



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

4. GÖĞÜS CERRAHİ KLİNİğİ

**N2 HASTALIK NEDENİYLE NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİğER KANSERLİ HASTALARDA
YENİDEN EVRELENDİRME YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ece Yasemin Demirkol

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

4. GÖĞÜS CERRAHİ KLİNİĞİ

**N2 HASTALIK NEDENİYLE NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA
YENİDEN EVRELENDİRME YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ece Yasemin Demirkol

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Volkan Erdoğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Göğüs cerrahisi asistanlık eğitim sürecimde ve tez hazırlama aşamasında her türlü desteğini esirgemeyen, teorik ve pratik anlamda tüm katkılarını sunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Metin ve Doç. Dr. Volkan Erdoğan 'ya,

Asistanlığında birlikte çalışma fırsatı bulduğum cerrahi bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, Prof. Dr. Hasan Akın, Doç. Dr. Özkan Saydam, Prof. Dr. Levent Cansever, Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan, Op. Dr. Aysun Ölçmen, Op. Dr. Yaşar Sönmezoglu, Prof. Dr. Aslı Gül Temel, Doç. Dr. Kemal Karapınar, Doç. Dr. Celal Buğra Sezen, Doç. Dr. Özgür İşgörücü, Doç. Dr. Mustafa Vedat Doğru, Doç. Dr. Cemal Aker, Doç. Dr. Yunus Seyrek, Doç. Dr. Ali Cevat Kutluk, Op. Dr. Deniz Sansar, Op. Dr. Ali Murat Akçıl, Op. Dr. Altan Ceritoğlu, Op. Dr. Tevrat Özalp, Op. Dr. Gamze Tanrıku, Op. Dr. Merve İkinci Fidan ve Op. Dr. Melike Güler Ülker'e,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya 'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a ve birlikte çalıştığım tüm uzman ve hocalarıma,

Berber asistanlık süreci yürüttüğümüz ve ilk yıllarımda bana destek olan başta Doç. Dr. Yunus Aksoy, Op. Dr. Kübra Nur Kılıç, Op. Dr. Oğuz Girgin, Op. Dr. Salih Bilen olmak üzere, çok kıymetli dostlarım Dr. Selin Onay Mahmuti, Dr. Nisa Yıldız İlhan , Dr. Ayşegül Çiftçi ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini bizden esirgemeyen tüm anestezi hekimlerimize, özellikle sorumlu hemşiremiz Ayla Ataş ve 4. Cerrahi servisi ekibi başta olmak üzere, her zaman işlerimizi kolaylaştıran, keyifle çalıştığımız tüm servis ve ameliyathane ekibine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman her koşulda en büyük destekçim olan biricik annem Fatma Emetli'ye, babam İsmail Emetli'ye ve kardeşlerime, tüm süreçlerde olduğu gibi asistanlık ve tez sürecinde de desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim Barış Demirkol'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ece Yasemin Demirkol

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİ.....	3
2.3. AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOMLAR ve BULGULAR.....	4
2.4. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA.....	5
2.5. AKCİĞER KANSERİNDE TANI ve EVRELEME YÖNTEMLERİ.....	7
2.5.1 Non-invaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri.....	7
2.5.2. İnvaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri.....	9
2.6. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME.....	15
2.7. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ.....	19
2.8. N2 HASTALIKTA NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI YENİDEN EVRELEME.....	20
2.8.1. Yeniden Evrelemede 18F- FDG PET/BT.....	20
2.8.2. Yeniden Evrelemede EBUS ve/veya Mediastinoskopi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	42
6. LİMİTASYON	50

7. SONUÇ	51
8. KAYNAKÇA	52
9.EKLER	60
9.1.ÖZGEÇMİŞ.....	61
9.2.TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	62
9.3.ETİK KURUL KARAR FORMU.....	64



KISALTMALAR

18F-FDG PET	: 18F- Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DDBT	: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of : Cancer
ESTS	: The European Society of Thoracic Surgeons
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
IARC	: The International Agency for Research on Cancer
IASCL	: International Association for the Study of Lung Cancer
IQR	: Çeyrekler Arası Fark
İE	: İnvaziv Evreleme
İT	: İmmünoterapi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
MDX	: Mediastinoskopi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NİE	: Non İnvaziv Evreleme
NOS	: Not Otherwise Specified
NÖD	: Negatif Öngörü Değeri
NUT	: Nuclear Protein in Testis
PERCIST	: Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PH	: Progresif Hastalık
PÖD	: Pozitif Öngörü Değeri
PY	: Parsiyel Yanıt
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RT	: Radyoterapi
SBRT	: Stereotactic Body Radiation Therapy
SD	: Standart Deviasyon
SH	: Stabil Hastalık

SUV	: Standardized Uptake Value
TBC	: Tüberküloz
TBİA	: Trans Bronşial İğne Aspirasyonu
TEMLA	: Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
TNM	: Tümör, nod ve metastaz
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktör 1
TTİA	: Trans Torasik İğne Aspirasyonu
TY	: Tam Yanıt
USG	: Ultrasonografi
VAMLA	: Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy
VATS	: Video-assisted thoracoscopic surgery
ypN	: Neoadjuvan tedavi sonrası nodal durum



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Epitelyal Tümörler ve Nöroendokrin Tümörler

Tablo 2. TNM Evrelemesi T faktörü

Tablo 3. TNM Evrelemesi N faktörü

Tablo 4. TNM Evrelemesi M faktörü

Tablo 5. 8.TNM evrelemesi

Tablo 6. Doğru Yeniden Evreleme ve Yanlış Yeniden Evreleme tanımına uyan örnek olgular

Tablo 7. Çalışmamızdaki Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 8. Tüm hastaların neoadjuvan tedavi sonrası durumu

Tablo 9. Mediastinal evreleme yöntemlerinin sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. IASCL Lenf Nodu İstasyonları ve Bölgeleri Haritası

Şekil 2. Hastaların ilk evreleme yöntemleri ve pozitif kabul edilen lenf nodları

Şekil 3. Neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT'si olan hastalarda uygulanan yöntemler ve sonuçları

Şekil 4. En az bir invaziv evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları

Şekil 5. Doğru yeniden evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları

Şekil 6. Yanlış yeniden evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları



ÖZET

Giriş-Amaç: Lokal ileri evre rezektabl (Evre III-N2) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında uzun dönem sağkalım için en önemli prognostik faktörlerden birisi de mediastinal nodal tutulumdur. Neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal downstage sağlanan olgularda cerrahi, yaygın olarak tercih edilen bir yöntem iken, perisiste N2 olgularda cerrahi yöntemler sağkalım avantajı sağlamamaktadır ve bu olgularda definitif onkolojik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Dolayısıyla neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal evrelemenin doğru yaklaşımlar ile yapılması, cerrahi için uygun endikasyonda hasta seçimi için oldukça önemlidir. Yeniden evrelemede kullanılacak radyolojik kriterlerin belirlenmesi gereksiz invaziv mediastinal evrelemenin önüne geçebilir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal yeniden evreleme yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem : Ocak 2018–Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz 4. Göğüs Cerrahisi Kliniğinde Evre III-N2 hastalık nedeniyle neoadjuvan tedavi almış KHDAK tanılı olgularda yeniden evrelenen ve/veya doğrudan opere edilen 51 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların neoadjuvan tedavi sonrası non-invaziv [Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)] ve/veya invaziv (Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), Mediastinoskopi) yeniden evrelendirme yöntemleri, elde edilen patoloji sonuçları ile birlikte incelendi ve karşılaştırıldı. Tüm hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal yeniden evreleme yöntemleri, invaziv evrelenen grup (İE Grup n=31, %60.8) ve non invaziv evrelendirilen grup (NİE Grup, n=20, %39.2) olarak sınıflandırıldı. NİE Grup sadece toraks BT (n=5, %9.8) ve/veya sadece PET-BT (n=15, %29.4) ile cerrahi karar verilen hastalardan oluşurken, İE grubu; BT+EBUS (n=2, %3.9), BT+mediastinoskopi (n=5, %9.8), PET-BT+EBUS (n=6, %11.7), PET-BT+mediastinoskopi (n=15, %29.4), PET-BT+EBUS+mediastinoskopi (n=3, %5.8) hasta gruplarından oluşmaktaydı. Çalışmada ayrıca tarafımızca geliştirilen ve daha önceden yapılmış çalışmalara dayanan kriterlere göre belirlenmiş olan **Doğru Yeniden Evreleme (Doğru YE)** algoritması oluşturuldu. Bu algoritmanın amacı, neoadjuvan tedavi sonrası hangi

olgularda İE, hangi olgularda NİE yapılmasına karar vermektir. Bu algoritma oluşturulurken neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT çekilmiş olguların tümör (T) ve nodal (N) faktöründeki boyut ve maksimum standardize edilmiş tutulum (SUVmax) değerlerindeki değişimler dikkate alındı. Bu kriterler dışında yapılan tüm yeniden evreleme şekilleri **Yanlış Yeniden Evreleme (Yanlış YE)** yöntemleri olarak tanımlandı. Mevcut yeniden evreleme yöntemleri ve geliştirdiğimiz Doğru YE algoritmasının neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin yeniden evrelemesindeki duyarlılığı, özgüllüğü, negatif öngörü değerleri (NÖD), pozitif öngörü değerleri (PÖD) ve doğruluğu hesaplandı.

Bulgular: Tüm olguların yaş ortalaması 61.4 ± 8.2 (aralık 40-79) yıl olup, (n=43, %84.3)'ü erkekti. Hastaların (n=37, %72.5)'sine patolojik olarak kanıtlanmış N2 ve (n=14, %27.5)'üne radyolojik N2 nedeni neoadjuvan tedavi uygulandı. En sık patolojik olarak kanıtlanmış N2'nin 4R lokalizasyonunda olduğu saptandı (n=22, %59.4). Sadece PET-BT nin yeniden evreleme amaçlı kullanıldığı NİE grubunda, mediasteninin yeniden evrelendirilmesi açısından yöntemin duyarlılığı %55.5, özgüllüğü %83.3, NÖD %86.2, PÖD %50, doğruluğu %76.9, yanlış negatiflik oranı %13.7 olarak hesaplandı. İnvaziv evreleme yöntemlerinin kullanıldığı İE grubunda ise, yöntemlerin genel olarak duyarlılığı %66.6, özgüllüğü %100, NÖD %88, PÖD %100, doğruluğu %90.3 ve yanlış negatiflik oranı %12 olarak bulundu. Yanlış negatiflik açısından, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamışken (p=1.00), İE grubunda doğruluk daha yüksekti. Doğru YE yapılan hastalar (n=34) ile Yanlış YE hastalar (n=17) karşılaştırıldığında Doğru YE hastalarda akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu sırasında metastatik LN metastazı saptanma olasılığı %5.9 iken Yanlış YE hastalarda bu oran %23.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa doğru bir eğilim olduğunu gösterdi (Odds ratio=4.92, %95 güven aralığı=0.80-30.30), p=0.06). Doğru YE yöntemi uygulanan hastalarda **yanlış negatiflik** olasılığı, Yanlış YE grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber 4 kat daha azdı (%7.1'e karşılık %23.5, Odds ratio=4.00, %95güven aralığı=0.64-2.50). Doğru YE'nin neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı %75, özgüllüğü %100, NÖD %92.8, PÖD %100 ve doğruluğu %94.1 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda PET-BT kullanılarak radyolojik yeniden evrelenen hasta grubu ile invaziv mediastinal evreleme yöntemlerinin kullanıldığı hasta grupları arasında

yanlış negatiflik oranları benzer olmasına rağmen invaziv yöntemlerin doğruluğu PET-BT'ye göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Geliştirdiğimiz mediasteninde Doğru YE algoritması, yüksek doğruluk oranları ve düşük yanlış negatiflik oranları ile invaziv mediastinel evreleme gereken ve gerekmeyen hasta gruplarının belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak bu yöntemin doğrulanması için çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, neoadjuvan tedavi, N2 hastalık, yeniden evreleme



ABSTRACT

Introduction and Aim: Mediastinal nodal involvement is one of the most significant prognostic factors for long-term survival in patients with locally advanced resectable (Stage III-N2) non-small cell lung cancer (NSCLC). While surgery is widely preferred for cases achieving mediastinal downstaging after neoadjuvant therapy, it does not confer survival advantage in persistent N2 cases, which are managed with definitive oncological treatment protocols. Therefore, accurate mediastinal restaging after neoadjuvant therapy is crucial for appropriate patient selection for surgery. Establishing radiological criteria for restaging could prevent unnecessary invasive mediastinal staging. This study aimed to evaluate the effectiveness of mediastinal restaging methods after neoadjuvant therapy.

Materials and Methods: Fifty-one patients diagnosed with Stage III-N2 NSCLC who underwent neoadjuvant therapy and were either restaged or directly operated on at the Department of Thoracic Surgery between January 2018 and December 2023 were retrospectively analyzed. Patients were classified into two groups based on the post-neoadjuvant therapy restaging methods: invasive (IE Group, n=31, 60.8%) and non-invasive (NIE Group, n=20, 39.2%). The NIE Group comprised patients who underwent thoracic computed tomography (CT) alone (n=5, 9.8%) and/or Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) alone (n=15, 29.4%) for decision-making regarding surgery, while the IE Group included patients evaluated with combinations such as CT+Endobronchial ultrasonography (EBUS) (n=2, 3.9%), CT+mediastinoscopy (n=5, 9.8%), PET-CT+EBUS (n=6, 11.7%), PET-CT+mediastinoscopy (n=15, 29.4%), and PET-CT+EBUS+mediastinoscopy (n=3, 5.8%). Additionally, we developed a Correct Restaging (CR) algorithm based on criteria developed by our team and previous studies. The aim of this algorithm was to determine whether IE or NIE should be performed post-neoadjuvant therapy. Changes in tumor (T) and nodal (N) factors' size and maximum standardized uptake value (SUV_{max}) from post-neoadjuvant therapy PET-CT scans were considered. All other restaging methods were defined as Incorrect Restaging (IR) methods. The sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value

(PPV), and accuracy of current restaging methods and the CR algorithm were calculated for post-neoadjuvant therapy mediastinal restaging.

Results: The mean age of all patients was 61.4 ± 8.2 years (range 40-79 years), with 43 patients (84.3%) male. Neoadjuvant therapy was pathologically confirmed in 37 cases (72.5%) and radiologically confirmed in 14 cases (27.5%) of N2 disease. The most common site of pathologically confirmed N2 localization was station 4R, observed in 22 cases (59.4%). In the NIE Group, which utilized only PET-CT for restaging, the method exhibited a sensitivity of 55.5%, specificity of 83.3%, NPV of 86.2%, PPV of 50%, and accuracy of 76.9%, with a false negative rate of 13.7%. In the IE Group, which utilized invasive restaging methods, the sensitivity was 66.6%, specificity was 100%, NPV was 88%, PPV was 100%, and accuracy was 90.3%, with a false negative rate of 12%. Although no statistically significant difference was observed between the groups in terms of false negativity ($p=1.00$), the IE Group demonstrated higher accuracy. When comparing patients undergoing CR ($n=34$) versus IR ($n=17$), the likelihood of detecting metastatic lymph nodes during lung resection and mediastinal lymph node dissection was 5.9% in CR patients versus 23.5% in IR patients. This difference showed a trend towards statistical significance (Odds ratio=4.92, 95% confidence interval=0.80-30.30, $p=0.06$). The probability of false negativity in CR patients was non-significantly lower by a factor of 4 compared to IR patients (7.1% vs. 23.5%, Odds ratio=4.00, 95% confidence interval=0.64-2.50). The sensitivity of CR after neoadjuvant therapy was 75%, specificity was 100%, NPV was 92.8%, PPV was 100%, and accuracy was 94.1%.

Conclusion: While false negativity rates were similar between the group restaged using PET-CT and those using invasive mediastinal restaging methods, the accuracy of invasive methods was higher than PET-CT. The CR algorithm for the mediastinum we developed can be used to identify patient groups that require invasive mediastinal staging and those that do not, with high accuracy rates and low false-negative rates. However, multicenter prospective studies are needed to validate this method.

Keywords: Non-small cell lung cancer, neoadjuvant therapy, N2 disease, restaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rezeke edilebilir lokal ileri evre N2 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yaygın uygulanan terapötik bir seçenektir. Ancak bu hastaların optimal tedavisi halen belirsizdir ve araştırılmaktadır. Neoadjuvan tedavi ile N2 lenf nodu tutulumunun kaybolabileceği ve evrenin gerileyerek sağkalım avantajı sağladığı bilinmektedir (1,2,3). Uzun dönem sağkalım için en önemli prognostik faktörlerden biri de mediastinal evredir ve N2 hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası tekrar değerlendirmenin odak noktası mediastinal nodal downstage'in ortaya konmasıdır (33). Mediasteninin yeniden evreleme yöntemlerinin patolojik evreyi ne kadar iyi tahmin edebileceği ve böylece rezeksiyon yapılacak hastaların seçiminde ne kadar yol gösterici olabileceği araştırılmaktadır. Bu aşamada hangi prosedürün kullanılacağı ise tartışmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), endobronşiyal ultrason-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), endoskopik ultrasonografi (EUS), video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinotomi, mediastinoskopi ve re-mediastinoskopi gibi çeşitli yeniden evreleme teknikleri vardır.

Çalışmalarda BT'nin zayıf bir yeniden evreleme testi olduğunu ve tek başına kullanılmaması gerektiği raporlanmıştır (4,5). PET-BT görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler, preoperatif değerlendirmede daha az invaziv yaklaşım için umut ışığı olmaktadır. Fakat lenf nodu tutulumunu doğrulamak için halen invaziv bir prosedürün yapılması önerilmektedir (8).

Günümüzde invaziv yeniden evrelemede EBUS veya EUS yaygın olarak kullanıma girmiş olsa da altın standart yöntem mediastinoskopidir. Fakat ideal olarak önerilen mediasteninin ilk invaziv evrelemesinin iğne bazlı teknik ile yapılmasıdır böylece primer mediastinoskopi yeniden evreleme için kullanılabilir (9,33).

Sadece radyolojiye dayalı yeniden evrelemenin eksik kalacağı ortadadır, ancak invaziv tekniklerin de her hastada uygulanmasının hem aşırı tedaviye sebep olabileceği hem de işlem yükü nedeniyle her hastada farklı bir yönetim izlenmesi gereği açıktır. Yapılan çalışmalarda, PET-BT ile evreleme yöntemlerinin yüksek doğruluk oranları gösterilmiştir (10,11,12). Fakat bu evreleme algoritmalarında halen ortak bir

konsensus belirlenmemiştir. Bu da doğru yeniden evrelemenin ne olması gerektiği sorusunu doğurmaktadır.

Bu çalışmada N2 nedenli neoadjuvan tedavi alan KHDAK hastalarında non invaziv (toraks BT ve PET-BT) ve invaziv (EBUS ve mediastinoskopi) yeniden evreleme yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması, PET-BT de SUVmax 2.5 değerinin altına düşen hastalarda invaziv evreleme (İE) halen gerekli midir sorusuna cevap aramak ve en uygun yeniden evreleme algoritması oluşturulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, dünyada yeni tanı alan kanser vakalarında ikinci (%11,4), kanser nedenli ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Tüm ölüm nedenleri arasında ise akciğer kanseri altıncı sırada bulunmaktadır (13). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer) (IARC) GLOBOCAN 2020 raporuna göre, 2020'de dünya çapında akciğer kanseri insidansı 2.21 milyon (2.18-2.24 milyon), mortalite ise 1.8 milyon (1.77-1.83 milyon) olarak belirlenmiştir. Yıllık 1.44 milyon yeni vaka ve 1.19 milyon ölüm ile, erkekler kadınlara oranla yaklaşık 3'te 2 çoğunluğu oluşturur (14). Dünyada akciğer kanserinde erkek popülasyonda en yüksek insidansa sahip ülke Türkiye'dir (16). Ortalama tanı yaşı erkeklerde 70, kadınlarda ise 71 olarak raporlanmıştır (17). Ülkemizde %17.3 prevalans ile en yaygın tanı konan kanser türü akciğer kanseridir ve %23.9 mortalite ile kanserden ölümlerde birinci sırada gelmektedir. KHDAK, tüm akciğer kanserilerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur ve genellikle daha ileri evrelerde tanı konulmaktadır. Tanı anında hastaların %18'i evre 1 ve 2, %30'u evre 3, %52'si ise evre 4 tür (15).

2.2. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİ

Akciğer kanserinin etyolojisinde sigara kullanımı, bilinen risk faktörleri arasında ilk sırada yer alır. Sigara içenler, içmeyenlere kıyasla 10 ila 30 kat daha fazla akciğer kanserine yakalanma riski altındadır (18). Tütün ürünü dumanına maruziyete pasif duman maruziyeti (pasif içicilik) denir. Pasif içicilikte, akciğer kanseri riski doza bağlıdır. Pasif içicilerde akciğer kanseri oluşum riski hiç maruz kalmayanlara oranla %20 ile %30 arasında daha yüksektir (19). Nargile ve pipo gibi yaygın kullanılan sigara dışı tütün ürünleri, akciğer kanseri riskini ve mortalitesini arttıran ürünlerdir. Elektronik sigaraların içeriğinde kimyasal karsinogenik çözücüler bulunur ve nikotini akciğer epiteline taşıyan cihazlardır. Bu ürünlerin toplumda kullanım yoğunluğunun düşük olması nedeniyle akciğer kanseri riskinin rölatif olarak 2-4 kat arttığı gösterilmiş olsada sigaraya alternatif olarak algılanmamalıdır.

Akciğer kanseri etyolojisinde en sık asbest maruziyeti ile karşılaştığımız mesleki karsinogen maruziyetleri olguların %9-15 ini oluşturur. Asbest, direkt ve indirekt olarak hücre ve molekül etkileriyle akciğer kanseri etiyolojisinde yer alır. Radon maruziyeti vakaların %10'undan sorumlu iken hava kirliliği ise olguların %12'sinden sorumludur (20). Geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü de risk faktörlerinden biridir. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan solunum sistemi hastalıkları başlıklarıyla incelendiğinde; enfeksiyöz solunum sistemi hastalıklarından Chlamydia pneumonia pnömonisi, Tüberküloz ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü başlıca etkenlerdir (21).

Enfeksiyöz olmayan solunum sistemi hastalıkları arasında en sık görülenler kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve idiyopatik pulmoner fibrozisdir ve bu hastalıklar akciğer kanseri gelişme riskini artırıcı faktörler olarak tanımlanmaktadır (22). Aile öyküsü olan hastalarda da akciğer kanseri riski yüksektir. Genetik çalışmalarda en güçlü ilişkinin 15q25 lokusunda olduğu tespit edilmiş olup TP53, RB1 ve EGFR genlerindeki mutasyonların kalıtsal yatkınlık oluşturduğu raporlanmıştır (23).

2.3. AKCİĞER KANSERİNDE SEMPTOMLAR ve BULGULAR

Akciğer kanserinde semptom ve bulgular, tümörün evresi, lokalizasyonu, histolojik alt tipi ve paraneoplastik sendrom oluşturmasına göre değişkenlik göstermektedir. Hastaların yaklaşık %90'ı tanı anında semptomatik iken yaklaşık %6'sı asemptomatiktir. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %27'sinde akciğerdeki tümöre bağlı, %27'sinde non-spesifik, %32'side ise metastazlara bağlı şikayetler gözlemlenir. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarının yaklaşık %60'ında, KHDAK'ların ise %30-40'ında tanı anında evre IV metastatik akciğer kanseridir. Akciğer kanserleri sıklıkla karaciğer, böbreküstü bezi, kemik ve beyine metastaz yapar ve bu sistemlere ait belirti ve bulgular gösterebilirler (20).

Akciğer kanserinde sıklıkla gelişen semptomlar şu şekilde sıralanabilir (24):

- Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyon ve akciğer kompresyonunda: Öksürük
- Karaciğer metastazında: Kilo kaybı

- Malign hava yolu obstrüksiyonu, plevral efüzyon ve diyafragma patolojisinde: Dispne
- Göğüs duvarı invazyonu ve brakial sinir tutulumunda: Göğüs ağrısı
- Hava yolunun tümörle invazyonunda: Hemoptizi
- Kemik metastazında: Kemik ağrısı
- Yeni kemik oluşumu veya periost reaksiyonu ve hipertrofik pulmoner osteoartropati: Çomak parmak
- Rekürren laringeal sinir invazyonunda: Ses kısıklığı
- Vena cava superiora bası ve invazyonda: Vena cava süperior sendromu
- Özofagus basısında: Disfaji
- Trakea obstrüksiyonunda: Stridor

2.4. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLAMA

Son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması 2021’de güncellenmiş olup, akciğer kanserini küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayırmaktadır. KHAK %15 oranında ve KHDAK ise %85 oranında bulunmaktadır. 2021 yılı DSÖ'nün torasik epitelyal tümörler ve nöroendokrin tümörler sınıflaması Tablo 1'de sunulmuştur (25).

KHDAK adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve mikst histolojik tipler içerir. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom bunlar arasında en sık görülen subgruplardır. Adenokarsinom, Tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) ve/veya napsin-A ile boyanma %80 duyarlılıkla tanımlanabilir. Skuamöz hücreli karsinom paterni, keratinizasyon ve hücreler arası köprülerle tanınır. Bu paternler bulunmadığında p40, p63, sitokeratin 5/6 ile boyanmayla non-keratinize tip olarak sınıflanır. Farklı kanser türleri farklı hücre kontrol yolları ile ilişkilendirilmiştir. Adenokarsinom (EGFR, MET, BRAF, TERT), skuamöz hücreli kanserle (NOTCH mutasyonları ve FGFR1, SOX2, PIK3CA amplifikasyonları) karşılaştırıldığında mutasyone tümör supresör genlerin farklı olduğunu gösterilmiştir (26). KHAK ise hızlı büyüme gösterir ve agresif bir tümördür. Çoğunlukla tanı anında

metastatiktir ve öncelikli olarak kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile yönetilir. %75-90'ında TP53 mutasyonu izlenir.

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Epitelyal Tümörler ve Nöroendokrin Tümörler

Epitelyal Tümörler	
Prekürsör glandüler lezyonlar <ul style="list-style-type: none">· Atipik adenomatöz hiperplazi· Adenokarsinoma in situ-Nonmüsinöz-Müsinöz	Adenomlar <ul style="list-style-type: none">· Sklerozan pnömositom· Alveolar adenom· Papiller adenom· Bronşiyolar adenom/ silli mukonodüler papiller tümör· Müsinöz kistadenom· Müköz gland adenomu
Adenokarsinomlar <ul style="list-style-type: none">· Minimal invaziv adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">-Nonmüsinöz-Müsinöz· İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">-Lepidik-Asiner-Papiller-Mikropapiller-Solid· İnvaziv müsinöz adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">-Miks invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom· Kolloid adenokarsinom· Fetal adenokarsinom· Adenokarsinom, enterik tip· Adenokarsinom, NOS	Tükürük bezi tümörleri <ul style="list-style-type: none">· Pleomorfik adenom· Adenoid kistik karsinom· Epitelyal-myoepitelyal karsinom· Mukoepidermoid karsinom· Hiyalizan şeffaf hücreli karsinom· Myoepitelyom· Myoepitelyal karsinom
Skvamöz prekürsör lezyonlar <ul style="list-style-type: none">· Skvamöz hücreli karsinoma in situ· Hafif skuamöz displazi· Orta skuamöz displazi· Şiddetli skuamöz displazi	Skvamöz hücreli karsinomlar <ul style="list-style-type: none">· Skvamöz hücreli karsinom, NOS<ul style="list-style-type: none">-Keratinize-Nonkeratinize-Bazaloid· Lenfoepitelyal karsinom

Büyük hücreli karsinomlar · Büyük hücreli karsinom	Adenoskuamöz karsinomlar · Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar · Pleomorfik karsinom -Dev hücreli -İğsi hücreli · Pulmoner blastom · Karsinosarkom	Papillomlar · Skuamöz hücreli papillom -NOS -inverted · Glandüler papillom · Miks skuamöz hücreli ve glandüler papillom
Diğer epitelyal tümörler · NUT karsinom · Torasik SMARCA4-eksikliği gösteren indiferansiye tümör	
Nöroendokrin neoplaziler	
Prekürsör lezyon · Diffüz idiyatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	Nöroendokrin karsinomlar · Küçük hücreli karsinom · Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Nöroendokrin tümörler · Karsinoid tümör, NOS -Tipik -Atipik	

NUT: nuclear protein in testis, NOS: not otherwise specified

2.5. AKCİĞER KANSERİNDE TANI VE EVRELEME YÖNTEMLERİ

İnvaziv ve non-invaziv olarak iki kategoriye ayrılan tanısal yöntemler, akciğer kanseri vakalarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle rezektabl olduğu düşünülen KHDAK vakalarında, operasyon öncesi mediastinal lenf nodlarının doğru bir şekilde evrenmesi ve yeniden değerlendirilmesi tedavi başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir (27). Bu evreleme sürecinde non-invaziv yöntemler olarak toraks BT, 18F-FDG PET ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerin yanı sıra invaziv (Mediastinal lenf nodu patolojik örnekleme) yöntemler kullanılır.

2.5.1. Non-invaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri

2.5.1.a. Akciğer grafisi ve Toraks BT:

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda ilk olarak görüntüleme yöntemlerine başvurulur. En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Akciğer grafisi hastalık hakkında ön bilgi sağlayabilir, ancak optimal karakterizasyon ve evreleme için yetersizdir. Normal bir akciğer grafisi kanser varlığını dışlamaz. Bu nedenle, şüpheli bir vakada tanı ve değerlendirmede bir sonraki adım bilgisayarlı tomografidir. Tarama ve tanı amaçlı düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) akciğer kanseri araştırılmasında yaygın olarak kullanılır (28).

Toraks BT ile saptanan bir nodülün üst lob yerleşimli olması, çapının 3 mm'den büyük ve solid olması, spiküle uzanımlı olması, hava bronkogramı ve buzlu cam varlığı, plevral çekinti yapması veya plevraya mesafesinin uzak olması, vasküler bağlantısı olması, kavite duvarı kalınlığının ≥ 5 mm olması, anormal büyüme hızı, eşlik eden lenfadenopati, malignite açısından değerlendirilmelidir (29,30). Toraks BT'de volümetrik hesaplama yapılabildiğinden, nodülün büyüme hızı takibi akciğer grafisine oranla daha güvenilirdir (31). BT taramalarında, >1 cm olan lenf nodları patolojik olarak kabul edilir. Ancak, BT'nin sadece lenf nodu boyutuna dayalı olarak yapılan bir metaanalizde duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) sırasıyla %57, %82, %56 ve %83 olarak bildirilmiştir (32). İntravenöz kontrast madde verilerek yapılan kontrastlı toraks BT'ler primer

tümörün mediastinal invazyonu ve metastatik lenf nodlarının vasküler yapılar ile ilişkisi değerlendirilir.

2.5.1.b. 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

PET-BT, aynı anda T(tümör), N(nod) ve M(metastaz) evrelemesi yapabilen tek tanısal yöntem dir. NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) kılavuzları, KHDAK tanısında ilk değerlendirme ve indüksiyon tedavisinden sonra yeniden evreleme için PET-BT i önermektedir (33).

Erken evre hastalığı olan olgular, PET-BT kullanılarak doğru bir şekilde evrelendiğinde gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınılabılır. PET-BT, benign ve malign lezyonların ayrımını yapabilir, hiler ve mediastinal nodal tutulum ile metastazları (kranial metastazlar hariç) tespit edebilir, tedaviye yanıtı değerlendirebilir, nüks kanser odaklarını gösterebilir ve prognostik bilgi sağlayabilir (34). Kanserde glikoz metabolizması genellikle artar, bu da FDG'nin normal aktiviteye göre artmış bir şekilde tutulmasına neden olur. Akciğer lezyonlarında, özellikle SUV değeri 2,5'in üzerinde olanların malign olma olasılığı daha yüksektir. Yüksek SUV değeri, hücrelerin proliferatif aktivitesinin yüksek olduğunu ve agresif maligniteleri düşündürebileceğini gösterir. Ayrıca, bu yüksek SUV değerleri genellikle hastalığın prognozuyla ters orantılıdır (12). Maksimum SUV (SUVmaks), klinik uygulamalarda en yaygın tercih edilen parametredir. Ortalama SUV (SUVmean) ise ilgi hacmi içindeki piksel değerlerinin ortalamasını yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır. Vücut ağırlığına göre düzeltilen SUV formülü, vücut kitlesi ve boyutuyla bağlantılıdır. Bu nedenle, SUV hesaplamasında vücut kütesinin yerine ideal vücut ağırlığı, yağsız vücut kitlesi veya vücut yüzey alanı değerleri kullanılmalıdır (35). Son zamanlarda, PET-BT görüntülerinde tümör kantifikasyonunu sağlamak için metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi volümetrik parametrelerin kullanımı dikkat çekmektedir. MTV, bir lezyonun üç boyutlu toplam volümünü göstermektedir. MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımıyla ise TLG elde edilmektedir (36). Bir meta-analizde, PET-BT'in mediastinal nodal evrelemesinde sensitivite %72 ve spesifitesi %91 olarak bulunmuştur (37).

2.5.1.c. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) akciğer patolojileri için doğrudan kullanılsa da , mediastinal yapılar, göğüs duvarı invazyonu, vertebra invazyonu ve superior sulkus tümörlerinde değerlidir. Ayrıca, kemik, sürrenal, beyin vb. uzak organ metastazlarının tanısında da yardımcı olabilir.

2.5.1.d. Ultrasonografi (USG):

Ultrasonografi, periferik lezyonlar, supraklavikular lenfadenopatilerin değerlendirilmesi, plevral effüzyonun örneklenmesi ve göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesi gibi durumlarda kullanılabilir (38).

2.5.2. İnvaziv Tanı ve Evreleme Yöntemleri

Doku tanısında, mümkün olan en az invaziv yöntemin tercih edilmesi önerilir. Eğer tanı için yeterli doku elde edilemezse, daha invaziv bir yöntem geçilir. Doku teşhisi için birçok teknik mevcuttur.

2.5.2.a. Balgam sitolojisi ve likid biyopsi:

Akciğer kanseri tanısında kullanılacak en az invaziv işlem balgam sitolojisidir. Günümüzde balgam sitolojisi yaygın olarak kullanılsa da, tanı oranı %15 ile %58 arasında değişmektedir (39). Birden fazla balgam örneği alınması tanısal duyarlılığı artırabilir (40). Sitolojinin anlamlı sonuç vermesi, örneğin kalitesine, sayısına, tümörün histolojik tipine (skuamöz hücreli karsinomlarda daha yüksek pozitiflik oranı mevcut), lokasyonuna (santral tümörlerde pozitif sonuç elde edilme oranı daha yüksektir) bağlıdır (41). Likit biyopsi uygulamasında EGFR (Epidermal growth factor receptor-Epidermal büyüme faktör reseptörü) ve ALK (anaplastik lenfoma kinaz) reseptörü mutasyonu taramasının uygulanabildiği gösterilmiştir. Likit biyopsi gelecekte bu ölümcül hastalığın yönetiminde klinisyenlere rehberlik etmek için yararlı bir rol oynayabilir. (26,42,43).

2.5.2.b. Torasentez:

Plevral effüzyon olgularında hem tanısal hem de terapötik amaçla torasentez yapılabilir. En az 50 ml sıvı örneği alınmalıdır. Tanı şansı ilk torasentezde %60, ikinci

torasentezde %75, üçüncü torasentezde ise %85 civarındadır . Torasentez iki kere negatif sonuçlandıysa ve plevral effüzyon devam ediyorsa, torakoskopik değerlendirme gerekebilir (41,44).

2.5.2.c. Transtorasik ve kalın iğne (tru-cut) biyopsi:

Periferik pulmoner lezyonları olan hastalar için BT eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi uygun bir tanısal yöntemdir. Sensitivitesi %90'ın üzerindedir, ancak çapı <2 cm olan lezyonlarda bu duyarlılık oranının azaldığı kaydedilmiştir. En sık görülen komplikasyon pnömotoraks iken (%20), tüp torakostomi gerekliliği %7.3, hemoraji %3 ve hava embolisi %0.1 olarak bildirilmiştir (45,46).

2.5.2.d. Bronkoskopi:

Rijid bronkoskopi, hem diagnostik hemde terapötik amaçlarla kullanılmaktadır. Endobronşial biyopsi için kanama kontrolü yapılması zor olan dokuların örnekleme ve büyük örnekleme gerekliliğinde öncelikle tercih edilir. Genel anestezi altında uygulanır, biyopsi sonrası kanama kontrolü ve hava yolu güvenliği sağlanır (47). Fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB), özellikle akciğer kanseri santral akciğer kanserinin tanı ve evrelemede temel bir yöntemdir. Sedasyonla uygulanabilir ve genel anestezi gerekli değildir. FOB ile yapılabilecek işlemler sırasıyla forseps biyopsi, bronşiyal lavaj, TBİA, bronşiyal fırçalama, bronkoalveoler lavaj (BAL) içerir. Tanısal verimliliği artırmak ve moleküler analiz için en az beş kez bronkoskopik biyopsi yapılması önerilmektedir. FOB un duyarlılığı, endobronşiyal ve santral lezyonlar için %85-88 olarak bildirilir, ancak bu oran periferik lezyonlarda azalır (48,49,50). BT'de bronş işareti olması, doğrudan periferik pulmoner lezyona giden bronş varlığını gösterir ve bu işaretin varlığında bronkoskopinin tanısal verimi artar (51). Endobronşiyal biyopsinin tanısal verimi %70 olarak belirtilmiştir (52). TBİA'nın lenf nodu metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %78'e ulaşmaktadır (53).

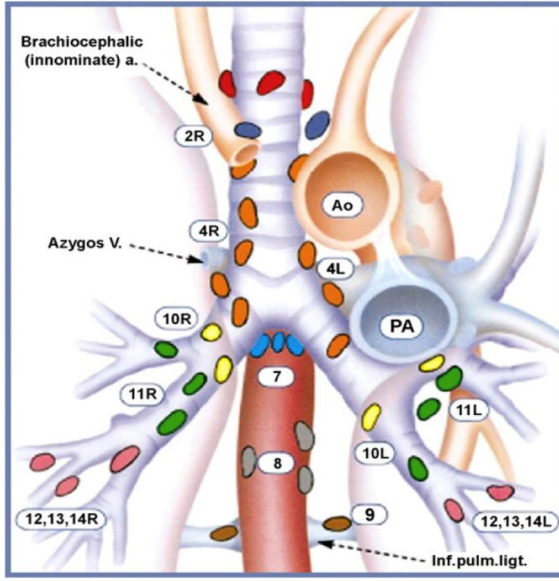
2.5.2.e. Endobronşiyal ultrasonografi klavuzluğunda TBİA (EBUS-TBİA) ve Transözafageal endosonografi (EUS) klavuzluğunda biyopsi :

Navigasyonel bronkoskopi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, bronkoskopik yöntemlerin tanı gücü artmıştır. Konvansiyonel TBNA'dan sonrasında EBUS'un geliştirilmesi, akciğer kanserinde tanı ve mediastinal evrelemenin pratiğini değiştirmiştir. Öte yandan, elastografi ve transözefageal bronkoskopik ultrason (EUS-B) gibi yeni yöntemler de, mediastinal metastaz tespitlerinde umut verici görünmektedir. Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), akciğer malignitesi şüphesi nedeniyle tetkik edilen hastalarda lenf nodlarından örnek alınması için kullanılan minimal invaziv bir işlemdir. Genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90-95 ve %99'dur (54). Bilinçli sedasyonla uygulanabilir. Görüntülemelerde yüksek klinik şüpheli lenf nodu tutulumu tespit edildiğinde EBUS-TBİA ile 2R, 2L, 4R, 4L, 3P, 7, 10R, 10L, 11-13 ve diğer hiler lenf nodu istasyonları örneklenebilirken, EUS ile 5, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonları örneklenebilir. EUS ile ayrıca sol adrenal bez biyopsisi için erişim sağlayabilir. Klinik olarak N2 ve N3 hastalıktan şüphelenilen hastalarda cerrahi işlem öncesi invaziv mediastinal evreleme önerilir (33).

2.5.2.f. Cerrahi seçenekler :

BT veya PET-BT taramalarında yüksek klinik şüpheli lenf nodu tutulumu tespit edildiğinde, EBUS ile lenf nodu tutulumu saptanmadıysa, cerrahi rezeksiyondan önce mediastinoskopi yapılması önerilir (33). Klinik şüphe halinde anterior mediastinal lenf nodlarını (5 ve 6 numaralı) değerlendirmek için TTİA veya anterior mediastinotomi teknikleri kullanılabilir. Aorta yakınlık nedeniyle TTİA kullanılamıyorsa, VATS biyopsi de bir seçenek olarak uygulanabilir. Supraklaviküler ve skalen gibi lenf bezleri, tümöral lezyonun olduğu bölgeden aynı veya karşı tarafta N3 tutulumu varsa, biyopsi için tercih edilmelidir (49). Lenf nodlarının anatomik yerleşimlerine göre haritası şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. IASCL Lenf Nodu İstasyonları ve Bölgeleri Haritası



Süperior mediastinal nodlar

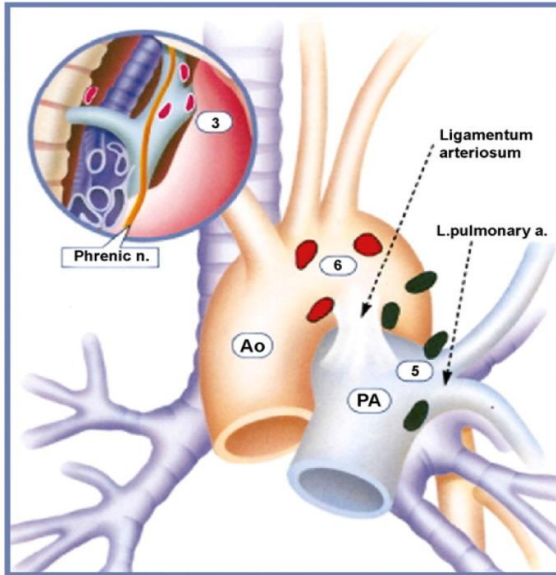
1. Üst mediastinal
2. Üst paratrakeal (R-sağ/ L-sol)
3. Prevasküler ve Retrotrakeal
4. Alt paratrakeal (R-sağ/ L-sol)

Aortik nodlar

5. Subaortik (aortikopulmoner)
6. Para-aortik

İnferior mediastinal nodlar

7. Subkarinal
8. Paraözofageal
9. Pulmoner ligaman



Mediastinoskopi :

Mediastinoskopi, mediastinde yer alan lezyonların ve lenf nodlarının değerlendirilebilmesinde kullanılan tanı yöntemlerinden birisidir ve patolojik olarak inceleme için yeterli miktarda biyopsi örneği alınmasına imkan sağlar. Standart servikal mediastinoskopi ile örneklenen lenf nodu istasyonları 1, 2R, 2L, 4R, 4L ve 7 lokalizasyonlarıdır. Ekstanded servikal mediastinoskopi ile örneklenen lenf nodu istasyonları ise 5 ve 6 numaralı lokalizasyonlardır. Avrupa Toraks Cerrahi Derneği

(ESTS) tarafından özellikle 4R, 4L ve 7 nolu istasyonların örneklenmesi önemlidir. Ayrıca, saptanması durumunda üst paratrakeal lenf nodlarının da histopatolojik olarak değerlendirilmesi için biyopsi alınması önerilmektedir.

Video Asisted Mediastinoskopik Lenfadenektomi (VAMLA), Transservikal Ekstended Mediastinal Lenfadenektomi (TEMLA) :

Videomediastinoskopik yöntemler, mevcut tanısal yöntemlerin verimliliğini arttırmak ve yalancı negatif sonuçlarını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Özellikle 2, 4, 7 ve 8 numaralı lokalizasyonlardan biyopsi almak amacıyla video asisted mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) kullanılır. Diğer bir yöntem olan transservikal ekstended mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) ile de 1, 2, 3A, 3P, 4, 5, 6, 7 ve 8 numaralı istasyonlardan görüntü eşliğinde biyopsi yapılabilir. Lenf nodları çevre yağlı dokularla birlikte anblok olarak çıkarılır. TEMLA'da mediastinoskopiye ek olarak sternal elevatör ve torakoskop kullanılır. TEMLA ve VAMLA arasında sensitivite, negatif prediktif değer ve spesifitede fark bulunmamaktadır; her ikisi de konvansiyonel mediastinoskopiden üstündür. Sensitivite %96, spesifite %100, negatif prediktif değer %98'dir (55).

Anterior Mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü) :

Anterior Mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü), öncelikle anterior mediasten ve aortikopulmoner pencerede görülen lenf nodlarından örnek almak için kullanılan bir yöntemdir. Ancak ekstended mediastinoskopinin klinik pratikte kullanılmaya başlanmasıyla malignite evrelemesinde kullanım sıklığı azalmıştır. Sağ anterior mediastinotomi ile 2R, 3 ve 4R, sol anterior mediastinotomi ile de 5 ve 6 lenf istasyonlarından biyopsi yapılabilmektedir. Çoğunlukla servikal mediastinoskopi ile birlikte yapılmaktadır.

VATS (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi) :

Tanı için görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsinin negatif sonuçlanması maligniteyi dışlamadığından, doku tanısı için VATS önerilir. Tanısal VATS'da frozen section çalışılması sonrasında küratif rezeksiyon uygulanabilir ve tanı gücü yüksektir (ortalama %95). VATS, evrelemede mediastinotomi ve ekstended servikal

mediastinoskopiye alternatif olarak ipsilateral hiler ve mediastinal lenf nodlarının tümünün (2R/L, 4R/L, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) örneklenmesine olanak tanır (56). Ancak N3 istasyonlarında yer alan lenf nodlarına ulaşamaması önemli bir dezavantajdır.

Torakotomi:

Torakotomi, tanısal yöntemler arasında son tercih olarak kabul edilir. Rezektable hastalarda, periferik lezyonlardan wedge rezeksiyon uygulanarak frozen section ile intraoperatif akciğer rezeksiyonuna karar verilmesini sağlar. Ancak, unrezektabl hastalarda tanısal torakotomiden mümkünse kaçınılmalıdır.

2.6. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Klinik evreleme, bütün kanser tedavilerinin temelini oluşturur. Bu evreleme, hastalığın anatomik özelliklerine göre yaygınlığını ve karakteristiğini tanımlar, tedavi planını belirler, hastalığın prognozunu değerlendirir, tedaviyi değerlendirir, klinik yaklaşımları kategorize eder ve ortak bir dil oluşturur. TNM evreleme sistemi, akciğer kanseri için kullanılan bir evreleme sistemidir ve 1960'lardan beri kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi en son 2016'nın sonlarında revize edilerek revize edilmiş ve Ocak 2017'de 8. TNM evrelemesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Şu anda 9. evreleme sistemi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 8.Evreleme algoritmeleri ve tanımlamaları Tablo 2,3,4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tümör sınıflaması, tedavinin ve değerlendirmenin farklı aşamalarını ifade edebilmelidir. İlk sınıflama, herhangi bir tedavi planlanmadan önce yapılan klinik sınıflama yada tedavi öncesi klinik sınıflama olarak adlandırılır ve TNM veya cTNM olarak tanımlanır. Bu sınıflama, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve yapılan biyopsilere dayanır. Eğer hasta cTNM sınıflamasına göre hasta induksiyon tedavisi alırsa, bu tedavi sonrasında yapılacak sınıflama ycTNM olarak adlandırılır. Eğer tümör rezeke edilirse, yeni sınıflama klinik bilgi, operasyonda elde edilen bilgi ve patolojik değerlendirmeye dayanır. Cerrahi sonrası yapılan sınıflama pTNM olarak adlandırılır. İndüksiyon tedavisi aldıktan sonra rezeksiyon uygulanırsa ypTNM olarak ifade edilir. Hastaliksız dönem sonrasında tümör nüksü görülürse buna rTNM denir. Otopsi ile

yapılan sınıflama ise aTNM olarak isimlendirilir. Bir organda birden fazla tümör varlığında T'nin sonuna parantez içinde m getirilerek ifade edilir. Histopatolojik doğrulama gereklidir (57).



Tablo 2. TNM Evrelemesi T faktörü

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntül- eme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom.
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: <ul style="list-style-type: none">• Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör• Visseral plevra invazyonu• Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none">• Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu.• Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü(leri).
T4	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none">• Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina• Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).

Tablo 3. TNM Evrelemesi N faktörü

N	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

Tablo 4. TNM Evrelemesi M faktörü

M	Metastaz bölgeleri
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multipl M1a kriterleri
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
M1c	Tek organda multipl metastazlar Multipl organda multipl metastaz

Tablo 5. 8.TNM evrelemesi

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVa	IVa	IVb
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVa	IVa	IVb
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVa	IVa	IVb
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVa	IVa	IVb
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVa	IVa	IVb
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVa	IVa	IVb
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVa	IVa	IVb

2.7. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

KHDAK tedavisinde, klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen rehber, Ulusal Genişletilmiş Kanser Ağı (NCCN) tarafından yayınlanan klavuzlardır (33). Erken evre KHDAK için altın standart tedavi yöntemi anatomik komplet cerrahi rezeksiyondur. Negatif cerrahi sınır sağlamak için, lobektomi dışında bilobektomi ve pnömonektomi de tercih edilebilir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar, 2 cm'den küçük periferik lezyonlarda, yalnızca tümörün bulunduğu segmentin çıkarıldığı segmentektominin de lobektomi ile benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (58). Fonksiyonel yetersizlik veya komorbidite gibi nedenlerle anatomik rezeksiyon uygulanamayan boyut olarak küçük tümörlere sahip seçilmiş hastalarda, wedge (kama) rezeksiyonu gibi anatomik olmayan bir yöntem de kullanılabilir (59). Evre 1 hastalarda, stereotaktik vücut radyoterapisinin (SBRT) cerrahi rezeksiyon ile benzer sonuçları sunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, çeşitli sebeplerle cerrahi operasyona uygun olmayan veya operasyonu kabul etmeyenlerde SBRT tercih edilebilir (60). Operabl N2 hastalığı olan lokal ileri evre hastalarda mediastenin patolojik evrelemesi önerilir (33). Lokal ileri evre ve mediastinal lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, cerrahi öncesi neoadjuvan indüksiyon tedavisinin sağkalıma olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir (61). Bu hastaların, indüksiyon tedavisi sonrasında cerrahi müdahaleye (adjuvan tedavi ile birlikte veya adjuvan tedavi olmaksızın) uygun olması için belirli kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Bu kriterler; primer tümörün ve ilgili lenf bezinin tam rezeksiyonunun (R0) mümkün olması, multidisipliner bir görüş birliğiyle N3 lenf nodlarının tutulmadığının kabul edilmesi, perioperatif (90 günlük) mortalitenin düşük olması beklentisidir (\leq %5) (62). Yeterli değerlendirmelere rağmen preoperatif dönemde saptanamayan ancak intraoperatif tespit edilen N2 tutulumu durumunda, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile beraber planlanan rezeksiyona devam edilmelidir. VATS işlemi kullanılıyorsa operasyonu durdurup indüksiyon tedavisi düşünülebilir veya operasyona devam edilebilir. İleri evre KHDAK vakalarında, sistemik definitif tedavi rejimleri tercih edilmektedir. Son yıllarda geliştirilen immünoterapi (İT) rejimlerinin, hem neoadjuvan hem de adjuvan tedavi süreçlerinde özellikle ileri evre hastalarda standart KT ve RT rejimlerine kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları sunduğu gösterilmiştir (63).

İmmünoterapi rejimlerinin, yakın gelecekte multimodal tedavi kılavuzlarında daha yaygın olarak yer alması beklenmektedir.

2.8. N2 HASTALIKTA NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI YENİDEN EVRELEME

2.8.1. Yeniden Evrelemede 18F-FDG PET/BT

Doğru evreleme; gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesine, kişiye özgü tedavi modalitesinin geliştirilmesine rehberlik eder. Ayrıca PET-BT sonuçlarındaki metabolik parametreler genel sağkalım ile koreledir. Neoadjuvan tedavi sonrası görüntüleme, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, nükslerin erken belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından önemlidir. PET-BT, hücrel metabolizmadaki değişiklikleri izleyebilen fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Tedavi sonrasında maksimum standardize uptake değerindeki (SUVmax) azalma tedaviye yanıtı gösterir. PET-BT, rezidüel ve tekrarlayan hastalıkları ayırt etmede ve sağkalımı tahmin etmede diğer radyolojik yöntemlere göre daha başarılıdır. PET-BT'in onkoloji hasta popülasyonlarındaki bu avantajları nedeniyle PET-BT bazlı tedavi yanıt değerlendirme kriterleri geliştirilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında tümör boyutlarının ölçülmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kıymetlidir. Boyuta dayalı ilk tedavi yanıt kriterleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş olup ve tümörün en uzun dikey çaplarının (iki boyut) BT ile ölçülmesini önermektedir.

Ardından, tek boyutlu Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST), en uzun tümör çapının ölçümünü önermiş ve bu kriterlerde revize edilmiştir (RECIST 1.1).

Revize edilmiş haliyle RECIST 1.1 yayınlanmıştır RECIST 1.1'de hedef lezyonların kaybolması tam yanıt (TY), boyutunda azalma ($\geq 30\%$) parsiyel yanıt (PY), stabil kalması stabil hastalık (SH), artış ($\geq 20\%$) veya yeni lezyon varlığında progresif hastalık (PH) olarak dört yanıt kategorisini tanımlanmıştır (64).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC), neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında

yapılan PET-BT taramalarında hedef lezyonlarda SUVmaks'ta %25'ten fazla azalma durumunu tümör yanıtı olarak kabul ederken, artış ve yeni gelişen lezyonları ise progresyon olarak tanımlamıştır. Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (PET response criteria in solid tumors - PERCIST) olarak bilinen bir diğer PET-BT tabanlı sınıflama da bulunmaktadır. PERCIST kriterlerine göre, en yüksek FDG tutulumuna sahip olan lezyon, hedef lezyon olarak tanımlanmıştır.

Tedavi yanıtı değerlendirmesinde, kantitatif parametreler haricinde skora sistemlerine dayanan pratik görsel değerlendirme kriterleri de yayınlanmıştır. Hopkins kriterleri, mediasten ve karaciğerdeki Fluorodeoksiglukoz (FDG) tutulum yoğunluğunu referans alır. Bu sistem, görsel değerlendirme yaparak 5 puan üzerinden skora yapmaktadır. Rezidüel hastalık için sırasıyla; mediastende (skor 1) ve karaciğerde (skor 2) düşük veya eşit tutulumlar negatif olarak kabul edilir. Ayrıca, mediasten veya karaciğerden daha yüksek diffüz tutulumlar (skor 3), muhtemel enflamatuar değişiklikleri işaret eder. Karaciğerden daha yüksek fokal tutulumlar (skor 4) ve fokal-yoğun tutulumlar (skor 5) ise pozitif olarak değerlendirilir. Görüntüleme sonuçlarının yorumlanmasında bu görsel kriterlerin kullanılması, okuyucular arasında daha fazla uyum gözlemlenmiştir (65). İmmünoterapi tedavisi alan hastalarda, immünoterapötik ilaçların etki mekanizması nedeniyle tedavi başladıktan sonra ilk 1-3 ay içinde bazen psödoprogresyon olarak adlandırılan bir durum gözlemlenebilir. Bu durum, hastalığın görüntüleme teknikleriyle artmış gibi gözükmesine rağmen, aslında tümör hücrelerinin ölmesi ve immün sisteminin tümöre karşı saldırıya geçmesi sonucu ortaya çıkar.

Bu nedenle, hastaların tedaviye yanıtı değerlendirilirken sadece görüntüleme sonuçlarına dayanmak yanıltıcı olabilir. Psödoprogresyon, hastalığın gerçekten ilerlemekte olduğu anlamına gelmez. Terapötik kararlar genellikle klinik değerlendirme ve tedavi başlangıcından sonra 4-8 hafta süresince ardışık görüntüleme sonuçlarına dayanarak verilmelidir. Bu süre zarfında, tümörün gerçekten büyüyüp büyümediği veya immünoterapinin etkisinin devam edip etmediği daha net bir şekilde belirlenebilir (66,67). Tümör küçülmesinin ölçüldüğü RECIST veya glikolitik aktivitenin temel alındığı PERCIST, immünoterapi etkinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz kaldığından immün sisteme özgü yeni yanıt kriterleri (iRECIST ve iPERCIST) geliştirilmiştir (68). SUVmaks ölçümüne dayalı sayısal parametreler veya

görsel değerlendirme kriterleri, rutin klinik pratikte daha kolay elde edilebildiklerinden dolayı daha sık kullanılmaktadır.

2.8.1. Yeniden Evrelemede EBUS ve Mediastinoskopi

EBUS yönteminin indüksiyon tedavisinden sonra mediasteninin yeniden evrelendirilmesi konusunda yapılan çalışmalarında, bu işlemin minimal invaziv doğası ve olumlu sonuçları ile oldukça güvenli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Literatürde tanısal doğruluk oranının yüksek olması nedeniyle daha önce neoadjuvan tedavi almış hastalarda mediasteninin yeniden evrelendirilmesinde EBUS-TBİA yapılması önerilmektedir. Ancak, negatif sonuçlarla karşılaşılması halinde mediastinoskopi ve torakoskopi gibi daha invaziv işlemlerle doğrulanmasını öneren çalışmalar da mevcuttur (69). Yeniden evreleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı başka bir sistematik metaanalizde EBUS un yanlış negatifliği ortalama %15 olarak hesaplanmış ve bu oranın remediastinoskopi ye kıyasla çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. . Re-mediastinoskopi yönteminin teknik açıdan yapılmasının zor olacağından neoadjuvan tedavi öncesi mediastinal değerlendirme de iğne temelli tekniklerin kullanımı ile, indüksiyon tedavisi sonrası preoperatif evrelemenin primer servikal mediastinoskopi ile yapılması, nodal hastalığın değerlendirilmesi ve cerrahi için potansiyel adayların seçilmesinde en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli, retrospektif çalışmamız Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. göğüs cerrahisi kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H etik kurulundan alınmıştır (karar no : 2021-179/30.12.2021). İşlem öncesi tüm hastalardan bilgilendirme ve onam formları imzalanarak alınmıştır.

KHDAK tanılı ve N2 nedeniyle neoadjuvan tedavi almış 72 hastanın verileri hastane otomasyon sisteminde retrospektif olarak incelendi. Çalışma kriterlerine uyan 51 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

- >18 yaş kadın ve erkek cinsiyet
- Patolojik olarak KHDAK tanısı alan hastalar
- Evrelemede PET-BT, EBUS ve/veya mediastinoskopi kullanılan hastalar
- N2'si olan hastalar (non bulky tek veya aynı zone multiple N2)
- Cerrahi yapılan grupta anatomik rezeksiyon yapılan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri :

- N2 dışında başka nedenle neoadjuvan tedavi alan hastalar
- Neoadjuvan sonrası PET-BT ile progrese ve klinik persiste N2 nedenli inoperabl kabul edilen hastalar
- Takipten çıkmış veya verileri eksik olan hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi, neoadjuvan öncesi radyolojik tümör çapı, PET-BT'de primer tümörün SUVmax değeri, radyolojik mediastinal lenf nodu (LN) çapı, PET-BT'de mediastinal LN SUVmax değeri, klinik evre, ilk evreleme tipi, klinik N2 (cN2)'nin durumu (tek veya multipl), neoadjuvan tedavi tipi, ve bunun yanısıra neoadjuvan tedavi sonrası, PET-BT varlığı, PET-BT'si olan hastalarda N durumu, tümör çapının radyolojik olarak neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı (%), metastatik LN SUVmaks tutulumunun neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı (%), diğer yeniden evreleme tipi verileri (EBUS ve mediastinoskopi) not edildi.

Mediastinal evreleme için toraks BT, PET-BT, EBUS ve mediastinoskopi yöntemleri uygulanmıştır. Hastalar klinik ve patolojik olarak Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin malign tümörlerin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflandırmasının 8. baskısına göre evrelendirildi. Çalışmada PET-BT de mediastinal lenf nodu SUVmax değeri 2.5 un üzerinde olan hastalar radyolojik pozitif, SUVmax 2.5 un altında olan hastalar radyolojik negatif olarak kabul edildi.

Merkezimizde göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları, tıbbi onkoloji, nükleer tıp, radyasyon onkolojisi ve patoloji uzmanlarını içeren kapsamlı bir multidisipliner konsey (MDK) değerlendirilmesini takiben, güncel kılavuzlar eşliğinde, uygun görülen hastalara neoadjuvan tedavi planı oluşturulmuştur.

Neoadjuvan tedavi amaçlı 2-4 seans platin bazlı KT ve/veya 30 gün (60Gy) RT uygulandı, son 1 yıl içinde neoadjuvan 3 kür KT + 3 kür immünöterapi (nivolumab) de bazı hastalarımızda uygulandı.

Neoadjuvan tedavisini tamamlayan hastalar Toraks BT ve/veya PET-BT ile tekrardan konseyimizde değerlendirilip; invaziv yeniden evreleme, doğrudan cerrahi rezeksiyon veya definitif onkolojik tedavilere karar verildi.

Operasyon kararı verilen hastalar, genel anestezi altında ve çift lümenli entübasyon ile posterolateral torakotomi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) tekniği kullanılarak opere edildi. VATS tekniği 1 veya 2 port kullanılarak yapıldı. Lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Gerekli görülen hastalara göğüs duvarı rezeksiyonu, sleeve rezeksiyonlar, intraperikardial işlemler uygulandı. Tüm hastalara operasyon esnasında sistematik lenf nodu diseksiyonu rutin olarak yapıldı. Rezeksiyon materyallerinin patoloji sonuçları ile neoadjuvan sonrası invaziv ve non-invasiv olarak mediastinal yeniden evrelemede kullanılan yöntemlerin sonuçları karşılaştırıldı.

Spesifik olarak PET-BT gibi radyolojik (non invaziv) yöntemleri, EBUS ve mediastinoskopi gibi invaziv yöntemlerle karşılaştırdık. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası ise bizim tarafımızdan geliştirilen ve daha önceden yapılmış çalışmalara dayanan kriterlere göre belirlenmiş olan doğru yeniden evreleme algoritmasının geçerliliğinin araştırılmasıdır.

Tüm bu evreleme yöntemleri sonuçlarına dayanarak **Doğru Yeniden Evreleme (Doğru YE)** tanımı yapıldı.

Bu tanıma göre; neoadjuvan tedavi sonrası

- 1) PET-BT'nin çekilmiş olması,
- 2) Çekilen PET-BT'de pozitif mediastinal lenf nodu olan her hastaya EBUS ve/veya mediastinoskopi yapılmasını öneriyoruz,
- 3) PET-BT'de mediastinal lenf nodu negatif olan hastalarda;
 - a) Tümör çapının %25'den fazla azalmış olması ve lenf nodu SUVmax'ının %25'den fazla azalmış olması durumunda **invaziv evreleme yapılmasını önermiyoruz.**
 - b) Tümör çapının %25'den fazla azalmış olmaması veya lenf nodu SUVmaksının %25'den fazla azalmış olmaması durumunda ise **invaziv evreleme yapılmasını öneriyoruz.**

Belirtilen kriterlere uymayan hastalar **Yanlış Yeniden Evrelenenler (Yanlış YE)**, kriterlere uyanlar ise Doğru YE'ler şeklinde tanımlandı ve iki grup arasındaki doğruluk oranları karşılaştırıldı. Tüm grupların neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı, özgülüğü, NÖD, PÖD ve doğruluğu hesaplandı.

Doğru yeniden evrelendirme kriterlerinde uyguladığımız PET-BT değerlendirmesinde, tedavi sonrasında primer tümör boyutu değişimi ve LN PET-BT SUVmax'ındaki değişiklik ölçüldü ve patolojik yanıtla ilişkilendirildi. Tedavi öncesi elde edilen görüntülerin SUVmax'ına "SUVönce" tedavi sonrası elde edilen görüntülerin SUVmax'ına ise "SUVsonra" adını verildi. Ayrıca SUVönce ve SUVsonra'dan yüzde değişim şu şekilde hesaplandı: $(SUVsonra - SUVönce) \times 100 / SUVönce$

Çalışmada yanıt verenleri yanıt vermeyenlerden ayırmak için kesme değeri olarak 2,5'lik bir SUVmax eşiği kullanıldı, SUVmax yüzde değişim eşiğinde %25 olarak alındı. Ayrıca primer tümörün çapının yüzde değişimide hesaplandı azalma eşik değeri %25 olarak kabul edildi. Araştırmamızın konusu olan bu yöntemde induksiyon tedavisinden sonra PET-BT'in belirttiğimiz kriterlere uygun yorumlanıp gereği halinde

invaziv evreleme yapılması ile primer tümör ve nodal hastalığın patolojik yanıtını öngörme yeteneğini değerlendirdik.

Doğru YE ve Yanlış YE tanımına uyan hastalardan her biri için bir örnek, Tablo 6 da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 6. Doğru Yeniden Evreleme ve Yanlış Yeniden Evreleme tanımına uyan örnek olgular

Parametre (zaman skalası)	Yanlış YE örnek olgu	Doğru YE örnek olgu
NÖ PET-BT’de Tümör çapı	1,2 cm	3 cm
NÖ PET-BT’de LN SUVmax değeri	3,49	11,63
NS PET-BT’de Tümör çapı (rezidüel hastalık)	0,1	1,7
NS PET-BT’de LN SUVmax değeri	3,1	0
Tümör çapının azalma yüzdesi	%92	%43,3
LN SUVmax’ının azalma yüzdesi	%11,17	%100
Yapılan yeniden evreleme yöntemi	Sadece PET-BT	Sadece PET-BT
Yorum	TmÇ azalma oranı > %25 fakat LN SUVmax değeri > 2.5	TmÇ ve LN SUVmax azalma oranları > %25 ve LN SUVmax < 2.5
Sonuç	Cerrahi rezeksiyon uygulandı ve ypN2 olarak raporlandı	Cerrahi rezeksiyon uygulandı ve ypN0 olarak raporlandı

NÖ: Neoadjuvan Öncesi, NS: Neoadjuvan Sonrası, TmÇ: Tümör Çapı, LN: Lenf Nodu, SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

İstatistiksel Analiz: Veriler Statistical Package for the Social Sciences (IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY, USA) yazılım paketine girildi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı ve nicel değişkenler ortalama, maksimum (maks) ve minimum (min) değerleri kullanılarak karakterize edilmiş ve nitel değişkenler için yüzdeler kullanılmıştır. Dağılımların normal olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov analizi ile karar verildi. Normal dağılımlar ortalama değerler olarak rapor edildi. Parametrik olmayan sürekli değişkenler medyan olarak kaydedildi ve karşılaştırma gerekirse Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Medyan olarak kaydedilen değerlerde

aynı zamanda Inter Quantile Range (IQR) sonucu da verildi. Çalışmada karşılaştırma yapıldığında p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Duyarlılık, özgüllük, NÖD, PÖD ve doğruluk aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

$$\text{Sensitivite} = \text{Doğru Pozitif} / (\text{Doğru Pozitif} + \text{Yanlış Negatif})$$

$$\text{Spesifite} = \text{Doğru Negatif} / (\text{Doğru Negatif} + \text{Yanlış Pozitif})$$

$$\text{NÖD} = \text{Doğru Negatif} / (\text{Doğru Negatif} + \text{Yanlış Negatif})$$

$$\text{PÖD} = \text{Doğru Pozitif} / (\text{Doğru Pozitif} + \text{Yanlış Pozitif})$$

$$\text{Doğruluk} = (\text{Doğru Pozitif} + \text{Doğru Negatif}) / (\text{Doğru Pozitif} + \text{Doğru Negatif} + \text{Yanlış Negatif} + \text{Yanlış Pozitif})$$

Yanlış negatiflik oranı ise evreleme yönteminin negatif olarak belirttiği hastalardan kaçının negatif çıktığının oranı olarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın yaş ortalaması 61.4 ± 8.2 (aralık 40-79) yıl olup hastaların çoğunluğu erkek idi ($n=43$, %84.3). En sık tümör tipi adenokarsinom idi ($n=25$, %49.0). Radyolojik tümör çapı ortalama 4.2 ± 2.2 cm iken PET-BT’de primer tümörün SUVmax tutulum düzeyi ortalama 14.3 ± 6.7 olarak saptandı. En sık klinik T evresi T2 idi ($n=18$, %35.3). Hastaların %82.4’ü klinik N2 ($n=42$) iken %17.6’sı klinik N0 idi ($n=9$). Radyolojik mediastinal LN çapı ortalama 1.54 ± 0.82 cm iken PET-BT’de mediastinal LN SUVmax tutulum düzeyi ortalama 7.7 ± 5.9 olarak saptandı. Hastaların ($n=14$, %27.4)’ünde kanıtlanmış N2 olmadan radyolojik N2 nedenli neoadjuvan tedavi uygulanmıştı. Bu hastaların 4’ünde (%28.5) EBUS yapılmış ancak herhangi bir lenf noduna metastaz saptanmamıştı ancak hem PET-BT tutulumu hem de Toraks BT’de lenf nodunun büyük olması nedeniyle klinik N2 ön tanısı konularak neoadjuvan tedavi kararı verilmişti. Geri kalan ($n=37$, %72.5) hastada mediastinal lenf nodu metastazı patolojik olarak kanıtlanmıştı. Bu hastaların 28’inde PET-BT’e ek olarak EBUS, 7’sinde PET-BT’e ek olarak mediastinoskopi ve 2’sinde PET-BT’e ek olarak EBUS ve mediastinoskopi uygulanarak N2 patolojik olarak ortaya konmuştu. En sık kanıtlanmış N2’nin 4R lokalizasyonunda olduğu saptandı ($n=22$, %59.4). İkinci en sık kanıtlanmış N2 subkarinal (7) lenf nodunda idi ($n=15$, %40.5). Hastaların demografik, radyolojik ve klinik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	Veri (n=51)
Yaş, yıl, ortalama±SD	61,4±8,2
Cinsiyet, n/% Kadın Erkek	8 / 15,7 43 / 84,3
Histolojik tümör tipi, n/% Skvamöz hücreli karsinom Adenokarsinom Diğer	20 / 39,2 25 / 49,0 6 / 11,8
Radyolojik tümör çapı, cm, ortalama±SD	4,2±2,2
PET-BT'de primer tümörün tutulum düzeyi, SUVmaks, ortalama±SD	14,3±6,7
Radyolojik T durumu, n/% T1 T2 T3 T4	14 / 27,5 18 / 35,3 5 / 9,8 14 / 27,5
Radyolojik N durumu, n/% N0 N2	9 / 17,6 42 / 82,4
Klinik Evre, n/% 3A 3B	29 / 56,9 22 / 43,1
Radyolojik mediastinal LN çapı, cm, ortalama±SD	1,54±0,82

PET-BT'de mediastinal LN tutulum düzeyi, SUVmaks, ortalama±SD	7,7±5,9
Evreleme tipi, n/%	
Sadece PET-BT	14 / 27,4
PET-BT+EBUS	28 / 54,9
PET-BT+Mediastinoskopi	7 / 13,7
PET-BT+EBUS+Mediastinoskopi	2 / 3,9
cN2'nin durumu, n/%	
Tek	37 / 72,5
Multiple	14 / 26,5
Kanıtlanmış N2'lerin dağılımı, n/% *	
2R	4 / 10,8
4L	2 / 5,4
4R	22 / 59,4
5	--
6	--
7	15 / 40,5
Neoadjuvan tedavi tipi, n/%	
KT	27 / 52,9
KRT	20 / 39,2
KT+immunoterapi	4 / 7,8

SD: standart deviasyon, n: sayı, KT: kemoterapi, KRT: kemoradyoterapi, LN: lenf nodu , PET-BT: F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografisi, SUVmax: maximum standardized uptake value, cN2: klinik N2, Diğer: KHDAK sınıflandırılmayan tip , büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri

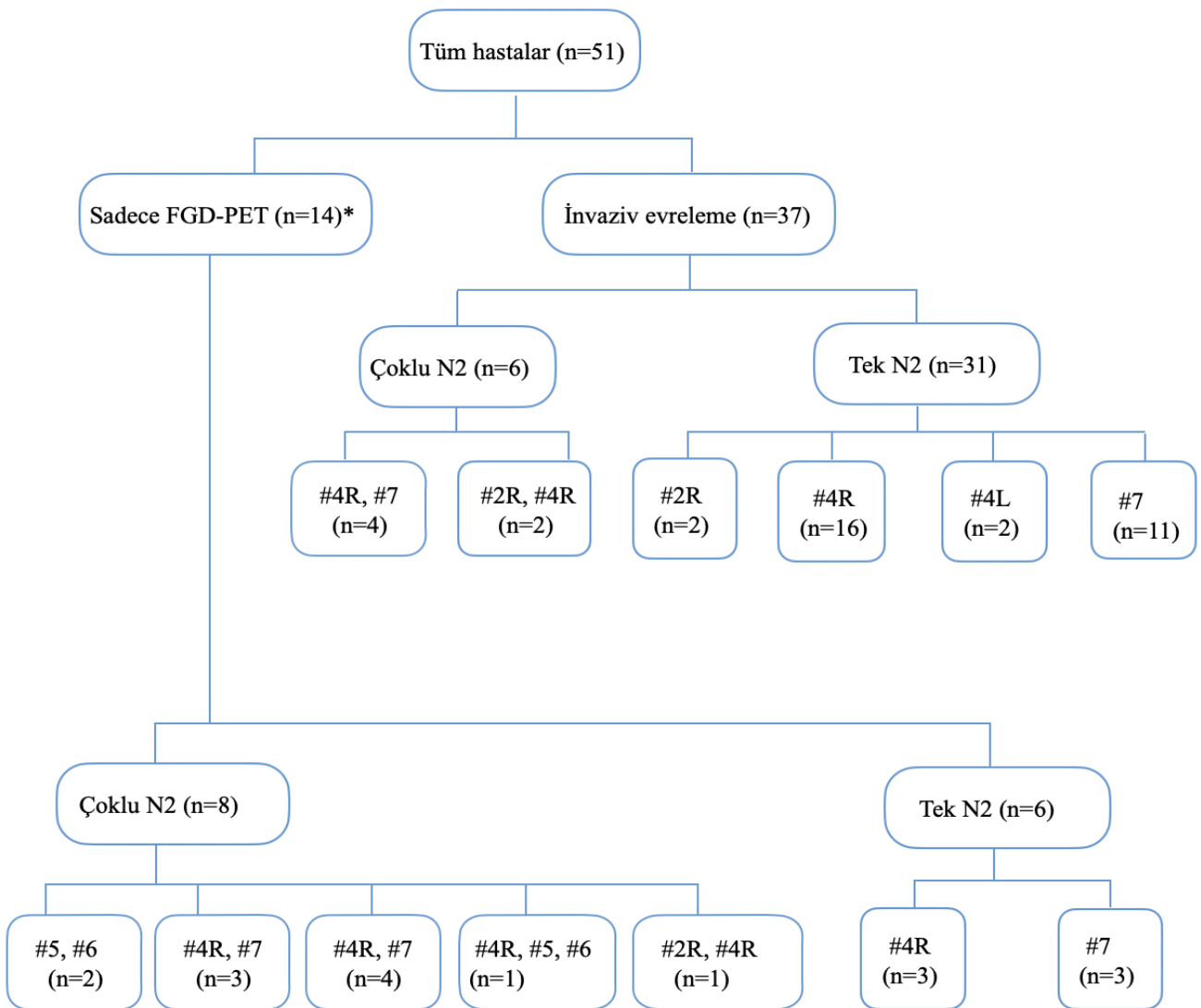
*Bu hesaplamadaki sayı ve oranlar %100'ü bulmayabilir. Çünkü bu hesaplama sadece PET-BT ile evrelenen hastalar dışarıda bırakılarak yapılmıştır ve birden çok istasyon metastazı var ise bu durum ayrı ayrı hesaplanmıştır.

“Sadece PET-BT ile evrelenen 14 hastanın dördünde EBUS ve/veya Mediastinoskopi yapılmasına rağmen N2 saptanmamıştır. Ancak bu hastalarda radyolojik olarak N2 olasılığı yüksek olduğu için bu

hastalar cN2 kabul edilip onkolojiye yollanmışlardır. Gereklilik halinde Şekil 2'e ayrıntısı için bakılabilir.

Hastaların ilk evreleme yöntemleri ve bu yöntemlere göre hangi mediastinal lenf nodlarının pozitif olduğu veya klinik evreleme yapılanlarda pozitif olarak kabul edildiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Hastaların ilk evreleme yöntemleri ve pozitif kabul edilen lenf nodları



*Bu hastaların dördüne EBUS yapılmış ancak herhangi bir lenf noduna metastaz saptanmamıştı, fakat hem PET-BT tutulumu hemde BT de lenf nodunun büyük olması nedeniyle klinik N2 ön tanısı konularak neoadjuvan tedavi kararı verilmişti.

Tedavi sonrası hastaların %76.7'sinde PET-BT'si vardı (n=39). Diğerlerinde sadece BT (n=12) vardı.

Tümör çapının radyolojik olarak neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı ortalama %35.8 idi. Metastatik LN SUVmaks tutulumunun neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı ise ortalama %89.8 idi. En sık yeniden evreleme tipi sırasıyla sadece PET-BT ve de PET-BT+Mediastinoskopi idi (n=15, %29.4), (n=15, %29.4). Neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT'i olan (n=39) hastaların (n=29)'unda pN0 (lenf nodu açısından tam yanıt) varken (n=10)'unda pN2 (persiste N2) mevcuttu. Tüm hastaların neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme yöntemleri, PET-BT'si olan hastalarda klinik ypN durumu, neoadjuvan tedavi sonrası tümör çapında olan radyolojik azalma oranı ve metastatik lenf nodunda azalma oranı ortalamaları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Tüm hastaların neoadjuvan tedavi sonrası durumu

Değişken	Veri (n=51)
Neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT çekilme oranı varlığı, n/%	39 / 76.5
PET-BT'i çekilen olan hastalarda klinik ypN durumu*	29 / 74.3
N0	10 / 25.6
N2	
Tümör çapının radyolojik olarak neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı, %, medyan/IQR	35.8 / 79
Metastatik LN SUVmaks tutulumunun neoadjuvan tedaviye ikincil azalma oranı, %, ortalama±SD	89.8±24.0
Yeniden evreleme tipi, n/%	5 / 9.8
Sadece Toraks BT	2 / 3.9
Toraks BT + EBUS	5 / 9.8
Toraks BT + Mediastinoskopi	15 / 29.4
Sadece PET-BT	6 / 11.7
PET-BT + EBUS	15 / 29.4
PET-BT + Mediastinoskopi	3 / 5.8
PET-BT + EBUS + Mediastinoskopi	

IQR: çeyrekler arası fark, SD: standart deviasyon, n: sayı, LN: lenf nodu, ypN: neoadjuvan tedavi sonrası N durumu, 18F- FDG PET: 18F- Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi

*Bu hesaplama neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT'si olan hastalar (n=39) üzerinden yapılmıştır.

PET-BT'ye göre N0 olan(n=29) hastanın 13'üne PET-BT sonucuna güvenilerek herhangi bir invaziv mediastinal evreleme yapılmadan akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Bu hastaların 12'sinde mediastinal LN metastazı

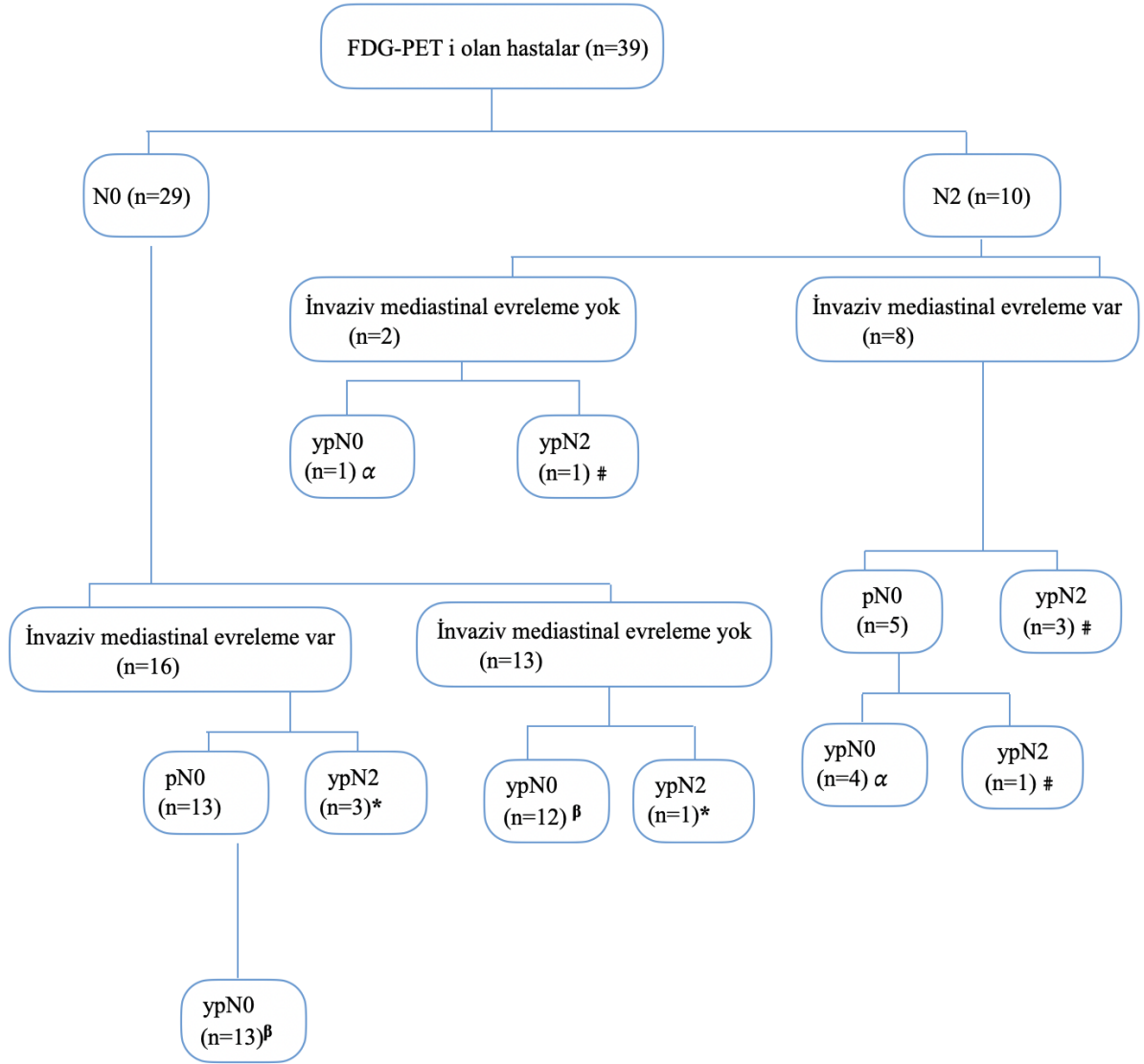
saptanmazken (PET-BT'in doğru negatifliği) 1'inde mediastinal LN metastazı saptanmıştı (PET-BT'in yanlış negatifliği).

PET-BT ye göre cN0 (n=29) olgunun 13 ünde doğrudan cerrahi yapılırken 16 olguda invaziv mediastinal evreleme yapıldı. İnvaziv mediastinal evrelemede 3 olgu da N2 tespit edilirken evreleme yapılmayan olguların sadece 1 inde pN2 tespit edildi. (PET-BT nin doğru negatifliği 25/29 yanlış negatifliği 4/29)

PET-BT'e göre N2 olan (n=10) hastanın 8'ine en az bir invaziv mediastinal evreleme yapılmıştı. Bu hastaların 3'ünde mediastinal LN metastazı invaziv mediastinal evreleme ile saptanmıştı (PET-BT'in doğru pozitifliği). İnvaziv mediastinal evreleme ile mediastinal LN metastazı saptanmayan 5'ine ise akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Bu hastaların birinde mediastinal LN metastazı saptanırken (PET-BT'in doğru pozitifliği) 4'ünde mediastinal LN metastazı saptanmadı (PET-BT'in yanlış pozitifliği).

PET-BT'ye göre N2 olan 10 hastanın 8'ine en az bir invaziv mediastinal evreleme yapılmıştı. 2 olgu doğrudan cerrahiye alındı. İnvaziv evreleme yapılan 8 olgunun 3 ünde evrelemede, 1 inde ise evreleme sonrası nihai patolojide N2 saptandı. Evreleme yapılmayan 2 olgunun birinde nihai patolojide N2 saptandı. PET-BT'de şüpheli N2 olan 10 olguda pN2 varlığı toplamda 4 olguda tespit edilmiş oldu. PET-BT'nin doğru pozitifliği ve yanlış pozitifliği sırasıyla (5/10 ve 5/10) (Şekil 3).

Şekil 3. Neoadjuvan sonrası PET-BT'si olan hastalarda uygulanan yöntemler ve sonuçları



* Yanlış negatiflik β Doğru negatiflik
 α Yanlış pozitiflik # Doğru pozitiflik

Şekil 3'deki sonuçlara göre PET-BT'in sayısal olarak doğru negatifliği 25, yanlış negatifliği 4, doğru pozitifliği 5 ve yanlış pozitifliği 5 olarak saptandı. Buna göre PET-BT'in neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı 55,5%, özgüllüğü 83,3%, NÖD 86,2%, PÖD 50% ve doğruluğu 76,9% olarak hesaplandı.

İnvaziv mediastinal evreleme yapılan (n=31) hastaların 11'ine EBUS yapılmıştı. Bu hastaların birinde akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu sırasında mediastinal LN metastazı saptanmıştı. EBUS'un Yanlış Negatiflik oranı %9.0 olarak hesaplandı.

İnvaziv mediastinal evreleme yapılan (n=31) hastaların 23'üne mediastinoskopi yapılmıştı. Bu hastaların 6'sında mediastinoskopi sırasında mediastinal LN metastazı saptanırken mediastinal LN metastazı saptanmayan 17 hastanın 2'sinde akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu sırasında mediastinal LN metastazı saptanmıştı. Mediastinoskopinin yanlış negatiflik oranı % 11.7 olarak hesaplandı.

PET-BT'in yanlış negatifliği (n=4, 13,7%) ile invaziv mediastinal evrelemenin (EBUS ve/veya Mediastinoskopi) yanlış negatifliği (n=3, 12,0%) karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=1.000) (Tablo 9).

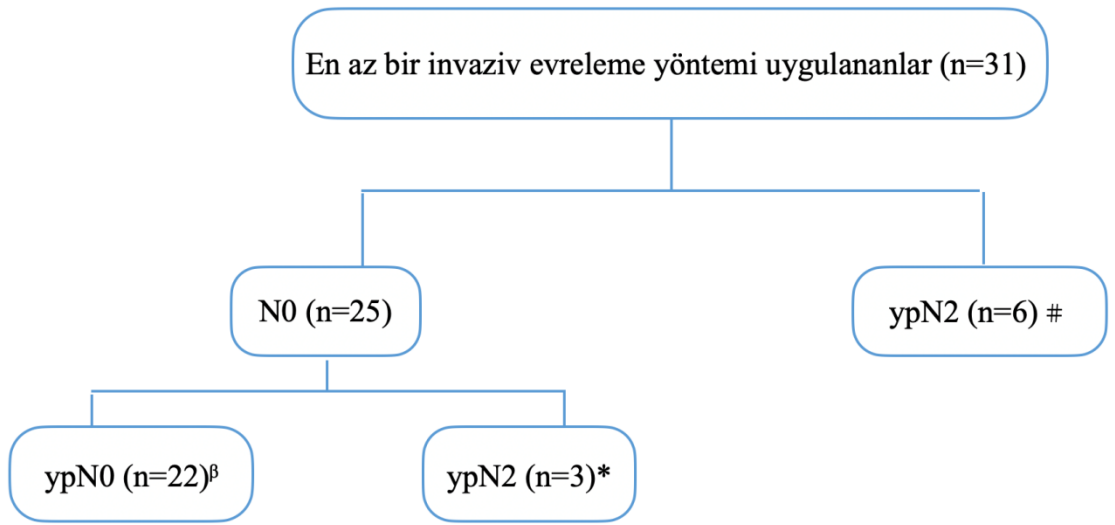
Tablo 9. Mediastinal evreleme yöntemlerinin sonuçları

	DN	YN	DP	YP	
PET-BT (n=39)	25	4	5	5	
İnvaziv mediastinal evreleme (n=31)	22	3	6	--	
Mediastinoskopi (n=23)	15	2	6	--	
EBUS (n=11)	10	1	--	--	
	Duyarlılık	Özgüllük	NÖD	PÖD	Doğruluk
PET-BT (n=39)	55.5	83.3	86.2	50	76.9
İnvaziv mediastinal evreleme (n=31)	66.6	100	88	100	90.3
Doğru yeniden evreleme (n=34)	75.0	100	92.8	100	94.1

DN; doğru negatiflik, YN; yanlış negatiflik, DP; doğru pozitiflik, YP; yanlış pozitiflik, NÖP; negatif öngörü değeri, PÖD; pozitif öngörü değeri, Duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite)

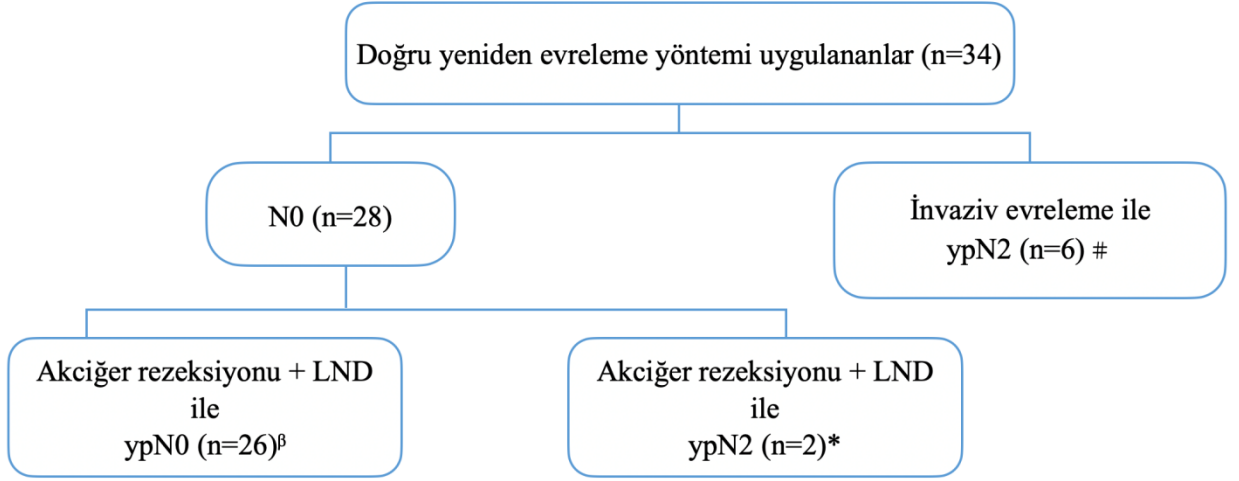
Şekil 4’de sunulan ypN sonuçlarına göre en az bir invaziv mediastinal evreleme yöntemi uygulanması ile duyarlılık %66.6, özgüllük %100, NÖD %88, PÖD %100 ve doğruluk %90.3 iken, Şekil 5’de sunulan doğru yeniden evrelemenin sonuçlarına göre ise doğru yeniden evrelemenin neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı %75, özgüllüğü %100, NÖD %92.8, PÖD %100 ve doğruluğu %94.1 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 4. En az bir invaziv evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları



* Yanlış negatiflik # Doğru negatiflik
α Yanlış pozitiflik #Doğru pozitiflik

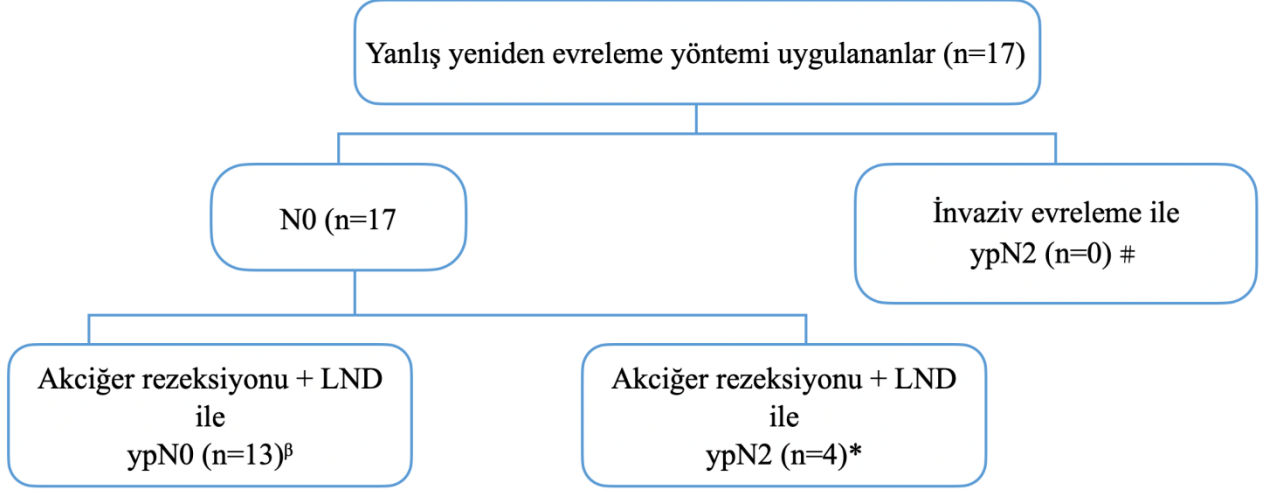
Şekil 5. Doğru yeniden evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları



* Yanlış negatiflik β Doğru negatiflik
α Yanlış pozitiflik #Doğru pozitiflik

Şekil 6'daki yanlış yeniden evrelemenin sonuçlarına göre yanlış yeniden evrelemenin neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı %0, özgülüğü %100, NÖD %76.4, PÖD %0 ve doğruluğu %76.4 olarak hesaplandı.

Şekil 6. Yanlış yeniden evreleme yöntemi uygulanan hastaların ypN durumları



* Yanlış negatiflik β Doğru negatiflik
α Yanlış pozitiflik #Doğru pozitiflik

Doğru YE yapılan (n=34) hastalar ile yanlış YE yapılan hastalar (n=17) karşılaştırıldığında doğru yeniden evrelenen hastalarda akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu sırasında metastatik LN metastazı saptanma olasılığı %5.9 iken yanlış yeniden evrelenen hastalarda bu oran %23.5 idi (p=0.06, Odds ratio=4.92, %95 güven aralığı=0.80-30.30). Doğru YE yönteminin yanlış negatifliği %7.1 iken Yanlış YE yönteminin yanlış negatiflik oranı %23.5 idi. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.179, odds ratio=4.00, %95 güven aralığı=0.64-2.50).

5. TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının yaklaşık %25-30'u evre III vakalardır (15). Lokal ileri evre rezektabl KHDAK (Evre III-N2) hastalarının optimal tedavisi halen tartışmalı olsa da, indüksiyon tedavi sonrası mediastinal downstage sağlanan seçilmiş olgularda komplet akciğer rezeksiyonunun iyi sağkalım sağladığı birçok çalışmada belirtilmektedir (1-3,70). Rehberlerce bu evrede önerilen diğer bir tedavi yöntemi de, defininif KRT sonrası progrrese olmayan hastalarda durvalumab tedavisidir (33). Ancak ülkemizde bu tedavi protokülüne erişimi ekonomik sebeplerden dolayı sınırlı olması nedeniyle bu evrede indüksiyon tedavi sonrasında seçilmiş olgularda cerrahi sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Tüm neoadjuvan tedavi stratejilerine rağmen, yeni patolojik N2 (ypN2) ile karşılaşmaktadır ve bu olgularda sağkalım oldukça kötüdür (70-72). İşgörücü ve ark. (70) yaptığı çalışmada ypN2 oranları %28,5 bulunmuştur. Çalışmamızda ise bu oran %23,5 dir. Bu sebeple N2 nedenli neoadjuvan tedavi uygulanmış olan hastalarda, yeniden evreleme önem kazanmaktadır. Ancak yeniden evrelemede hangi yöntemin uygulanması gerektiği halen tartışmalıdır (72). Mediasteninin yeniden evrelemesinde non-invaziv yöntemler arasında Toraks BT ve PET-BT yer alırken, invaziv yöntemler EUS, EBUS, mediastinoskopi ve son yıllarda VATS'ı içermektedir. Bu yöntemlerin indüksiyon tedavi sonrasında mediastinal evreyi ne kadar doğru evreleyebileceği ve böylece rezeksiyon yapılacak hastaların seçiminde ne kadar yol gösterici olabileceği halen araştırılmaktadır. Rezeksiyon öncesi downstage geliştiğini gösteren en güvenilir yöntem ve/veya yöntemlerin ve belirli bir algoritmanın belirlenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Güncel rehberler neoadjuvan tedavi öncesi EBUS ve neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede mediastinoskopiyi önermektedir (33). ESTS tarafından yayımlanan en son mediastinal evreleme rehberi de, yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerine invaziv evreleme yöntemlerinin eklenmesini önermektedir (27). Dünya Sağlık Örgütü de tümör boyutlarında %25'den daha az olan azalışı stabil hastalık olarak belirtmektedir (12). Bu da tümör boyutunda olan azalma için %25'in bir eşik değer olduğunu düşündürmektedir. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST 1.1) ile hedef

lezyonların kaybolması, boyutunda azalma ($\geq 30\%$), stabil kalması, artış ($\geq 20\%$) veya yeni lezyon varlığına göre sırasıyla tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olmak üzere dört yanıt kategorisi tanımlanmıştır (87). TY tüm tümöral lezyonların yok olması olarak kabul edilirken PY tümöral lezyonların en uzun çapının toplamda en az %30 azalması olarak kabul edilmiştir. RECIST kriterlerinde mevcut bulunan bazı kısıtlılıkların aşılması amacıyla ise 2009 yılında Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors -PERCIST 1.0) geliştirilmiştir (33). Buna göre parsiyel metabolik yanıt SULpeak'de (yağsız vücut kitlesi) en az %30 azalma olması olarak kabul edilmiştir. EORTC ise tedavi öncesi ve sonrası taramalarda hedef lezyonların SUVmaks'ında $\geq 25\%$ azalmayı tümör yanıtı olarak kabul etmiştir (28). Rehberlerin önerileri incelendiğinde, sadece PET-SUVmax değerlerinin referans alındığı bir yeniden evreleme protokolü mevcut değildir. Bütün bu önerileri ışığında, neoadjuvan tedavi sonrası N2 hastalıkta doğru yeniden evreleme algoritması geliştirmeye çalıştık. Geliştirdiğimiz algoritmada, toraks BT ve PET-BT değerlendirmesindeki, tedavi sonrasında primer tümör boyutu değişimi (%25'den fazla azalma) ve lenf nodu PET-BT Suvmax aktivitesindeki değişiklik (%25'den fazla azalma) parametreleri kullanılmıştır. Yaptığımız analize göre neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede PET-BT ve invaziv evreleme (EBUS ve/veya Mediastinoskopi) yöntemlerin duyarlılık ve NÖD'leri benzer bulunmuştur (duyarlılık sırasıyla; %55.5'e karşılık %66.6 ve NÖD sırasıyla; %86.2'ye karşılık %88). PET-BT nin yanlış negatifliği, İE'nin yanlış negatifliğine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır, ancak aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla 13.7%'ye karşılık 12.0%, $p=1.000$). Diğer yandan PET-BT'ye göre İE'nin doğruluğu daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, %76,9'a karşılık %90,3). Bu sonuçlar, grupların yanlış negatiflik oranları benzer de olsada, mediasteninin yeniden evrelenmesinde İE'nin NİE'ye göre doğruluk açısından üstün olduğunu göstermektedir.

PET-BT, her ne kadar akciğer kanserinin başlangıç evrelemede değerli bir araç olarak kabul edilsede, neoadjuvan tedavi sonrasında yeniden evrelemedeki rolü halen araştırılmaktadır. Çalışmamızdaki PET-BT'ye ait sonuçlar neoadjuvan tedavi sonrasında mediastinal LN'larının doğru şekilde yeniden evrelendirilmesini amaçlayan ve PET-BT'nin sınırlamalarını gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır

(6,64). Cerfolio ve ark.nın (6) çalışmasında PET-BT'nin çeşitli patolojik aşamalarda yeniden evrelemede BT'den daha üstün olduğu bildirilmiştir (Evre 0, %92'ye karşı %39; p=0.03, Evre I, %89'a karşı %36, p=0.04). Ancak, neoadjuvan tedaviden sonra PET-BT, 65 hastanın 13'ünde rezidüel N2 hastalığı gözden kaçırmış (yanlış negatiflik; %20) ve 28 hastanın 7'sinde ise rezidüel N2 hastalık olduğunu belirtmesine rağmen bu hastalarda N2 saptanmamıştır [yanlış pozitiflik; %25]. Aynı çalışmada, PET-BT'nin saptanan duyarlılık, özgüllük, NÖD ve doğruluk oranları bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak hesaplanmıştır (sırasıyla, %61.7, %88.1, %80 ve %78.4). Literatürdeki benzer çalışmalarda PET-BT'nin yanlış negatifliğinin %28 ile %36 arasında olduğu belirtilmiştir (8,73). Üç yüz doksan sekiz hastayı içeren on çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede de, PET-BT ile yeniden evrelemenin yüksek yanlış negatiflik (%25) ve yanlış pozitiflik (%33) gösterdiği ve PET'in tek başına yeterli bir yeniden mediastinal evreleme yöntemi olamayacağı belirtilmiştir (9). Bu çalışmaların yaklaşık 10-15 yıl önceki verileri içermesi ve de entegre PET-BT kullanılmaması nedeniyle sonuçların günümüzle uyumsuz çıktığı düşünülebilir. Ancak PET-BT'nin yeniden evrelemedeki yanlış negatiflik oranı halen endişe vericidir. 2015'de yayınlanan bir çalışmada, entegre PET-BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünde artış olmasına rağmen yanlış negatifliği %13 olarak raporlanmıştır (4,8). Yeni yayınlanan çalışmalarda da akciğer kanserinde kanıtlanmış N2 hastalığı için neoadjuvan tedavi alan hastalarda PET-BT'nin mediastinal LN metastazını tespit etmede yanlış negatiflik oranı %10 civarında bulunmuştur (74-76). Bizim çalışmamızda bu oran %13 ile benzer düzeydedir. Bu hastaların seçilmiş bir hasta grubu olduğu da unutulmamalıdır. Bu sonuçlar, spesifik hasta popülasyonunda PET-BT ile yeniden evrelemede metastatik lenf nodlarının gözden kaçırılma riskinin bulunduğunu göstermektedir.

Öte yandan, bazı çalışmalar akciğer kanseri hastalarında onkolojik tedavi sonrası yeniden evreleme için PET-BT kullanımında umut verici sonuçlar vermiştir (7,77). Kremer ve ark.nın (7) kanıtlanmış N2'li akciğer kanserine sahip hastaları inceledikleri çalışmada, PET-BT'nin hem LN bazlı hem de hasta bazlı NÖD oranı %100, doğruluk oranı ise %95 olarak raporlanmıştır. Yazarlar neoadjuvan tedavi sonrasında PET-BT negatif olan hastalarda mediastinoskopinin zorunlu olmadığını

öne sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada incelenen hasta sayısının çok az olması (n=17) bu önerinin kanıt düzeyini düşürmekte ve önerinin genelleştirmesini engellemektedir. Yang ve Zhai (77) tarafından 2017 yılında yayınlanan bir başka çalışmada onkolojik tedavi alan akciğer kanseri hastalarında yeniden evreleme için PET-BT'nin yararlı bir araç olabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar, neoadjuvan tedaviden sonra rezidüel hastalığın saptanmasında PET-BT'nin %88 duyarlılığa ve %83 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır. Ancak çalışma aynı zamanda teşhis doğruluğunu artırmak için PET-BT'yi diğer evreleme yöntemleriyle birleştirmenin önemini de vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da PET-BT'in neoadjuvan tedavi sonrası duyarlılığı %55.5, özgüllüğü %83.3, NÖD %86.2, PÖD %50 ve doğruluğu %76.9 olarak hesaplandı.

PET-BT akciğer kanseri hastalarının onkolojik tedaviden sonra yeniden evrelendirilmesinde ümit verici olsa da, bu spesifik klinik senaryoda etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, bu görüntüleme yöntemini yeniden evreleme amacıyla kullanırken yanlış negatif sonuç potansiyeli de dahil olmak üzere sınırlılıklarını dikkate alması önemlidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar lokal ileri KHDAK'ın yeniden evrelemesinde PET-BT'nin faydasını gösterse de, LN tutulumunu doğrulamak için invaziv bir prosedür hala önerilmektedir (8). Çalışmamızda mediasteninin yeniden evrelemesinde en az bir invaziv mediastinal evreleme yöntemi kullanıldığında duyarlılık %66.6'ya, özgüllük %100'e, NPV %88'e, PPV %100'e ve doğruluk %90.3'e yükselmiştir. Bu bulgular, invaziv yöntemlerin PET-BT'ye kıyasla üstün tanısal doğruluğunun altını çizmektedir ve bu durum, mediastinal lenf nodu tutulumunun doğru değerlendirilmesi için invaziv evrelemenin önemini vurgulayan mevcut literatürle uyumludur.

Yeniden evrelemede İE yöntemleri sıklıkla mediastinoskopi (ilk evreleme mediastinoskopi ile yapılmış ise remediastinoskopi) ve EBUS'u içermektedir. İlk evrelemede mediastinoskopi ile N2/3 saptanan 25 hastanın incelendiği bir çalışmada BT ve PET-BT'in re-mediastinoskopiye göre düşük doğruluk oranına sahip oldukları gösterilmiştir (sırasıyla, %64 BT için, %72 PET-BT için ve %84 re-mediastinoskopi için) (79). Fakat yeniden evreleme prosedürü olarak remediastinoskopi, yalnızca az sayıda cerrah tarafından rapor edilmiştir ve lokal ileri akciğer kanserinin tedavisinde

neoadjuvan protokoller uygulanmadan önce nadiren uygulanmaktadır (4). Remediastinoskopi günümüz pratiğinde kliniğimizde uygulanmadığından, hasta kohortumuzda remediastinoskopi yapılmış bir hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızda, mediastinoskopinin yanlış negatifliği %8.6 ile kabul edilebilir düzeydedir. Yeniden evrelemede mediastinoskopinin doğruluğu literatür ile uyumlu şekilde %91.3 olarak saptanmıştır. İşgörücü ve ark. nın (72) yaptığı ve patolojik olarak kanıtlanmış N2'si olan 105 hastanın (90'ı mediastinoskopi, 15'i EBUS) dahil edildiği bir çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme yöntemleri incelenmiştir. Radyolojik yöntemler (BT ve/veya PET-BT), EBUS, mediastinoskopi ve remediastinoskopinin incelendiği bu çalışmada radyolojik yöntemler ve EBUS'un yeniden evrelemedeki yanlış negatifliği benzer iken (sırasıyla, %27.2 ve %26.1) ve remediastinoskopinin yanlış negatifliği %21.8 olarak hesaplanmıştır. En az yanlış negatifliğe sahip olan grubun ise %13.3 ile mediastinoskopiye ait olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, teknik zorluklar ve yetersiz örnekleme nedeniyle remediastinoskopinin yanlış negatiflik oranının arttığını belirtmişlerdir. Bu nedenle N2 şüpheli hastalarda minimal invaziv yöntem olarak EBUS/EUS'un ilk basamakta kullanılmasını, mediastinoskopinin ise neoadjuvan tedavi sonrasına saklanması en güvenilir mediastinal evreleme algoritması olduğunu belirtmişlerdir (33,72).

Yeniden evrelemede seçilen bir diğer yöntem EBUS'tur (69,81,82). EBUS'un yeniden evrelendirmedeki etkinliğinin değerlendirildiği 10 çalışma ve 574 hastayı içeren bir metaanalizde, EBUS'un duyarlılığı %44 ile %82 arasında, yanlış negatifliği %1 ile %28 arasında bildirilmiştir (81). Bu geniş aralıklı oranların sebebi, hem çalışmalardaki hastaların çeşitliliği hem de çalışmalardaki yeniden evrelenen hastalar arasında N2 prevalansının farklılık göstermesidir. N2 prevalansının yüksekliği, duyarlılığının yükselmesine sebep olurken, hastaların ilk evrelemede saptanan N2 lokalizasyonu, yanlış negatifliği etkilemektedir. Çalışmamızda EBUS'un doğruluğu ve yanlış negatifliği literatürle uyumlu şekilde sırasıyla %90.9 ve %9 olarak saptanmıştır. Nasir ve ark.nın (82) çalışmasında, neoadjuvan tedavi alan hastalarda yeniden evrelendirmede EBUS'un duyarlılığı ve NÖD'ü sırasıyla %50 ve %88 olarak raporlanmıştır. Çetinkaya ve ark.nın (69) KRT tedavisi görmüş Evre IIIA-N2 hastalarda yaptıkları çalışmada, 44 hastanın 23'ünde (%57.5) EBUS-TBİA ile metastaz saptanmış, geri kalan 21 hastada ise (%42.5) nodal metastaz açısından negatif

olarak raporlanmıştır. Negatif sonuç veren bu hastaların tümüne daha sonra mediastinoskopi veya cerrahi uygulanmıştır (sırasıyla n=9 ve n=12). Bu 21 hastanın 5'inde (%23.8) metastaz saptanmıştır. EBUS'un duyarlılığı, özgüllüğü, PÖD, NÖD ve doğruluğu sırasıyla %82.1, %100, %100, %76.2 ve %88.6 olarak bildirilmiştir. Tanısal doğruluk oranının yüksek olması nedeniyle daha önce neoadjuvan tedavi almış hastalarda mediastinal LN'larının yeniden evrelendirilmesinde invaziv işlemlerden önce EBUS yapılması gerektiği, ancak malignite saptanmaması durumunda ve PET-BT incelemesinde mediasten de N2 şüphesinin devam ettiği olgularda mediastinoskopi ve/veya VATS ile EBUS negatifliğinin doğrulanması önerilmiştir. Yayınlanan diğer derlemelerde de sonuç negatif olması durumunda cerrahi tekniklerle (Mediastinoskopi/VATS) evrelemenin tamamlanması önerilmektedir (83).

Yapılan çalışmalarda, her ne kadar farklı kriterler oluşturulmuş olsa da, her çalışmanın kendi kriterlerine göre doğru yeniden evrelenen hastaların daha uzun sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (10-12). Bu da doğru yeniden evrelemenin uzun dönem sonuçları da olumlu yönde etkileyeceğini göstermekte ve doğru yeniden evrelemenin ne olması gerektiği sorusunu doğurmaktadır. Görüldüğü üzere yeniden evrelemede PET-BT'nin bazı hastalarda rezidüel hastalığı tespit edemeyeceğinden, ilk evrelemede mediastinoskopi ile N2 tanısı konulan hastalarda tedavi sonrası yeniden evrelemenin remediastinoskopi ile yapılmasının zorluklarından, EBUS'un N2 prevalansı yüksek olmayan hasta gruplarında duyarlılığının düşük ve yanlış negatifliğin yüksek olabileceğinden her hastada farklı bir yönetim izlenmesi gerektiği açıktır. Sadece radyolojiye dayalı yeniden evrelemenin eksik kalacağı ortadadır, ancak invaziv yeniden evrelemenin de her hastada uygulanması hem aşırı tedaviye sebep olabilir ve de zaten kırılğan olan hastaların kırılğanlıklarını arttırabilir. Bu nedenle çalışmamızda yeniden evrelemede neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT'nin çekilmiş olması ve sonuçlarına göre (neoadjuvan tedaviye primer tümör yanıtı, metastaz saptanan lenf nodunun yanıtı) yeniden invaziv evreleme yapılıp yapılmaması şeklinde Doğru YE kriterleri oluşturuldu. Bu kriterler için PET-BT'de mediastinal tutulumda azalma (genellikle SUVmax'taki değişikliklerle ölçülür) ve BT'de primer tümör boyutunda azalma (milimetre cinsinden veya başlangıca göre yüzde azalma şeklinde ölçülür) kriterlerinin kullanılmasına karar verildi. Bu algorithmada özetle; neoadjuvan tedavi sonrası PET-BT de şüpheli N2 olgularda, N2 şüphesi LN'unda

radlyolojik olarak ortadan kalkmış ancak tümör çapı %25'den daha az azalmış olgularda, veya ilk PET-BT değeriendirilmesinde N2 açısından negatif, ancak inv/minimal invaziv yöntemler ile patolojik N2 tanısı konulmuş ve neoadjuvan tedavi sonrası LN SUVmax değeriinde %25'den az azalma olması durumlarında inv/minimal invaziv yöntemler uygulanmasının gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu algoritmaya göre, neoadjuvan tedavi sonrası inv/minimal invaziv yöntemler ile yeniden evreleme önerilmeyen grup; neoadjuvan sonrası PET-BT değeriendirmede N2 şüphesi olmayan, TM çapı ve LN SUVmax değeri %25 den fazla azalan hasta grubu olarak sınırlandırılmıştır. Çalışmamızda Doğru YE'nin duyarlılığı %75, NÖD'ü %92.8 ve doğruluğu %94.1 ile yeterli olarak saptanmıştır. Doğru YE yapılan hastalar (n=34) ile Yanlış YE yapılan hastalar (n=17) karşılaştırıldığında; Doğru YE grubunda akciğer rezeksiyonu ve LN diseksiyonu sırasında metastatik mediastinal LN saptanma olasılığı %5.9 iken, Yanlış YE grubunda bu oran %23.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa doğru bir eğilim olduğunu gösterdi (p=0.06). Diğer yandan Yanlış YE grubunda, Doğru YE'e göre akciğer rezeksiyonu sırasında metastatik mediastinal LN saptanma olasılığı oranı 4.9 kat daha fazlaydı (Odds ratio=4.92, %95 güven aralığı=0.80-30.30). Doğru YE grubunda yanlış negatiflik olasılığı , Yanlış YE lere göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 4 kat daha azdı (%7.1'e karşılık %23.5, Odds ratio=4,00, %95 güven aralığı=0.64-2.50). Çalışmamızda hem kullandığımız Doğru YE kriterleri hem de bu kriterler kullanılarak yapılan yeniden evrelemenin daha iyi sonuçlara sahip olduğunu gösterilmesi literatür ile uyumludur.

Son yıllarda rutin pratikte daha kolay elde edilebilmesi ve non-invaziv bir yöntem olması nedeni ile, PET-BT'de bulunan SUVmaks ölçümüne dayalı sayısal parametreler veya görsel değeriendirme kriterleri daha sık kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışmada, SUVmax değeriilerinin, onkolojik tedavi sonrasındaki değerişikliklerin primer tümör ve mediastinal lenf nodlarındaki histopatolojik yanıtı tahmin etme ve prognostik bir değeri sahibi olduğu gösterilmiştir (80). Kremer ve ark.nın (7) patolojik olarak kanıtlanmış N2'li akciğer kanserine sahip hastaları inceledikleri çalışmasında, neoadjuvan tedavi sonrası nodal downstage sağlanan hastaların medyan SUVmax değeriileri nodal olarak yanıt vermeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla, 2.5±1.21 karşılık 3.5±2.36, p = 0.04). Bir başka çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası başlangıçtaki N2'si N0'a dönen

hastalarda SUVmax'taki medyan düşüş %87 iken, N2'si halen N2 olarak kalan hastalarda bu oran %62 olarak saptanmış ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (6). Aynı çalışmada primer tümörün SUVmax değeri tedavi sonrası %75 veya daha fazla azaldığında, hastanın tam yanıt (TY) vermesi oldukça muhtemel (TY'ı saptama olasılığı 6.1 kat fazla) olarak saptanırken, %55 veya daha fazla azaldığında ise, hastanın kısmi yanıt (KY) vermesi kuvvetle muhtemel olarak bulunmuştur (KY'ı saptama olasılığı 9.1 kat fazla). Başlangıçtaki metastatik N2 lenf nodunun neoadjuvan tedavi sonrası SUVmax değeri %50'den fazla azaldığında ise N2'nin N0'a dönmesinin olasılığı çok yüksek olarak bulunmuştur (Lenf nodundaki metastazın kaybolma olasılığı 7.9 kat fazla). Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler sonucunda, neoadjuvan tedavi sonrası çekilen PET-BT'de N2 açısından negatif olgularda, SUVmax'daki azalma değeri %25 in üzerinde olması N2'nin N0'a dönme ihtimalinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Yamamoto ve ark.nın (86) indüksiyon KRT tedavisinin yanıtını inceledikleri bir başka çalışmada, PET-BT'nin tedaviye yanıt verenleri yanıt vermeyenlerden ayırması için SUVmax eşik değeri olarak 4,5 kullanılırken ve yüzde değişim eşiği de %65 olarak alınmıştır. Bu kriterler ile PET-BT'in 26 hastanın 22'sinde (%85) nodal yanıtı doğru bir şekilde öngördüğü belirtilmiştir. İşgörücü ve ark. (72) bu eşik değeri 3.5 olarak kabul etmişlerdir. Biz çalışmamızda literatürde daha sıklıkla kullanılan 2.5 SUVmax değerini negatif pozitif ayrımı için eşik değeri olarak aldık.

6. LİMİTASYON

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Böyle çalışmaların çok merkezli ve prospektif yapılması gerektiği açıktır. Ancak tek merkezli çalışmaların hasta seçimi, cerrahi süreç, onkoloji multidisipliner konseyi, cerrahinin standartlaşması gibi standardizasyonlara da sahip olacağı unutulmamalıdır. İkincisi, hastalar her ne kadar neoadjuvan tedavi öncesi PET-BT bulguları ile cN2 olarak kabul edilsede, bu grup içerisinde (n=14, % 27,4) hastanın cN2 tanısı invaziv/minimal invaziv girişimler ile patolojik olarak doğrulanmamıştır. Üçüncüsü, her ne kadar hasta sayımız literatüre göre daha yüksek sayılarda olsada, çalışmanın retrospektif doğası gereği, hastalar farklı bir ilk evreleme ve yeniden evreleme yolundan geçmiş olup neoadjuvan tedavi sonrası her hastaya PET-BT çekilememiştir. Dolayısıyla hasta kohortu homojen bir gruptan oluşmamış ve karşılaştırma amaçlı oluşturulan gruplar düşük hasta sayılarında kalmıştır. Dördüncüsü, hastalar N2 hastalığın doğası gereği çok heterojendir. Bazıları multiple N2'ye sahip iken bazıları farklı lokalizasyonlarda (paratrakeal, subkarinal, aortopulmoner) N2'ye sahiptir. Beşincisi, hastaların farklı neoadjuvan tedavi protokolleri almış olmasıdır. Bu her ne kadar yeniden evrelemenin yöntemler arasında doğruluk oranlarını çok değiştirmese de yeniden evrelemenin zorluklarını etkileyebilir. Son olarak, çalışmamızda belirlediğimiz doğru yeniden evreleme kriterleri evrensel olarak kabul edilmiş kriterler değildir.

Öte yandan çalışmamızın belli yararlı yönleri de mevcuttur. Uzun yıllardır neoadjuvan tedavi protokolü uygulayan ülkemizde akciğer kanseri anlamında yıllık bazda çok fazla hastayı takip ve tedavi eden bir merkez olması dolayısıyla onkolojik ve cerrahi açıdan belli standartları oluşturmuş bir merkezdir. Ayrıca çalışmada incelenen hasta sayısı, bu konuda yayımlanan çalışmalar ile kıyaslandığında, yeterli hasta sayısına sahip olarak gözükmektedir.

7. SONUÇ

N2 nedenli neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda yüksek rezidüel hastalık oranı ve persiste N2 durumunda sağkalımın kötü olması nedeniyle yeniden evrelemenin doğru bir şekilde yapılıp cerrahi için uygun endikasyondaki hastaları seçmek gerekir. Bu hastalarda, PET-BT ile invaziv mediastinal evreleme yöntemlerinin yanlış negatiflik oranları benzer olmasına rağmen, invaziv yöntemlerin doğruluğu PET-BT'ye göre daha yüksektir. Bu nedenle sadece radyolojik yöntemlere göre değil, her hasta özelinde ayrı ayrı bir yeniden evreleme yöntemi seçilmelidir. Geliştirdiğimiz doğru yeniden evreleme algoritması neticesinde, neoadjuvan tedavi sonrası inv/minimal invaziv evreleme yapılmasına gerek olmayan grup; PET-BT de N2 şüphesi olmayan, tümör çapında ve LN SUVmax değerlerinde %25'in üzerinde düşüş olan hasta grubu olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçlarına göre oluşturulan Doğru YE yöntemiyle birlikte yeniden evrelenen hastalarda yanlış negatiflik oranları düşmüş ve doğruluk artmıştır. Ancak bu yöntemin doğrulanması için çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

8. KAYNAKÇA

- 1) Tsunetzuka H, Inoue M. Treatment rationale and design of the induction chemotherapy and adjuvant thoracic radiation in resectable N2-3A/3B non-small cell lung cancer (ICAT) study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27):e16298. doi: 10.1097/MD.00000000000016298. PMID: 31277165; PMCID: PMC6635234.
- 2) Eby ME, Seder CW. The Landmark Series: Multimodality Therapy for Stage 3A Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020 Aug;27(8):3030-3036. doi: 10.1245/s10434-020-08553-z. Epub 2020 May 9. PMID: 32388738.
- 3) Adizie J, Khakwani A, Beckett P, et al. S98 Treatment patterns and survival outcomes of stage IIIa (non-small cell lung cancer in England. *A59-A60Thorax*. 2017;72
- 4) De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3333-3339. doi:10.1200/JCO.2006.05.6341
- 5) Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, Cirera-Nogueras L, González-Pont G. Mediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(2):391-395. doi:10.1016/s0003-4975(00)01437-5
- 6) Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, Pask AH, Bass CS, Katholi CR. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(4):938-944. doi:10.1067/mtc.2003.381
- 7) Kremer R, Peysakhovich Y, Dan LF, et al. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med*. 2016;30(2):114-121. doi:10.1007/s12149-015-1038-7
- 8) Stamatidis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J*. 2015;46(2):521-531. doi:10.1183/09031936.00126714
- 9) de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol*. 2010;5(3):389-398. doi:10.1097/JTO.0b013e3181ce3e5e

- 10) Sheikhabaehi S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2016;57(6):855-860. doi:10.2967/jnumed.115.165480
- 11) Mazzeletti A, Gazzilli M, Albano D, Giubbini R, Bertagna F. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Interpretation Criteria for the Assessment of Therapeutic Response in Patients with Advanced Stage of Lung Cancer: Inter-Reader Reliability, Accuracy, and Survival Outcomes. *Indian J Nucl Med.* 2022;37(4):304-309. doi:10.4103/ijnm.ijnm_192_21.
- 12) İnanç K. Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme. *Nucl Med Semin.* 2018 Mar;4(1):43-51. doi:10.4274/nts.2018.007.
- 13) Heron M. Deaths: Leading Causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep.* 2021;70(9):1-114.
- 14) Sharma R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050. *Int J Clin Oncol.* 2022;27(4):665-675. doi:10.1007/s10147-021-02108-2
- 15) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
- 16) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- 17) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D,. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD,. Haziran 2024; Erişim adresi:https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
- 18) Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):8. Published 2019 Jan 22. doi:10.5334/aogh.2419
- 19) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.
- 20) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):97S-104S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.97s.
- 21) Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- 22) Park JY, Jang SH. Epidemiology of Lung Cancer in Korea: Recent Trends. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(2):58-69. doi:10.4046/trd.2016.79.2.58

- 23) Bossé Y, Amos CI. A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):363-379. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0794
- 24) Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH. *Lung cancer: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2000
- 25) Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-387. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003
- 26) Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol Med.* 2019;25(7):585-594. doi:10.1016/j.molmed.2019.04.012
- 27) De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-798. doi:10.1093/ejcts/ezu028
- 28) Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):412-441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020
- 29) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [published correction appears in *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1188. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168corr1]. *Thorax.* 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
- 30) MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243. doi:10.1148/radiol.2017161659.
- 31) Yankelevitz DF, Henschke CI. Small solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(3):471-478. doi:10.1016/s0033-8389(05)70177-9.
- 32) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):137S-146S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.137s.
- 33) NCCN Guidelines Version 6.2024 Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]- 6/22/2024.erişim adresi: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
- 34) Greenspan BS. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(6):617-620. doi:10.21037/tlcr.2017.09.01

- 35) Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*. 1999;213(2):521-525. doi:10.1148/radiology.213.2.r99nv37521.
- 36) Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146195. Published 2016 Jan 4. doi:10.1371/journal.pone.0146195.
- 37) Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;132(2):E37-E47. doi:10.1002/ijc.27779.
- 38) Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology*. 1999;210(3):721-726. doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr23721.
- 39) Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertz H, Klosa B, Hasse J. Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol*. 1997;41(2):399-408. doi:10.1159/000332531.
- 40) Kaçmaz Başoğlu Ö, Atasever A, Öz Ersoy Ö, Bacakoğlu F, Veral A, Üniversitesi E, et al. Akciğer Kanseri Tanısında İndükte Balgam ile Spontan Balgamın Karşılaştırılması. *Solunum Hastalıkları*. 2002;13:17–23.
- 41) Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131S-148S. doi:10.1378/chest.07-1357.
- 42) Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*. 2008;359(4):366-377. doi:10.1056/NEJMoa0800668.
- 43) Pailler E, Adam J, Barthélémy A, et al. Detection of circulating tumor cells harboring a unique ALK rearrangement in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2273-2281. doi:10.1200/JCO.2012.44.5932.
- 44) Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii4-ii17. doi:10.1136/thx.2010.136978.
- 45) Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Montaudon M, Vernejoux JM, Dubrez J. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol*. 2000;55(4):281-287. doi:10.1053/crad.1999.0368.

- 46) Chung C, Kim Y, Park D. Transthoracic Needle Biopsy: How to Maximize Diagnostic Accuracy and Minimize Complications. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(Supple 1):S17-S24. doi:10.4046/trd.2020.0156.
- 47) Diaz-Mendoza J, Peralta AR, Debiante L, Simoff MJ. Rigid Bronchoscopy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(6):674-684. doi:10.1055/s-0038-1676647.
- 48) Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016;71(2):177-184. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206677.
- 49) Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi:10.1378/chest.12-2353.
- 50) van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014;88(6):500-517. doi:10.1159/000368857.
- 51) Ali MS, Sethi J, Taneja A, Musani A, Maldonado F. Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):978-987. doi:10.1513/AnnalsATS.201711-856OC.
- 52) Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med*. 2018;39(1):1-16. doi:10.1016/j.ccm.2017.09.002.
- 53) Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):202S-220S. doi:10.1378/chest.07-1362.
- 54) Yu Lee-Mateus A, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, et al. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021;15(12):1328-1336. doi:10.1111/crj.13436.
- 55) Call S, Obiols C, Rami-Porta R, et al. Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(4):1326-1333. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.10.073.
- 56) Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1197-1202. doi:10.1245/aso.2003.03.538.

- 57) Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02.
- 58) Kodama K, Higashiyama M, Okami J, et al. Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):504-511. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.08.063
- 59) Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest.* 2014;145(1):66-71. doi:10.1378/chest.13-1094
- 60) Zhang B, Zhu F, Ma X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):250-255. doi:10.1016/j.radonc.2014.08.031
- 61) NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5
- 62) Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1356-1384. doi:10.1200/JCO.21.02528
- 63) Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
- 64) Sheikhabaei S, Verde F, Hales RK, Rowe SP, Solnes LB. Imaging in Therapy Response Assessment and Surveillance of Lung Cancer: Evidenced-based Review With Focus on the Utility of 18F-FDG PET/CT. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(6):485-497. doi:10.1016/j.clcc.2020.06.020
- 65) Turgeon GA, Irvani A, Akhurst T, et al. What 18F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria?. *J Nucl Med.* 2019;60(3):328-334. doi:10.2967/jnumed.118.214148.
- 66) Evangelista L, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT and the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):177-184. doi:10.2174/1874471013666191220105449.
- 67) Beer L, Hochmair M, Prosch H. Pitfalls in the radiological response assessment of immunotherapy. *Memo.* 2018;11(2):138-143. doi:10.1007/s12254-018-0389-x.
- 68) Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):371. Published 2020 Feb 6. doi:10.3390/cancers12020371.

- 69) Cetinkaya E, Usluer O, Yılmaz A, et al. Is endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration an effective diagnostic procedure in restaging of non-small cell lung cancer patients?. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(3):162-167. doi:10.4103/eus.eus_3_17.
- 70) İşgörücü Ö, Cıtağ N. Survival Analysis of Surgically Resected ypN2 Lung Cancer after Neoadjuvant Therapy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;71(3):206-213. doi:10.1055/s-0042-1743433
- 71) İşgörücü Ö, Cıtağ N. Survival analysis of pathological complete response of locally advanced lung cancer after neoadjuvant treatment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(7):1086-1095. doi:10.1007/s11748-020-01584-z
- 72) İşgörücü Ö, Cıtağ N, Açıkmeye B, Akalın Fener N, Büyükkale S, Sayar A. Comparative evaluation of staging algorithms proven N2 non-small cell lung cancer treated by lung resection after neoadjuvant therapy. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2022;30(3):372-380. Published 2022 Jul 29. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2022.21347
- 73) Hiebinger A, Öfner-Velano D, Bodner J. VATS-lymph node dissection, staging and restaging in advanced malignancy/the Munich experience. *Video-Assisted Thoracic Surgery*. 2018 Jul 23;3.
- 74) Castello A, Rossi S, Lopci E. 18F-FDG PET/CT in Restaging and Evaluation of Response to Therapy in Lung Cancer: State of the Art. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):228-237. doi:10.2174/1874471013666191230144821
- 75) Jaklitsch MT, Gu L, Demmy T, et al. Prospective phase II trial of pre-resection thoracoscopic mediastinal restaging after neoadjuvant therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer: results of CALGB Protocol 39803. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1):9-16. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.069
- 76) Booth K, Hanna GG, McGonigle N, et al. The mediastinal staging accuracy of 18F-Fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulster Med J*. 2013;82(2):75-81.
- 77) Yang Z, Zhai C. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant chemotherapy for locally-advanced lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):33. Published 2018 Apr 24. doi:10.1186/s13019-018-0714-9.
- 78) Aoun-Bacha Z, Bitar N, Saleh WA, et al. Diagnosis and management of patients with stage III non-small cell lung cancer: A joint statement by the Lebanese Society of Medical Oncology and the Lebanese Pulmonary Society (Review). *Oncol Lett*. 2023;25(3):113. Published 2023 Feb 6. doi:10.3892/ol.2023.13699.
- 79) De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, et al. Restaging the mediastinum in non-small cell lung cancer after induction therapy: non-invasive versus invasive procedures. *Acta Chir Belg*. 2011;111(3):161-164. doi:10.1080/00015458.2011.11680728.

- 80) -Majem M, Hernández-Hernández J, Hernando-Trancho F, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(1):21-36. doi:10.1007/s12094-019-02134-7.
- 81) Muthu V, Sehgal IS, Dhoria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Efficacy of Endosonographic Procedures in Mediastinal Restaging of Lung Cancer After Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *Chest.* 2018;154(1):99-109. doi:10.1016/j.chest.2018.04.014.
- 82) Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, Wei B, Dransfield MT, Cerfolio RJ. The efficacy of restaging endobronchial ultrasound in patients with non-small cell lung cancer after preoperative therapy. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(3):1008-1012. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.04.091.
- 83) Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. *Chest.* ;147(5):1401-1412. doi:10.1378/chest.14-1355.
- 84) Cerfolio RJ, Bryant AS. When is it best to repeat a 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan on patients with non-small cell lung cancer who have received neoadjuvant chemoradiotherapy?. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1092-1097. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.050.
- 85) Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat PET-BT after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):1903-1909. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.102.
- 86) Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, et al. Correlation of PET-BT findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(2):140-147. doi:10.1007/s00259-005-1878-9.
- 87) Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(11):1945-1953. doi:10.1007/s00259-016-3420-7.
- 88) Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi:10.2967/jnumed.108.057307