



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
TANILI HASTALARDA CERRAHİ ÖNCESİ FDG-PET/BT
TÜMÖR SUV_{max} DEĞERİNİN CERRAHİ SONRASI
LENFOVASKÜLER İNVAZYON VARLIĞI VE SAĞKALIM
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Sadullah AKSOY

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
TANILI HASTALARDA CERRAHİ ÖNCESİ FDG-PET/BT
TÜMÖR SUV_{max} DEĞERİNİN CERRAHİ SONRASI
LENFOVASKÜLER İNVAZYON VARLIĞI VE SAĞKALIM
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Sadullah AKSOY

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hakan KESKİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Alpay Sarper'e, Prof. Dr. Levent Dertsiz'e, Prof. Dr. Makbule Ergin'e, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Hakan Keskin'e, kısa zaman önce emekliye ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Erdoğan'a, asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane başta olmak üzere bütün Göğüs Cerrahisi ekip arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan desteklerini benden asla eksik etmeyen ağabeylerim başta olmak üzere ailemin bütün bireylerine, öğrencilik yıllarımdan itibaren birlikte yol aldığımız her koşulda yanımda olan sevgili eşime ve beni kendi evlatlarından ayrı tutmayan eşimin ailesine, yüzlerini görüp seslerini duyunca bütün yorgunluğum kaybolan yaşam enerjim olan oğullarıma

sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. ETİYOLOJİ	7
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4. SINIFLANDIRMA	10
2.4.1. DSÖ 2015 AKCİĞER TÜMÖR SINIFLANDIRMASI	12
2.5. TANI KRİTERLERİ	14
2.5.1. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
2.5.2. İNVAZİV, NON-İNVAZİV TANISAL İŞLEMLER	15
2.6. EVRELEME	18
2.6.1. LENFOVASKÜLER İNVAZYON TANIMI	18
2.6.2. DSÖ TNM-8 TANI KRİTERLERİ	19
2.6.3. DSÖ TNM-8 EVRELEME	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. HASTA SEÇİMİ	22
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	41
7. ÖZET	43

8.	ABSTRACT	44
9.	KAYNAKLAR	45
10.	ETİK KURUL ONAM FORMU	56

KISALTMALAR LİSTESİ

FDG-PET/BT :	Floro Deoksi Glukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ :	Dünya Sağlık Örgütü
KHAK :	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK :	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
YHK:	Yassı Hücreli Karsinom
MRG :	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SUVmax :	Maksimum Standardize Edilmiş Tutulum Değeri
UKAA:	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
BAK :	Bronkoalveoler karsinom
UAKÇD:	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği
ATS:	Amerikan Toraks Derneği
ASD:	Avrupa Solunum Derneği
TBVT:	Türkiye Birleşik Veri Tabanı
TKİK:	Türkiye Kanser İstatistikleri Kurumu
HİV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüs
LVİ:	Lenfovasküler İnvazyon
EBUS:	Endobronşiyal Ultrasonografi
TBİİAB:	Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TTİAB:	Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS:	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
VB:	Ve Bazı

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** : Dünya genelinde her iki cinsiyette kansere bağlı mortalite oranları
- Şekil 2** : TBVT-2017 verilerine göre tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları
- Şekil 3** : TBVT-2017 verilerine göre tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları
- Şekil 4** : Akciğer ve bronş kanseri için 5 yıllık nispi sağkalım yüzdesindeki zamansal eğilimler
- Şekil 5** : Tanı anındaki akciğer kanseri vakalarının yüzdesi ve evreye göre 5 yıllık göreceli sağkalım
- Şekil 6** : Kanser ilk tanı yaşı görülme aralığı sıklığı
- Şekil 7** : Ortalama tümör boyutu grafiği
- Şekil 8** : Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan grup

TABLO LİSTESİ

Tablo.1	Akciğer kanserinin bilinen ve varsayılan risk faktörleri
Tablo.2	DSÖ 2015 Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması
Tablo.3	TNM-8 T tanımlama kriterleri
Tablo.4	TNM-8 Lenf nodu tutulumu tanımlamaları
Tablo.5	TNM-8 M tanımlamaları
Tablo.6	TNM-8 evrelemesi
Tablo.7	Cinsiyet oranı tablosu
Tablo.8	Sağ-Ex tablosu
Tablo.9	Kanser tür dağılım tablosu
Tablo.10	LVI(+),(-) tablosu
Tablo.11	LVI-5 yıllık sağkalım tablosu
Tablo.12	LVI-Tümörün histolojik tipi tablosu
Tablo.13	Tümör boyutu-5 yıllık sağkalım tablosu
Tablo.14	Tümör SUVmax-5 yıllık sağkalım tablosu
Tablo.15	Adenokarsinom-5 yıllık sağkalım tablosu
Tablo.16	LVI- Tümör SUVmax değeri etkileşimi tablosu
Tablo.17	Tümör SUVmax-Tümör boyut tablosu
Tablo.18	Tümör SUVmax-Tümör boyut tablosu
Tablo.19	Tümör SUVmax-Tümör boyut-Sağkalım tablosu
Tablo.20	Tümör SUVmax-Tümör boyut-Sağkalım tablosu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (UKAA) tarafından yayınlanan Globocan 2020 verilerine göre dünyada erkeklerde en sık, kadınlarda ise 3.en sık görülen kanser türüdür ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir. Türkiye Kanser İstatistikleri Kurumu(TKİK) 2017 verilerine göre, ülkemizde tüm yaş gruplarında erkeklerde 1. kadınlarda 4. en sık görülen kanser türüdür ve ülkemizde de kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir.

Akciğer kanserinde en önemli prognostik etken kanserin evresidir. Prognoza etki eden diğer faktörler arasında histopatolojik alt tip, yaş, cinsiyet, ek hastalıklar vb. sayılabilir.

2017 yılı Türkiye Birleşik Veri Tabanı(TBVT) kayıtlarına göre ülkemizde akciğer kanseri histopatolojik tipleri görülme sıklığı yüzdesi;

-Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri(KHDAK) %79.6

-Küçük Hücreli Akciğer Kanseri(KHAK) %16.5

-Diğerleri %6,1 şeklindedir

KHDAK grubunun alt tipleri incelendiğinde en sık görülen ilk üçü;

1-Adenokarsinom (%40-45),

2-Yassı hücreli karsinom(YHK)(%20-25),

3-Büyük hücreli karsinom(%10-%15) şeklindedir.

Akciğer kanserinde sağkalım üzerine en etkili faktör evredir, fakat akciğer kanseri genellikle ileri evrelerde tanı alır. Akciğer kanserinin evreleri incelendiğinde tanı anında ortalama %56.5'inin uzak metastaz yaptığı, ortalama %22 'sinin ise bölgesel lenf noduna metastaz yaptığı görülür. Erken evre akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı ileri evreye göre % 80'in üzerindedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi akciğer kanserinde çok önemlidir.

Kanserli doku etrafında bulunan komşu alanlardaki vasküler yapıların endotelial tabakasında tümör hücrelerinin görülmesi Lenfovasküler İnvazyon(LVİ) olarak tanımlanır ve vasküler yapı lenfatik sistem ya da kan dolaşımına ait olabilir. LVİ saptanan hastalarda, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz görülme sıklığının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu görülür ve lenf nodu metastazı akciğer kanserinde evreleme kriterlerinden birisi olarak kabul edilir.

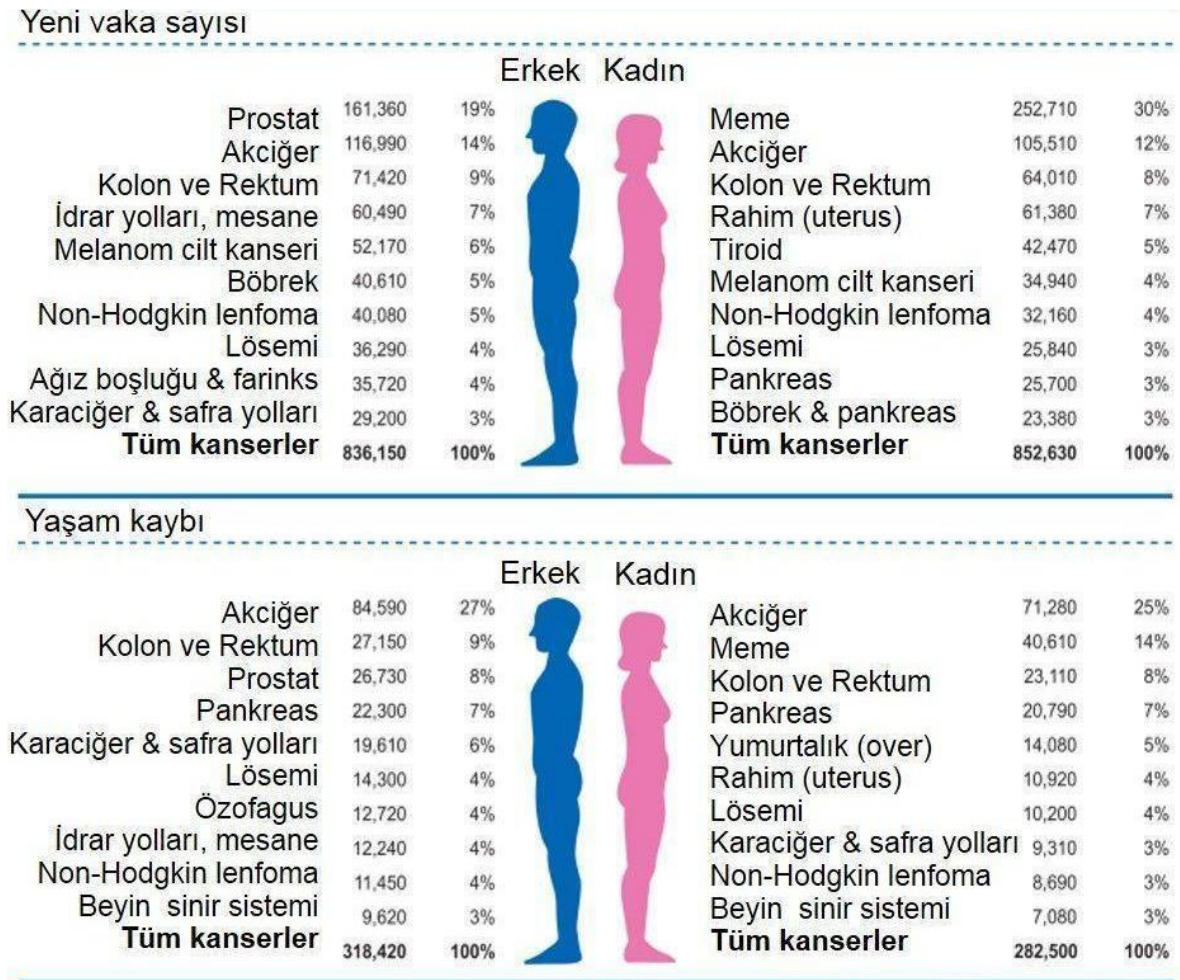
Çalışmamız, LVİ varlığının erken tahmin edilebilir olması halinde hastalarda metastaz risk oranının azalacağı ve sağkalım üzerine olumlu etki edeceği, ayrıca hastane yatış ve medikal tedavi sürelerinin tahminine katkı yapacağı düşünülerek yapıldı. Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalında 2014-2023 yılları arasında ameliyat edilen ve ameliyat sonrası histopatolojik tanısı KHDAK gelen, ameliyat öncesi Floro Deoksi Glikoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (FDG-PET/BT) raporuna ulaşılan toplam 376 hasta değerlendirildi ve retrospektif olarak bu çalışma yapıldı. Elde edilen istatistiksel sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldı. Bu çalışmanın literatüre katkı yapacağı düşünüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada, cinsiyet ve yaş ayrımı gözetmeksizin bakıldığında ikinci en sık görülen kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütüne(DSÖ) bağlı UKAA 2020 yılı küresel kanser istatistiklerine göre, her yıl 2 milyondan fazla bireye akciğer kanseri teşhisi konulduğu tahmin edilir.(1-6) 2020 yılında her iki cinsiyette görülen toplam akciğer kanseri yeni vaka sayısı 2.206.771 (tüm yeni tanı kanserler arasında %11,4), akciğer kanserine bağlı ölüm oranı 1.796.144'tür (tüm kansere bağlı ölümler arasında %18).(1,4,6) Akciğer kanseri, dünya genelinde 50 yaş ve üzerinde hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.(Şekil 1) (7-9)

Şekil 1

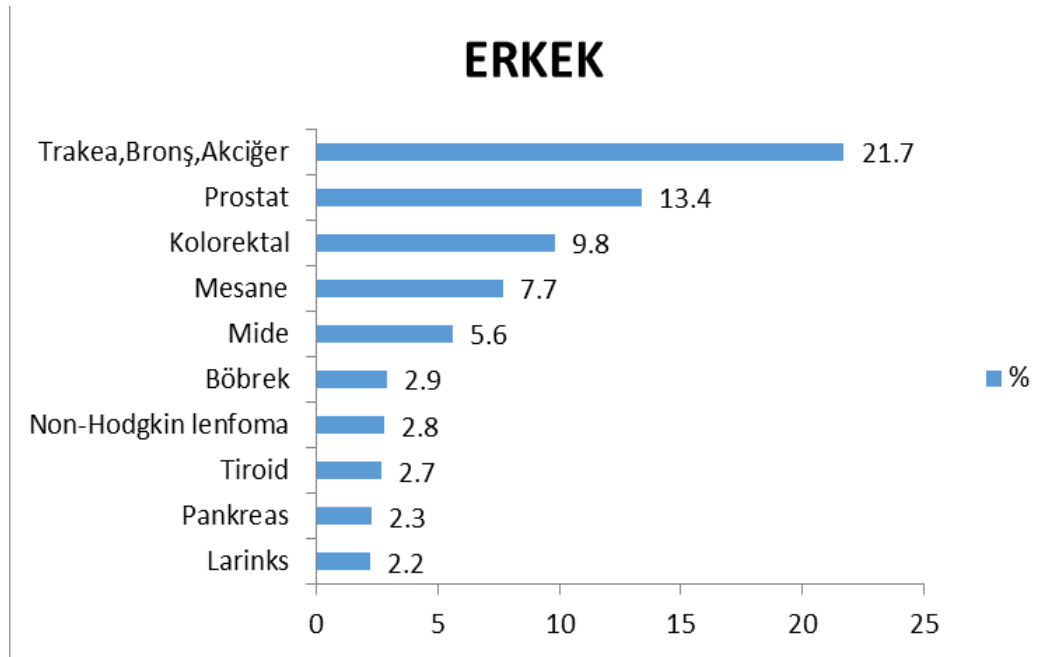


Dünya genelinde 2017 yılı her iki cinsiyette kansere bağlı yeni vaka sayısı ve mortalite oranları

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 TKİK verilerine göre akciğer kanseri tüm yaş gruplarında erkeklerde 1. kadınlarda 4. en sık görülen kanser türüdür.

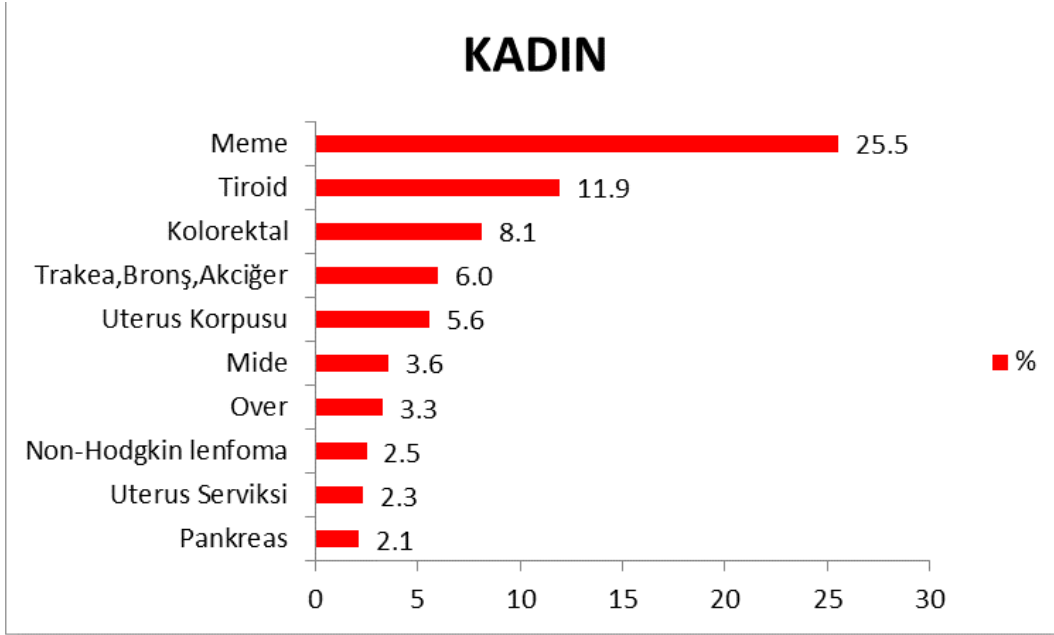
2017 TKİK verilerine yaş dağılımına göre bakıldığında 25 yaş altı erkekler ve kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser türü arasında akciğer kanseri yoktur. 25-49 yaş grubu erkeklerde 2. en sık görülen, kadınlarda 7. en sık görülen kanser türüdür. 49 yaş ve üzeri erkeklerde 1. en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda 50-69 yaş arası 5. en sık, 70 yaş ve üzeri 3. en sık görülen kanser türüdür.(10) (Şekil 2-3)

Şekil-2



Şekil 2 Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (TBVT, 2017)

Şekil-3



Şekil-3 Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (TBVT, 2017)

Dünya genelinde 2023 yılı ve sonrasında kadınlarda meme kanserinden sonra erkeklerde ise prostat kanserinden sonra en sık akciğer kanserinin görüleceği, kansere bağlı ölümlerin en sık nedeninin akciğer kanseri olacağı tahmin edilir.(11-13)

Akciğer kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı(%7-25) diğer kanser türlerine göre çok daha düşüktür.(9) Akciğer kanserinde prognoz büyük ölçüde tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. Evre-I akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı % 80'in üzerindeyken, Evre-IV akciğer kanserinde bu oran % 0'a yakındır.(11) Bu nedenle erken tanı ve tedavi, akciğer kanserinde mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini artırmak ve bu hastalığın oluşturduğu ekonomik yükü azaltmak için çok önemlidir.(12)

Akciğer kanseri insidans hızının kadınlarda ve erkeklerde farklı oranlarda olduğu, kadınlarda daha yavaş seyirli olduğu görülür.(13) Her iki cinsiyette insidans hızı oranlarının farklı olmasının ana nedenlerinden biri olarak kadınlarda sigara kullanma sıklığında artma ve bırakmanın daha yavaş seyirli olması gösterilir.(14-16)

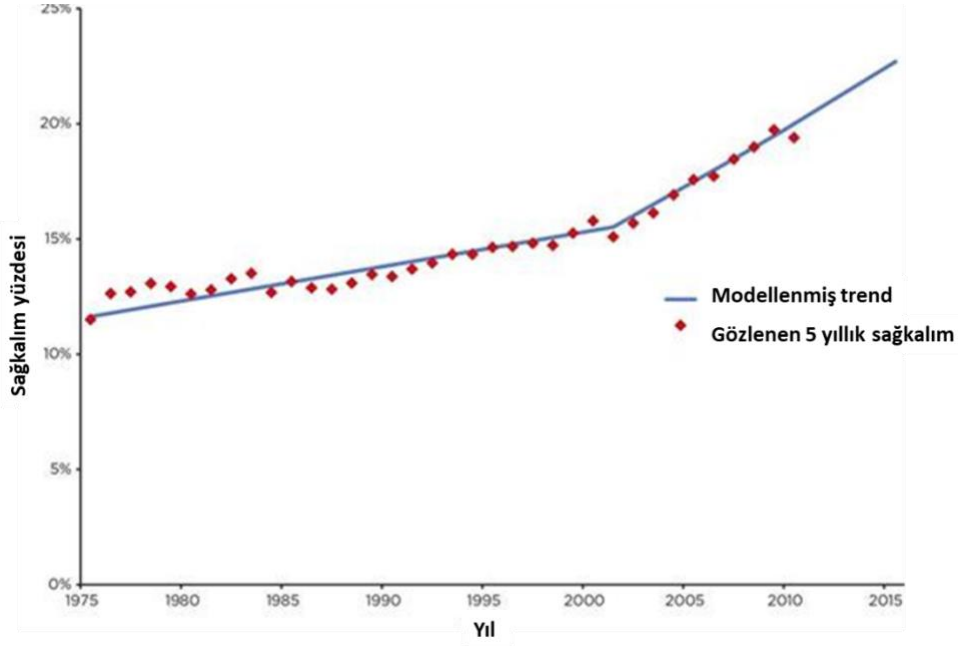
DSÖ'nün 2020 yılı Türkiye verilerine göre, ülkemizde en sık teşhis edilen kanser türü ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir. DSÖ 2020 verilerinde Türkiye'de toplam 233.834 kişiye kanser teşhisi konulduğu, bu vakaların %17,6'sının akciğer kanseri olduğu belirtilir. Aynı verilerde kanser tanısı alan erkeklerin %25,8'i akciğer kanseridir ve diğer kanser türleri arasında ilk sırada yer alır, kanser tanısı alan kadınların ise %7'si akciğer kanseridir ve diğer kanser türleri arasında dördüncü sırada yer alır. (8,10)

Ülkemizde akciğer kanseri ortalama tanı yaşı 63'tür ve 40 yaş altında nadir olarak akciğer kanseri tespit edilir.(10)

Sigara içmek, akciğer kanseri için önde gelen risk faktörlerinden biridir. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin %80'i tütün ve tütün mamülleri tüketimiyle ilişkilidir. Sigara dumanına maruz kalmakta akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür.(9,17) Ayrıca radon, asbest, krom, kadmiyum, arsenik, radyoaktivite ve kömür ürünleri gibi bazı kansere neden olan maddelerde akciğer kanseri için risk faktörleri arasında yer alır.(9) Bu risk faktörleri, sigarayı bırakma, mesleki koruma, temiz hava girişimleri vb. ile büyük ölçüde tersine çevrilebilir olduğundan, hastalık yükünü azaltmak için kanıta dayalı olan önleyici tedbirler uygulanabilir.(18)

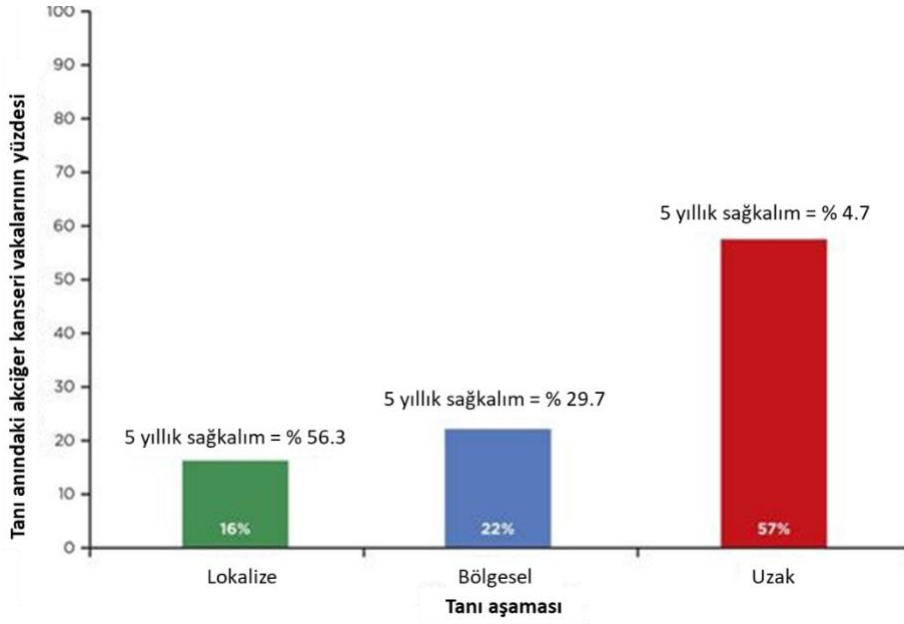
Diğer kanser türlerinin çoğunda son yıllarda genel sağkalım oranı artışında önemli gelişmeler olmasına rağmen, akciğer kanseri teşhisi konan hastalarda genel sağkalım oranında iyileşme çok azdır.(Şekil 4) Bu durumun başlıca nedeni teşhis konulduğu sırada akciğer kanserinin ileri evrede olmasıdır.(Şekil 5) Tüm akciğer kanserleri için 5 yıllık genel sağkalım oranı %19'dur ve 5 yıllık sağkalım KHDAK'de (%23), KHAK'den(%6) yaklaşık 4 kat daha fazladır.(19-21)

Şekil 4



Şekil 4 Akciğer ve bronş kanseri için 5 yıllık nispi sağkalım yüzdesindeki zamansal eğilimler.

Şekil 5



Şekil 5 Tanı anındaki akciğer kanseri vakalarının yüzdesi ve evreye göre 5 yıllık göreceli sağkalım

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri, KHAK ve KHDAK olmak üzere iki geniş histopatolojik gruba ayrılır. KHDAK'nin histopatolojik alt tiplerinin en sık görülenleri adenokarsinom(%40), YHK(%30), büyük hücreli karsinom(%10) ve diğerleri(%5) olmak üzere KHDAK'leri bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur.(21-24).

Diğer daha az yaygın histopatolojik alt tipler arasında adenoskuamöz karsinom, pleomorfik sarkomatoid karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler vb. bulunur.(25) Bronkoalveoler karsinom(BAK), daha önce adenokarsinomun farklı bir alt grubu olarak değerlendirilirken günümüzde yerini adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom ve akciğer invaziv adenokarsinomu alır.(25)

Ülkemizde 1970'li yılların başında kadınlarda adenokarsinom, erkeklerde ise YHK en sık teşhis edilen histopatolojik alt tiplerdir. Erkek cinsiyette adenokarsinom insidans oranının 1970'li yıllardan itibaren artmaya başladığı 1994'lü yıllarda YHK insidans oranını geçtiği görülür. YHK insidans oranı ise 1980'lerin başından itibaren düşüş eğilimindedir.

Histopatolojik tanılardaki bu değişkenliğin en büyük nedenlerinden birisi, filtrelenmiş sigaraların yaygın kullanılması ve tütün ürünlerinde tütüne özgü nitrozaminlerin artan miktarıdır.(26)

2.3. Risk Faktörleri

Akciğer kanseri, özellikle KHDAK grubu için en iyi bilinen önlenabilir risk faktörlerinden birisi, sigara ve inhaler tütün ürünlerinin kullanımıdır.(29) 20. Yüzyılın özellikle ilk çeyreğinde, filtrelenden üretilen sigaraların tüketilmesine bağlı olarak kişide derin solunum hareketi azalır, bunun sonucunda yanan tütün dumanı ile öncelikle trakea ve bronşların maruziyeti artar. Sonuçta özellikle erkek cinsiyette YHK görülme oranı artar.(27) Filtreli sigaraların üretilmesiyle, yanan tütünün dumanı, daha derin inhalasyon sonucu solunum sisteminde alveollere kadar yayılır, buna bağlı olarak periferik dağılımlı adenokarsinom görülme oranı artar.(28) “Light” ismiyle üretilen filtreli sigaraların ve nikotini azaltılan ancak nitrat ve N-nitrosaminleri arttırılan farklı tütün karışımlarının piyasaya sürülmesiyle birlikte tütün dumanı daha derin ve daha sık solunur. Daha derin ve daha sık solunum sonucunda bu ürünlerin, akciğer kanseri riskini azaltması beklenirken, tam tersi arttırıcı bir etkiye sahip olduğu görülür.(27,28)

Akciğer kanserinin diğer nedenleri arasında alkol kullanımı, sigara dumanına çevresel maruziyet, asbest, radon, arsenik, krom, nikel, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet, polisiklik aromatik hidrokarbonlar vb. yer alır.(29) Radyasyon, tedavi amaçlı olarak meme kanseri ve hodgkin lenfoma gibi malignitelerin tedavisinde kullanıldığı zaman, birincil olarak akciğer kanseri gelişme riskini arttırır.(30,31)

Pulmoner fibroz tanılı hastalarda akciğer kanseri gelişme riski yaklaşık yedi kat artar, ve bu artış tütün ve tütün ürünleri kullanımından bağımsızdır.(32)

İnsan immün yetmezlik virüs(HIV) tanılı hastalarda akciğer kanseri insidans oranı HIV’li olmayan popülasyona göre fazladır. Bu fazlalık HIV’li hastalarda sigara içme durumundan veya anti-retroviral tedavi kullanımından bağımsızdır.(33,34)

Akciğer Kanserinin Bilinen ve Varsayılan Risk Faktörleri (21)

Tablo.1

Risk Faktörü	İlişki Büyüklüğü
Sigara içmek	Hiç içmeyenlere göre 20 kat daha fazla risk
Sigara dumanına maruziyet	Hiç içmeyenlere ya da maruz kalmayanlara göre %25 -%28 daha fazla risk
Elektronik sigara	Bilinmiyor
Radon	Sağlıklı bireylere göre %14 -%29 fazla risk
Asbest	Sağlıklı bireylere göre %12-%24 fazla risk
KOAH, amfizem, kronik bronşit vb. öyküsü	Sağlıklı bireylere göre 2 - 3 kat fazla risk
Astım öyküsü	Sağlıklı bireylere göre %28 - %44 fazla risk
Pnömoni öyküsü	Sağlıklı bireylere göre %30 - %57 fazla risk
Chlamydia pneumonia öyküsü	Sağlıklı bireylere göre 1,2 - 2,4 kat fazla risk
Tüberküloz öyküsü	Sağlıklı bireylere göre %48 - %76 fazla risk
HIV	Sağlıklı bireylere göre 2 kat artmış risk

2.4. Sınıflandırma

1967 ve 1981 yıllarında akciğer tümörleri, 1999 yılında akciğer kökenli ve plevral tümörler 2004 yılında akciğer, plevra, timus ve kalp tümörleri ile ilgili DSÖ'nün yayınladığı sınıflandırmaları takiben 2015 yılında akciğer, plevra, timus ve kalp tümörlerinin sınıflandırmaları yayınlandı.(tablo2) (35-39)

Son yıllarda akciğer kanserinde genetik ve tedavideki ciddi ilerlemelere bağlı olarak, DSÖ'nün 2004 sınıflandırmasından sonra 2015'te yayınladığı sınıflandırmada önemli değişiklikler görülür.(36) DSÖ 2015 yılı akciğer tümörleri sınıflandırmasında yer alan değişikliklerin çoğu, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (UAKÇD), Amerikan Toraks Derneği (ATD), Avrupa Solunum Derneği (ASD) ve Avrupa tarafından desteklenen 2011 yılı Akciğer Adenokarsinomu Sınıflandırması kriterlerini içerir.(40)

2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasındaki Temel Değişiklikler

1-Adenokarsinom sınıflandırmasında önemli değişiklikler yapıldı. Lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik, minimal invaziv alt başlıkları eklendi. Preinvaziv tümörlerin en bilinen örneklerinden olan BAK yerine, tümörün özelliklerine göre in situ adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom terimleri kullanıldı.(41)

2-YHK'lar keratinize, nonkeratinize ve bazaloid şeklinde alt gruplara ayrıldı. Nonkeratinize YHK tanısı konulurken immünohistokimyasal incelemeyle yassı epitel yönünde farklılaşmanın gösterilmesi istenildi.(41)

3-Büyük hücreli karsinom tanısının yalnızca herhangi bir net morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma göstermeyen rezeksiyon materyallerinde kullanılması istendi. Kalan eski büyük hücreli karsinom alt tipleri farklı kategoriler halinde yeniden sınıflandırıldı.(41)

4-Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında toplandı. Daha önce farklı başlıklar altında olan küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir başlık altında gruplandırıldı. (41)

5-Sklerozan Hemangiom terimi Sklerozan Pnömositom olarak değiştirilip adenomlar başlığı altında sınıflandırıldı.(41)

6-Hamartom terimi Pulmoner Hamartom olarak adlandırıldı.(41)

7-PEComatöz (Perivasküler epitelioid hücre kökenli) tümörler ayrı bir başlık olarak tanımlandı.(41)

8-Akciğer izole germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomlar ‘Ektopik kökenli tümörler’ başlığı altında toplandı.(41)

9-Az rastlanan ve moleküler testlerle tanısı konulan bazı tümörler ayrı ayrı başlıklar halinde sınıflandırıldı;

i-Diğer ve sınıflandırılmayan tümörler başlığı altında ayrı bir başlık olarak eklenen NUT karsinomu(BRD4-NUT t(15;19) translokasyonu),

ii-EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom,

iii-EWSR1 gen yeniden düzenlenmesiyle görülen miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom

iv-Lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığı.(41)

10-Epitelioid hemangioendotelyoma tanısında WTR1-CAMTA1 füzyonunun tanı değerinin olmadığı kabul edildi.

11-Tümör rezeksiyonlarında kullanılan patolojik tanı başlıkları ile küçük biyopsilerde ve sitolojide benzer morfolojide karşılaşılan tümörler için kullanılan terminolojide ayırım gözetilmesi üzerinde anlaşıldı.(41)

Tablo.2 DSÖ 2015 Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması
Histolojik tip ve alt tipler

EPİTELİYAL TÜMÖRLER 1. Adenokarsinoma i. Lepidik adenokarsinom ii. Asiner adenokarsinom iii. Papiller adenokarsinom iv. Mikropapiller adenokarsinom v. Solid adenokarsinom vi. İnvaziv müsinöz adenokarsinom - Mix invaziv müsinöz - Nonmüsinöz vii. Kolloid adenokarsinom viii. Fetal adenokarsinom - Enterik adenokarsinom ix. Minimal invaziv adenokarsinom - Nonmüsinöz - Müsinöz x. Preinvaziv lezyonlar - Atipik adenomatöz hiperplazi - Adenokarsinoma in situ 2. Yassı hücreli karsinom i. Keratinize yassı hücreli karsinom ii. Nonkeratinize yassı hücreli karsinom iii. Bazaloid yassı hücreli karsinom iv. Preinvaziv lezyon - Yassı hücreli karsinoma in situ 3. Nöroendokrin tümörler i. Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom ii. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	iii. Karsinoid tümörler - Tipik karsinoid tümör - Atipik karsinoid tümör iv. Preinvaziv lezyon - Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hiperplazi v. Büyük hücreli karsinom vi. Adenoskuamoz karsinom vii. Sarkomatoid karsinomlar - Pleomorfik karsinom - İgşi hücreli karsinom - Dev hücreli karsinom - Karsinosarkom - Pulmoner blastom viii. Sınıflanmamış ve diğer karsinomlar - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom - NUT karsinom ix. Tükruk bezi tipi tümörler - Mukoepidermoid karsinom - Adenoid kistik karsinom - Epitelyal,myoepitelyal karsinom - Pleomorfik adenom x. Papillomlar - Skuamoz hücreli papillom 1. Egzofitik 2. Inverted - Glandüler papillom - Miks skuamoz ve glandüler papillom xi. Adenomlar - Sklerozan pnömositoma - Alveolar adenom - Papiller adenom - Müsinöz kistadenom - Müköz gland adenomu
---	--

4. Mezenkimal tümörler i. Pulmoner hamartom ii. Kondrom iii. Pekomatöz tümörler a. Lenfanjiioleiomyomatozis b. Benign pekoma - Berrak hücreli tümör c. Malign pekoma iv. Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör v. Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis vi. İnflamatuar myofibroblastik tümör vii. Epiteloid hemanjiyoendotelyoma viii. Plöröpulmoner blastom ix. Sinoviyal sarkom x. Pulmoner arter intimal sarkom xi. EWSR1-CREB1 translokasyonu olan pulmoner miksoid sarkom xii. Myoepitelyal tümörler a. Myoepitelyoma b. Myoepitelyal karsinom	5. Lenfohistiyositik tümörler i. MALT lenfoma ii. Diffüz büyük hücreli lenfoma iii. Lenfomatoid granülomatozis iv. İntravasküler büyük B hücreli lenfoma v. Langerhans hücreli histiyositozis vi. Erdheim-Chester hastalığı 6. Ektopik kökenli tümörler i. Germ hücreli tümörler - Matür teratom - İmmatür teratom ii. İntrapulmoner timoma iii. Melanom iv. Menenjiom 7. Metastatik tümörler
--	---

Akciğer kanserlerinin %80-%85' ini KHDAK grubu oluşturur.(21-24) Santral bronş epitelinden terminal alveollere kadar solunum yolunun herhangi bir bölgesinden köken alabilirler. Histopatolojik tipi, kaynaklandığı hücre grubuna göre belirlenir. DSÖ 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasında bu tipler tek tek adlandırılır.(41) (Tablo 2)

2.5. Tanı Kriterleri

2.5.1. Akciğer Kanseri Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

1- Akciğer Grafisi

Posterior-Anterior Akciğer Grafisi(PAAG) ya da iki yönlü akciğer grafisi tanıda ilk basamak olarak kullanılır. Dikkatli incelenen bir akciğer grafisi, hastanın varsa geçmiş akciğer grafileri ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde, tanı ve tedavide yol gösterici olabilir.(48,49)

2- Bilgisayarlı Tomografi(BT)

BT, akciğer kanseri ya da akciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve takibinde en fazla kullanılan görüntüleme yöntemidir.(48,49)

Tümör dokusunun görülmesi, lezyonun görüntülemedeki şeklinden malign veya benign yorumu yapılabilmesi (etraf doku ile ilişkisi, dansitesi, kalsifikasyon varlığı, nekrotik doku varlığı, kavitasyon varlığı vb.), parankim yapısının değerlendirilmesi, hastalığın evrelendirilmesi ve tedavi takibinde, tedaviye yanıtın incelenmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir.(48,49)

Kontrastlı çekilen BT ile tümörün kontrast madde tutmasına bağlı mediastinal yapılar ile ilişkisi, trakea veya özefagus ile ilişkisi, varsa invazyon varlığı tespiti, her iki hemitoraks ve mediastende bulunan lenf nodlarının incelenmesi ile tümör dokusunun cerrahi işlem için uygun olup olmadığı, uygunsa uygulanacak olan cerrahi işlemin türü hakkında yol gösterici olabilir.(48,49)

3- Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

MRG genellikle yardımcı yöntem olarak kullanılır. Tümörün özellikle yumuşak dokular ve vasküler yapılar ile ilişkisinin incelenmesinde, toraks duvarı ve sinir dokular ile ilişkisinin değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca evreleme için beyin, sürrenal bezler vb. uzak organ metastazlarının tespitinde kullanılır.(48,49)

4- Floro Deoksi Glukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (FDG-PET/BT)

FDG-PET/BT kanser hücrelerinde yoğun glukoz kullanımını temel alarak geliştirilmiş hibrid bir görüntüleme yöntemidir.(48,49) Bir glukoz türevi olan 18-floro deoksi glukoz (FDG) kullanılarak dokunun metabolik aktivitesi incelenir ve dokunun malignite ihtimali hakkında

bilgi verir. Eş zamanlı çekilen BT ile de bu bilgiler anatomik görüntüler ile birleştirilir. Sonuç olarak FDG-PET/BT yardımı ile duyarlılığı yüksek, glukoz metabolizma oranı fazla olan dokuların, BT ile vücuttaki anatomik lokalizasyonu tespit edilir, boyut ve doku özelliklerinin incelenmesi imkanı sağlar.(48-50)

2.5.2.Akciğer Kanserinde İnvaziv-Noninvaziv Tanısal İşlemler

1- Bronkoskopi

İlk olarak rijit bronkoskopi kullanılmaya başlandı. Zamanla daha az invazif bir yöntem olan fleksibl bronkoskopi geliştirilerek kullanıma eklendi.(51,52)

Bronkoskopi özellikle endotrakeal ve endobronşiyal lezyonların(EBL) tanısında yaygın kullanılan bir yöntemdir.(51,52) Rijit bronkoskopi, kanama riski olan endotrakeal ve EBL'lerin, semptomatik hava yolu darlığı yapan, aynı zamanda terapötik işlem gerektiren endotrakeal ve EBL'lerin tanı ve tedavisinde sık kullanımı olan bir yöntemdir. Endotrakeal ve EBL'ların kanama kontrolünü sağlamak içinde tedavi amaçlı rijid bronkoskopi kullanımı yaygındır.(51,52)

Fiberoptik bronkoskopi daha çok santral olmayan segmenter düzeyde EBL oluşturan tümörlerde biyopsi almak için kullanılan uygun bir yöntemdir.(51,52) Lokal anestezi altında uygulanabilmesi, lavaj ve fırçalama gibi yöntemlerle sitolojik örnekleme yapılabilmesi kullanım oranını arttırır.(51,52)

Tanısal amaçlı yapılan bronkoskopik işlemler arasında;

i-Transbronşiyal biyopsi

ii-Bronş lavajı

iii-Bronkoalveoler lavaj sayılabilir.(51,52)

Bronkoskopi tanı koymanın yanında tedavi amaçlı olarakta kullanılır. Cerrahi operasyon uygulanacak hastaların bronkoskopi ile değerlendirilmesi ile EBL'nin yerinin belirlenerek yapılacak olan cerrahi rezeksiyon tipinin belirlenmesinde önem taşır. Ayrıca yabancı cisimlerin eksizyonunda tedavi amaçlı olarak kullanılabilir.(51-53)

2-Endobronşiyal Ultrasonografi(EBUS) ile Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(TBİİAB)

EBUS ile ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) akciğer kanserinde evreleme ve tanı konulmasında, uygulanacak tedaviye karar vermede, prognozu etkilemeyecek cerrahiden kaçınmada yol göstericidir. FDG-PET/BT’de tutulum gösteren lenf nodlarının örneklenmesinde EBUS kullanılabilir. EBUS ve TBİİAB ile üst paratrakeal lenf nodları(2R-2L), retrotrakeal lenf nodu(3p), alt para-trakeal lenf nodları(4R-4L), bilateral hiler lenf nodları(10R-10L), interlober lenf nodları(11R-11L) ve subkarinal lenf nodu(7) biyopsi örneği alınabilir.(54-57)

3-Endoskopik Transözefageal Ultrasonografi ile İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(İİAB)

Endoskopik transözefageal ultrasonografi ile İİAB işlemi subkarinal lenf nodu(7), üst ve alt paratrakeal lenf nodları(2R-2L,4R-4L), retrotrakeal lenf nodu(3p), paraözefageal lenf nodu(8) ve pulmoner ligaman lenf nodu(9) örneklenmesinde kullanılabilir.(58)

4-Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

TTİAB ile periferik yerleşimli lezyonların BT eşliğinde örneklenmesi gerçekleştirilir. Tanısal değeri lezyonun boyutu 20 mm ve üzerinde ise daha fazladır. Akciğer kanserinde tanısal değeri, uygun bir lezyon ve doğru bir uygulama ile %90’ı bulur.(59)

5-Mediastinoskopi

Mediastinal lenf nodlarının tanısında ve tümör evrelemesinde kullanılabilen, günümüzde hala en önemli yöntemlerden birisi olarak kabul edilen ve yeni geliştirilen kameraların kullanılmasıyla daha etkili bir lenf nodu örnekleme veya lenf nodunun total eksizyon yapılmasını sağlayabilen cerrahi bir yöntemdir.(60,61) Mediastinoskopide yalancı negatiflik oranı %10’un altındadır. Mediastende ulaşılabilen üst ve alt paratrakeal lenf nodları(2R-2L,4R-4L), subkarinal lenf nodu(7) örnekleme yapılabilir. (60,61)

6-Torasentez

Plevral efüzyon sebebinin akciğer kanseri olduğu düşünülen hastalarda torasentez ile plevral efüzyon örneklenir ve sitolojik inceleme yapılır. Malignite riski yüksek görülen hastalarda ise cerrahi biyopsi gereklidir. Sitolojik incelemelerle %40’a varan tanısal sonuçlar elde edilebilir.(62)

7-Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

VATS, bronkoskopik veya TTİAB ile tanı konulamayan hastaların tanısında yaygın olarak kullanılır. VATS ile mediasten dahil olmak üzere toraks içerisindeki tüm plevral alanlar değerlendirilir.(63)

Plevral biyopsi, toraks duvarı invazyon değerlendirmesi, mediastinal evreleme, akciğerdeki lezyonun veya şüpheli lezyonların wedge rezeksiyon ile çıkarılması VATS'ın en sık kullanım amaçlarındandır.(63)

VATS cerrahi rezeksiyona imkan sağladığı için ve açık cerrahi rezeksiyona göre daha az invaziv ve peroperatif komplikasyonları daha az olduğu için uygulaması gittikçe artan bir cerrahi yöntemdir.(64,65)

8.Torakotomi

Torakotomi tanısal amaçlı en son uygulanması gereken cerrahi yöntemdir. İntratorasik yerleşimli tümörlerin biyopsisi ya da total eksizyonu amaçlı yapılan torakotomide, uygulanacak olan rezeksiyonun türü tümörün yerleşim alanına göre farklılık gösterir. Akciğer yerleşimli nodül veya tümörün çıkarılmasında, wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi gibi cerrahi işlemler yapılır. Bununla birlikte morbidite ve mortalite riski yüksek olması nedeniyle en son tercih edilen cerrahi yöntemdir.(66)

2.6. EVRELEME

Tanı anında akciğer kanserinin evresi, kanserin vücuttaki yayılımı hakkında bilgi verir ve tedavi seçeneklerini belirlemede yardımcı olur. Kanser evresi sağkalım süresi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir.

Genel olarak kanser, vücutta yalnızca ilk başladığı alanda bulunursa lokalize olarak kabul edilir.(Evre-1 olarakta isimlendirilir) Vücudun farklı bir yerine yayılmışsa evre bölgesel veya uzaktır.(42) Akciğer ve bronş kanseri ne kadar erken teşhis edilirse, kişinin teşhis sonrası genel sağkalım oranı o kadar artar. Akciğer ve bronş kanserlerinin %18.9'u lokal evrede teşhis edilir. Lokalize akciğer ve bronş kanseri için 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %61.2'dir.

Akciğer kanserinin %22'si bölgesel lenf noduna yayılmış şekilde tanı alır ve 5 yıllık sağkalım oranı % 33,5'tir. Akciğer kanserinin %55'i uzak metastaz sırasında tanı alır ve metastaz yapmış akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %7'dir.(43)

2.6.1. Lenfovasküler İnvazyon(LVİ) Tanımı

LVİ tümör etrafında bulunan, komşu alanlardaki vasküler yapıların endotelyal tabakasında tümör hücrelerinin görülmesi anlamına gelir, vasküler yapı lenfatik sistem ya da hematolojik sisteme ait olabilir. LVİ saptanan hastalarda, lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı görülme sıklığı, diğer hastalara göre daha yüksektir.(67,68)

LVİ varlığı, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN)'nin KHDAK yönetim klavuzunda, yüksek risk kabul edilir, ve bu hastalara adjuvan kemoterapi verilmesinin tedavide doğru bir yaklaşım olacağı belirtilir.(67,68)

Teknolojideki ilerlemelere ve kapsamlı kanser araştırmalarına rağmen, akciğer kanserinin geç teşhis edilmesinin başlıca sebepleri arasında;

1-Erken evre akciğer kanserinde semptomların görülmemesi(44)

2-Erken bulguların (inatçı öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hırıltı ve hemoptizi) sıklıkla yanlış yorumlanması(45)

3-Yakın zamana kadar akciğer kanseri taraması için kanıtlanmış kesin bir yöntemin olmaması(46)

4-Gelir düzeyi düşük toplumlarda maliyet ve son teknoloji yöntemlere erişimin zor olması sayılabilir.(47)

Günümüzde Akciğer kanseri evrelemesinde DSÖ'ye bağlı UAKÇD'nin Uluslararası Evreleme Projesi tarafından 2017'de yayınlanan TNM-8 evreleme sistemi kullanılır.

Tablo.3**TNM-8, T tanımlama kriterleri**

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumlar.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lop bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1 (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümör çapı ≤ 1 cm
T1b	$1 < \text{Tümör çapı} \leq 2$ cm
T1c	$2 < \text{Tümör çapı} \leq 3$ cm
T2	$3 < \text{Tümör çapı} \leq 5$ cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin varlığı - Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör - Visseral plevra invazyonu - Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	$3 < \text{Tümör çapı} \leq 4$ cm
T2b	$4 < \text{Tümör çapı} \leq 5$ cm
T3	$5 < \text{Tümör çapı} \leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyonun varlığı - Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu, superior sulcus tümörleri dahil olmak üzere), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. - Primer tümör ile aynı lobda tümör nodülü veya nodüllerinin bulunması
T4	$7 < \text{Tümör çapı}$ veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon varlığı - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebraların gövde kısmı ve ana karina - Aynı akciğerde fakat farklı lobda bulunan nodül veya nodüllerin varlığı

Tablo.4 **TNM-8, Lenf Nodu tutulumu tanımlamaları**

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

Tablo.5 **TNM-8, M tanımlamaları**

M	Metastaz bölgeleri
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı varlığının olması Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri varlığı Plevral/perikardiyal tümör nodüllerinin olması Multipl M1a kriterlerinin olması
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal)
M1c	Tek organda multipl metastazlar ya da multipl organda multipl metastazların olması

Tablo.6

TNM 8 EVRELEMESİ

EVRE		T	N	M
Occult(sessiz)		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
	IA1	T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre2	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
Evre3	IIIA	T3	N0	M0
		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
	IIIC	T4	N2	M0
		T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre4	IVA	herhangi bir T	herhangi bir N	M1a
		herhangi bir T	herhangi bir N	M1b
	IVB	herhangi bir T	herhangi bir N	M1c

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.03.2023 tarihinde 249 sayı numaralı kurul onamı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışma retrospektif olarak uygulandı, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalında 01.01.2014-20.02.2023 tarihleri arasında ameliyat edilen ve patoloji tanısı KHDAK gelen, ameliyat öncesi FDG-PET/BT çekim raporuna ulaşılan, ameliyat sonrası takip süreci aynı merkezde yapılan hastalar çalışmaya alındı.

KHDAK histopatolojik alt tiplerinin tamamı çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi FDG-PET/BT raporlarına ulaşılamayan, ameliyat sonrası takip sürecinde klinik bilgileri tam olmayan ya da takip süreci aynı merkezde yapılmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ameliyat öncesi çekilen FDG-PET/BT raporlarına, ameliyat raporlarına, ameliyat sonrası patoloji raporlarına, ameliyat sonrası hastanın takip sürecindeki bilgilerine Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilgi İşletim Sisteminde bulunan hasta kayıtlarından ulaşıldı. Araştırma kriterlerini kapsayan 376 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.Çalışma Protokolü

Hastalar demografik özelliklerden olan yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildi. Ek hastalıklar yönünden değerlendirme yapılmadı. Hastalar ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri, ameliyat sonrası patoloji tanı raporları, patolojik değerlendirme sonrası LVİ olanlar ve olmayanlar, tümörün boyutu ve ameliyat sonrası sağkalım süreleri şeklinde gruplandırıldı. Yaş ve cinsiyet grubunda dahil olmak üzere istatistiksel çalışmalar yapıldı.

Hastalar ameliyat sonrası sağkalım açısından en fazla 60 ay süre ile değerlendirildi. Sağkalım eğrisi aylık süreler üzerinden hesaplandı. Hastaların ilk tanı tarihi olarak ameliyat tarihi kabul edildi.

KHDAK histopatolojik alt tipleri adenokarsinom, YHK ve diğerleri şeklinde gruplandırıldı. Uygulanan cerrahi işlemin türü (bronkoskopi, EBUS ile İİAB, mediastinoskopi, VATS, torakotomi) ya da yapılan rezeksiyonun türüne göre (segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi vb.) hastalar değerlendirilmedi. Hastaların ameliyat sonrası kemoterapi/radyoterapi tedavisi alıp almadığı yönünden değerlendirme yapılmadı.

Hasta verilerinden;

- cinsiyet,
- sağkalım süreleri,
- FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri,
- Adenokarsinom, YHK ve diğer KHDAK'lı olanlar,
- LVI varlığı olup-olmayanlar
- tümör boyutu şeklinde gruplandırmalar yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statitics Data Editör 2023 kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans) ve ek olarak;

- Ki-kare testi,
- Kruskal Wallis testi
- Normal Dağılım testi
- Mann-Whitney U testi
- Pearson Korelasyon testinin non-parametrik alternatifi Spearman Korelasyon testi kullanıldı.

4-BULGULAR

Çalışmaya araştırma kriterlerini kapsayan toplam 376 hasta dahil edildi.

Hastaların 77'si kadın(%20,5), 299'u erkek(%79,5) cinsiyetteydi.

Tablo.7 Cinsiyet

	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Kadın	77	20,5	20,5	20,5
Erkek	299	79,5	79,5	100,0
Total	376	100,0	100,0	

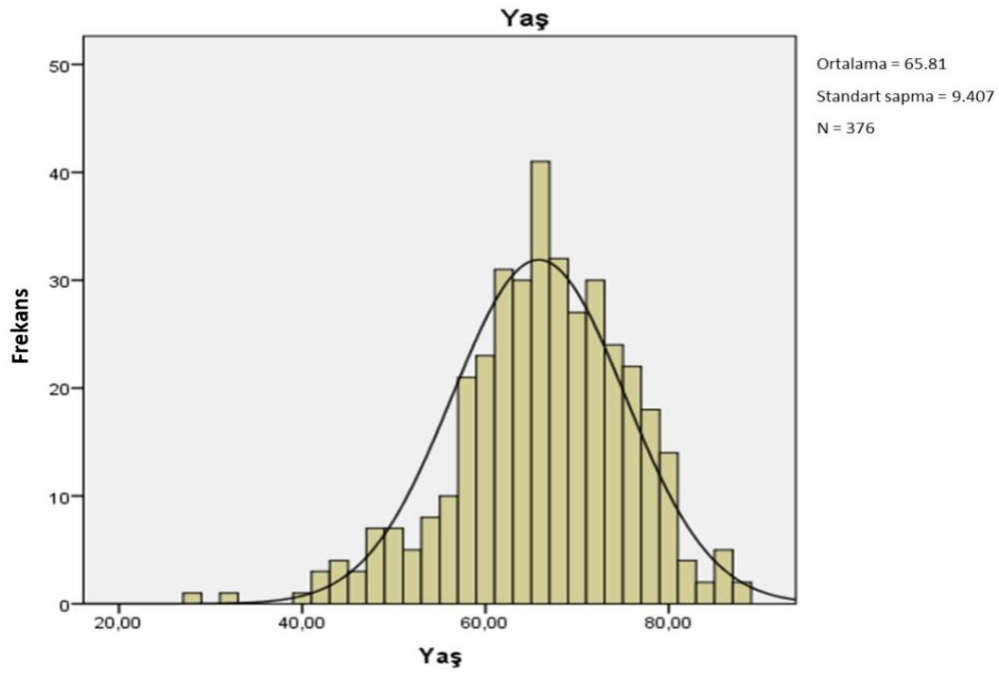
Çalışma hastalarının 196'sı ex(%52,1), 180'i sağ(%47,9) belirlendi.

Tablo.8 Sağ-Ex Tablosu

	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Sağ	180	47,9	47,9	47,9
Ex	196	52,1	52,1	100,0
Total	376	100,0	100,0	

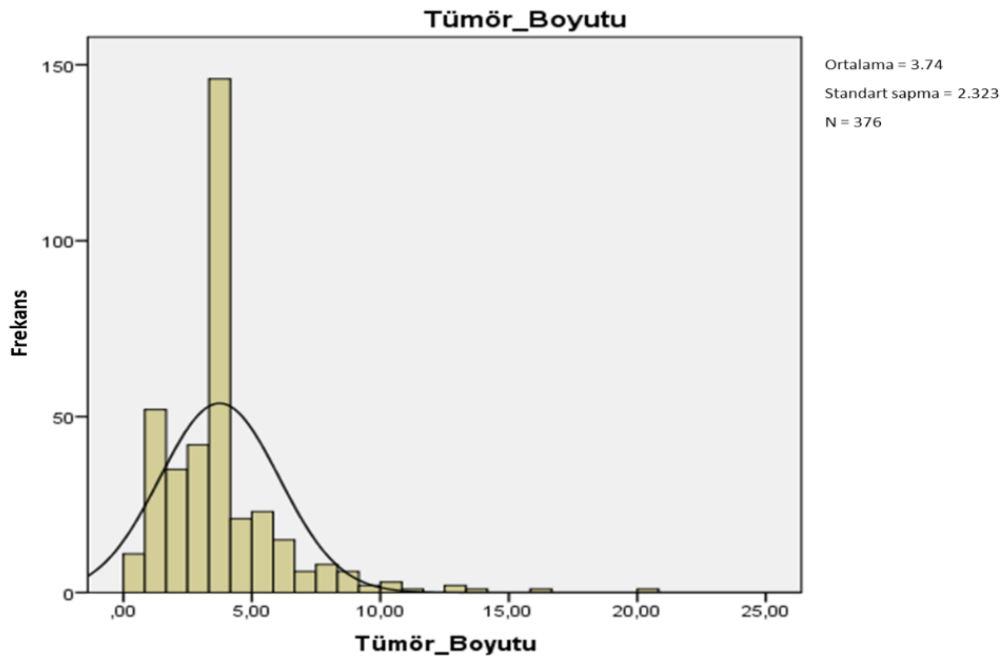
Çalışma hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması 65,81 olarak hesaplandı.

Şekil 6



Çalışma hastalarının ortalama tümör boyutu 3,74 cm olarak hesaplandı.

Şekil 7



Çalışmada bulunan 376 hasta histopatolojik tanılarına göre;

-190 hasta adenokarsinom (%50,5),

-133 hasta (%35,4) YHK,

-53 hasta (%14,1) diğer gruplar olarak ayrıldı.

Tablo.9 **Kanser Tür Dağılımı**

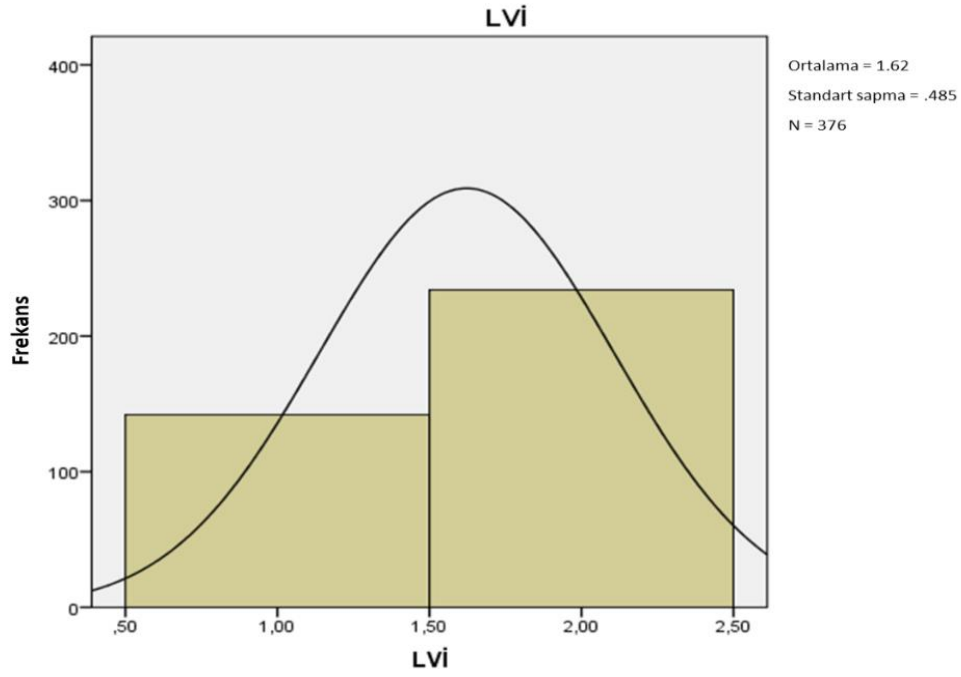
	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Adeno	190	50,5	50,5	50,5
Yassı	133	35,4	35,4	85,9
Diğer	53	14,1	14,1	100,0
Total	376	100,0	100,0	

-Çalışma hastalarının 142'sinde LVi(+)(%37,8), 234'ünde LVi(-)(%62,2) olduğu belirlendi.

Tablo.10 LVi varlığı olan-olmayanlar

	Sıklık	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
LVi Var	142	37,8	37,8	37,8
LVi Yok	234	62,2	62,2	100,0
Total	376	100,0	100,0	

Şekil 8



LVİ varlığının 5 yıllık sağkalıma etkisini belirlemek için Ki-kare testi kullanıldı.

Tablo.11

**LVİ-5 Yıllık Sağkalım
Ki-kare testi**

	Değer	Df	Asimptotik önem (2tarafı)
Pearson Ki-kare	5,612 ^a	5	,346
Olasılık oranı	5,667	5	,340
Doğrusal Doğrusal ortaklık	,067	1	,796
Geçerli vaka sayısı	197		

4 hücre (33,3%) 5'ten az beklenen sayıya sahipti. Beklenen minimum sayı 2,56 'ydı.

Elde edilen önem değeri(P=0,3) 0.05'ten büyük olduğu için çalışmamızda 5 yıllık sağkalım üzerine LVİ varlığının bir etkisinin olmadığı görüldü.

LVİ varlığının genel sağkalım üzerine etkisini belirlemek için ilk önce Normal Dağılım testi uygulandı. Önem değerinin $p < 0.05$ olması sonucu, verilerin normal dağılmadığını gösterdi.

Bu yüzden bağımsız örneklemelerde T testinin non-parametrik alternatifi olan Mann-Whitney U testi uygulandı.

Mann-Whitney U testi sonucunda önem değerinin ($p=0.75$) 0.05'ten büyük olduğu görüldü. Bu değer çalışmamızda LVİ varlığı olan ve olmayan gruplar arasında genel sağkalım üzerine etki açısından anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi.

LVİ varlığının tümörün histopatolojik tipi ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için, iki ya da daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında kullanılan Ki-kare testi uygulandı.

Ki-kare testinde;

1-Adenokarsinom,

2-YHK,

3-diğerleri şeklinde isimlendirilerek gruplandırmalar yapıldı.

Tablo.12 **LVİ-Tümörün histolojik tipi**
Ki-kare testi

	Değer	Df	Asimptotik önem (2 tarafı)
Pearson ki-kare	2,327 ^a	2	,312
Olasılık oranı	2,360	2	,307
Doğrusal-doğrusal ortaklık	2,314	1	,128
Geçerli vaka sayısı	376		

Elde edilen önem değeri($P=0.3$) 0.05'ten büyük olduğu için çalışmada LVİ varlığı(+) olan grup ile LVİ varlığı(-) olan grup arasında tümörün histopatolojik tipi açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tümör boyutunun 5 yıllık sağkalım üzerine etkisini incelemek için ilk önce Normal Dağılım testi uygulandı.

Tablo.13 **Tümör Boyutu-5 Yıllık Sağkalım**
Normal Dağılım testi

	Canlılık 5yıl kategorik	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	Df	Önem d.	İstatistik	Df	Önem d.
Tümör boyutu	0-11 ay	,287	92	,000	,785	92	,000
	12-23 ay	,305	48	,000	,781	48	,000
	24-35 ay	,285	26	,000	,844	26	,001
	36-47 ay	,194	18	,071	,955	18	,506
	48-59 ay	,325	7	,024	,856	7	,139
	60 ve sonrası ay	,184	6	,200*	,929	6	,570

Önem değerlerine bakıldığında($p < 0.05$) verilerin normal dağılmadığı görüldü. Bu yüzden Anova testinin non-parametrik alternatifi Kruskal Wallis testi uygulandı.

Kruskal Wallis testi sonucu önem değerine bakıldığında 0.05'ten büyük olduğu görüldü. Bu sonuç çalışmamızda, 5 yıllık sağkalım üzerine tümör boyutunun etkisinin olmadığını gösterdi.

Ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile 5 yıllık sağkalım arasında ilişki olup olmadığını incelemek için ilk önce Normal Dağılım testi uygulandı.

Tablo.14 **Tümör SUVmax-5 Yıllık Sağkalım**
Normal Dağılım testi

	Canlılık_5yıl_kategorik	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	Df	Önem.	İstatistik	Df	önem
SUV	0-11 ay	,208	92	,000	,603	92	,000
	12-23 ay	,142	48	,017	,900	48	,001
	24-35 ay	,116	26	,200*	,954	26	,280
	36-47 ay	,156	18	,200*	,942	18	,316
	48-59 ay	,173	7	,200*	,960	7	,822
	60 ve sonrası ay	,179	6	,200*	,949	6	,736

Önem değerlerine bakıldığında($p < 0.05$) verilerin normal dağılmadığı görüldü. Bu yüzden Anova testinin non-parametrik alternatifi Kruskal Wallis testi uygulandı.

Kruskal Wallis testinde önem değerlerinin 0.05'ten büyük olduğu görüldü. Bu sonuçlar çalışmamızda 5 yıllık sağkalım ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında ilişki olmadığını gösterdi.

Adenokarsinomun 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisini incelemek için önce Ki-kare testi uygulandı. Ki-kare testinde;

1-Adenokarsinom,

2-YHK,

3-diğerleri şeklinde isimlendirilerek gruplandırmalar yapıldı.

Tablo.15 **Adenokarsinom- 5 Yıllık Sağkalım**
Ki-kare testi

	İstatistik	Df	Asimptotik önem (2tarafli)
Pearson Ki-kare	5,567 ^a	10	,850
Olasılık oranı	7,100	10	,716
Doğrusal-doğrusal ortaklık	1,820	1	,177
Geçerli vaka sayısı	190		

Elde edilen önem değeri(P=0.9) 0.05'ten büyük olduğu için çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı üzerinde, adenokarsinom olan grup ile olmayan grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

LVİ varlığının, ameliyat öncesi çekilen FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile ilişkisi için, LVİ varlığı olan grup ve olmayan grup ile ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında önce Normal Dağılım testi kullanıldı.

Tablo.16 **LVİ- FDG PET/BT Tümör SUVmax değeri etkileşimi**
Normal Dağılım testi

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	LVİ	İstatistik	Df	Önem	İstatistik	Df	Önem
Suv	LVİ Var	,196	142	,000	,620	142	,000
	LVİ Yok	,113	234	,000	,868	234	,000

Önem değerlerine bakıldığında($p < 0.05$) verilerin normal dağılmadığı görüldü. Bu yüzden bağımsız örneklemelerde T testinin non-parametrik alternatifi Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Mann-Whitney U testinde önem değerinin ($P=0,12$) 0.05 'ten büyük olduğu görüldü. Bu sonuç çalışmamızda LVİ varlığı olan grup ile olmayan grup arasında FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri açısından anlamlı değişiklik olmadığını gösterdi.

FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyutu arasında bir ilişki olup olmadığını anlamak için önce Normal Dağılım testi uygulandı.

Tablo.17 **FDG PET/BT Tümör SUVmax-Tümör Boyutu**
Normal Dağılım testi

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	Df	Sig.	İstatistik	Df	Sig.
Suv	,135	376	,000	,735	376	,000
Tümör_Boyutu	,217	376	,000	,805	376	,000

Önem değerlerine bakıldığında($p < 0.05$) verilerin normal dağılmadığı görüldü. Bu yüzden Pearson Korelasyon testinin non-parametrik alternatifi Spearman Korelasyon testi uygulandı.

Tablo.18

FDG PET/BT Tümör SUVmax-Tümör Boyutu
Spearman Korelasyon Testi

		SUVmax	Tümör_Boyutu
SUVmax	Korelasyon katsayısı	1,000	,424*
	önem (2-tailed)	.	,000
	N	376	376
Tümör_Boyutu	Korelasyon katsayısı	,424*	1,000
	önem. (2-tailed)	,000	.
	N	376	376

*Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-kuyruklu).

Elde edilen korelasyon katsayısına bakıldığında FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyutu arasında orta düzeyde, anlamlı olacak kadar doğru orantılı bir ilişki olduğu görüldü. ($r=0,42$)

<u>Korelasyon k</u>	<u>İlişki</u>
0.00	ilişki yok
0.01 - 0.29	düşük düzeyde ilişki
0.30 - 0.70	orta düzeyde ilişki
0.71 - 0.99	yüksek düzeyde ilişki
1.00	mükemmel ilişki

FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri-Tümör boyutu-Genel sağkalım oranı arasında bir ilişki olup olmadığını anlamak için ilk olarak Normal Dağılım testi kullanıldı.

Tablo.19 **Tümör SUVmax-Tümör Boyutu-Genel Sağkalım Oranı**
Normal Dağılım testi

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	Df	Önem d.	İstatistik	Df	Önem d.
Tümör boyut	,264	197	,000	,814	197	,000
Canlılık_süresi	,158	197	,000	,849	197	,000

Önem değerlerine bakıldığında($p < 0.05$) verilerin normal dağılmadığı görüldü. Bu yüzden Pearson Korelasyon testinin non-parametrik alternatifi Spearman Korelasyon testi uygulandı.

**Tablo.20 Tümör SUVmax-Tümör boyutu-Genel Sağkalım Oranı
Spearman Korelasyon Testi**

		Canlılık süresi	Tümör boyut	SUVmax
Sağ kalım süresi	Pearson	1	-,061	-,079
	Correlation			
	Önem (2-tailed)		,394	,269
	N	197	197	197
Tümör boyut	Pearson	-,061	1	,227**
	Correlation			
	önem (2-tailed)	,394		,001
	N	197	197	197
SUVmax	Pearson	-,079	,227**	1
	Correlation			
	önem (2-tailed)	,269	,001	
	N	197	197	197

Elde edilen korelasyon katsayılarına bakıldığında;

-Genel sağkalım oranı ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında negatif yönde ve düşük düzeyde bir korelasyon,($r = -0,079$)

-Genel sağkalım oranı ile tümör boyutu arasında düşük ve negatif yönde bir korelasyon, ($r = -0,061$)

-Tümör boyutu ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında düşük ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu görüldü. ($r = 0,23$)

5- TARTIŞMA

Akciğer kanseri, tüm dünyada her iki cinsiyette 50 yaş ve üzerinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir.(7) Akciğer kanseri, KHAK (%15) ve KHDAK (%85) olmak üzere histopatolojik iki ana gruba ayrılır.(69)

Akciğer kanserinin prognozu büyük ölçüde tanı anındaki hastalığın evresine bağlıdır. Akciğer kanserinin klinik semptomları genellikle tanı öncesi farklı hastalıklar için yorumlanmasından kaynaklı veya klinik semptomlar yaygın olarak ileri evre hastalarda daha fazla görülmeye başladığı için hastaların çoğu ileri evrelerde tanı alır. KHDAK'li hastaların tanı anında büyük çoğunluğunun ameliyata elverişsiz olduğu görülür.(50)

İleri evre KHDAK hastalarında multidisipliner tedaviler uygulanmasına rağmen, hastaların genel sağkalım oranı üzerinde anlamlı bir artış yoktur.(70,71)

Erken evre KHDAK için cerrahi müdahale ilk sırada tercih edilen tedavidir. Buna rağmen tamamen çıkarılmış bir tümör kitlesi sonrasında dahi, hastalarda nüks görülme ihtimali vardır (%13-%23). (72,73)

LVİ varlığı, visseral plevral tutulum, tümör boyutu vb. hastalığın nüks oranında dikkate alınması gereken kriterlerdendir. (74-77) DSÖ TNM-8'de visseral plevral tutulum varlığı ve tümör boyutu evreleme kriterleri olarak değerlendirilir, fakat LVİ varlığı evreleme kriterlerinden değildir. (80-87)

Akciğer kanserinde tanı, evreleme ve onkolojik tedavilerin takibinde sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET/BT tümörün prognozu ile ilgili anlamlı bilgiler verir. Non-invaziv bir yöntem olduğundan dolayı FDG-PET/BT'ye pulmoner tümör görünümünün benign-malign ayırımını yapmak için çok sık başvurulur.(90)

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalında 01.01.2014-20.02.2023 tarihleri arasında ameliyat edilen ve patoloji tanısı KHDAK gelen, ameliyat öncesi FDG-PET/BT raporuna ulaşılan toplam 376 hasta dahil edildi. Bu hastaların ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri, ameliyat sonrası patoloji raporunda LVİ varlığı olup olmadığı, ilk tanı tarihleri (ameliyat tarihi olarak kabul edildi) ile son kontrole geliş tarihleri ya da sağ olup olmadıkları, ex olanların ise ölüm tarihleri kaydedildi.

LVİ varlığının erken tahmin edilmesi halinde, hastalarda metastaz risk oranının azalacağı, sağkalım üzerine olumlu etki edeceği vb. düşünülerek bu çalışma yapıldı. İstatistiksel sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan hastaların 77'si kadın(%20,5), 299'u erkek(%79,5) ve hastaların yaş ortalaması 65,81'di.

2021 yılında açıklanan 2017 yılı TKİK verilerine göre, ülkemizde ortalama akciğer kanseri tanı konma yaşı 63 ve akciğer kanseri tanısı konan hastaların %79,6'sı KHDAK, %16,5'i KHAK grubudur. (84) Aynı verilerde KHDAK'nin histopatolojik alt tiplerinin %40'ı adenokarsinom, %25'i YHK, %10'u büyük hücreli karsinom ve diğer histopatolojik alt gruplar olmak üzere KHDAK grubu bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur.(88-91)

Çalışmamız ile 2021 yılında açıklanan 2017 yılı TKİK verileri karşılaştırıldığında;

-Adenokarsinom tanı oranı çalışmamızda %50,5 / TKİK verilerinde %40

-YHK tanı oranı çalışmamızda %35,4 / TKİK verilerinde %25

- Çalışmamızda diğer KHDAK tanılı hasta oranı %14,1

-Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 65,81/ 2017 yılı TKİK verilerine göre ise ortalama tanı yaşı 63'tür. Çalışma grubunun ortalama tanı yaşı ve KHDAK histopatolojik alt tiplerinin görülme oranları 2017 TKİK verilerine yakındır.

Masaya ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları makalede, retrospektif olarak yapılan çalışmada, 2006-2015 yılları arasında ameliyat olan ve çalışma kriterlerine uyan 494 hasta değerlendirildi. Makalede çalışma hastalarının 228'inin erkek(%46.2), 266'sının kadın (%53.8) olduğu, ortalama tanı yaşının 65,3 olduğu açıklandı.(92)

Yaptığımız çalışmada tümör boyutunun 5 yıllık sağkalıma etkisinin bulunmadığı sonucu elde edildi.

Morihiro ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışmada, 1272 hastanın değerlendirildiği ve tümör boyutunun sağkalım üzerinde önemli bir etken olduğu fakat tek başına değerlendirilemeyeceği açıklandı. Hastalığın evresi, uygulanan cerrahi yöntemin şekli, yapılan rezeksiyonun ne olduğu, cerrahi öncesi ve sonrası aldığı tedavi vb. etkenlerin birlikte değerlendirilmesinin gerektiği açıklandı.(93)

Çalışmamızda ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile 5 yıllık sağkalım oranı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Genel sağkalım ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında ise düşük önemde ters orantı olduğu görüldü.

Tomita ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları çalışmada hastalar FDG-PET/BT tümör SUVmax ortalama değerine(6,6) göre iki gruba ayrılmış olup, tümör SUVmax değeri 6,6'dan yüksek olan hastaların genel sağkalım oranı %63,20 ve tümör SUVmax değeri 6,6'dan düşük olan hastaların genel sağkalım oranı %87,29 olarak açıklandı.

Tomita ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmada genel sağkalım oranı ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında ters bir orantı olduğu açıklandı.(94) Bu çalışmadaki tümör SUVmax değeri ile genel sağkalım oranı arasındaki ters orantı, bizim yaptığımız çalışmada düşük önemde orantı olarak hesaplandı.

Çalışmamızda KHDAK histolojik alt tiplerinin farklı olması ile 5 yıllık sağkalım oranı arasında anlamlı ilişki görülmedi. Yine çalışmamızda KHDAK histolojik alt tiplerinin farklı olmasının, aylık olarak bakılan genel sağkalım oranı üzerinde ise düşük önemde etkili olduğu görüldü.

Ries ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınladıkları çalışmada 1983'ten 1987'ye kadar teşhis edilen histopatolojik olarak doğrulanmış 52.755 invaziv akciğer kanseri vakası ve 1977'den 1982'ye kadar teşhis edilen 51.377 KHDAK tanılı vakaya dayanan çalışmada, histopatolojik tanının yalnızca Evre-I hastalar için prognostik değer gösterdiği, Evre-III ve Evre-IV hastalar için genel sağkalım oranının histopatolojik tipe göre değişmediği açıklandı. Aynı zamanda histopatolojik alt tiplerin tek başına genel sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilemeyeceği, hastanın yaşı, tanı anında metastaz varlığı, ek hastalıkların varlığı, demografik durumu, verilen onkolojik tedavi vb. değerlendirilmesi gerektiği belirtildi.(95)

Çalışmamız ile Ries ve arkadaşlarının yayınladıkları bu çalışmanın en önemli belirleyici farklı özelliği hastaların evrelerine göre ayrılarak değerlendirilmemesi olduğu görüldü. Histopatolojik alt tiplerin tek başına genel sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilemeyeceği, evre, yaş, metastaz varlığı, ek hastalık, demografik durum, onkolojik tedavi durumu vb. etkenlerinde birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtildi.

Çalışmamızda FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyutu arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu görüldü.

<u>K. katsayısı</u>	<u>İlişki</u>
0.00	ilişki yok
0.01 - 0.29	düşük düzeyde ilişki
0.30 - 0.70	orta düzeyde ilişki
0.71 - 0.99	yüksek düzeyde ilişki
1.00	mükemmel ilişki

Hsian-He ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları çalışmada, 2006-2012 yılları arasında 35 vaka değerlendirilmesi sonucunda FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyut derecesi, tümör büyüme oranları ve tümör agresifliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu açıklandı. Özellikle tümör boyutu >3 cm ve tümör SUVmaks >3,1 olması durumunda genel sağkalım süresinin anlamlı ölçüde azaldığı açıklandı.(96)

Bu çalışmadaki FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyut derecesi arasındaki anlamlı ilişki sonucu, çalışmamızda orta düzeyde ilişki olarak görüldü.

Çalışmamızda FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri-tümör boyutu-genel sağkalım arasındaki korelasyon incelemesinde;

1-Genel sağkalım süresi ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında negatif ve düşük düzeyde bir korelasyon olduğu,

2-Genel sağkalım süresi ile tümör boyutu arasında düşük ve negatif bir korelasyon olduğu,

3-Tümör boyutu ile FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında düşük ve pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

Al-Sarraf ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışmada, ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile evreleme uygulanan histopatolojik olarak kanıtlanmış 176 KHDAK'li vaka değerlendirilmesi sonucunda,

1-FDG-PET/BT tümör SUVmax değerinin, özellikle boyutu ≥ 4.0 cm tümörlerde ve histopatolojik tanısı YHK olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu,

2-Genel sağkalım oranının FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri <15 olan hastalarda SUVmax değeri >15'ten olanlara göre anlamlı ölçüde daha iyi olduğu,

3-FDG-PET/BT tümör SUVmax değerinin bilinen diğer prognostik belirteçlere ek olarak, kötü prognozlu hastalara ameliyat öncesi dönemde kemoterapi verilmesi kararının alınmasında yararlı olabileceği ve böylelikle hastaların genel sağkalım oranlarını arttırmada faydalı olabileceği,

4-Tümör boyutunun FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile korelasyon gösterdiği, daha büyük tümörlerin(>4cm) daha küçük tümörlere göre daha yüksek bir SUVmax değerine sahip olduğu bildirildi.(97)

Yaptığımız çalışma ile bu çalışma karşılaştırıldığında, tümör boyutu, FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri, genel sağkalım oranları arasında korelasyon olduğu her iki çalışmada da görüldü.

Çalışmamızda 142 hastada LVİ (+) (%37,8) 234 hastada LVİ (-) (%62,2) olarak belirlendi. 5 yıllık sağkalım oranı üzerinde LVİ(+) olan grup ile LVİ(-) olan grup arasında anlamlı farklılık olmadığı, ayrıca genel sağkalım oranı üzerinde de LVİ(+) olan grup ile LVİ(-) olan grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Al-Alao ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları çalışmada, 1998- 2008 yılları arasında Evre-I ve Evre-II KHDAK tanılı 457 hastanın toplanan verileri retrospektif olarak analiz edilmiş olup, yalnızca patolojik olarak doğrulanmış olan Evre-IA ve Evre-IIB KHDAK tanılı ve tam tümör rezeksiyonu uygulanmış hastaların çalışmaya alındığı bildirildi. Sonuç olarak, 1-Erken evre LVİ(+) KHDAK tanılı hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı LVİ(-) olanlara göre daha düşük olup (%33,9 - %49,9) ancak farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı, 2-Evre I ve Evre II KHDAK ile ilgili bu çalışmada LVİ varlığının genel sağkalım üzerine olumsuz yönde etki ettiği bildirildi.(98)

Laura ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları makalede, 2001-2010 yılları arasında akciğer rezeksiyonu uygulanan ve patoloji sonucu N2 tanılı (Evre-IIIA veya Evre-IIIB) olan 105 KHDAK tanılı hastanın değerlendirilmesi sonucunda, patolojik olarak kanıtlanmış LVİ varlığının N2 KHDAK'li hastalarda 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranı üzerine tek başına etkili kötü prognostik faktör olabileceği bildirildi.(99)

Bu iki çalışma sonuçlarının yaptığımız çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında özellikle LVİ(+) varlığının genel sağkalım üzerine olumsuz etkili olabildiği farkı görüldü. Yaptığımız çalışmada hastaların evrelerinin değerlendirilmemesi, erken evre ve ileri evre hastaların ayrımı yapılmadan LVİ varlığı yönünden ele alınarak değerlendirme yapılması, çalışmamızda farklı sonuç çıkmasının ana nedenlerinden biri olduğu görüldü.

LVİ varlığının tümörün histolojik tipi ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için yaptığımız çalışmada, LVİ varlığı olan grup ile olmayan grup arasında tümörün histolojik tipleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Gürbiç ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları makalede, Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Saraybosna Üniversitesi Klinik Merkezi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde daha önce KHDAK tanısı alıp ve ameliyat edilmiş olan 322 hastayı içeren kesitsel bir çalışma sonucunda, akciğer YHK ve akciğer adenokarsinomu patolojik tanılı hastalar arasında LVİ varlığı sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirildi.(100)

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma ile yaptığımız çalışma sonuçları karşılaştırıldığında, her iki çalışmada da KHDAK'li hastalarda tümörün histolojik alt tipinin LVİ varlığına etkili olmadığı ortak sonuç olarak görüldü.

Çalışmamızda LVİ varlığının, ameliyat öncesi dönemde çekilen FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tahmin edilebilir olup olmadığını anlamak için LVİ(+) KHDAK tanılı grup, LVİ(-) KHDAK tanılı grup ve FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri üzerinde Mann Whitney U testi uygulandı.

-LVİ(+) olan grup ile LVİ(-) olan grup arasında FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Noda ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları makalede, özellikle akciğer adenokarsinom tanılı vakalarda LVİ varlığı ile FDG PET/BT tümör SUVmax değeri arasında bir korelasyon olduğu sonucu bildirildi. (101)

Nie ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları makalede, LVİ varlığı tahmininde ameliyat öncesi çekilen FDG PET/BT tümör SUVmax değerinin yüksek doğrulukta kabul edilebileceği sonucu bildirildi.(102)

Li ve arkadaşlarının Aralık 2021 yılında yayınladıkları makalede, Ocak 2018-Kasım 2020 tarihleri arasında ameliyat edilen ve ameliyat öncesi FDG-PET/BT çekimi yapılmış olan, ameliyat sonrası patoloji sonucu KHDAK tanılı 161 hastayı kapsayan ve retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, LVİ(+) olan ve LVİ(-) olan iki hasta grubu FDG-PET/BT tümör SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldı ve,

-LVİ(+) olan hastalarda ameliyat öncesi tümör FDG-PET/BT SUVmax değerinin LVİ(-) olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirildi.(103)

Her üç çalışmada benzer sonuç olarak FDG-PET/BT tümör SUVmax değerinin, LVİ(+) olan hastalarda LVİ(-) olan hastalara kıyasla anlamlı olarak farklı olduğu sonucu görüldü. Çalışmamızda ise bu anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmamızda hastaların özellikle evrelerine göre ayrımı yapılmadan değerlendirilmesi farklı sonuç çıkmasının en önemli nedeni olduğu düşünüldü. Ayrıca sigara kullanım öyküsü, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu, yaş-cinsiyet gibi demografik faktörlerin belirtilmemesi vb. diğer etken faktörler olarak düşünüldü.

Literatürdeki benzer çalışmalar da incelendiği zaman;

-LVİ varlığının KHDAK vakalarında metastaz ve kötü prognozun erken göstergesi olabileceği,

- KHDAK tanılı vakalarda, FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile LVİ varlığı arasında bir korelasyon olduğu sonucu belirtilir.(101,102,107-111)

Ayrıca son yayınlanan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Kılavuzunda LVİ varlığı durumunun ameliyat sonrası adjuvan tedavi verilmesi için bir endikasyon olarak değerlendirilebileceği bildirildi.(104-106)

6.SONUÇ

Ülkemizde akciğer kanseri görülme sıklığı giderek artış gösterir. Bu artışa sebep olan etkenler arasında;

- Başta tütün mamülleri,
- Gelişen ağır sanayi üretimine bağlı kimyasal maruziyetlerin artması,
- Özellikle büyük şehirlerde nüfus artışına bağlı hava kirliliğinin artması vb. sayılabilir.

Akciğer kanserinde sağkalım oranı diğer kanser türlerine göre daha düşüktür ve sağkalım oranı üzerine en etkili olan faktör ise tanı anındaki hastalığın evresidir. Ancak akciğer kanseri genellikle ileri evrelerde teşhis edilir.

Akciğer kanserinin evreleri incelendiği zaman;

- teşhis sırasında metastaz oranının yüksek olduğu ,
- bunun kötü prognoz nedenlerinden biri olduğu bildirilir.

Bu gibi nedenlerden dolayı akciğer kanserinde erken teşhis ve tedavi hastaların prognozu için çok önemlidir.

LVİ varlığı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz görülme sıklığının daha yüksek olmasına sebep olur, bu da prognozu kötü etkiler.

LVİ varlığı durumuna 2015 DSÖ TNM-8 Akciğer kanseri evrelemesinde yer verilmedi. Ancak literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, LVİ varlığının metastaz ve kötü prognoz üzerine etkili faktörler arasında yer aldığı bildirilir.

Akciğer kanserinin teşhis, tedavi ve takibinde FDG-PET/BT yaygın olarak kullanılır.

KHDAK grubunda LVİ varlığının, ameliyat öncesi erken dönemde tahmin edilebilmesi için, ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile LVİ varlığı ilişkisini inceleyen çalışmaların son yıllarda arttığı literatürde görülür.

Retrospektif şekilde yaptığımız bu çalışmada aynı amaçlarla olup, çalışmamızda toplam 376 KHDAK tanılı hasta değerlendirildi. Çalışma hastaları belirli gruplara ayrıldı. LVİ varlığı ile ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

- Tümör boyutu,
- tümörün histolojik tipi,
- FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri,
- ameliyat sonrası patoloji raporunda LVİ varlığı olup olmadığı,
- hastaların ilk tanı tarihleri,
- sağkalım süreleri gibi kriterlere göre çeşitli istatistiksel testler uygulandı.

Bu testler sonucunda;

1-Ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile genel sağkalım oranı arasında düşük önemde ters orantı olması sonucu literatürdeki benzer diğer çalışmalarda da sonuç olarak açıklandı.

2-KHDAK histolojik alt tipleri ile genel sağkalım oranı arasında düşük önemde etki olması sonucu benzer diğer çalışmalarda da sonuç olarak bildirildi, ancak histolojik alt tiplerin sağkalım üzerine tek başına etkili olmadığı, özellikle hastalığın evresine göre histolojik alt tiplerin değerlendirilmesinin sağkalım üzerine daha anlamlı olduğu belirtildi. Özellikle Evre-1 KHDAK tanılı hastalarda histolojik alt tipin prognozda daha etkili olduğu belirtildi.

3-Ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile tümör boyutu arasında orta düzeyde orantı olması sonucu benzer diğer çalışmalarda ikili arasında anlamlı orantı olduğu sonucuyla doğrulandı.

-Sağkalım ile tümör boyutu arasında negatif yönde ilişki görülmesi sonucu literatürdeki diğer çalışmalarda da sonuç olarak görüldü.

-LVİ varlığının tek başına 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranı üzerine etkili olmadığı sonucu, literatürdeki diğer çalışmalarda görülmedi. Literatürde özellikle Evre-I ve Evre-II KHDAK tanılı hastalarda LVİ varlığının genel sağkalım üzerine olumsuz etkili olduğu, Evre-IIIA ve Evre-IIIB hastalarda LVİ varlığının genel sağkalım üzerine tek başına etkili kötü prognostik faktör olduğu görüldü. Çalışmamızda ise hastalar evresine göre gruplandırılarak değerlendirilmediği için sonucun farklı olduğu düşünüldü.

-LVİ varlığı ile ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında anlamlı ilişkinin olduğu literatürdeki diğer çalışmalarda belirtildi. Bu çalışmalarda özellikle adenokanser tanılı hastalarda LVİ varlığı ile ameliyat öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri arasında anlamlı ilişki görüldü. LVİ varlığının tahmininde FDG-PET/BT tümör SUVmax değerinin anlamlı olduğunu, yüksek doğrulukta kabul edilebileceğini belirten çalışmaların olduğu görüldü. LVİ varlığının metastaz ve kötü prognoz belirtisi olduğunu, LVİ varlığı durumunun adjuvan kemoterapi verilmesi için bir endikasyon kabul edilebileceği belirtildi .

Literatür incelendiğinde, FDG-PET/BT tümör SUVmax değeri ile LVİ varlığı durumunun korelasyon gösterdiğini belirten araştırmaların çokluğu görülür.

Yaptığımız çalışmada özellikle hastaların evrelerine göre değerlendirilmemesi, histolojik alt tiplerin evrelerine göre gruplandırılıp değerlendirilmemesi sonucun farklı olmasında ana neden olarak görüldü. Ayrıca bu ikili arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde hastanın

- sigara öyküsünün sorgulanmasının
- ek hastalık yönünden değerlendirilmesinin
- KT, RT öyküsünün sorgulanması gerektiğinin
- yaşadığı ortamın,
- hastanın sosyo-kültürel durumunun vb. etkili olduğu görüldü.

ÖZET

Akciğer kanseri grubunun tanı anında %56.5'inin uzak metastaz yaptığı görülür. Tümör dokusu etrafında bulunan kan ya da lenfatik sistem damarlarının endotel tabakasında tümöral hücrelerin görülmesi LVİ olarak adlandırılır. LVİ varlığı hastada erken metastaz, kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir. LVİ varlığının erken tahmin edilebilir olması halinde hastalarda metastaz risk oranının azalacağı ve sağkalım üzerine olumlu etki edeceği düşünülerek, retrosektif olarak bu çalışma yapıldı.

Çalışmaya ameliyat öncesi FGD-PET/BT tümör SUVmax değerleri bilinen, ameliyat sonrası patolojik tanısı KHDAK gelen hastalar alındı. KHDAK tanılı hastalar, LVİ varlığına göre gruplandırıldı, LVİ varlığı ile FGD-PET/BT tümör SUVmax değerleri arasında bir orantısallık olup olmadığı araştırıldı. Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada kliniğimizde 01.01.2014-20.02.2023 tarihleri arasında ameliyat edilen, ameliyat öncesi FGD-PET/BT tümör SUVmax değerleri bilinen, ameliyat sonrası patoloji tanısı KHDAK gelen toplam 376 hasta değerlendirildi. Bu hastalar LVİ varlığı olanlar ve olmayanlar, KHDAK'nin histolojik alt tiplerinden adenokarsinom-YHK-büyük hücreli karsinom ve diğerleri olmak üzere 3 grup şeklinde, kadın-erkek cinsiyetleri, tanı koyulma yaşları, tümör boyutu, cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım ve genel sağkalım oranları, FGD-PET/BT tümör SUVmax değerleri incelenerek bu çalışma yapıldı. Bu grupların istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Data Editör 2023 kullanıldı. Çalışmadaki sonuçların yarından fazlasının literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile az uyduğu görüldü. Buna sebep olarak sigara öyküsünün sorgulanmaması, tümör lokalizasyonu ve yapılan cerrahi işlemin türünün ve rezeksiyon şeklinin belirtilmemesi, cerrahi sonrası onkolojik tedavi durumunun değerlendirilmemesi, hastalığın evresinin belirtilmemesi ek hastalık durumunun belirtilmemesi vb. düşünüldü. Yine de literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde LVİ varlığının metastaz ve kötü prognozun belirtisi olduğu görüldü. Ayrıca FGD-PET/BT tümör SUVmax değeri ile LVİ varlığının korelasyon gösterdiğini belirten araştırmalar literatürde görüldü.

Çalışmamızın literatüre faydalı olacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Lenfovasküler İnvazyon, cerrahi öncesi FDG-PET/BT tümör SUVmax değerlendirme

ABSTRACT

It is observed that 56.5% of the lung cancer group has distant metastasis at the time of diagnosis. The presence of tumoral cells in the endothelial layer of blood or lymphatic system vessels around the tumor tissue is called LVI. The presence of LVI is considered a sign of early metastasis and poor prognosis in the patient. This study was conducted retrospectively, considering that if the presence of LVI can be predicted early, the risk of metastasis in patients will decrease and have a positive effect on survival.

Patients whose preoperative FGD-PET/CT tumor SUVmax values were known and whose postoperative pathological diagnosis was NSCLC were included in the study. Patients diagnosed with NSCLC were grouped according to the presence of LVI, and it was investigated whether there was a proportionality between the presence of LVI and FGD-PET/CT tumor SUVmax values. In this retrospective study, a total of 376 patients who were operated on in our clinic between 01.01.2014 and 20.02.2023, whose preoperative FGD-PET/CT tumor SUVmax values were known and whose postoperative pathology diagnosis was NSCLC were evaluated. These patients were divided into 3 groups: those with and without the presence of LVI, adenocarcinoma-SCC-large cell carcinoma, one of the histological subtypes of NSCLC, and others. Female-male gender, age at diagnosis, tumor size, 5-year survival after surgery and overall survival rates. This study was conducted by examining FGD-PET/CT tumor SUVmax values. IBM SPSS Statistics Data Editor 2023 was used in the statistical analysis of these groups. It was observed that more than half of the results in the study were in low agreement with the results of similar studies in the literature. The reasons for this are: not questioning smoking history, not specifying tumor localization and the type of surgical procedure and resection type, not evaluating the oncological treatment status after surgery, not specifying the stage of the disease, not specifying comorbidities, etc. was considered. However, when similar studies in the literature were examined, it was seen that the presence of LVI was a sign of metastasis and poor prognosis. Additionally, studies showing a correlation between FGD-PET/CT tumor SUVmax value and the presence of LVI were seen in the literature.

It was thought that our study would be beneficial to the literature.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, Lymph vascular invasion, FDG-PET/CT SUVmax evaluation before surgery

9.KAYNAKLAR

- 1- Zhang S, Sun K, Zheng R, Zeng H, Wang S, Chen R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015. Journal of the National Cancer Center. 2021;1(1):2–11.
- 2- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7–33.
- 3- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
- 4- Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. Chin Med J (Engl). 2021;134(7):783–91.
- 5- Luo YH, Chiu CH, Scott Kuo CH, Chou TY, Yeh YC, Hsu HS, et al. Lung cancer in Republic of China. J Thorac Oncol. 2021;16(4):519–27.
- 6- Gao S, Li N, Wang S, Zhang F, Wei W, et al. Lung cancer in People's Republic of China. J Thorac Oncol. 2020;15(10):1567–76.
- 7- Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal CA, Cancer J Clin. 2023 Cancer statistics, Jan;73(1):17-48.
- 8- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249
- 9- American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. Accessed July 15, 2021.
- 10- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. 2021 (Jul 11, 2022)
- 11- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016;11:39–51.

- 12-** Zheng W, Fei W, Wei C, Chao Q, Xuesi D, Zhuoyu Y, et al. 8. Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules: A systematic review 2022 Mar;13(5):664-677
- 13-** Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Incidence Data Cancer in North America (CiNA) Research Data, 1998-2019, Delay-Adjusted Factors American Cancer Society Facts&Figures (which includes data from the Centers for Disease Control and Prevention's National Program of Cancer Registries, the Canadian Council of Cancer Registry's Provincial and Territorial Registries, and the National Cancer Institute's SEER Registries), certified by the NAACCR, submitted December 2021. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2022.
- 14-** Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(3):473-479.
- 15-** Jemal A, Ma J, Rosenberg PS, Siegel R, Anderson WF. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2739-2744.
- 16-** Milsom I, Ekelund P, Molander U, Arvidsson L, Areskoug B. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol* 1993;149:1459–62.
- 17-** Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to secondhand smoke and risk of cancer in never smokers: a meta analysis of epidemiologic studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9): 1981.
- 18-** Junjie H, Yunyang D, Man ST, Veeleah L, Chun HN, Lin Z, et al. Epub 2022 Jan 11. Distribution, Risk Factors and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis 2022 Apr;161(4):1101-1111.
- 19-** American Cancer Society. Cancer facts & figures 2019. Atlanta, GA: American Cancer Society
- 20-** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7–34

- 21-** Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Schabath MB, Cote ML. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Oct;28(10):1563-1579.
- 22-** Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2014;9:1618–24.
- 23-** Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallieres E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2017;12:1109–21.
- 24-** Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorky M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:89–96.
- 25-** Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013; 31:992–1001.
- 26-** Song MA, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
- 27-** United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General: The health consequences of smoking--50 years of progress: a report of the surgeon general. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2014.
- 28-** Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014; 120:2883–2892.
- 29-** Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):21S-49S.
- 30-** Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005 Oct;6(10):773-9.
- 31-** Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017 May;12(5):782-790.

- 32-** Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):5-8.
- 33-** Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 01;45(1):103-10.
- 34-** Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 07;370(9581):59-67.
- 35-** Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
- 36-** Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC, 2004.
- 37-** World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: World Health Organization, 1967.
- 38-** World Health Organization. Histological typing of lung tumors. Geneva: World Health Organization, 1981.
- 39-** Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, in collaboration with LHS, Countries pf. Histological typing of lung and pleural tumors. Berlin: Springer, 1999.
- 40-** Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol* 2011;6:244–285.
- 41-** William DT, Elisabeth B, Andrew GN, Yasushi Y, John HMA, Mary BB, et al; WHO Panel The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification 2015 Sep;10(9):1243-1260.
- 42-** Cherylle G, Christopher LL, Robert MJ, Osita O, Andrew W, Thomas L. Diagnosis of Non-small Cell Lung Cancer for Early Stage Asymptomatic Patients *Cancer Genomics Proteomics* 2019 Jul-Aug;16(4):229-244.
- 43-** All Races, Both Sexes by SEER Combined Summary Stage. SEER 17 2012-2018 :

- 44- Birring SS and Peake MD: Symptoms and the early diagnosis of lung cancer. *Thorax* 60(4): 268-269, 2005.
- 45- Ellis PM and Vandermeer R: Delays in the diagnosis of lung cancer. 2011 *J Thorac Dis* 3(3): 183-188,
- 46- Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al: Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med* 14(4): e1002277, 2017.
- 47- Pyenson BS and Tomicki SM: Lung cancer screening: A costeffective public health imperative. *Am J Public Health* 108(10): 1292- 1293, 2018. PMID: 30207779.
- 48- Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening forlung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153(4):954-85.
- 49- Patz Jr EF, Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE, Marom EM, Goodman PC, et al. Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology*. 1999;212(1):56-60.
- 50- Ünsal M. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2014;7(1):42-5.
- 51- Bedir R, Kayhan S, Şehitoğlu I, Çınarka H, Gümüş A, Kurt A, et al. Bronchial Brushing Increases the Diagnostic Yield of Fiberoptic Bronchoscopy in Bronchogenic Carcinoma. *Advances in Bioscience and Clinical Medicine*. 2014;2(2):19-23.
- 52- Aktaş Z, Yılmaz A, Öztürk A, Güllü YT, Karataş M. Santral trakeobronşiyal lezyonlarda girişimsel bronkoskopik yöntemlerin tanı değeri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2018; 33(2):91-101.
- 53- E. C. Bronkoskopide Yenilikler Revelations in Bronchoscopy. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2012;5(1):14.
- 54- Şentürk A. Radial Prob Endobronşiyal Ultrasonografinin Periferik Pulmoner Lezyonların Tanısında Kullanımı. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2017;5(1):55-61.

- 55-** Nasir BS, Yasufuku K, Liberman M. When should negative endobronchial ultrasonography findings be confirmed by a more invasive procedure? *Annals of surgical oncology*. 2018;25(1):68-75.
- 56-** Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012;142(2):385-93.
- 57-** A. Ö. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavisinde Girişimsel Pulmonoloji, Interventional Pulmonology Techniques in Lung Cancer Diagnosis and Treatment. *Türkiye Klinikleri*. 2020;1.(Akciğer Kanseri):78-87.
- 58-** Erer OF. Endoscopic Modalities in Diagnosis of Lung Cancer. *Nukleer Tıp Seminerleri*. 2018;4(1):18.
- 59-** Aktaş AR, Gözlek E, Yılmaz Ö, Kayan M, Ünlü N, Demirtaş H, et al. CT-guided transthoracic biopsy: histopathologic results and complication rates. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(1):67-70.
- 60-** Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R, Kosaba S, Yasuda Y, Ikeda S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(6):1688-95.
- 61-** Alpay L, Lacin T, Kosar A, Misirlioglu A, Oztas S, Sonmez H, et al. Diagnostic algorithm in patients with superior vena cava syndrome and efficacy of cervical mediastinoscopy. *Acta Chirurgica Belgica*. 2014;114(5):309-12.
- 62-** Obrer A. Thoracocentesis for the assessment of lung cancer with pleural effusion. *Archivos de bronconeumologia*. 2002;38(10):479-84.
- 63-** Findik G, Demiroz SM, Apaydin SMK, Erturk H, Biri S, Incekara F, et al. Computed Tomography-Guided Methylene Blue Labeling Prior to Thoracoscopic Resection of Small Deeply Placed Pulmonary Nodules. Do We Really Need Palpation? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(5):387-91.
- 64-** Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. *Lung Cancer*. 2001;34:3-5.

- 65-** Fındık G, İncekara F, Demiröz M, Sayılır E, İnan K, Hazer S, et al. First experiences and complications in video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at a thoracic surgery center. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2018;26(1):116-22.
- 66-** Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for Non–Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy. *Innovations.* 2012;7(1):15-22.
- 67-** Higgins KA, Chino JP, Ready N, D’Amico TA, Berry MF, Sporn T, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: Implications for staging and adjuvant therapy. *Journal of Thoracic Oncology.* 2012;7(7):1141–7.
- 68-** Ettinger DS, Wood DE, Chair V, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Version 1.2022 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2021.
- 69-** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clinic.* 2018; 68:7-30.
- 70-** Pardoll DM. Blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy . *Nat Rev Cancer.* 2012; 12 :252-264.
- 71-** Jadus MR, Natividad J, Mai A et al. Lung cancer: A classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. *Clinical Giant Immunol.* 2012; 2012 :160724.
- 72-** Thornblade LW, Mulligan MS, Odem-Davis K, Hwang B, Waworuntu RL, Wolff EM, et al. Challenges in predicting recurrence after resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surgeon* 2018 ; 106 : 1460 – 7 .
- 73-** Brandt WS, Bouabdallah I, Tan KS, Park BJ, Adusumilli PS, Molena D, et al. Factors associated with distant recurrence following R0 lobectomy for pN0 lung adenocarcinoma. *J Torac Cardiovascular Surgeon .* 2018 ; 155 (1212–24)
- 74-** Maeda R , Yoshida J , Ishii G , Hishida T , Nishimura M , Nagai K. Prognostic impact of intratumoral vascular invasion in non-small cell lung cancer patients. *Thorac.* 2010 ; 65 : 1092 – 8 .
- 75-** Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, et al. Risk factors for long-term survival and recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients with tumors up to 3 cm in maximum size. *chest _* 2010 ; 138 : 357 – 62 .

- 76-** De Giglio A, Di Federico A, Gelsomino F, Ardizzoni A. Prognostic significance of pleural invasion for resected NSCLC patients receiving adjuvant therapy: analysis of the SEER database paired with propensity score. *Lung Cancer* 2021 ; 161 : 18 – 25 .
- 77-** Pathak R, Goldberg SB, Canavan M, Herrin J, Hoag JR, Salazar MC, et al. Association of adjuvant chemotherapy with survival in patients with early stage non-small cell lung cancer with and without high-risk clinicopathological features. *JAMA Oncol.* 2020 ; 6 : 1741 – 50 .
- 78-** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming(eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:39–51.
- 79-** Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, et al. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer.* 1996;78:2111–8.
- 80-** Noma D, Inamura K, Matsuura Y, Hirata Y, Nakajima T, Yamazaki H, et al. Prognostic effect of lymphovascular invasion on TNM staging in stage I non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018;19:e109–e22.
- 81-** Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, et al. Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;81:187–93.
- 82-** Guglielmetti LC, Schreiner D, Hillinger S, Opitz I, Caviezel C, Weder W, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for survival in pathologically proven N2 non-small cell lung cancer. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20385.
- 83-** Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim HR, Kim YH, Kim DK, et al. Comparison of prognostic impact of lymphovascular invasion in stage IA non-small cell lung cancer after lobectomy versus sublobar resection: a propensity score-matched analysis. *Lung Ca.* 2020;146: 105–11.
- 84-** Wang C, Wu Y, Shao J, Liu D, Li W. Clinicopathological variables influencing overall survival, recurrence and post-recurrence survival in resected stage I non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2020;20:150.
- 85-** Wang S, Zhang B, Qian J, Qiao R, Xu J, Zhang L, et al. Proposal on incorporating lymphovascular invasion as a T-descriptor for stage I lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;125:245–52.

- 86-** Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:785–93.
- 87-** Hamanaka R, Yokose T, Sakuma Y, Tsuboi M, Ito H, Nakayama H, et al. Prognostic impact of vascular invasion and standardization of its evaluation in stage I non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol.* 2015;10:17.
- 88-** Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1563-1579. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- 89-** Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, 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;9:1618–24.
- 90-** Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallieres E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:1109–21.
- 91-** Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorky M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 89–96.
- 92-** Masaya T, Isao M, Yusuke T, Daisuke S, Shuhei Y, Munehisa T. Predicting recurrence of non-small cell lung cancer based on mean computed tomography value *Cardiothorac Surg.* 2021 May 12;16(1):128.-7
- 93-** Morihito O, Wataru N, Toshihiko S, Kazuyo U, Tsuyoshi Y, Akio N, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: The role of segmentectomy as a type of lesser resection /the-journal-of-thoracic-and-cardiovascular-surgery, Pages 87-93
- 94-** Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T. Maximum SUV and serum CEA level on positron emission tomography as prognostic factors after curative resection for non-small cell lung cancer, *Asya Pac J Clin Oncology.* 2012 Eyl;8(3):244-7
- 95-** Ries LA. Semin Influence of extent of disease, histology, and demographic factors on lung cancer survival in the SEER population-based data. *Surg Oncol.* 1994 Jan-Feb; 10(1):21-30

- 96-** Hsu HH, Ko KH, Chou YC, Lin LF, Tsai WC, Lee SC, et al. SUVmax and Tumor Size Predict Surgical Outcome of Synchronous Multiple Primary Lung Cancers. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6): e23-51
- 97-** Nael A, Kathy G, Julie L, Rashid A, Kishore D, Lorraine W, et al, Clinical significance and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases, *European Journal of Cardio-Toracic Surgery*, Vol 34, Issue 4, October 2008, Pages 892–897,
- 98-** Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014 Jan;22(1):55-64
- 99-** Guglielmetti LC, Schneiter D, Hillinger S, Opitz I, Caviezel C, Weder W, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor for survival in pathologically proven N2 non-small cell lung cancer. *Swiss Med Wkly*. 2021 Feb 4;151:w20385.
- 100-** Grbic K, Mujakovic A, Lepara O, Lepara Z, Begic E, Krupic F. Biomarker Potential of Preoperative Tumor Size in Detection of Lymphovascular Invasion in Squamous Cell Lung Cancer and Lung Adenocarcinoma. *International J Practice Temel Med Res*. 2021 April-June;11(2):95-99.
- 101-** Noda Y, Goshima S, Kanematsu M, et al. F-18 FDG uptake on positron emission tomography as an indicator of lymphovascular invasion in patients with lung adenocarcinoma. *Ann Nucl Med* 2016; 30:11–17
- 102-** Nie P, Yang G, Wang N et al. Additional value of metabolic parameters to PET/CT based radiomic nomogram in predicting lymphovascular invasion and outcome in lung adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48:217–230
- 103-** Li C, Tian Y, Shen Y, Wen B, He Y. Utility of Volumetric Metabolic Parameters on Preoperative FDG PET/CT for Predicting Tumor Lymphovascular Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Dec;217(6):1433-1443
- 104-** Naito Y, Goto K, Nagai K, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2010; 138:1411–1417
- 105-** Wang S, Xu J, Wang R, et al. Adjuvant chemotherapy may improve prognosis after resection of stage I lung cancer with lymphovascular invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156:2006–2015.e2

- 106-** Higgins KA, Chino JP, Ready N, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1141–1147
- 107-** Tsuchiya N, Doai M, Usuda K, Uramoto H, Tonami H. Non-small cell lung cancer: whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient for assessment of tumor grade, lymphovascular invasion and pleural invasion. *PLoS One* 2017; 12:e0172433
- 108-** Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology. *Cancers (Basel)* 2014; 6:1821–1889
- 109-** Lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2020; 129:109111
- 110-** Tao X, Li N, Wu N, et al. The efficiency of F18-FDG PET-CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47:1209–1219
- 111-** Kim DH, Son SH, Kim CY, et al. Prediction for recurrence using F-18 FDG PET/CT in pathologic N0 lung adenocarcinoma after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 589-596