



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA MEDİASTİNAL LENF
NODU TUTULUMUNUN PET/BT VE İNVAZİV GİRİŞİM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. METİN ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA MEDİASTİNAL LENF
NODU TUTULUMUNUN PET/BT VE İNVAZİV GİRİŞİM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. METİN ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. MENDUH ORUÇ

DİYARBAKIR-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve sabırla sağladığı sonsuz katkıları ile beni yetiştiren, çok değerli anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Refik ÜLKÜ hocama, bizlere gösterdiği yakın ilgi ve güven ile cerrahi tecrübesini paylaştan değerli Prof. Dr. Serdar ONAT hocama, bize desteğini esirgemeyen, hekimlik hayatımıza anlam katan değerli Prof. Dr. Fatih METEROĞLU hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkıları ve tez çalışmalarımda bana olan desteklerinden dolayı değerli Doç. Dr. Menduh ORUÇ hocama teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmama vesile olan ve gurur duyduğum anne ve babama, aileme, sevgili eşim ve biricik oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri tanısı almış olgularda uygun tedavi yöntemini belirlemek ve hastalık sürecini tahmin etmek için TNM evrelemesinden yararlanılır. Mediastinal evreleme özellikle bu açıdan son derece kıymetlidir. Bu çalışma akciğer kanserli hastalarda mediastinal lenf nodlarının PET / BT tutulumunun invaziv yöntemlerin sonuçlarıyla karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2015 – 30 Mart 2022 zaman aralığında kliniğimizde akciğer kanseri tanısı almış 100 olgu araştırma grubunu oluşturdu. Mediasten değerlendirilmesinde invaziv tanı / tedavi yöntemi yapılmış olguların histopatolojik verilerine dayanarak PET / BT'nin mediastinal evrelemedeki tutarlılıkları yüzde tutarlılık yöntemiyle saptanacaktır.

Bulgular: Hastaların 87(%87)'si erkek, 13(%13)'ü kadın idi. Ortalama yaş 61,6 (34-78) idi. Çalışmamızda PET / BT'nin mediastinal evrelemesi için duyarlılık %85, özgüllük %75, yanlış pozitif değer %25, yanlış negatif değer %15, pozitif öngörü değer %70, negatif öngörü değer %88, olabilirlik oranı 3,36 ve doğruluk oranı %79 olarak tespit edildi.

Sonuç: PET / BT, mediastinal lenf nodlarında FDG tutulumu düşük olan hastalarda invaziv evreleme ihtiyacının daha az olduğu ancak yanlış negatif sonuçları düşürmek ve olguları yersiz cerrahiden korumak amacıyla yüksek riskli olgularda PET / BT negatif olsa bile lenf nodunun lokalizasyonuna göre invaziv evrelemenin gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, lenf nodu, mediasten, PET / BT

ABSTRACT

Objective: Appropriate treatment method in patients diagnosed with lung cancer TNM staging is used to identify and predict disease progression. Mediastinal staging is especially valuable in this respect. This study was conducted to compare the PET/CT uptake of mediastinal lymph nodes with the results of invasive methods in patients with lung cancer.

Materials and Methods: Between January 1, 2015 and March 30, 2022, 100 cases diagnosed with lung cancer in our clinic formed the research group. Based on the histopathological data of the cases who underwent invasive diagnosis/treatment method in the evaluation of the mediastinum, the consistency of PET/CT in mediastinal staging will be determined by the percent consistency method.

Findings: 87(87%) of the patients were male and 13(13%) were female. The mean age 61.6 (34-78). In our study, the sensitivity for mediastinal staging of PET/CT is 85%, specificity 75%, false positive value 25%, false negative value 15%, positive predictive value 70%, negative predictive value 88%, likelihood ratio 3.36 and accuracy rate 79% it was found to be.

Conclusion: We think that PET/CT requires less invasive staging in patients with low FDG uptake in mediastinal lymph nodes, but invasive staging is needed according to lymph node localization in high risk cases, even if PET/CT is negative, in order to reduce false negative results and protect patients from unwarranted surgery.

Keywords: Lung cancer, lymph node, mediastinum, PET/CT

İÇİNDEKİLER:

Sayfalar

Teşekkür.....	I
Özet.....	II
İngilizce Özet (Abstract).....	III
İçindekiler.....	IV
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	V
Tablolar Dizini.....	VI
Şekiller Dizini.....	VI
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1.Tanım.....	3
2.2.Etiyoloji ve Epidemiyoloji	3
2.3.Patoloji.....	9
2.4.Klinik.....	15
2.5.Radyoloji.....	16
2.6.Tanı.....	20
2.7.Evreleme.....	23
2.8.Tedavi.....	31
3.Gereç ve Yöntemler.....	44
4.Bulgular.....	45
5.Tartışma.....	49
6.Sonuç.....	54
7.Kaynaklar.....	55

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BT: Bilgisayarlı tomografi
DLCO: Karbonmonoksit akciğer difüzyon kapasitesi
DNA: Deoksiribonükleik asit
EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EUS : Endoskopik özofagus ultrasonu
FDG: Fluorodeoksiglukoz
GA: Güven aralığı (Confidence intervals)
H&E: Hematoksilen&Eozin
HIV: Human Immunodeficiency Virüs
IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
IARC: International Agency for Research on Cancer
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT: Kemoterapi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NOS: Not otherwise specified
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PS: Performans skalası
RT: Radyoterapi
SBRT: Stereotaktik beden radyoterapisi
SPN: Solid pulmoner nodül
SUVmax: Maksimum standardized uptake value
TBİA: Transbronşiyal ince iğne aspirasyonu
TNM: Tümör, Nod, Metastaz
TTİAB: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
VATS: Video associated thoracic surgery
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer kanseri nedenleri ve risk etmenleri

Tablo 2: DSÖ'nün 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması

Tablo 3: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde T faktörü

Tablo 4: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde N faktörü

Tablo 5: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde M faktörü

Tablo 6: IASLC'nin 8. TNM evreleme sistemine göre evre grupları-1

Tablo 7: IASLC'nin 8. TNM evreleme sistemine göre evre grupları-2

Tablo 8: Olgunun takibi ve tedavi öncesi değerlendirmelerde kullanılan ECOG – WHO performans skalası

Tablo 9: Hasta verilerinin genel frekans tablosu

Tablo 10: Mediasten (N2) lenf nodlarının örnekleme biçimleri

Tablo 11: Mediastinal lenf nodlarında PET/BT ve histopatolojik sonuçlarının analizi

Tablo 12: PET / BT'nin mediastinal evrelemesi için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, olabilirlik oranı ve doğruluk oranı

Tablo 13: Akciğer kanserinin cinsiyet ile ilişkisinin Chi-kare (χ^2) testi ile değerlendirilmesi

Tablo 14: Yapılan bir meta-analizde PET/BT'nin sensitivite ve spesifisite sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PAAG de sol akciğerde yerleşimli nodül

Şekil 2: Akciğer kanserinde toraks BT'de kitle

Şekil 3: Toraks MRG 'de izlenen nodül ve plevral efüzyon

Şekil 4: Akciğer kanserinde PET/BT 'de izlenen FDG tutulumu

Şekil 5: Lenf nodlarının dağılımı

Şekil 6: Metastatik olmayan KHDak'de mediastinal lenf nodu evreleme şeması

Şekil 7: Evre 1A (Periferik T1abc, N0) tedavi şeması

Şekil 8: Evre 1A (Santral T1abc, N0), Evre 1B (Periferik T2a, N0; Santral T2a, N0) tedavi şeması

Şekil 9: Evre 2A (T2b,N0), Evre 2B (T1abc, N1; T2a, N1; T2b, N1; T3, N0) tedavi şeması

Şekil 10: Evre 3A (T3, N1) tedavi şeması

Şekil 11: Evre 3A (T4, N0; T4, N1) tedavi şeması

Şekil 12: Evre 3A (T1, N2; T2, N2; T3, N2) tedavi şeması

Şekil 13: Evre 3B (T4, N2; T1-2, N3) tedavi şeması

Şekil 14: Evre 3C (T3, N3; T4, N3) tedavi şeması

Şekil 15: Superior sulkus tümörleri tedavi şeması

Şekil 16: Aynı lobda (T3, N0-1) veya aynı taraf farklı lobda (T4, N0-1) tedavi şeması

Şekil 17: Evre 4 KHDAK'de genel yaklaşım

Şekil 18: Moleküler testlerin negatif gelmesi durumunda Evre 4 KHDAK'de sistemik tedavi şeması

Şekil 19: Klinik evre 1-2A (T1-2, N0) KHAK tedavi şeması

Şekil 20: Sınırlı evre 2B-3B (T3-4, N0; T1-4, N1-3) KHAK tedavi şeması

Şekil 21: Yaygın evre KHAK tedavi şeması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri, en çok karşılaşılan kanserlerin başında gelir, tedavi imkanlarındaki gelişmelere rağmen kanserin sebep olduğu ölümler arasında en başta yer almaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporlarına göre akciğer maligniteleri bütün dünyada her sene 1,6 milyona yakın ölüme neden olmaktadır (2). 2010 yılında yapılan bir meta analizde bütün dünyadaki kansere bağlı ölümlerin %19'una akciğer kanserlerinin yol açtığı belirtilmiştir (3). Bütün akciğer kanserleri olgularının %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), diğer kısmını ise küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) oluşturmaktadır (4).

Akciğer kanserlerinin üçte ikisi sigara içenlerde, geri kalanı hiç sigara içmeyenlerde görülür. Akciğer kanseri vakalarının sayısı hiç sigara içmeyenler arasında dünya çapında artıyor gibi görünmektedir. Önemli bir epidemiyolojik çalışmada; dış hava kirliliğinin artan bir insidansla akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Akciğer kanserine, özellikle ince partiküller açısından aerodinamik çapı $\leq 2.5 \mu\text{m}$ olan maddeler daha çok neden olmaktadır (5).

Akciğer kanserlerinin klinik semptomları genellikle sinsidir ancak akciğer kanserine spesifik değildir. Sadece risk faktörlerinin bulunması tanı kriteri olarak değerlendirilmemelidir. Akciğer kanserli olguların büyük bir kısmında semptomlar ilk olarak nefes darlığı, göğüste ağrı, öksürük, hemoptizi gibi spesifik olmayan semptomlardır. Bunları kilo kaybı, halsizlik, yaygın vücut ağrısı gibi sistemik semptomlar takip eder. Sürecin ileri evrelerinde plevral efüzyona bağlı nefes darlığı artabilir. Mediastinal metastaza bağlı frenik sinir paralizisi, yutma güçlüğü, vena kava superior sendromu ve perikardiyal efüzyon gibi semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Uzak metastazları kemik, beyin, böbrek üstü bezleri ve karaciğere olabilir. Hastalığın ileri evrelerinde olmuştaysa metastaza bağlı fizik muayene bulguları izlenebilir. Akciğer maligniteleri göğüs cerrahisi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji, nükleer tıp, göğüs hastalıkları gibi birden fazla bilim dalının alanına giren bir hastalıktır.

Akciğer kanseri tanısı almış olgularda en iyi tedavi modalitesini belirlemek ve hastalık sürecini öngörmek amacıyla tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) evrelemesinden faydalanılır. Mediastinal evreleme özellikle bu yönden son derece kıymetlidir. Bundan dolayı rezeksiyon öncesi mediastinal evreleme titizlikle araştırılmalıdır. Evreleme için radyolojik olarak BT ve PET / BT tercih edilebilir (6). Mediastendeki lenf nodlarının histopatolojik tanısı için farklı invaziv teknikler kullanılabilir. Bu teknikler endoskopik/ultrasonografik transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (EBUS/İİAB), transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBİİ), perkütan yapılan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB), servikal mediastinoskopi, video destekli torakoskopik cerrahi (VATS), anterior mediastinotomi, extended mediastinoskopi ve torakotomidir. Mediastinoskopi ile rezeksiyon öncesi evreleme altın standart olarak kabul edilmektedir (7). Günümüzde pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) rezeksiyon öncesi evrelemede sık sık kullanılan ve invaziv olmayan bir evreleme yöntemidir. Akciğer malignensilerinde FDG PET/BT protokolü tedavi şeması amacıyla muhakkak yapılması gerektiğiyle ilgili ortak bir fikir birliği vardır (8). Aynı zamanda evrelemede ana kural klinik olarak en yüksek evreyi belirleyecek tümörün, mesela uzak metastaz açısından bir şüphe görüldüğünde bu tümörün veya mediastendeki lenf bezinde yüksek FDG tutulumu izlendiğinde o lenf nodunun histopatolojik incelenmesidir (9). Malignite akciğer ile sınırlıysa 5 yıllık yaşam süresi %45 civarındayken, tüm evreler hesaplandığında ortalama 5 yıllık yaşam süresi %15 civarındadır (1,8).

KHDAK olgularında erken evrelerde hala cerrahi en uygun tedavi seçeneği olarak bilinmektedir. Tümörün bölgesel ve mediasten lenf bezleriyle birlikte total eksize edilmesi komplet bir rezeksiyon için gereklidir. Bundan dolayı bilim insanları, cerrahi esnasında var olup, yaşam süresi üzerinde ters etki oluşturabilecek etmenler üstünde çalışmışlardır (10). Akciğer malignitelerinde metastatik bir tümör fark edilmeden küratif tedaviye başlandığında, bu tedavinin bariz bir klinik faydası oluşmamakta, olgularda tedavinin gereksiz yan etkileri ve komplikasyonları gelişebilmektedir. Bundan ötürü FDG PET/BT incelemesiyle

uzak metastaz ekarte edilmediği sürece küratif amaçlı tedaviler direkt yapılmamalıdır. Belirgin ve yaygın metastazları bilinen olgular dışındaki hastalar, küratif tedavi modalitesinde belirsizliğe yol açabilecek pozitif PET/BT bulguları tespit edilirse bu lezyonların biyopsi ile teyit edilmesi elzemdir. Bu çalışmadaki hedefimiz akciğer kanserli olguların histopatolojik verilerine dayanarak PET/BT'nin mediastinal evrelemedeki duyarlılık , özgüllük, yanlış pozitif değer, yanlış negatif değer, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer, olabilirlik oranı ve doğruluk oranı hesaplanarak mediastinal lenf nodlarının PET / BT tutulumunun invaziv yöntemlerin sonuçlarıyla karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM:

Akciğer malignitesi, yapısal olarak hastalıksız akciğer parankim dokusundaki hücrelerin kontrolsüz artarak akciğer içinde bir tümör dokusu oluşturması ile meydana gelen bir malignitedir. Akciğerde meydana gelen kitle en başta olduğu alanda büyür, sonraki dönemlerde ise komşu yapılara veya dolaşım sistemiyle uzak doku ve organlara (kemik, beyin, karaciğer gibi) yayılmasıyla hasara neden olabilir. Tümör hücrelerinin bu şekilde yayılmasına metastaz denir.

2.2.EPIDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ:

Akciğer kanserleri, günümüze kadar dünyada kanser nedenli ölümlerin birinci sırada tespit edilen nedenidir. Kanser ölümleri içinde erkeklerde birinci, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada en sık nedendir. Amerika'da her sene akciğer malignitesinden ölenlerin sayısı meme, kolon ve prostat kanserinden ölenlerin toplam sayısına yakındır (11). Farklı histopatolojik tipleri olan ve birçok faktörlü bir kanserdir. Dünyada 2018'de, 2 milyon civarında yeni hasta tespit edilmiş ve bütün kanserler arasında en başta gelmektedir (12).

Türkiye’de 2015 yılında akciğer malignitesinin erkek cinsiyette yaşla standardize edilmiş hızı 52,5/100000 iken kadın cinsiyette ise bu hız 9/100000 olarak tespit edilmiştir (13). Akciğer kanserli olguların ancak %10’undan azı hiç tütün ürünü kullanmamıştır. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Kanser Kontrol Planı 2013-2018 yılları arasında yaptığı çalışma ile Türkiye’de tespit edilen akciğer kanserlerinin %90’ı tütün ürünleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (14).

Türk Toraks Derneği’nin 2009’da yaptığı “Türkiye’nin akciğer kanseri haritası” çalışmasında her yıl ülkemizde 29314 yeni akciğer kanseri vakası teşhis edildiği raporlanmıştır. Akciğer kanseri olgularının %80,7’si KHDAK, %16,4’ü KHAK ve %2,9’u ise diğer türlerdir. Akciğer kanserinin prevalansı yaşla birlikte artar, en sık 50-70 yaşları arasında tespit edilir (15). Yapılan bir çalışmanın verilerine göre ülkemizde akciğer malignitesi tespit edilen olguların yaş ortalaması 60 yaş ve olguların %90,4’ü erkek cinsiyettir. En çok görülen histopatolojik tip skuamöz hücreli kanserken yaşı 45’in altında cinsiyeti kadın olanlarda adenokarsinom daha sık görülmektedir. Kırkbeş yaş altındaki nüfusta ve kadın cinsiyette en çok adenokarsinom görülmektedir. Hastalara tanı konduğu esnada olguların yaklaşık %47’sinde metastaz mevcut, olguların %37’si lokal ileri evrede, olguların ancak %16’sı rezeksiyona uygun evrede tespit edilmektedir (16).

Elli yıldan fazladır akciğer kanserinde epidemiyolojik araştırmalar etraflıca devam etmektedir. Son dönemde birçok çalışma akciğer malignite riskinin düşürülmesi için strateji olarak sedanter yaşamın azaltılmasının potansiyel katkısına ve ilaveten sosyal-ekonomik eğilimlere yönelmiştir. Birincisinde bilim insanları aktiviteden dolayı azalan karsinogen maruziyetini raporladılar. Bunun sigara içicilerinin daha fazla sedanter olmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çünkü bir meta analiz hiç sigara kullanmamış olanlarda aktiviteyle meydana gelen bir koruyuculuk tespit edememiştir (17).

Akciğer kanserinin gelişiminde birçok neden bulunmakta, en çok bilinen nedenler aşağıdaki şunlardır:

Tablo 1: Akciğer kanseri nedenleri ve risk etmenleri

Tütün ürünleri	İnorganik arsenik	Nikel, Krom
Radon	Radyoizotoplar	Ailesel yatkınlık
Asbest	Hava kirliliği	Akciğer fibrozisi
Virüsler	Ağır metaller	Hardal gazı
Halojen eterler (kloro metileter)	Diyet ile ilişkili faktörler	Kronik interstisyel pnömonitis

Sigarayla akciğer malignitesinin oluşumu arasındaki bağlantıdan ilk olarak 1912'de Adler tarafından bahsedilmiştir (18). Akciğer malignitesi ile sigara içilmesi arasında güçlü bir bağlantının varlığı farklı çalışmalarla ortaya konulmuş ve akciğer kanserlerinin %90'nı sigara nedeniyle oluştuğu bildirilmiştir (19). Akciğer kanseri insidansı ile toplumun sigara kullanımı sıkı bir ilişki içerisinde. Günlük kullanılan sigara miktarı ve sigara kullanılan yıl sayısı arttıkça akciğerde malignite gelişme riskinde artış görülmektedir (19).

Akciğer kanseri erkek cinsiyetinin %85-90'ında, kadın cinsiyetinin ise %70'inde kanser oluşumunun sigara kullanılmasıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (20). Skuamöz ve küçük hücreli olan akciğer kanserlerinin adenokanser ve büyük hücreli olan akciğer kanserlerine kıyasla sigara ile daha yakın bağlantılı olduğu farklı araştırmalarda belirtilmiştir (21). Akciğer kanserinin oluşma riski daha önce sigara kullanmış kişide terk etmeyi takip eden yıllarda yüksek seyretmekte, fakat hala kullananlara kıyasla kademeli bir şekilde düşmektedir (12). Bu nedenle sigara ile mücadele ciddi bir şekilde yapılırsa, ülkemizde ve dünyada sigarayla ilişkili hastalıkların ve akciğer malignitelerinin düştüğünü tespit etmek ileriki yıllarda ihtimaldir. Elektronik sigaralarının, sigarayı bırakmada efektif olamayacağı ve kanserojen maddeler barındırmasından dolayı kansere yol

açabileceği bilinmelidir (22). Kendisi sigara içmeyen ancak pasif içici olan bireyler de akciğer malignitesi yönünden riskli gruptadırlar. Son zamanlarda kapalı ortamlarda sigara kullanımının yasaklanmasının birinci sebebi budur (22).

Toprakta doğal halde bulunan radon gazı, radyoaktif ve kokusuzdur. En çok uranyum içeren madenlerde tespit edilir fakat zaman zaman ev ortamlarında da olabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda radonun yüksek yoğunlukta solunmasına bağlı akciğer malignite riskinin önemli düzeyde arttığına dair görüşler mevcut. Avrupa'nın birçok yerinde akciğer kanserinin ikinci önemli sebebi radon olduğu bilinmektedir (23). Radon, beşerî hareketlerin değil doğa olaylarının sonucunda insan hayatına zararı dokunan çevresel bir etmendir. Doğal radyoaktif maddeler yeryüzünün oluşundan beri vardır. Yarı ömrü kısa olan radyoaktif maddeler kısa sürede yok olmuşlardır. Ancak yarı ömrü uzun olan radyoaktif maddeler varlıklarını uzun süreler boyunca devam ettirmektedirler. Bunlar içerisinde radonun ana elementi olan radyoaktif radyum da vardır. 1950'lerde araştırılan hayvan deneylerinde radonun fareler üzerindeki kanserojen etkisini ortaya koymuştur. 1960'lı yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar radonun insanlardaki potansiyel kanser yapma ihtimalini yüksek olarak tespit etti. Maden ocaklarındaki yüksek doz radonun tespit edilmesiyle ilişkili olarak bronkojenik karsinomun görüldüğünü savunan çalışmalar yayınlanmaya devam etmektedir (24).

Mesleksen olarak gemi tersanelerinde, maden ocaklarında, yalıtım ürünlerinin üretiminde asbeste maruziyet daha yüksektir. Akciğer kanseriyle asbest arasındaki sebepsel bağlantı 1930'larda ortaya atılmış ve 1955 yılında kanıtlanmıştır (25). Çevresel olarak Türkiye'de bazı kırsal bölgelerde "beyaz toprak" olarak isimlendirilen ve konutların duvarlarını sıvamada kullanılan ürünün yapısında mevcut olan asbest maddesi zamanla solunum yoluyla akciğer ve plevraya taşınıp kansere neden olabilir. Asbeste maruziyet akciğer malignite riskini sigaradan bağımsız olarak artırdığı gösterilmiş aynı zamanda asbest inhalasyonu ve sigara içimiyle birlikte sinerjistik bir katkı sağlayarak akciğerde malignite oluşma riskini yükseltir (26). Hem sigara kullanan hem de asbest

maruziyeti olan akciğer kanseri olgularında kontrol grubuna kıyasla risk yaklaşık 9 kat daha yüksektir (27).

Akciğer fibrozisi mevcut olgularda akciğerde malignite oluşma riski, sigara kullanımıyla ilişkisiz yedi kat daha fazladır. İnflamasyon ve fibrozisin tekrar eden akciğer hücrelerinde genetik bozukluğa ve hücre düzeyinde hasara yol açarak akciğer malignitesine yol açabileceği raporlandırılmıştır (28). Orta ve ciddi evre KOAH'ta riskin 2,8 kat fazla olduğu belirtilmiş fakat bu bağlantıyı sigaradan ayrı düşünmek gerçekçi değildir. Genel KOAH'ı olan toplumda statik hiperenflasyon bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan bireylerde akciğerde malignite gelişme riskinin %70 daha fazla olduğu belirtilmiştir (29). Bazı araştırmalarda akciğer malignitesinin sarkoidozlu vakalarda 3 kat daha fazla görüldüğü, tüberkülozlu vakalarda üst akciğer parankiminde maligniteninde birlikte olabildiği ve yaklaşık olarak 8 kat daha fazla tespit edildiği, bronkoalveoler tip malignitelerin ailesel kistik akciğer hastalıkları ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (30).

Besinsel bazı yetersizliklerin ya da çok miktarda et tüketiminin malignite riskini yükselttiğine yönelik veya beta karotenden zengin besin ve selenyum tüketiminin malignite ihtimalini azalttığına yönelik bilgiler bilinse de bu bilgiler kanıtlanmış değildir. Bazı araştırmalar, bazı diyet ürünlerinin ve obezitenin akciğer malignitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. C-vitamini, beta karoten ve alfa tokoferolün serumda az miktarda bulunması akciğer malignite gelişimiyle bağlantılıdır. Kırmızı et, pirinç, ekmek, bitkisel ve hayvansal yağlar, süt ve süt ürünleri başta olmak üzere çok sayıda besin akciğer malignite gelişimi yönünden muhtemel risk etmenleridir. Sebzeler, meyveler ve ayçiçek yağının koruyucu olabileceği belirtilmiştir (31).

Akciğer kanserinde ailesel yatkınlık oluşturan etmenlerin varlığı savunulmaktadır. Birinci derece yakınlarında akciğer malignitesi tespit edilen bireylerde kanser oluşma riski 2-4 kat daha fazladır. Fakat bunun tümüyle genetik geçişle ilişkilendirilmediği, aile bireylerinin aynı ortamda yaşamasının da payı vardır. Sürekli karsinogene maruziyet nedeniyle genetik yapıda bozulma meydana

gelmektedir. Hücreyi maligniteye götüren olayın temelinde hücre artışını kontrol eden genlerdeki hasar olduğu belirtilmektedir (32). DNA onarım genleri ve ksenobiyotik metabolizmasını sağlayan enzim genlerinde polimorfizm aktarımı, akciğer maligniteli olguların aile bireylerinde risk artışı ve nikotin benzeri madde bağımlılıkları şeklinde etki göstermektedir. Daha önce sigara kullanmamış ya da genç akciğer kanserli olguların akrabaları da yüksek risk altındalar. Bu durum genetik geçişe işarettir (33).

Hayvanlar üzerindeki bazı araştırmalarda virüslerin akciğer malignitesine neden olabileceği, son yıllardaki araştırmalarda, insanlarda da virüslerin akciğer malignitesi açısından bir risk etmeni olduğu ortaya konulmuştur (34). İnsanlarda risk etmeni olduğu düşünülen bazı virüsler; Simian virüs 40, insan papilloma virüs, BK virüs, JC virüs ve sitomegalo virüs söylenilebilir (35). İnsan immün yetmezlik virüsünün enfeksiyonu (HIV) bütün ürünlerinden bağımsız bir şekilde akciğer malignite riskini 2,5 kat arttırdığı belirtilmiştir. HIV bulaşı olan bireylerde normal popülasyona göre daha genç yaşlarda akciğer malignitesi ortaya çıkmaktadır. Antiretroviral tedavinin akciğer malignitesini arttırdığına yönelik bir veri paylaşılmamıştır. Human papilloma virüs enfeksiyonu ve Epstein Barr virüsü de akciğer malignitesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (31).

Yeraltında veya taşocağı çalışanların temas ettiği silika, böcek ve karıncalara mücadele için kullanılan kimyasal pestisitler, ağır metaller (krom, kadmiyum, nikel), kloro metil eterler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bilinen diğer kanserojenler olup akciğerde malignite gelişimi açısından risk etmenleridir (36).

2.3. PATOLOJİ:

Kanser, kötü huylu bütün kitlelerin genel ismidir. Artık daha iyi biliniyor ki, tüm organ ve sistemlerde çeşitli özellikleri olan çok sayıda kanser tipi mevcuttur. Bu kanserlerin prognozları da değişiklik gösterebilmektedir. Kanserlerin patolojik sınıflandırmalarının gerekçesi, benzer özellikler barındıran malignitelerin aynı grupta birleştirilmesi, diğerlerinden farklı özelliklere sahip olanların ise birbirinden ayrıştırılmasıdır. Böylelikle tanıyı daha kolay hale getirmesi, hastaların klinik

seyrini tahmin etmede yardımcı olması, tedavi planlaması için rehber olması beklenir. İdeal bir sınıflandırma patoloğlar arasında yüksek oranda tekrar edilebilir olmalı, klinisyenler tarafından da kolay anlaşılmalı ve kolay uygulanabilir olması gerekmektedir.

Akciğer malignitelerinin histopatolojik değerlendirilmesinde hücrelerin şekline göre “küçük hücreli akciğer kanseri” (KHAK) ve “küçük hücreli dışı (küçük hücreli olmayan) akciğer kanseri” (KHDAK) olarak iki ana alt sınıfa ayrılır. Her iki tip malignitenin büyüme hızları, çoğalmaları, metastazları, prognozları ve tedavi süreçleri farklıdır. KHAK tedavisinde temel olarak kemoterapi ve radyoterapi daha ön plandayken, KHDAK’de hasta cerrahiye uygunsa ilk seçenek cerrahi rezeksiyondur (37).

2.3.1. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK): Yaklaşık olarak akciğer malignitelerinin %15’i bu tiptedir. Büyüme hızı en fazla olan ve diğerlerine göre çok daha hızlı metastaz yapan akciğer kanseri tipidir. Sigara kullanımıyla güçlü bağlantısı vardır, bu malignitelerin sadece %1’i sigara kullanmamış bireylerde gelişir. Çok hızlı metastaz yapabildiğinden dolayı genelde tanı konulduğu anda vücutta metastaz tespit edilir. Bu malignite tipinde tedavi genellikle kemoterapi ve/veya radyoterapidir (38).

2.3.2. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK): En çok tespit edilen akciğer malignitesidir, bütün olguların yaklaşık %85’ine denk gelir (4). KHDAK’nin başlıca 3 ana alt tipi mevcut:

2.3.2.1. Adenokanser: Kadın cinsiyette ve sigara kullanmayanlarda daha çok tespit edilir. Gelişmiş ülkelerde prevalansı en yüksek olan akciğer malignite tipidir (40).

2.3.2.2. Skuamöz hücreli kanser: Ülkemizde en çok tespit edilen akciğer malignite tipidir. Erkek cinsiyette daha çok tespit edilir. Tütün ürünleriyle yakın bağlantısı vardır. Malignite çoğunlukla kendini akciğerde sınırlar veya yakın lenf nodlarına metastaz yapar (41).

2.3.2.3. Büyük hücreli kanser: KHDAK sınıfında prevalansı en düşük olan ve bütün akciğer malignitelerinin %10'a yakını bu alt tiptedir. Uzak organlara ve dokulara metastaz gelişme ihtimali yüksektir (42).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'yla (IARC) birlikte yaptığı ortak araştırmada aynı alanda uzman ve deneyimli patoloğları toplamakta ve uzlaşma raporlarının verilerine göre kanser sınıflandırmaları güncel halini almaktadır (39).

Tablo 2: DSÖ'nün 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması (39).

Histolojik tip ve alt tip	
Adenokarsinom - Papiller adenokarsinom - Mikro papiller adenokarsinom - Solid adenokarsinom - Lepidik adenokarsinom - Kolloid adenokarsinom - Asiner adenokarsinom - Enterik adenokarsinom - İnvaziv müsinöz adenokarsinom	- Fetal adenokarsinom - Minimal invaziv adenokarsinom - Müsinöz - Nonmüsinöz - Preinvaziv lezyonlar - Adenokarsinoma in situ - Müsinöz - Nonmüsinöz - Atipik adenomatöz hiperplazi
Yassı epitel hücreli karsinom - Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom - İn situ yassı epitel hücreli karsinoma	- Keratinize yassı epitel hücreli karsinom - Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler - Karsinoid tümörler - Tipik karsinoid tümör - Atipik karsinoid tümör - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom	- Adenoskuamöz karsinom - Büyük hücreli karsinom - Sarkomatoid karsinomlar - Pleomorfik karsinom - İgci hücreli karsinom - Dev hücreli karsinom - Karsinosarkom - Pulmoner blastom - Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom - NUT karsinom
Tükürük bezi tipi tümörler - Adenoid kistik karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Papillom - Glandüler papillom - Yassı epitel hücreli papillom - Mikst skuamöz ve glandüler papillom	- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom - Pleomorfik adenom - Adenomlar - Alveoller adenom - Sklerozan pnömositom - Müsinöz kistadenom - Papiller adenom - Müköz gland adenomu

Mezenkimal tümörler - Pulmoner hamartoma - Kondroma - PEComatöz tümörler - Lenfangiomyomatozis - PEComa, benign - Berrak hücreli tümör - PEComa, malign - Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör - İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	- Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis - Pleuropulmoner blastom - Epiteloid hemanjiyomatozis - Pulmoner arter intimal sarkom - Sinovyal sarkom - Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu - Miyoepitelyal tümörler - Miyoepitelyoma - Miyoepitelyal karsinoma
Lenfhistiositik tümörler - Diffüz büyük hücreli lenfoma - MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli - Lenfomatoid granülomatozis - Erdheim-Chester hastalığı - Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz - İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	
Ektopik kökenli tümörler - Germ hücreli tümörler - Teratom, immatür - Teratom, matür - Melanom - İntrapulmoner timoma - Meningiom, NOS	
Metastatik tümörler	

2.4. KLİNİK:

Akciğer malignitesinin semptomları hastalığın nerede başladığına, nereye ve nasıl metastaz yaptığına ve vücudun hastalığa verdiği tepkilere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (40). Akciğer malignitesinin en genel semptomu geçmeyen inatçı öksürüktür ve sigara kullanımına bağlı olduğu düşünülerek hafife alınmamalıdır. Öksürük üç haftadan uzun devam ederse, öksürükte bir değişiklik fark edilirse, öksürüğe bağlı kanlı balgam çıkartılıyorsa akciğer malignitesinin belirtisi olabileceği mutlaka düşünülmeli ve en kısa sürede bir sağlık kuruluşuna gidilmelidir. Ayrıca iştah ve kilo kaybı, hırıltılı solunum, nefes darlığı, ses kısıklığı, ateş, göğüs ağrısı, omuz ve kol ağrısı, yüz ve boyunda şişme, sırt ağrısı, disfaji, yorgunluk ve halsizlik, baş ve kemik ağrısı da akciğer malignitesinin habercisi olabilir. Bu belirtiler akciğer kanserine spesifik olmadığı için ihmal edilebilmektedir.

Akciğer malignitesi, sıklıkla kemik, beyin, karaciğer ve sürrenal bezlerine hızlı metastaz yaptığı için erken tanı hayati öneme sahiptir (40). Akciğer malignitesinde semptomların ortaya çıkması birkaç yıl sürebilir ve nadiren hiç semptom olmadan fark edilmeksizin ilerleyebilir, bundan dolayı tarama programlarında değerlendirilemeyen bir malignitedir. Olguların ortalama dörtte birinde malignite, hiçbir semptom vermeden ortaya çıkabilir, birçok olgu kansere yakalandığını başka nedenlerle akciğer röntgeni veya tomografisi çektiğinde öğrenebilir, bundan dolayı rutin kontrollerin yapılması elzemdir. Malign hücrelerinin biyolojik olarak aktif salgılar salgılaması sonrası paraneoplastik sendromlar ortaya çıkar. Salgılanan salgılara (hormon gibi) bağlı çeşitli semptom ve bulgular oluşabilir. Paraneoplastik sendrom olarak hiponatremi, Cushing sendromu, hiperkalsemi, erkek olguların göğüs yapılarında normalden fazla büyüme izlenilebilir. Paraneoplastik sendromlar, küçük hücreli akciğer kanserleri olgularında çoğunlukla daha çok meydana gelir. Küçük hücreli dışı akciğer malignitelerinde paraneoplastik sendromlar içinde sıklıkla hiperkalsemi ve hipertrofik osteoartropati olduğu söylenebilir (40).

2.5. RADYOLOJİ:

Akciğer kanserinin tanısı tümörün radyolojik olarak tespit edilmesine bağlıdır. Hastanın öyküsünde sorgulanan belirtiler ile fizik muayene bulguları beraber değerlendirildiğinde genel bir görüş ortaya çıkar. Takibinde bu semptom ve bulgular radyolojik görüntülemeler ve laboratuvar tetkikleriyle desteklenerek teşhise varılabilir.

Akciğer kanserinde radyolojik tetkikler, direkt akciğer radyografileri (posteroanterior grafi (PAAG) veya yan akciğer grafileri), bilgisayarlı toraks tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sayılabilir. PET/BT hem görüntüleme hem de evreleme için kullanılmaktadır.

Akciğer grafisi ilk başvuru radyolojik yöntem olmasına rağmen bulgular çoğunlukla spesifik değildir. Primer akciğer kitlesinin yerleşim yeri ve büyüklüğüne

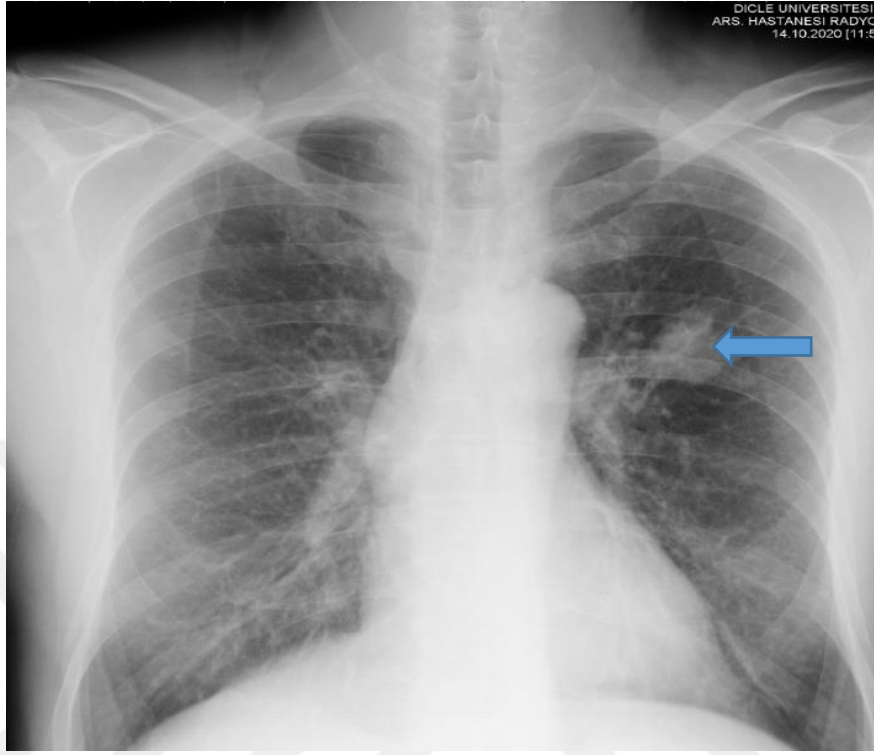
bağlı olarak akciğer grafisi bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Akciğerin parankimine yerleşmiş spiküle konturlu tümör, bronşiyal obstrüktif varlığında obstrüktif pnömoniye benzer konsolide akciğer veya periferik kollaps, santral tümörden dolayı hiler alanda büyüme, mediasten lenf bezlerine bağlı mediasten genişlemesi ve/veya bronşiyal hava yollarında kesinti en çok karşılaşılan akciğer grafisi bulgularıdır (43). Akciğer grafileri, akciğer lezyonlarının tespiti ve değerlendirilmesi için çok önemli tetkiklerdir. PAAG akciğer kanseri tanısı için tek başına kullanılmamalıdır. Akciğer grafisinde tümörden şüphelendikten sonra direkt grafinin sağlayamayacağı ilave bilgilere ihtiyaç vardır. Bundan dolayı tanısal süreçte bir sonraki tetkik toraks BT'dir.

Günümüzde toraks BT, akciğer grafisinde şüpheli lezyon düşünülen tüm olgulara çekilmesi elzem bir radyolojik tetkiktir. BT kitlenin genel yapısı, büyüklüğü ve dağılımı, hilus ve mediasten tutulumu ile bu alandaki lenfadenopatiler, göğüs duvarı invazyonu, büyük vasküler yapılar ve kalp invazyonu, plevral efüzyon gibi malignitenin hem evrelemesinde hem de cerrahi planlaması için büyük oranda yol göstericidir (44). Aynı zamanda toraks BT, tümör tespit edildikten sonra hastalığın evrelemesine yönelik yapılması gereken diğer girişimlerle ilgili (transtorasik iğne biyopsisi, bronkoskopi, mediastinoskopi, VATS) biz hekimlere bir yol gösterir (45). Akciğer kanserinden şüphe edilen olguların değerlendirilmesinde kontrastlı toraks BT tetkikleri muhakkak yapılmalıdır. BT; lezyonun dağılımını göstermesi, biyopsi alınacak bölgenin detaylandırılması ve evreleme yapılabilmesi gibi özelliklerinden dolayı PAAG'ye göre daha üstündür.

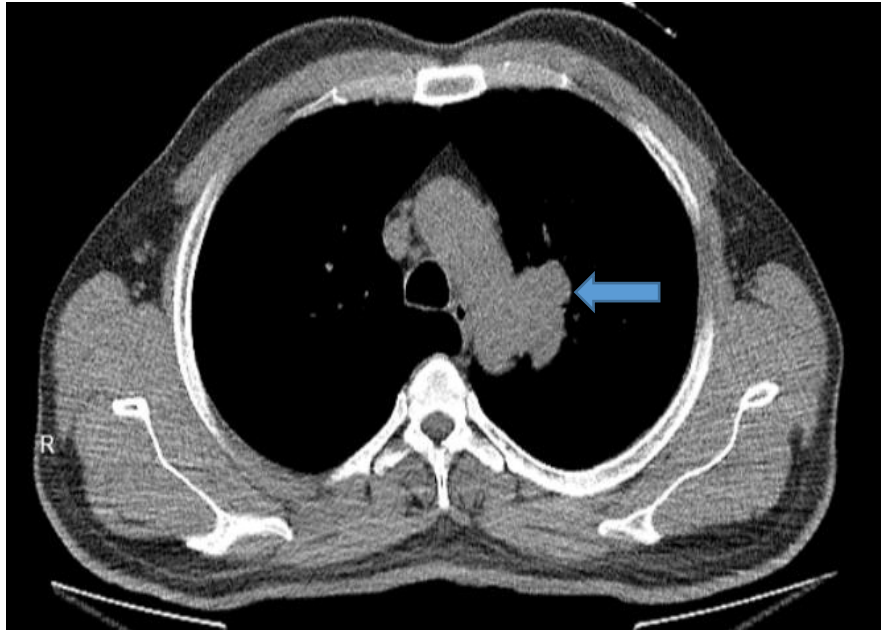
Toraks MRG, akciğer malignitesinin teşhisinde BT'ye alternatif bir radyolojik yöntem olamaz. Ancak bazı endikasyonlarda, mediasten ve ana damarlar, göğüs duvarı ve superior sulkusa yakın yumuşak dokular ile tümör ilişkisinin belirlenmesinde yardımcı olur (46). Özellikle superior sulkus kitlelerinde, spinal kanal, brakiyal plexus ve nöral foramenin değerlendirilmesinde MRG tetkikinden faydalanılmaktadır. MRG ayrıca toraks duvar invazyonunu tespit etmede bir araştırmaya göre %90 duyarlılık ve %86 özgüllük ile BT'ye kıyasla daha üstündür (47). Subplevral alanda yağ çizgisinin yok olması ve toraks

duvarına uzanan yumuşak doku olması, toraks duvarı invazyonunu işaret eder (47). Kontrast maddenin kullanılmasıyla birlikte, tümörle akciğer parankim değişiklikleri arasındaki fark izlenebilmekte ve mediasten ile tümörün bağlantısı daha rahat izlenebilmektedir. Akciğer kanseri olgularının teşhisinde ve evrelemesinde maliyetinin fazla olması, kullanılabilirliğinin kısıtlı olması ve uzun süren çekim tekniği sebebiyle MRG genel olarak kullanımı nadirdir (47).

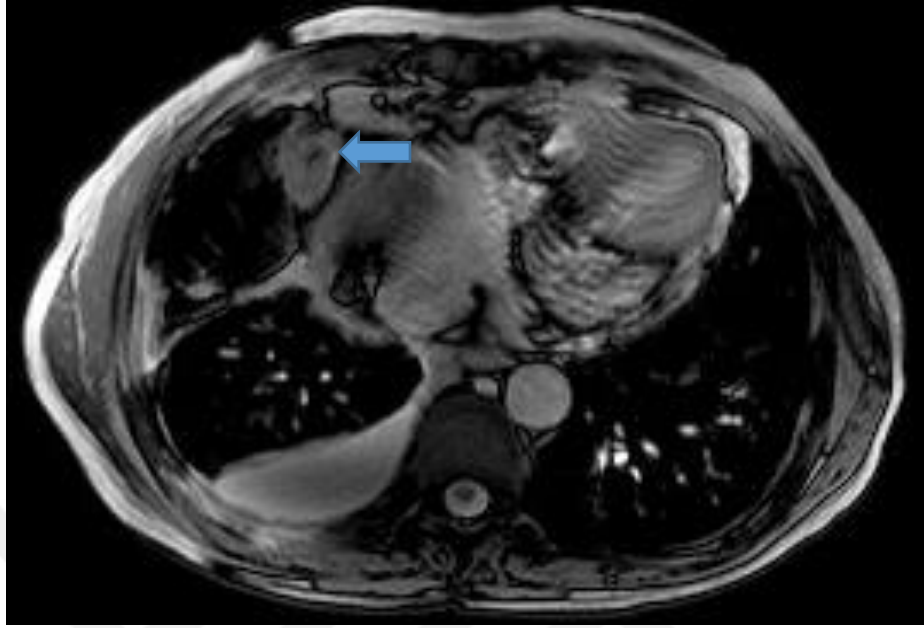
PET/BT akciğer kanserinin hem metabolik hem de anatomik lokalizasyonunun değerlendirilmesinde gerekli bir tamamlayıcı yöntemdir. Akciğer kanserli olgularda evreleme yapmak, tedavi yanıtını görmek, nüks gelişip gelişmediğini saptamak ve prognozu değerlendirmek amacıyla PET/BT'den yararlanılır (48). PET/BT'nin görüntüleme prensibi kanserli dokulardaki metabolik aktivitenin yani glukoz tüketiminin normal dokulara kıyasla artmış olması ilkesine dayanmaktadır. Kanser dokuları artmış glukoz kullanımıyla artmış metabolik fokal bölgeler olarak görüntülenirler. PET/BT, tümör dokularının değerlendirilmesinde etkili ve invaziv olmayan bir yöntemdir. PET/BT benign ve malign soliter akciğer nodüllerinin teşhisinde yüksek etkinliği olan bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT'nin malign nodüller için; sensitivitesi %96,8 ve spesifitesi %77,8'dir. Benign nodüllerdeki sensitivitesi ise %96 ve spesifitesi %88 oranında tespit edilmiştir (48).



Şekil 1: PAAG de sol akciğerde nodül



Şekil 2: Akciğer kanserinde toraks BT'de izlenen kitle



Şekil 3: Toraks MRG 'de izlenen kitle ve plevral efüzyon



Şekil 4: Akciğer kanserinde PET/BT 'de izlenen FDG tutulumu

2.6. TANI:

Akciğer kanseri tanısının kesin olarak konulabilmesi için radyolojik görüntülemeler sonrası histopatolojik ya da sitolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Bu incelemeler olmadan akciğer kanseri tanısı kesin olarak konulamaz. Histopatolojik ya da sitolojik tanı hem akciğer malignitesinin teşhisi hem de KHAK ile KHDAK'nin ayırımı yönünden çok kıymetlidir. Lenf nodlarına yayılım şüphesi varlığında lenf nodlarından da örneklem yapmak gerekebilir. Olgunun detaylı öykü ve fizik muayenesi hem hastalık alanlarını saptamak hem de örneklem için daha rahat ulaşılabilir tümörleri (supraklavikular lenfadenopati, cilt nodülleri, plevral efüzyon, hepatomegali gibi) belirlemek açısından kıymetlidir. Akciğerlerdeki malignitelere yönelik teşhis açısından en kolay tetkik balgam sitolojisi'dir. Santral lezyonlarda balgam sitolojisinin tanı değeri daha yüksektir. Akciğer kanseri tanısında kullanılan invaziv tanı yöntemleri arasında başlıca; torasentez, bronkoskopi, endobronşiyal ultrason (EBUS), endoskopik özofagus ultrasonu (EUS), transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), video destekli torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, torakoskopi, torakotomi ve gereklilik halinde lenf bezi ve organ biyopsileri sayılabilir.

Torasentez, hastalığın ileri evrelerinde plevral efüzyon oluştuğunda tümörün plevral metastazı açısından plevra sıvısı sitolojik olarak incelenir. Kesin tanı yönünden sitolojinin yetersiz kaldığı durumda diğer tanı yöntemlerine başvurulur.

Bronkoskopi; ince ve ucunda bir lens veya küçük bir video kamerası olan, ışıklı, bükülebilir bir tüp sistemiyle yapılır. Akciğer kanseri düşünülen bir hastada tümörün yeri veya metastaz durumu, doku tanısı, evreleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede rijit bronkoskopi (RB) veya fiberoptik bronkopik (FOB) incelemeler çok faydalı minimal invaziv yöntemlerdir. Bu yöntemlerle bronş lavaj örneği, mukoza veya tümör dokusundan endoskopik forsepsler sayesinde doku biyopsisi, fırçalama, BAL (bronkoalveoler lavaj), transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB), ve balgam elde edilebilir. Bunlara ek olarak cerrahi düşünülen

hastalarda cerrahi sınır biyopsileri için de son derece faydalıdır. Santral lokalizasyonlu ve endobronşiyal lezyonlarda tanı değeri çok iyi olup %90'dan yüksektir. Ancak periferik yerleşimli olanlarda tanı değeri %40'ın altına düşebilmektedir. Günümüzde kullanımı giderek artma eğiliminde olup endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ve videobronkoskop, elektro manyetik navigasyon tanısal bronkoskopi (ENB), otofloresan bronkoskopi (OFB) gibi çeşitli türlerinin de kullanımı vardır (49).

Torakoskopi cerrahi bir işlem olup, kanserin paryetal plevra ve visseral plevraya metastazı değerlendirmek ve gerektiğinde doku biyopsisi için yapılabilir. Onkolojik tedavi planlanan hastalarda hastalığın klinik evresi hakkında bilgi verebilir.

Perkütan yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) çoğunlukla göğüs duvarına yakın, soliter, çoklu yuvarlak şekilli ve pankoast lezyonlarında ilk akla gelmesi gereken bir invaziv tanı seçeneğidir. Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisinin tanı değeri malign tümörlerde %64-100 arasında iken benign lezyonlarda tanı değeri %12-68 arasında değişebilmektedir (48). Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılması tanı değerini artırmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır ancak yine de bu işlemlerde kanama, pnömotoraks gibi komplikasyonların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (50). İğne ile alınan biyopsilerin önemli bir avantajı, cerrahi olarak herhangi bir insizyona ihtiyaç olmamalarıdır. TİİAB sayesinde akciğer kanserlerinde daha büyük invaziv girişimler önlenmekte ve olguların hospitalizasyon süreleri azalmakta, sitoloji, histoloji ve kültür gibi incelemeler için hızlı ve kolaylıkla numune alınmaktadır. Bu yöntem genellikle bronkoskopinin negatif olduğu, göğüs duvarına yakın akciğer tümörleri, soliter kitleler ve süperior sulkus tümörlerinde balgam sitolojisinden sonra tercih edilmesi gereken bir tanı yöntemidir.

Mediastinoskopi, mediastinal lenf nodlarına yönelik, akciğer maligniteleri ilk sırada olmak üzere, lenfoma, tüberküloz, sarkoidoz, mediastinal tümörler gibi birçok hastalıkta çok faydalıdır ve mediastene yapılacak tanısal ve bazen de tedavi yaklaşımları, hastalığın tedavi planını çizmede çok önemli yol göstericidir.

Mediastinoskopi işlemi, genel anestezi sonrası mediastinoskop ya da video mediastinoskop adındaki bir cihazla, mediastinumdaki lenf nodları ve tümörlerin görüntülenmesi ve biyopsi alınmasıdır. Hem tanı hem de evreleme için uygulanabilir (51). Akciğer maligniteli hastalarının neredeyse %50'sinde mediasten lenf nodu tutulumu olduğundan mediastinoskopi; santral yerleşimli, trakea, karina, vena kava superiora yakın lezyonlar ve mediastendeki lenf bezlerinden preop evreleme amacıyla da uygulanmaktadır. Mediasten normalse yapılmamasında sakınca yoktur (30).

Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (VATS) işlemi endoskopik bir cerrahi yöntem olup genel anesteziyle yapılan hem tanı hem de tedavi için günümüzde yaygın olarak kullanılan popüler bir cerrahi yöntemidir. Bu teknikle hem endoskopik olarak plevra ve akciğerden biyopsi almak hem de pnömonektomi, lobektomi gibi torakotomi ihtiyacı olan tüm cerrahiler son yıllarda kolaylıkla yapılabilmektedir. Hasta konforunun daha iyi olması, post op ağrı ve kozmetik yönünden sonuçları çok iyidir ve bu yöntemin avantajlarıdır (52).

Torakotomi ise tüm minimal invazif yöntemlere rağmen teşhis konulamayan olgularda en son sırada tercih edilecek cerrahi işlemdir. Torakotomi ile tanı için kitleden hem direkt biyopsi hem de evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon yapılabilir (53).

2.7. EVRELEME:

Akciğer malignite tanısı histopatolojik olarak konulduktan sonra, olguların hastalık süreçleri hakkında sağlıklı bir tahminde bulunmak, en iyi tedavi metodunu seçebilmek ve yapılan tedavi etkinliğinin bilimsel karşılaştırmasını yapabilmek amacıyla, hastalığın anatomik olarak yaygınlığının belirlenmesi yani hastalığın evrelemesi gerekmektedir.

Akciğer Kanseri 7. TNM Evrelemesi 2010 yılının Ocak ayından beri kullanılıyordu. En son yenilenen 8. Evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından 2017'nin Ocak ayında tamamlanmış ve güncel kullanılan evreleme sistemidir.

Akciğer malignitelerinin evrelemelerinde primer tümör özellikleri (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz (M) varlığının ele alındığı TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Sekizinci TNM evreleme sistemi, 1999'dan 2010 yılına kadar ileriye dönük 94708 olgudan oluşan yeni bir veri tabanıyla oluşturuldu. Araştırmaya Avrupa ülkelerinden 46560, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, Asya ülkelerinden 41705, Türkiye'den de 7304 olgu dahil edilmiştir (54). Bu veri tabanındaki 77156 olgunun verileri değerlendirilmeye uygun görülmüş ve araştırmaya dahil edilmiştir. Bunların 70967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer maligniteli olgulardan oluşmaktaydı. Olguların yaklaşık %85'ine cerrahi (tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle birlikte) uygulandığından olguların çoğunu patolojik değerlendirme yapılmış hastalardan oluşmaktadır. Bu sebeple daha güvenilir bir evreleme yapıldığı düşünülmüştür. Hastaların %64'ünde histopatolojik tanı olarak adenokarsinom tespit edilmiştir (55).

T faktörü, primer tümöre ait özellikleri tanımlamaktadır. Bu amaçla tümörün büyüklüğü, komşuluk ve invazyon durumları ile bağlantılı olduğu nodüller gibi özellikler göz önüne alınarak değerlendirilir (55). Akciğerdeki primer tümörün değerlendirilmesinde göğüs BT görüntülemesinden faydalanılır. Tanı amaçlı BT görüntülemesi ile tümöre ait anatomik özellikler ve komşu yapılara invazyonu detaylı olarak değerlendirilebilir (56). Bu açıdan tanı amaçlı bir BT görüntülemesi, çoğu zaman düşük dozlu ve kontrastsız çekilen bir BT tetkikinin eşlik ettiği FDG PET/BT'ye kıyasla akciğer malignitesinin tümör evrelemesine göre daha üstündür. Bilhassa santral yerleşimli tümörlerde vasküler dokulara invazyon varlığı kontrastlı BT görüntülemesiyle daha iyi incelenebilir (56). FDG PET/BT incelemenin tümör evrelemesine önemli bir faydası tümörün etrafındaki post obstrüktif atelektazinin seçilebilmesidir (57). Aynı şekilde FDG PET/BT'yle primer tümörün toraks duvarı invazyonunu göstermede de faydası vardır (41). Tümörün toraks duvarına, superior sulkusa, kalbe ve büyük damarlara invazyonunu tespit etmede ayrıca MR görüntülemesinden de faydalanılabilir (57).

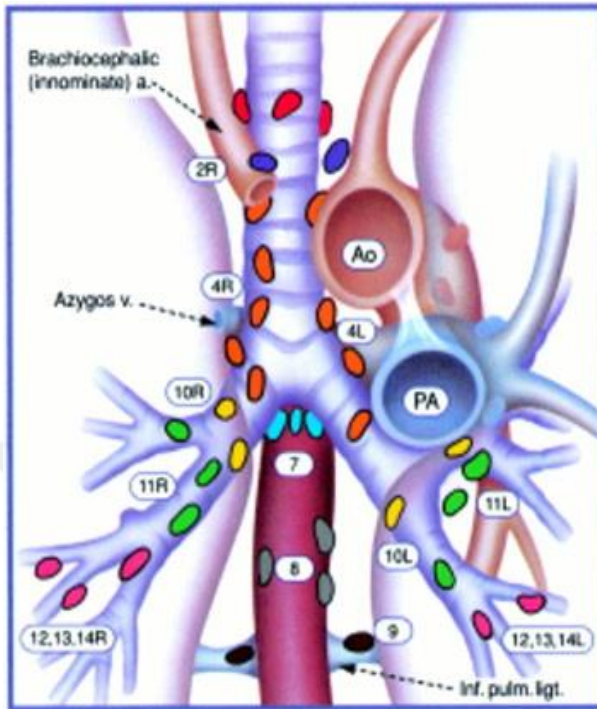
N faktörü, KHDAK hastalarında lenf nodu tutulumlarının ayırtabilmesi cerrahi tedavi kararı açısından son derece önem arz etmektedir. Bölgesel lenf nodları değerlendirilemediğinde NX, herhangi bir lenf nodu tespit edilmediğinde N0, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon N1, tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz N2 (sayısı göz önünde bulundurulmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf nodlarına metastaz N3, benzer şekilde supraklavikular veya skalen lenf nodlarına metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4). Bunlardan farklı lenf nodu metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak değerlendirilmektedir.

M faktörü, evrelemede uzak organ metastazında kullanılmaktadır. Sekizinci TNM evrelemesindeki değerlendirmede tek bir uzak organda tek metastaz saptanan olguların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastaza sahip olgulara kıyasla daha iyi prognozlu tespit edilerek 8. TNM evrelemesinde bunun önemi belirtilmiştir. Bu değişiklik sayesinde oligometastatik hastalık daha iyi tanımlanarak tedavi ve hastalık sürecinin daha net öngörülmesi hedeflenmektedir (58). Sekizinci TNM evrelemede uzak organ metastazı bulunmuyorsa M0, karşı taraf akciğerde metastatik nodül veya nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodül veya nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon varlığında M1a, toraks dışında tek organda tek metastaz M1b, toraks dışında bir veya birden çok organda çoklu metastaz ise M1c olarak kabul edilmektedir (Tablo 5) (58).

Tablo 3: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde T faktörü

T		Primer tümör
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor ya da malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvılarında tespit edildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme teknikleriyle tespit edilemediği durumlar
T0		Primer tümöre dair herhangi bir kanıt durumu yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ'yla skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu içerir)
T1		Ana bronş tutulumu olmayan akciğer veya visseral plevrayla çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopide lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu görülmeyen tümör (Ör: Ana bronş dışında) *1
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom *2
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm *2
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm ya da alttaki özellikler içerisinde en az birine sahip olan tümör *3 -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir) -Visseral plevra invazyonu
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm

T3	Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm ya da alttakilerden birine direkt invazyon; -Toraks duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal perikart -Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm alttakilerden birine invazyon; -Diyafram, mediasten, trakea, karina, kalp, büyük damarlar, özofagus, rekürren laringeal sinir, vertebra gövdesi, -Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
<i>*1 Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir boyuttaki nadir yüzeysel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.</i> <i>*2 Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lipiddik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan</i> <i>*3 Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.</i>	



Superior mediastinal nodes

- 1 Highest mediastinal
- 2 Upper paratracheal
- 3 Prevascular and retrotracheal
- 4 Lower paratracheal (including azygos nodes)

N2 = single digit, ipsilateral

N3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic nodes

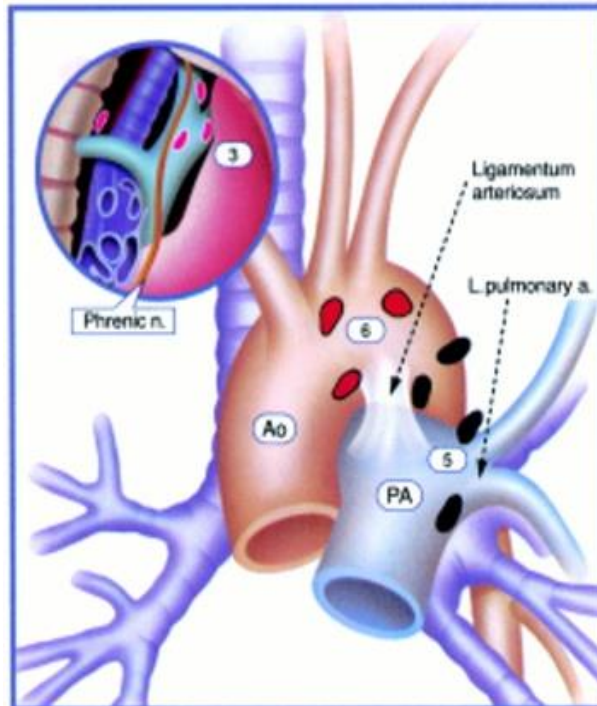
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior mediastinal nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Para-oesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N1 nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



Şekil 5: Lenf nodlarının dağılımı (59).

Tablo 4: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde N faktörü

N	Bölgesel lenf bezleri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı mediastinal, karşı hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz

Tablo 5: IASLC'nin 8. TNM evreleme sisteminde M faktörü

M		Uzak metastaz
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Kontralateral akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon *4
	M1b	Ekstra torasik tek bir organda, tek metastaz*5
	M1c	Ekstra torasik bir veya birden çok organda çoklu metastaz

*4Akciğer maligniteleriyle birlikte olan çoğu plevral veya perikardiyal sıvılar tümörden dolayı oluşur. Bazı olgularda multipl mikroskopik değerlendirmelerde plevral veya perikardiyal efüzyon tümör yönünden negatiftir ve efüzyon hemorajik ve eksüdatif değildir. Bu bulgular tespit edilir ve klinik değerlendirme sıvının tümörle ilişkili olmadığı yönündeyse, sıvı evrelemede dikkate alınmamalıdır.

*5Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf nodu metastazını içerir.

Tablo 6: IASLC'nin 8. TNM evreleme sistemine göre evre grupları-1

	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

Tablo 7: IASLC'nin 8. TNM evreleme sistemine göre evre grupları-2

Evre		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0

Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	VB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.8. TEDAVİ:

Akciğer kanserinde tedavi modalitelerini belirlemek ve hastalık sürecini ön görebilmek için histopatolojik tanı konulduktan sonra en önemlisi evrelemedir. Evreleme ile erken ve ileri evre hastalar daha iyi ortaya konulmuş ve birbirinden ayrılarak inoperabl kabul edilen birçok hastaya cerrahi şansı doğurmuştur. Tedavi şeması özellikle tümör histopatolojisi, hastalığın evresi, hastanın yaşı ve performansı, komorbiditeler ve akciğer fonksiyonları gibi durumlar doğrultusunda belirlenir. Akciğer malignitesinde erken evrede cerrahi tedaviyle uzun süre sağkalım %85 kadar yüksek oranlara varabilmektedir. Türk Toraks Derneği'nin yaptığı bir meta analiz çalışmasında akciğer maligniteli olguların %85'i tanı aldığı evre III ve IV olarak evrelenmiştir. Akciğer malignitesinden ölümlerin sebebi genellikle uzak organ metastazlarıdır. Bundan dolayı erken evrede tanı koymak hayati öneme sahiptir (60). Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi yöntemler, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi uygulanabilmektedir.

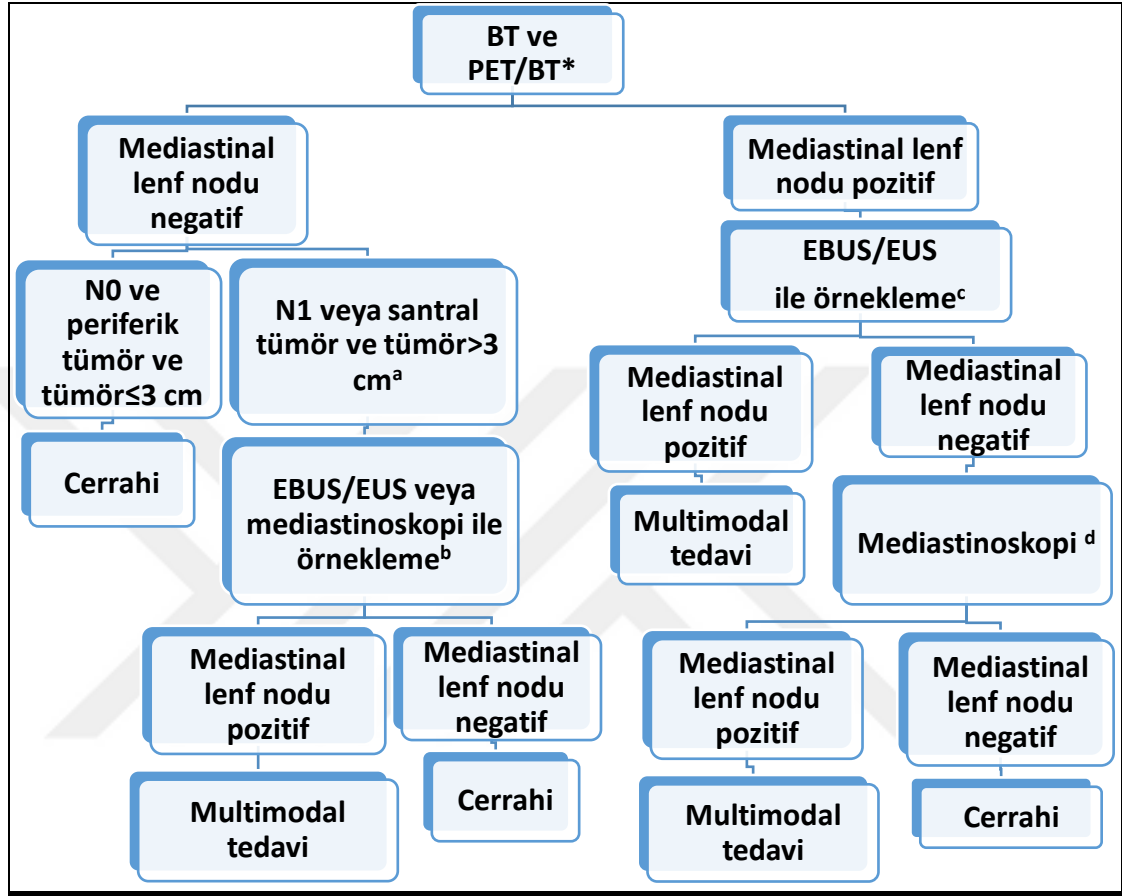
Akciğer kanserinde, eğer metastaz yoksa çoğu olguda cerrahi tedaviyle kür sağlanabilmektedir. Klinik değerlendirmeye göre cerrahiye uygun, mediasten lenf nodu invazyonu bulunmayan, metastaz saptanmayan erken evre hastalarda standart tedavi modalitesi cerrahi rezeksiyondur (61). Cerrahi kararı alınan tüm olgularda cerrahi öncesi kardiyak ve pulmoner risk değerlendirilmelidir (62). Cerrahi aday olgularda operasyondan sonra mortalite ve morbidite, preop ölçülen birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi seviyeleriyle tahmin edilebilir (63). Preoperatif normal FEV1 değerine sahip olan olguların bazılarında karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO) değerleri anormal olabilir. Bundan dolayı mutlaka preoperatif FEV1 ve DLCO bakılmalıdır. FEV1 ve DLCO değerleri düşük olan olgularda egzersiz testleriyle ileri inceleme gereklidir. Maksimum oksijen tüketimi 10 ml/kg/dk ve daha yüksek olgularda komplikasyon gelişmesi yönünden daha risklidir. Tahmin edilen FEV1 ve DLCO %40'tan fazlaysa cerrahi rezeksiyon için kabul edilebilir risk oranına sahiptir (63). Hastanın cerrahi öncesi performans skalası (64) kötü veya metastatik ise cerrahi dışında diğer multimodal tedavi yöntemlerine geçilir.

Hastaların histopatolojik tanılarına ve evrelerine göre tedavi algoritmaları değişebilmektedir (64).

Tablo 8: Olgunun takibi ve tedavi öncesi değerlendirmelerde kullanılan ECOG – WHO performans skalası (65).

ECOG – WHO PERFORMANS SKALASI (PS)	
Tam aktif, hastalıktan öncesi bütün aktivitelerini kısıtlama olmadan yapabilen hasta	0
Zorlu fiziksel durumlarda kısıtlama mevcut, ancak ayakta ve hafif aktiviteleri yapabilen hasta	1
Ayakta ve öz bakımını yapabilen, fakat herhangi bir işte çalışamayan ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebilen hasta	2
Öz bakımını yapmakta zorlanan, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatan veya sandalyede oturan hasta	3
Öz bakımını yapamayan, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı hasta	4

2.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) Tedavi:



Şekil 6: Metastatik olmayan KHDAK’de mediastinal lenf nodu evreleme şeması (64).

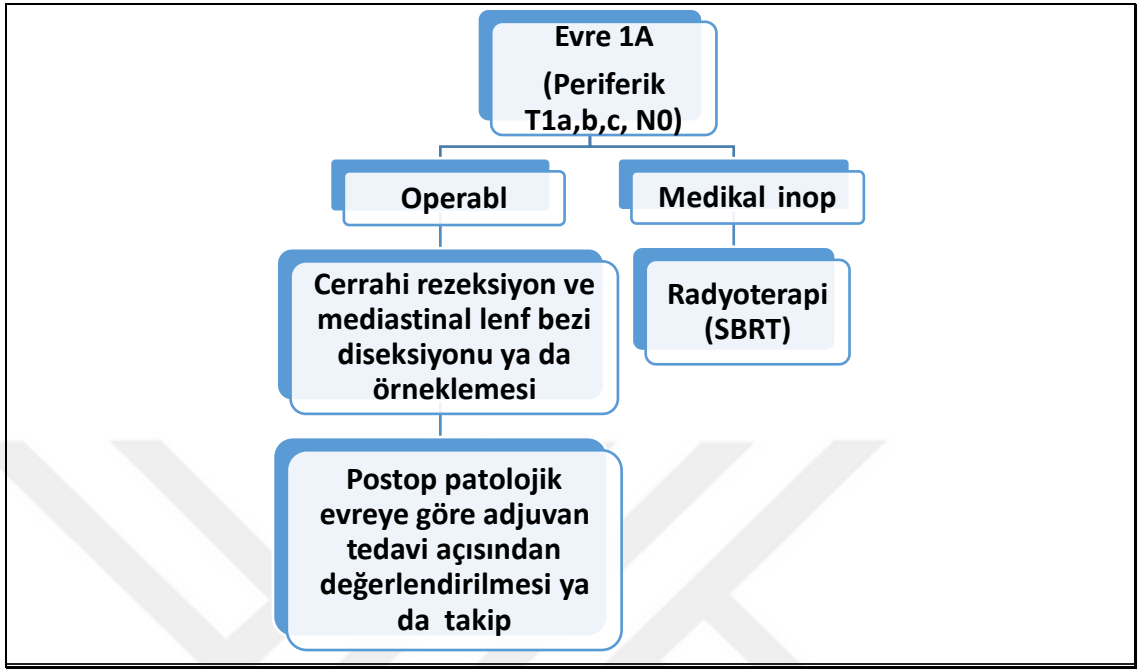
*Türkiye’de nükleer tıp ve radyoloji dalları eş zamanlı değerlendiremediğinden BT ve PET-BT tetkiklerinin beraber istenmesi tavsiye edilmektedir.

a; Tümör 3 cm’den büyük ise invaziv mediasten evreleme yapılmalıdır.

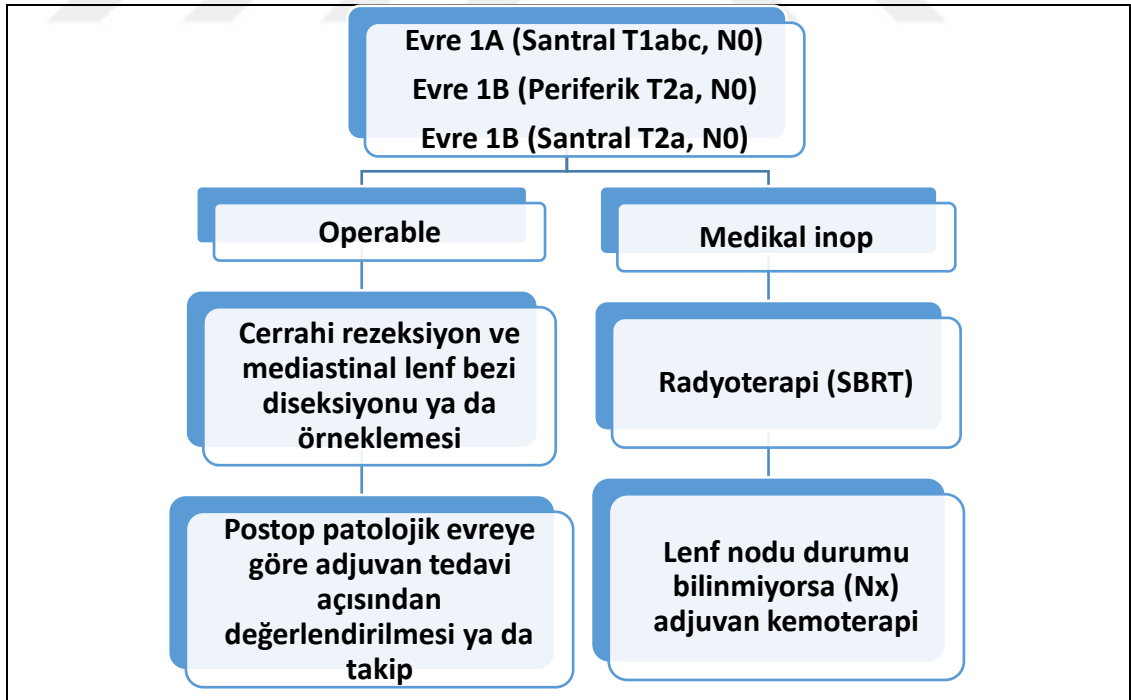
b; Kliniklerin evreleme yöntemleri tecrübe edindikleri ve imkanları dahilinde metadlara göre farklılık gösterebilmekte.

c; EBUS/EUS’la biyopsi şansı varsa endoskopik yöntemler minimal invaziv girişimlerdir ve birinci seçenek olarak seçilmelidir.

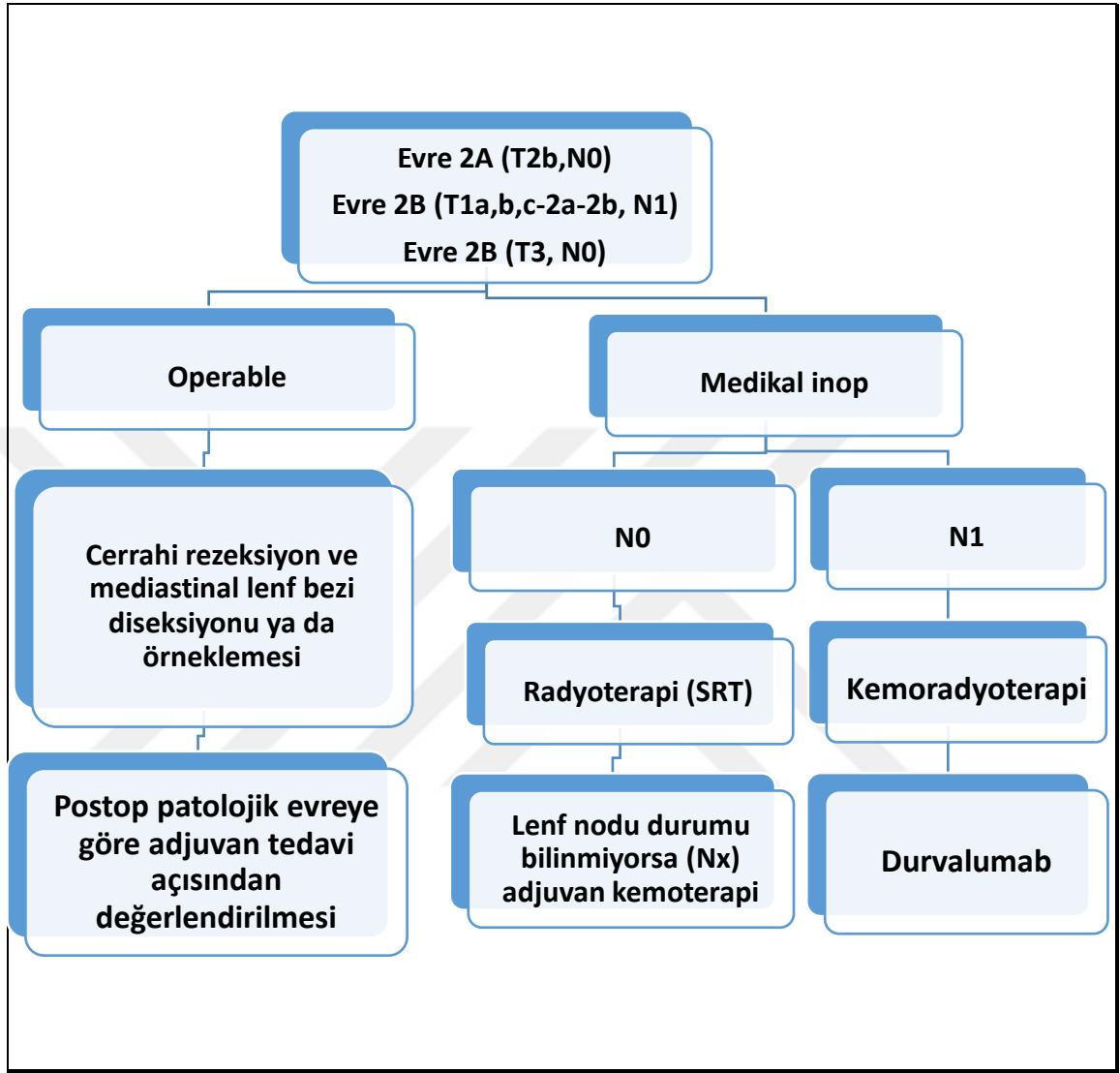
d; Negatif öngörü oranı fazla olduğundan imkan varsa VAM ile lenf nodu diseksiyonu ya da biyopsi önerilir



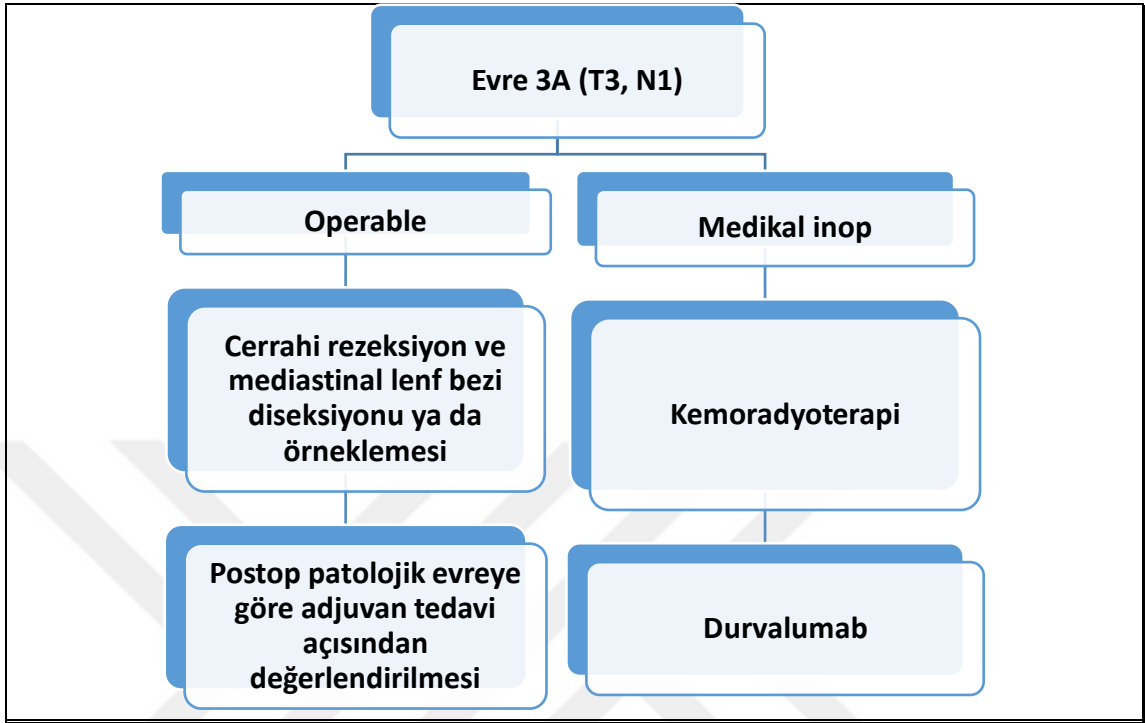
Şekil 7: Evre 1A (Periferik T1abc, N0) tedavi şeması (64).



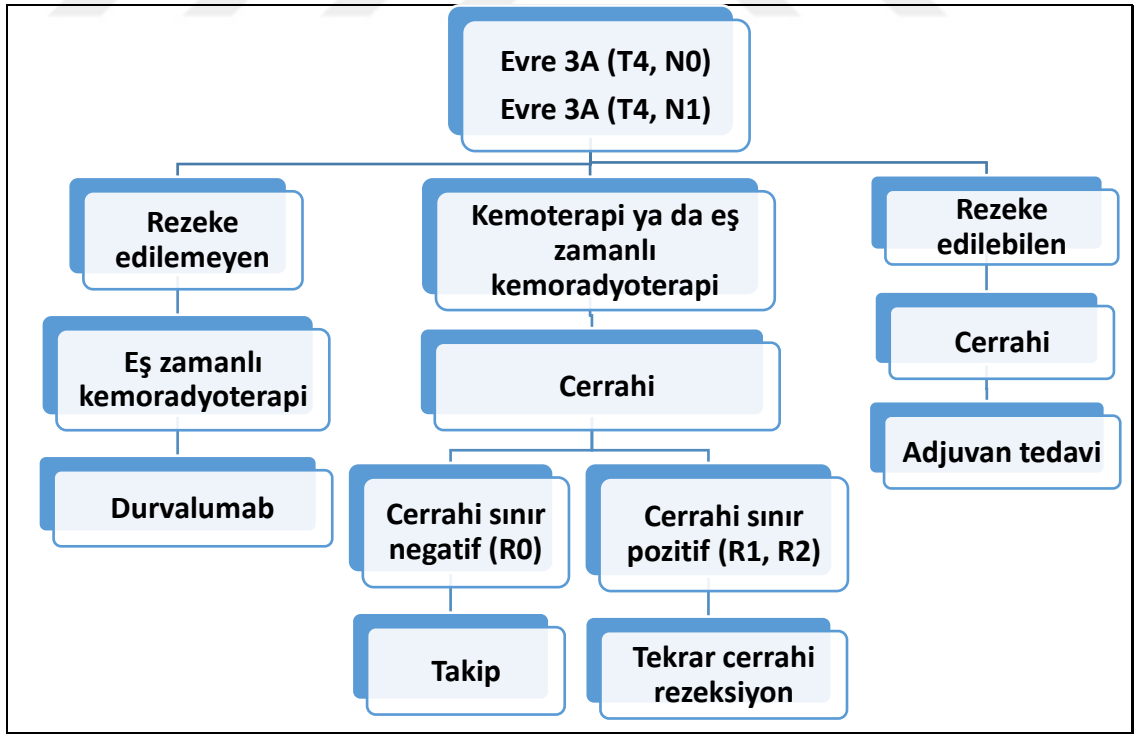
Şekil 8: Evre 1A(Santral T1abc, N0), Evre 1B(Periferik T2a, N0; Santral T2a,N0) tedavi şeması (64).



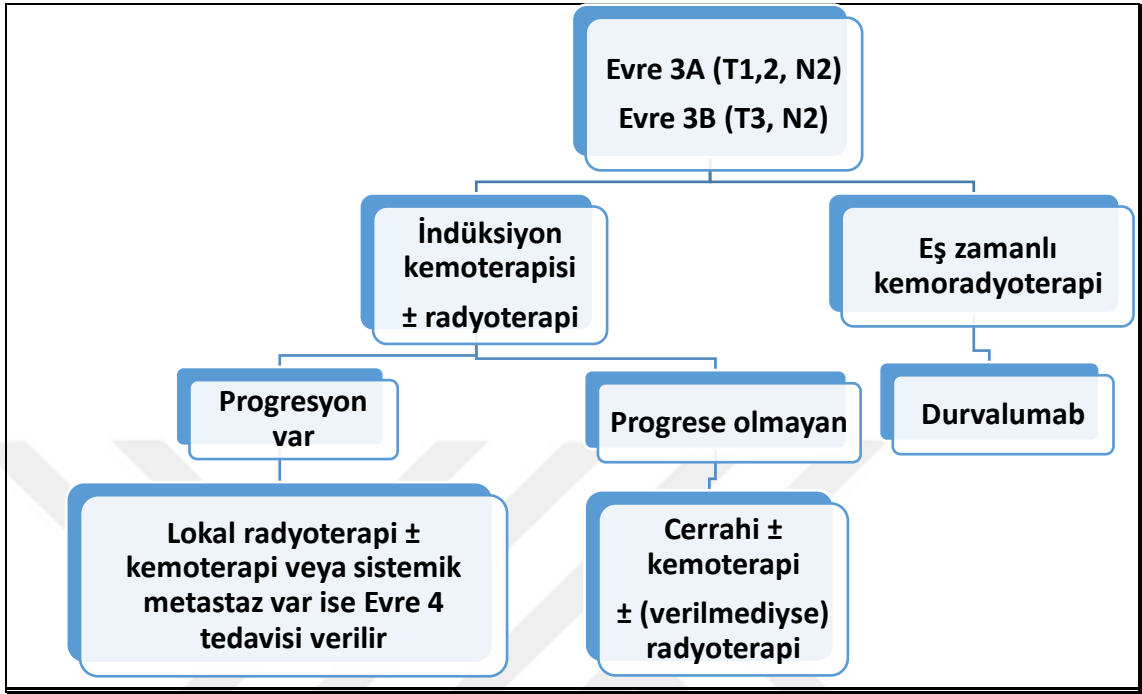
Şekil 9: Evre 2A (T2b,N0), Evre 2B (T1abc, N1; T2a, N1; T2b, N1; T3, N0) tedavi şeması (64).



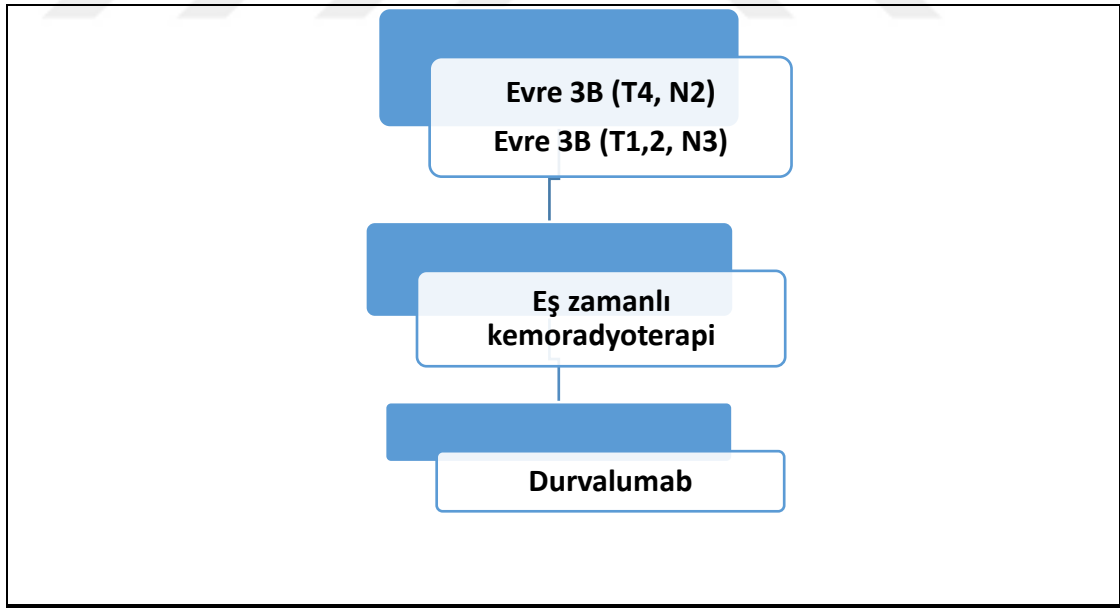
Şekil 10: Evre 3A (T3, N1) tedavi şeması (64).



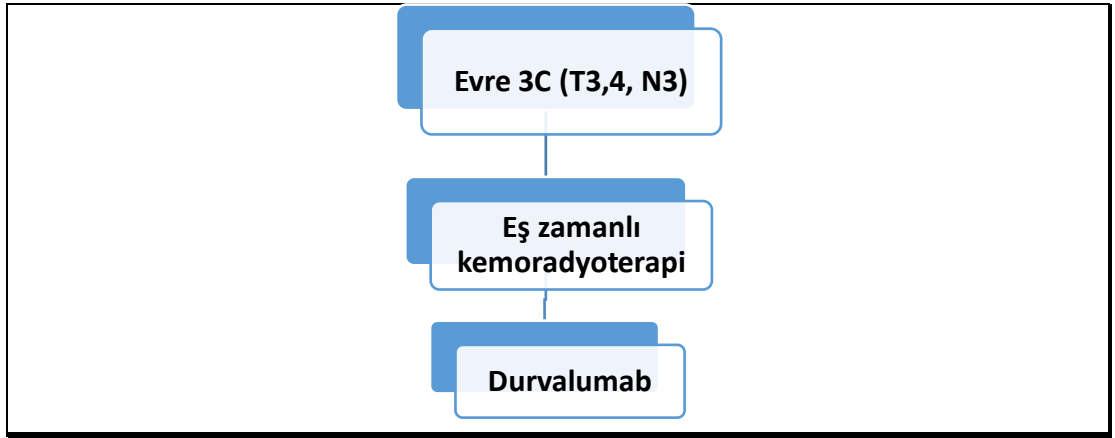
Şekil 11: Evre 3A (T4, N0; T4, N1) tedavi şeması (64).



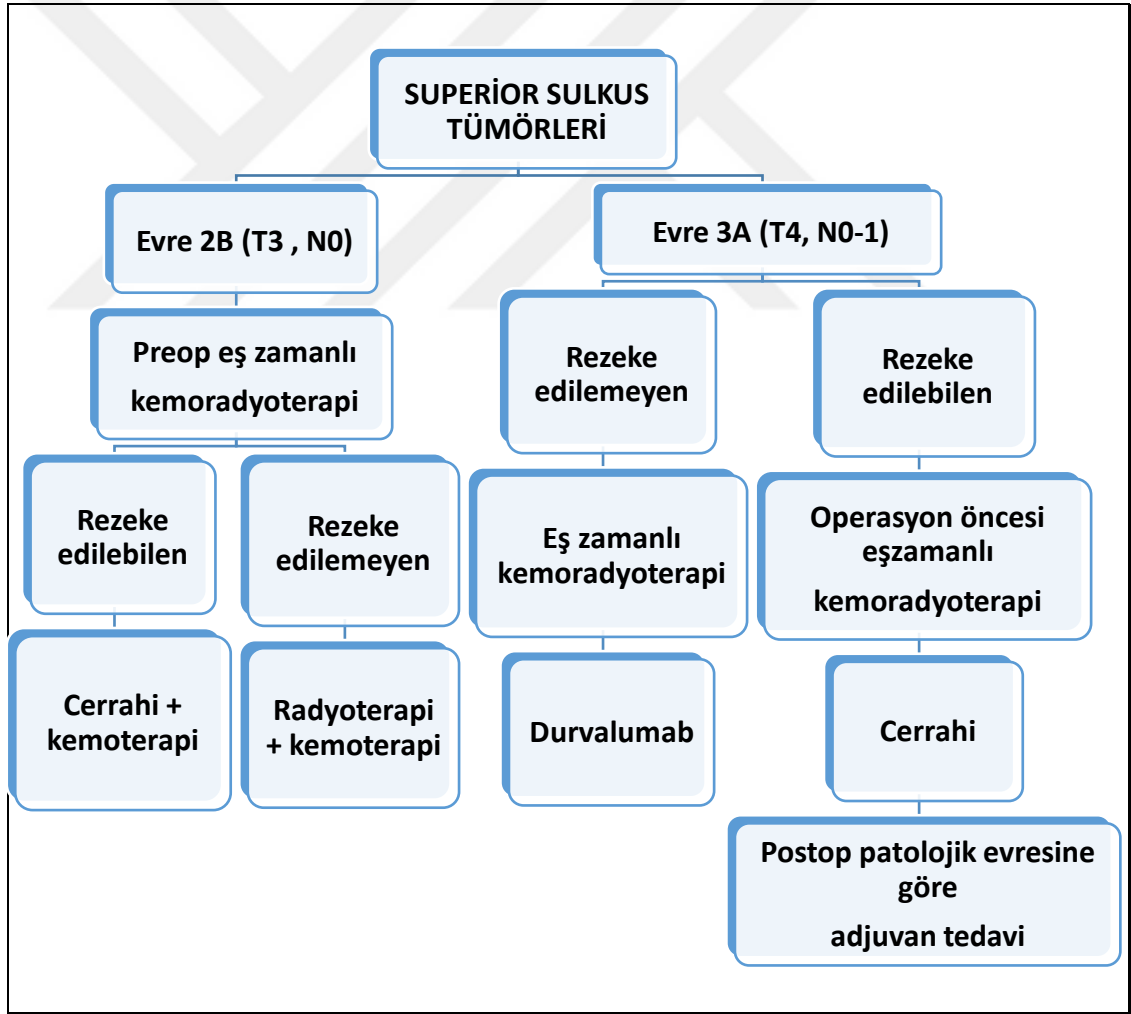
Şekil 12: Evre 3A (T1, N2; T2, N2; T3, N2) tedavi şeması (64).



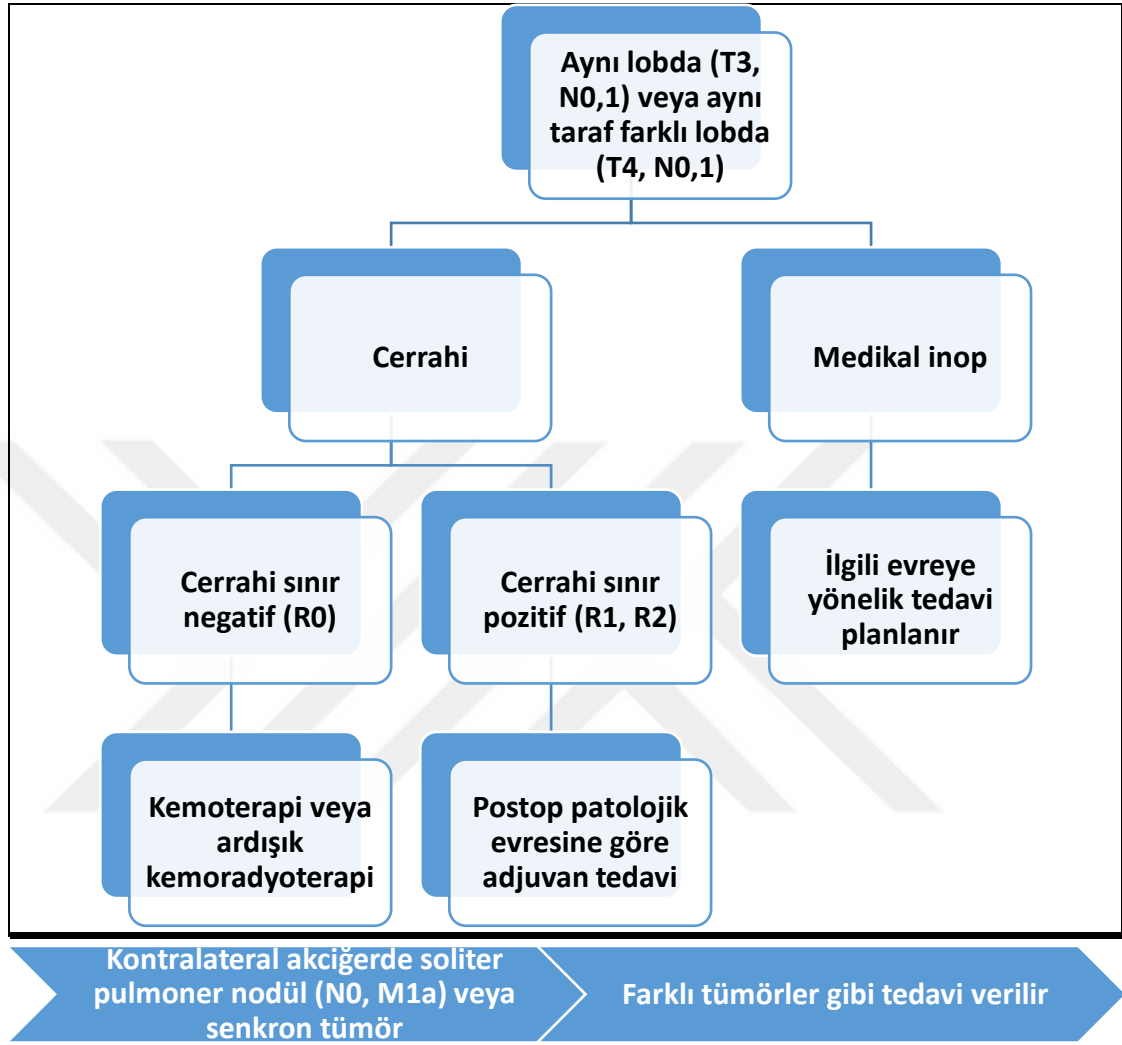
Şekil 13: Evre 3B(T4, N2; T1-2, N3) tedavi şeması (64).



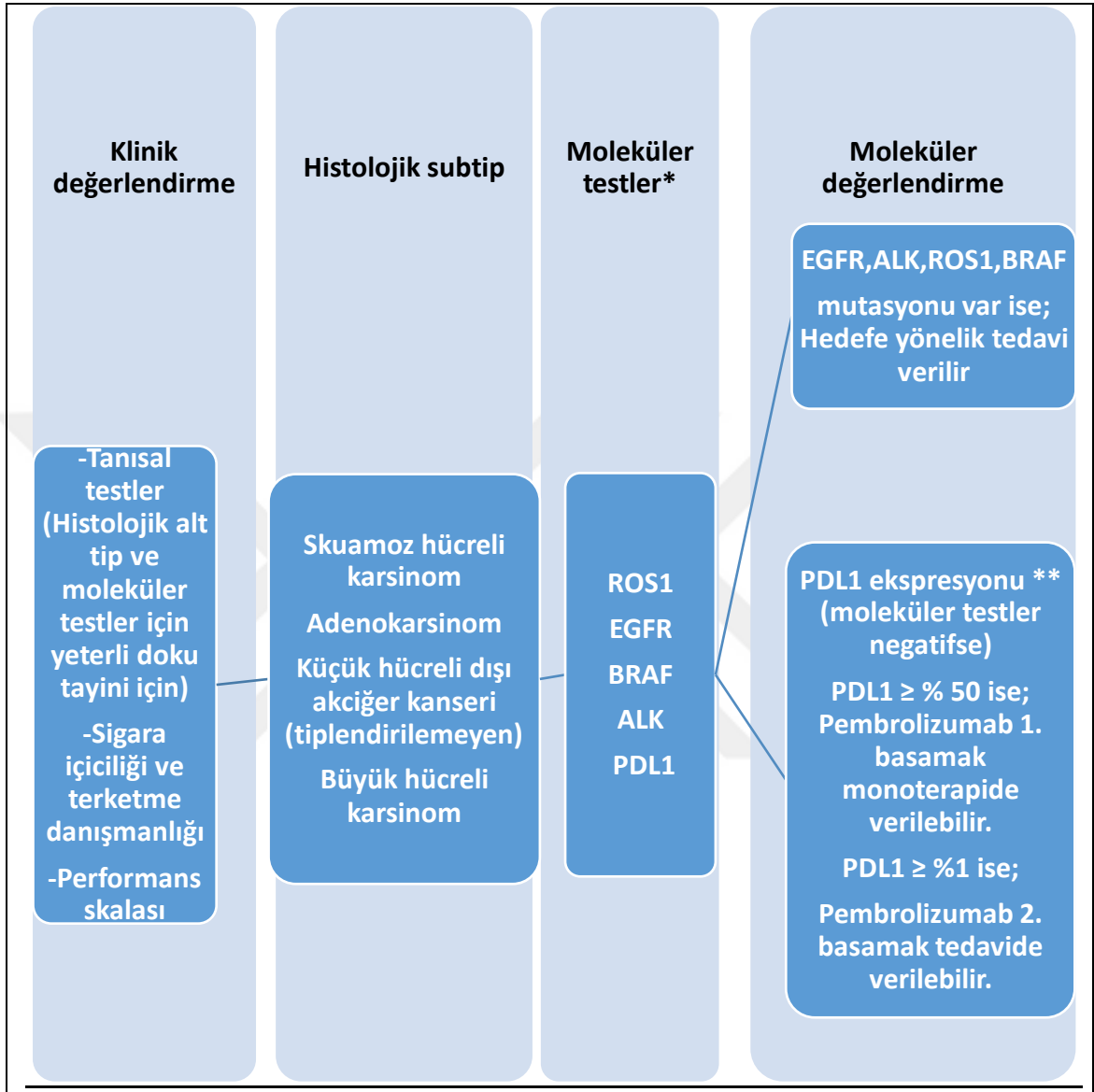
Şekil 14: Evre 3C (T3, N3; T4, N3) tedavi şeması (64).



Şekil 15: Superior sulkus tümörleri tedavi şeması (64).

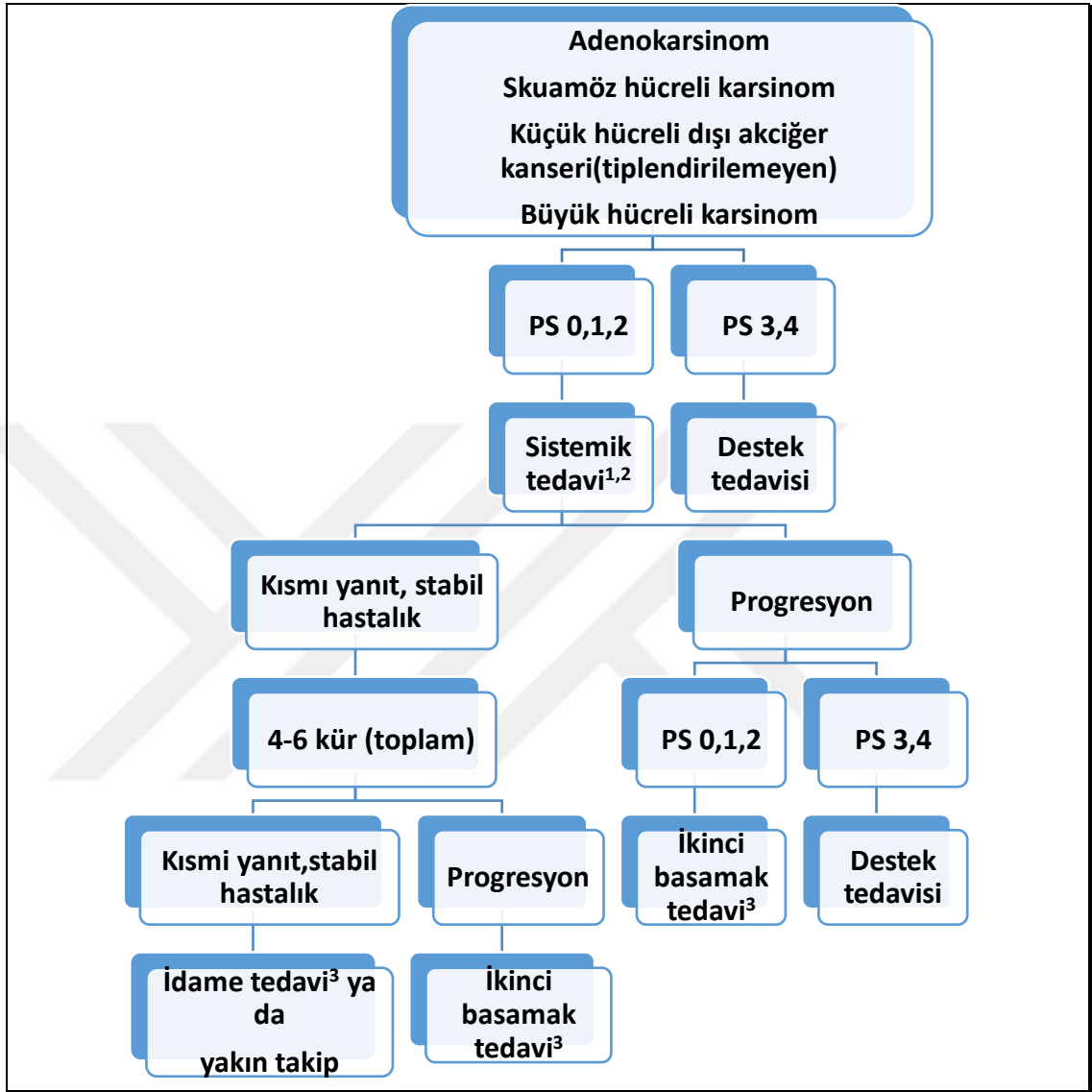


Şekil 16: Aynı lobda (T3, N0-1) veya aynı taraf farklı lobda (T4, N0-1) tedavi şeması (64).



Şekil 17: Evre 4 KHDAC’de genel yaklaşım (64).

*EGFR mutasyonu akciğer adenokanserlerinin yaklaşık olarak %20’sinde bulunur. Exon 19 delesyonu ve exon 21 üstündeki L858R nokta mutasyonu Tirozin kinaz İnhibitörleri tedavisine fazla duyarlıyken exon 20 insersiyon mutasyonları daha az duyarlı değişikliklerdir. Akciğer adenokanserlerinin %5’e yakın olgularında ALK, yaklaşık %1-2’sinde ise ROS1 tekrar düzenlenmesi izlenir. Skuamoz hücreli karsinomlarda ise EGFR mutasyonu %4’ten daha düşüktür. Mutasyonun çok az olması sebebiyle de skuamoz hücreli kanserde EGFR-ALK testleri, sigara kullanmayan veya küçük biyopsi numunelerinde veya karışık tip histolojide, ROS1 ve BRAF testlerinin ise küçük biyopsi numunelerinde ya da karışık histolojide bakılması tavsiye edilmektedir. **İmmünoterapi tercihlerinde PD-L1 sonucuna bakılarak karar verilmektedir. Fakat immünoterapi ilaçlarının Türkiye’de geri ödemesi yoktur. Hastanın kendisi ödemesi durumunda ilaçlar temin edilirse tedaviye eklenebilir (69,70).

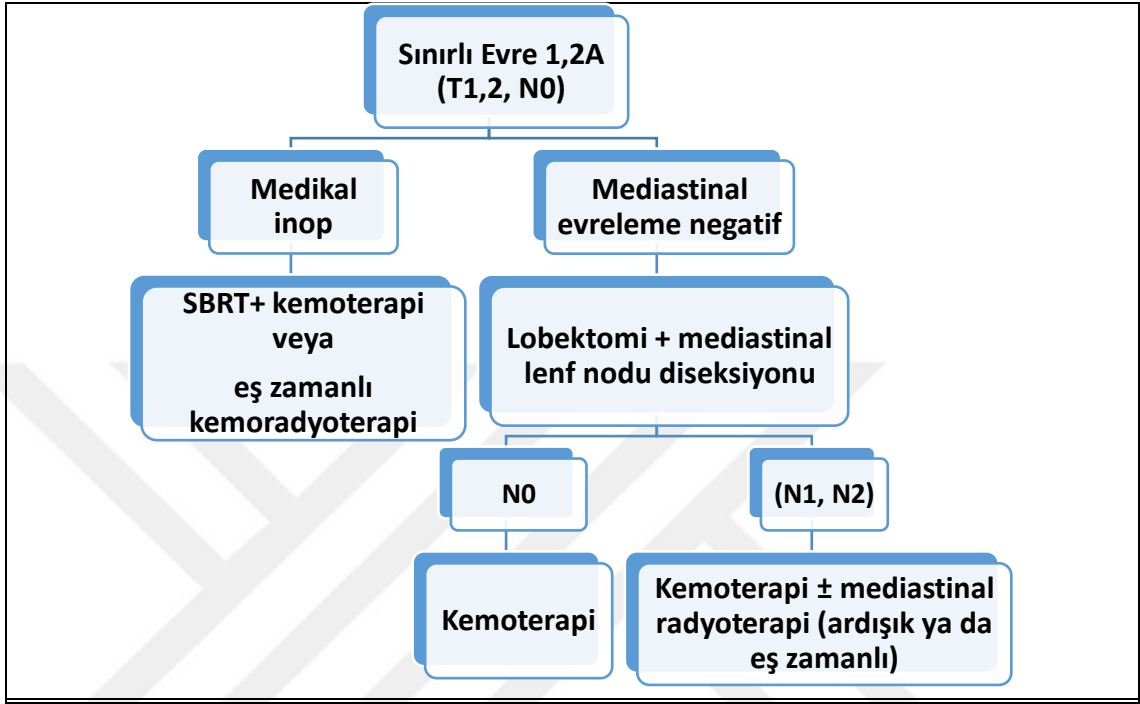


Şekil 18: Moleküler testlerin negatif gelmesi durumunda Evre 4 KHDAC'de sistemik tedavi şeması (64).

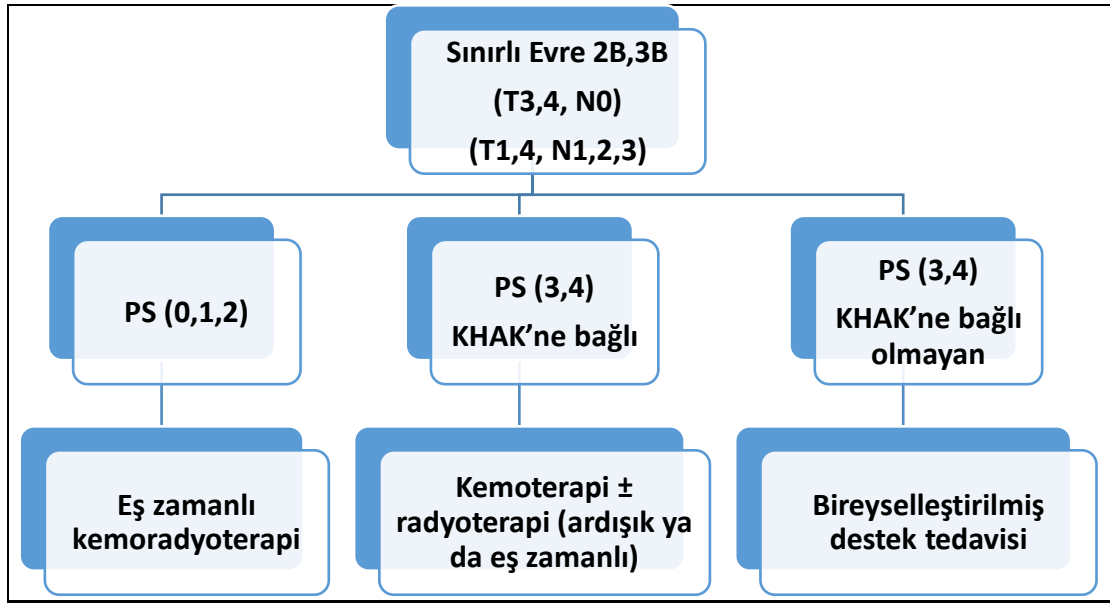
1,2,3 İnceleyiniz

Tanı anında tek beyin ve tek böbrek üstü bezi yayılımlarında, akciğerdeki primer lezyonda uygun ise sistemik tedavinin yanında lokal konsolidasyon tedavisi önemsenmelidir. Karşı akciğerdeki soliter kitlelerin çoğu zaman senkron ikinci primer lezyonlar olarak düşünülmeli ve mümkünse küratif tedavi hedeflenmelidir. Düşük kanıt sebebiyle, bu hastaların multidisipliner bir tümör konseyinde tartışılması ve hastaya göre karar verilmelidir. Cerrahi risk az olmasına ve bazı vakalarda uzun yaşam süresi elde edebilmesine rağmen, oligometastatik hastalıkta cerrahi için güncel kanıtlar azdır ve lokal tedavi seçeneği olarak cerrahinin radyoterapiye faydası hala belli değildir (68).

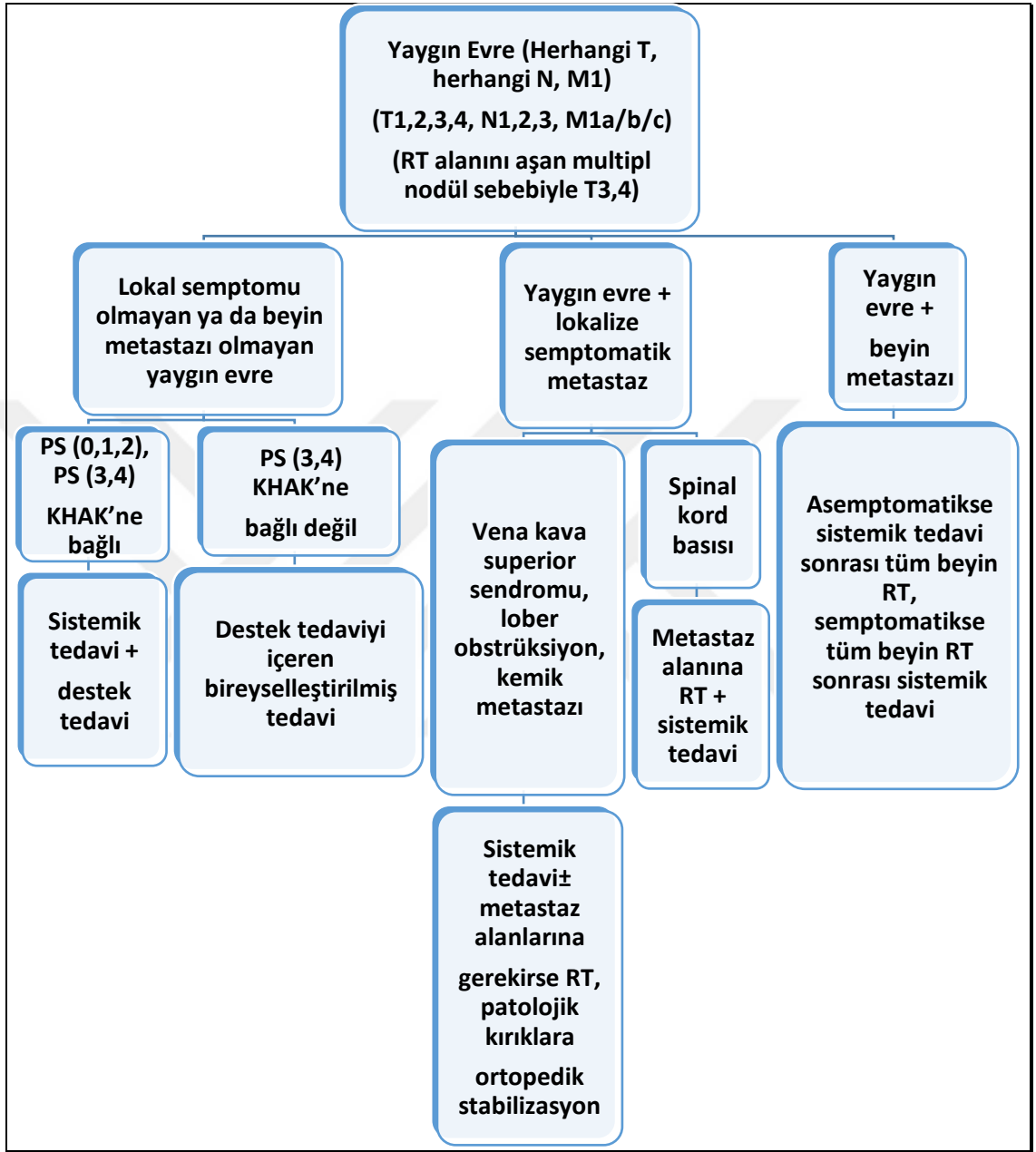
2.8.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) Tedavi:



Şekil 19: Klinik evre 1-2A (T1-2, N0) KHAK tedavi şeması (64).



Şekil 20: Sınırlı Evre 2B-3B (T3-4, N0; T1-4, N1-3) KHAK tedavi şeması (64).



Şekil 21: Yaygın evre KHAK tedavi şeması (64).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırılan hasta grubu: 1 Ocak 2015 – 30 Mart 2022 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı alan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nin 100 olgusu araştırma kümesini oluşturdu.

Araştırmaya dahil edilen hasta kriterleri: Araştırmaya alınma kriterleri akciğer kanseri tanısı olan 20-80 yaş arasında kadın ve erkek hastaların PET / BT çekimi sonrası herhangi bir invaziv yöntemle mediasten lenf nodlarından (N2) biyopsi alınan hastalar çalışmaya alındı.

Araştırmaya alınmama kriterleri:

- Diyabetes mellitusu olan hastalar
- Herhangi bir inflamatuvar veya enfeksiyöz süreçte olanlar
- Neoadjuvan radyoterapi /kemoterapi alan hastalar
- Bir aydan daha önce PET/BT görüntülemesi olan hastalar

Araştırma planı: Araştırma planı Nükleer Tıp, Patoloji Anabilim Dalları ile görüşülerek çalışma 1 Ocak 2015 – 30 Mart 2022 tarihleri arasında yukarıda belirtilen hastaların verilerine hastane dosyaları ve PET / BT sonuçlarına geriye dönük ulaşılarak çalışma planlandı. Olgu kümesinde PET / BT sonrası mediasten evrelemesi yönünden histopatolojik kanıta dayanarak çalışmanın ikinci basamağı bu çerçevede planlandı.

Araştırmada kullanılan yöntemler: Radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası optimal şartlarda hasta bekletildikten sonra 45. dakikada verteksten dizlere kadar uzanan alana PET/BT görüntülemesi uygulandı. Elde edilen radyolojik görüntüler işlemlenerek BT görüntüleri ile atenüasyon düzeltmesi yapıldı ve sonra değerlendirildi. PET için damar içine FDG (F – 18 işaretli fluorodeoksiglukoz) solüsyonu verilmiştir. FDG verilmesinden 60 dakika sonra PET kamerada, yaklaşık 45 dakika zamanlı, 2D, 3D ve 4D emisyon ve transmisyon görüntüleme elde edildi. Görüntü alanına giren alanların transaksiyel, koronal ve sağıtal düzlemlerde 3 mm kalınlıkta sıralı kesitleri elde edilmiştir. PET / BT Flour-18 Flurodeoksiglukoz görüntülemeye SUV' un 2.5' in üstünde olması malignite lehine yorumlandı.

Araştırmada kullanılan istatistiksel yöntem ve yorumlanması: Mediastinum değerlendirilmesinde girişimsel teşhis / tedavi metodu(EBUS, mediastinoskopi, torakotomi) yapılmış olguların histopatolojik verileriyle karşılaştırılarak PET/BT'nin mediasten evrelemedeki duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü ve pozitif öngörü değerleri ölçüldü. Mediasten evrelemesinde uygulanan invaziv cerrahi girişimlerin histopatolojik sonuçları ile PET/BT'nin tutarlılıkları yüzde tutarlılık yöntemiyle elde edildi. Çalışma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik ölçüm programı kullanıldı. Ölçülebilen değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorize edilen değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ölçüldü. Nitel değişkenlerin kıyaslanmasında Chi-kare (χ^2) testi uygulandı. PET / BT'nin mediastinal evrelemesi için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ,olabilirlik oranı ve doğruluk oranı elde edildi. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel sonuç anlamlı olarak kabul edildi.

Araştırmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih:14.04.2022) alınmıştır.

4.BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne 01.01.2015 ile 30.03.2022 tarihleri arasında başvurmuş akciğer kanserli olgular geriye dönük olarak tarandı. Çalışmamıza PET / BT Flour-18 Flurodeoksiglukoz görüntülemeye mediastinal lenf nodunun (N2) SUV değeri 2,5 ve üstünde olduğu 50, altında olduğu 50 hasta olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi.

Hastaların 87(%87)'si erkek, 13(%13)'ü kadın idi. Ortalama yaş 61,6 (34-78) idi. Akciğer kanserinin kadınlara göre erkeklerde daha fazla bulunması istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$).

Tablo 9: Hasta verilerinin genel frekans tablosu

HİSTOPATOLOJİK TANI		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	ADENOKARSİNOM	59	59,0	59,0
	SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	36	36,0	36,0
	KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM	5	5,0	5,0
	Toplam	100	100,0	100,0
LAP SUVMAX		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	SUVMAX<2.5	50	50,0	50,0
	SUVMAX>=2.5	50	50,0	50,0
	Toplam	100	100,0	100,0
PATOLOJİ SONUCU		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	NEGATİF	59	59,0	59,0
	POZİTİF	41	41,0	41,0
	Toplam	100	100,0	100,0
EBUS		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	NEGATİF	16	16,0	48,5
	POZİTİF	17	17,0	51,5
	Toplam	33	33,0	
	Eksik	67	67,0	
Toplam		100	100,0	100,0
MEDIASTİNOSKOPI		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	NEGATİF	16	16,0	55,2
	POZİTİF	13	13,0	44,8
	Toplam	29	29,0	
	Eksik	71	71,0	
Toplam		100	100,0	100,0
TORAKOTOMİ		Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli	NEGATİF	59	59,0	79,7
	POZİTİF	15	15,0	20,3
	Toplam	74	74,0	
	Eksik	26	26,0	
Toplam		100	100,0	100,0

Tablo 10: Mediasten (N2) lenf nodlarının örnekleme biçimleri

Örnekleme Biçimi	SUVMAX<2.5	SUVMAX>=2.5	Sayı (n)
EBUS	0	13 (1N, 12P)	13
Mediastinoskopi	0	6 (0N, 6P)	6
Torakotomi	43 (38N, 5P)	5 (3N, 2P)	48
EBUS +Mediastinoskopi	2 (1N, 1P)	5 (0N, 5P)	7
EBUS + Torakotomi	4 (4N, 0P)	6 (1N, 5P)	10
Mediastinoskopi+ Torakotomi	0	13 (9N, 4P)	13
EBUS +Mediastinoskopi+ Torakotomi	1 (1N, 0P)	2 (1N, 1P)	3
Toplam	50 (44N, 6P)	50 (15N, 35P)	100

(P: Pozitif, N: Negatif)

Tablo 11: Mediastinal lenf nodlarında PET/BT ve histopatolojik sonuçlarının analizi

Patolojik Tanı	PET / BT(+) Patoloji (+)	PET / BT(+) Patoloji(-)	PET / BT(-) Patoloji (+)	PET / BT(-) Patoloji (-)	TOTAL
Adenokarsinom	21 (%21)	6 (%6)	5 (%5)	27 (%27)	59 (%59)
Skvamöz Hücreli Karsinom	10 (%10)	9 (%9)	1 (%1)	16 (%16)	36 (%36)
Küçük Hücreli Karsinom	4 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%1)	5 (%5)
Total	35 (%35)	15 (%15)	6 (%6)	44 (%44)	100 (%100)

Tablo 12: PET / BT'nin mediastinal evrelemesi için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer,olabilirlik oranı ve doğruluk oranı

Sensitivite (Duyarlılık): Gerçek pozitif (GP) / Gerçek pozitif (GP) + Yanlış negatif (YN)	%85
Spesifite (Özgüllük, Seçicilik): Gerçek Negatif (GN) / Gerçek Negatif (GN) + Yanlış Pozitif (YP)	%75
Yanlış Pozitif Değeri	%25
Yanlış Negatif Değeri	%15
Pozitif Prediktif Değeri (PPD): GN / GN + YN	%70
Negatif Prediktif Değeri (NPD): GP / GP + YP	%88
Olabilirlik Oranı (Likelihood Ratio) : Duyarlılık / (1 – Seçicilik)	3,36
Doğruluk Oranı:GP + GN / GP + GN + YP + YN	%79

Tablo 13: Akciğer kanserinin cinsiyet ile ilişkisinin Chi-kare (χ^2) testi ile değerlendirilmesi

HİSTOPATOLOJİK TANI		CİNSİYET		Toplam	p
		Kadın	Erkek		
Adenokarsinom	Sayı	13	46	59	0,006
	Histopatolojik Tanı İlişkili %	22,0%	78,0%	100,0%	
	Cinsiyet İlişkili %	100,0%	52,9%	59,0%	
Skumöz Hüceli Karsinom	Sayı	0	36	36	
	Histopatolojik Tanı İlişkili %	0,0%	100,0%	100,0%	
	Cinsiyet İlişkili %	0,0%	41,4%	36,0%	
Küçük Hücreli Karsinom	Sayı	0	5	5	
	Histopatolojik Tanı İlişkili %	0,0%	100,0%	100,0%	
	Cinsiyet İlişkili %	0,0%	5,7%	5,0%	

5. TARTIŞMA

Akciğer malignitesi, en çok karşılaşılan malignitelerdendir, tedavi imkanlarındaki gelişmelere rağmen kanser sebebiyle ölümler içerisinde en sık görülenidir (1). Akciğer malignitesi tespit edilen olgularda uygun tedavi yöntemini belirlemek ve hastalık sürecini öngörmek için tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) evrelemesi kullanılır. Mediastinal evreleme özellikle bu yönden çok önemsenmelidir. Son yıllarda PET / BT cerrahi öncesi evrelemede sık sık kullanılmaya başlanan bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Akciğer malignitesinde FDG PET/BT tetkiki tedavi sürecinin belirlenmesi için günümüz şartlarında mutlaka incelenmesi gereken bir tetkik olarak kabul görmektedir. İlave olarak evrelemede ana koşul klinik olarak en yüksek evreyi belirleyecek olan kitlenin, mesela uzak metastaz açısından bir veri varlığında bu tümörün veya mediastinal lenf bezinde artmış FDG tutulumu tespit edildiğinde bu lenf bezinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Akciğer malignitesinde metastatik bir tümör atlanarak küratif tedavi başlandığında, verilen tedavinin bariz bir klinik faydası olmamakta, aksine verilen tedavi olgularda gereksiz yan etkilere ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Bundan dolayı FDG PET/BT değerlendirilmesiyle uzak metastaz ekarte edilmediği sürece küratif amaçlı tedavilere direkt başlanmamalıdır. Belirgin ya da yaygın metastazları olan olgular dışında, küratif tedavi tercihinin ekarte etmeye yol açabilecek pozitif PET/BT bulguları tespit edildiğinde ise bu kitlelerin biyopsi ile korelasyonu şarttır. FDG PET/BT değerlendirilmesinin mediastinal lenf bezi metastazlarını tespit etmedeki tanısal doğruluğunu histopatolojik sonuçlarını referans alarak değerlendiren birçok sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmaların sonuçları farklı meta analizler ile derlenmiştir. Bu araştırmalar FDG PET/BT tetkikinin duyarlılığının mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için yetersiz olduğunu göstermiştir (69). PET/BT’de mediastinal lenf nodları negatif olan akciğer kanseri hastalarında cerrahi olasılığı olup olmadığı, bu tür hastaların invaziv incelemeye ihtiyacın olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. PET/BT’nin invazif girişimleri önleyebileceğini gösteren klinik çalışmalar olsa da daha ileri tanı

ve evreleme için ek invaziv girişimler hala önerilmektedir (70). Mikro metastatik lenf bezi yayılımlarında FDG PET/BT tetkiki ile yanlış negatif sonuca varılabilir. Çapı 1 cm'den büyük olan lenf bezlerinde FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %85 seviyesinde iken, 1 cm'den küçük lenf nodlarında bu değer %32'ye kadar düşmektedir. PET/BT ile tümörün izlendiği alandaki SUVmax değerinin 2,5 ve üzerinde olması akciğer ve mediastinal lezyonların malignite olasılığını artırmaktadır (71). Fakat birçok benign hastalıkta lenf nodlarında artmış FDG tutulumu gözlenebilir bu da yanlış pozitifliğe neden olur (72). En çok yanlış pozitiflik sebepleri olarak tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz, koksoidomikoz, vaskülitler ve organize pnömoni bildirilmiştir (73).

Granülomatöz hastalıkların endemik olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda mediasteninin malignite olasılığını değerlendirmek amacıyla yapılan meta analitik araştırmalarda PET/BT'de FDG tutulumunun aynı olmadığı belirtilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %87 ve %82 olduğu hesaplanmıştır (74, 75). Başka bir çalışmada ise toplam 16 araştırmanın olduğu bir meta analizde olgu bazında lenf nodu evrelemesi için FDG PET/BT tetkikinin ortalama duyarlılığı ve özgüllüğü tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde %53 ve %83; tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerde ise %74 ve %89 olarak tespit edilmiştir (72). Bizim bölgemiz de granülomatöz hastalıklar açısından endemik bir bölge olup çalışmamızın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %85 ve %75 olarak tespit edildi ve literatürle uyumluydu. Bundan dolayı PET/BT'de FDG tutulumu olmayan mediastinal lenf bezlerinde metastaz ekarte edilemeyeceği gibi, FDG tutulumu olan tüm lenf bezleri de metastatik olarak değerlendirilmemelidir (8).

Mediasten lenf nodu evrelemesi, akciğer kanserinin hem prognozunu hem de yönetimini etkilediği için tanısal ve terapötik çalışmalarda çok önemli bir husustur (76). 2007 yılında Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS) ilk olarak görüntüleme, endoskopik ve cerrahi tekniklere dayanan %94'lük yüksek bir negatif prediktif (NPD) değeri olan (77,78) mediastinal evrelemeye ilişkin bir algoritma yayınladı. Bizim yaptığımız çalışmada ise negatif prediktif değeri %88 olarak tespit edildi. N2 hastalığı yüksek heterojenitesi nedeniyle halen

tartışmalıdır. Bu bağlamda, Rusch ve ark. (79) herhangi bir endüktif tedavi almadan R0 cerrahi rezeksiyon uygulanan 4277 N2 akciğer kanseri hastası üzerinde 2876 hastayı inceleyerek şunu gösterdi: (I) tek lenf nodu istasyonu (N2a) için prognoz N1 hastalarıyla aynıydı (5 yıl hayatta kalma: %34'e karşı %35); (II) birden fazla patolojik N2 paterni (N2b) olan hastaların sonucu N2a'dan daha kötüydü (5 yıllık sağkalım: %34'e karşı %20). Ayrıca bir N2b patolojisi, American College of Chest Physicians Guidelines (ACCP) (80) tarafından bildirildiği üzere herhangi bir morfolojik ayrıma veya boyutsal ayrıma izin vermeyen mediastinal lenf nodu infiltrasyonun radyolojik bulgusu ile karakterize edilen N2 bulky hastalıktan ayırt edilmelidir.

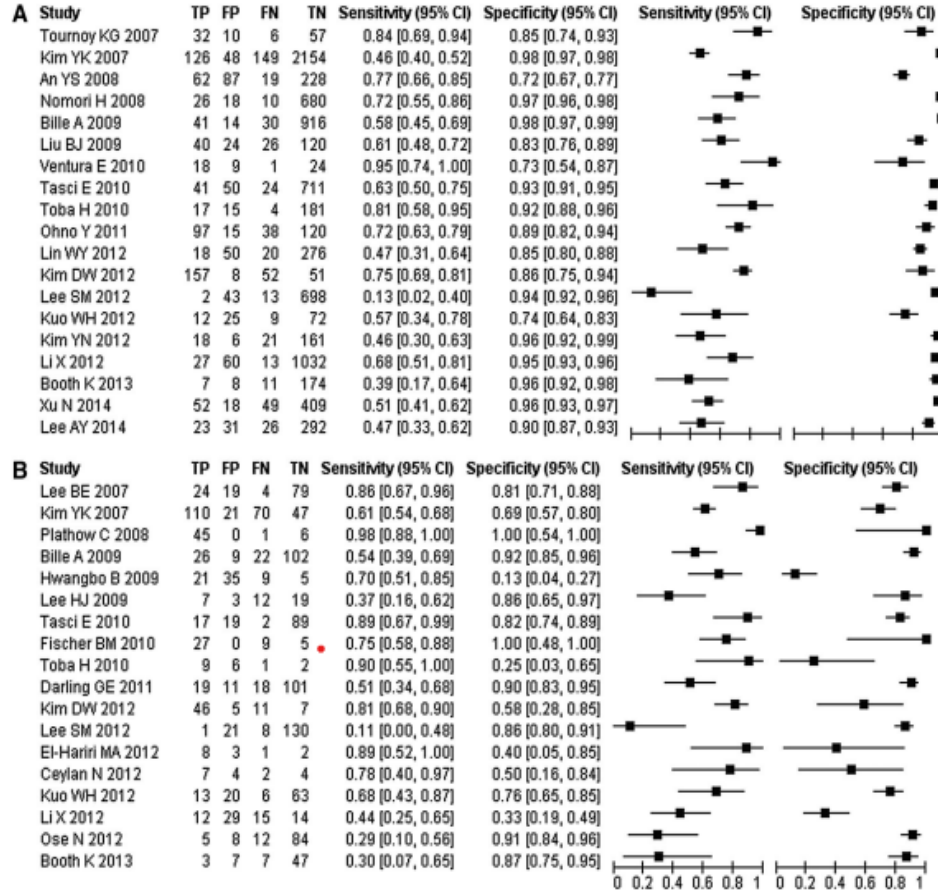
Schmidt-Hansen ve arkadaşları tarafından yürütülen bir Cochrane veri tabanı sistematik incelemesinde FDG PET/BT ile mediastinal evrelemeye ilişkin yayınlanmış 45 rapor incelendi. Veriler eşik değerine göre kategorik olarak analiz edildi. Eşik olarak “nodal SUVmax >mediastinal kan havuzu” kategorisinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %77,4 (%95 GA, %65,3-86,1) ve %90,1 (%95 GA, %85,3-93,5) idi. Eşik değer “nodal SUVmax>2.5” kategorisinde ise duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %81,3 (%95 GA, %70,2-88,9) ve %79,4 (%95 GA, %70-86,5) olarak hesaplandı. Yazarlara göre mediastinal lenf nodu evrelemesinde SUVmax eşik değerine, duyarlılık ve özgüllük aralığına bakılmaksızın PET/BT tarama testi olarak yeterli olmaktadır. Ayrıca mediastinal lenf nodu evrelemesindeki yüksek heterojenliğinin histolojik tip, ırk ve kohort büyüklüğü gibi bir dizi faktörlerden etkilenebileceğini bildirdiler (81). Bu analizler belirli bir çalışma için tanısı akciğer adenokarsinomu olan olgularının tanısal doğruluk üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç akciğer adenokarsinomunun diğer küçük hücre dışı akciğer karsinomlarına göre nispeten düşük FDG tutulumuna atfedilir (81). Buna karşılık ACCP'nin klinik uygulama kılavuzunun 3. baskısında PET/BT taramalarında mediastinal lenf nodlarının negatif olarak değerlendirilmesi halinde invaziv evrelemeye gerek duyulmadığına dair bir (derece 2B) tavsiyede bulundu (82). Ek olarak, mediastinal lenf nodları radyolojik olarak negatif ise sadece santral yerleşimli primer tümörü veya N1 lenf nodları olan olgular için invaziv

evreleme önerildi (82). European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Kılavuzları, invaziv evrelemeye geçmeden önce primer tümör boyutunun >3 cm olması şeklinde ek bir kriter önerildi (76). Şimdiye kadar yayınlanan hiçbir kılavuzda, PET/BT taramalarında lenf nodlarının FDG aviditesinin nasıl değerlendirileceğinden veya mediastinal lenf nodu evrelemede primer tümör SUVmax'ın öneminden bahsetmez. Bundan dolayı ilgili tavsiyeler düşük dereceli kanıt düzeyinde olmaktadır (72).

PET/BT hiler ve mediastinal lenf nodu çalışmalarında yaygın olarak kullanılmasına rağmen hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif bulguların ortaya çıkması nedeniyle sonuçları ve faydaları tutarsız olabilmektedir (83). Bununla ilgili yapılan ilk çalışmaların derlenmesinde yanlış pozitif değer %7-16 arasında bildirilmiştir (84). Bizim yaptığımız çalışmada ise yanlış pozitif değer %25, yanlış negatif değer %15 olarak tespit edildi. Yüksek glisemik metabolizma, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin SUVmax'ı artırabildiği ve bu yüzden yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir (85). Bundan dolayı biz diyabetes mellitus tanısı olan, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçte olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Yanlış pozitif değerimizin literatürden yüksek olması, granülomatöz hastalıklar açısından endemik bölgede çalışma yapmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kaseda ve ark. 388 KHDAK üzerinde yaptığı çalışmada 76'sında (%19,6) PET/BT'de mediastinal lenf nodlarında tutulum olduğunu ve sırasıyla pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerin %87,7 ve %56,3 olarak hesapladılar. Vakaların %12,3'ünde yanlış negatif sonuç rapor edildi ve bunun adenokarsinom histolojik tipine ($p=0.001$), santral tümöre ($p=0.037$) ve tümör çapının 3 cm ve üzerinde olmasıyla ($p=0.002$) ilişkili olduğu belirtildi (86). Gomez-Caro ve ark. yaptığı bir çalışmada gizli nodal hastalığın prevalansı %32 olarak bildirildi (87). Park ve arkadaşlarının 144 akciğer kanseri olgusunu kapsayan ve ameliyat öncesi PET/BT taraması yapılan çalışmalarında %14,3'ünde lenf nodlarında patolojik olarak pozitif saptandı; N1 ve N2 tutulumunun gerçek frekansları sırasıyla %9,3 ve %4,8 iken (88), Casiraghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %13 (190 KHDAK cN0 hastasının 29'u pN+) oranında gizli nodal metastaz

olduğunu raporladılar (89). Ancak yanlış pozitif sonuçlar için risk faktörleri arasında akciğer hastalığı öyküsü ($p<0.001$) ve santral yerleşimli tümör ($p=0.021$) kabul edildi (86).

Tablo 14: Yapılan bir meta-analizde PET/BT'nin sensitivite ve spesifisite sonuçları (72)



Bizim çalışmamızda PET / BT'nin mediastinal evrelemesi için sensitivite %85, spesifisite %75, yanlış pozitif değer %25, yanlış negatif değer %15, pozitif prediktif değer %70, negatif prediktif değer %88, olabilirlik oranı 3,36 ve doğruluk oranı %79 olarak hesaplandı ve sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

PET / BT'si pozitif olan 27 adenokarsinom tanılı hastanın 6'sında lenf nodu histopatolojisinde tümör izlenmedi, aynı şekilde skuamöz hücreli karsinom tanılı 19 hastanın 9'unda tümör izlenmedi. Küçük hücreli karsinom tanısı olup

PET/BT'sinde tutulum olan 4 hastanın dördünde de mediastinal lenf nodlarında tümör izlenmedi. PET / BT'de malign düzeyde tutulumu olmayan 32 adenokarsinom tanılı hastanın 5'inde, 17 skuamöz hücreli karsinom tanılı hastanın 1'inde mediastinal lenf nodunda histopatolojik olarak malignite izlendi.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri olgularında özellikle de KHDAK olgularında N2 hastalığın değerlendirilmesinde tedavi süreci için bir kilometre taşı temsil eder. PET / BT tanı sürecinde vazgeçilmez ve tamamlayıcı bir rol oynar çünkü hastalığa özgü birçok bilgiyi bize sunar.

Hem yayınlanmış literatürler hem de deneyimlerimiz, klinik olarak rezeke edilebilir akciğer kanseri olgularında mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde, hastaların potansiyel küratif cerrahi için aday olup olmadıklarını belirlemek amacıyla, pozitif bir PET / BT sonucunun doku teyidi için sürekli ihtiyacın altını çizmektedir. Öte yandan PET / BT'nin çözünürlüğü, bir santimetre altı lenf nodlarındaki mikro metastazlarını dışlamak için yetersiz kalabilmekte ve mediastinal lenf nodu tutulumu olasılığı yüksek olan hasta gruplarında invazif evrelemeye olan ihtiyacı ortadan kaldırmaz. Görüntü rekonstrüksiyon yeteneklerindeki gelişmelerle birlikte daha yüksek çözünürlüklü ve daha duyarlı dedektör modülleri geliştirilirken, hastaların klinik evreleme algoritmasında entegre PET / BT uygulamasının gerçek faydasını daha kesin olarak belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, PET / BT mediastinal lenf nodlarında FDG tutulumu düşük olan hastalarda invaziv evreleme ihtiyacının daha az olduğu ancak yanlış negatif sonuçları azaltmak ve hastaları gereksiz cerrahiden korumak için yüksek risk gruplarında PET / BT negatif olsa bile lenf nodunun lokalizasyonuna göre invaziv evreleme yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- 2- Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012" .([http s://web.archive.org/web/20 170828012945/http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung](http://web.archive.org/web/20170828012945/http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx?cancer=lung))
- 3- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
- 4- Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:605–44
- 5- Ciabattini M, Rizzello E, Lucaroni F, Palombi L, Boffetta P. Systematic review and meta-analysis of recent high-quality studies on exposure to particulate matter and risk of lung cancer. *Environ Res.* 2020;196: 110440.
- 6- Lardinois D, Weder W, Hany TF ve ark. Staging of non – small – cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500 – 7.
- 7- Postmus PE, Rocmans P, Asamura H ve ark. Consensus report IASLC workshop Bruges, September 2002: pretreatment minimal for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42(suppl 1): S3-S6.
- 8- Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Høilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:20842097.
- 9- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:255-264

- 10-** Kara M, Dikmen E, Kılıç D, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 348-54.
- 11-** Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4): 212–236. [PubMed: 21685461].
- 12-** Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. *Thoracic Cancer.* 2019;10:3-7.
- 13-** TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015. Sağlık Bakanlığı Ankara: 2018.
- 14-** Türkiye’de Akciğer Kanseri Raporu. Akciğer Kanseri Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türkiye Kanseri Enstitüsü ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2018.
- 15-** Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Türk Toraks dergisi* Aralık 2004, Cilt 5, Sayı 3.
- 16-** Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
- 17-** Samet JM. Is there more to learn about the epidemiology of lung cancer? *Eur J Epidemiol.* 2016;31:1159-60.
- 18-** Ernst LAW, Evarts AG.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1950; 143: 329-36.
- 19-** Wataru M, Ryoji S.: A study on chronological change of the relationship between cigarette smoking and lung cancer based on autopsy diagnosis. *Cancer* 1984; 54: 11038-42.
- 20-** Lawrence AL, Virginia LE, Kenneth EW et al.: Smoking and lung cancer: An Overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940-58.

- 21-** Weiss W, Boucot CR, Seidman H et al.: Risk of lung cancer according to histologic type and cigarette dosage. JAMA 1972; 7: 799-801.
- 22-** Küresel yetişkin tütün araştırması-2012 T. C. Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı.
- 23-** Harley, N. H. Harley, J. H. Potential Lung Cancer Risk From Indoor Radon Exposure. Ca, A Cancer Journal for Clinician. 40. 5, 265-275. Sept/Oct, 1990.
- 24-** Yonehara H; Aoyama T; Radford EP; Kato H; Sakanoue M, Radon concentrations in Residential Housing in Hiroshima and Nagasaki. , He alth Phys. 1995 May. 68(5). P 683-8.
- 25-** Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Ind Med 1955; 12: 81–6.
- 26-** McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. Am Fam Physician. 2007 Mar 1; 75(5):683-8.
- 27-** Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Plos One 2015; 10: e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
- 28-** Bingöl z. Akciğer kanseri epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics. 2014;7(1):1-5.
- 29-** Zamarrón E, Prats E, Tejero E, Pardo P, Galera R, Casitas R, et al. Static lung hyperinflation is an independent risk factor for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung Cancer. 2019;128:40- 6.
- 30-** Akkoçlu, Atilla. Akciğer kanserleri. Türk Toraks Derneği. Tam metin (http://www.toraks.org.tr/mesleki-kurslar-2-ppt-pdf/Atilla_Akkoçlu.pdf).
- 31-** Akhtar n, Bansal JG. Risk factors of lung cancer in nonsmoker. Curr Probl Cancer. 2017; 41:328-39.
- 32-** Göksel, Tuncay. Akciğer kanseri. Türk Toraks Derneği yayınları. Tam metin (http://www.toraks.org.tr/kisokulu-4-ppt-pdf/Tuncay_Göksel.pdf).

- 33-** Allen TC. Genetic susceptibility to lung cancer. in: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Borczuk AC, et al., eds. Precision Molecular Pathology of Lung Cancer. 2nd ed. Springer, Houston, 2018. p.19- 44.
- 34-** Leroux C, Girard N, Cottin V, Greenland T, Mornex JF, Archer F. Jaagsiekte Sheep Retrovirus (JSRV): from virus to lung cancer in sheep. Vet Res. 2007 Mar-Apr;38(2):211-28. Epub 2007 Jan 25.
- 35-** Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Manna A, D'Antonio D, Syrjanen K, Favalli C, Ciotti M. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. Lung Cancer. 2007 Sep;57(3):273-81.
- 36-** Bulaşıcı olmayan hastalıklar-programlar ve kanser. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser daire Başkanlığı. 2015-Ankara. <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/birim.pdf>.
- 37-** Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS ve ark. (2000). Cancer Medicine. B C Decker. s. 1227–1292. ISBN 1-55009-113-1.
- 38-** Arınç S, Saltürk C, Ertuğrul M, Sulu E, Tuncer L, Nergis S, Selvi U. Primer akciğer kanserinde bronkoskopik biyopsi ve torakotomi materyalleri arasında hücre tipi uyumu. Tuberk Toraks. 2007;55(4):378-82
- 39-** Travis WD, Brambilla, E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2015.
- 40-** Köktürk N, Ulukavak Çiftçi T, Yeğın D, Bilgin Mullaoglu S, Habeşoğlu MA, Öztürk C. Akciğer Kanseri Olgularımızda Semptomatolojik, Radyolojik ve Endoskopik Bulguların Histopatolojik Bulgularla Birlikte Değerlendirilmesi. Türk Toraks dergisi, Aralık 2004, Cilt 5, Sayı 3, Sayfa(lar)143-147.
- 41-** Travis WD, Nicholson AG (editors). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Volume 7 of Medicine Series: WHO Classification of Tumours, International Agency for Research on Cancer, 2015.
- 42-** Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.

- 43-** Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002;19:722–42.
- 44-** McCloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23:123- 135.
- 45-** Shaffer K. Imaging and medical staging of lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:197-213.
- 46-** Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 2012; 3: 373-86.
- 47-** Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:593-620.
- 48-** Yilmazbayhan A, Damadoğlu E, AybatlıA. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. *Tuberk Toraks.* 2005;53(3):307-18.
- 49-** Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(1):11-16.
- 50-** Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions:a reliable diagnostic test.*Pathology* 2001;33:13-16.
- 51-** Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:348-351.
- 52-** Murthy S. Video assisted thoracoscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(1):23-25.
- 53-** Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:706- 714.
- 54-** Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1618-1624.

- 55-** Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:300-311.
- 56-** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:1-21.
- 57-** Kitajima K, Doi H, Kanda T, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:387-399.
- 58-** Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1515-1522.
- 59-** Medical Physics, Volume: 43, Issue: 7, Pages: 4362-4374, First published: 21 June 2016.
- 60-** Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5Suppl):e278S-e313S.
- 61-** National Comprehensive Cancer Network guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on, 2018).
- 62-** Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011;92:445-448.
- 63-** Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):168-190.

- 64-** <https://www.solunum.org.tr/yayinlar/list/761/gogus-hastaliklari-uzmanlari-icin-akciger-kanseri-tedavi-algoritmaları-2019-rehb.html>.
- 65-** Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649- 55.
- 66-** Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2018; 13(3): 323-58.
- 67-** Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB. Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement Summary of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract* 2018; 14(5): 323-27.
- 68-** Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement 4): iv192-iv237.
- 69-** Uy Bico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics* 2010;30:11631181.
- 70-** Melek H, Gulluoglu MZ, Demir A, et al. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:294-9.
- 71-** Huang YE, Huang YJ, Ko M, Hsu CC, Chen CF. Dualtime-point 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary lesions in a region with endemic granulomatous diseases. *Ann Nuc Med* 2016; 30:652-8.
- 72-** Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015;29:409-419.

- 73-** Ko JP, Ponzo F, Mourtzikos K; eds. Positron Emission Tomography Computed Tomography. A Disease-Oriented Approach. New York: Informa Healthcare, 2008:127-227.
- 74-** Demirkazık FB. Akciğer tüberkülozu radyolojisi. In: Tüberküloz. Özkara Ş, Kılıçarslan Z, eds. Toraks Kitapları. AVES Yayıncılık, İstanbul, 2010, 181-205.
- 75-** Du Toit R, Shaw JA, Irusen EM, von Groote-Bidlingmaier F, Warwick JM, Koegelenberg CF. The diagnostic accuracy of integrated positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of pulmonary mass lesions in a tuberculosis-endemic area. S Afr Med J 2015; 105:1049-52.
- 76-** 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;45:787-98.
- 77-** De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:1-8.
- 78-** Gulluoglu MZ, Melek H, Mesutoglu B, et al. The validity of preoperative lymph node staging guidelines of European Society of Thoracic Surgeons in non-small-cell lung.
- 79-** Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:603-12.
- 80-** Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e211S- e250S.
- 81-** Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; (11); CD009519.

- 82-** Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2015; 143: e211S–50S.
- 83-** Zhao L, He ZY, Zhong XN, et al. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Surg Oncol 2012;21:230-6.
- 84-** Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:104-9.
- 85-** Divisi D, Barone M, Zaccagna G, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a review. Ann Med 2017;49:626-35.
- 86-** Kaseda K, Watanabe K, Asakura K, et al. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated (18F-) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. Thorac Cancer 2016;7:473-80.
- 87-** Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N, et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:1168-74.
- 88-** Park HK, Jeon K, Koh WJ, et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. Respirology 2010;15:1179-84.
- 89-** Casiraghi M, Travaini LL, Maisonneuve P, et al. Lymph node involvement in T1 non-small-cell lung cancer: could glucose uptake and maximal diameter be predictive criteria? Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:e38-e43.