuştur (134).

T Faktörü: Tümörün uzun aksta ölçülen boyutunu, primer tümörün invazyon genişliğini ve satellit nodül varlığını içermektedir. 8. TNM evrelemesine göre T faktörü Tablo 2’de verilmiştir (135).

Tablo 2. TNM Evrelemesine göre T Faktörü.

Primer tümör	Tanımlamalar
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ^a
T1(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom ^b
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^b
T1b	$1 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 2 \text{ cm}$
T1c	$2 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T2	Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$ veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör ^c : ▫ Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör ▫ Visseral plevra invazyonu ▫ Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir.)
T2a	$3 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 4 \text{ cm}$
T2b	$4 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$
T3	$5 \text{ cm} < \text{Tümörün çapı} \leq 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan herhangi birine direkt invazyon: • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard. • Primer tümör ile aynı lobta tümör nodül(ler).
T4	Tümör $> 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: ▫ Mediasten, trakea, ana karina, diyafragma, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ▫ Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).
	a: Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır. b: Soliter adenokarsinom (3 cm’den daha büyük boyutta olmayan), baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm’den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan c: Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer $\leq 4 \text{ cm}$ veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer $> 4 \text{ cm}$ fakat $\leq 5 \text{ cm}$ ise T2b olarak sınıflandırılır.

N Faktörü: KHDAK olan ve sistemik metastazı olmayan hastalarda mediastinal evreleme, hastalığın yaygınlığı hakkında doğru bilgi vermesi, tedavi seçimine rehberlik etmesi ve hastanın prognozunu belirlemesi nedeniyle çok önemlidir. Akciğer kanseri evreleme kılavuzlarına göre, intratorasik lenf düğümleri 7 bölgeye gruplanmış 14 istasyona bölünmüştür. Bölgesel lenf nodları, en yakın ilişkili oldukları yapılar veya genel anatomik yerleşimlerine göre isimlendirilir (136). IASLC lenf düğümü haritasındaki düğüm istasyonları ve bölgeleri Tablo 3, lenf nodu haritası Tablo 4'te verilmiştir (136). 8. TNM sınıflamasına göre N faktörü Tablo 5'te verilmiştir (137).

Tablo 3. IASLC Lenf Düğümü Haritasındaki Düğüm İstasyonları ve Bölgeleri.

Supraklavikular zon 1R: Sağ alt servikal, supraklavikular ve sternal lenf nodları 1L: Sol alt servikal, supraklavikular ve sternal lenf nodları
Üst zon (Süperior mediastinal nodlar) 2R: Sağ üst paratrakeal lenf nodu 2L: Sol üst paratrakeal lenf nodu 3A: Prevasküler lenf nodu 3P: Retrotrakeal lenf nodu 4R: Sağ alt paratrakeal lenf nodu 4L: Sol alt paratrakeal lenf nodu
Aortikopulmonar zon 5: Subaortik lenf nodu 6: Paraaortik lenf nodu
Subkarinal zon 7: Subkarnal lenf nodu
Alt zon (İnferior mediastinal nodlar) 8: Paraözefageal lenf nodu 9: Pumoner ligament lenf nodu
Hiler ve İnterlobar zon (pulmoner nodlar) 10: Hiler lenf nodları 11: İnterlobar lenf nodları
Periferal zon (pulmoner nodlar) 12: Lobar lenf nodları 13: Segmental lenf nodları 14: Subsegmental lenf nodları

Tablo 4. Lenf Nodu Haritalaması.

N Sınıfı	Lenf Nodları	Sınıflama	Anatomik Lokalizasyon
N2	1	Yüksek mediastinal lenf nodları	Sol brakiosefalik venin trakeayı çarprazladığı yerin üzerinden çekilen horizontal çizginin üzerinde kalan lenf nodları
N2	2	Üst paratrakeal lenf nodları	Aortik arkın üst kenarından çekilen horizontal çizgi ile 1 nolu nodların arasında yerleşen lenf nodları
N2	3	Prevasküler & retrotrakeal lenf nodları	Büyük damarların önünde ya da trakeanın arkasında yeralan orta hat lenf nodları
N2	4	Alt paratrakeal lenf nodları	Sağda sağ üst lob bronşunun ana bronş ile kesiştiği yerin üst sınırından çekilen çizgi ile arkus aortanın üst kenarından çekilen çizgi arasında yerleşen ve mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları Solda aynı sol üst lob bronşunun sol ana bronşu kestiği yerin üst kenarı ile aortik arkın üst kenarı arasında ve ligamentum arteriosum medialinde kalan ve mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları
N2	5	Subaortik lenf nodları	Ligamentum arteriosum lateralinde ya da aorta ile sol pulmoner arasında ya da pulmonar arter ile ilk dalı arasında seyreden, mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları
N2	6	Para-aortik (asendan aorta ya da frenik) lenf nodları	Asendan aortun anterior ve lateralinde, ya da brakiosefalik arterin, arkus aortadan geçen teğetin altında olmak üzere önündeki lenf nodları
N2	7	Subkarinal lenf nodları	Karınanın altında yerleşen fakat alt lob bronşu ya da parenkim içindeki pulmoner arterlerle ilişkili olmayan lenf nodları
N2	8	Paraözofagial lenf nodları	Özofagus duvarı boyunca yerleşen, mediastinal plevra ile örtülü, subkarinal lenf nodu haricindeki lenf nodları
N2	9	Pulmoner ligament lenf nodları	Pulmoner ligaman civarı yerleşen lenf nodları. İnferior pulmoner venin alt bölgesindeki lenf nodları da bu gruptadır
N1	10	Hiler lenf nodları	Lob bronşlarının proksimalinde yerleşen, mediastinal plevra ile örtülme-miş lenf nodları. Sağda intermedier bronşa bitişik olan lenf nodları da bu gruptadır
N1	11	İnterlobar lenf nodları	Lobar bronşlar arasında yerleşen lenf nodları
N1	12	Lobar lenf nodları	Lob bronşunun distalindeki lenf nodları
N1	13	Segmental lenf nodları	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
N1	14	Subsegmental lenf Nodları	Subsegment bronşu civarındaki lenf nodları

Tablo 5. 8. TNM Evrelemesine göre Bölgesel Lenf Nod Tutulumu.

	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

M Faktörü: M Sınıflaması; intratorasik ve ekstratorasik metastatik hastalık varlığını tanımlamaktadır. TNM sınıflamasında M faktörü Tablo 6’te verilmiştir (138).

Tablo 6. 8. TNM Evrelemesinde Metastaz Bölgelerine göre M Tanımlamaları.

M0		Uzak organ metastazı yok
M1		Uzak organ metastazı var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ^d
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ^e
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
d: Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır. e: Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

8. TNM sistemine göre akciğer kanseri evre grupları Tablo 7’de verilmiştir (134).

Tablo 7. 8. TNM Sistemine göre Akciğer Kanseri Evrelemesi.

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c
TNM: tümör, nod, metastaz Tis: in situ karsinoma T1a (mi): minimal invaziv adenokarsinom				

2.1.8. Tedavi

Akciğer kanserli hastalarda tedavi hücre tipine (küçük hücreli, küçük hücre dışı gibi), tümör evresine, moleküler özelliklere ve hastanın genel tıbbi durumunun değerlendirilmesine bağlıdır. Evre I, II veya III KHDAK olan hastalar genellikle cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi veya kombine modalite yaklaşımı kullanılarak küratif amaçla tedavi edilir. İleri evre KHDAK’de ise hasta yönetiminin hedefi, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesini korumak ve tedavi komplikasyonlarını en aza indirmektir (139).

Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %30’unu Evre I ve II hastalar oluşturur. Potansiyel olarak rezeke edilebilir akciğer kanserinin tedavisi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Lobektomi yapılacak erken evre KHDAK hastalarında açık torakotomi yerine VATS veya robot yardımcı torakoskopik cerrahi tercih edilebilir (140). Operasyonu kabul etmeyen veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan, periferik yerleşimli lezyonu olan evre I hastalarda stereotaktik radyoterapi uygulanabilir. Bu yöntem ile 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %90 olarak bildirilmiştir. Evre II medikal inoperabl hasta, N0 ise stereotaktik radyoterapi, N1 ise kemoradyoterapi (K-RT) önerilmektedir (141). Rezeke edilmiş evre IB ve II hastalıkta adjuvan kemoterapi (KT) uygulanabilir. Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbid hastalıklar ve postoperatif iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalı, multidisipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir (3). Platin bazlı adjuvan KT, >4 cm tümörlerde, evre II ve IIIA hastalıkta 5 yılda mortalitede %5,4 azalma sağlarken nüks oranları yüksektir (142). PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %1 olan evre II ve IIIA hastalıkta rezeksiyon ve platin bazlı KT’yi takiben atezolizumab uygulanabilir (143).

Evre III KHDAK, tümör büyüklüğü ve nodal tutulum açısından farklı gruplar içermesi nedeniyle farklı tedavi yaklaşımlarına sahiptir. Tüm hastalarda PET/BT ve kranial kontrastlı MRG ile uzak metastaz taraması yapılmalıdır. T3N1 hastalıkta preoperatif negatif invaziv mediastinal evreleme sonrası mümkünse cerrahi, R0 rezeksiyon gerçekleşebilirse cerrahi sonrasında adjuvan KT uygulanır. Tam rezeksiyon gerçekleşmemesi durumunda K-RT endikedir (3, 144). Preoperatif mediastinal evrelemede nodal tutulum saptanmayıp intraoperatif N2 tespit edilmesi durumunda

cerrahi sonrası KT önerilir, bu hastalarda postoperatif RT tartışmalıdır (145, 146). T4N0-1 olgularının küçük bir kısmı cerrahiye uygundur, uygun olmayan hastalarda tedavi aynı şekilde K-RT'dir. Evre III N2 hastalıkta preoperatif mediastinal evrelemede tek istasyon olarak saptanırsa rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Multiple N2 veya N3 hastalıkta etkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Eş zamanlı tedavi yaş veya komorbiditeler nedeniyle uygulanamıyorsa ardışık K-RT önerilir (3, 144). Platin bazlı KT ve RT sonrası progresyon izlenmeyen unrezektable evre III hastalıkta PD-L1 antikoru durvolumab tedavi seçeneğidir (147).

Evre IV hastalığı olan hastalar tipik olarak hastalık histolojisi ve genetiği dikkate alınarak palyatif sistemik tedavi, immunoterapi veya semptomatik palyatif yaklaşım şeklinde tedavi edilir. Performans statüsü 0-2 olan hastalarda sistemik tedavi önerilmektedir (148). Oligometastatik hastalıkta yerleşim yerine göre metastazektomi veya stereotaktik radyoterapi uygulanabilir (149–151). Metastatik KHDAK'de sürücü mutasyonu araştırılmalı ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.1.9. İzlem ve Sağkalım

Akciğer kanseri olan hastalar tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilebilmesi, ikincil primer akciğer kanserinin ve nükslerin erken saptanması için yakın takip edilmelidir.

Erken ve lokal ileri KHDAK'de başlangıç tedavisi sonrası 2 yıl boyunca her 6 ayda bir anamnez, fizik muayene ve kontrastlı toraks ve abdominal BT ile, iki yıldan sonra aynı yöntemlerle yıllık takip önerilir (3). Bu hastalarda ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl için 6 ayda bir kranial görüntüleme önerilir (152). İleri evre hastalıkta ise ikinci basamak tedavi kararını erken değerlendirmek için hastalar 6-12 haftada bir izlenmelidir (148). Semptomu olan hastalarda laboratuvar ve ileri radyolojik yöntemlere başvurulur. Hastaların semptomlarına yönelik tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler, toraks BT, abdominal BT, beyin BT/MRG, kemik

sintigrafisi, bronkoskopi, PET/BT dahil olmak üzere endikasyon dahilinde testler yapılmalıdır (153).

8. TNM evrelemesine göre KHDAK’de medyan sağkalım hastalık ilerledikçe giderek azalır. Bu durum klinik ve patolojik evrelere göre farklılık göstermektedir. Klinik ve patolojik evrelere göre 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla şu şekildedir: evre IA1 %92-90, evre IA2 %83-85, evre IA3 %77-80, evre IB %68-73, evre IIA %60-65, evre IIB %53-56, evre IIIA %36-41, evre IIIB %24-26 evre IIIC %12-13. Klinik evre 4 hastalarda ise 2 yıllık genel sağkalım oranı %10 olarak belirtilmiştir (134).

Tam rezeksiyon uygulanan KHDAK’li olgularda nüks ve/veya metastatik hastalık gelişebilir. Postoperatif medyan nüks süresi 11,5 ay ve nüks sonrası medyan sağkalım 8,1 aydır. Kötü performans durumu, bir yıl veya daha az süren hastalısız dönem, preoperatif neoadjuvan KT veya RT kullanımı ile izole intratorasik nüksün aksine uzak metastaz saptanması kısa sağkalımı öngören faktörlerdendir (154).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 14.09.2021 tarihli ve 2012-KAEK-15/2365 sayılı etik kurul onayı alındı ve çalışma başlatıldı.

Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında erken ve lokal ileri evre KHDAK tanılı hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların tedavi öncesi elde edilen PET/BT görüntülerine, akciğer kanserine yönelik primer patolojik tanılarına, EBUS ve/veya cerrahi yöntemler (mediyastinoskopi veya operasyon) ile örneklenen mediastinal lenf nodlarının patolojik tanılarına, hastaların klinik takiplerine Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bilgisayar sisteminden ve dosya kayıtlarından ulaşıldı. Bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz veri tabanından bilgilerine ulaşılabilen KHDAK hastalarının F-18 FDG PET/BT'leri yeniden incelenerek 8. TNM evreleme sistemine göre evre I, evre II, evre III olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastanemiz veri tabanında PET/BT görüntülerine ulaşamayan, PET/BT incelemelerinde yakın komşuluk nedeniyle primer tümör ve lenf nodu metabolik parametreleri birbirinden ayırt edilemeyen, PET/BT çekimi ile lenf nodu örneklenmesi arasındaki sürede maligniteye yönelik herhangi bir tedavi almış olan, evre III olup supraklavikuler lenf nodu olan, takiplerine dosya veya bilgisayar ortamından ulaşamayan, 8. TNM evreleme sistemine göre uzak metastaz bulgusu olan evre IV hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kriterlere uyan evre I, II ve III KHDAK tanılı 319 hasta ve bu hastalara ait örneklenen 963 lenf nodu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların demografik verileri (yaş ve cinsiyet), tanı alma yöntemleri, PET/BT çekimi ile lenf nodlarının örneklenmesi arasında geçen süre kaydedildi.

Opere edilen hastalarda eksize edilen tümör boyutuna göre, opere edilmeyen hastalarda ise PET/BT ölçümlerine göre T faktör belirlendi. Mediastinal lenf nodlarının patolojik tanıları ve raporlarda belirtilen sonografik özellikleri incelenerek 8. TNM'ye göre patolojik evreleri hesaplandı. Metastatik lenf nodları N1, N2, N3; patolojik evreler evre I, II, III olarak alt kategorilerde incelendi. Primer tümörün patolojik tanıları incelenerek hastalar ADK, SHK, ADSK ve NOS (not otherwise specified) olarak alt gruplara ayrıldı. Opere edilen hastaların kanser alt tipleri (ADK solid patern, asiner patern, papiller patern, mikropapiller patern, SHK keratinize tip, nonkeratinize tip) ayrıca kaydedildi.

Hem EBUS hem cerrahi yöntemler ile mediastinal evrelemesi yapılmış hastaların verileri karşılaştırılarak EBUS yönteminin tanısal doğruluğu ayrıca değerlendirildi.

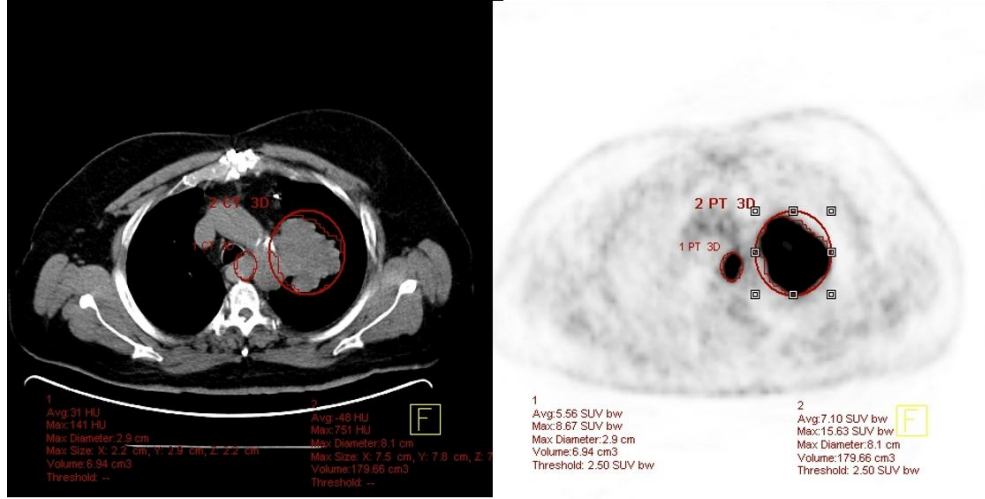
3.2.1. F-18 FDG PET/BT Çekim Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların FDG PET/BT görüntülemeleri; Siemens, Biograph-6-HI-REZ (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN ABD) entegre bir PET/BT tarayıcısı ile yapılmıştır. Standart çekim protokolüne göre tüm hastalar, su kısıtlaması olmadan görüntülemeden en az 6 saat önce aç bırakılmıştır. Kabul edilebilir bir periferik kan glukoz seviyesinin (<180 mg / dL) onaylanmasından sonra, hastalara intravenöz 370-555 MBq (10-15 mCi) FDG enjeksiyonu yapılmış ve hastalar taramadan önceki 60 dakika boyunca dinlendirilmiştir. İlk olarak, BT taraması verteksten proksimal femura kadar kollar yukarı pozisyonunda CareDose (Siemens) protokolü ile yapılmıştır. BT taramasından hemen sonra PET verileri, yatak başına 3 dakika süreyle toplam 6-8 yatak pozisyonunda elde edilmiştir. BT verisi atenüasyon düzeltilmesi için kullanılmış, PET görüntüleri, 4 iterations, 8 subsets, Gaussian post filtering algoritması kullanılarak yeniden oluşturulmuştur.

3.2.2. F-18 FDG PET/BT Görüntü Analizi

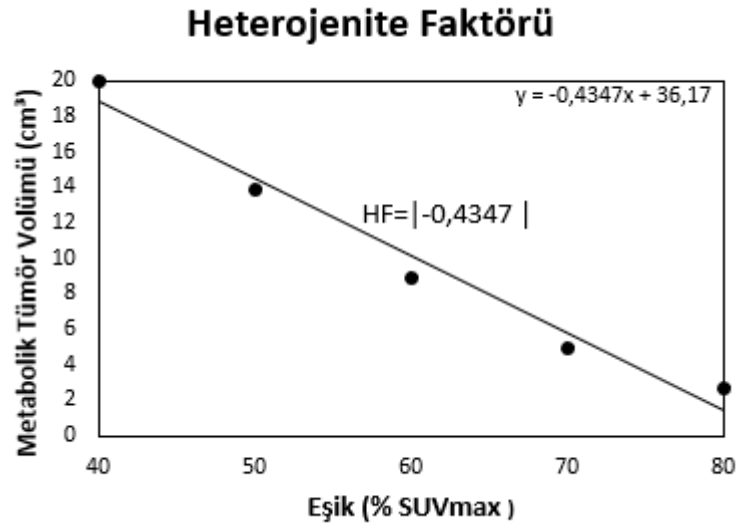
Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntüleri deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından tekrar analiz edildi. Mediastinal kan havuzu aktivitesinden yüksek FDG tutulumlu mediastinal lenf nodlarının patolojik kabul edilmesi planlandı. 8. TNM'ye göre klinik evrelemeleri hesaplandı. Klinik olarak metastatik kabul edilen lenf nodları N1, N2, N3; klinik evreler evre I, II, III olarak alt kategorilerde incelendi. PET/BT görüntülerinde primer tümörün boyutu, lokalizasyonu ve yerleşimi ayrıca kaydedildi.

Görüntünün yeniden oluşturulmasından sonra, PET/BT imajlarında primer tümörün etrafından ilgi alanı çizilerek SUVmax ve SUVmean değerleri hesaplandı. SUVmax hesaplaması doku konsantrasyonu (MBq / mL) / enjekte edilen FDG aktivitesi (MBq) / vücut ağırlığı (g) formülüne göre yapıldı. 2,5 SUV değeri eşik olarak kabul edilerek tümörün MTV değeri belirlendi. $\text{SUVmean} \times \text{MTV}$ formülü ile tümörlerin TLG'si hesaplandı. Lenf nodları ise istasyonlarına göre gruplandırıldı. Aynı istasyonda birden fazla lenf nodu bulunması durumunda FDG tutulumu en yüksek olan lenf nodunun SUVmax ve SUVmean değeri çalışmaya alındı. Lenf nodlarının MTV'si 2,5 SUV değeri eşik değeri kabul edilerek hesaplandı (Şekil 1). Aynı istasyonda birden fazla lenf nodu varlığında tüm lenf nodlarının MTV'si toplandı. Aynı istasyondaki lenf nodlarının SUVmean değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak TLG hesaplaması yapıldı. Ek olarak lenf nodunun FDG tutulumu ile mediasten ve karaciğer FDG tutulumu vizüel olarak karşılaştırılarak alt kategoriler oluşturuldu.



Şekil 1. F-18 PET/BT görüntülemesinde primer tümör ve lenf nodu metabolik parametrelerinin ölçüm örneği. Şekil primer tümör ve metastatik lenf nodunu temsil eder. Primer tümör SUVmax 15,63 ve MTV 179,66 cm³; lenf nodu SUVmax 8,67 ve MTV 6,94 cm³'dir.

Primer tümörlerin ve lenf nodlarının SUVmax değerinin %40, %50, %60, %70, %80 eşik değerlerine göre MTV'leri hesaplandı. Tümörün her bir eşik değerine göre belirlenen MTV ölçümlerinin hacim-eşik fonksiyonu türevinin (dV/dT) bulunması ile doğrusal regresyon yöntemi kullanılarak HF'si hesaplandı (Şekil 2). Önceki çalışmalar <%40 değerlerinin çok fazla normal doku arka plan aktivitesini temsil ettiğini, >%80 değerlerinin ise küçük hacimlerden ve kısmi hacim etkisinden etkilendiğini bildirdiği için HF <%40 ve >%80 değerleri değerlendirme dışı bırakıldı (122, 123, 155). Tüm hesaplamalar Siemens otomatik işletim sistemiyle yapıldı. Tüm ölçümler hastanemiz 18 yıllık tecrübeli nükleer tıp uzman doktoru tarafından yapıldı.



Şekil 2. Heterojenite faktörünün hesaplama örneği. Şekildeki grafik HF'nin her bir tümör için hacim eşik fonksiyonunun türevi alınarak hesaplandığını göstermektedir. Hesaplanan eğimin mutlak değeri HF değerini oluşturur.

Lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu düşünülen lenf nodu metabolik parametrelerinin istatistiksel olarak en iyi kesim noktaları hesaplandı. Lenf nodunun boyut, SUVmax, MTV ve TLG parametrelerinin belirlenen kesim noktalarının üzerindeki değerlerine ve vizüel karşılaştırma ile lenf nodu FDG tutulumu karaciğerden fazla olanlara 1, kesim noktalarının altındaki değerlere ve lenf nodu FDG tutulumu karaciğerden düşük olanlara 0 puan verildi. Maksimum 5 puanlık skorum sistemi oluşturuldu. Bu skorum sisteminin istatistiksel olarak tanısal doğruluğu değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

İkili gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiye Ki-Kare analizi ile bakıldı. Değişkenler arası ilişkilerde ise Spearman korelasyon testi analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde LNM'yi öngörmeye istatistiksel anlamı olan değişkenler ($p<0,05$) çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler ile LNM'yi öngörmeye tespit edilen bağımsız risk faktörlerinin (lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV ve TLG) diagnostik performansı Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrileri çizilerek değerlendirildi. Youden indeksi kullanılarak eşik değerler belirlendi. Elde edilen eşik değerler baz alınarak sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve odds oranları hesaplandı. Bağımsız risk faktörü olan değişkenler puanlandırılarak skorlama sistemi oluşturuldu. Skorlama sisteminin performansı ROC analizi ile değerlendirildi ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı. Her iki lenf nodu örnekleme yönteminin, klinik ve patolojik evrelemelerin uyumluluğu Kappa oranı ile değerlendirildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Ocak 2014 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KHDAK tanısı almış 2240 hasta tarandı. Dahil edilme kriterlerine uygun olan 358 hasta çalışmaya dahil edildi. PET/BT incelemelerinde yakın komşuluk nedeniyle primer tümör ve lenf nodlarının FDG tutulumlarının ayırt edilemediği için 39 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilen 319 hastaya ait 963 lenf nodu çalışmaya alındı. Hastaların %33,86'sı (n=108) FOB, %24,45'si (n=78) EBUS, %39,81'i (n=127) transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı aldı. Hastaların çoğunluğu SHK (%52,04) olup %35,74'ü (n=114) ADK hastasıydı. Hastaların yaş ortalamaları 61,62±8,23 yıl (minimum 25, maksimum 82) iken %91,5'i (n=292) erkek, %8,5'i (n=27) kadındı.

Tablo 8. Olguların Demografik Veri Dağılımları.

		N	%
Yaş (ort ± ss)		61,2 ± 8,23	25-82 (min-max)
Cinsiyet	Erkek	292	91,5
	Kadın	27	8,5
Tanı alma yöntemi	FOB	108	33,86
	TTİİAB	127	39,81
	EBUS	78	24,45
	Cerrahi	6	1,88
Kanser histolojik alt tipi	ADK	114	35,74
	SHK	166	52,04
	ADSK	7	2,19
	NOS	32	10,03

FOB: fiberoptik bronkoskopi, TTİİAB: transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi, ADK: adenokarsinom, SHK: skuamoz hücreli karsinom, ADSK: adenoskuamoz karsinom, NOS: not otherwise spesified, min: minimum, max: maksimum, ort: ortalama, ss: standart sapma

4.2. PRİMER TÜMÖRÜN VE LENF NODLARININ ÖZELLİKLERİ

8. TNM'ye göre hastalar patolojik olarak evrelendiğinde hastaların %16,6'sı (n=53) evre I, %26,6'sı (n=85) evre II, %56,7'si (n=181) evre III iken klinik evrelemede %2,5'i (n=8) evre I, %10'u (n=32) evre II, %87,5'si (n=279) evre III'tü.

T faktör olarak opere edilen hastalarda eksize edilen tümör boyutu, opere edilmeyen hastalarda ise PET/BT ölçümleri alındı. Hastaların %21,6'sı (n=69) T1, %31,3'ü (n=100) T2, %27,9'u (n=89) T3, %19,1'i (n=61) T4'tü. pN0 olarak evrelenen hasta sayısı 145 (%45,4) iken cN0 hasta sayısı 19'du (%5,96). Hastaların 109'u (%34,2) pN2 olarak evrelenirken 119 (%37,3) hasta cN2'ydi. Klinik ve patolojik N faktörler ve evreler arası uyum kaybı (sırasıyla $\kappa=0,155$, $p<0,0001$, $\kappa=0,198$, $p<0,0001$).

Tablo 9. Primer Tümörün 8.TNM'ye göre Özellikleri.

		Patolojik		Klinik	
		N	%	N	%
T Faktör					
T1	T1A	2	0,6		
	T1B	17	5,3		
	T1C	50	15,7		
	Toplam	69	21,6		
T2	T2A	53	16,6		
	T2B	47	14,7		
	Toplam	100	31,3		
T3		89	27,9		
T4		61	19,1		
N Faktör					
N0		145	45,4	19	5,96
N1		38	11,9	35	10,97
N2		109	34,2	119	37,3
N3		27	8,5	146	45,77
TNM Evresi					
Evre I	1A1	1	0,3	1	0,3
	1A2	9	2,8	3	0,9
	1A3	16	5,0	1	0,3
	1B	27	8,5	3	0,9
	Toplam	53	16,6	8	2,5
Evre II	2A	23	7,2	4	1,3
	2B	62	19,4	28	8,8
	Toplam	85	26,6	32	10
Evre III	3A	105	32,9	78	24,5
	3B	69	21,6	144	45,1
	3C	7	2,2	57	17,9
	Toplam	181	56,7	279	87,5

Kanser alt tiplerine göre N faktör ve patolojik evreleme anlamlı düzeyde farklılık gösterdi (sırasıyla p=0,002; p=0,01). SHK hastalarının %54,8'i (n=91) N0 iken ADK'ların %43'ü (n=49) N2 hastalıktı. pN3 lenf nodlarının %44,4'ünü (n=12) ADK oluştuyordu. ADK hastalarının %64,9'u (n=74) tanı anında evre III'tü. Erken evrede (evre I-II) tanı koyulan hastaların çoğunu SHK oluştuyordu (p=0,01). Santral tümörlerin %61,6'sını (n=133) SHK, periferik tümörlerin %50,5'ini ADK oluşturmaktaydı. ADK olguları santral ve periferik tümörlerde benzer dağılım gösterirken SHK olgularının %80,1'i santral lokalizasyondaydı (p=0,0001).

Tablo 10. Kanser Alt Tipleri ile Lokalizasyon, Evre ve N Faktör İlişkisi.

	NOS		ADK		SHK		ADSK		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Evre I	1	3,1	16	14,0	36	21,7	0	0,0	0,01§
Evre II	7	21,9	24	21,1	51	30,7	3	42,9	
Evre III	24	75,0	74	64,9	79	47,6	4	57,1	
N0	8	25	44	38,6	91	54,8	2	28,6	0,002§
N1	5	15,6	9	7,9	22	13,3	2	28,6	
N2	15	46,9	49	43	44	26,5	1	14,3	
N3	4	12,5	12	10,5	9	5,4	2	28,6	0,0001§
Santral	19	59,4	62	54,4	133	80,1	2	28,6	
Periferik	13	40,6	52	45,6	33	19,9	5	71,4	
Sağ	19	59,4	66	57,9	98	59	4	57,1	0,997 §
Sol	13	40,6	48	42,1	68	41	3	42,9	

ADK: adenokarsinom, SHK: skuamoz hücreli karsinom, ADSK: adenoskuamoz karsinom, NOS: not otherwise spesified, §: Ki-kare testi

Lenf nodu örneklenmesi PET/BT çekiminden ortalama 18,02 ±15,72 günde yapılmıştır. 963 lenf nodu incelemesinde örneklenen lenf nodlarının %65,63'ü 8. TNM'ye göre N2, %17,76'sı N1, %16,61'i ise N3 lokalizasyondaydı. Toplam metastatik lenf nodu sayısı 209'du. Bunların %21,04'ü N2 hastalıktı. En sık örneklenen lenf nodu bölgesi subkarinal alandı (n=276, %28,7) ve en sık metastatik lenf nodu subkarinal alanda görüldü (n=65, %31,1). Ancak örneklenen lenf nodlarından metastaz saptanma oranı en yüksek bölgeler sol hiler ve sağ alt paratrakeal alandı (sırasıyla n=8, %36,3; n=49, %31).

Tablo 11. Örneklenen Lenf Nodu Yerleşimleri ve Metastazı ile İlgili Dağılımlar.

	N (%)	Non-metastatik lenf nodu N (%)	Metastatik lenf nodu N (%)
İpsilateral hiler, peribronşial lenf nodları	171 (17,76)	121 (70,8)	50 (29,2)
Sol hiler	18 (10,5)	10 (5,85)	8 (4,68)
Sağ hiler	53 (31)	44 (25,73)	9 (5,26)
Sol interlober	37 (21,6)	26 (15,21)	11 (6,43)
Sağ interlober	63 (36,8)	41 (23,98)	22 (12,86)
İpsilateral mediyastinal ve subkarinal lenf nodları	632 (65,63)	499 (78,96)	133 (21,04)
Sağ alt paratrakeal	124 (19,62)	89 (14,08)	35 (5,54)
Sol alt paratrakeal	87 (13,77)	59 (9,34)	28 (4,43)
Subkarinal	276 (43,67)	211 (33,39)	65 (10,28)
Kontralateral mediyastinal ve kontralateral hiler lenf nodları	160 (16,61)	134 (83,75)	26 (16,25)
Sol hiler	4 (2,5)	4 (2,5)	0 (0)
Sağ hiler	6 (3,75)	6 (3,75)	0 (0)
Sol interlober	43 (26,88)	39 (24,38)	4 (2,5)
Sağ interlober	28 (17,5)	26 (16,25)	2 (1,25)
Sağ alt paratrakeal	34 (21,25)	20 (12,5)	14 (8,75)
Sol alt paratrakeal	39 (24,38)	33 (20,63)	6 (3,75)

PET/BT ile 319 hastanın tümör boyutu, lokalizasyon bilgisi ve semikantitatif parametreleri tekrar incelendi. Olguların ortalama tümör boyutu $5,05 \pm 2,27$ cm (min 0,8- max 14) iken, çoğu sağ (n=187, %58,6) ve santral (n=216, %67,7) yerleşimliydi. Tümör boyutu ve lokalizasyonu (sağ/sol, santral/periferik) ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör Boyutu ve Lokalizasyonunun Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi.

	pN-		pN+		p
	N	%	N	%	
Tümör boyutu (cm)	$5,15 \pm 2,39$		$4,96 \pm 2,17$		0,62¥
Santral	96	44,4	120	55,6	0,60§
Periferik	49	47,6	54	52,4	
Sol	53	40,2	79	59,8	0,110§
Sağ	92	49,2	95	50,8	

¥: Mann Whitney U test, §: Ki-kare testi

Kanser alt tipleri arasında patolojik LNM açısından anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,003$). Patolojik LNM en sık NOS olanlarda görülürken ($n=24$, %75), PET/BT'ye göre klinik olarak incelendiğinde en sık ADK'da patolojik lenf nodu tutulumu vardı ($n=110$, %95,6). Cerrahi işlem uygulanmış 90 hastanın %46,7'si ($n=42$) ADK olarak değerlendirildi. Bu hastaların %64,3'ü ($n=27$) solid patern baskındı. Solid paternin %37'sinde patolojik olarak LNM saptandı, ancak diğer ADK alt tiplerinden farklılık görülmedi ($p=0,78$). 40 hasta kerazitine tip SHK tanısı aldı. Bu hastaların %22,5'inde ($n=9$) patolojik LNM görüldü. Keratinize ve non-keratinize alt tipler arasında patolojik LNM açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,6$). Mikropapiller ve papiller patern baskın tipte klinik olarak metastatik lenf nodu olan 3 hastada patolojik olarak LNM olmadığı görüldü. İstatistiksel olarak incelendiğinde ADK'ların SHK'ya göre daha fazla LNM yaptığı görüldü ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kanser Alt Tiplerine göre Patolojik ve Klinik Lenf Nodlarının Dağılımı.

Kanser alt tipleri	pN- N (%)	pN+ N (%)	p §	cN- N (%)	cN+ N (%)	p §
ADK	44 (38,6)	70 (61,4)	0,043	5 (4,4)	109 (95,6)	0,38
Asiner patern	8 (66,7)	4 (33,3)	0,91	2 (16,7)	10 (83,3)	0,76
Solid patern	17 (63)	10 (37)		3 (11,1)	24 (88,9)	
Papiller patern	2 (100)	0 (0)		0 (0)	2 (100)	
Mikropapiller patern	1 (100)	0 (0)		0 (0)	1 (100)	
SHK	91 (54,8)	75 (45,2)	<0,0001	11 (6,6)	155 (93,4)	0,60
Keratinize	31 (77,5)	9 (22,5)	0,60	2 (5)	38 (95)	0,43
Non-keratinize	6 (75)	2 (25)		1 (12,5)	7 (87,5)	
ADSK	2 (28,6)	5 (71,4)	0,36	1 (14,3)	6 (85,7)	0,35
NOS	8 (25)	24 (75)	0,14	2 (6,25)	30 (93,75)	0,94

ADK: adenokarsinom, SHK: skuamoz hücreli karsinom, ADSK: adenoskuamoz karsinom, NOS: not otherwise spesified. §:ki-kare testi

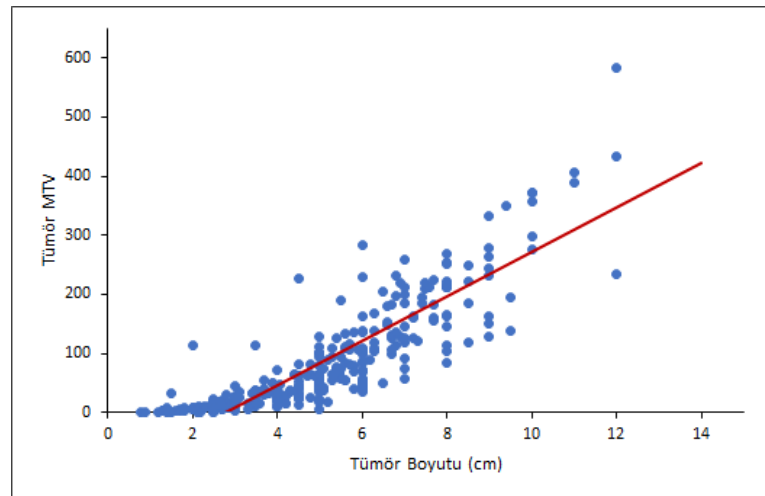
4.3. PRİMER TÜMÖRÜN PET/BT'DEKİ SEMİKANTİTATİF PARAMETRE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda primer tümörlerin ortalama SUVmax'ı $15,79 \pm 15,21$ 'di. Minimum SUVmax değeri 1,40 iken en yüksek değer 40,16'ydı. Ortalama MTV $86,56 \pm 100$ 'dü ancak medyanı 49,51'di. Tümör boyutu, başta tümörün MTV'si ($p<0,001$, $r=0,911$) olmak üzere sırasıyla tümörün HF ($p<0,001$, $r=0,895$), TLG ($p<0,001$, $r=0,891$), SUVmax ($p<0,001$, $r=0,464$) parametreleri ve patolojik evreleme ($p<0,001$, $r=0,392$) ile pozitif yönde korelasyon gösterdi. Tümör boyutu arttıkça SUVmax, MTV, TLG ve HF artma eğilimindeydi. Tümör SUVmax patolojik evreleme ile korele değildi ($p=0,1$). Tümör boyutu ve MTV'nin korelasyon grafiği Şekil 3'de verilmiştir.

Tablo 14. Primer Tümörün PET/BT Semi Kantitatif Parametreleri.

	Mean	Medyan	ss	min	max
SUVmax	15,79	15,21	6,54	1,40	40,16
MTV (cm ³)	86,56	49,51	100,0	0,05	865,15
TLG	612,78	322,52	754,1	0,07	6315,59
HF	0,84	0,46	0,95	0,02	8,14

ss: standart sapma, min: minimum, max: maksimum, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü



Şekil 3. Tümör boyutu ile MTV'nin korelasyon grafiği. Grafik tümör boyutu ve MTV'nin pozitif yönde korelasyon gösterdiğini ifade etmektedir ($p<0,001$, $r=0,911$).

SHK hastaları en yüksek tümör boyut ortalamalarına, ADK hastaları ise en yüksek tümör MTV ve TLG değerlerine sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,803$; $p=0,669$; $p=0,439$). İncelenen parametreler arasında sadece primer tümör SUVmax'ı kanser histolojik alt tipleri arasında farklılık gösterdi ($p=0,017$). SHK alt tipinde tümör SUVmax değerleri, diğer kanser türlerine göre daha yüksekti.

Tablo 15. Kanser Alt Tipleri ile Tümör Boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve HF arasındaki ilişki

	NOS	ADK	SHK	ADSK	p ¶
Tümör Boyutu (cm)	4,99 ± 2,28	5,04 ± 2,58	5,08 ± 2,04	4,59 ± 2,42	0,803
Tümör SUVmax	15,06 ± 5,88	14,54 ± 6,07	16,94 ± 6,86	12,40 ± 4,03	0,017
Tümör MTV (cm³)	74,86 ± 82,08	92,77 ± 121,69	85,32 ± 86,90	68,43 ± 84,09	0,669
Tümör TLG	577,57 ± 875,19	654,10 ± 909,96	598,89 ± 608,27	430,23 ± 573,42	0,439
HF	0,76 ± 0,79	0,98 ± 1,22	0,76 ± 0,72	0,76 ± 0,98	0,920
ADK: adenokarsinom, SHK: skuamöz hücreli karsinom, ADSK: adenoskuamöz karsinom, NOS: not otherwise specified, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü, ¶: Kruskal Wallis H Testi					

İstatistiki olarak anlamlı fark olmamakla beraber, SUVmax, MTV, TLG ve HF değerleri, LNM saptanmayan tümörlerde, metastatik tümörlere göre daha yüksekti ($p>0,05$).

Tablo 16. Semikantitatif Parametrelerin Patolojik Lenf Nodu Metastazı ile ilişkisi.

		N	Mean	Medyan	Min	Max	ss	p
Tümör SUVmax	pN-	145	16,57	15,83	1,40	40,16	7,31	0,08¥
	pN+	174	15,15	14,33	4,09	34,30	5,76	
Tümör MTV (cm³)	pN-	145	89,21	51,17	,05	865,15	110,94	0,97¥
	pN+	174	84,35	45,42	1,26	583,67	90,21	
Tümör TLG	pN-	145	662,88	366,70	,07	6315,59	871,62	0,68¥
	pN+	174	571,03	279,95	4,11	3408,63	639,57	
HF	pN-	145	,86	,47	,02	8,14	1,07	0,79¥
	pN+	174	,82	,44	,02	4,87	,83	

¥: Mann Whitney U Testi, ss: standart sapma, min: minimum, max: maksimum, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü

Lenf nodu metastazı olanlarda 8. TNM'ye göre N faktör açısından değerlendirildiğinde N3 tutulumu olan olgulardaki tümörlerin, N1 ve N2 tutulumu yapanlara kıyasla Tümör SUVmax ve TLG değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ancak N1 ve N2 arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p<0,05$). Tümör boyutu, MTV ve HF parametreleri ise N faktörü belirlemede yeterli görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 17. Tümör Boyut, SUVmax, MTV, TLG ve HF Değerlerinin Lenf Nodu Evreleri ile İlişkisi

		LENF NODU PATOLOJİK EVRESİ						
		Mean	Medyan	Min	Max	ss	p ¶	İkili Karşılaştırma
Tümör Boyut (cm)	N1	5,02	4,75	2,0	12,0	2,11	0,545	-
	N2	5,05	5,0	0,9	12,0	2,3		
	N3	4,48	4,0	1,7	7,3	1,69		
Tümör SUVmax	N1	17,43	15,86	6,21	33,52	7,21	0,002	3-2 3-1
	N2	15,09	14,42	4,09	34,30	5,38		
	N3	12,18	11,94	6,24	17,64	3,14		
Tümör MTV (cm ³)	N1	84,63	62,55	1,26	251,01	72,29	0,192	-
	N2	90,12	48,06	1,30	583,67	100,83		
	N3	60,66	32,14	5,61	201,06	61,27		
Tümör TLG	N1	596,7	389,5	6,07	1977,34	545,40	0,048	3-1 3-2
	N2	620,3	272,2	4,11	3408,63	710,40		
	N3	335,9	146,2	24,12	1234,51	365,50		
HF	N1	0,74	0,40	0,02	3,21	0,70	0,524	-
	N2	0,89	0,46	0,02	4,87	0,92		
	N3	0,63	0,38	0,05	1,93	0,54		
1=N1, 2=N2, 3=N3, min: minimum, max: maksimum, ss: standart sapma, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü, ¶: Kruskall Wallis H Testi								

Tümör boyutu arttıkça evre artmaktaydı ($p<0,0001$). Evre II ve evre III olguların PET/BT ile değerlendirilen metabolik parametreleri evre I ile kıyaslandığında belirgin farklılık gösterdiği, ancak evre II olgularda tümör SUVmax değerlerinin evre III olan olgulardan daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,0001$). Tümör MTV, TLG ve HF'nin ise evre II ve III'ü birbirinden ayırt etmede yetersizdi ($p>0,05$).

Tablo 18. Tümör Boyut, SUVmax, MTV, TLG ve HF Değerlerinin Patolojik Evreler ile İlişkisi

		PATOLOJİK EVRESİ					p ¶	İkili Karşılaştırma
		Mean	Medyan	Min	Max	ss		
Tümör Boyut (cm)	Evre I	2,83	2,80	,70	5,40	1,00	0,0001	1-2
	Evre II	4,86	5,00	1,30	9,00	1,37		1-3
	Evre III	5,55	5,47	,80	14,00	2,49		2-3
Tümör SUVmax	Evre I	12,78	11,49	1,40	56,80	7,78	0,0001	1-2
	Evre II	18,26	16,70	5,08	40,16	7,42		1-3
	Evre III	15,66	15,09	2,22	39,05	6,08		3-2
Tümör MTV (cm ³)	Evre I	19,62	14,79	,05	112,62	18,97	0,0001	1-2
	Evre II	72,29	57,68	1,26	283,68	55,26		1-3
	Evre III	112,40	73,80	,05	865,15	118,05		
Tümör TLG	Evre I	119,08	86,91	,07	561,97	121,58	0,0001	1-2
	Evre II	562,50	432,51	6,07	2523,00	505,23		1-3
	Evre III	814,15	516,73	,11	6315,60	970,92		
HF	Evre I	,20	,15	,02	,76	,16	0,0001	1-2
	Evre II	,69	,54	,02	2,66	,56		1-3
	Evre III	1,09	,84	,02	8,14	1,11		

min: minimum, max: maksimum, ss: standart sapma, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü, ¶: Kruskal Wallis H Testi

Metastatik lenf nodu olan ve olmayan ADK ile SHK hastaları karşılaştırıldığında, non-metastatik tümörlerde boyut, SUVmax, MTV, TLG ve HF açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,428$; $p=0,289$; $p=0,620$; $p=0,775$;

p=0,242). Metastatik SHK ve metastatik ADK hastaları arasında ise tümör SUVmax ve TLG istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ve her iki parametre SHK hastalarında daha yüksekti (p=0,011). Tümör MTV'si de metastatik SHK hastalarında ADK'lara göre daha yüksekti ancak sınırda anlamlılık gösterdi (p=0,05). pN0 ve pN1 hastalarda ADK ve SHK arasında tümör boyutu, MTV, TLG, SUVmax, HF açısından farklılık yoktu (p>0,05). N2 ve N3 hastalıkta SHK hastalarında ADK'ya göre daha yüksek SUVmax değerleri görüldü (sırasıyla p=0,024, p=0,028). Tümör MTV ise N2 hastalıkta ADK'da daha düşüktü (p=0,04).

Tablo 19. Tümör Boyutu ve PET/BT Semikantitatif Parametreleri açısından Metastatik Adenokarsinom ve Metastatik Skuamöz Hücreli Karsinomun Karşılaştırılması.

		ADK	SHK	p ¥
pN+	Tümör Boyutu (cm)	4,77 ± 2,29	5,29 ± 1,99	0,092
	Tümör SUVmax	14,15 ± 5,76	16,46 ± 5,74	0,011
	Tümör MTV (cm ³)	79,41 ± 88,38	98,55 ± 99,07	0,05
	Tümör TLG	538,56 ± 640,55	668,55 ± 677,77	0,047
	HF	0,86 ± 0,96	0,87 ± 0,77	0,253
pN2	Tümör Boyutu (cm)	4,85 ± 2,51	5,65 ± 2,10	0,081
	Tümör SUVmax	14,04 ± 4,70	17,03 ± 5,96	0,024
	Tümör MTV (cm ³)	84,28 ± 98,97	113,20 ± 112,66	0,040
	Tümör TLG	585,92 ± 711,76	783,80 ± 775,05	0,057
	HF	0,94 ± 1,09	0,97 ± 0,80	0,173
pN3	Tümör Boyutu (cm)	4,48 ± 1,68	4,85 ± 1,70	0,651
	Tümör SUVmax	10,62 ± 3,03	13,32 ± 2,34	0,028
	Tümör MTV (cm ³)	51,58 ± 54,21	82,78 ± 74,05	0,247
	Tümör TLG	270,80 ± 309,93	482,92 ± 457,75	0,219
	HF	0,57 ± 0,44	0,80 ± 0,64	0,382

ADK: adenokarsinom, SHK: skuamöz hücreli karsinom, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, HF: heterojenite faktörü, ¥: Mann Whitney U test

4.4. LENF NODLARININ PET/BT ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda en küçük lenf nodu boyutu 0,2 cm, en büyük 5 cm'di. SUVmax değerleri ise 0,5 ile 28,49 arasındaydı. Lenf nodu boyutu ile SUVmax, MTV ve TLG arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,635$; $r=0,657$; $r=0,662$, $p<0,0001$). Metastatik olan ve olmayan lenf nodları ile lenf nodunun boyutu, SUVmax, MTV, TLG değerleri karşılaştırıldığında, belirtilen metabolik parametreler LNM olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Lenf Nodu Boyut, SUVmax, MTV, TLG Değerlerinin Patolojik Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

		Mean	Median	min	maks	ss	p ¥
Boyut (cm)	pN-	0,87	0,80	0,20	2,7	0,35	0,0001
	pN+	1,49	1,40	0,30	5,00	0,71	
SUVmax	pN-	3,29	3,01	0,50	21,13	1,67	0,0001
	pN+	8,81	8,03	1,73	28,49	5,15	
MTV (cm³)	pN-	1,38	0,41	0,00	41,47	2,82	0,0001
	pN+	11,77	6,84	0,00	102,50	15,18	
TLG	pN-	4,68	1,08	0,00	189,10	11,77	0,0001
	pN+	62,8	28,69	0,00	639,60	94,55	

min: minimum, max: maksimum, ss: standart sapma, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, ¥: Mann Whitney U test

Toplam 958 lenf nodunun FDG tutulumu, mediasten ve karaciğer FDG tutulumu ile vizüel olarak karşılaştırıldı. Metastatik lenf nodlarının FDG tutulumu, non-metastatik olanlara göre mediastenden ve karaciğerden anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). İstatistiki anlamlı şekilde non-metastatik lenf nodlarında, karaciğerden yüksek FDG tutulumuna sahip lenf nodlarının oranı, MBPS aktivitesinin lenf nodu FDG tutulumundan fazla olanlara göre daha yüksekti.

Tablo 21. Lenf Nodu Metastazını Öngörmeye Lenf Nodu, Mediastinal Kan Havuzu ve Karaciğer FDG Tutulumlarının Karşılaştırılması.

	pN-		pN+		Toplam		p §
	N	%	N	%	N	%	
LN ≤ MBPS	326	34,03	9	0,94	335	34,97	<0,001
LN > MBPS	424	44,26	199	20,77	623	65,03	
LN ≤ KC	536	55,95	29	3,03	565	58,98	<0,001
LN > KC	214	22,34	179	18,68	393	41,02	

KC: Karaciğer, LN: Lenf nodu, MBPS: mediastinal kan havuzu yapıları, §: Ki-kare testi

PET/BT de incelenen metabolik parametrelerin N evrelemesi ile ilişkisi incelendiğinde SUVmax parametresinin anlamlı olmadığı görüldü. N2 lenf nodlarının boyut olarak anlamlı derecede N1 ve N3'ten büyük olduğu, aynı zamanda N2 lenf nodlarının MTV ve TLG değerlerinin N1 lenf nodlarından belirgin derecede yüksek olduğu görüldü (p<0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Metastatik Lenf Nodlarında Boyut, SUVmax, MTV ve TLG'nin N evrelemesi ile ilişkisi.

		Mean	Medyan	Min	Max	ss	p¶	İkili karşılaştırma
Boyut (cm)	N1	1,31	1,20	0,30	2,70	0,55	0,018	3-2
	N2	1,61	1,50	0,50	5,00	0,77		1-2
	N3	1,22	1,20	0,50	2,50	0,46		
SUVmax	N1	8,11	7,20	1,73	28,49	5,31	0,114	-
	N2	9,39	8,70	1,75	24,54	5,31		
	N3	7,11	6,75	2,35	14,04	3,17		
MTV (cm³)	N1	6,50	3,71	0,04	34,14	7,42	0,019	1-2
	N2	14,18	8,40	0,00	102,50	17,53		
	N3	9,35	7,04	0,00	38,00	9,23		
TLG	N1	30,68	18,41	0,09	152,65	35,39	0,039	1-2
	N2	76,85	34,69	0,00	639,60	111,37		
	N3	43,37	27,39	0,00	188,1	50,57		

1=N1, 2=N2, 3=N3, min: minimum, max: maksimum, ss: standart sapma, SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, ¶: Kruskal Wallis H Testi

4.5. LENF NODU METASTAZINI ÖNGÖRMEDE TEK DEĞİŞKENLİ ve ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Tek değişkenli analizlerde LNM ile ilişkili tespit edilen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde lenf nodunun MBPS'den yüksek tutulumlu olması ve adenokarsinom histolojisi LNM için anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,434$; $p=0,086$). Lenf nodu boyutu, SUVmax, TLG, MTV, karaciğerden yüksek FDG tutulumu ve SHK dışı histoloji LNM öngörmede bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Tablo 23. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 CI)	p-değeri	OR (%95 CI)	p-değeri
LN>MBPS	15,460 (10,126-23,603)	0,001	-	0,434
LN>KC	17,001 (8,584-33,670)	0,001	1,933 (1,029 – 3,630)	0,048
SUVmax	17,828 (12,071-26,331)	0,001	3,108 (1,584-6,096)	0,001
MTV	1,341 (1,275-1,410)	0,001	1,067 (0,293-3,891)	0,014
TLG	1,074 (1,060-1,087)	0,001	1,080 (1,037-1,123)	0,001
Boyut	12,951 (8,558-19,599)	0,001	1,281 (0,689-2,383)	0,005
SHK dışı histoloji	0,497 (0,363-0,681)	0,001	5,113 (2,527-10,345)	0,001
ADK	1,483 (1,241-1,971)	0,041	-	0,086

SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, LN: lenf nodu, KC: karaciğer, MBPS: mediastinal kan havuzu, SHK: skuamöz hücreli karsinom, ADK: adenokarsinom, OR: odds ratio

4.6. LENF NODU BOYUTU, SUVMAX, MTV VE TLG ÖLÇÜMLERİNİN CUT-OFF DEĞERLERİ VE SKORLAMA SİSTEMİ

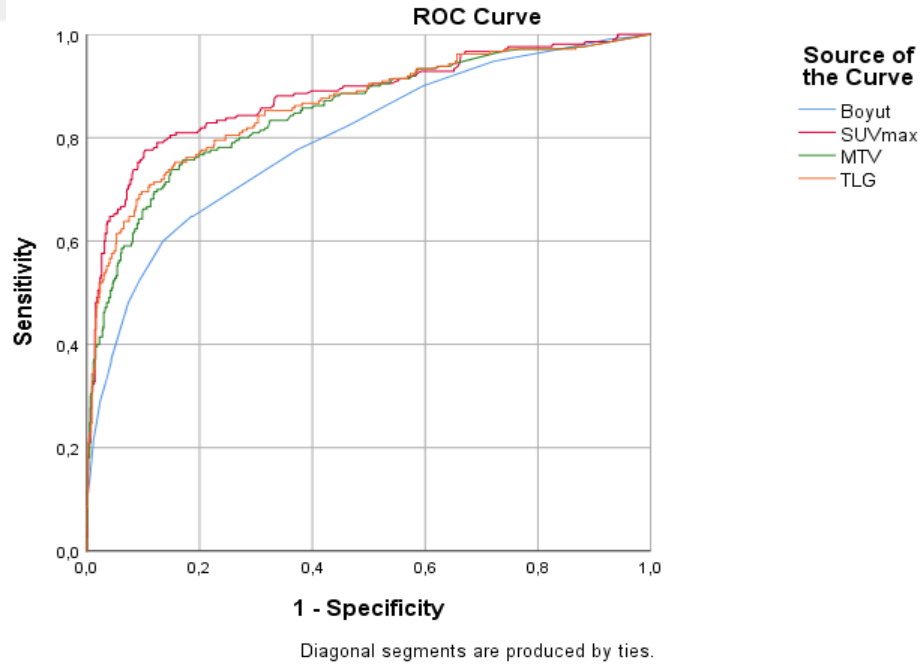
Lenf nodu metastazını en iyi öngören lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV ve TLG değerlerinin en iyi kesim noktalarını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Bunun sonucunda lenf nodu boyutu için en iyi kesim noktası 1,05 cm; SUVmax için

4,055; MTV için 1,805 cm³ ve TLG için 5,485 olarak belirlendi. Cut-off değerlerinin tanısal doğruluk oranları tablo 24’te verilmiştir. Bu değerlere göre MTV değerinin bir birimlik artışı LNM riskini 11,84 kat artırmaktadır.

Tablo 24. Lenf Nodu Metastazını Öngörmeye Lenf Nodu Boyutu, SUVmax, MTV ve TLG Ölçümlerinin Cut-off Değerleri ve Tanısal Doğruluk Oranları.

	Area	p	95% CI		Cutt-Off	Sens. %	PPV %	Spes. %	NPV %	OR
			Lower	Upper						
Boyut	0,795	0,0001	,759	,831	1,05	65,10	48,06	80,50	89,30	7,69
SUVmax	0,879	0,0001	,848	,909	4,055	80,90	53,8	80,80	93,84	17,75
MTV	0,849	0,0001	,817	,882	1,805	77,50	48,80	77,50	92,55	11,84
TLG	0,860	0,0001	,828	,892	5,485	78,0	49,54	78,0	92,74	12,76

SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, sens: sensitivite, spes: spesifite, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer, OR: odds ratio



Şekil 4. Lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV ve TLG ölçümlerinin ROC analiz eğrileri.

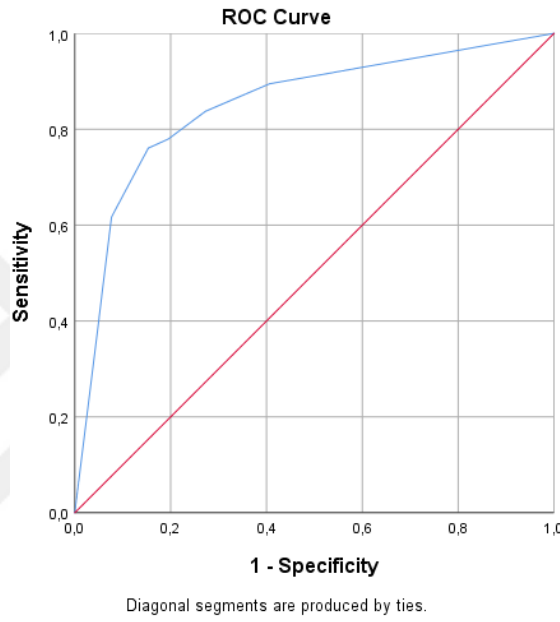
Lenf nodu boyut, SUVmax, MTV ve TLG parametrelerinin belirlenen kesim noktalarının üzerindeki değerlerine ve vizüel olarak lenf nodu FDG tutulumu karaciğerden fazla olanlara 1, kesim noktalarının altındaki değerlere ve lenf nodu FDG tutulumu karaciğerden düşük olanlara 0 puan verildi. Maksimum 5 puanlık skorumaya 958 lenf nodu dahil edildi. 466 lenf nodu 0 puan alırken, 186 lenf nodu 5 puan aldı. 5 puan alan lenf nodlarının %68,82'sinde (n= 128) LNM mevcuttu. Metastatik lenf nodlarının ise %10,58'i 0 puan, %61,54'ü 5 puan aldı. Bu lenf nodlarına ait skorların cut-off değeri ROC analizi ile elde edilerek 2,5 puan olarak belirlendi. Sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile odds oranları tablo 26'da verilmiştir. Skor puanının 2,5'in üzerinde olması, LNM riskini 14,33 kat arttırdığı görülmüştür.

Tablo 25. Skorumaya Dahil Edilen Verilerin Dağılımı.

		pN+ N (%)	pN- N (%)	Toplam N (%)
Lenf Nodu Boyutu (cm)	>1,05	136 (14,19)	145 (15,14)	281
	≤1,05	72 (7,52)	605 (63,15)	677
Lenf Nodu SUVmax	>4,055	168 (17,54)	143 (14,92)	311
	≤4,055	40 (4,18)	607 (63,36)	647
Lenf Nodu MTV (cm³)	>1,805	162 (16,91)	168 (17,54)	330
	≤1,805	46 (4,80)	582 (60,75)	628
Lenf Nodu TLG	>5,485	163 (17,01)	164 (17,12)	327
	≤5,485	45 (4,70)	586 (61,17)	631
LN>KC		179 (18,68)	214 (22,34)	393
LN≤KC		29 (3,03)	536 (55,95)	565
Skor Puanı				
0 puan		22 (10,58)	444 (59,2)	466 (48,64)
1 puan		12 (5,77)	100 (13,33)	112 (11,69)
2 puan		12 (5,77)	58 (7,73)	70 (7,31)
3 puan		4 (1,92)	32 (4,27)	36 (3,75)
4 puan		30 (14,42)	58 (7,73)	88 (9,19)
5 puan		128 (61,54)	58 (7,73)	186 (19,42)
0-2 puan arası		46 (22,12)	602 (80,3)	648 (67,64)
3-5 puan arası		162 (77,88)	148 (19,7)	310 (32,36)
SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, KC: karaciğer, LN: lenf nodu.				

Tablo 26. Lenf Nodu Metastazını Öngörmede Skarlama Sisteminin Analizi.

Lenf Nodu Metastaz Varlığı										
	Area	p	Lower Bound	Upper Bound	Cut-Off	Sens.	PPV	Spes.	NPV	OR
Skor	0,848	0,0001	0,816	0,880	2,5	77,9%	52,23%	80,3%	92,9%	14,33
PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, OR: odds ratio, sens: sensitivite, spes: spesifite										

**Şekil 5.** Skarlama sisteminin ROC analiz eğrisi.**Tablo 27.** Skarlama Sistemi.

Parametreler	Puan
Lenf Nodu Boyutu (cm)	
≤1,05	0
>1,05	1
Lenf Nodu SUVmax	
≤4,055	0
>4,055	1
Lenf Nodu MTV (cm³)	
≤1,805	0
>1,805	1
Lenf Nodu TLG	
≤5,485	0
>5,485	1
LN≤KC	0
LN>KC	1
Total skor	5
SUVmax: maksimum SUV alım değeri, MTV: metabolik tümör volümü, TLG: total lezyon glikolizi, KC: karaciğer, LN: lenf nodu.	

Oluşturulan skrolama sisteminde 3 ve üzeri puanlama diğler kesme noktaları (LN>MBPS, LN>Karaciğler, SUVmax≥2,5) ile karşılaştırıldığında daha yüksek spesifiteye ve doğruluk oranına sahipti.

Tablo 28. SUV Cut-off Değlerlerinin Skrolama Sistemi ile Karşılaştırılması.

	Sensitivite %	Spesifitive %	Doğruluk oranı %
SUVmax≥2,5	96,6	27,6	45,7
LN>MBPS	95,7	43,5	54,8
LN>KC	86,1	71,5	74,6
Skor≥3 puan	77,9	80,3	79,7

SUVmax: maksimum SUV alım değeri, KC: karaciğler, MBPS: mediastinal kan havuzu, LN: lenf nodu

4.7. LENF NODU ÖRNEKLEMESİNDE UYGULANAN YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hem EBUS hem cerrahi yapılan 77 hasta ve bu hastalara ait 119 lenf nodunun patolojik verileri karşılaştırılarak Kappa oranı ile her iki yöntemin uyumluluğı değlerlendirildi. 112 lenf noduna EBUS ile non-metastatik, 111 lenf noduna ise cerrahi olarak non-metastik lenf nodu tanısı konuldu. EBUS ile metastaz saptanmayan 3 lenf noduna cerrahi işlem sonrası metastaz tanısı konuldu. Test verileri sonucunda EBUS ile tanı konulan patolojik sonuçları eksizyon sonrası çıkan sonuçlarla uyumluydu, EBUS'un spesifitesi %98,2; negatif prediktif değeri ise %97,3'tü (p<0,05).

Tablo 29. EBUS ve Cerrahi yöntemler ile Örneklemede Lenf Nodu Dağılımları.

		Cerrahi Yöntemler ile Örneklemede		
		pN+	pN-	Toplam
EBUS ile Örneklemede	pN+	5	2	7
	pN-	3	109	112
	Toplam	8	111	

EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi

Tablo 30. EBUS'un Cerrahi İşlemler ile Karşılaştırıldığındaki Tanısal Doğruluk Oranları.

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Kappa	p-değeri
EBUS	62,5	98,2	71,4	97,3	0,644	0,0001

EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada görülen en sık görülen ve mortalitesi en yüksek kanser türleri arasındadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini KHDAK oluşturmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %50-60'ı erken ve lokal ileri evrede (evre I-III) tanı almaktadır (59, 156). Yaş, cinsiyet, klinik ve patolojik evre, komorbid hastalıklar, performans statüsü akciğer kanserinde sağkalımı etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada yıllar içerisinde evre IV KHDAK insidansında azalma (100.000'de 21,7'den 19,6'ya) ve evre I KHDAK insidansında artma (100.000'de 10,8'den 13,2'ye) olduğu, 5 yıllık sağkalım ise %26,4 olduğu belirtilmiştir ki bu önceki bildirilenlerden daha yüksek olmasına karşın hala düşüktür (156, 157).

Akciğer kanseri vakalarının %60-70'i 65 yaş üstü hastalarda görülür (28, 158). Erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha fazladır. Lu ve ark. yaptığı 1973-2015 yılları arasındaki verilerin tarandığı çalışmada yıllar içerisinde erkeklerde akciğer kanseri görülme insidansın azaldığı kadınlarda ise arttığı belirlenmiştir ve 5 yıllık sağkalım oranı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (156). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %91,5'i erkekti (n=292), ortalama tanı yaşı 61,62±8,23 yıldır.

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde yaş ve tümör boyutu LNM açısından risk faktörüdür (159). Kong ve ark. rezeke edilmiş ADSK tanılı hastalarda yaptığı çalışmada >3 cm tümör boyutu olan ve <65 yaş hastaların daha sık LNM geliştirdiği gösterildi (160). Bu çalışmada cinsiyet ve histolojik kanser alt tipi LNM'yi etkilemiyordu ve yaş için en iyi kesim noktası 64,5 yıl, tümör boyutu için ise 2,85 cm'di (AUC:0.567, 95%CI:0.544–0.591; AUC:0.677, 95% CI:0.656–0.698 sırasıyla). Periferik erken evre akciğer ADK hastalarında yapılan bir çalışmada tümör boyutunun LNM'yi öngörmede etkili olduğu ancak yaş ve cinsiyetin etkisinin olmadığı saptanmıştır (161). Cerrahi rezeksiyon yapılmış KHDAK hastalarından oluşan başka bir çalışmada ise >3 cm tümör boyutu ve santral lokalizasyon, LNM için risk faktörüken tümörün sağ veya sol hemitoraks yerleşimi anlamlı görülmemiştir (162). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör yerleşimi (santral/periferik) ve lokalizasyonu (sağ/sol) ile LNM

arasında ilişki saptanmadı ($p=0,4$; $p=0,607$; $0,62$; $0,60$; $0,110$). Periferik cT1N0M0 KHDAK tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada %9,8 oranda pN1-2 tespit edilmiştir ve tümör boyutu bu hastalarda LNM için anlamlı bulunmamıştır (163). Miao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada opere akciğer ADK hastalarında yaş, cinsiyet ve tümör boyutunun LNM'yi öngörmediğini göstermiştir (164). Kim ve arkadaşlarının preoperatif cN0 olan SHK hastalarını dahil ettiği çalışmasında tümör boyutunun gizli LNM'yi öngöremediğini bildirmiştir (165). KHDAK birbirinden çok farklı prognoza sahip kanser alt tipleri barındırır. Literatürde tümör boyutunun LNM'ye etkisini araştıran çalışmalar genellikle opere edilen hastalarda yapılmıştır ve SHK çalışmaları ADK'ya göre daha sınırlı kalmıştır. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıkları bu nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Adenokarsinom histolojik alt tipleri nodal durum ile yakından ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (164, 166–168). Warth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikropapiller baskın paternde LNM riskinin arttığı lepidik baskın paternde daha düşük olduğu gösterilmiştir (168). Yeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da mikropapiller paternin risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (169). Farklı ADK alt tiplerindeki bu çeşitliliğin olması KHDAK'de bu durumun daha heterojenlik göstereceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ADK hastalarının solid baskın paternin %37'sinde ($n=10$) LNM saptanmışken asiner baskın paternin %33,4'ünde ($n=4$) LNM vardı. SHK hastalarında ise non-keratinize (%25, $n=2$) alt tipinde keratinize alt tipine göre (%22,5; $n=9$) göre nicelik olarak daha sık LNM vardı ancak istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,878$).

Nakagawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADSK prognozunun ADK ve SHK'ya göre daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (170). Bu çalışmada LNM açısından histolojik alt tipler arasında fark bulunmasa da literatürdeki başka çalışmalar ADSK'nin ADK ve SHK'ya göre ileri N evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (171, 172). Birçok çalışmada ADK alt tipi LNM için risk faktörü sayılmaktadır (173, 174). Tiplendirilememiş (NOS) KHDAK ile ilgili veriler kısıtlı olsa da NOS olan hastaların tanı alma yaşının diğer subtiplere göre yüksek olduğu ve diğer majör KHDAK subtiplerine göre daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda 114 ADK, 166 SHK, 32 NOS ve 7 ADSK

tanılı hasta vardı. Oransal olarak en sık LNM NOS subtipinde gözlemlendi (%75), bunu ADSK (%71,4) ve ADK izledi (%61,4). Adenokarsinom histolojisi LNM ile ilişkiliydi ($p=0,043$) ancak çok değişkenli analizlerde bu ilişki gösterilemedi. İstatistiksel anlamlı olarak sadece SHK alt tipinde diğerlerine oranla daha az LNM saptandı ve metastatik olmayan lenf nodları ile SHK histolojisi arasında anlamlı ilişki bulunmaktaydı.

Noninvaziv lenf nodu evrelemede PET/BT'nin BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir ve PET/BT standart yöntem haline gelmiştir (92, 102, 103, 176). Malign tümörlerde glukoz taşıyıcıları (Glut) aracılığıyla glukoz alımı artar ve F-18 FDG onkoloji hastalarında PET/BT görüntülemesinde kullanılır (177). FDG tutulumu yalnızca malign hücrelerde görülmemekte, enfektif, enflamatuvar ve granülomatöz hastalıklarda da FDG tutulumları olabilmekte ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Ek olarak ağır sigara içicilerinde ve kronik hava yolu hastalıklarında mediastinal lenfoid foliküler hiperplazi gelişebilmekte ve lenfoid folikül hücrelerinde glut-1 ekspresyonunun artmasından dolayı yüksek FDG tutulumları görülebilmektedir. Chung ve arkadaşları lenfoid foliküler hiperplazide yüksek FDG tutulumunun önemli bir yanlış pozitiflik nedeni olduğunu göstermiştir (178). Mediastinal lenf nodlarında yapılan bu çalışmada akciğer SHK'nın ADK'ya göre daha güçlü glut-1 ekspresyonuna neden olduğu ve yanlış pozitiflik oranının daha yüksek olduğu, aynı şekilde ADK'da düşük dereceli ekspresyonun yanlış negatifliklere sebep olabileceği gösterilmiştir. KHDAK'de yapılan bir çalışmada ise yüksek FDG tutulumlu benign lenf nodlarında daha çok lenfoid folikül görüldüğü ve glut-1 ekspresyonu daha fazla olduğu belirtilmiştir (179). Kaseda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral lokalize tümörlerin ve kronik akciğer hastalığı öyküsünün yanlış pozitiflikle ilişkili olduğu saptanmıştır (180). ADK alt tipinin ise yanlış negatiflikle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (105, 180, 181). Çalışmamızda en çok SHK hastalarında yanlış pozitiflik görüldü. Klinik ve patolojik olarak N3 hastalıkla belirgin oransal farklılık vardı. Klinik N3 hastalarının %54,8'i ($n=80$) SHK hastalarından oluşmaktaydı. SHK'nın daha çok santralde yerleşmiş olup daha az LNM'ye neden olmasının ve klinik ile patolojik LNM arasında en fazla farklılığı yaratmasının bu nedenlerle açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer kanserinde evreleme hasta yönetimi, bireysel tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve sağkalımın önceden tahmin edilebilmesi açısından kilit rol oynamaktadır. TNM evrelemesi akciğer kanserinde hastalığın yaygınlığını belirlemek için kullanılan uluslararası bir sistemdir. Evreleme kriterlerinin uygulanması ile birlikte terapötik seçenekler belirlenir ve hastaların kliniği ile beraber prognoz göstergesi olarak kullanılır (182). Klinik tanısal evreleme (cTNM) invaziv bir işlem uygulamadan ve patolojik bir sonuç elde etmeden görüntüleme yöntemleri ile yapılan evrelemeye dayanır. Patolojik evreleme (pTNM) ise primer tümör ve lenf nodlarının eksizyonu veya örneklenmesi ile elde edilen sonuçlar ve radyolojik görüntüler ile ek bilgi edinilmesine dayanır. Navani ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde opere edilen 698 evre I-IIIa KHDAK tanılı hasta incelenmiştir (183). Klinik ve patolojik evrelemenin ayrı ayrı yapıldığı bu çalışmada %48 olgu farklı evrelendirilmişti, cTNM ile pTNM'ye göre %34 olgunun evresi daha düşüktü, %14 olgu ise ileri evrelendirilmişti. Ancak bu meta-analizdeki çalışmaların hepsinde görüntüleme yöntemi ve invaziv evreleme protokolü aynı değildi. Bitenc ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada evre I-IIIa KHDAK tanılı 539 hasta incelenmiştir (184). Klinik evrelemede PET/BT'de FDG tutulumu olan veya BT'de kısa aksı >1 cm olan lenf nodları pozitif kabul edilmiş olup pozitif lenf nodlarına EBUS-TBİA uygulandıktan sonra tüm hastalara R0 rezeksiyon yapılmıştır. Bu çalışmada cTNM evre IIIa olan hastaların %36'sı evre II, %14'ünün ise evre I olduğu ortaya çıkmış olup klinik ve patolojik evrelemenin T faktör için uyumu %69, N faktör için %72,3 olduğu görülmüştür. Tümörün klinik olarak düşük (mediyastinal lenf nodlarının ve primer lezyonun mediyastinal invazyonunun gözden kaçırılması) veya fazla evrenmesi (her FDG tutulumunun pozitif olarak değerlendirilerek negatif lenf nodlarının metastaz olarak algılanması) hastanın tedavi protokolünü değiştirebilir ve olması gerekenden farklı bir prognostik sürece neden olabilir. EBUS invaziv mediyastinal evrelemede güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle çeşitli kılavuzlarca ilk tercih olarak önerilmektedir (2, 3, 92, 102). EBUS yönteminin malign lenf nodlarını belirlemedeki sensitivitesi %88-93 olduğu çeşitli meta-analizlerce gösterilmiştir (185, 186). EBUS evreleme amacıyla yapıldığında lenf nodları örneklenirken olası kontaminasyonu önlemek için N3, N2, N1 sıralamasına uyulması önerilir. Gereksiz invaziv örneklemeden kaçınılması için sonografik

görüntülerde lenf nodunun yuvarlak, sınırlarının belirgin, heterojen ekojenitede olmasına ve koagülasyon nekroz işaretinin varlığına dikkat edilerek lenf nodunun metastatik olup olmadığı değerlendirilir. Bu dört özelliğin olmadığı durumda LN'nun benign olma ihtimali %96 bulunmuştur (187). Çalışmamızda 303 hastaya evreleme amacıyla EBUS uygulanmıştı. Bu hastaların 77'si operable olup cerrahi rezeksiyon uygulanmıştı. EBUS ile saptanan metastatik 7 lenf nodunun 5'i (%71,4) cerrahi yöntemlerle doğrulandı ve non-metastatik olarak sonuçlanan 112 lenf nodunun %97,3'ü (n=109) doğru negatifti.

Lenf nodu metastazı malign tümörlerin oldukça invaziv ve kötü prognoza sahip olan yaygın bir belirticidir (160). Mediastinal lenf nodu evrelemesinde invaziv yöntemler altın standart olsa da bazı hastalarda komorbiditeleri nedeniyle evreleme yöntemleri uygulanamamakta veya tanı ve tedavide gecikme yaşanabilmektedir (4). KHDAK'de primer lezyonun SUVmax'ının LNM öngörücüsü olduğu (167, 169, 188) ve tümör çapı ve patolojik evre ile de korele olduğunu gösterilmiştir (189). T1-2N0M0 KHDAK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada primer lezyon SUVmax<2 ve patolojik nodül <1 cm ise invaziv evrelemeye gerek olmaksızın cerrahi işlem yapılabileceği belirtilmiştir (190). Güncel kılavuzda ise primer tümör SUVmax<3 ise mediastinal LNM riskinin düşük olduğu belirtilmiştir (3). Ancak PET/BT incelemelerinde sadece SUVmax parametresinin kullanılması, malignitenin yanında enfektif ve enflamatuvar süreçler nedeniyle yanlış pozitif ve yanlış negatifliklere neden olup gizli LNM'lerin gözden kaçmasına neden olmaktadır (191). MTV ve TLG dahil olmak üzere daha gelişmiş tümör yükü değerlendirme yöntemleri uzun zamandır çalışılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PET/BT'deki volümetrik parametrelerin hem LNM hem evreleme için öngörücü hem de prognostik belirteç olarak kullanılabilecekleri ifade edilmektedir. Bu durum sadece akciğer kanseri için değil diğer kanser türleri için de geçerlidir. Malign mezotelyomada tümör glitolitik aktivitesinin TNM evrelemesine göre sağkalımı daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (192). Invaziv duktal meme kanserinde primer tümör MTV ve HF'nin genel sağkalım için güçlü bir prediktif faktör olduğu ve tümör agresifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (193). Oral kavite kanserlerinde ise tümör MTV, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG parametrelerinin sağkalımla ilişkili olduğu ancak HF'nin genel sağkalım için en güçlü faktör olduğu belirtilmiştir

(194). Özofagus kanserinde yapılan bir çalışmada ise tümör SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve HF'nin rejyonel LNM'yi öngörmeye etkin olduğu ancak çok değişkenli analizlerde HF'nin patolojik LNM için en güçlü prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (122). Servikal kanserlerde de yüksek MTV değerlerinin progresyonsuz sağkalım ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Benzer durum akciğer kanseri için de literatürce desteklenmektedir. Opere akciğer ADK hastalarında SUVmax, MTV ve TLG parametrelerinin progresyonla ilişkisi gösterilmiştir (195). Evre I KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada ise TLG'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (16). Cerrahi olarak tedavi edilen evre Ia KHDAK'de yüksek TLG değerlerine sahip olan hastaların nüks açısından yakından izlenmesi gerektiği ve sublobar rezeksiyon için relatif kontrendikasyon yaratabileceği ifade edilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise MTV'nin bir birim artışı ölüm riskinde 1,14, nüks riskinde 1,11 katlık bir artışla ilişkilendirilmişti; TLG için bu oranlar 1,12 ve 1,11'di (14). Evre III KHDAK hastalarında ise MTV ve TLG'nin mortalite ile ilişkili olduğu ve riski sırasıyla 1,27 ve 1,22 kat artırdığı gösterildi (18). KHDAK'de yapılan iki metanalizde de MTV ve TLG'nin rekürrens ve mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (118, 196). Az sayıda küratif tedavi şansı olan hastaların klinik olarak LNM'lerin doğru belirlenmesi, en uygun tedavi seçeneklerine erişim açısından önemlidir. Bu çalışmada mediastinal lenf nodu evrelemede F-18 FDG PET/BT'de ölçülen lenf nodunun semikantitatif parametreleri (boyutu, SUVmax, MTV, TLG) ile primer tümörün semikantitatif parametreleri (boyutu, SUVmax, MTV, TLG, HF) değerlendirildi ve noninvaziv evrelemede pozitif lenf nodlarının saptanmasına yönelik bir skorlama sistemi oluşturuldu. Primer tümörün semikantitatif parametreleri LNM saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için skorlamaya dahil edilmedi.

Ouyang ve arkadaşları ADK ve SHK hastalarında yaptığı çalışmada gizli LNM'leri araştırmışlardır (20). Bu çalışmada yaş, cinsiyet, tümör boyutu, histolojik grade, tümör SUVmax, SUVmean, MTV, TLG ve HF faktörleri incelenmiştir. Tek değişkenli analizlerde tümör boyutu, MTV, TLG ve HF'nin her iki kanser tipinde gizli LNM ile ilişkili olduğu ancak çok değişkenli analizlerde cT1-2N0M0 ADK hastalarında sadece optimal cut-off değeri 29,50 (AUC:0,659, sensitivite %70,4; spesifite %59,2) olan primer tümör MTV'sinin gizli LNM için öngörücü olduğu

gösterilmiştir (OR 1,671, %95 CI 1.013–2.756, P=0,044). SHK hastalarında ise sadece primer tümör HF'si bağımsız risk faktörüydü (OR 8,799, 95% CI 1.351–57.317, P=0,023) ve optimal cut-off değeri 0,198'di (AUC:0,759, sensitivite 88.9%, spesifite 61.1%). Her iki kanser türü için tümör SUVmax ve SUVmean değerleri LNM için risk faktörü değildi. Bizim çalışmamızda tümör boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve HF parametreleri LNM için öngörücü değildi (p=0,62; p=0,08; p=0,09; p=0,97; p=0,68; p=0,79; sırasıyla) ve SUVmax dışındaki diğer parametreler kanser tipleri arasında farklılık göstermedi. N3 hastalığın tümör SUVmax değerleri N1 ve N2 hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,003; p=0,005). Verilerimizde N1 hastalığın çoğunu SHK tanılı hastalar (%57,9) oluşturmaktaydı ve SHK'da tümör SUVmax değerleri diğer kanser alt tiplerine göre daha yüksekti (p=0,017). Sınırlı sayıdaki N3 hastalığın (n=27) çoğunu (%44,4; n=12) düşük SUVmax değerlerine sahip ADK hastalarının oluşturması N evreleri arasındaki SUVmax farklılığını açıklayabilir. Aynı şekilde ilginç olarak semikantitatif parametreler pN+ hastalarda pN0 hastalara göre daha düşüktü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değilken LNM olan SHK hastalarının tümör SUVmax'ı ADK hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (SHK: $16,46 \pm 5,74$; ADK: $14,15 \pm 5,76$, p=0,011). Bu durum SHK hastalarının daha yüksek SUVmax değerlerinde LNM yaptığını göstermekle beraber çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yarısından çoğunun tanısının SHK olduğu düşünüldüğünde neden non-metastatik hastaların tümör SUVmax değerlerinin yüksek olduğu açıklanabilir.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak tümör SUVmax'ı patolojik evre ile korele saptanmadı (189). Evre I hastalarda en düşük değerlere ulaşırken evre II hastalarda evre III hastalardan daha yüksekti. Bunun nedeninin yine kanser tipleri arasındaki biyolojik davranışsal farklılıklarından ve verilerimiz heterojenitesinden yani farklı evrelerde farklı sayılarda kanser tiplerinin değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Primer tümör boyutu, MTV, TLG ve HF'si ise patolojik evreleme ile koreleydi ve yüksek değerleri ileri evre ile ilişkilirdi. Alt tip fark etmeksizin tümör evresi ile sağkalım arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. (197–199). Çalışmamızda heterojenlik olmasına rağmen KHDAK'de

primer tümör metabolik ve volümetrik parametrelerinin prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kontrastlı BT'de mediastinal bölgedeki kısa eksen çapı 10 mm'den fazla olan lenf nodları genellikle malign olarak teşhis edilse (8) de bir meta-analizde nispeten düşük bir duyarlılık (%59) ve özgüllük (%78) göstermiştir (200). PET/BT görüntülemesinde ise 1 cm'in üzerinde olan lenf nodlarında duyarlılık %85 düzeyinde iken, 1 cm altındaki lenf nodlarında bu değer %32'ye düşmektedir (201). Lenf nodlarının FDG tutulumu ile birlikte değerlendirilmesinde ise Kuzucuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada >16mm boyutlu ve >2,9 SUVmax'a sahip lenf nodlarının daha yüksek metastaz riskine sahip olduğu bildirilmiştir (202).

Metastazi öngörmede lenf nodu metabolik ve volümetrik parametrelerin değerlendirmesi tümör değerlendirmelerine göre literatürde daha az yer almıştır. SUVmax $\geq$ 4 değerinin PET pozitif kabul edildiği bir çalışmada lenf nodu SUVmax'ı gerçek pozitiflerde anlamlı düzeyde daha yüksekti (203). Bu çalışmada tümör SUVmax'ı histolojik alt tip ve tümör boyutu ile ilişkilirken lenf nodu SUVmax'ının bu ilişkisi gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada evre IIA hastalarında tümör SUVmax ortalama 12,1 $\pm$ 6,9 iken evre IIb-IV hastalarda 7,3 $\pm$ 3,7 idi. Evre IA2 hastalarda ortalama lenf nodu SUVmax'ı 6,7 $\pm$ 1,8 iken evre IIb hastalarda 6,6 $\pm$ 2,4'tü. Bizim çalışmamızda da evrelere göre tümör SUVmax değerleri farklılık göstermekteydi. En yüksek tümör SUVmax ortalaması evre II'deydi (18,26 $\pm$ 7,42), en düşük ise evre I'de (12,78 $\pm$ 7,78) görüldü. Çalışmamıza benzer şekildeki evreler arasındaki SUVmax farklılıkları SUVmax'ın güçlü bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Patolojik lenf nodunun belirlenmesinde yaygın olarak SUVmax kullanılmaktadır. Hellwig ve ark. akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde SUVmax $\geq$ 2,5'in uygun bir eşik değeri olduğunu göstermişlerdir (204). KHDAK mediastinal evrelemesinde PET/BT'nin değerlendirildiği bir meta-analizde, lenf nodu FDG tutulumunun zemin aktivitesine göre (MBPS=mediastinal kan havuzu) durumu ile SUVmax >2,5 kriterine göre tanısal doğruluk hesaplamaları yapılmıştır. SUVmax>2,5 kriteri baz alındığında PET/BT'nin sensitivitesi %81 spesifitesi %79, lenf nodu FDG tutulumunun zemin aktivitesinden yüksek olduğu durumlar baz

alındığında ise sensitivitesinin %77 spesifitesinin ise %90 olduğu belirtilmiştir (6). 2016 yılında Rogash ve ark. yaptığı çalışmada vizüel olarak FDG tutulumunun karaciğerden yüksek olan lenf nodlarının, karaciğerden düşük ancak MBPS aktivitesinden fazla olan lenf nodlarından maligniteyi saptamada 3,3 kat daha etkin olduğunu göstermiştir (205). Bu çalışmaya 86 KHDAK hastası dahil edilmişti ve PET görüntüleri 3 farklı deneyimdeki okuyucu tarafından analiz edilmişti. 3 okuyucunun da değerlendirmelerinin benzer sonuçlar göstermesi önerilen kategorizasyonun tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan 247 hasta 700 lenf nodunun değerlendirildiği başka bir çalışmada karaciğerden yüksek bir tutulumu sahip lenf nodlarında MBPS aktivitesinden yüksek olanlara göre daha az invaziv evreleme gerektirmekteydi (206). Ancak bu durumda yanlış pozitiflik oranı daha az olmasına karşın multiple N2 hastalığı da içeren daha çok N2 hastalık atlanmış olacaktı. Bu sebeple aşırı invaziv evrelemeyi önleyebilmek için yazarların önerisi mevcut klavuzun (2,3) önerisine ek 3 risk faktörünü (cN1, >3cm tümör ve santral tümör) de içeren hastalara invaziv evreleme prosedürlerinin uygulanmasıydı. Bizim çalışmamızda PET pozitifliğine karar verilirken lenf nodlarının hem vizüel hem de semikantitatif parametreleri göz önünde bulunduruldu. Vizüel olarak karaciğerden yüksek FDG tutulumu olması LNM riskini 1,933 kat artırmaktaydı. Çalışmamızda PET pozitifliğine karar vermede SUVmax 2,5 eşiği kullanılmış olsaydı lenf nodlarının %53,5'ine (n=513) fazladan invaziv işlem uygulanacaktı. Sadece MBPS'den yüksek değerler baz alınsaydı ise %44,3 (n=424) lenf nodu fazladan örneklenenecekti. Karaciğer FDG tutulumundan yüksek tutulumu sahip lenf nodları pozitif kabul edilseydi ise bu oran %22,3 olacaktı. Çalışmamızda literatürdeki SUVmax eşik değerleri ile karşılaştırıldığında en az gereksiz invaziv işlem yapılmasını sağlayan parametre %15,1 oran ile oluşturduğumuz skorlama sistemi oldu.

Çeşitli çalışmalar, akciğer kanserinde primer tümör aktivitesi ve hacmi hakkında bilgi sağlayan MTV ve TLG'nin patolojik tümör invaziv boyutunu (209), LN durumunu (165, 210) ve prognozu (211, 212) SUVmax'tan daha doğru öngörebildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, lenf nodunun metabolik parametrelerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve bu parametrelerin yararlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Yakın zamanda Nakanishi ve ark.

çalışmasında 84 klinik pN+ 45 hastalık verilerinde LN SUVmax, MTV, TLG ve LPR (LN/primer tümör SUVmax) çalışmıştır ve metastatik lenf nodlarında bu parametrelerin benign nodlara göre belirgin yüksekliği gösterilmiştir (213). Ayrıca LN SUVmax en iyi kesim noktasının 4,15 (sensitivite %79,4; spesifite %76,2), TLG'nin 1,26 (sensitivite %81, spesifite %76,2) olarak belirlendiği bu çalışmada MTV, TLG ve SUVmax bağımsız risk faktörü olarak gösterilememiştir. Ancak yazarlar MTV ve TLG hesaplamasında SUVmax 3,5'i eşik değer olarak kullanmışlardır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla lenf nodunda metabolik parametrelerin çalışıldığı ilk çalışmaydı ancak örneklem büyüklüğü yetersizdi.

Hua jun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir önceki (213) çalışmaya göre daha fazla vaka sayısına sahipti (214). 206 lenf nodunun değerlendirildiği bu çalışmada lenf nodu boyut, SUVmax, SUVmean ve TLG parametreleri metastatik lenf nodlarında metastatik olmayanlara göre daha yüksek ($p<0,001$) olmasına karşın MTV non-metastatik lenf nodlarında daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diagnostik belirteç olarak kullanılabilecek en iyi kesim noktaları SUVmax için 5,47; SUVmean için 2,4; TLG için 10,30; boyut için ise 9,90 mm olarak belirlenmişti. Başka bir çalışmada ise lenf nodu SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG'si rekürrens ile ilişkilendirilmişti (215). Aynı zamanda hacimsel parametreler (MTV, TLG) metabolik parametrelere (SUVmax, SUVmean) göre prognostik açıdan daha yüksek riske sahipti.

Çalışmamızda beklediğimizden farklı olarak LNM'yi öngörmeye primer tümörün boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve HF parametreleri tek başlarına yeterli görülmedi. Lenf nodu semikantitatif parametreleri ise LNM için bağımsız risk faktörüydü. SUVmax'ın optimal cut-off değeri %80,9 sensitivite oranı ile 4,055 olarak hesaplanmıştı. Lenf nodu TLG'sinin ise hesaplanan optimal TLG cut-off değeri 5,485'ti ve Hua ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük bir değer olmasına karşın daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipti. Nakanishi ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise daha yüksek bir değeri, sensitivitesi ve spesifitesi benzerdi ancak eşik alınan SUVmax değeri farklıydı. Çalışmamızda çok değişkenli analizlerde LNM ile ilişkili olduğu gösterilen lenf nodunun boyutu, SUVmax, MTV, TLG ve karaciğerden yüksek FDG tutulum kriteri skorlamaya dahil

edildi. Mevcut skorlamanın optimal cut-off değeri 2,5'ti ve sensitivitesi %77,9; spesifitesi %80,3; doğruluk oranı %79,7 idi. Skorlamada 5 üzerinden 3 ve üzeri puan alan lenf nodlarının metastaz riskinde 14,33 kat artış olduğu görüldü.

Kontrendikasyonlar nedeniyle invaziv evreleme yapılamayan, cerrahi tedaviyi reddeden hastalarda, geleneksel yöntemlerle net bir sonuca varılamayan veya arada kalınan durumlarda, erken ve lokal ileri evre KHDAK hastalarının tedavi stratejileri planlanmasında oluşturduğumuz skorlama sisteminin kolay kullanılabilir ve umut verici bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle sınırlı örneklem büyüklüğüne sahipti.

İkincisi, çalışma retrospektif olarak tasarlanması nedeniyle PET/BT'de tutulumu olan her bir lenf nodu örneklenmemişti. Çalışmaya evreleme amacıyla EBUS uygulanan hastalar dahil edilmişti ancak EBUS ile değerlendirilen lenf nodları sonografik olarak benign kriterlere sahip ise histopatolojik olarak değerlendirilmeye alınmamıştı. Prospektif olarak tasarlanan benzer bir çalışmada kanser alt tiplerinin ayrı ayrı kategorize edilmesi halinde daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Üçüncüsü, MTV ve TLG ölçümü için F-18 FDG PET/CT görüntüleme protokolünün standardizasyon eksikliği idi. MTV'nin belirlenmesi için segmentasyon yöntemi hala gelişmektedir ve doğrulanmış bir yöntem yoktur. Çalışmalarda farklı SUV eşik değerleri kullanılarak hesaplamalar yapılmaktadır. Bu çalışmada ise MTV ve TLG, 2,5 sabit eşik SUV kullanılarak hesaplanması başka bir limitasyondur. 2,5 SUV değeri eşik değer alındığında, FDG tutulumu çok yüksek olan tümörlerde aktivitenin saçılma özelliği nedeniyle MTV ve TLG olduğundan yüksek hesaplanabilir. Düşük FDG tutulumu gösteren tümörlerde ise eşik değer altında kalan alanların hacmi hesaplanmadığı için MTV ve TLG olduğundan düşük çıkabilir (7).

6. SONUÇ

Erken ve lokal ileri evre KHDAK’de doğru evreleme, az sayıda küratif tedavi şansı olan hastaların doğru yönetilebilmesi açısından önemli bir basamaktır. Çalışmamız literatürde PET/BT’deki lenf nodu semikantitatif parametrelerinin LNM’yi tespit etmedeki rolünü belirleyen en fazla örneklem büyüklüğüne sahip çalışmadır.

Çalışmamızda primer tümörün çapı, SUVmax, MTV, TLG ve HF parametreleri ile LNM arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. KHDAK tipleri arasında tümör SUVmax çeşitlilik göstermekteydi. SHK’da tümör SUVmax değerleri daha yüksekti. Çok değişkenli analizlerde SHK dışı histoloji, lenf nodunun karaciğerden yüksek FDG tutulumu, lenf nodu boyutu, SUVmax, MTV ve TLG’si LNM için bağımsız risk faktörüydü. Bu parametrelerin mevcut klinik evreleme yöntemlerine yarar sağlayabileceği ve invaziv işlem gereksinimini azaltabileceği görüldü. Bu çalışmaya göre oluşturulan skorlama sistemi ile 3 ve üzerinde puan alan lenf nodlarının metastaz olasılığı yüksek olduğundan bu sistemin invaziv patolojik evreleme için yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Günümüzde MTV değeri belirlenen SUV eşik değerine göre manuel olarak ölçülüp sonrasında TLG değeri hesaplanmaktadır. Semikantitatif parametrelerin lenf nodu metastazını öngörmede geçerliliğinin kanıtlanması durumunda otomatik sistem geliştirilip rutin PET sonucunda ölçülen değerlerin belirtilmesi ile klinisyenlerin metastaz hakkında daha güçlü bilgi sahibi olması sağlanabilir.

Sonuç olarak özellikle riskli hastalarda kime ne zaman invaziv evreleme yapılmasına karar verilmesinde ortaya çıkardığımız bu skorlama sisteminin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ancak rutin kullanıma girebilmesi için çok merkezli daha geniş çapta hasta sonuçlarıyla desteklenmesi uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2008;83: 584–94.
2. De leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2014;45(5):787–98.
3. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28:iv1–21.
4. Jalil BA, Yasufuku K, Khan AM. Uses, Limitations, and Complications of Endobronchial Ultrasound. Baylor University Medical Center Proceedings. 2015 Jul;28(3):325–30.
5. Oriuchi N, Higuchi T, Ishikita T, Miyakubo M, Hanaoka H, Iida Y, et al. Present role and future prospects of positron emission tomography in clinical oncology. Cancer Science. 2006;97(12):1291–7.
6. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roquéi Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014;2014(11):CD009519.
7. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Springer Verlag; 2018;52(1): 5–15.
8. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: Meta-analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(6):834–42.
9. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CYO. Revisiting the prognostic value of preoperative 18F-fluoro-2- deoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Apr;37(4):691–8.
10. Wang D, Koh ES, Descallar J, Pramana A, Vinod SK, Ho Shon I. Application of novel quantitative techniques for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2016 Dec 1;12(4):349–58.

11. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012 Oct 1;53(10):1506–13.
12. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, Betrouni N, Prangère T, Steinling M, et al. Pre-therapy 18 F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:494–504.
13. Cuccurullo V, Mansi L. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Feb;38(2):408–408.
14. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um SW, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg*. 2013 Feb;257(2):364–70.
15. Park SY, Cho A, Yu WS, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT in surgically resected stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 Jan 1;56(1):45–9.
16. Melloni G, Gajate AMS, Sestini S, Gallivanone F, Bandiera A, Landoni C, et al. New positron emission tomography derived parameters as predictive factors for recurrence in resected stage i non-small cell lung cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013 Nov;39(11):1254–61.
17. Chung HH, Kim JW, Han KH, Eo JS, Kang KW, Park NH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Feb;120(2):270–4.
18. Hyun SH, Ahn HK, Kim H, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):50–8.
19. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Jan;140(1):89–98.
20. Ouyang M li, Xia H wei, Xu M man, Lin J, Wang L li, Zheng X wu, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity of the primary tumor in T1-2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2019 Sep 5;33(9):671–80.
21. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021 Jul;70(9):1-114. PMID: 34520342.

22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
23. Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L, et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*. 2022 Apr 1;161(4):1101–11.
24. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7–33.
25. Bora Başara B, Soyututan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. *Saglik Istatistikleri Yilligi*. 2019;
26. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of Global Health*. Ubiquity Press; 2019;85.1.
27. IARC. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2002; 83. Lyon, France.
28. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4): 605–44.
29. Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control*. 2008 Jun;17(3):198–204.
30. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*. 2007;132(1):185–92.
31. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. Vol. 15, *Tobacco Control*. 2006;15(5): 405–8.
32. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2): 74–108.
33. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: A call to action. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(18): 5622–5.
34. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, et al., Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(10): p. 1097-1103.
35. Vida S, Pintos J, Parent MÉ, Lavoué J, Siemiatycki J. Occupational exposure to silica and lung cancer: Pooled analysis of two case-control studies in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2010;19(6):1602–11.

36. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Lung cancer risk in painters: A meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(3): 303–12.
37. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, Blackhall F, Taylor D, Zavery B, et al. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: Report of a UK task group on cough. Cough. BioMed Central Ltd.; 2010;6:2-8.
38. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 SUPPL.):147S-153S.
39. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 SUPPL.):1S-23S.
40. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2003;123(1): 284S-311S.
41. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RKS. The management of dyspnea in cancer patients: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2008;16: 329–37.
42. Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol*. 2002 Apr 1;3(4):223–8.
43. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: A systematic review of pharmacological therapy. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008;5: 90–100.
44. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193–200.
45. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest*. 2000;117(2):354–7.
46. Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: A review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2004;43(3): 247–57.
47. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung cancer and pulmonary embolism: What is the relationship? A review. Vol. 9, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2018;9(17): 3046–57.
48. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 SUPPL.):368S-403S.
49. Margolis M. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AS EA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, editors. 3rd ed. Newyork: Mc Graw-Hill Comp; 1988.

50. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass IM, Johnson D, Turrisi A, Minna J, editors. Lung Cancer. second. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2000.
51. Gülhan M, Ogan N. Vena Kava Superior Sendromu. In: Gülhan M, Yılmaz Ü, editors. . Akciğer kanserinde destek tedavisi. İstanbul; 2016. p. 144–54.
52. Rowell NP, Gleeson F v. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: A systematic review. Clinical Oncology. Elsevier Ltd; 2002;14(5): 338–51.
53. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine. 2006;85(1): 37–42.
54. Villgran VD, Chakraborty RK, Cherian SV. Pancoast Syndrome. [Updated 2022 Apr 22]. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482155/>
55. Alshammari FA, Alotaibi AM, Alali MA, Alkhilewi NS, Alshammari SM, Albagami MT, et al. Schwannoma: A Rare Etiology of Pancoast Syndrome. Cureus. 2021 Nov;13(11):e19418.
56. Günel N, Özpolat B. Malign Plevral Efüzyonlar. In: Orhan Y, editor. Plevra hastalıkları ve cerrahi tedavisi. İstanbul; 2014. p. 87–8.
57. Metin M. Malign Plevral Efüzyon. In: Gülhan M, Yılmaz Ü, editors. Akciğer kanserinde destek tedavisi. İstanbul; 2016. p. 129–30.
58. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. EMBO Mol Med. 2021 Jan 11;13(1).
59. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):217–221.
60. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer. 2002 May 15;94(10):2698–705.
61. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. Neurosurg Clin N Am. 2020 Oct 1;31(4):481–8.
62. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14):2865–72.
63. Loeffler JS. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of brain metastases. 2018 – UptoDate. [Internet]. [cited 2022 Sep 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-brain-metastases>.
64. Fink K, Fink J. Imaging of brain metastases. Surg Neurol Int. 2013 Oct 1;4(SUPPL4):209–219.

65. Cingam SR, Mukkamalla SKR, Karanchi H. StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020.
66. Porte H, Siat L, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, et al. Resection of Adrenal Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study. 2001;71(3):981-985.
67. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest. 2003;123(1 Suppl):137S-46S.
68. Wu S, Pan Y, Mao Y, Chen Y, He Y. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: A narrative review. Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company; 2021;10(1): 439–51.
69. Zheng XQ, Huang JF, Lin JL, Chen L, Zhou TT, Chen D, et al. Incidence, prognostic factors, and a nomogram of lung cancer with bone metastasis at initial diagnosis: A population-based study. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(4):367–79.
70. Zhang L, Gong Z. Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. Medical Science Monitor. International Scientific Information, Inc.; 2017;23: 4087–94.
71. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eur J Nucl Med. 2001;28(4):483–8.
72. Budak E, Yanarateş A. Role of 18F-FDG PET/CT in the detection of primary malignancy in patients with bone metastasis of unknown origin. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2020 Jan 1;39(1):14–9.
73. Wang S, Feng Y, Swinnen J, Oyen R, Li Y, Ni Y. Incidence and prognosis of liver metastasis at diagnosis: a pan-cancer population-based study: a pan-cancer population-based study. Am J Cancer Res. 2020;10(5):1477-1517.
74. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, editor. . Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. p. 57–76.
75. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. Ann Transl Med. 2019 Aug;7(15):359–359.
76. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 SUPPL.):149S-160S.
77. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) in Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 1986;4:1191.
78. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:22.

79. Elrington GM, Murray NMF, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):764–7.
80. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Apr;6(4):601–8.
81. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004;2:1760-5.
82. Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. American Society of Hematology; 2007;110: 1723–9.
83. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2022;17(3): 362–87.
84. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Aug;2(8):706–14.
85. Clark SB, Alsubait S. Non Small Cell Lung Cancer. *StatPearls*. 2021 Sep 9 [cited 2022 Sep 2]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/>.
86. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: Analysis of 440 Japanese patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013 Jan;8(1):52–61.
87. Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, et al. Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis*. 2018 Sep 21;39(9):1135–40.
88. Ergelen R, Çimşit N. Akciğer Tümörleri. *Toraks Cerrahisi Bülteni*; 2013;4(3):178–188.
89. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018;11: 4829–35.
90. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1994;14(2):429-46.
91. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S.

92. Silvestri GA, Gonzalez A v., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.
93. Gülhan M. Akciğer Kanseri. In: Dalar L, Süerdem M, Öztürk C, Saygı A, editors. Göğüs Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 293–312.
94. Boyers MC. Clinical manifestations of carcinoma of the lung. J Thorac Imaging. 1991;7:21-28.
95. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348: 2535-42.
96. Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F. Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts. BMC Cancer 2008; 8: 93.
97. Karabulut N, editor. Göğüs Radyolojisi. İkinci. Ankara: Dünya Tıp Kitabevi; 2012.
98. Parkar AP, Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. J Belg Soc Radiol. 2016;100(1):100.
99. Shaffer Shaffer K. Imaging and medical staging of lung cancer. Hematology/oncology clinics of North America. 1997;11(2):197-213.
100. Yankelevitz DF, Henschke CI. Small solitary pulmonary nodules. Radiologic clinics of North America. 2000;38(3):471-8.
101. Walker CM, Chung JH, Abbott GF, et al. Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. AJR Am J Roentgenol 2012;199(1):W54–W64.
102. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non–small cell lung cancer, version 5.2017: clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(4):504–535.
103. Ravenel JG, Rosenzweig KE, Kirsch J, Ginsburg ME, Kanne JP, Kestin LL, et al. ACR Appropriateness Criteria non-invasive clinical staging of bronchogenic carcinoma. J Am Coll Radiol. 2014 Sep 1;11(9):849–56.
104. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. Radiographics. 2018 Nov-Dec;38(7):2134-2149.
105. Greenspan BS. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: Perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Transl Lung Cancer Res. 2017 Dec 1;6(6):617–20.
106. Li S, Zheng Q, Ma Y, et al. Implications of false negative and false positive diagnosis in lymph node staging of NSCLC by means of FDG PET/CT. PLoS One 2013;8(10):e78552.

107. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 2003;70(5):500–506.
108. Betancourt-Cuellar SL, Carter BW, Palacio D, Erasmus JJ. Pitfalls and limitations in non-small cell lung cancer staging. *Semin Roentgenol* 2015;50(3):175–182.
109. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FMS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis. In: *Clinical Lung Cancer*. 2012;13(2): 81–9.
110. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132(2):E37–E47.
111. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914–24.
112. Strauss LG, Conti PS. The Applications of PET in Clinical Oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 1991;32(4):623–48.
113. Sarikaya I, Sarikaya A. Assessing PET Parameters in Oncologic 18F-FDG Studies. *J Nucl Med Technol*. 2020 Sep 1;48(3):278–82.
114. Takahashi Y, Suzuki S, Matsutani N, Kawamura M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of clinically node-negative non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*. John Wiley and Sons Inc.; 2019;10: 413–20.
115. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*. 1999;212(3):803–9.
116. Nanni C, Rossetti V, Zompatori M, Ambrosini V, Montesi V, Mascherini D, et al. Performance of FDG PET/ceCT in the evaluation of patients with lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(2):219–23
117. Ceylan N, Doğan S, Kocaçelebi K, Savaş R, Çakan A, Çağrı U. Contrast enhanced CT versus integrated PET-CT in pre-operative nodal staging of non-small cell lung cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2012 Sep;18(5):435–40.
118. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in surgical non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 4;11(1):e0146195.
119. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger T v., Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage i non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34(10):959–63.

120. Park SY, Yoon JK, Park KJ, Lee SJ. Prediction of occult lymph node metastasis using volume-based PET parameters in small-sized peripheral non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2015 Dec 22;15(1).
121. Pellegrino S, Fonti R, Mazziotti E, Piccin L, Mozzillo E, Damiano V, et al. Total metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med*. 2019 Dec 1;33(12):937–44.
122. Kim SJ, Pak K, Chang S. Determination of regional lymph node status using 18F-FDG PET/CT parameters in oesophageal cancer patients: Comparison of SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity. *British Journal of Radiology*. 2016;89(1058):20150673.
123. Kidd EA, Grigsby PW. Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008 Aug 15;14(16):5236–41.
124. Kim DH, Jung JH, Son SH, Kim CY, Hong CM, Oh JR, et al. Prognostic significance of intratumoral metabolic heterogeneity on 18f-fdg pet/ct in pathological n0 non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med*. 2015 Sep 20;40(9):708–14.
125. Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. SPUTUM CYTOLOGY. *Clin Chest Med*. 1993 Mar 1;14(1):69–85.
126. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer*. *Chest [Internet]*. 2003 Jan;123(1):115S-128S.
127. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(SUPPL. 2):ii4-17.
128. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013;68(SUPPL. 1):i1-44.
129. Patricia Rivera M, Mehta MBBS AC, Wahidi MM. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e142S-e165S.
130. Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A, Kaji R, Fujita S, et al. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: A single-center experience with 750 biopsies in Japan. In: *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2015;204: 29–34.
131. Sehgal IS, Agarwal R, Dhoooria S, Prasad K, Aggarwal AN. Role of EBUS TBNA in staging of lung cancer: A clinician's perspective. *J Cytol*. 2019;36(1): 61-64.
132. Sehgal IS, Dhoooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(5):1747-1755.

133. O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, Yarmus L, Lazarus R, Young B, et al. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer: HAL. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 15;195(12):1651–60.
134. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39–51.
135. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Jul 4;10(7):990–1003.
136. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project : A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(5):568–77.
137. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;10(12): 1675–84.
138. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;10(11):1515–22.
139. Lilenbaum RC: Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2019. [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer>.
140. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 2553–62.
141. Louie A v., Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons. *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;114(2): 138–47.
142. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. Springer; 2020;198(6): 897–907.

143. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csöszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
144. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S.
145. Faivre-Finn C, Edwards JG, Hatton M. Postoperative Radiation Therapy Should Not Be Used for the Therapy of Stage III-N2 NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2022;17: 197–9.
146. Liu J, Ladbury C, Kim J, Raz D, Erhunmwunsee L, West H (Jack), et al. Postoperative Radiation Therapy Should Be Used for Completely Resected Stage III-N2 NSCLC in Select Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2022;17: 194–6.
147. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 16;377(20):1919–29.
148. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv192–237.
149. Salah S, Tanvetyanon Tawee T, Abbasi S. Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: Systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer*. 2012;75: 9–14.
150. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011 Nov;92(5):1788–93.
151. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Feb 10;40(5):492–516.
152. Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly ME, Frank D, et al. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;38(7): 753-766.
153. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327(23):1618-24.

154. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival After Recurrent Nonsmall-Cell Lung Cancer After Complete Pulmonary Resection. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007 Feb;83(2):409–18.
155. Kim BS, Pak K, Yi KI, Kim IJ, Roh HJ, Cho KS. Prognostic value of tumoral heterogeneity and volumetric parameters as measured by F18-FDG PET/CT in sinonasal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar 1;274(3):1437–43.
156. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res*. 2019;11:943–53.
157. Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1;7(12):1824–32.
158. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2017;33:563–77.
159. Xue X, Zang X, Liu Y, Lin D, Jiang T, Gao J, et al. Independent risk factors for lymph node metastasis in 2623 patients with Non-Small cell lung cancer. *Surg Oncol*. 2020 Sep 1;34:256–60.
160. Kong M, Jin J, Cai X, Shen J, Ma D, Ye M, et al. Characteristics of lymph node metastasis in resected adenosquamous lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8870.
161. Wang Y, Jing L, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis and surgical methods in patients with early-stage peripheral lung adenocarcinoma presenting as ground glass opacity. *J Cardiothorac Surg*. 2020 Aug 12;15(1).
162. Moulla Y, Gradistanac T, Wittekind C, Eichfeld U, Gockel I, Dietrich A. Predictive risk factors for lymph node metastasis in patients with resected non-small cell lung cancer: A case control study. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jan 16;14(1).
163. Moon Y, Choi SY, Park JK, Lee KY. Risk Factors for Occult Lymph Node Metastasis in Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer with Invasive Component Size 3 cm or Less. *World J Surg*. 2020 May 1;44(5):1658–65.
164. Miao H, Shaolei L, Nan L, Yumei L, Shanyuan Z, Fangliang L, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in FDG-PET/CT node-negative lung adenocarcinoma patients: Risk factors and histopathological study. *Thorac Cancer*. 2019 Jun 1;10(6):1453–60.
165. Kim DH, Song B il, Hong CM, Jeong SY, Lee SW, Lee J, et al. Metabolic parameters using 18F-FDG PET/CT correlate with occult lymph node metastasis in squamous cell lung carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov 1;41(11):2051–7.

166. Haruki T, Wakahara M, Matsuoka Y, Miwa K, Araki K, Taniguchi Y, et al. Clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma with unexpected lymph node metastasis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;23(4):181–7.
167. Takenaka T, Yano T, Morodomi Y, Ito K, Miura N, Kawano D, et al. Prediction of true-negative lymph node metastasis in clinical IA non-small cell lung cancer by measuring standardized uptake values on positron emission tomography. *Surg Today*. 2012 Oct;42(10):934–9.
168. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 1;30(13):1438–46.
169. Yeh YC, Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Rizk NP, Jones DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification predicts occult lymph node metastasis in clinically mediastinal node-negative lung adenocarcinoma. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2016 Jan 1;49(1):e9–15.
170. Nakagawa K, Yasumitu T, Fukuhara K, Shiono H, Kikui M. Poor Prognosis After Lung Resection For Patients With Adenosquamous Carcinoma of the Lung. 2003;75(6):1740-1744..
171. Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Nonomura A, Watanabe Y. A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest*. 1996;109(4):989–94.
172. Hsia JY, Chen CY, Hsu CP, Shai SE, Wang PY. Adenosquamous Carcinoma of the Lung Surgical Results Compared with Squamous Cell and Adenocarcinoma. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(1):29-32.
173. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer*. 2011 Mar;71(3):333–7.
174. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk Factors for Occult Mediastinal Metastases in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007 Jul;84(1):177–81.
175. Ou SHI, Zell JA. Carcinoma NOS is a Common Histologic Diagnosis and is Increasing in Proportion Among Non-small Cell Lung Cancer Histologies. 2009;4(10):1202-11.
176. Li X, Zheng X, Zhang T, Dong X, Su J. Clinical evaluation of contrast-enhanced CT combined with PET/CT in diagnosis of mediastinal lymph node metastasis of non-small-cell lung cancer. *Pak J Med Sci*. 2022 May 1;38(5).

177. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, MingWang X, Xu L, Murakami M, et al. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [18F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(12):1778–85.
178. Chung JH, Cho KJ, Lee SS, Jong Baek H, Park JH, Jeong Cheon G, et al. Overexpression of Glut1 in Lymphoid Follicles Correlates with False-Positive 18 F-FDG PET Results in Lung Cancer Staging. 2004;45(6):999-1003.
179. Kwon SY, Min JJ, Song HC, Choi C, Na KJ, Bom HS. Impact of Lymphoid Follicles and Histiocytes on the False-Positive FDG Uptake of Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;45(3):185–91.
180. Kaseda K, Watanabe K ichi, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer*. 2016 Jul 1;7(4):473–80.
181. Vilstrup MH, Torigian DA. [18F] fluorodeoxyglucose PET in thoracic malignancies. Vol. 9, *PET Clinics*. W.B. Saunders; 2014;9: 391–420.
182. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC lung cancer staging project: Methodology and validation used in the development of proposals for revision of the stage classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(9):1433–46.
183. Navani N, Fisher DJ, Tierney JF, Stephens RJ, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. The Accuracy of Clinical Staging of Stage I-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis Based on Individual Participant Data. *Chest*. 2019 Mar 1;155(3):502–9.
184. Bitenc M, Cufer T, Kern I, Miklavcic M, Petrovic S, Groznik V, et al. Real-life long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable stage I-IIIa non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):346–54.
185. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(9):757–62.
186. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 May;45(8):1389–96.
187. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: A standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest*. 2010 Sep 1;138(3):641–7.

188. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Harada T, Touge H, et al. The maximum standardized F-fluorodeoxyglucose uptake 18 on positron emission tomography predicts lymph node metastasis and invasiveness in clinical stage IA non-small cell lung cancer. 2009;9(1):79-82.
189. Koksak D, Demirag F, Bayiz H, Ozmen O, Tatci E, Berktaş B, et al. The correlation of SUVmax with pathological characteristics of primary tumor and the value of Tumor/ Lymph node SUVmax ratio for predicting metastasis to lymph nodes in resected NSCLC patients. J Cardiothorac Surg. 2013 Apr 4;8(1).
190. Veronesi G, Maisonneuve P, Pelosi G, Casiraghi M, Agolia BG, Borri A, et al. Screening-Detected Lung Cancers Is Systematic Nodal Dissection Always Essential? 2011;6(3):525-30.
191. Lv Y, Yuan D, Wang K. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol. 2011;6(8):1350-1358.
192. Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ, Millward MJ, van der Schaaf AA, Boucek J, et al. A novel prognostic model for malignant mesothelioma incorporating quantitative FDG-PET imaging with clinical parameters. Clinical Cancer Research. 2010 Apr 15;16(8):2409–17.
193. Hyun Son S, Kim DH, Moon Hong C, Kim CY, Young Jeong S, Lee SW, et al. Prognostic implication of intratumoral metabolic heterogeneity in invasive ductal carcinoma of the breast. 2014;14:585.
194. Kwon SH, Yoon JK, An YS, Shin YS, Kim CH, Lee DH, et al. Prognostic significance of the intratumoral heterogeneity of 18F-FDG uptake in oral cavity cancer. J Surg Oncol. 2014 Nov 1;110(6):702–6.
195. Yilmaz U, Özmen Ö, Demirağ F, Cengiz T, Kabalak P, Kizilgöz D, et al. The relationship between quantitative positron emission tomography parameters, the invasive lung adenocarcinoma grading system of International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society, and survival. Eurasian Journal of Pulmonology. 2019;21(2):107.
196. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Feb 1;42(2):241–51.
197. McPhail S, Johnson S, Greenberg D, Peake M, Rous B. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. Br J Cancer. 2015;112:S108–15.
198. Berghmans T, le Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary Tumor Standardized Uptake Value (SUV max) Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is of Prognostic Value for Survival in Non-small

- Cell Lung Cancer (NSCLC) A Systematic Review and Meta-Analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. 2008;3(1):6-12.
199. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis. In: Cancer Treatment and Research. Kluwer Academic Publishers; 2016;170: 47–75.
 200. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJJC. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79: 375–82.
 201. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Nov;193(5):1203–11.
 202. Kuzucuoglu M, Gokyer A, Kula O, Yekdes A, Sunal B, Karamustafaoglu Y, et al. Relationship between the Size and Location of the Mass and Hilar and Mediastinal Lymph Node Metastasis in Early and Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(2):172–6.
 203. Endoh H, Yamamoto R, Ichikawa A, Shiozawa S, Nishizawa N, Satoh Y, et al. Clinicopathologic Significance of False-Positive Lymph Node Status on FDG-PET in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2021 May 1;22(3):218–24.
 204. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefer HJ, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: Which SUV threshold makes sense? *Journal of Nuclear Medicine*. 2007 Nov 1;48(11):1761–6.
 205. Rogasch JMM, Apostolova I, Steffen IG, Steinkrüger FLGA, Genseke P, Riedel S, et al. Standardized visual reading of F18-FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer scheduled for preoperative thoracic lymph node staging. *Eur J Radiol*. 2016 Aug 1;85(8):1345–50.
 206. Rogasch JMM, Frost N, Bluemel S, Michaels L, Penzkofer T, von Laffert M, et al. FDG-PET/CT for pretherapeutic lymph node staging in non-small cell lung cancer: A tailored approach to the ESTS/ESMO guideline workflow. *Lung Cancer*. 2021 Jul;157:66–74.
 207. Park HK, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology*. 2010 Nov;15(8):1179–84.
 208. Li L, Ren S, Zhang Y, Guan Y, Zhao J, Liu J, et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in T1-2N0M0 NSCLC patients staged by PET/CT: Potential value in the clinic. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):213–7.
 209. Iwano S, Ito S, Kamiya S, Ito R, Kato K, Naganawa S. Utility of metabolic parameters on FDG PET/CT in the classification of early-stage lung adenocarcinoma: Prediction of pathological invasive size. *Clin Nucl Med*. 2019 Jul 1;44(7):560–5.

210. Ouyang ML, Tang K, Xu MM, Lin J, Li TC, Zheng XW. Prediction of occult lymph node metastasis using tumor-to-blood standardized uptake ratio and metabolic parameters in clinical N0 lung adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018 Oct 1;43(10):715–20.
211. Satoh Y, Onishi H, Nambu A, Araki T. Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage i NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy: Prognostic value. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):275–81.
212. Jin F, Qu B, Fu Z, Zhang Y, Han A, Kong L, et al. Prognostic Value of Metabolic Parameters of Metastatic Lymph Nodes on 18 F-FDG PET/CT in Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer With Lymph Node Involvement. *Clin Lung Cancer*. 2018 Jan 1;19(1):e101–8.
213. Nakanishi K, Nakamura S, Sugiyama T, Kadomatsu Y, Ueno H, Goto M, et al. Diagnostic utility of metabolic parameters on FDG PET/CT for lymph node metastasis in patients with cN2 non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2021 Dec 1;21(1).
214. Hua J, Li L, Liu L, Liu Q, Liu Y, Chen X. The diagnostic value of metabolic, morphological and heterogeneous parameters of 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2021 Nov 1;42(11):1247–53.
215. Kim Y il, Kim YJ, Paeng JC, Cheon GJ, Lee DS, Chung JK, et al. Prediction of breast cancer recurrence using lymph node metabolic and volumetric parameters from 18F-FDG PET/CT in operable triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Oct 1;44(11):1787–95.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Özlem Özdağ
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : -
İletişim adresi :
Çankaya/ Ankara
Telefonu :
E-mail adresi :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Şubat 2022 – Halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum EAH, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
2018 – Şubat 2022: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
2011 – 2018: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2007 – 2011: Zonguldak Fen Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2018 - Pratisyen Doktor
2018 - Halen Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2018: Bartın Devlet Hastanesi, Pratisyen Doktor
2018 – Şubat 2022: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Doktor
Şubat 2022 – Halen: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- 1- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)
- 2- Türk Toraks Derneği (TTD)
- 3-Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)
- 4-Avrupa Solunum Derneği (ERS)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan klinik araştırmalar:

1.Özlem Ertan, Tuğba İnal Cengiz, Derya Kızılgöz, Pınar Akın Kabalak, Suna Kavurgacı, Ülkü Yılmaz, Ebru Tatçı. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseriinde Nadir Metastaz: Mide Metastazı. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41.Ulusal Kongresi, 2019. (EP-036).

2.Ayperi Öztürk, Melahat Uzel Şenel, Özlem Ertan. Covid-19 Pnömonisine Bağlı Entübasyon Sonrası Trakeal Deformite Olgusu. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Dijital Kongresi, 2020. (EP-083).

3.Özlem Ertan, Tuğçe Şahin Özdemirel, Esmâ Sevil Akkurt, Berna Akıncı Özyürek. Covid-19 Pnömonisi ve Multiple Skleroz Birlikteliğinde EzPap Kullanımı. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2021. (PS-125).

4.Özlem Ertan, Esmâ Sevil Akkurt, Tuğçe Şahin Özdemirel, Şevki Mustafa Demiröz, Berna Akıncı Özyürek. Nadir Bir Olgu: Covid-19 Enfeksiyonuna Sekonder Gelişen Pulmoner Tromboemboli ve Pnömotoraks Birlikteliği. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2021. (PS-144).

5.Tuğçe Şahin Özdemirel, Esmâ Sevil Akkurt, Özlem Ertan, Hakan Nomenoğlu, Sadi Kaya, Berna Akıncı Özyürek. Nadir Bir Olgu: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ile Tanı Koyulan Covid-19 Enfeksiyonu. Türk Toraks Derneği 24. Yıllık Ulusal Kongresi, 2021.

Kitap Bölümleri

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:

- 1.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41. Ulusal Kongresi, 2019, Kongre katılım bursu
- 2.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 42. Ulusal Kongresi, 2020, Kongre katılım bursu
- 3.Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2021, Kongre katılım bursu

Ödüller: -

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

- 1.Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Asistan Buluşmaları-2, İstanbul, 22-23 Haziran 2019.
- 2.Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. Tütün Kontrolü ve Sigara Bıraktırma Kursu 2021.
- 3.Türk Toraks Derneği 20. Kış Okulu 2022.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar:

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2365
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

14.09.2021

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Küçük hücre dışı akciğer kanseri lenf nodu evrelemesinde ne zaman invaziv evreleme yapılmalı? 18 F-FDG PET/BT'de metabolik parametrelerle yeni bir skorlama sistemi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük hücre dışı akciğer kanseri lenf nodu evrelemesinde ne zaman invaziv evreleme yapılmalı? 18 F-FDG PET/BT'de metabolik parametrelerle yeni bir skorlama sistemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Özlem ERTAN		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları		
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi		
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
DESTEKLEYİCİ			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
	FAZ 2	☐	
	FAZ 3	☐	
	FAZ 4	☐	
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
	İlaç dışı klinik araştırma	☒ Uzmanlık Tezi	
	Diğer ise belirtiniz retrospektif		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük hücre dışı akciğer kanseri lenf nodu evrelemesinde ne zaman invaziv evreleme yapılmalı? 18 F-FDG PET/BT'de metabolik parametrelerle yeni bir skorlama sistemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2365	Tarih:14.09.2021	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Doç.Dr. Osman KORUCU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr. Osman KORUCU (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Bşk. Yard.)	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm Dr Didem ARDIÇLI (Bildirimden Sorumlu Üye)	Çocuk Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sani Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr Işıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr Öğr.Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr Rahime BEDİR FINDIK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç Dr Alper YAVUZ	Genel Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr Emine EMEKTAR	Acil Tıp	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Cafer TATLILIOĞLU	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı Ankara Müftülüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Özlem Ertan
Telefon:	-----
E-Posta:	-----
Uzmanlık Dalı:	Göğüs Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	13/12/2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	13/12/2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Yurdanur Erdoğan
*Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Ayperi Öztürk
Ünvanı:	Doçent doktor
Uzmanlık Dalı:	Göğüs Hastalıkları
Telefon:	
E-Posta:	

*Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden aynı disiplinden ikinci bir tez danışmanı teklif edilmemelidir.

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title):

Tezin konusu, küçük hücre dışı akciğer kanseri mediastinal evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'de ölçülen lenf nodunun maksimum standardize edilmiş alım değeri (SUVmax), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) ile primer tümörün intratümöral heterojenitesinin (HF) karşılaştırmalı değerlendirilmesi, lenf nodlarının patolojik sonuçlar ile karşılaştırılması, elde edilen verilerle evreleme için hangi durumlarda invazivevrelemeye gidilmesini öngöreceği yeni bir skorlama sistemi oluşturulmasıdır.

1-Araştırma Sorusu (Research problem):

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ne zaman invaziv evreleme yapmalıyız?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale):

Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkeklerde hem de kadınlarda kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturur. KHDAK'nin doğru mediastinal lenf nodu evrelemesi, optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önemlidir. Avrupa Medikal Onkoloji (ESMO) ve Avrupa Torasik Cerrahi Derneği'nin (ESTS) rehberlerinde N1 olan, mediastinal tutulumu olan periferik tümörler ve/veya tümör boyutu ≥ 3 cm durumunda mediastinal evreleme önerilmektedir. Mediastinal nodal tanıda invaziv yöntemler altın standart olmasına rağmen, hasta rahatsızlığı, kesin tedavide gecikme, maliyet ve komplikasyon riski gibi dezavantajları vardır. Non-invaziv mediastinal lenf nodu evrelemesinin kullanılması, yalnızca

invazivevrelemeden en fazla fayda görecek hastaların seçilmesine olanak sağlayacaktır. 18F-florodeoksiglukoz'un (FDG) kullanıldığı pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET/BT), kanserin evrenlenmesi, reevrenlenmesi, radyoterapinin planlanması tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemidir. 18F-FDG PET/BT'de metabolik aktivitenin nicelendirilmesi için en yaygın kullanılan parametre, dokudaki radyoaktivite konsantrasyonunun enjekte edilen aktivite dozu ve vücut ağırlığına normalize edilmesi ile elde edilen standardize edilmiş alım değeridir (SUV). Maksimum SUV, tümördeki SUV'nin maksimum voksel değeridir. SUVmax klinik uygulamada en yaygın kullanılan parametredir. Akciğer kanserinde yüksek SUV değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır. Bunun sebebi, SUVmax'ın tek bir voksel değeri olması nedeniyle toplam tümör metabolizması hakkında bilgi vermemesi ve tüm tümör hacmini göz önüne almamasıdır. SUV, farklı biyolojik aktivite alanlarına sahip akciğer tümörünün heterojenliğini yansıtmakta yeterli değildir. Bazı rehberler bu nedenlerden ötürü SUV değerlerinin hastalığın risk sınıflamasında ve prognozunu belirlemede güvenilir bir biyobelirteç olmadığı görüşündedir. PET/BT yorumlaması sadece SUVmax değerine göre yapıldığında %8 ile %58 arasında değişen bir insidansla histolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu metastazı olarak tanımlanan gizli lenf nodu metastazı gözden kaçtığı bildirilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda SUV değerlerine göre, PET-BT'de hesaplanabilen MTV ve TLG parametrelerinin prognozu ön görmede daha güvenilir olduğu düşünülmektedir. Larson ve ark. tarafından tarif edilen formüle göre; MTV, tümördeki SUVmax'ın %42'sinden daha büyük olan alanların hacmi; TLG ise lezyonun MTV değeri ile ortalama SUV (SUVmean) parametrelerinin çarpımı ile hesaplanır. MTV, metabolik olarak aktif tümör hacmini belirtir. MTV, tüm neoplastik kütlelerin metabolik bilgisini ifade ettiğinden, sadece tümörün en metabolik aktif kısmını temsil eden SUVmax'tan daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. TLG ise, tümörün hacimsel ve metabolik yükünü temsil eder. Bu nedenle, MTV ve TLG'nin tümör yükünü ve agresifliğini yansıtan daha güvenilir belirteçler olduğu ve akciğer kanseri dahil çeşitli malignite tiplerinde daha iyi prognostik belirteçler olabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca heterojitenin malign tümörlerin önemli bir özelliği olduğu ve tümör alt tiplerinde değişiklik gösterdiği iyi bilinmektedir. Heterojenite faktörü (HF) olarak temsil edilen FDG alımının intratümöral heterojenliği çeşitli malignitelerde vurgulanmıştır ve MTV ile HF'nin lenf nodu metastazlarını öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir. PET/BT'de metabolik parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin, metastatik lenf nodu belirlenmesinde daha doğru sonuçlar ortaya koyabileceğini ve invaziv tetkik ihtiyacını azaltabileceğini düşünmekteyiz.
3-Araştırma amacı (Objectives): Küçük hücre dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemede 18F-FDG PET/BT'de ölçülen lenf nodunun SUVmax, MTV, TLG faktörleri ile primer tümörün HF'nü karşılaştırmalı değerlendirmeyi ve saptanan değerler ile bir skorlama sistemi oluşturmayı amaçladık. Bu skorlama sisteminin lenf nodu evrelemede invaziv tetkik ihtiyacını belirlemede yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.
4-Hipotez (Hypothesis): Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 18 FDG PET/BT'de ölçülen lenf nodunun MTV ve TLG ile primer tümörün HF değerleri mediastinal lenf nodu metastazını öngörebilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Retrospektif kohort çalışması
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) Hastane tabanlı, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, tek merkez.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population): Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, hastaların klinik bilgilerine ve ilk tedavi öncesi PET-BT

görüntülerine, bilgisayar ortamından ve hasta dosyalarından retrospektif tarama ile ulaşılabacaktır. Çalışmaya dahil edilecek hastaların gerekli verileri hastane veri tabanı veya dosyaları kullanılarak elde edilecektir. 2014-2019 tarihleri arasında hastanemizde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış olan olgulardan EBUS ve/veya cerrahi yöntemlerle evrelemesi yapılmış olanlar dahil edilecektir. Bu olgular içerisinde uzak metastaz bulgusu tespit edilenler, 18 yaş altı bireyler, bilgisayar sisteminden veya dosyalardan bilgilerine ulaşılamayan hastalar dışlanacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome): Birincil sonuç değişkenleri: Mediastinal lenf nodu metastazı İkincil sonuç değişkenleri: Endobronşiyal ultrasonografinin tanı değeri
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Tez araştırması retrospektif olarak planlanmıştır, gerekli veriler hastane sisteminden veya dosyalardan temin edilecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatistical power): Tez araştırması retrospektif olarak planlanmıştır, bu nedenle güç analizi uygulanmamıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 istatistik paket programında değerlendirilecektir. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma, <i>Median</i> (Q_1-Q_3) değerleri olarak verilecektir. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanılacaktır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Tez çalışması Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) : Küçük hücre dışı akciğer kanseri, evreleme, heterojenite faktörü, EBUS, mediastinal lenf nodu metastazı

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥ 500 mL/bloodloss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

