

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**



**AKCİĞER KANSERİ TANISIYLA OPERE OLMUŞ OLGULARIN MEDİASTİNAL  
EVRELEMESİNDE YAPAY ZEKA KULLANIMI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Eren Erdoğan**

**Danışman**

**Prof. Dr. Murat Kara**

**İSTANBUL - 2022**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, Anabilim Dalı Başkanımız, tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Murat KARA'ya ve emekli Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Alper TOKER'e;

Özverisi, titizliği ile meslek hayatımın her aşamasında çok büyük katkıları ve emeği olan sayın hocam Doç. Dr. Berker ÖZKAN'a;

Asistanlık süresi boyunca tüm mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Op. Dr. Salih DUMAN'a;

Asistanlığa başladığım ilk dönemlerde bana desteğini esirgemeyen hem ağabey hem de arkadaş olan Op. Dr. Berk ÇİMENÖĞLU'na;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Op. Dr. Fehmin AMİROV, Dr. Melek AĞKOÇ, Dr. Arda SARIGÜL, Dr. Gülnar FATALİZADE, Dr. Şeyhmus ÇUHATUTAR, Dr. Mihriban YAĞCI, Dr. Berna KARATAŞ ve Dr. Merve KESER'e;

Çalışma ortamımızı güzelleştiren İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tüm hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine;

Yapay Zeka konusundaki engin bilgileriyle tez çalışmamda bana destek olan İstanbul Teknik Üniversitesi öğretim üyesi sayın Doç. Dr. İlkey ÖKSÜZ ve öğrencilerine;

Fikir ve önerileriyle tez yazımının her aşamasında bana yardımcı olan sevgili arkadaşım Ömer Enes BAYRAM'a

Tezimde bana yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mesude Yasemin ÖZLÜK'e, Öğr. Gör. Doğu VURALLI BAKKALOĞLU'na, Prof. Dr. Şükrü Mehmet ERTÜRK'e;

Yardımlarıyla tez sürecime büyük katkıları olan sevgili eşim Dr. Gülfem ERDOĞDU'ya;

Ve her zaman yanımda olan sevgili annem Emine ERDOĞDU, babam Turan ERDOĞDU ile canım kardeşim İrem ERDOĞDU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eren ERDOĞDU,

İstanbul Üniversitesi, 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   | Sayfa no   |
|-------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>SİMGE ve KISALTMALAR.....</b>                                  | <b>IV</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                                      | <b>VI</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                                      | <b>VI</b>  |
| <b>ETİK KURUL ONAYI.....</b>                                      | <b>VII</b> |
| <b>DESTEK BİLDİRİMİ.....</b>                                      | <b>IX</b>  |
| <b>ÖZET.....</b>                                                  | <b>1</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                             | <b>2</b>   |
| <b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                                         | <b>3</b>   |
| <b>I. GENEL BİLGİLER.....</b>                                     | <b>5</b>   |
| I.A Akciğer Kanseri .....                                         | 5          |
| I.B Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi .....                         | 5          |
| I.C Akciğer Kanseri Etiyolojisi .....                             | 5          |
| I.C.1. Sigara.....                                                | 5          |
| I.C.2. Maruziyet (Mesleki ve çevresel) .....                      | 7          |
| I.C.3. Diğer nedenler .....                                       | 9          |
| I.D Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....      | 10         |
| I.E Akciğer Karsinomunda Tanı.....                                | 12         |
| I.E.1. Semptom ve bulgular .....                                  | 12         |
| I.F Akciğer Karsinomunda Evreleme.....                            | 14         |
| I.F.1 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi T evresi .....          | 15         |
| I.F.2 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi N evresi.....           | 16         |
| I.F.3 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi M evresi .....          | 19         |
| I.F.4 Evrenin Belirlenmesi .....                                  | 20         |
| I.G Girişimsel olmayan tanı ve evreleme yöntemleri.....           | 21         |
| I.G.1 Direkt akciğer grafisi.....                                 | 21         |
| I.G.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....                           | 21         |
| I.G.3 Pozitron Emisyon Tomografi ve BT kombinasyonu (PET-BT)..... | 21         |
| I.G.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) .....                    | 22         |
| I.G.3 Ultrasonografi (USG).....                                   | 22         |
| I.G.4 Balgam Sitolojisi.....                                      | 23         |
| I.G.3 Likit Biyopsiler .....                                      | 23         |

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.H Girişimsel tanı ve evreleme yöntemleri .....                                                                 | 24        |
| I.H.1 Fiberoptik Bronkoskopi.....                                                                                | 24        |
| I.H.2 EBUS/EUS .....                                                                                             | 24        |
| I.H.3 Transtorasik Biyopsiler .....                                                                              | 24        |
| I.I.1 Operatif tanı yöntemleri.....                                                                              | 25        |
| I.I.1 Standart Servikal Mediastinoskopi .....                                                                    | 25        |
| I.I.2 Mediastinotomi .....                                                                                       | 26        |
| I.I.3 Videotorakoskopi ve Torakotomi .....                                                                       | 26        |
| I.J Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi.....                                                            | 27        |
| I.J.1 Evre 1A (Periferik T1abc,N0) .....                                                                         | 27        |
| I.J.2 Evre IB (periferik), Evre IA (santral), Evre II (T1abc-2abN1;T2bN0), Evre IIB(T3N0), Evre IIIA (T3N1)..... | 27        |
| I.J.3 Süperior Sulcus Tümörleri.....                                                                             | 27        |
| I.J.4 Göğüs Duvarı, Proksimal Hava Yolu veya Mediasten İnvasyonu (T3N0, T3N1, rezektabl T4N0 ve T4N1).....       | 27        |
| I.J.5 Unrezektabl Evre IIIA tümörler (T4N0 ve T4N1) .....                                                        | 27        |
| I.J.5 Evre IIIA (T1N2, T2N2), Evre IIB (T3N2) .....                                                              | 28        |
| I.J.6 Evre IIB (T1-2, N3), Evre IIC (T3N3), Evre III (T4N2), Evre IIC (T4N3).....                                | 28        |
| I.J.7 Evre IV .....                                                                                              | 28        |
| <b>II. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>                                                                               | <b>29</b> |
| II.A Etik Kurul .....                                                                                            | 29        |
| II.B Hastalar .....                                                                                              | 29        |
| II.C Hasta Verilerinin Değerlendirilmesi .....                                                                   | 29        |
| II.D Hastaların Radyolojik Görüntülemelerinin Toplanması .....                                                   | 30        |
| II.E Hasta Verilerinin İstatistiki Analizi ve SPSS Yapay Sinir Ağları.....                                       | 30        |
| II.F Hastaların Tıbbi Görüntülemelerinin Yapay Zeka ile İşlenmesi .....                                          | 31        |
| II.G Hasta Verilerinin Yapay Zeka ile İşlenmesi .....                                                            | 31        |
| <b>III. BULGULAR.....</b>                                                                                        | <b>34</b> |
| III.A. Klinikopatolojik Bulgular.....                                                                            | 34        |
| III.B Radyolojik Bulgular.....                                                                                   | 39        |
| III.C Mediastinal Lenf Nodu Metastazı.....                                                                       | 40        |
| III.D İstatistiksel Analiz .....                                                                                 | 42        |
| III.D.1 Tek değişkenli regresyon analizi .....                                                                   | 47        |
| III.D.2 Çok Değişkenli Regresyon Analizi .....                                                                   | 48        |
| III.D.3 ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği / Receiver Operating Characteristic) Eğrisi .....                      | 49        |

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| III.E SPSS Yapay Sinir Ağları .....                                                         | 51        |
| III.F Hasta verilerinin farklı yapay zeka metotları ile N2 hastalık açısından analizi ..... | 54        |
| III.G Yapay Zeka İle Radyolojik Görüntülerin Analizi .....                                  | 56        |
| <b>IV.TARTIŞMA .....</b>                                                                    | <b>57</b> |
| <b>V.SONUC .....</b>                                                                        | <b>62</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                                       | <b>63</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                                                        | <b>68</b> |



## SİMGE ve KISALTMALAR

|           |                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------|
| ACC:      | Accuracy                                                   |
| ACCP:     | The American College of Chest Physicians                   |
| ADH:      | Antidiüretik Hormon                                        |
| ANN:      | Artificial Neural Network                                  |
| AUC:      | Area under curve                                           |
| BT:       | Bilgisayarlı tomografi                                     |
| CEA:      | Karsinoembriyonik antijen                                  |
| DICOM:    | Digital Imaging and Communications in Medicine             |
| DNA:      | Deoksiribo nükleik asit                                    |
| EBUS:     | Endobronşiyal ultrasonografi                               |
| ERS:      | European Respiratory Society                               |
| ESTS:     | European Society of Thoracic Surgeons                      |
| EUS:      | Endoskopik ultrasonografi                                  |
| FDG:      | Florodeoksiglukoz                                          |
| FNA:      | İnce iğne aspirasyon biyopsisi                             |
| GLOBOCAN: | Global Cancer Observatory: Cancer Today                    |
| GNB:      | Gaussian Naive Bayes                                       |
| HU:       | Hounsfield Unit                                            |
| IARC:     | The International Agency for Research on Cancer            |
| IASLC:    | The International Association for the Study of Lung Cancer |
| KHDAK:    | Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu                       |
| KNN:      | K-nearest neighbors                                        |
| KRT:      | Kemoradyoterapi                                            |
| KT:       | Kemoterapi                                                 |
| LAP:      | Lenfadenopati                                              |
| LDA:      | Linear Discriminant Analysis                               |
| LLL:      | Sol akciğer alt lob                                        |
| LUL:      | Sol akciğer üst lob                                        |

|          |                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------|
| Max:     | Maksimum                                                            |
| Mdx:     | Mediastinoskopi                                                     |
| Min:     | Minimum                                                             |
| MR:      | Manyetik rezonans görüntüleme                                       |
| NCCN:    | National Comprehensive Cancer Network                               |
| NIFTI:   | Neuroimaging Informatics Technology Initiative                      |
| NPV:     | Negatif prediktif değer                                             |
| PAH:     | Polisiklik aromatik hidrokarbonlar                                  |
| PET-BT:  | Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi                 |
| PPV:     | Pozitif prediktif değer                                             |
| QDA:     | Quadratic Discriminant Analysis                                     |
| RBF:     | Radial basis function                                               |
| RLL:     | Sağ akciğer alt lob                                                 |
| RML:     | Sağ akciğer orta lob                                                |
| RNA:     | Ribonükleik asid                                                    |
| ROC:     | Receiver Operating Characteristic                                   |
| RT:      | Radyoterapi                                                         |
| RUL:     | Sağ akciğer üst lob                                                 |
| SBRT:    | Stereotaktik vücut radyoterapisi                                    |
| SD:      | Standart deviation/standart sapma                                   |
| SMOTE:   | Synthetic Minority Oversampling Technique                           |
| SPSS:    | Statistical Package for the Social Sciences                         |
| SUVmax : | Standardized uptake value maximum, maksimum standart tutulum değeri |
| SVM:     | Support Vector Machine                                              |
| TBNA:    | Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi                            |
| TEMLA:   | Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi              |
| TTİAB:   | Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi                              |
| VAMLA:   | Video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi                      |
| WHO:     | World Health Organization                                           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 Mediastinal Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi .....                                                                                                                    | 18 |
| Şekil 2. Sağ üst lobda lokalize adenokarsinom tanısı alan ve 4R istasyonunda metastaz saptanan 54 yaşında erkek hastanın mediastinal lenf nodlarının segmentasyon görünümü..... | 32 |
| Şekil 3 Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....                                                                                                                                       | 34 |
| Şekil 4. Hastaların Yaş Histogramı .....                                                                                                                                        | 34 |
| Şekil 5. Tümörlerin Anatomik Yerleşimi .....                                                                                                                                    | 35 |
| Şekil 6. Hastaların Uygulanan Operasyon Tipleri.....                                                                                                                            | 36 |
| Şekil 7. Mediastinal lenf nodu SUVmax değerinin N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi ....                                                                        | 49 |
| Şekil 8. Mediastinal lenf nodu uzun aksının N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi .....                                                                           | 49 |
| Şekil 9. Mediastinal lenf nodu kısa aksının N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi .....                                                                           | 49 |
| Şekil 10. SPSS Neural Network N2 metastazına etki eden faktörlerin önem analizi grafiği.....                                                                                    | 52 |
| Şekil 11. SPSS Neural Network ile N2 istasyon metastazı belirlenmesi AUC grafiği .....                                                                                          | 53 |
| Şekil 12. Yapay zeka ile görüntü işlemede ACC'nin çağlara göre değişimi .....                                                                                                   | 56 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Akciğer kanseri ile ilişkili çevresel ve mesleki ajanlar .....                                                                    | 8  |
| Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırması .....                                                          | 11 |
| Tablo 3. IASLC 8. Evreleme Sistemi T evresi .....                                                                                          | 15 |
| Tablo 4. IASLC 8. Evreleme Sistemi N evresi .....                                                                                          | 16 |
| Tablo 5. Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları .....                                            | 17 |
| Tablo 6. IASLC 8. Evreleme Sistemi M Evresi .....                                                                                          | 19 |
| Tablo 7. IASLC 8. Evreleme Sistemi evrenin belirlenmesi .....                                                                              | 20 |
| Tablo 8. Yapay zeka algoritmalarında kullanılan train, test ve validasyon veri setlerinin hasta dağılımı ..                                | 31 |
| Tablo 9. Standart servikal mediaostinoskopi yapılan 472 hastanın klinikopatolojik verileri.....                                            | 37 |
| Tablo 10. Hastaların histopatolojik tanıları .....                                                                                         | 38 |
| Tablo 11. Hastaların radyolojik bulguları .....                                                                                            | 39 |
| Tablo 12. Hastaların N2 istasyonu metastazı verileri.....                                                                                  | 41 |
| Tablo 13. Hastaların klinik ve histopatolojik verilerinin N2 istasyon metastazına göre karşılaştırılması ..                                | 43 |
| Tablo 14. Hastalarda N2 metastazının tümörün lob yerleşimine göre mediastinal lenf nodu istasyonlarına dağılımının karşılaştırılması ..... | 44 |
| Tablo 15. Hastalarda N2 metastazının cinsiyet ve adenokarsinom tanısına göre karşılaştırılması .....                                       | 44 |
| Tablo 16. Mediastinal lenf nodu metastazının radyolojik verilere göre karşılaştırılması .....                                              | 46 |
| Tablo 17. N2 istasyonu metastazına etki eden faktörlerin tek değişkenli regresyon analizi ile incelenmesi .....                            | 47 |
| Tablo 18. N2 istasyonu metastazına etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi ile incelenmesi .....                            | 48 |
| Tablo 19. N2 istasyonlarının metastazında SUVmax değerleri, uzun ve kısa aks değerlerinin ROC analizi ile karşılaştırılması .....          | 50 |
| Tablo 20. SPSS Neural Network training ve testing veriseti hasta dağılımı .....                                                            | 51 |
| Tablo 21. SPSS Neural Network ile mediastinal lenf nodu metastazı analizi sonuçları .....                                                  | 51 |
| Tablo 22. SPSS Neural Network N2 metastazına etki eden faktörlerin önem analizi .....                                                      | 52 |
| Tablo 23. Hasta verilerinin farklı yapay zeka metodları ile N2 hastalık açısından analizi* .....                                           | 55 |
| Tablo 24. Yapay zeka ile görüntü işleme sonuçları .....                                                                                    | 56 |



# ETİK KURUL ONAYI

Tarih ve Sayı: 01.07.2021-262880

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

|                             |                  |                                                                        |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ<br>KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU             |
|                             | AÇIK ADRESİ:     | İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ<br>BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL |
|                             | TELEFON          | 0 (212) 414 21 53                                                      |
|                             | FAKS             | 0 (212) 414 21 53                                                      |
|                             | E-POSTA          | itfetikkurul@istanbul.edu.tr.                                          |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                     |                                                                                                  |                          |             |                    |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                               | “Akciğer kanseri tanısıyla opere olmuş olguların mediastinal evrelemesinde yapay zeka kullanımı” |                          |             |                    |
| ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                             | ---                                                                                              |                          |             |                    |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Prof. Dr. Murat KARA                                                                             |                          |             |                    |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Göğüs Cerrahisi                                                                                  |                          |             |                    |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı                       |                          |             |                    |
| DESTEKLEYİCİ                                        | --                                                                                               |                          |             |                    |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    | ---                                                                                              |                          |             |                    |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ                                   | FAZ 1                                                                                            | <input type="checkbox"/> |             |                    |
|                                                     | FAZ 2                                                                                            | <input type="checkbox"/> |             |                    |
|                                                     | FAZ 3                                                                                            | <input type="checkbox"/> |             |                    |
|                                                     | FAZ 4                                                                                            | <input type="checkbox"/> |             |                    |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                   | Yeni Bir Endikasyon                                                                              | <input type="checkbox"/> |             |                    |
|                                                     | Yüksek Doz Araştırması                                                                           | <input type="checkbox"/> |             |                    |
|                                                     | Diğer ise belirtiniz :                                                                           |                          |             |                    |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                       | TEK MERKEZ<br>■                                                                                  | ÇOK MERKEZLİ<br>□        | ULUSAL<br>■ | ULUSLAR ARASI<br>□ |

Sayfa 1

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                       |                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | <b>“Akciğer kanseri tanısıyla opere olmuş olguların mediastinal evrelemesinde yapay zeka kullanımı”</b> |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tarihi                                                                                                                                                                                  | Versiyon Numarası | Dili                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 01.06.2021                                                                                                                                                                              |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                         | Açıklama          |                                                                                                              |
|                                | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                     |                   |                                                                                                              |
|                                | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                |                   |                                                                                                              |
| DİĞER:                         | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Olgu Rapor Formu, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV |                   |                                                                                                              |
| KARAR BELGELERİ                | Karar No:12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tarih: 11/06/2021                                                                                                                                                                       |                   |                                                                                                              |
|                                | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında görevli <b>Prof. Dr. Murat KARA' nın</b> sorumluluğunda ve <b>Dr. Eren ERDOĞDU' nun</b> yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştıma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                                                                         |                   |                                                                                                              |

| İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU |                                   |                                                       |                                                                                                      |                                       |                            |                                       |                                       |                            |        |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--------|
| ÇALIŞMA ESASI                                           |                                   |                                                       | 19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik |                                       |                            |                                       |                                       |                            |        |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                         |                                   |                                                       | Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                                                                            |                                       |                            |                                       |                                       |                            |        |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                       | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                                | Cinsiyet                                                                                             |                                       | Araştırma ile ilişki *     |                                       | Katılım **                            |                            | İmza   |
| Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN                               | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)           | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | e-imza |
| Prof. Dr. Berrin UMMAN                                  | Kardiyoloji                       | İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı) | E <input type="checkbox"/>                                                                           | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | e-imza |
| Prof. Dr. Ahmet GÜL                                     | Romatoloji                        | İstanbul Tıp Fakültesi                                | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | e-imza |
| Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN                                 | Nöroloji                          | İstanbul Tıp Fakültesi                                | E <input checked="" type="checkbox"/>                                                                | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | e-imza |

\* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığına tabi değildir.  
“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır”

## DESTEK BİLDİRİMİ

Bu çalışma sürecinde hiçbir kurum ve kuruluştan destek alınmamıştır.



## ÖZET

**Amaç:** Primer akciğer karsinomu dünyada kanser sebepli ölümlerin en sık sebebidir. Doğru ve hızlı evreleme ile hastaların sağkalımını arttırmak mümkündür. Uzak metastazların belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifite ile sonuç veren yöntemler olmasına rağmen mediastinal lenf nodu metastazının belirlenmesinde non-invaziv yöntemlerin spesifitesi düşüktür. Bu çalışmamızın amacı mediastinal lenf nodu metastazını yüksek doğrulukla saptayan bir yapay zeka modeli belirlemektir.

**Hastalar ve yöntemler:** İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda primer küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı olan ve mediastinal evreleme amacıyla standart servikal mediastinoskopi yapılan toplam 472 hasta çalışmaya dahil edildi. Yapay zeka sınıflandırma algoritmaları, yapay zeka görüntü işleme yöntemleri ve SPSS Neural Network ile hastaların radyolojik görüntülemeleri ve mediastinal lenf nodlarının uzun aksı, kısa aksı, kitlenin SUVmax değeri, mediastinal lenf nodlarının SUVmax değeri, kitle ve mediastinal lenf nodlarının SUVmax oranı, PET-BT'den operasyona geçen gün sayısı, kitle boyutu, hiler SUVmax değeri, yaş, cinsiyet, adenokarsinom tanısı ve taraf bilgilerini kullanarak farklı yapay zeka modelleri oluşturuldu. Bu modellerin sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları ile birlikte F1 skoru değerlendirildi.

**Bulgular:** Yapay zeka ile görüntü işleme modeli mediastinal lenf nodu metastazlarını tespit etmede yetersiz kaldı. Yapay zeka ile görüntü işleme algoritmasının sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları sırasıyla % 0, % 100 ve % 50 olarak saptandı. SPSS Neural Network analizinde ise aynı oranlar % 71.4, % 96.8, % 92.3 olarak belirlendi. Aynı değerler SMOTE uygulanmış lojistik regresyon analizinde % 92.3, % 91.2, % 91.5 ve F1 skoru 0.85 olarak belirlendi. En başarılı yapay zeka modeli olan Linear SVM modelinde ise bu değerler sırasıyla % 88.5, % 98.5, % 95.7 olacak şekilde en yüksek oranlara ulaşıldı. Benzer şekilde en yüksek F1 skoru 0.92 olarak Linear SVM yönteminde saptandı.

**Sonuç:** Linear SVM modeli ile oluşturulacak yapay zeka modeli küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda mediastinal lenf bezi metastazını değerlendirmede yüksek doğruluk oranı ve güvenle kullanılabilir.

## ABSTRACT

**Objective:** Primary lung cancer is the most common cause of cancer - related death in the world. Accurate and rapid staging might prolong the survival of patients. Although some methods with high sensitivity and specificity are available for the diagnosis of distant metastasis, the specificity of non-invasive methods for the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis is low. We conducted a study to determine an artificial intelligence model for the detection of mediastinal lymph node metastasis with high accuracy.

**Patients and methods:** A total 472 histologically proven non-small cell lung cancer patients, who underwent standard cervical mediastinoscopy in Istanbul Faculty of Medicine Thoracic Surgery Department were included in our study. We performed different artificial intelligence classification and deep learning image processing methods using the clinicopathological and radiological features such as age and gender of patients; side, size, histopathological diagnosis and SUVmax of the tumor; SUVmax ratio of tumor and mediastinal lymph nodes; SUVmax, long and short axis of mediastinal lymph nodes and SUVmax of hilar lymph nodes. We evaluated sensitivity, specificity and accuracy rates as well as F1 score of different artificial intelligence methods.

**Results:** Deep learning radiological image processing model failed to detect mediastinal lymph node metastasis. The sensitivity, specificity and accuracy rates of image processing model were as low as 0 %, 100 %, 50 %, respectively. In SPSS Neural Network, the same rates were determined as 71.4 %, 96.8 %, and 92.3 %, respectively. SMOTE applied logistic regression analysis resulted as 92.3 %, 91.2 %, 91.5 % with F1 score of 0.85, respectively. Linear SVM method, which appeared as the most successful method, these values reached as high as 88.5 %, 98.5 % and 95.7%, respectively. Similarly, the greatest F1 score was found to be as 0.92 in the Linear SVM method.

**Conclusion:** An artificial intelligence model created by Linear SVM method might be used safely with high accuracy in the detection mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung carcinoma.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Primer akciğer karsinomu dünyada kanser sebepli ölümlerin en sık sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (International Agency for Research on Cancer) global kanser gözlemi projesinin (Global Cancer Observatory: Cancer Today/GLOBOCAN) 2020 sonuçlarında primer akciğer karsinomunun dünya çapında 1,796,000 ölüme ve bütün kanser ilişkili ölümlerin % 18'ine sebep olduğu raporlanmıştır [1].

Gelişen tanısal ve cerrahi girişimler sayesinde 2001-2017 arasındaki süreçte medyan sağkalım 8 aydan 13 aya, 3 yıllık sağkalım % 19'dan % 31'e yükselmiştir [2].

Primer akciğer karsinomu tanısı alan hastaların doğru evrelenmesi uygun tedavinin seçilmesi açısından önemli ve gereklidir. Tanı alan hastaların % 20-30'unun operabl evrede olduğu düşünülmektedir [3].

Akciğer karsinomunun evrelemesinde Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (The International Association for the Study of Lung Cancer /IASLC) 8. versiyonuna uygun olarak yapılmaktadır. Tümör boyutu ve çevre doku invazyonu T evresini, lenf nodu metastazı N evresini, uzak metastaz M evresini belirlemektedir.

Evrelemede görüntüleme yöntemleri, doku biyopsileri ve cerrahi girişimler kullanılmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR)'dir. Doku biyopsileri için kullanılan en sık yöntemler ise fiberoptik bronkoskopi (FOB), endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)'dir. Evrelemede kullanılan cerrahi girişimler ise mediastinoskopi, mediastinotomi, supraklavikular lenf nodu biyopsisi, videotorakoskopi ve torakotomidir [4].

Operabilite kararını etkileyen en önemli faktörler hastanın cerrahiye uygunluğu, tümörün rezektabilitesi, uzak metastaz ve mediastinal lenf nodu metastazının varlığıdır.

Uzak metastaz ve invazyonun belirlenmesinde görüntüleme yöntemleri yüksek sensitivite ve spesifitede sonuçlar sunmaktadır. Mediastinal evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan PET-BT'nin spesifitesi yüksek olmakla birlikte sensitivitesi düşüktür. Sensitivitenin düşük olması ek girişimlere ihtiyaç oluşturmaktadır. EBUS, EUS gibi yöntemlerin pozitif prediktif

değeri yüksek olmakla birlikte, negatif prediktif değeri düşüktür. Mediastinal evreleme için yapılan her ek girişim tedaviye başlama süresini uzatmakta ve ek maliyet yaratmaktadır. İnvaziv evreleme gereksinimi işleme bağlı riskleri de beraberinde getirmektedir. Halen mediastinal lenf nodu evrelemesinde altın standart yöntem standart servikal mediastinoskopidir [5].

Yapay zeka, insan zihni ile ilişkilendirilen algılama, öğrenme, problem çözme, düşünme, fikir belirtme, sorun çözme, iletişim kurma, çıkarımda bulunma, karar verme gibi işlevleri gerçekleştiren bilgisayar teknolojilerini tanımlamak için kullanılır. Son 20 yılda tıp alanında tıbbi görüntü işlemede yapay zeka ve yapay zekanın bir alt dalı olan derin öğrenme metotlarının kullanımı hızla artmıştır [6]. Direkt akciğer grafisi, toraks BT, PET-BT görüntülemelerinde; lezyon saptayan, invazyon belirleyen, metastazları tarayan, hasta bilgileri ile hastanın operatif riskini, yatış süresini, tekrar başvuruyu ve komplikasyon oranlarını tahmin eden yapay zeka algoritmaları denenmiştir [7].

Bu çalışmanın amacı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alan hastalarda yapay zeka yardımı ile yüksek sensitivite ve spesifitede mediastinoskopi ile ulaşılabilen N2 istasyonlarında metastaz varlığını hastaların radyolojik görüntülemeleri ve hasta bilgilerini kullanarak tahmin eden yapay zeka modeli geliştirmektir.

# **I. GENEL BİLGİLER**

## **I.A Akciğer Kanseri**

Primer akciğer karsinomu, trakeobronşiyal ağaç veya akciğer parankimindeki hücrelerinden farklılaşan, kontrolsüz çoğalarak çevre doku ve organlara invazyon yapabilen, lenfatik ve hematojen yayılım ile uzak organlara metastaz yapabilen hastalığın ortak adıdır. Malignite tanısı için dört önemli özellik diferansiyasyon, mitoz hızı, lokal invazyon ve metastaz olarak tanımlanmıştır [8].

## **I.B Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi**

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başında ender rastlanan bir hastalıktı. 1912’de Adler’in otopsi raporlarında tüm kanserlerin % 0.5’inden daha az akciğer kanseri raporlanmıştır [9]. Artan sigara tüketimi ile akciğer kanseri insidansı diğer kanserlere göre hızla artmıştır. Akciğer kanseri 1985’ten itibaren dünyada en çok ölüme sebep olan kanserdir. Yeni tanı konan kanserlerin % 13’ü, kansere bağlı ölümlerin % 20’i akciğer kanserine ilişkilidir. Akciğer kanserlerinin % 58’i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [10].

## **I.C Akciğer Kanseri Etiyolojisi**

### **I.C.1. Sigara**

Angel H. Roffo, 1900’lerin başında hastalarda yapılan gözlemlerden ve hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardan, tütünün yanması sonucu açığa çıkan dumanın kanserojen bir madde olduğu sonucuna vardı. Ochsner ve DeBakey, 1941 yılında akciğer karsinomu ile ilgili yaptıkları çalışmalarda, pulmoner karsinom insidansındaki artışın büyük ölçüde sigara içme oranlarındaki artıştan kaynaklandığı sonucuna vardılar.

Wynder ve Graham, erkeklerde 605 akciğer kanseri vakasını inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında, kanser hastaları ile kanser olmayan genel erkek popülasyonunu karşılaştırdı. En çarpıcı bulgu, kanser tanısı olmayan genel popülasyonda sigara içme oranı % 73.7 olmasına rağmen, akciğer kanserleri grubundaki hastaların % 96.5’inin uzun yıllar orta-ağır sigara içicisi olan erkeklerden oluşmasıydı [11-13].

Sigara içimi sonucu, akciğer kanseri insidansında 25-35 kat artış görülmektedir. Son 40 yıl içinde akciğer kanseri insidansındaki artış, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel bir seyir göstermektedir [14].



Sigara dumanında 5300'den fazla kimyasal madde mevcuttur. Ayrıca bu kimyasal maddelerden bugüne kadar 70'den fazlası, kanser yapıcı etkiye sahip maddeler olarak tanımlanmıştır. Dünya genelinde 1.2 milyar insanın sigara içtiği tespit edilmiştir. Bu sayının 2025 yılında 1.6 milyara yükselmesi beklenmektedir. Sigara, akciğer kanseri için ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Erkeklerde vakaların % 90'ından ve kadınlarda vakaların % 80'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [15].

Sigaradan çıkan ana duman, yaklaşık 1010 partikül/mL içeren bir aerosoldür. Dumanın yaklaşık % 95'i başta nitrojen, oksijen ve karbondioksit olmak üzere gazlardan oluşur. Sigara dumanındaki kanserojenler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), N-nitrozaminler, aromatik aminler, aldehitler, uçucu organik hidrokarbonlar ve metaller dahil olmak üzere birçok kimyasal sınıfa aittir [16].

Sigara dumanındaki çoğu kanserojen genellikle sitokrom P-450 enzimleri tarafından katalize edilen bir metabolik aktivasyon süreci gerektirir. Sigara dumanı ile indüklenebilen P-450s, 1A1 ve 1B1 enzimleri PAH'ların metabolik aktivasyonunda rol oynar. Bu P-450'lerin indüklenebilirliği, sigara içenlerde kanser duyarlılığının kritik bir belirleyicisi olabilir. Metabolik aktivasyon ve kanserojenlerin detoksifikasyonu arasındaki denge kişiden kişiye değişir ve muhtemelen kansere yatkınlığı etkileyen temel faktördür [17].

Sigarayı bırakmak, tütüne bağlı malignitelerin gelişme riskini önemli ölçüde azaltır. Kanser teşhisinden sonra sigara içmek aynı zamanda tedaviye daha kötü tolerans, daha yüksek başarısızlık riski, ikinci primer tümörler ve daha düşük yaşam kalitesi dahil olmak üzere birçok riskle ilişkilidir. Hastalığın evresinin yanı sıra, sigara içmeye devam etmek kanser hastalarında sağkalımın en güçlü olumsuz belirteçlerinden biri olarak kabul edilir [18].

Toplamda 10.000'den fazla akciğer kanseri hastasını kapsayan, 1980 ve 2021 yılları arasında yayınlanmış yirmi bir makalenin dahil edildiği bir meta-analizde, tanı anında veya sonrasında sigarayı bırakmanın, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda sağkalıma olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir[19].

### **I.C.2. Maruziyet (Mesleki ve çevresel)**

Akciğer kanseri mesleki kanserler arasında en sık görülen kanser türüdür. Cilt kanseri, mesane kanseri, lösemi mesleki maruziyetle yakın ilişkili kanser türleridir. Mesleki maruziyete bağlı kanserlerin prognozu diğer etiyolojilerden dolayı oluşan kanserlerden farklı değildir. Ancak mesleki maruziyet ilişkili kanserlere göre daha genç yaşlarda görülür. Mesleki maruziyet ülkemizde erkeklerde daha sık olduğundan, mesleki kanserler de erkeklerde daha fazla görülür. Asbest ve sigara gibi birden fazla kanserojenle karşılaşanlarda maruziyete bağlı kanserler daha sık görülürler. Bu maddelerin karsinogeneze sinerjistik etki yaptığı düşünülmektedir [20].

Dünya Sağlık Örgütünün bir alt kurulu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) belirli aralıklarla mevcut güncel literatür ışığında organlara spesifik kanserojenlerin listesini yayınlamaktadır. IARC kanserojen ajanların sınıflandırma tanımları ve akciğer kanseri ile birebir ilişkilendirilen ajanlar aşağıdaki Tablo 1’de belirtilmiştir [21].

Tablo 1. Akciğer kanseri ile ilişkili çevresel ve mesleki ajanlar

| Ajan İsmi                                                                 |               | Maruziyet Tipi    |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| <b>İyonizan Radyasyon</b>                                                 |               |                   |
| <b>Alfa Partikülleri</b>                                                  | Radon 222     | Çevresel, Mesleki |
|                                                                           | Plutonyum 239 | Mesleki           |
| <b>X ışınları</b>                                                         |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Gamma ışınları</b>                                                     |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Kimyasallar- Bileşikler</b>                                            |               |                   |
| <b>Bis-klorometileter</b>                                                 |               | Mesleki           |
| <b>Sülfür mustard (Hardal gazı)</b>                                       |               | Mesleki           |
| <b>Kömür Katranı</b>                                                      |               | Mesleki           |
| <b>İs (kurum)</b>                                                         |               | Mesleki           |
| <b>Dizel egzoz ürünleri</b>                                               |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Meslekler</b>                                                          |               |                   |
| <b>Alüminyum üretimi</b>                                                  |               | Mesleki           |
| <b>Kömür gazlaştırma</b>                                                  |               | Mesleki           |
| <b>Kok yapımı</b>                                                         |               | Mesleki           |
| <b>Hematit (demir) madenciliği</b>                                        |               | Mesleki           |
| <b>Demir çelik dökümü</b>                                                 |               | Mesleki           |
| <b>Boyacılık</b>                                                          |               | Mesleki           |
| <b>Lastik üretim sanayi</b>                                               |               | Mesleki           |
| <b>Metaller</b>                                                           |               |                   |
| <b>Arsenik</b>                                                            |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Berilyum ve alaşımları</b>                                             |               | Mesleki           |
| <b>Kadmiyum ve alaşımları</b>                                             |               | Mesleki           |
| <b>Krom alaşımları</b>                                                    |               | Mesleki           |
| <b>Nikel alaşımları</b>                                                   |               | Mesleki           |
| <b>Toz ve Lifler</b>                                                      |               |                   |
| <b>Asbest (tüm formları)</b>                                              |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Silika</b>                                                             |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Yaşam Tarzı</b>                                                        |               |                   |
| <b>Ev içi biyolojik yakıt</b>                                             |               | Çevresel          |
| <b>Tütüne pasif maruziyet</b>                                             |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Hava kirliliği</b>                                                     |               | Çevresel, Mesleki |
| <b>Diğer</b>                                                              |               |                   |
| <b>Tütün</b>                                                              |               | -                 |
| <b>MOPP (vinkristin-prednizon- nitrojen mustard-prokarbazin karışımı)</b> |               | -                 |

### **I.C.3. Diğer nedenler**

#### **I.C.3.a Yaş**

Akciğer kanseri hastalarının medyan yaşı 70, akciğer kanserine bağlı ölümlerin medyan yaşı 72'dir. Cerrahi uygulanabilen hastaların oranı yaşla birlikte azalmaktadır. Genç yaşlarda görülme olasılığı az olmakla birlikte, gençler arasında insidansı artış göstermektedir [22, 23]

#### **I.C.3.b Cinsiyet**

Akciğer kanseri; sigara kullanımı ile ilişkili olarak, erkeklerde daha sık görülür. Ancak gelişmiş ülkelerde kadınlarda sigara içme prevalansının artması sonucunda, akciğer kanseri insidansı kadınlarda hızla artış göstermektedir. Bunun yanında, histolojik tipler de kadın ve erkek cinsiyette farklılık gösterir. Kadınlarda adenokarsinom alt tipi daha çok görülmektedir. Yapılan çalışmalar, akciğer kanseri gelişme risklerinin kadınlarda erkeklerden farklı olduğunu göstermektedir. Kadınlarda tütünün olumsuz etkilerine karşı daha fazla duyarlılık, daha düşük DNA onarım kapasitesi, tümör baskılayıcı genlerdeki artan mutasyon sıklığı ve hormonal farklılıklar, histopatolojik alt tip ve görülme sıklığına etki etmektedir [24].

#### **I.C.3.c Genetik Faktörler**

Akciğer kanserinde genetik yatkınlık çok araştırılan konulardan birisi olmakla birlikte halen çok güvenilir bulgular elde edilememiştir.

Günümüzde akciğer kanseri hücrelerinde genomdaki değişiklikleri araştırmak için DNA metilasyonunun veya histon kuyruğu modifikasyonlarının saptanması için yeni yüksek verimli, nicel testler uygulanmaktadır. Bu çalışmalar tedavi için çekici hedefler haline gelebilecek yeni genleri tanımlayacak ve yeni bilgiler sağlayacaktır [25].

Akciğer kanseri olgularında yaklaşık 50 tümör baskılayıcı gen ve 100'ün üzerinde onkogen tanımlanmıştır. C-myc proto-onkogeni; küçük hücreli akciğer kanserinin bir alt kümesinde ve daha az yaygın olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserinde amplifiye edilen bir ilgili gen ailesine (c-myc, N-myc, L-myc) aittir. C-Myc proto-onkogeni, büyüme kontrolü ve apoptozda yer alan genleri aktive eden Max ile bir heterodimer oluşturan bir transkripsiyon faktörüdür. Son dönemde yapılan çalışmalarda neoplastik olmayan akciğer dokusuna kıyasla tümör örneklerinde, c-myc proteininin aşırı eksprese edildiğini ve c-myc antagonisti Mxi1'in ekspresyonunun baskılandığı saptanmıştır. Küçük hücreli kanserlerin aksine, c-myc geninin amplifikasyonu KHDAK'lerin sadece yaklaşık % 10'unda meydana gelmektedir.

## **I.D Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması**

Akciğer kanseri birçok alt tipi olan ve alt tipe bağlı olarak prognozu ve seyri değişen bir hastalık grubudur. Patolojide kanserlerin sınıflandırılmasında amaç benzer özelliklere sahip tümörlerin gruplandırılması bu sayede uygun tedavinin seçilmesi ve seyrin öngörülebilmesidir. İyi bir sınıflama kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve kolay anlaşılır olabilmelidir.

Moleküler, genetik ve immunhistokimyasal gelişmelerin sonuçları göz önünde bulundurularak 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) ve Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (International Association for the Study of Lung Cancer/IASLC)'nin ortak çalışması ile akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılması güncellenmiştir (Tablo 2) [26].

**Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırması**

| A. Epitelyal tümörler                        |                                            |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. Adenokarsinom                             | •Adenoid kistik karsinom                   |
| •Lepidik adenokarsinom                       | •Epitelyal-miyoepitelyal karsinom          |
| •Asiner adenokarsinom                        | 8. Papillom                                |
| •Papiller adenokarsinom                      | •Yassı epitel hücreli papillom             |
| •Mikropapiller adenokarsinom                 | •Glandüler papillom                        |
| •Solid adenokarsinom                         | •Mikst skuamöz ve glandüler papillom       |
| •İnvaziv müsinöz adenokarsinom               | 9. Adenomlar                               |
| –Mikst invaziv müsinöz ve non müsinöz        | •Sklerozan pnömositom                      |
| •Kolloid Adenokarsinom                       | •Alveoler adenom                           |
| •Fetal adenokarsinom                         | •Papiller adenom                           |
| •Enterik adenokarsinom                       | •Müsinöz kistadenom                        |
| •Minimal invaziv adenokarsinom               | •Müköz gland adenomu                       |
| –Nonmüsinöz                                  | B. Mezenkimal tümörler                     |
| –Müsinöz                                     | 1. Pulmoner hamartom                       |
| •Preinvaziv lezyonlar                        | 2. Kondroma                                |
| –Atipik adenomatöz hiperplazi                | 3. PEComatöz tümörler                      |
| –Adenokarsinoma in situ                      | •Lenfangiomyomatozis                       |
| *Nonmüsinöz                                  | •PEComa, benign                            |
|                                              | –Berrak hücreli tümör                      |
|                                              | •PEComa, malign                            |
| 2. Yassı epitel hücreli karsinom             | 4. Konjenital miyofibroblastik tümör       |
| •Keratinize yassı epitel hücreli karsinom    | 5. Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis        |
| •Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom | 6. İnflamatuvar miyofibroblastik tümör     |
| •Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom      | 7. Epiteloid hemanjiyotromboz              |
| •Preinvaziv lezyonlar                        | 8. Plevropulmoner blastom                  |
| –İn situ skuamöz hücreli karsinoma           | 9. Sinovyal sarkom                         |
| 3. Nöroendokrin tümörler                     | 10. Pulmoner arter intimal sarkom          |
| •Küçük hücreli karsinom                      | 11. Pulmoner miksoid sarkom                |
| –Kombine küçük hücreli karsinom              | 12. Miyoepitelyal tümörler                 |
| •Büyük hücreli nöroendokrin karsinom         | •Miyoepitelyoma                            |
| –Kombine büyük nöroendokrin karsinom         | •Miyoepitelyal karsinoma                   |
| •Karsinoid Tümörler                          | C. Lenfhistiositik tümörler                |
| –Tipik karsinoid tümör                       | 1. MALT lenfoma                            |
| –Atipik karsinoid tümör                      | 2. Diffüz büyük hücreli lenfoma            |
| •Preinvaziv lezyonlar                        | 3. Lenfomatooid granülomatozis             |
| –Diffüz nöroendokrin hücre hiperplazisi      | 4. İntravasküler büyük B hücreli lenfoma   |
| 4. Adenoskuamöz karsinom                     | 5. Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz |
| 5. Sarkomatoid karsinomlar                   | 6. Erdheim-Chester hastalığı               |
| •Pleomorfik karsinom                         | D. Ektopik kökenli tümörler                |
| •İğsi hücreli karsinom                       | 1. Germ hücreli tümörler                   |
| •Dev hücreli karsinom                        | •Teratom, matür                            |
| •Karsinosarkom                               | •Teratom, immatür                          |
| •Pulmoner blastom                            | 2. İntrapulmoner timoma                    |
| 6. Diğer ve sınıflandırılamayan karsinomlar  | 3. Melanom                                 |
| •Lenfoepitelyoma benzeri karsinom            | 4. Meningiom                               |
| •NUT karsinom                                | E. Metastatik tümörler                     |
| 7. Tükürük bezi tipi tümörler                |                                            |
| •Mukoepidermoid karsinom                     |                                            |

## **I.E Akciğer Karsinomunda Tanı**

### **I.E.1. Semptom ve bulgular**

Primer akciğer karsinomu hastalarının % 90'ı tanı anında semptomatiktir. Ancak bu semptomların non-spesifik olması nedeniyle erken evrede tanı güçleşmektedir. Yalnızca % 16 hasta erken evrede tanı almaktadır [27]. Semptomlar primer tümöre, intratorasik yayılıma, uzak metastaza ve paraneoplastik sendroma bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. En sık görülen semptom öksürüktür. Tümörün lokal etkisiyle % 75 hastada öksürük, hemoptizi ya da nefes darlığı görülmektedir [28]. Tümör basısına bağlı vena kava superior sendromu ve atelektazi kliniğe eşlik edebilir. Göğüs duvarı invazyonuna bağlı sırt veya göğüs ağrısı, nervus laringeus recurrens invazyonuna bağlı ses kısıklığı ve frenik sinir invazyonuna bağlı diafragma paralizi görülebilir. Stellat gangliyon invazyonuna bağlı olarak Horner sendromu oluşabilir. Horner sendromlu olgularda aynı tarafta ptosis, miyozis, enoftalmi ve anhidrozis mevcuttur. Kilo kaybı ve yorgunluğun hastaların % 90'ından fazlasında görüldüğünü belirten araştırmalar vardır [29]. Ayrıca tümörün özofagusu direkt invazyonu veya basısına bağlı olarak disfaji veya odinofaji saptanabilir.

Tümör metastazına bağlı semptomlar ise metastazın olduğu organa göre çeşitlilik göstermektedir. Beyin metastazı olan hastalar genellikle semptomatiktir. Baş ağrısı, bulantı, görme bozuklukları, mental veya bilişsel değişiklikler, fasyal paralizi, ekstremitelerde güçsüzlük gibi semptomlar saptanabilir. Kemik metastazları en sık kostalar, pelvis, femur ve vertebralarda saptanır. Kemik metastazlarında ağrı en sık görülen semptomdur. Spinal korda invaze tümörlerde invazyon seviyesinin altında motor ve duyu kaybı oluşabilir. Karaciğer metastazı olan hastalarda ağrı, iştahsızlık, sarılık görülebilir. Sürrenal bezlere metastazlar genellikle asemptomatiktir. Sürrenal medulla metastazı olgularında primer adrenal yetmezlik gelişebilir.

Paraneoplastik sendromlar tümörün veya metastazlarının fiziksel etkilerinden kaynaklanmayan ancak tümör bağımlı gelişen biyokimyasal mekanizmalar ile oluşan klinik tablonun ortak adıdır. Sıklığı yaklaşık % 10'dur. Tümör evresinden bağımsız olarak görülebilir. Endokrin, nörolojik, dermatolojik, hematolojik paraneoplastik sendromlar olarak sınıflandırılabilir. Tümör alt tipine göre paraneoplastik sendromların dağılımı değişmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında paraneoplastik hiperkalsemi ve hipertrofik pulmoner osteoartropati sık gözlenirken, küçük hücreli akciğer karsinomlarında endokrin paraneoplastik sendromlar daha sık görülmektedir. Primer akciğer karsinomuna bağlı görülen paraneoplastik sendromlar hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, dermatomyozit, hipertrofik osteoartropati, vaskülit, nöromyotoni, eozinofili, granülositoz, trombositoz, limbik ensefalit, cerebellar dejenerasyon, Lambert-Eaton sendromu, periferik hipereksitabilite ve nöropatilerdir [30].



## **I.F Akciğer Karsinomunda Evreleme**

Primer akciğer karsinomunun evresi; tümörün büyüklüğü, çevre doku invazyonu, lenf nodu ve uzak organ metastazına bağlı olarak belirlenir. Evreleme sonucuna göre tedavinin düzenlenmesi, hastalığın prognozunun belirlenmesi, araştırmalar açısından uygun sınıflandırılması sağlanır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sisteminin temelleri 1940'larda Pierre Denoix tarafından atılmıştır [31]. TNM sisteminin ilk versiyonu Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü (Union for International Cancer Control) tarafından 1968'de yayınlandıktan sonra birkaç kez yenilenmiştir. Günümüzde kullanılan 8. evreleme sistemi ise Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi kapsamında Ocak 2017'de yayınlanmıştır. Bu evreleme sistemine 16 farklı ülkeden 35 farklı merkezden 70.967 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve 6189 küçük hücreli akciğer karsinomu hastası dahil edilmiştir. T ve N evreleri bilinen toplam 73,251 hasta ile birlikte M evresi bilinen 3.905 hastanın sonuçları değerlendirilerek 8 evreleme belirlenmiştir [32].

### I.F.1 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi T evresi

T evresi primer tümörün özelliklerini belirtir. Tümörün boyutu ve çevre doku invazyonu ile belirlenir. T evreleri ve özellikleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3. IASLC 8. Evreleme Sistemi T evresi**

| <b>T: Primer Tümör</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx                     | Tümörün değerlendirilemediği 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                     | Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm tümör                                                                                                                                                                                    |
| T1a(mi)                | Minimal invaziv adenokarsinom                                                                                                                                                                                                                                       |
| T1a                    | Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm                                                                                                                                                                                                                                   |
| T1b                    | Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm                                                                                                                                                                                                                         |
| T1c                    | Tümörün en geniş çapı $> 2$ cm, $\leq 3$ cm                                                                                                                                                                                                                         |
| T2                     | Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm veya şu özelliklere sahip tümör<br>-Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu<br>-Viseral plevral invazyonu<br>-Hiler bölgeye uzanan atelektazi (lobar veya total) veya obstrüktif pnömoni |
| T2a                    | Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm                                                                                                                                                                                                                         |
| T2b                    | Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm                                                                                                                                                                                                                         |
| T3                     | Tümörün en geniş çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aynı lobda tümör nodülleri olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon:<br>-Göğüs duvarı, parietal plevra, frenik sinir, parietal perikard                                                             |
| T4                     | Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm veya ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon:<br>-Diyafraam, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina         |

### I.F.2 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi N evresi

N evresi, primer tümörün bölgesel lenf nodu metastazını yansıtır. N evrelemesi mediastinal lenf nodu haritasına göre belirlenmiş istasyonlara göre belirlenir. N evreleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

**Tablo 4. IASLC 8. Evreleme Sistemi N evresi**

| <b>N – Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>                                                                                                                               |                                                                                                                                       |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N<sub>x</sub></b>                                                                                                                                                 | Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği durumlar                                                                                |                                                                                    |
| <b>N0</b>                                                                                                                                                            | Bölgesel lenf nodu yok                                                                                                                |                                                                                    |
| <b>N1</b>                                                                                                                                                            | İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                      | Sağ Akciğer                                                                                                                           | Sol Akciğer                                                                        |
|                                                                                                                                                                      | 10R, 11R, 12R, 13R, 14R                                                                                                               | 10L, 11L, 12L, 13L, 14L                                                            |
| <b>N2</b>                                                                                                                                                            | İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz                                                                    |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                      | Sağ Akciğer                                                                                                                           | Sol Akciğer                                                                        |
|                                                                                                                                                                      | 2R, 3A <sup>x</sup> , 3P, 4R, 7, 8 <sup>y</sup> , 9R                                                                                  | 2L, 3A <sup>z</sup> , 4L, 5, 6, 7, 8 <sup>t</sup> , 9L                             |
| <b>N3</b>                                                                                                                                                            | Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz    |                                                                                    |
|                                                                                                                                                                      | Sağ Akciğer                                                                                                                           | Sol Akciğer                                                                        |
|                                                                                                                                                                      | 1R, 1L, 2L, 3A <sup>z</sup> , 4L, 5, 6, 8 <sup>t</sup> , 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L                                                  | 1R, 1L, 2R, 3A <sup>x</sup> , 3P, 4R, 8 <sup>y</sup> , 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R |
| <sup>x</sup> Trakea orta hattının sağ<br><sup>y</sup> Özofagus orta hattının sağ<br><sup>z</sup> Trakea orta hattının sol<br><sup>t</sup> Özofagus orta hattının sol |                                                                                                                                       |                                                                                    |

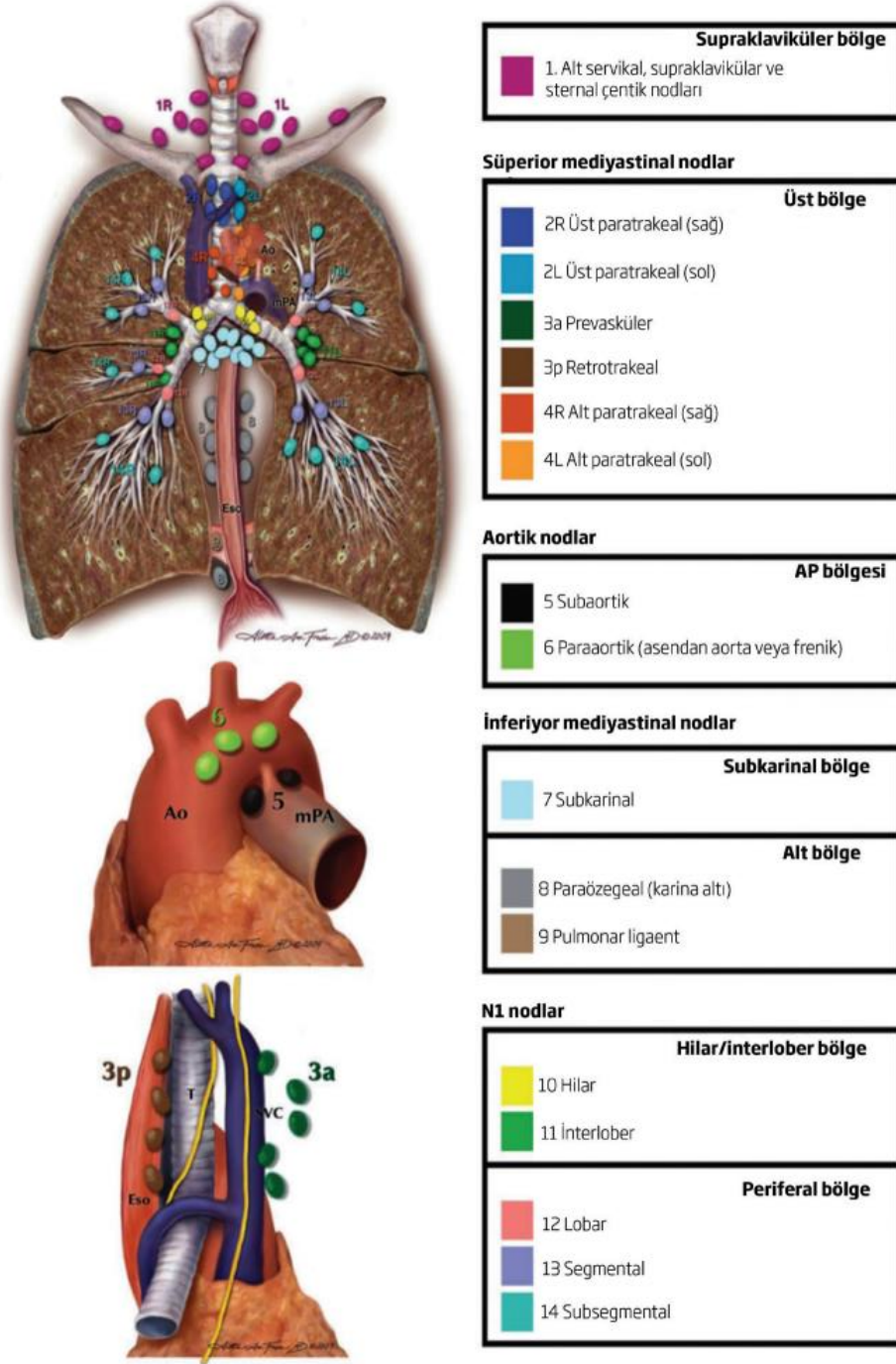
### I.E.2.a Mediastinal Lenf Nodu haritası

Mediastinal lenf nodları International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) mediastinal lenf nodu haritasına göre 14 istasyona ayrılmıştır [33]. Mediasten lenf nodu istasyonları ve anatomik sınırları Tablo 5'te belirtilmiştir.

**Tablo 5. Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları**

| Nodal istasyon         | İsimlendirme                                | Anatomik Lokalizasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b><br>(sol/sağ)  | Alt servikal, supraklavikular,              | Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı alt sınırını bilateral klavikulalar ve orta hatta manubriumun üst sınırı oluşturur.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>2</b><br>(sol/sağ)  | Üst paratrakeal nodlar                      | <b>2R</b> ; üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır: trakea ile innominate venin kesişimi<br><b>2L</b> ; üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır arkus aortanın üst sınırı                                                                                                         |
| <b>3</b>               | Prevasküler ve retrotrakeal nodlar          | <b>3a</b> ; (prevasküler) Sağda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava superiorun önü sınırları oluşturur.<br>Solda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur.<br><b>3p</b> ; (retrotrakeal) Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur. |
| <b>4</b><br>(sağ/sol)  | Alt paratrakeal nodlar                      | <b>4R</b> trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan paratrakeal nodları içerir.<br>Üst sınır: trakea ile innominate venin kesişimi, Alt sınır: azigos venin alt sınırı<br><b>4L</b> trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir. Üst sınır: arkus aortanın üst sınırı. Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı   |
| <b>5</b>               | Subaortik (aortikopulmoner Pencere)         | Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları<br>Üst sınır: arkus aortanın alt sınırı<br>Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>6</b>               | Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik) | Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları<br>Üst sınır: arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt sınır: arkus aortanın alt sınırı                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>7</b>               | Subkarinal nodlar                           | Üst sınır: karina<br>Alt sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>8</b><br>(sol/sağ)  | Paraözefageal nodlar (karinanın altında)    | Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nod- larını içermez<br>Üst sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı<br>Alt sınır: diyafragma                                                                                                                                                     |
| <b>9</b><br>(sol/sağ)  | Pulmoner ligament nodları                   | Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır.<br>Üst sınır: inferior pulmoner ven<br>Alt sınır: diyafragma                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>10</b><br>(sol/sağ) | Hiler nodlar                                | Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları<br>Üst sınır: Sağda azigos venin üst kenarı solda pul- moner arterin üst kenarı<br>Alt sınır: Her iki tarafta interlober bölge                                                                                                                                                   |
| <b>11</b>              | İnterlober nodlar                           | Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları<br>11s (superior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında<br>11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında                                                                                                                                                                                                      |
| <b>12</b>              | Lober nodlar                                | Lober bronşa bitişik lenf nodları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>13</b>              | Segmental nodlar                            | Segment bronşuna bitişik lenf nodları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>14</b>              | Subsegmental nodlar                         | Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Şekil 1 Mediastinal Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi**



### **I.F.3 8. Akciğer kanseri evreleme sistemi M evresi**

M evresi primer tümörün uzak organ metastazını tanımlar. M evreleri Tablo 6'da tanımlandığı şekilde belirlenir.

**Tablo 6. IASLC 8. Evreleme Sistemi M Evresi**

| <b>M – Uzak Metastaz</b> |                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M0                       | Uzak metastaz yok                                                                                                                  |
| M1                       | Uzak metastaz var                                                                                                                  |
| M1a                      | Karşı taraf akciğerde aynı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller<br>veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon |
| M1b                      | Tek ekstratorasik organda tek metastaz                                                                                             |
| M1c                      | Tek veya birçok organda birden çok metastaz                                                                                        |

#### I.F.4 Evrenin Belirlenmesi

Primer akciğer karsinomu; T, N ve M evresi belirlenmesi sonrasında benzer sağkalıma sahip tümörler gruplandırılarak tümörlerin evreleri belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. IASLC 8. Evreleme Sistemi evrenin belirlenmesi

| 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 |

## **I.G Girişimsel olmayan tanı ve evreleme yöntemleri**

### **I.G.1 Direkt akciğer grafisi**

Birinci basamak sağlık hizmeti dahil olmak üzere yaygınlığı ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle akciğer grafisi akciğer, karsinomu tanısının konulmasında genellikle ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile özellikle periferik, atelektaziye sebep olan, büyük hacimli lezyonlar ile birlikte büyük boyutlu (bulky) mediastinal lenfadenopatiler ayırt edilebilmektedir. Ancak küçük lezyonların, kalbin posteriorunda, diafragmatik kruslarda, akciğer apeksinde, paravertebral alanlarda bulunan veya kostalarla süperpoze olan lezyonların tespiti zordur. Sonuç olarak direkt akciğer grafisi sensitivitesi ve spesifitesi düşük bir tetkiktir [34].

### **I.G.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi soliter pulmoner nodül takibinde, akciğer kanserinde tanı ve evrelemede en sık kullanılan tetkiktir. Tümörün yerleşimini, sınırlarını, morfolojisini, yoğunluğunu, çevre doku invazyonunu ve mediastinal lenfadenopatiji göstermede başarılı bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz kontrast ile damar ilişkisinin belirlenmesi kolaylaşır. Lezyonun tespiti sonrasında tanısal girişime yardımcı ve yol göstericidir. Ayrıca tümör hastalarının cerrahi veya onkolojik tedavi sonrasında takibi için kullanılmaktadır [35, 36]. Mediastinal lenf nodu metastazlarını belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi % 55 ve % 81'dir [4].

### **I.G.3 Pozitron Emisyon Tomografi ve BT kombinasyonu (PET-BT)**

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi intravenöz biyolojik aktif radyoaktif ajanların kullanılması ile tümörün metabolizmasına, perfüzyonuna veya reseptörlerine bağlı olarak yayılan gama ışınlarının detektörlerle toplanması ile patolojik dokuların tespitini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. PET-BT'de birçok farklı radyofarmasötik kullanılmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik Flor-18 ile işaretlenmiş glukoz molekülü kullanan Florodeoksiglukoz-PET-BT (FDG/PET-BT)'dir. Primer akciğer karsinomunda soliter pulmoner nodüllerin metabolizmasının belirlenmesinde, evrelemede, metastaz taramasında ve takibinde kullanılır [37]. Diğer bir PET-BT türü nöroendokrin tümörlerde sıklıkla kullanılan GA-68 DOTA-TATE'dir [38].



PET-BT'nin pulmoner nodüllerde malignitenin belirlenmesindeki sensitivitesi ve spesifitesi % 94 ve % 83'tür [39]. Yanlış pozitiflik oranını % 6.5'e kadar bildiren araştırmalar mevcuttur. Lepidik adenokarsinomlarda, in situ karsinomlarda, karsinoid tümörlerde düşük FDG tutulumu nedeniyle yanlış negatiflik oranı artmaktadır [40].

Uzak metastazların belirlenmesindeki sensitivitesi ve spesifitesi % 93 ve % 96'dır [41]. Hastaların % 10'unda BT görüntülemelerinde saptanamayan uzak metastaz saptanabilmektedir [42]. PET-BT, kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisine üstündür [43]. Sürrenal metastazların belirlenmesinde, küçük sürrenal adenomlarda yanlış pozitiflik oranları artmakla birlikte hassasiyeti yüksektir [44]. PET-BT'nin hassasiyeti beyin metastazlarını belirlemede, beyin yüksek glukoz tüketimi nedeniyle % 46'a kadar düşmektedir. Bu sebeple beyin metastazlarının taranmasında beyin MR önerilmektedir [45].

PET-BT mediasten evrelemesinde, pulmoner nodüller ve uzak metastazların belirlenmesindeki kadar yüksek hassasiyete sahip değildir. Mediastinal lenf nodu metastazını belirlemedeki sensitivitesi % 77 ve spesifitesi % 86'dır [4]. Düşük SUVmax tutulumu olan T1-T2 tümörlerde PET-BT'de mediastinal lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde yanlış negatiflik oranı artmaktadır [46]. PET-BT'nin mediastinal evrelemede tanısal doğruluğunun düşük olması radyolojik şüpheli N1 ve N2 saptanması durumunda invaziv mediastinal örneklemeyi gerektirmektedir [47].

#### **I.G.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)**

Manyetik rezonans görüntüleme akciğer kanseri tanısında ve takibinde rutin kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Genellikle yumuşak doku, göğüs duvarı, damar invazyonu, brakial plexus invazyonu, spinal kanal invazyonu, nöral foramen invazyonu, kemik invazyonu gibi özel durumlarda gerek duyulur. Akciğer kanseri evrelemesinde şüpheli beyin metastazı; batın içi metastaz tespitinde kullanılır [48].

#### **I.G.3 Ultrasonografi (USG)**

Ultrasonografinin akciğer karsinomunda kullanımı sınırlıdır. Periferik lezyonlar, supraklavikular lenfadenopatilerin değerlendirilmesi, plevral effüzyonun örneklenmesi, göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir [49].

#### **I.G.4 Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi santral yerleşimli tümörlerde etkili ve ucuz bir yöntemdir. Pozitif prediktif değeri yüksek, sensitivitesi düşüktür. Sensitivitesini % 66 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur [50]. Periferik lezyonlarda ve asemptomatik hastalarda sensitivite düşmektedir [51].

#### **I.G.3 Likit Biyopsiler**

Likit biyopsiler son yıllarda önem kazanan, kan dolaşımında bulunan tümör hücreleri, serbest DNA ve RNA segmentleri, genetik materyal taşıyan mikro-vesikülerin tespiti ve ölçümüne dayanan bir tanısal yöntemdir. Kullanım alanları sınırlıdır. Eğer ulaşılabilirse doku biyopsileri akciğer kanseri tanısında öncelikle tercih edilmelidir. Doku biyopsisi alınamayan veya hedefe yönelik tedavi için yeterli miktarda doku temin edilemeyen hastalarda kan dolaşımında bulunan serbest DNA parçalarının incelenmesi amacıyla likit biyopsi yapılması önerilmektedir [36].

Tümör risk grubundaki hastalarda radyolojik olarak tespit edilemeyen hastalığın erken tanısı, tedavi yanıtının, rezidüel hastalığın, ilaç direncinin belirlenmesi amacıyla kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur [52].

## **I.H Girişimsel tanı ve evreleme yöntemleri**

### **I.H.1 Fiberoptik Bronkoskopi**

Fiberoptik bronkoskopi santral yerleşimli lezyonlarda önerilmektedir. Ayrıca atelektazi ve hemoptizi durumunda altta yatan patolojinin belirlenmesi için kullanılmaktadır. Konvansiyonel fiberoptik bronkoskopi ile periferik lezyonlara ulaşılması zordur. Endobronşiyal lezyon olması durumunda tanısal doğruluk oranı % 67 - 97'dir. Periferik yerleşimli tümörlerde transbronşiyal biyopsinin tanı oranı % 57, fırçalamanın % 54, bronkoalveoler lavajın % 43'tür [53]. Navigasyonel biyopsi ile spesifite % 82, sensitivite ise % 100'e kadar yükselmektedir [54].

### **I.H.2 EBUS/EUS**

Endobronşiyal ultrasonografi ve endoözofageal ultrasonografi radyal veya konveks prob ile endobronşiyal alanda çevre bronş, akciğer dokusu ve mediastinal lenf nodlarını ultrasonik görüntüleyebilen bir çeşit bronkoskopi yöntemidir. Akciğer lezyonlarına tanı konulmasında radyal prob ile yapılan EBUS ince iğne biyopsi (EBUS-FNA)'sinin sensitivitesi % 72, AUC % 96 olarak bildirilmiştir. Komplikasyon oranı düşük ve pnömotoraks gelişme oranı % 0.7'dir [55].

Konveks prob ise mediastinal ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve şüpheli N1 ve N2 hastalıkta lenf nodu biyopsisi amacıyla kullanılmaktadır. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (European Society of Thoracic Surgeons / ESTS) ve Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society / ERS) tarafından şüpheli N1 ve N2 hastalıkta, şüpheli ipsilateral hiler lenf nodu varlığında, primer tümör boyutu 30 mm'nin üzerindeyse, primer tümör metabolik aktif değilse EBUS ve/veya EUS ile değerlendirme önerilmektedir [56]. EBUS transbronşiyal iğne biyopsi (EBUS-TBNA)'nın mediastinal lenf nodu biyopsisinin tanısındaki sensitivitesi % 85-100 olarak raporlanmıştır [57, 58].

### **I.H.3 Transtorasik Biyopsiler**

BT eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi periferik pulmoner lezyonları olan hastalar için uygun bir tanısal yöntemdir. Subplevral lezyonlar için ultrason eşliğinde yapılabilir. Hassasiyeti % 90'ın üzerindedir. Küçük boyutlu lezyonlar ve solid komponenti küçük olan buzlu cam dansitesindeki lezyonlarda tanı koyma olasılığı azalmaktadır. Komplikasyon oranı bronkoskopiye göre yüksektir. Pnömotoraks oranını % 20'e kadar bildiren araştırmalar mevcuttur. Bunun dışında tüp torakostomi gerekliliği % 7.3, hemoraji % 3 ve hava embolisi % 0.1 olarak bildirilmiştir [59, 60].

### **I.I.1 Operatif tanı yöntemleri**

ESTS ve ACCP (The American College of Chest Physicians) kılavuzlarına göre klinik N2 veya N3 negatif saptanan ancak endosonografik yöntemlerle tanıya ulaşılamayan hastalarda standart servikal mediastinoskopi veya videomediastinoskopi önerilmektedir. Klinik N1 hastalarda, tümör boyutu 3 cm'nin üzerinde ise ACCP kılavuzu öncelikle endosonografik yöntemleri önermektedir. ESTS ise mediastinal evreleme önermekte ancak yapılacak işlemin tercihini kliniğin deneyimine bırakmaktadır [61]. Erken evre klinik N0 hastalarda artmış N2 riski ile ilişkilendirilen parametreler adenokarsinom alt tipi, tümör boyutu, primer tümörün SUVmax tutulumu, CEA seviyesi ve hastanın yaşıdır [62].

#### **I.I.1 Standart Servikal Mediastinoskopi**

Mediastinoskopinin tekniğini 1954'te ilk tanımlayan Dr. Dwight Harken'dır. Dr. Harken supraklavikular bir kesi ile skalen lenf nodlarının ve süperior mediasten lenf nodularının örneklenmesini tanımlamıştır [63]. Dr. Eric Carls ise modern mediastinoskopi tekniğinin ayrıntılarıyla birlikte akciğer kanseri tanı ve evrelemesindeki önemini 1959'da bildirmiştir. O dönemden beri mediastinoskopi tekniğinde belirgin bir değişiklik olmamıştır [64].

Genel anestezi altında endotrakeal entübasyon sonrası hastanın başı hiperekstansiyona getirilir. Hasta olası bir hemoraji durumunda sternotomi veya torakotomi gerekebileceğinden, hasta uygun şekilde steril boyanır. Cerrah hastanın baş tarafında durur. Suprasternal 2-3 cm'lik insizyon açılarak pretrakeal kaslar vertikal diseke edilir. Tiroid süperiora retrakte edilir. Pretrakeal fasya açılarak trakea önünden diseksiyon genişletilir. Parmak diseksiyonu ile paratrakeal alanda künt diseksiyon yapılabilir. Mediastinoskop (Lerut mediastinoscope /© KARL STORZ SE & Co. KG Germany)) yerleştirilir. Keskin ve künt diseksiyon ile lenf nodları eksize edilir. Standart servikal mediastinoskopi ile bilateral üst paratrakeal (2R/2L), bilateral alt paratrakeal (4R/4L) subkarinal (7) ve bilateral hiler (10R/L) lenf nodlarına ulaşılabilir. Prevasküler ve retrotrakeal (3A/3P), aortikopulmoner (5), paraaortik (6), paraözefageal (8), pulmoner ligaman (9) lenf nodu istasyonlarına standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılamaz.

Genişletilmiş (ekstended) servikal mediastinoskopi ise aortikopulmoner ve paraaortik lenf nodularına ulaşmak için kullanılır. Aynı kesiden, aortik arkın üzerinden, innominate arter ve sol karotis arter arasından diseksiyon ilerletilir [65]. Kanama riskinin yüksek olması nedeniyle seçilmiş olgularda ve deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir [65, 66].

Teknolojinin gelişimi ile birlikte yalnızca primer cerrahın cerrahi sahayı görebildiği konvansiyonel mediastinoskopinin yerini cerrahi alanın görüntüsünü dışarı aktarabilen video-mediastinoskop (Linder–Hürtgen modification./© KARL STORZ SE & Co. KG Germany ve ) almıştır. Operasyon tekniği değişmemekle birlikte komplikasyon oranının düştüğünü belirten çalışmalar mevcuttur [67, 68].

Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) ve video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) 2000’lerin başında geliştirilen tekniklerdir. VAMLA’da bilateral alt paratrakeal ve subkarinal istasyonlarda bulunan lenf nodları ve çevre yağ dokusunun total eksizyonu hedeflenir. Bu istasyonlar dışında yaklaşım standart mediastinoskopi ile benzerdir. TEMLA’da ise collar kesi açılarak sternum yukarıya kaldırılır. 1, 2R, 2L, 3A, 4R, 4L, 5, 6, 7 ve 8 numaralı lenf nodu istasyonlarına ulaşılarak eksizyon uygulanabilir.

TEMLA ve VAMLA ile eksize edilen lenf nodu sayısının fazla olduğu ve negatif prediktif değerlerinin standart servikal mediastinoskopiden yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak uzamış cerrahi süresi, artmış komplikasyon, gelişmiş görüntüleme ve evreleme sistemleri özellikle EBUS ve EUS teknolojisinin gelişmesi nedeniyle endikasyonları tartışmalıdır [69].

### **I.I.2 Mediastinotomi**

Anterior mediastinotomi, sol parasternal mediastinotomi veya Chamberlain işlemi olarak da adlandırılır. Aortikopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodlarının evrelenmesinde kullanılan cerrahi bir yöntemdir. İkinci veya üçüncü interkostal aralığa paralel sol parasternal alana yapılan bir kesi ile lenf nodlarına ulaşılır [70].

### **I.I.3 Videotorakoskopi ve Torakotomi**

Mediastinoskopi kontraendike olan veya mediastinoskopi endikasyonu olmayan tümörlerde akciğer rezeksiyonu öncesi videotorakoskopi ve torakotomi ile mediastinal evreleme yapılabilir [61]. Sağ taraflı tümörlerde 2R, 4R, 7, 8 ve 9 numaralı; sol taraflı tümörlerde ise 4L, 5, 6, 7, 8, 9 numaralı istasyonların diseksiyonu önerilmektedir. Torakotomi ve videotorakoskopi arasında mediastinal lenf nodu diseksiyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır [71].

## **I.J Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi**

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network/NCCN) kılavuzunda her evre için önerilen tedavi yöntemi belirtilmiştir [36].

### **I.J.1 Evre 1A (Periferik T1abc,N0)**

Periferik yerleşimli evre IA tümörlerde FDG-PET-BT, tercihen intraoperatif bronkoskopi, histopatolojik mediastinal lenf nodu örneklemesi önerilir. Mediastinal lenf nodlarının negatif saptanması durumunda operabl hastalarda cerrahi ve lenf nodu diseksiyonu, medikal inoperabl hastalarda definitif radyoterapi (RT) tercihen stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) önerilir.

### **I.J.2 Evre IB (periferik), Evre IA (santral), Evre II (T1abc-2abN1;T2bN0), Evre IIB(T3N0), Evre IIIA (T3N1)**

Hastalarda FDG-PET-BT, beyin MR, bronkoskopi, histopatolojik mediastinal lenf nodu örneklemesi önerilir. Mediastinal lenf nodu metastazı saptanmayan operabl hastalarda cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu ardından adjuvan tedavi açısından değerlendirilmesi önerilir. Medikal inoperabl hastaların N0 grubuna definitif RT tercihen SBRT; N1 grubuna definitif kemoradyoterapi (KRT) önerilir.

### **I.J.3 Süperior Sulcus Tümörleri**

Süperior sulcus tümörlerinde T3N0 ve T3N1 grubuna hastalara preoperatif KRT sonrası cerrahi, cerrahi sonrası adjuvan KT veya hedefe yönelik tedavi açısından değerlendirme önerilir.

Süperior sulcus tümörlerinin T4N0-T4N1 grubuna rezektabl olan hastalarda preoperatif KRT sonrasında cerrahi, unrezektabl olanlarda definitif KRT sonrasında hedefe yönelik tedavi açısından değerlendirme önerilir.

### **I.J.4 Göğüs Duvarı, Proksimal Hava Yolu veya Mediasten İnvazyonu (T3N0, T3N1, rezektabl T4N0 ve T4N1)**

Bu hastalara ön planda cerrahi tercih edilmelidir. Cerrahi sonrası kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi önerilir.

### **I.J.5 Unrezektabl Evre IIIA tümörler (T4N0 ve T4N1)**

Hastalara definitif KRT sonrasında immunoterapi önerilir.

#### **I.J.5 Evre IIIA (T1N2, T2N2), Evre IIIB (T3N2)**

FDG-PET-BT, beyin MR, bronkoskopi ve histopatolojik mediastinal lenf nodu örnekleme önerilir. N2 hastalık kanıtlandığında definitif KRT öncelikli tedavidir. Seçilmiş hastalarda indüksiyon KT veya KRT sonrasında cerrahi önerilir.

#### **I.J.6 Evre IIIB (T1-2, N3), Evre IIIC (T3N3), Evre III (T4N2), Evre IIIC (T4N3)**

Hastalara FDG-PET-BT, beyin MR, histopatolojik N3 doğrulaması sonrasında definitif KRT ve immunoterapi önerilir.

#### **I.J.7 Evre IV**

Bu evrede hastalara definitif onkolojik tedavi ve metastatik alana yönelik RT veya SBRT açısından değerlendirme, moleküler testlerin yapılması sonrasında uygun tedavinin seçilmesi önerilir. Seçilmiş oligometastatik hastalarda sistemik tedavi sonrasında yeniden evreleme yapılarak mediastinal lenf nodu örneklemeinde metastaz saptanmaması durumunda cerrahi uygulanabilir.

## **II. HASTALAR VE YÖNTEM**

### **II.A Etik Kurul**

Prof. Dr. Murat KARA'nın sorumluluğunda yürütülen “Akciğer Kanseri Tanısıyla Opere Olmuş Olguların Mediastinal Evrelemesinde Yapay Zeka Kullanımı” isimli klinik araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görevli araştırma görevlisi Dr. Eren ERDOĞDU'nun tıpta uzmanlık tezi olarak İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.07.2021-262880 numaralı karar ile etik olarak uygun bulunmuştur.

### **II.B Hastalar**

Araştırmaya Ocak 2006-Nisan 2021 arasında İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda primer akciğer karsinomu evrelemesi amacıyla standart servikal mediastinoskopi yapılan hastalar retrospektif incelenerek çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde mediastinoskopi ile evreleme amacıyla mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaların demografik, klinik verileri ve patoloji sonuçları hasta arşivi taranarak toplandı. Primer akciğer karsinomu dışı tanılarla opere edilen, operasyon sonucu küçük hücreli akciğer karsinomu, benign hastalıklar veya metastaz saptanan hastalar, verilerinde eksiklik bulunan veya radyolojik görüntülemelerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **II.C Hasta Verilerinin Değerlendirilmesi**

Hasta arşivinden yaşı, cinsiyeti, radyolojik tümör boyutu, tümörün histopatolojik alt tipi, anatomik yerleşimi, neoadjuvan tedavi öyküsü, PET-BT'de primer kitle ile birlikte 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R ve 10L istasyonlarının SUVmax değerleri, PET-BT görüntülemesinin tarihi, operasyon tarihi, operasyon tipi verileri toplandı. Hasta verileri Excel 365 (Microsoft® Excel® Microsoft 365, New Mexico, ABD) programına işlendi.



## **II.D Hastaların Radyolojik Görüntülemelerinin Toplanması**

Hastaların operasyon öncesi son 30 gün içerisindeki radyolojik görüntülemeleri İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı sunucularından DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine/ National Electrical Manufacturers Association, Rosslyn, Virginia, ABD) formatında alındı.

Hastaların 2R, 2L, 4R, 4L ve 7 numaralı istasyonlarda bulunan en büyük lenf nodunun uzun aksı ve kısa aksı ölçüldü. Yapay Zeka modellerinde kullanılmak üzere görüntülerde 2R, 2L, 4R, 4L ve 7 istasyonlarının anatomik lokalizasyonlarının işaretlenmesi (segmentasyonu) ITK-Snap (Version 3.8.0) programı ile yapıldı [82]. Segmentasyon dosyaları DICOM dosyalarına NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatında eklenerek maskeli görüntülemeler oluşturuldu [83].

## **II.E Hasta Verilerinin İstatistiksel Analizi ve SPSS Yapay Sinir Ağları**

Hasta verileri Excel'den SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 25.0, Chicago, IL, USA)'e aktarıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov - Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analiz olarak ortalama, medyan ve standart sapma kullanıldı.

İki kategorik değişken arasındaki ilişki ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler Student's T-testi ile karşılaştırıldı. Mediastinal lenf nodu metastazına etki edebilecek klinikopatolojik faktörler tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilen değişkenler için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Üç ayrı yöntemde aynı veri seti kullanılması amacıyla hastalar randomize edilerek % 70 eğitim (training), % 10 doğrulama (validation) ve % 20 inceleme (test) olmak üzere gruplara ayrıldı. Hastaların görüntülemelerinin işlenmesinde bu gruplar kullanıldı. Hasta verilerinin yapay zeka ile değerlendirilmesi ve SPSS Neural Network ile değerlendirilmesinde training ve validasyon sınıfları birleştirilerek % 80 hastadan oluşan training veri seti ile % 20 hastadan oluşan test veri seti kullanıldı (Tablo 8). N2 istasyonu pozitif hastalar ve negatif hastalar iki gruba ayrılarak SPSS Neural Network işlevi ile model oluşturuldu.

**Tablo 8. Yapay zeka algoritmalarında kullanılan train, test ve validasyon veri setlerinin hasta dağılımı**

|                  | <b>Toplam<br/>n (%)</b> | <b>N0</b> |          | <b>N2</b> |          | <b>P</b> |
|------------------|-------------------------|-----------|----------|-----------|----------|----------|
|                  |                         | <b>n</b>  | <b>%</b> | <b>n</b>  | <b>%</b> |          |
| <b>Eğitim</b>    | <b>330 (69.9)</b>       | 249       | 75.5     | 81        | 24,5     |          |
| <b>İnceleme</b>  | <b>94 (19.9)</b>        | 71        | 75.5     | 23        | 24,5     |          |
| <b>Doğrulama</b> | <b>48 (10.2)</b>        | 36        | 75       | 12        | 75       | 0.997    |

## **II.F Hastaların Tıbbi Görüntülemelerinin Yapay Zeka ile İşlenmesi**

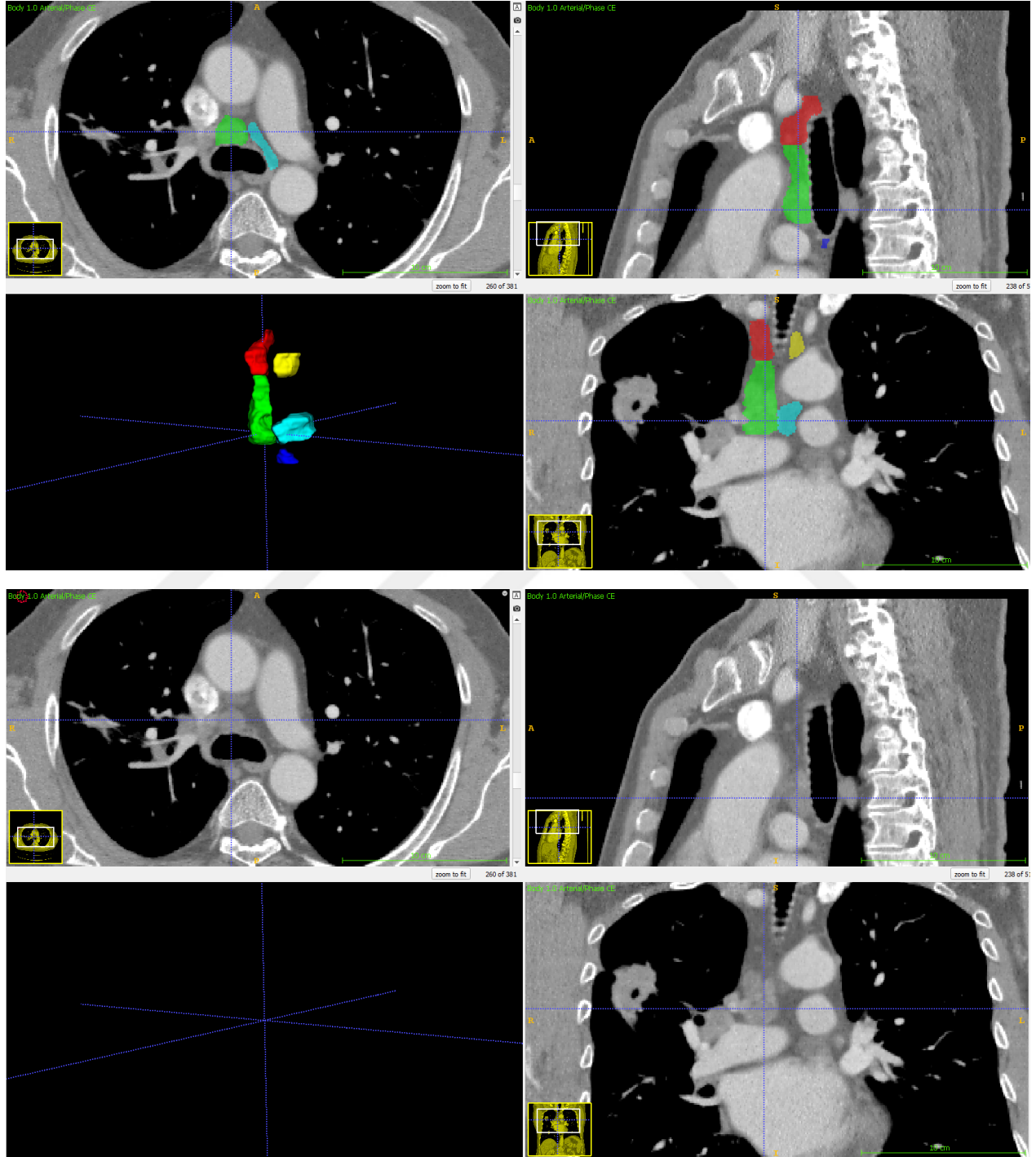
BT görüntüleri “pydicom” kütüphanesi kullanılarak okundu ve Z eksenine göre sıraya dizildi. Segmentasyonların okunmasında ise “nibabel” kütüphanesi kullanıldı.

Ham veri modele beslenmeden önce bazı ön işlemlerden geçirildi. BT görüntüsünün mediasten lenf nodlarını vurgulaması için dansiteleri ayarlandı. Minimum değer -140 Hounsfield Unit (HU) ve maksimum değer 260 HU olarak ayarlandı. Bu sınır değerlerinin altında ve üstünde kalan değerler bu değerlere eşitlenerek veriye normalizasyon uygulandı. Model yalnızca mediasten lenf nodlarını içeren veri ile beslendi. Bu veriyi elde etmek için segmentasyonlar kullanılarak veri maskelendi (Şekil 2). İlgili alan dışındaki bütün değerler 0’a eşitlenerek 128x128x128 mm boyutunda kesildi. Yapay zeka eğitim, doğrulama ve inceleme veri seti kullanılarak U-net yapay zeka modeli ile 50 dönem (epoch) boyunca eğitildi.

## **II.G Hasta Verilerinin Yapay Zeka ile İşlenmesi**

Excel’deki veriler Pyhton (Version 3.9.0, Pyhton Software Foundation, Delaware, ABD) ile Scikit-Learn kütüphanesindeki sınıflandırma (classification) algoritmaları kullanılarak farklı makine öğrenme yöntemleri ile incelendi [82].

**Şekil 2. Sağ üst lobda lokalize adenokarsinom tanısı alan ve 4R istasyonunda metastaz saptanan 54 yaşında erkek hastanın mediastinal lenf nodlarının segmentasyon görünümü**



### ***Kullanılan yapay zeka sınıflandırma algoritmaları:***

**SVM (Destek Vektör Makineleri, Support Vector Machine):** İki veya daha çok sınıfa ait verileri vektörlerden oluşan bir düzlem ile sınıflara ayırmayı amaçlayan yöntemdir.

**LDA (Doğrusal Ayırtaç, Linear Discriminant Analysis) ve QDA (Kuadratik Ayırtaç Çözümlemesi, Quadratic Discriminant Analysis):** Sınıflar arası varyansın sınıf içi varyansa oranını maksimize ederek çalışan sınıflandırma yöntemleridir. QDA'da sınıflandırma için ikinci dereceden diskriminant analizi kullanılır.

**Gaussian Naive Bayes (GNB):** Bayes teoremine dayanarak bir eleman için her durumun olasılığını değerlendiren ve olasılık değeri en yüksek olana göre sınıflandıran bir yöntemdir.

**AdaBoost:** Değişkenleri önce zayıf öğrenciler ile sınıflayan, sonrasında değişkenlerin ağırlıklarını değiştirerek çıktının doğruluğunu arttıran bir sınıflandırma yöntemidir.

**RF (Rasgele Orman, Random Forest):** Birden fazla karar ağacı kullanılarak doğru ve istikrarlı bir tahmin ağacı oluşturulması ile çalışan yöntemdir.

**ANN (Yapay Sinir Ağları, Artificial Neural Network):** İnsan beyninden esinlenilerek geliştirilen bir yöntemdir. Nöronların birbirleriyle kurdukları sinaptik bağların dijital olarak modellenmesiyle oluşturulur.

**Gaussian Process Regresyon:** Doğrusal regresyon yöntemleri ile hesaplanamayan doğrusal olmayan veri kümelerinden oluşan değişkenler barındıran datalarda kullanılabilen bir regresyon yöntemidir.

**Lojistik Regresyon:** Birden fazla bağımsız değişkenin tahmin bağımlı değişkenle ilişkisini doğrusal bir fonksiyon ile tahmin etmeye çalışan bir yöntemdir [72].

Her bir yöntem dengesiz dağılımın düzeltilmesi amacıyla SMOTE (synthetic minority oversampling technique) algoritması kullanılarak yeniden analiz edildi [73].

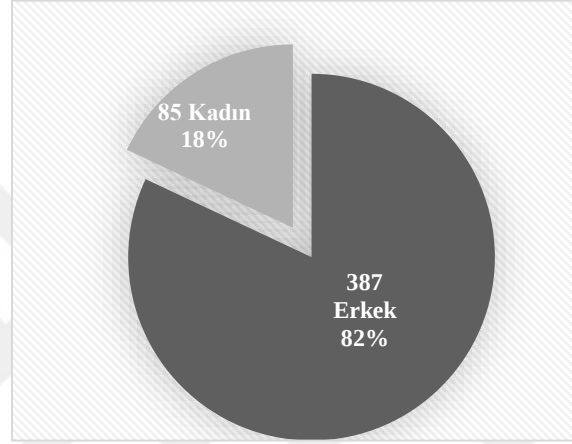
Her bir yöntem için kesinlik (accuracy/ACC), eğri altında kalan alan (area under curve/AUC), sensitivite, spesifite hesaplandı. Daha sonra ise sensitivite ve spesifitenin harmonik ortalamasıyla hesaplanan F1 skoru elde edilerek karşılaştırıldı.

### III. BULGULAR

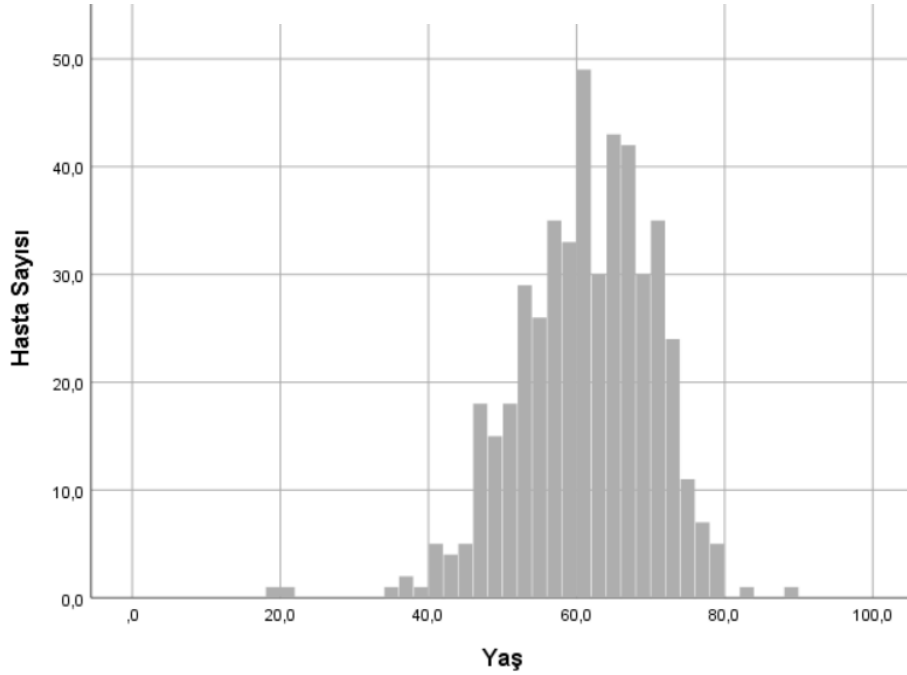
#### III.A. Klinikopatolojik Bulgular

Hasta seçme kriterlerine uyan 472 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 387'si (% 82) erkek, 85'i (% 18) kadındı (Şekil 3). Hastaların yaş ortalaması  $60.8 \pm 9.1$  idi (Şekil 4).

*Şekil 3 Hastaların Cinsiyet Dağılımı*

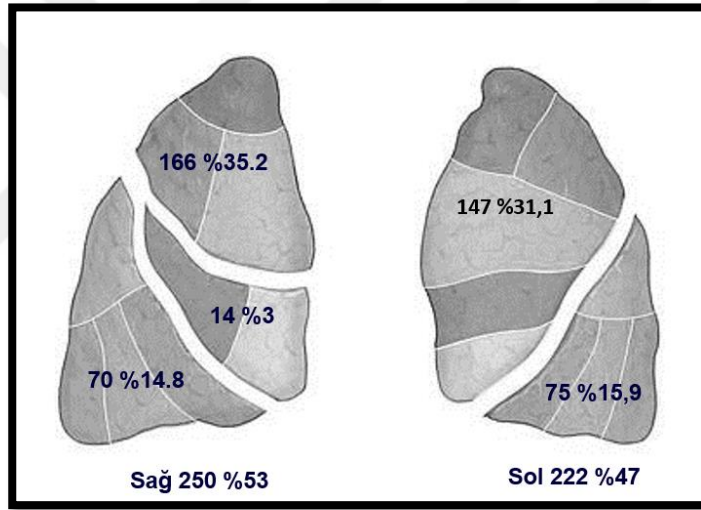


*Şekil 4. Hastaların Yaş Histogramı*



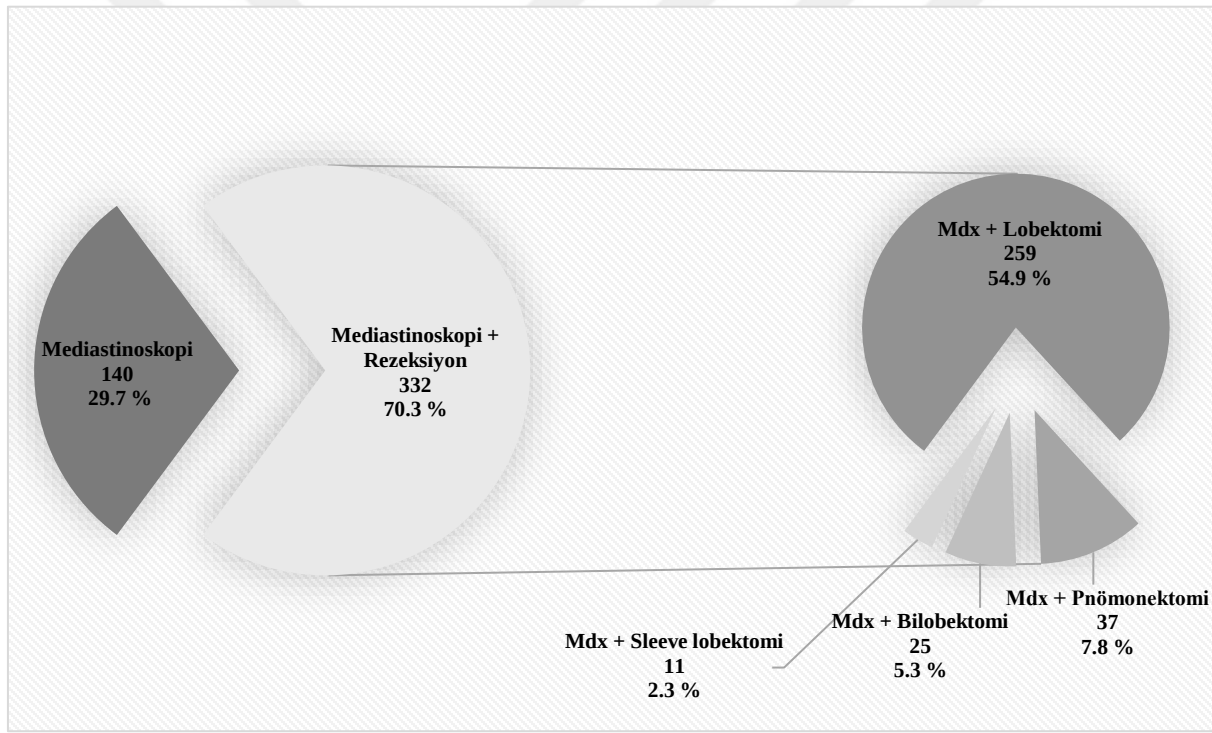
Tümör yerleşimi 250 (% 53) hastada sağ, 222 (% 47) hastada sol taraflı idi. Tümörlerin loblara göre dağılımı sağ üst lob 166 (% 35.2), sağ orta lob 14 (% 3), sağ alt lob 70 (% 14,8), sol üst lob 147 (% 35.2), sol alt lob 75 (% 15.9) olarak sapandı. Tümörlerin 327 (% 69.3)'si üst ve orta loblarda, 145 (% 30.7)'i alt loblarda idi. Hastaların 95'i (% 20.1) neoadjuvan tedavi aldı (Şekil 5)

**Şekil 5. Tümörlerin Anatomik Yerleşimi**



Toplam 140 (% 29.7) olguda sadece mediastinoskopi yapıldı. Geriye kalan 332 (% 70.3) hastaya mediastinoskopi sonrası aynı seansta rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon tipi 259 (% 54.9) hastada lobektomi, 37 (% 7.8) hastada pnömonektomi, 25 (% 5.3) hastada bilobektomi, 11 (% 2.3) hastada sleeve lobektomi idi (Şekil 6).

**Şekil 6. Hastaların Uygulanan Operasyon Tipleri**



**Tablo 9. Standart servikal mediaostinoskopi yapılan 472 hastanın klinikopatolojik verileri**

|                                     | N   | %    | Ortalama $\pm$ SD |
|-------------------------------------|-----|------|-------------------|
| <b>Yaş</b>                          |     |      | 60.8 $\pm$ 9.1    |
| <b>Cinsiyet</b>                     |     |      |                   |
| -Erkek                              | 387 | 82   |                   |
| -Kadın                              | 85  | 18   |                   |
| <b>Taraf</b>                        |     |      |                   |
| -Sağ                                | 250 | 53   |                   |
| -Sol                                | 222 | 47   |                   |
| <b>Lob Yerleşimi</b>                |     |      |                   |
| -RUL                                | 166 | 35.2 |                   |
| -LUL                                | 147 | 31.1 |                   |
| -LLL                                | 75  | 15.9 |                   |
| -RLL                                | 70  | 14.8 |                   |
| -RML                                | 14  | 3    |                   |
| <b>Üst Lob Yerleşimi</b>            |     |      |                   |
| RUL, RML, LUL                       | 327 | 69.3 |                   |
| RLL, LLL                            | 145 | 30.7 |                   |
| <b>Ameliyat Tipi</b>                |     |      |                   |
| <b>İzole Mediastinoskopi</b>        | 140 | 29.7 |                   |
| <b>Mediastinoskopi + Reseksiyon</b> | 332 | 70.3 |                   |
| -Lobektomi                          | 259 | 54.9 |                   |
| -Pnömonektomi                       | 37  | 7.8  |                   |
| -Bilobektomi                        | 25  | 5.3  |                   |
| -Sleeve lobektomi                   | 11  | 2.3  |                   |



En sık histopatolojik tanı hastaların 224 (% 47.5) 'ünde saptanan adenokarsinomdu. Bunu 205 (% 43.4) skuamöz hücreli karsinom, 17 (% 3.6) nöroendokrin karsinom, 15 (% 3.2) alt tipi belirlenemeyen küçük hücreli dışı karsinom, 8 (% 1.7) sarkomatoid tümör, 2 (% 0.4) adenoskuamöz karsinom ve 1 (% 0.2) tükrük bezi tipi tümör takip etmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların histopatolojik tanıları**

| <b>Histopatolojik Alt Tip</b>                      | <b>N</b>   | <b>%</b>    |
|----------------------------------------------------|------------|-------------|
| <b>Adenokarsinom</b>                               | <b>224</b> | <b>47.5</b> |
| <b>Skuamöz hücreli karsinom</b>                    | <b>205</b> | <b>43.4</b> |
| <b>Nöroendokrin tümör</b>                          | <b>17</b>  | <b>3.6</b>  |
| -Büyük hücreli karsinom                            | 9          | 1.9         |
| -Kombine küçük büyük hücreli karsinom              | 6          | 1.3         |
| -Atipik karsinoid                                  | 2          | 0.4         |
| <b>Küçük hücreli dışı karsinom. indifferansiye</b> | <b>15</b>  | <b>3.2</b>  |
| <b>Sarkomatoid tümör</b>                           | <b>8</b>   | <b>1.7</b>  |
| -Pleomorfik karsinom                               | 4          | 0.8         |
| -Karsinomsarkom                                    | 2          | 0.4         |
| -Dev hücreli sarkom                                | 2          | 0.2         |
| <b>Adenoskuamöz tümör</b>                          | <b>2</b>   | <b>0.4</b>  |
| <b>Tükrük bezi tipi tümörler</b>                   | <b>1</b>   | <b>0.2</b>  |
| -Mukoepidermoid                                    | 1          | 0.2         |

### III.B Radyolojik Bulgular

Hastaların radyolojik primer tümör boyutunun ortalaması  $41.1 \pm 20.6$  mm olarak saptandı. En küçük tümör 10 mm, en büyük tümör ise 140 mm idi. Primer tümörün PET-BT’de ortalama SUVmax değeri  $14 \pm 7.4$  idi. N2 istasyonlarında en yüksek ortalama SUVmax değeri 2R’de  $0.7 \pm 2.5$ ; 4R’de  $1.7 \pm 4.3$  ve 7’de  $1.2 \pm 3$  olarak saptandı. Lenf nodlarının kısa aksının uzunluğunun ortalaması 2R’de  $5.7 \pm 2.8$ ; 2L’de  $3.7 \pm 1.4$ ; 4R’de  $8.4 \pm 3.5$ ; 4L’de  $6.6 \pm 3$  ve 7’de  $9.6 \pm 3.9$  mm olarak ölçüldü. Lenf nodlarının uzun aksı ortalama uzunluğu 2R’de  $8.2 \pm 3.2$ ; 2L’de  $5 \pm 2.2$ ; 4R’de  $12.3 \pm 4.4$ ; 4L’de  $9.3 \pm 4$  ve 7’de  $14.4 \pm 5.3$  mm ölçüldü.

Tablo 11. Hastaların radyolojik bulguları

|                                                              | Ortalama | SD   | Min | Max  |
|--------------------------------------------------------------|----------|------|-----|------|
| <b>Ortalama tümör boyutu</b>                                 | 41.1     | 20.6 | 10  | 140  |
| <b>Tümör FDG tutulumu</b>                                    | 14       | 7.4  | 0   | 59.6 |
| <b>Lenf nodu FDG tutulumu</b>                                |          |      |     |      |
| 2R                                                           | 0.7      | 2.5  | 0   | 20.9 |
| 2L                                                           | 0.2      | 1.1  | 0   | 14   |
| 4R                                                           | 1.7      | 3.4  | 0   | 21.5 |
| 4L                                                           | 0.5      | 1.8  | 0   | 16   |
| 7                                                            | 1.2      | 3    | 0   | 21   |
| 10R                                                          | 1.5      | 3.4  | 0   | 32   |
| 10L                                                          | 0.9      | 2.7  | 0   | 21.5 |
| <b>Kitle/maksimum mediasten lenf nodu FDG tutulumu oranı</b> | 1.5      | 2.6  | 0   | N/A  |
| <b>Lenf nodu kısa aks ortalaması</b>                         |          |      |     |      |
| 2R                                                           | 5.7      | 2.8  | 2   | 22   |
| 2L                                                           | 3.7      | 1.4  | 2   | 12   |
| 4R                                                           | 8.4      | 3.5  | 2   | 26   |
| 4L                                                           | 6.6      | 3    | 2   | 25   |
| 7                                                            | 9.6      | 3.9  | 2   | 28   |
| <b>Lenf nodu uzun aks ortalaması</b>                         |          |      |     |      |
| 2R                                                           | 8.2      | 3.2  | 2   | 25   |
| 2L                                                           | 5        | 2.2  | 2   | 12   |
| 4R                                                           | 12.3     | 4.4  | 2   | 26   |
| 4L                                                           | 9.3      | 4    | 2   | 25   |
| 7                                                            | 14.4     | 5.3  | 2   | 28   |

### **III.C Mediastinal Lenf Nodu Metastazı**

Histopatolojik olarak 356 (% 75.4) hastada N2 istasyon metastazı saptanmamıştır. N2 istasyonu metastaz saptanan 116 (% 24.6) hastanın 44 (% 37.9)'ünde bir istasyon, 47 (% 40.5)'sinde iki istasyon, 19 (% 16.4)'unda üç istasyon, 5 (% 4.3)'inde dört istasyon, 1 (% 0.9)'inde beş istasyonda metastaz saptanmıştır. N2 istasyon pozitifliği saptanan 35 (% 7.4) hastada 2R, 5 hastada (% 1.1) 2L, 79 (% 16.7) hastada 4R, 35 (% 7.4) hastada 4L, 66 (% 14) hastada 7 numaralı istasyonda metastaz tespit edilmiştir.

**Tablo 12. Hastaların N2 istasyonu metastazı verileri**

|                                       | N   | %    |  |
|---------------------------------------|-----|------|--|
| <b>N2 istasyonu metastazı</b>         |     |      |  |
| Yok                                   | 356 | 75.4 |  |
| Var                                   | 116 | 24.6 |  |
| <b>Metastatik N2 istasyonu sayısı</b> |     |      |  |
| 1 İstasyon                            | 44  | 37.9 |  |
| 2 İstasyon                            | 47  | 40.5 |  |
| 3 İstasyon                            | 19  | 16.3 |  |
| 4 İstasyon                            | 5   | 4.3  |  |
| 5 İstasyon                            | 1   | 0.9  |  |
| <b>2R Metastazı</b>                   |     |      |  |
| Yok                                   | 437 | 92.6 |  |
| Var                                   | 35  | 7.4  |  |
| <b>2L Metastazı</b>                   |     |      |  |
| Yok                                   | 467 | 98.9 |  |
| Var                                   | 5   | 1.1  |  |
| <b>4R Metastazı</b>                   |     |      |  |
| Yok                                   | 393 | 83.3 |  |
| Var                                   | 79  | 16.7 |  |
| <b>4L Metastazı</b>                   |     |      |  |
| Yok                                   | 437 | 92.6 |  |
| Var                                   | 35  | 7.4  |  |
| <b>7 Metastazı</b>                    |     |      |  |
| Yok                                   | 406 | 86.0 |  |
| Var                                   | 66  | 14.0 |  |

### III.D İstatistiksel Analiz

Ki-kare analizinde kadınlarda erkeklere oranla ( $p = 0.005$ ), sağ taraflı tümörlerde sol taraflı tümörlere oranla ( $p < 0.001$ ) istatistiki anlamlı oranda fazla mediastinal lenf nodu metastazı saptandı. Akciğer lobları değerlendirildiğinde, sağ alt lob yerleşimli tümörlerde % 38 oranında anlamlı oranda yüksek mediastinal lenf nodu metastazı bulundu ( $p = 0.001$ ). Üst, orta ve alt lob olarak kategorize edildiğinde anlamlı fark saptanmazken ( $p = 0.129$ ), üst - orta lob yerleşimli tümörler, alt lob yerleşimli tümörler ile karşılaştırıldığında mediastinal lenf nodu metastazı açısından anlamlılığa yakın bir fark saptandı ( $p = 0.053$ ) (Tablo 13).

Üst – orta olan yerleşimli tümörler ile alt lob yerleşimli olanlar karşılaştırıldığında üst paratrakeal ( $p = 0.418$ ) ve alt paratrakeal ( $p = 0.594$ ) lenf nodlarına metastaz oranında anlamlı fark saptanmamıştır. Alt lob tümörlerinde diğer lob tümörlerine göre anlamlı düzeyde daha fazla subkarinal lenf nodu metastazı gözlemlendi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 14).

Hastaların cinsiyetleri ve tümör histopatolojileri karşılaştırıldığında kadınların 59 (% 69.4)'unda, erkeklerin 165 (% 42.6)'sında adenokarsinom tespit edildi. Kadın hastalarda istatistiksel anlamlı oranda adenokarsinom daha fazla saptandı ( $p < 0.001$ ). Adenokarsinom saptanan kadınların 22 (% 37.3)'sinde, erkeklerin 40 (% 24.5)'inde N2 pozitifliği saptandı ( $p = 0.042$ ). Non-adenokarsinom grubunda kadınlarda 9 (% 34.7), erkeklerde 45 (% 20.3) hastada N2 pozitifliği tespit edildi ( $p = 0.081$ ) (Tablo 15).

**Tablo 13. Hastaların klinik ve histopatolojik verilerinin N2 istasyon metastazına göre karşılaştırılması**

|                               | N0         | %    | N2         | %    | p                |
|-------------------------------|------------|------|------------|------|------------------|
| <b>Yaş</b>                    | 61.2 ± 8.9 |      | 59.5 ± 9.6 |      | 0.431            |
| <b>Cinsiyet</b>               |            |      |            |      |                  |
| Kadın                         | 54         | 63.5 | 31         | 36.5 | <b>0.005</b>     |
| Erkek                         | 302        | 78   | 85         | 22   |                  |
| <b>Taraf</b>                  |            |      |            |      |                  |
| Sağ                           | 171        | 68.4 | 79         | 31.6 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol                           | 185        | 83.3 | 37         | 16.7 |                  |
| <b>Tümör yerleşimi</b>        |            |      |            |      |                  |
| RUL                           | 118        | 71.1 | 48         | 28.9 | <b>0.001</b>     |
| RML                           | 10         | 71.4 | 4          | 28.6 |                  |
| RLL                           | 43         | 61.4 | 27         | 38.6 |                  |
| LUL                           | 127        | 86.4 | 20         | 13.6 |                  |
| LLL                           | 58         | 77.3 | 16         | 22.7 |                  |
| <b>Lob Yerleşimi</b>          |            |      |            |      |                  |
| Üst lob                       | 245        | 78.3 | 68         | 21.7 | 0.129            |
| Orta lob                      | 10         | 71.4 | 4          | 28.6 |                  |
| Alt lob                       | 101        | 69.7 | 44         | 30.3 |                  |
| <b>Üst Lob Yerleşimi</b>      |            |      |            |      |                  |
| Üst ve orta lob               | 255        | 78   | 72         | 22   | 0.053            |
| Alt lob                       | 101        | 70   | 44         | 30   |                  |
| <b>Histopatolojik Alt Tip</b> |            |      |            |      |                  |
| Adenokarsinom                 | 162        | 72.3 | 62         | 27.7 | 0.170            |
| Skvamöz hürelı karsinom       | 160        | 78   | 45         | 22   |                  |
| KHDAK                         | 13         | 86.7 | 2          | 13.3 |                  |
| Nöroendokrin karsinom         | 10         | 58   | 7          | 41.2 |                  |
| Sarkomatoid karsinom          | 8          | 100  | 0          | 0    |                  |
| Adenoskuamöz karsinom         | 2          | 100  | 0          | 0    |                  |
| Tükrük bezi benzeri karsinom  | 1          | 100  | 0          | 0    |                  |
| <b>Histopatolojik Alt Tip</b> |            |      |            |      |                  |
| Adenokarsinom                 | 162        | 72   | 62         | 27   | 0.137            |
| Adenokarsinom dışı            | 194        | 78   | 54         | 22   |                  |

**Tablo 14. Hastalarda N2 metastazının tümörün lob yerleşimine göre mediastinal lenf nodu istasyonlarına dağılımının karşılaştırılması**

|                            | 2R/2L  |          |          | 4R/4L     |            |          | 7        |           |          |
|----------------------------|--------|----------|----------|-----------|------------|----------|----------|-----------|----------|
|                            | N2 (%) | N0 (%)   | <i>p</i> | N2 (%)    | N0 (%)     | <i>p</i> | N2 (%)   | N0 (%)    | <i>p</i> |
| <b>Üst Lob ve Orta Lob</b> | 26 (8) | 301(92)  | 0.418    | 70 (21.4) | 257 (78.6) | 0.594    | 33(10.1) | 294(89.9) | <0.001   |
| <b>Alt Lob</b>             | 13 (9) | 132 (91) |          | 31 (21.4) | 114 (78.6) |          | 33(22.8) | 112(77.2) |          |

**Tablo 15. Hastalarda N2 metastazının cinsiyet ve adenokarsinom tanısına göre karşılaştırılması**

|              | Adenokarsinom |             |          |                 | Non-adenokarsinom |             |          |                 | <i>p</i> |
|--------------|---------------|-------------|----------|-----------------|-------------------|-------------|----------|-----------------|----------|
|              | N2<br>n (%)   | N0<br>n (%) | <i>p</i> | Toplam<br>n (%) | N2<br>n (%)       | N0<br>n (%) | <i>p</i> | Toplam<br>n (%) |          |
| <b>Kadın</b> | 22 (37.3)     | 37 (62.7)   | 0.042    | 59 (69.4)       | 9 (34.7)          | 17 (65.3)   | 0.081    | 26 (30.6)       | <0.001   |
| <b>Erkek</b> | 40 (24.5)     | 125 (75.5)  |          | 165 (42.6)      | 45 (20.3)         | 177 (79.7)  |          | 222 (57.4)      |          |

Mediastinal lenf nodu metastazı saptanan (N2) ve saptanmayan (N0) hastalar karşılaştırıldığında. PET-BT'den operasyona kadar geçen süre istatistiki anlamlılık sınırına yakındı ( $p = 0.057$ ). N2 saptanan olgularda bu süre 69.6 gün, N0 hastalarda ise 53.8 gün olarak belirlendi. Radyolojik tümör boyutu ortalaması ( $p = 0.140$ ) ve primer tümörün SUVmax ortalaması ( $p = 0.092$ ) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

N0 ve N2 olgular karşılaştırıldığında, mediastinal lenf nodu en yüksek SUVmax değeri ( $p < 0.001$ ); hiler lenf nodu en yüksek SUVmax değeri ( $p < 0.001$ ); kitle ile mediastinal lenf nodu en yüksek SUVmax değerinin oranı ( $p = 0.008$ ) arasında anlamlı fark saptandı. Aynı şekilde 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R ve 10L istasyonlarının SUVmax değeri ( $p < 0.001$ ) mediastinal lenf nodu metastazı saptanan N2 hastalarda istatistiki anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlendi.

N0 ve N2 hastaların mediastinal lenf nodlarının uzun aksı karşılaştırıldığında, bütün istasyonların en yüksek ölçümlerinin ortalaması sırasıyla 13.7 mm ve 21.9 mm olarak anlamlı farklı saptandı ( $p < 0.001$ ). Aynı ölçümlerin ortalaması sırasıyla 2R istasyonunda 7.6 mm ve 15.5 mm ( $p < 0.001$ ), 2L istasyonunda 5 mm ve 9.4 mm ( $p < 0.001$ ), 4R istasyonunda 10.9 mm ve 19.2 mm ( $p < 0.001$ ), 4L istasyonunda 8.6 mm ve 18.2 mm ( $p = 0.002$ ) ve 7 numaralı istasyonda 12.9 mm ve 23.4 mm ( $p = 0.004$ ) olmak üzere N2 hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

N0 ve N2 hastaların mediastinal lenf nodlarının kısa aksı karşılaştırıldığında ise, bütün istasyonların en yüksek ölçümlerinin ortalaması sırasıyla 9 mm ve 15.8 mm olarak yine aynı şekilde anlamlı farklı saptandı ( $p < 0.001$ ). İstasyonlara göre ortalamalar sırasıyla, 2R istasyonu için 5.2 mm 11.8 mm ( $p < 0.001$ ), 2L için 3.6 mm ve 6.8 mm ( $p < 0.001$ ), 4R için 7.3 mm ve 13.8 mm ( $p < 0.001$ ), 4L 6.1 mm ve 13.2 mm ( $p < 0.001$ ), 7 için 8.4 mm ve 16.6 mm ( $p < 0.001$ ) olmak üzere N2 hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (Tablo 16).



**Tablo 16. Mediastinal lenf nodu metastazının radyolojik verilere göre karşılaştırılması**

|                                                         | <b>N0</b> | <b>N2</b> | <b>p</b>         |
|---------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------|
| <b>PET-BT'den operasyona geçen süre (gün)</b>           | 53.8      | 69.6      | 0.057            |
| <b>Radyolojik tümör boyutu (mm)</b>                     | 41.7      | 39.1      | 0.140            |
| <b>Kitle PET-BT Tutulumu (SUVmax)</b>                   | 13.8      | 14.7      | 0.092            |
| <b>Maksimum mediastinal lenf nodu tutulumu (SUVmax)</b> | 1.2       | 6.2       | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Maksimum hiler lenf nodu tutulumu (SUVmax)</b>       | 1.7       | 3.3       | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Kitle/mediasten lenf nodu tutulumu (SUVmax)</b>      | 1.3       | 2         | <b>0.008</b>     |
| <b>Lenf nodu PET-BT tutulumu (SUVmax)</b>               | 1.2       | 6.2       | <b>&lt;0.001</b> |
| 2R                                                      | 0.3       | 5.4       | <b>&lt;0.001</b> |
| 2L                                                      | 0.1       | 4.6       | <b>&lt;0.001</b> |
| 4R                                                      | 0.8       | 6.1       | <b>&lt;0.001</b> |
| 4L                                                      | 0.3       | 3.2       | <b>&lt;0.001</b> |
| 7                                                       | 0.4       | 5.8       | <b>&lt;0.001</b> |
| Hiler (10R/10L)                                         | 1.7       | 3.3       | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>En büyük Lenf nodu uzun aks (mm)</b>                 | 13.7      | 21.9      | <b>&lt;0.001</b> |
| 2R                                                      | 7.6       | 15.5      | <b>&lt;0.001</b> |
| 2L                                                      | 5         | 9.4       | <b>&lt;0.001</b> |
| 4R                                                      | 10.9      | 19.2      | <b>&lt;0.001</b> |
| 4L                                                      | 8.6       | 18.2      | <b>0.002</b>     |
| 7                                                       | 12.9      | 23.4      | <b>0.004</b>     |
| <b>En büyük lenf nodu kısa aks (mm)</b>                 | 9         | 15.8      | <b>&lt;0.001</b> |
| 2R                                                      | 5.2       | 11.8      | <b>&lt;0.001</b> |
| 2L                                                      | 3.6       | 6.8       | <b>&lt;0.001</b> |
| 4R                                                      | 7.3       | 13.8      | <b>&lt;0.001</b> |
| 4L                                                      | 6.1       | 13.2      | <b>&lt;0.001</b> |
| 7                                                       | 8.4       | 16.6      | <b>&lt;0.001</b> |

### III.D.1 Tek değişkenli regresyon analizi

Ki-kare analizinde istatistiki anlamlı saptanan kategorik değişkenlerin ve Student's t-testi sonucunda istatistiki anlamlı saptanan sürekli değişkenlerin N2 istasyon metastazı arasındaki ilişki tek değişkenli regresyon analizi ile incelendi.

Kadın cinsiyeti ( $p = 0.005$ ), sağ taraflı tümör ( $p < 0.001$ ), maksimum mediastinal lenf nodu SUVmax değeri ( $p < 0.001$ ), hiler lenf nodu SUVmax değerinin yüksekliği ( $p < 0.001$ ), kitle SUVmax değeri ve mediastinal lenf nodlarının en yüksek SUVmax değeri oranı ( $p = 0.022$ ), en büyük lenf nodunun uzun aksı ( $p < 0.001$ ) ve en büyük lenf nodunun kısa aksı ( $p < 0.001$ ) tek değişkenli regresyon analizinde N2 istasyonu lenf nodu metastazı ile ilişkili saptandı (Tablo 17).

*Tablo 17. N2 istasyonu metastazına etki eden faktörlerin tek değişkenli regresyon analizi ile incelenmesi*

|                                                         | Rölatif Risk | % 95 Güven Aralığı | p                |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------------|------------------|
| <b>Cinsiyet (kadın vs erkek)</b>                        | 2.04         | 1.233 - 3.373      | <b>0.005</b>     |
| <b>Taraf (sağ vs sol)</b>                               | 2.31         | 1.484 - 3.595      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Maksimum mediastinal lenf nodu SUVmax değeri</b>     | 1.467        | 1.351 - 1.592      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Maksimum hiler lenf nodu SUVmax değeri</b>           | 1.099        | 1.044 - 1.156      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Kitle ve mediasten lenf nodu SUVmax değeri oranı</b> | 1.091        | 1.013 - 1.174      | <b>0.022</b>     |
| <b>En büyük Lenf nodu uzun aks (mm)</b>                 | 1.54         | 1.418 - 1.672      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>En büyük lenf nodu kısa aks (mm)</b>                 | 1.979        | 1.74 - 2.25        | <b>&lt;0.001</b> |

### III.D.2 Çok Değişkenli Regresyon Analizi

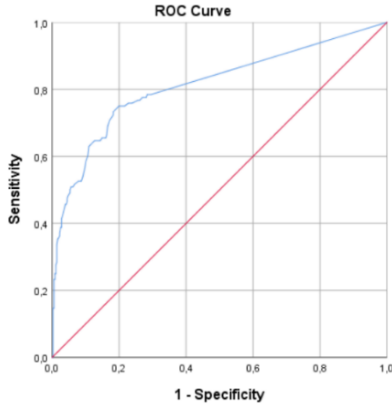
Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiki anlamlı çıkan tüm parametreler çok değişkenli regresyon analizi ile tekrar incelendiğinde sadece kadın cinsiyetin ( $p = 0.001$ ), maksimum mediastinal lenf nodu SUVmax değerinin ( $p = 0.003$ ), en büyük lenf nodu uzun aksının ( $p = 0.003$ ) ve en büyük lenf nodu kısa aksının ( $p < 0.001$ ) N2 lenf nodu istasyonu metastazı ile ilişkili olduğu saptandı (Tablo 18).

*Tablo 18. N2 istasyonu metastazına etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi ile incelenmesi*

|                                                         | Rölatif Risk | % 95 Güven Aralığı | p                |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------------|------------------|
| <b>Cinsiyet (kadın vs erkek)</b>                        | 4.969        | 1.949 - 12.664     | <b>0.001</b>     |
| <b>Taraf (sağ vs sol)</b>                               | 1.064        | 0.508 - 2.229      | 0.868            |
| <b>Maksimum mediastinal lenf nodu SUVmax değeri</b>     | 1.225        | 1.070 - 1.402      | <b>0.003</b>     |
| <b>Maksimum hiler lenf nodu SUVmax değeri</b>           | 1.003        | 0.897 - 1.121      | 0.961            |
| <b>Kitle ve mediasten lenf nodu SUVmax değeri oranı</b> | 1.002        | 0.877 - 1.144      | 0.979            |
| <b>En büyük Lenf nodu uzun aks (mm)</b>                 | 1.200        | 1.064 - 1.352      | <b>0.003</b>     |
| <b>En büyük lenf nodu kısa aks (mm)</b>                 | 1.569        | 0.508 - 2.229      | <b>&lt;0.001</b> |

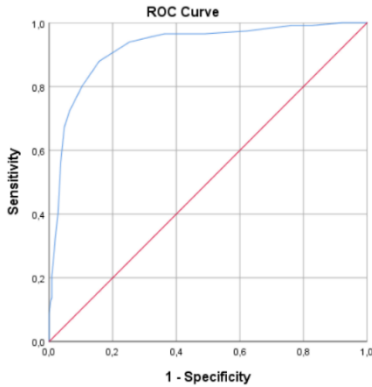
### III.D.3 ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği / Receiver Operating Characteristic) Eğrisi

**Şekil 7. Mediastinal lenf nodu SUVmax değerinin N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi**



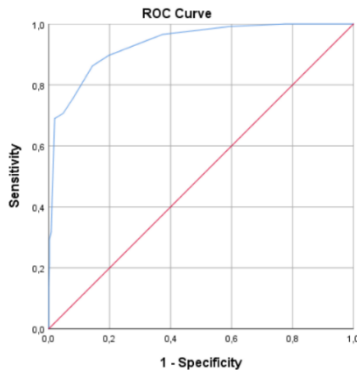
Mediastinal lenf nodlarının en yüksek SUVmax değeri ile N2 istasyon metastazları incelendiğinde 2.55 değeri için sensitivite % 75.9 ve spesifite % 76.1 saptandı. Eğri altında kalan alan (AUC) % 81.2 ölçüldü ( $p < 0.001$ ) (Şekil7).

**Şekil 8. Mediastinal lenf nodu uzun aksının N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi**



Mediastinal lenf nodlarının en uzun aksı ile N2 istasyon metastazı ile ilişkisi incelendiğinde 16.5 mm değeri için sensitivite % 87.9 ve spesifite % 84.3 saptandı. Eğri altında kalan alan (AUC) % 92.2 ölçüldü ( $p < 0.001$ ) (Şekil 8).

**Şekil 9. Mediastinal lenf nodu kısa aksının N2 istasyon metastazı ile ilişkisine ait ROC eğrisi**



Mediastinal en büyük lenf nodunun kısa aksının N2 metastazı ile ilişkisi incelendiğinde 11.5 mm değeri için sensitivite % 86.2 ve spesifite % 85.7 saptandı. Eğri altında kalan alan (AUC) % 95.3 ölçüldü ( $p < 0.001$ ) (Şekil 9).

SUVmax değerleri her bir N2 lenf nodu istasyonu için ROC analizi ile değerlendirildiğinde 2R, 2L, 4R, 4L ve 7'nin sırasıyla 0.7, 0.75, 2.95, 0.75, 2.1 eşik değerleri için en yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaştığı görüldü.

Lenf nodlarının uzun aksları incelendiğinde, aynı istasyonlar için sırasıyla 10.5, 10.5, 14.5, 14.5, 16.5 mm eşik değerlerinde en yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine ulaşıldığı görüldü.

Lenf nodlarının kısa aksları analiz edildiğinde yine aynı istasyonlar için sırasıyla 7.5, 5.5, 9.5, 9.5, 11.5 mm eşik değerlerinde en yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaşıldığı görüldü (Tablo 19).

*Tablo 19. N2 istasyonlarının metastazında SUVmax değerleri, uzun ve kısa aks değerlerinin ROC analizi ile karşılaştırılması*

|                          | Eşik değer | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | AUC (%) | p      |
|--------------------------|------------|-----------------|---------------|---------|--------|
| <b>2R Metastazı</b>      |            |                 |               |         |        |
| SUVmax                   | 0.7        | 54.3            | 92.9          | 75.1    | <0.001 |
| Lenf nodu uzun aksı (mm) | 10.5       | 91.4            | 95            | 95      | <0.001 |
| Lenf nodu kısa aksı (mm) | 7.5        | 82.9            | 91            | 91      | <0.001 |
| <b>2L Metastazı</b>      |            |                 |               |         |        |
| SUVmax                   | 0.75       | 60              | 97.3          | 79      | 0.026  |
| Lenf nodu uzun aksı (mm) | 10.5       | 60              | 97.6          | 77.6    | 0.034  |
| Lenf nodu kısa aksı (mm) | 5.5        | 60              | 90.4          | 73      | 0.076  |
| <b>4R Metastazı</b>      |            |                 |               |         |        |
| SUVmax                   | 2.95       | 74.7            | 86.3          | 82.5    | <0.001 |
| Lenf nodu uzun aksı (mm) | 14.5       | 93.7            | 93.4          | 95.6    | <0.001 |
| Lenf nodu kısa aksı (mm) | 9.5        | 92.4            | 87.5          | 94      | <0.001 |
| <b>4L Metastazı</b>      |            |                 |               |         |        |
| SUVmax                   | 0.75       | 45.7            | 91.5          | 69.6    | <0.001 |
| Lenf nodu uzun aksı (mm) | 14.5       | 85.7            | 97.7          | 97.8    | <0.001 |
| Lenf nodu kısa aksı (mm) | 9.5        | 88.6            | 93.6          | 97.3    | <0.001 |
| <b>7 Metastazı</b>       |            |                 |               |         |        |
| SUVmax                   | 2.1        | 71.2            | 89.4          | 83.4    | <0.001 |
| Lenf nodu uzun aksı (mm) | 16.5       | 93.9            | 86.9          | 96.1    | <0.001 |
| Lenf nodu kısa aksı (mm) | 11.5       | 90.9            | 89.2          | 96.2    | <0.001 |

### III.E SPSS Yapay Sinir Ağları

Hastaların yaş, cinsiyet, adenokarsinom tanısı, taraf bilgisi, N2 istasyonlarının kısa aksının uzunluğu ve uzun aksının uzunluğu, lenf nodlarının en yüksek SUVmax değeri, primer lezyonun boyutu, primer lezyonun SUVmax değeri, hiler SUVmax değeri, PET-BT'den operasyona kadar geçen gün sayısı değişkenleri kullanılarak N2 lenf nodu metastazının öngörülmesi amacıyla yapay sinir ağları kullanıldı. Modelin eğitimi sırasında SPSS tarafından 55 hasta hariç tutuldu (Tablo 20).

**Tablo 20. SPSS Neural Network training ve testing veriseti hasta dağılımı**

|                      | n   | %    | Toplam % |
|----------------------|-----|------|----------|
| <b>Eğitim</b>        | 379 | 90,6 | 80,3     |
| <b>Test</b>          | 39  | 9,4  | 8,3      |
| <b>Hariç Tutulan</b> | 55  | -    | 11,7     |

Training veri setinde sensitivite % 94.6, spesifite % 97.9, pozitif prediktif değer % 93.5, negatif prediktif değer % 98.2 ve F1 skoru 0.94 saptandı.

Testing veri setinde sensitivite % 71.4, spesifite % 96.8, pozitif prediktif değer % 83.3, negatif prediktif değer % 93.9 ve F1 skoru 0.77 saptandı (Tablo 21).

**Tablo 21. SPSS Neural Network ile mediastinal lenf nodu metastazı analizi sonuçları**

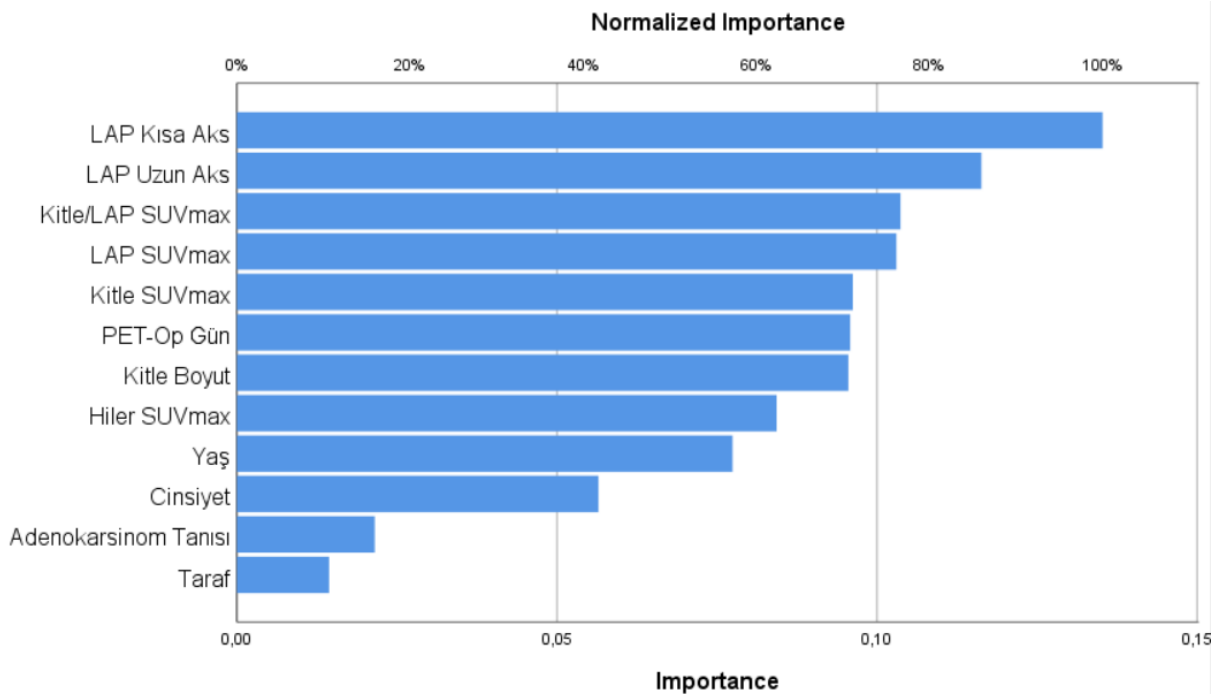
|                 |    | <b>Tahmin</b> |     |                    |      |            |      |
|-----------------|----|---------------|-----|--------------------|------|------------|------|
|                 |    | N2            | N0  |                    |      |            |      |
| <b>Training</b> | N2 | 87            | 5   | <b>Sensitivite</b> | 94.6 | <b>PPV</b> | 93.5 |
|                 | N0 | 6             | 280 | <b>Spesifite</b>   | 97,9 | <b>NPV</b> | 98.2 |
|                 |    |               |     | <b>F1 Skoru</b>    | 0.94 | <b>ACC</b> | 97   |
| <b>Testing</b>  | N2 | 5             | 2   | <b>Sensitivite</b> | 71.4 | <b>PPV</b> | 83.3 |
|                 | N0 | 1             | 31  | <b>Spesifite</b>   | 96.8 | <b>NPV</b> | 93,9 |
|                 |    |               |     | <b>F1 Skoru</b>    | 0.77 | <b>ACC</b> | 92.3 |

Değişkenlerin önem analizinde en önemli değişkenin en büyük mediastinal lenf nodunun kısa aksı olduğu belirlendi. Daha sonra sırasıyla en büyük mediastinal lenf nodunun uzun aksı, kitle ve lenf nodu SUVmax oranı, lenf nodunun SUVmax değeri diğer önemli parametreler olarak saptandı (Tablo 22).

**Tablo 22. SPSS Neural Network N2 metastazına etki eden faktörlerin önem analizi**

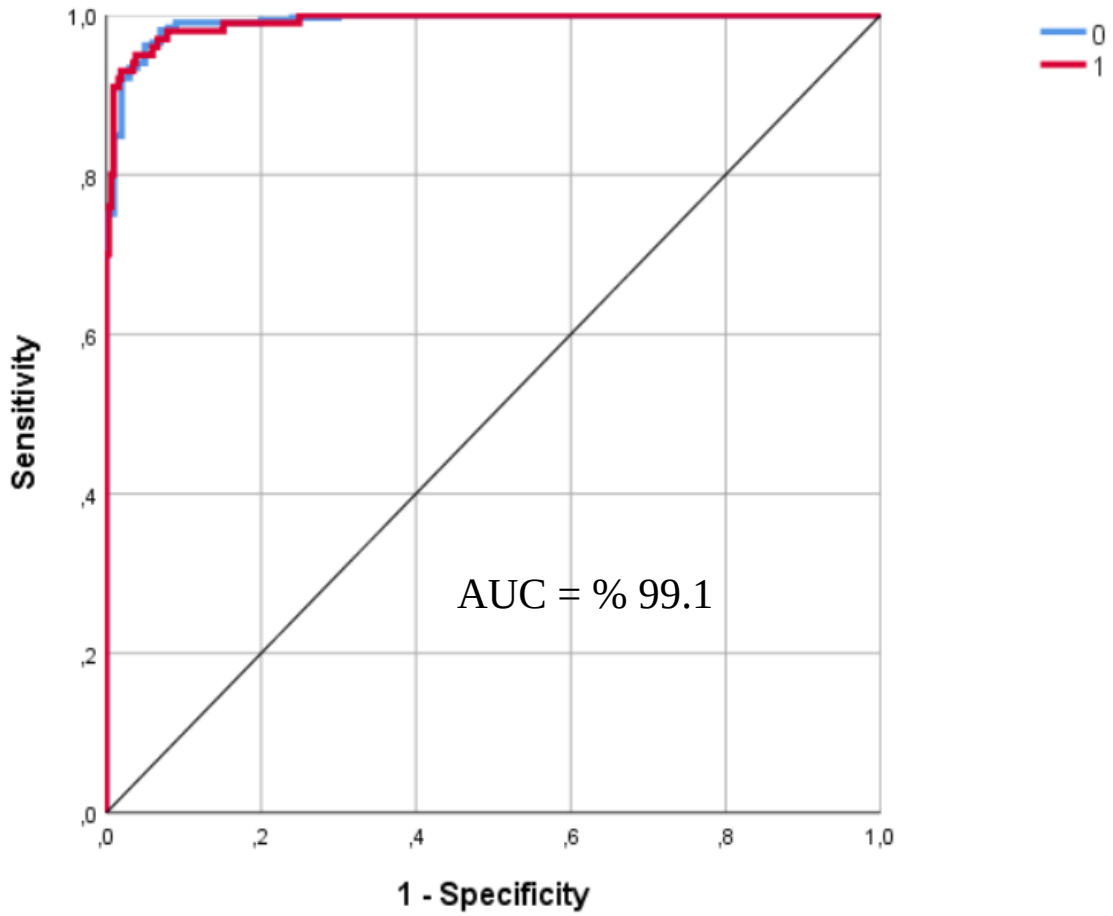
|                                               | <b>Önem</b> | <b>Normalize Edilmiş Önem</b> |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| <b>LAP Kısa Aks</b>                           | 0.135       | 100                           |
| <b>LAP Uzun Aks</b>                           | 0.116       | 86.0                          |
| <b>Kitle/LAP SUVmax</b>                       | 0.103       | 76.6                          |
| <b>LAP SUVmax</b>                             | 0.103       | 76.1                          |
| <b>Kitle SUVmax</b>                           | 0.096       | 71.1                          |
| <b>PET-BT'den operasyona geçen gün sayısı</b> | 0.095       | 70.8                          |
| <b>Kitle Boyutu</b>                           | 0.095       | 70.6                          |
| <b>Hiler SUVmax</b>                           | 0.084       | 62.3                          |
| <b>Yaş</b>                                    | 0.077       | 57.2                          |
| <b>Cinsiyet</b>                               | 0.056       | 41.7                          |
| <b>Adenokarsinom tanısı</b>                   | 0.021       | 15.9                          |
| <b>Taraf</b>                                  | 0.014       | 10.6                          |

**Şekil 10. SPSS Neural Network N2 metastazına etki eden faktörlerin önem analizi grafiği**



Sadece klinik parametreler kullanılarak SPSS Neural Network metodunun N2 hastalıkta AUC değeri % 99.1 saptandı (Şekil 11).

*Şekil 11. SPSS Neural Network ile N2 istasyon metastazı belirlenmesi AUC grafiği*





### **III.F Hasta verilerinin farklı yapay zeka metotları ile N2 hastalık açısından analizi**

Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer lezyonun tarafı, boyutu, SUVmax değeri, adenokarsinom tanısı, mediastinal lenf nodunun en yüksek SUVmax değeri, hiler lenf nodlarının en yüksek SUVmax değeri, primer lezyon ve mediastinal lenf nodunun en yüksek SUVmax değerinin oranı, mediastinal lenf nodlarının en büyük kısa aksı ve uzun aksı, PET-BT'den operasyona kadar geçen gün sayısı yapay zeka yöntemleri ile değerlendirildi.

Sonuç olarak, yapay zeka metotlarının tümü ile incelemeler yapıldıktan sonra en iyi sonuçlara Lineer SVM metodu ile ulaşıldı. Bu yöntemde ACC % 95.7, AUC % 93.5, sensitivite % 88.5, spesifite % 98.5, PPV % 95.8, NPV % 95.7 ve F1 skoru 0.92 olarak saptandı. En yüksek sensitivite ve spesifite değerleri Logistic Regression (SMOTE) algoritması ile sırasıyla % 92.3 ve % 91.2 belirlenmesine rağmen aynı yöntemde F1 skoru ve PPV değerleri sırasıyla 0.85 ve % 80 saptandı. Bu nedenle N2 hastalığı saptamada Lineer SVM'nin en iyi yapay zeka metodu olduğu anlaşıldı (Tablo 23).

*Tablo 23. Hasta verilerinin farklı yapay zeka metodları ile N2 hastalık açısından analizi\**

| Yapay Zeka Metodu           | ACC   | AUC   | Sensitivite | Spesifite | PPV   | NPV   | F1 Skoru |    | Tahmin N0 | Tahmin N2 |
|-----------------------------|-------|-------|-------------|-----------|-------|-------|----------|----|-----------|-----------|
| Linear SVM                  | 0.957 | 0.935 | 0.885       | 0.985     | 0.958 | 0.957 | 0.92     | N0 | 67        | 1         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 3         | 23        |
| Linear SVM (SMOTE)          | 0.904 | 0.91  | 0.923       | 0.897     | 0.774 | 0.968 | 0.842    | N0 | 61        | 7         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 2         | 24        |
| RBF SVM                     | 0.787 | 0.615 | 0.231       | 1.000     | 1.000 | 0.773 | 0.375    | N0 | 68        | 0         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 20        | 6         |
| RBF SVM (SMOTE)             | 0.894 | 0.867 | 0.808       | 0.926     | 0.808 | 0.926 | 0.808    | N0 | 63        | 5         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 21        |
| LDA                         | 0.926 | 0.877 | 0.769       | 0.985     | 0.952 | 0.918 | 0.851    | N0 | 67        | 1         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 6         | 20        |
| LDA (SMOTE)                 | 0.926 | 0.913 | 0.885       | 0.941     | 0.852 | 0.955 | 0.868    | N0 | 64        | 4         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 3         | 23        |
| QDA                         | 0.904 | 0.863 | 0.769       | 0.956     | 0.870 | 0.915 | 0.816    | N0 | 65        | 3         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 6         | 20        |
| QDA (SMOTE)                 | 0.915 | 0.894 | 0.846       | 0.941     | 0.846 | 0.941 | 0.846    | N0 | 64        | 4         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 4         | 22        |
| Decision Tree               | 0.904 | 0.874 | 0.808       | 0.941     | 0.840 | 0.928 | 0.824    | N0 | 64        | 4         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 21        |
| Decision Tree (SMOTE)       | 0.883 | 0.86  | 0.808       | 0.912     | 0.778 | 0.925 | 0.792    | N0 | 62        | 6         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 21        |
| Naive Bayes                 | 0.926 | 0.901 | 0.846       | 0.956     | 0.880 | 0.942 | 0.863    | N0 | 65        | 3         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 4         | 22        |
| Naive Bayes (SMOTE)         | 0.894 | 0.879 | 0.846       | 0.912     | 0.786 | 0.939 | 0.815    | N0 | 62        | 6         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 4         | 22        |
| AdaBoost                    | 0.894 | 0.867 | 0.808       | 0.926     | 0.808 | 0.926 | 0.808    | N0 | 63        | 5         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 21        |
| AdaBoost (SMOTE)            | 0.872 | 0.852 | 0.808       | 0.897     | 0.750 | 0.924 | 0.778    | N0 | 61        | 7         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 21        |
| Random Forest               | 0.883 | 0.8   | 0.615       | 0.985     | 0.941 | 1.000 | 0.744    | N0 | 67        | 1         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 0         | 16        |
| Random Forest (SMOTE)       | 0.872 | 0.876 | 0.885       | 0.868     | 0.719 | 0.952 | 0.793    | N0 | 59        | 9         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 3         | 23        |
| Neural Net                  | 0.904 | 0.863 | 0.769       | 0.956     | 0.870 | 0.915 | 0.816    | N0 | 65        | 3         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 6         | 20        |
| Neural Net (SMOTE)          | 0.915 | 0.906 | 0.885       | 0.926     | 0.821 | 0.955 | 0.852    | N0 | 63        | 5         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 3         | 23        |
| Gaussian Process            | 0.766 | 0.66  | 0.423       | 0.897     | 0.611 | 0.924 | 0.5      | N0 | 61        | 7         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 5         | 11        |
| Gaussian Process (SMOTE)    | 0.851 | 0.802 | 0.692       | 0.912     | 0.750 | 0.886 | 0.72     | N0 | 62        | 6         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 8         | 18        |
| Logistic Regression         | 0.926 | 0.901 | 0.846       | 0.956     | 0.880 | 0.942 | 0.863    | N0 | 65        | 3         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 4         | 22        |
| Logistic Regression (SMOTE) | 0.915 | 0.917 | 0.923       | 0.912     | 0.800 | 0.969 | 0.857    | N0 | 62        | 6         |
|                             |       |       |             |           |       |       |          | N2 | 2         | 24        |

\* 0.9'un üzerindeki değerler giderek koyulaşan renklerle boyanmıştır

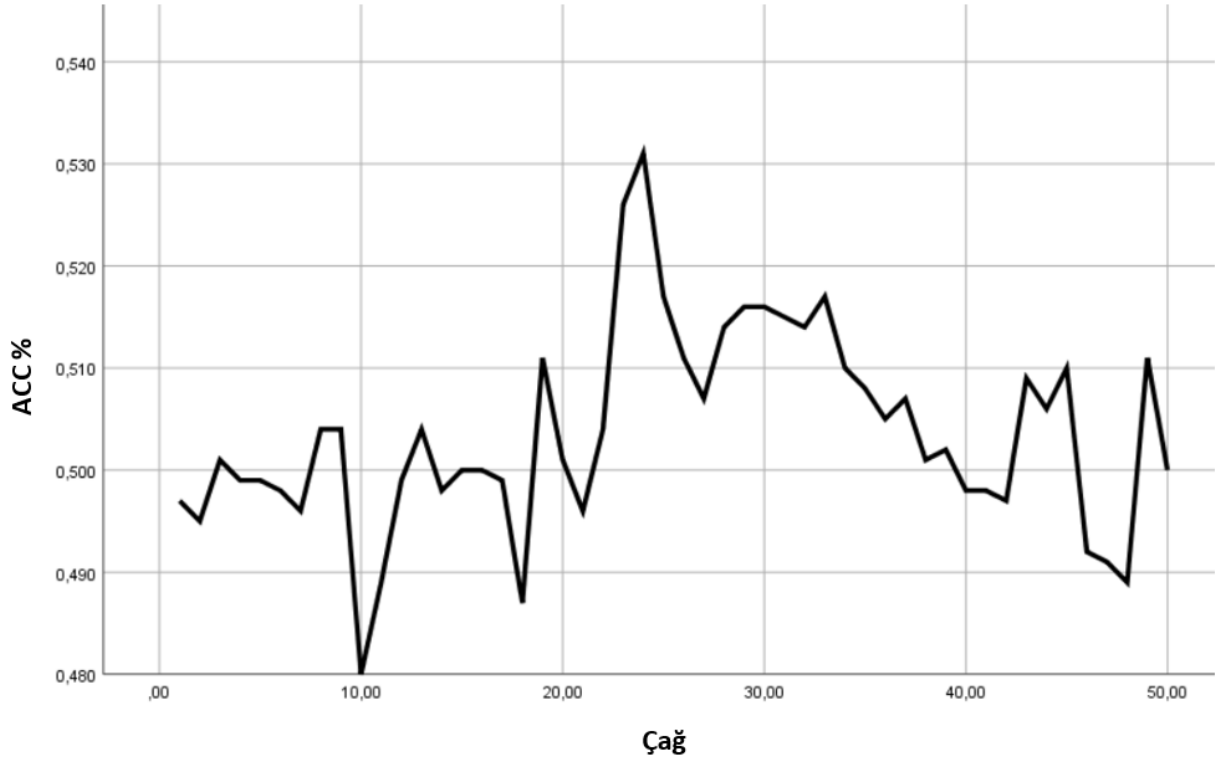
### III.G Yapay Zeka İle Radyolojik Görüntülerin Analizi

Hastaların toraks BT görüntülerinin yapay zeka ile incelenmesi sonucunda ACC % 50, AUC % 0, sensitivite % 0, spesifite % 100 ve F1 skoru % 33 olarak saptandı (Tablo 24). Modelde 50 çağ boyunca ACC'nin % 53.1 ve % 48.0 aralığında olduğu görüldü (Şekil 12).

Tablo 24. Yapay zeka ile görüntü işleme sonuçları

|                               | ACC | AUC | Sensitivite | Spesifite | F1 skoru |
|-------------------------------|-----|-----|-------------|-----------|----------|
| Yapay Zeka ile görüntü işleme | 50% | 0%  | 0%          | 100%      | 0.33     |

Şekil 12. Yapay zeka ile görüntü işlemede ACC'nin çağlara göre değişimi



## IV.TARTIŞMA

Cerrahi, erken evre akciğer kanserinde en iyi sağkalım sağlayan tedavi yöntemidir. Akciğer kanseri, TNM 8. Evreleme Sistemi'ne göre 4 ana evreye ayrılır. Cerrahi, erken evre olarak tanımlanan evre I ve evre II hastalar için ilk önerilen tedavi seçeneği olmasına rağmen, evre III ve evre IV hastalarda genellikle cerrahi dışı tedavi yöntemleri tercih edilir. Mediastinal lenf bezi metastazı saptanan N2 olgular ise evre III hastalık grubunda değerlendirilir. Bu hastaların sağkalımları erken evre hastalardan daha kötüdür ve 5 yıllık sağkalım oranları evre IIIA'da % 36'a kadar düşmektedir [32]. Bu nedenle cerrahi tedaviden yarar görecektir erken evre hastaların preoperatif olarak tanımlanması ve mediastinal lenf nodu tutulumunun belirlenmesi çok önemlidir. Bu amaçla, sıklıkla BT, PET-BT ve EBUS, mediastinoskopi gibi girişimsel işlemler içeren klinik yöntemler kullanılır. Bunların yanı sıra, mediastinal lenf bezi tutulumu, N2 hastalığının preoperatif tanısına yönelik olarak, son yıllarda yapılan yapay zekanın kullanıldığı çalışmalar ise umut vericidir [74-82]. Ayrıca yapay zekanın kullanılabileceği, güvenilir non-invaziv evreleme yöntemlerinin geliştirilmesi, hastaların tanı almasından cerrahiye kadar geçen süreyi, ek girişimlerden dolayı oluşabilecek komplikasyon risklerini azaltacak ve artmış sağlık harcamalarının önüne geçecektir. Biz de bu çalışmamızda N2 hastalığının preoperatif tanısı için şimdiye kadar yapılmış en büyük hasta serisinde farklı yapay zeka metodlarını kullanarak ayrıntılı bir analiz yaptık.

Literatürde klinik N0 olgularda bile % 6.5-16.8 oranlarında gizli N2 hastalık saptandığı bildirilmiştir [83]. Aynı şekilde literatürde klinik N0/N1 olgularda % 14-16 N2 pozitifliği bildiren çalışmalar vardır [84]. Bu nedenle klinik N0 olgular, N2 hastalık açısından titizlikle araştırılmalıdır.

Çalışmamızda yaş ve N2 metastazı arasında ilişki saptanmamıştır. Yaşın N2 metastazına etkisi tartışmalıdır. Benzer şekilde Vaghjani ve arkadaşlarının klinik evre IA hastalarda yaptıkları çalışmada [85] ve Moon ve arkadaşlarının invaziv komponenti 3 cm'nin altında tümörlerde yaptıkları çalışmada, yaş ile N2 metastazı arasında korelasyon saptanmamıştır [86]. Ancak Zhang ve arkadaşları, T1 tümörlerde hasta yaşının N2 metastazı ile arasında negatif korelasyon olduğunu raporlamıştır. Çalışmalarında regresyon analizi ile her bir yaş için riskin 0.97 kat azaldığını hesaplamışlardır [83].

Cinsiyet ve N2 metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde ise çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizinde kadın cinsiyeti ve N2 metastazı arasında ilişki saptadık. Hasta grubunda kadın cinsiyetinde adenokarsinom alt tipinin istatistiki anlamlı oranda fazla saptanmasının ve adenokarsinom hastalarında N2 metastazının fazla görülmesinin buna sebep olduğu düşünülmüştür. Dünyada kadın cinsiyette ve özellikle adenokarsinom alt tipinde akciğer kanserlerinin oranının arttığı raporlanmıştır [87]. Bununla birlikte adenokarsinomlarda mediastinal metastaz oranının diğer histopatolojik tanılara göre daha fazla olduğu raporlanmıştır [88].

Primer tümörün SUVmax değeri ile N2 hastalık arasında çalışmamızda ilişki saptanmamıştır. Ancak Miyazaka ve arkadaşları klinik N0 hastalarda primer tümörün SUVmax değerinin N2 metastazı saptanan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğunu raporlamıştır [89]. Benzer şekilde bir diğer araştırmada klinik N0 hastalarda primer tümörün SUVmax değerinin 1 birim artmasının N2 metastazını 1.06 kat arttırdığı gösterilmiştir [85]

Mediastinal lenf nodu metastazına etki ettiği düşünülen bir diğer parametre olan tümör boyutu incelendiğinde ise çalışmamızda N0 ve N2 hastalıkta anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın Vaghini ve arkadaşları tümör boyutunda her 1 cm artışın N2 metastazı riskini 2 kat arttırdığını bildirmiştir [85]. Benzer şekilde Li ve arkadaşları 5 cm ve 7 cm üzerindeki tümörlerde skip N2 metastazının sırasıyla 4.7 kat ve 5.2 kat arttığını bildirmişlerdir [90]. Bunlara ek olarak literatürde klinik N0 hastalarda CEA seviyesi, lenfovasküler invazyon, STAS gibi faktörlerin N2 metastazını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [62].

Çalışmamızda histopatolojik tanıları olan lenf nodlarının üç boyutlu görüntülemelerinde kullanılan U-net derin öğrenme metodu ile sensitivite % 0, spesifite % 100 ve ACC % 50 oranında çok sınırlı kalmış ve N2 hastalığın tanısında başarısız olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan N2 hastalık tanısı için, hastaların klinik ve radyolojik bulgularını birlikte değerlendirerek oluşturduğumuz yapay zeka modelleri içerisinde Lineer SVM yöntemiyle en yüksek tanısal doğruluk değerlerine ulaştık. Bu yöntemde ACC % 95.7, sensitivite % 88.5, spesifite %98.5, PPV %95.8, NPV %95.7, F1 skoru % 92 olarak saptandı. Literatürde SVM modeli kullanılan bir diğer çalışmada ACC % 91.8 olarak raporlanmıştır. Guotao Yin ve arkadaşlarının 2021 yılında 71 hastada yaptıkları bu çalışmada, lenf nodlarının SUVmax değerleri, kısa ve uzun aksları ve dansiteleri kullanılarak oluşturulan üç farklı yapay zeka modeli kullanılmıştır. Çalışmamız ile benzer şekilde SVM modelinin, k-nearest neighbors (KNN) ve random forest

modelinden üstün olduğu ve tanı açısından en uygun yapay zeka modeli olduğunu bildirmişlerdir [82]. Xuan Gao ve arkadaşlarının 2021’de, 132 hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada ise mediastinal lenf nodlarının SUVmax değerleri, kısa aksları, PET-BT görüntülerinde lenf nodlarının doku analizleri ve histogram verilerinin kullanıldığı SVM modelini araştırmışlardır. Doku analizi ve histogram verilerinin konvansiyonel radyolojik bulgulara eklenmesinin sensitivite ve spesifiteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Sensitivite oranı % 96 saptanmasına rağmen spesifite % 75 ve ACC % 86 oranında sınırlı kalmıştır [77]. Bu çalışma, düşük ACC oranına rağmen değişken sayısının artırılmasının N2 hastalık tanısına yardımcı bir faktör olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Biz de çalışmamızda çok sayıda, toplam 12 değişkenin değerlendirildiği yapay zeka modelleri kullandık. Wang ve arkadaşları, 2017’de 168 hastanın 1397 lenf nodunu analiz ettikleri yapay zeka çalışmasında, çalışmamızda olduğu gibi hastaların radyolojik ve klinik bilgileri ile birlikte toraks BT doku analizi ve görüntü işleme yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Aynı yazarlar SVM modelinde ACC, sensitivite ve spesifite oranlarını bizim çalışmamızdan daha düşük olarak sırasıyla % 82.7, % 77.8 ve % 88.3 olarak bildirmişlerdir [81].

Kyoungjune Pak ve arkadaşları ise 2018 yılında 115 hastanın 301 lenf nodunun ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir. Lenf nodlarının PET-BT bulguları, kalsifikasyon, uzun ve kısa çaplarının ölçümleri ile oluşturulan karar ağacı (decision tree) modelinin kullanıldığı bu çalışmada, ACC % 40 spesifite ise % 96.2 olarak saptanmıştır [79]. Çalışmamızda decision tree modelinde aynı değerleri sırasıyla % 90.4 ve % 94.1 olarak saptadık. Pak ve arkadaşlarının çalışmasından tek başına lenf nodlarının istasyon bazında değerlendirilmesinin güçlü bir yapay zeka modeli oluşturabilmek için yetersiz kalacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda histopatolojik tanıları olan lenf nodlarının üç boyutlu görüntülemelerinde derin öğrenme metodu ile ACC oranı % 50 olarak tanısız açıdan yetersiz kalmıştır. David Wallis ve arkadaşları tarafından 2022’de 134 hasta ile yapılan bir araştırmada, PET-BT görüntülerinden çıkarılan üç boyutlu lenf nodu alanları U-Net derin öğrenme yöntemiyle değerlendirilmiştir. Derin öğrenme metodunun sonuçlarının iki nükleer tıp uzmanının değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, derin öğrenmenin % 88 sensitivite ve % 69 yanlış pozitiflikle metastazları belirlediği görülmüştür [80]. Dolayısıyla çalışmamızla benzer şekilde U-net yapay zeka modelinin N2 hastalığı belirlemede yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak, bu çalışmanın sonuçları, lenf nodlarının histopatolojik tanıların doğrulanmaması nedeniyle tartışmaya açıktır.

Diğer taraftan Nuam Tau ve arkadaşları tarafından 264 hasta ile 2019'da yapılan bir diğer çalışmada lenf nodlarının 3 boyutlu segmentasyonu sonrasında yapay zeka yöntemleri kullanılmıştır. N1-3 hastalığın N0 hastalıktan ayrılmasında, modelin % 80 AUC, % 80 sensitivite ve % 74 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir [74]. Wang ve arkadaşlarının 2017'de 168 hastanın 1397 lenf nodunu analiz ettikleri yapay zeka çalışmasında ise çalışmamızda olduğu gibi hastaların radyolojik ve klinik bilgileri ile birlikte toraks BT doku analizi ve görüntü işleme yöntemleri karşılaştırılmıştır [81]. Bu çalışmada yazarlar en güvenilir yöntemin Adaboost olduğunu göstermişlerdir. Bu yapay zeka yöntemi ile ACC, sensitivite ve spesifite oranlarını sırasıyla % 85, % 84 ve % 85 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda aynı yapay zeka modelinde bu değerleri sırasıyla % 89, % 80 ve % 92 olarak saptamamıza rağmen sonuçta en güvenilir modelin lineer SVM olduğu anlaşılmıştır.

Bütün bu çalışmalar 3 boyutlu yapay zeka ile görüntü işleme yöntemlerinin hastaların klinik ve radyolojik verileriyle oluşturulan yöntemlere kıyasla düşük performans gösterdiğini ve mediastinal lenf nodu metastazının belirlenmesinin halen yapay zeka ile görüntü işleme için zor bir problem olduğunu göstermektedir.

Diğer organ kanserlerinde de lenf nodu metastazlarını belirlemek için yapay zeka modellerinin oluşturulduğu çalışmalar yayınlanmıştır [91-93]. Günakan ve arkadaşları, toplam 762 endometrium kanseri tanısı olan olguda lenf nodu tutulumunu değerlendirilmesi için Naive Bayes yapay zeka modelini kullanmıştır. Araştırmacılar, toplam 8 tümör özelliğinin değerlendirildiği bu çalışmada, batin içi lenf nodu metastazını belirlemede % 97.6 oranında ACC değerlerine ulaşmışlardır. Sonuç olarak yazarlar, gelişen yapay zeka teknolojisinin endometrium kanserinin tedavisinde gelecekte çok önemli bir yere sahip olabileceğini vurgulamışlardır [91]. Benzer şekilde Zhou ve arkadaşları da toplam 1169 gastrik kanser tanısı olan seride yapay zeka modeli ile lenf bezi tutulumunu değerlendirmişlerdir. Postoperatif dönemde oluşabilecek batin içi metastazlarını gradient boost decision tree yöntemiyle ACC % 95 oranında olacak şekilde yüksek doğruluk oranıyla öngörebileceklerini bildirmişlerdir [92]. Bunların yanı sıra meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazını belirlemede MR özelliklerinin değerlendirildiği ve yapay zeka metodlarının kullanıldığı, toplam 2247 olgunun ve 14 çalışmanın olduğu meta analizde ise sensitivitenin % 79,

spesifitenin % 77 olduğu bildirilmiştir [93]. Sonuç olarak, araştırmacılar meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı tanısında yapay zeka modellerinin henüz yeterli olmadığını vurgulamışlardır.





## V.SONUÇ

Primer küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle tetkik edilen hastalarda mediastinal lenf nodu metastazının belirlenmesinde görüntü işleme algoritmalarının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer yandan artan sayıda klinik ve radyolojik verilerin kullanıldığı yapay zeka yöntemleri ile mediastinal lenf bezi metastazı, özellikle lineer SVM metodu kullanılarak yüksek tanısal doğruluk oranı ile öngörülebilir.



## KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022. **72**(1): p. 7-33.
3. Dr. Alper Toker, D.İ.A., Op. Dr. Semih Barlas, Op. Dr. Emin Tireli, Doç. Dr. Enver Dayıoğlu, Prof. Dr. Cemil Barlas, *Akciger Kanseri Cerrahi Sonuçlarımız*. 1994.
4. Silvestri, G.A., 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): p. e211S-e250S.
5. Xiao, R., et al., *The value of mediastinoscopy in N staging of clinical N2 lung cancer*. Mediastinum, 2019. **3**.
6. Satya P. Singh, L.W., Sukrit Gupta, Balázs Gulyás, *3D Deep Learning on Medical Images: A Review*.
7. Esteva, H., et al., *Neural networks as a prognostic tool of surgical risk in lung resections*. The Annals of thoracic surgery, 2002. **73**(5): p. 1576-1581.
8. Vineis, P., *Definition and classification of cancer: Monothetic or polythetic?* Theoretical Medicine, 1993. **14**(3): p. 249-256.
9. Adler, I., *Primary malignant growths of the lungs and bronchi*. 1912: Longmans, Green, and Company.
10. Allemani, C., et al., *Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. The Lancet, 2015. **385**(9972): p. 977-1010.
11. Wynder, E.L. and E.A. Graham, *Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases*. J Am Med Assoc, 1950. **143**(4): p. 329-36.
12. Hoffmann, D. and I. Hoffmann, *The changing cigarette, 1950-1995*. J Toxicol Environ Health, 1997. **50**(4): p. 307-64.
13. Alberg, A.J., et al., *Epidemiology of Lung Cancer*. Chest, 2013. **143**(5): p. e1S-e29S.
14. Sheng, L., et al., *A meta-analysis of the relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk of nonsmoker in China*. Medicine, 2018. **97**(28).
15. Laisaar, T., et al., *Surgically treated lung cancer patients: do they all smoke and would they all have been detected with lung cancer screening?* ERJ Open Research, 2018. **4**(3).
16. Hecht, S.S., *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1999. **91**(14): p. 1194-1210.
17. Abdel-Rahman, S.Z., et al., *Variability in human sensitivity to 1, 3-butadiene: Influence of polymorphisms in the 5'-flanking region of the microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1)*. Toxicological Sciences, 2005. **85**(1): p. 624-631.
18. Jassem, J., *Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects*. Translational lung cancer research, 2019. **8**(Suppl 1): p. S50.
19. Caini, S., et al., *Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Thoracic Oncology, 2022.
20. Rota, M., et al., *Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014*. Arch Toxicol, 2014. **88**(8): p. 1479-90.
21. Coglianò, V.J., et al., *Preventable Exposures Associated With Human Cancers*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2011. **103**(24): p. 1827-1839.
22. Bade, B.C. and C.S.D. Cruz, *Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention*. Clinics in chest medicine, 2020. **41**(1): p. 1-24.

23. Belot, A., et al., *Association between age, deprivation and specific comorbid conditions and the receipt of major surgery in patients with non-small cell lung cancer in England: a population-based study*. Thorax, 2019. **74**(1): p. 51-59.
24. Rivera, M.P. and D.E. Stover, *Gender and lung cancer*. Clinics in chest medicine, 2004. **25**(2): p. 391-400.
25. Risch, A. and C. Plass, *Lung cancer epigenetics and genetics*. International journal of cancer, 2008. **123**(1): p. 1-7.
26. Nicholson, A.G., et al., *The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015*. J Thorac Oncol, 2022. **17**(3): p. 362-387.
27. Iyer, S., G. Taylor-Stokes, and A. Roughley, *Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany*. Lung Cancer, 2013. **81**(2): p. 288-93.
28. Gridelli, C., et al., *Non-small-cell lung cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15009.
29. Polanski, J., et al., *Quality of life of patients with lung cancer*. Onco Targets Ther, 2016. **9**: p. 1023-8.
30. Kanaji, N., et al., *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer*. World J Clin Oncol, 2014. **5**(3): p. 197-223.
31. Doll, R., *The Pierre Denoix Memorial Lecture: nature and nurture in the control of cancer*. European Journal of Cancer, 1999. **35**(1): p. 16-23.
32. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(1): p. 39-51.
33. Ahmed H. El-Sherief, M.C.T.L., MD Carol C. Wu, MD Richard L. Drake, PhD Gerald F. Abbott, MD Thomas W. Rice, MD, *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration*.
34. Hollings, N. and P. Shaw, *Diagnostic imaging of lung cancer*. Eur Respir J, 2002. **19**(4): p. 722-42.
35. MacMahon, H., et al., *Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017*. Radiology, 2017. **284**(1): p. 228-243.
36. Ettinger, D.S., et al., *NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2021. **19**(3): p. 254-266.
37. Sharma, P., et al., *Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update*. South Asian J Cancer, 2013. **2**(3): p. 171-8.
38. Moon, S.-H., et al., *Development of a Ga-68 labeled PET tracer with short linker for prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeting*. Bioorganic & medicinal chemistry, 2018. **26**(9): p. 2501-2507.
39. Gould, M.K., et al., *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. Jama, 2001. **285**(7): p. 914-924.
40. Feng, M., et al., *Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients*. Medicine, 2017. **96**(42).
41. Li, J., et al., *Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients*. Surgical oncology, 2013. **22**(3): p. 151-155.
42. McCloud, T., *The role of PET scanning in the evaluation of lung carcinoma*. Cancer Imaging, 2003. **3**(2): p. 83-84.
43. Bury, T., et al., *Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer*. European journal of nuclear medicine, 1998. **25**(9): p. 1244-1247.
44. Lu, Y., et al., *18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in lung cancer patients*. Neoplasma, 2010. **57**(2): p. 129-134.

45. Brink, I., et al., *Impact of [18F] FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2004. **31**(12): p. 1614-1620.
46. Zhou, X., et al., *Potential clinical value of PET/CT in predicting occult nodal metastasis in T1-T2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT*. Oncotarget, 2017. **8**(47): p. 82437.
47. Yousefi-Koma, A., M. Panah-Moghaddam, and V. Kalff, *The utility of metabolic imaging by 18F-FDG PET/CT in lung cancer: impact on diagnosis and staging*. Tanaffos, 2013. **12**(1): p. 16.
48. Hochegger, B., et al., *MRI in lung cancer: a pictorial essay*. The British journal of radiology, 2011. **84**(1003): p. 661-668.
49. Sheth, S., et al., *US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT*. Radiology, 1999. **210**(3): p. 721-726.
50. Jay, S., et al., *Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy*. Acta cytologica, 1980. **24**(4): p. 304-312.
51. Rivera, M.P., A.C. Mehta, and M.M. Wahidi, *Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e142S-e165S.
52. Li, W., et al., *Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring*. Molecular Cancer, 2022. **21**(1).
53. Lim, J.H., et al., *The optimal sequence of bronchial brushing and washing for diagnosing peripheral lung cancer using non-guided flexible bronchoscopy*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 1-7.
54. Zhang, W., et al., *Meta-analysis of the diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules*. Journal of thoracic disease, 2015. **7**(5): p. 799.
55. Zuñiga, P.V.S., et al., *Sensitivity of radial endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy for lung cancer in patients with peripheral pulmonary lesions: an updated meta-analysis*. Chest, 2020. **157**(4): p. 994-1011.
56. Vilmann, P., et al., *Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)*. Endoscopy, 2015. **47**(06): p. 545-559.
57. Gu, P., et al., *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. European journal of cancer, 2009. **45**(8): p. 1389-1396.
58. Varela-Lema, L., A. Fernández-Villar, and A. Ruano-Ravina, *Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound–transbronchial needle aspiration: a systematic review*. European Respiratory Journal, 2009. **33**(5): p. 1156-1164.
59. Laurent, F., et al., *CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle*. Clinical radiology, 2000. **55**(4): p. 281-287.
60. Chung, C., Y. Kim, and D. Park, *Transthoracic Needle Biopsy: How to maximize diagnostic accuracy and minimize complications*. Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020. **83**(Supple 1): p. S17.
61. De Leyn, P., 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): p. 787-798.
62. Hashinokuchi, A., et al., *Clinical significance of the combination of preoperative <scp>SUV</scp> max and <scp>CEA</scp> in patients with clinical stage <scp>IA</scp> lung adenocarcinoma*. Thoracic Cancer, 2022. **13**(18): p. 2624-2632.

63. Harken, D.E., et al., *A simple cervicomedastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease: with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung*. New England Journal of Medicine, 1954. **251**(26): p. 1041-1044.
64. Carlens, E., *Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum*. Diseases of the Chest, 1959. **36**(4): p. 343-352.
65. Zieliński, M., *Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2007. **2**(4): p. 370-372.
66. Witte, B., et al., *Extended cervical mediastinoscopy revisited*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(1): p. 114-9.
67. Zakkar, M., C. Tan, and I. Hunt, *Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy?* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2012. **14**(1): p. 81-84.
68. Leschber, G., G. Holinka, and A. Linder, *Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—a method for systematic mediastinal lymphnode dissection*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2003. **24**(2): p. 192-195.
69. Kuźdżał, J., J. Warmus, and Z. Grochowski, *Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: What is the role of TEMPLA and VAMLA?* Lung Cancer, 2014. **86**(1): p. 1-4.
70. McNeill, T.M. and J.M. Chamberlain, *Diagnostic anterior mediastinotomy*. The Annals of thoracic surgery, 1966. **2**(4): p. 532-539.
71. Ramos, R., et al., *Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2012. **41**(6): p. 1342-1348.
72. Kotsiantis, S.B., I. Zaharakis, and P. Pintelas, *Supervised machine learning: A review of classification techniques*. Emerging artificial intelligence applications in computer engineering, 2007. **160**(1): p. 3-24.
73. Wang, J., et al. *Classification of imbalanced data by using the SMOTE algorithm and locally linear embedding*. in 2006 8th international Conference on Signal Processing. 2006. IEEE.
74. Tau, N., et al., *Convolutional Neural Networks in Predicting Nodal and Distant Metastatic Potential of Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer on FDG PET Images*. American Journal of Roentgenology, 2020. **215**(1): p. 192-197.
75. Alves, A.F.F., et al., *Combining machine learning and texture analysis to differentiate mediastinal lymph nodes in lung cancer patients*. Physical and Engineering Sciences in Medicine, 2021. **44**(2): p. 387-394.
76. Pham, T.D., *COMPLEMENTARY FEATURES FOR RADIOMIC ANALYSIS OF MALIGNANT AND BENIGN MEDIASTINAL LYMPH NODES*. 2017.
77. Gao, X., et al., *The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from 18F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer*. European journal of radiology, 2015. **84**(2): p. 312-317.
78. Krarup, M.M.K., et al., *Artificial Intelligence for the Characterization of Pulmonary Nodules, Lung Tumors and Mediastinal Nodes on PET/CT*. Seminars in Nuclear Medicine, 2021. **51**(2): p. 143-156.
79. Pak, K., et al., *A decision tree model for predicting mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer with F-18 FDG PET/CT*. Plos one, 2018. **13**(2): p. e0193403.
80. Wallis, D., et al., *An [18F]FDG-PET/CT deep learning method for fully automated detection of pathological mediastinal lymph nodes in lung cancer patients*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. **49**(3): p. 881-888.

81. Wang, H., et al., *Comparison of machine learning methods for classifying mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer from 18F-FDG PET/CT images*. EJNMMI Research, 2017. **7**(1).
82. Yin, G., et al., *Prediction of mediastinal lymph node metastasis based on 18F-FDG PET/CT imaging using support vector machine in non-small cell lung cancer*. European Radiology, 2020. **31**(6): p. 3983-3992.
83. Zhang, Y., et al., *A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2012. **144**(6): p. 1360-1364.
84. Kanzaki, R., et al., *Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical NO-1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: risk factors, pattern, and histopathological study*. Lung cancer, 2011. **71**(3): p. 333-337.
85. Vaghjiani, R.G., et al., *Tumor spread through air spaces is a predictor of occult lymph node metastasis in clinical stage IA lung adenocarcinoma*. Journal of Thoracic Oncology, 2020. **15**(5): p. 792-802.
86. Moon, Y., et al., *Risk factors for occult lymph node metastasis in peripheral non-small cell lung cancer with invasive component size 3 cm or less*. World Journal of Surgery, 2020. **44**(5): p. 1658-1665.
87. Nakamura, H. and H. Saji, *A worldwide trend of increasing primary adenocarcinoma of the lung*. Surgery today, 2014. **44**(6): p. 1004-1012.
88. Shafazand, S. and M.K. Gould, *A clinical prediction rule to estimate the probability of mediastinal metastasis in patients with non-small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2006. **1**(9): p. 953-959.
89. Miyasaka, Y., et al., *The maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the primary tumour is a good predictor of pathological nodal involvement in clinical NO non-small-cell lung cancer*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2013. **44**(1): p. 83-87.
90. Li, G.-L., et al., *Analysis of factors influencing skip lymphatic metastasis in pN2 non-small cell lung cancer*. Chinese Journal of Cancer Research, 2012. **24**(4): p. 340-345.
91. Günakan, E., et al., *A novel prediction method for lymph node involvement in endometrial cancer: machine learning*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2019. **29**(2): p. 320-324.
92. Zhou, C.-M., et al., *Machine learning predicts lymph node metastasis of poorly differentiated-type intramucosal gastric cancer*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 1-7.
93. Jeffrey Alan Golden, M., *Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases From Breast Cancer*. 2017.