



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

PREOPERATİF PET–BT İLE DEĞERLENDİRİLMİŞ KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
MEDİASTİNAL LENF NODU TUTULUMUNUN
HİSTOPATOLOJİK İNCELEMEYLE KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şirin AKDENİZ BAYSAL

Antalya, 2013



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

PREOPERATİF PET–BT İLE DEĞERLENDİRİLMİŞ KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
MEDİASTİNAL LENF NODU TUTULUMUNUN
HİSTOPATOLOJİK İNCELEMEYLE KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şirin AKDENİZ BAYSAL

Tez danışmanı: Prof. Dr. Abit Demircan

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Katkılarından dolayı Prof. Dr. Abit Demircan, Prof. Dr. Alpay Sarper, Prof. Dr. Levent Dertsiz, Doç. Dr. Abdullah Erdoğan ve Doç. Dr. Makbule Ergin'e; desteğini esirgemeyen eşim Nurel Baysal'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme.....	3
2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evrelemesinde Kullanılan Mediastinal ve Hiler Lenf Nodu Haritası	6
2.2.1. Supraklaviküler bölge lenf nodları (1)	8
2.2.2. Üst paratrakeal lenf nodları (2R ve 2L)	8
2.2.3. Prevasiküler ve retrotrakeal (prevertebral) lenf nodları (3A ve 3P) ...	8
2.2.4. Alt paratrakeal lenf nodları (4R ve 4L)	8
2.2.5. Subaortik (aortopulmoner pencere) lenf nodları (5)	9
2.2.6. Paraaortik (asendan aorta veya frenik) lenf nodları (6)	9
2.2.7. Subkarinal lenf nodları (7)	9
2.2.8. Paraözefageal (karina altı) lenf nodları (8).....	9
2.2.9. Pulmoner ligaman lenf nodları (9)	9
2.2.10. Hiler lenf nodları (10).....	10
2.2.11. İnterlobar lenf nodları (11).....	10
2.2.12. Lobar lenf nodları (12).....	10
2.2.13. Segmenter lenf nodları (13)	10
2.2.14. Subsegmenter lenf nodları (14)	10
2.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri PET-BT	10
3. YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET	43
7. ABSTRACT.....	44
8. KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ^{18}F FDG–PET ^{18}F –florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
- ACA Adenokarsinom
- AUC Area Under the Curve (Eğri Altındaki Alan)
- BAC Bronkoalveoler Karsinom
- BT Bilgisayarlı Tomografi
- CI Confidence Interval (Güven Aralığı)
- IASLC The International Association for the Study of Lung Cancer
- KHDAK Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
- PA Posterior Anterior
- PET–BT Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bilgisayarlı Tomografi
- ROC Receiver Operating Characteric
- SCC Yassı epitel hücreli karsinom
- SFT Solunum Fonksiyon Testi
- SUV Standardized Uptake Value
- TNM Tumor Node Metastasis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Prognostik analiz amaçlarıyla lenf nodu istasyonlarının önerilen gruplanmasını içeren IASLC mediastinal ve hiler lenf nodu haritası (13)	7
Şekil 4.1. En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı	17
Şekil 4.2. Küratif amaçlı lobektomi veya pnömonektomi yapılan hastaların tümör yeri açısından dağılımı	18
Şekil 4.3. Olguların histopatolojik alt tiplerinin neoadjuvan tedaviye göre dağılımı	19
Şekil 4.4. Olguların histopatolojik alt tiplerinin neoadjuvan tedavi ve küratif veya biyopsi amaçlı cerrahi yapılmış olmasına göre dağılımı	20
Şekil 4.5. Olguların histopatolojik alt tiplerinin rezeksiyon yeri ve sağda veya solda yerleşiminin dağılımı	21
Şekil 4.6. PET-BT tetkikinden operasyona kadar geçen sürenin (gün) patolojik boyut, neoadjuvan tedavi ve patolojik alt tiplere göre dağılımı	22
Şekil 4.7. Tümör histopatolojik alt tiplerinin patolojik tümör boyutuna göre kutu grafiği dağılımı	24
Şekil 4.8. Tümör histopatolojik alt tiplerinin PET-BT'de kitle SUV _{max} değerlerine göre kutu grafiği dağılımı	25
Şekil 4.9. PET-BT'de kitle boyutunun patolojik boyuta, patolojik alt tiplere ve neoadjuvan tedaviye göre dağılımı	26
Şekil 4.10. PET-BT'de ölçülen kitle boyutu ile kitle SUV _{max} değerlerinin patolojik alt tiplere göre dağılımı	27
Şekil 4.11. Histopatolojik olarak ölçülen kitle boyutu ile kitle SUV _{max} değerlerinin patolojik alt tiplere göre dağılımı	28
Şekil 4.12. Sağ üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının ROC eğrileri	30
Şekil 4.13. Sol üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının ROC eğrileri	30
Şekil 4.14. Aortopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodlarının ROC eğrileri	31
Şekil 4.15. Subkarinal lenf nodlarının ROC eğrileri	31
Şekil 4.16. Paraözefeageal ve pulmoner ligaman lenf nodlarının ROC eğrileri ...	32
Şekil 4.17. Sağ ve sol hiler lenf nodlarının ROC eğrileri	32
Şekil 4.18. PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N1 evrelemesine göre ROC eğrisi	34
Şekil 4.19. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N2 evrelemesine göre ROC eğrisi	35
Şekil 4.20. PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N3 evrelemesine göre ROC eğrisi	37
Şekil 4.21. PET-BT'de ortalama mediastinal ve hiler lenf nodu SUV _{max} değerinin patolojik alt tipleri ve N evrelemeye göre kutu grafiği	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 2.1 Küçük hücreli akciğer kanserinde primer tümör (T) belirtecinin sınıflaması.....	4
Tablo 2.3 Küçük hücreli akciğer kanserinde uzak metastaz (M) belirtecinin sınıflaması.....	5
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan 209 hastanın demografik bilgileri.....	16
Tablo 4.2. En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunun demografik bilgileri	16
Tablo 4.2. En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunun demografik bilgileri	16
Tablo 4.3. Tümör patolojik boyutu, PET-BT’de ölçülen kitle boyutu ve PET-BT’de kitle SUVmax ortalaması ve standart sapması.....	23
Tablo 4.4. Olguların histopatolojik alt tipleri ve N evrelemesine göre sayıları ve yüzdeleri.....	29
Tablo 4.5. Küratif amaçlı cerrahi yapılan olguların histopatolojik alt tipler ve N evrelemesine göre sayısı ve yüzdesi	29
Tablo 4.6. PET-BT’de tutulum saptanan lenf nodlarının ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)	33
Tablo 4.7. PET-BT’de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N1 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)	34
Tablo 4.8. PET-BT’de mediastinal lenf nodu tutulumunun N2 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p).	36
Tablo 4.9. PET-BT’de mediastinal lenf nodu tutulumunun N3 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)	37

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, kadınlarda meme kanseri, erkeklerde prostat kanserinden sonra en sık görülen kanserdir ve kanserle ilgili ölümlerin birinci nedenidir (1). Primer akciğer kanseri genel olarak iki ayrı türe sınıflandırılır: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri genel olarak üç ayrı histolojik alt türe sınıflandırılır: Yassı epitel hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için primer tümör özellikleri (T), bölgesel lenf nodları varlığı veya yokluğu (N), uzak metastaz varlığı veya yokluğu (M) ile sınıflandırılarak yapılan evreleme (TNM), hastalığın prognozunu belirlemek ve uygun tedaviye karar vermek için kullanılır. Mediastinal evreleme için sıklıkla invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri, örneğin bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Bilgisayarlı tomografinin metastatik ve metastatik olmayan lenf nodları arasında ayırım yapmadaki sınırlı yeteneği nedeniyle, histopatolojik örnekleme gereklidir. ^{18}F -florodeoksiglukoz kullanılarak çekilen pozitron emisyon tomografisi (^{18}F FDG-PET), metabolik olarak aktif lezyonların görüntülenebilmesi sayesinde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmasında daha etkili olduğu bildirilmiştir (2). Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi cihazlarının entegre edilmesiyle bilgisayarlı tomografi ile elde edilen ayrıntılı anatomik bilgi ve ^{18}F FDG-PET ile elde edilen metabolik aktivite bilgisinin birleşimi mediastinal lenf nodları tutulumunun değerlendirilmesinde %100'e varan duyarlılık ve %98'e varan özgüllüğe erişilebilmektedir (2, 3). Ancak klinik evreleme için kullanılan görüntüleme yöntemlerinin patolojik evreyi olduğundan daha düşük veya daha yüksek tahmin etmesi nadir rastlanan bir durum değildir. Evre IIIA-N2 ve evre IIIB KHDAK'da cerrahi sonrası takipte sıklıkla bölgesel rekürrens ve uzak metastaz saptandığından, bu hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi açısından tekrar değerlendirilmesi

uygundur. Bu nedenle mediastinal evreleme histopatolojik doğrulama gerektirir. Bu tez çalışmasında preoperatif PET–BT ile tarama yapılmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumunun PET–BT sonuçlarıyla korelasyonu incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (1, 5). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik olarak yassı hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom şeklinde 3 alt türe ayrılır. Ayrıca daha nadir görülen adenoskuamoz karsinom, sarkomatoid karsinom, karsinoid tümör, mukoepidermoid karsinom gibi alt türleri de vardır (6). Sigara akciğer kanserlerinin %90'ıyla nedensel olarak ilişkili bulunmuştur (1). Toplumsal sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikler, tütün karışımlarındaki değişiklikler ve filtre kullanımı adenokarsinom insidansında artışa ve yassı epitel hücreli karsinom insidansında azalmaya neden olmuştur (7).

2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisine karar verilirken histopatolojik doğrulama, klinik ve histopatolojik evreleme gereklidir. Evreleme TNM sınıflamasına göre yapılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için TNM sınıflamasının 7. sürümü Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te görülmektedir (9).

Tablo 2.1 Küçük hücreli akciğer kanserinde primer tümör (T) belirtecinin sınıflaması

Primer tümör (T)		
T1	T1 ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile sınırlı, lobar bronkustan daha proksimale invazyon yok	T1a ≤ 2 cm
		2 cm < T1b ≤ 3 cm
T2	3 cm < T2 ≤ 7 cm, veya	3 cm < T2a ≤ 5cm
	ana bronş invazyonu (karinaya en az 2 cm uzaklıkta), veya	
	visseral plevra invazyonu, veya	5 cm < T2b ≤ 7cm
	hiler bölgeye uzanan ama tüm akciğeri tutmayan obstrüktif pnömoni/atelektazi ile ilişkili veya	
T3	T3 > 7 cm, veya	
	direkt invazyon: göğüs duvarı, veya	
	diyafragma, veya	
	frenik sinir, veya	
	mediastinal plevra, veya	
	parietal perikardiyum, veya	
	ana bronş (karina tutulumu olmaksızın, karinaya 2 cm'den yakın), veya	
	tüm akciğeri tutan atelektazi/obstrüktif pnömoni, veya	
	aynı lobda ayrı tümör nodülleri	
T4	direkt invazyon: mediasten, veya	
	kalp, veya	
	büyük damarlar, veya	
	trakea, veya	
	rekürren laringeal sinir, veya	
	özefagus, veya	
	vertebra gövdesi, veya	
	karina veya	
	ipsilateral farklı lobda ayrı tümör nodülleri	

Tablo 2.2. Küçük hücreli akciğer kanserinde bölgesel lenf nodları (N) belirtecinin sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N)			
No	bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	metastaz (direk uzanım ile tutulum dahil)	ipsilateral peribronşial lenf nodları, ipsilateral hiler lenf nodları ve intrapulmoner lenf nodları	veya
N2	metastaz	ipsilateral mediastinal lenf nodları, subkarinal lenf nodları	veya
N3	metastaz	kontralateral mediastinal lenf nodları, kontralateral hiler lenf nodları, skalen lenf nodları (ipsilateral veya kontralateral), supraklaviküler lenf nodları (ipsilateral veya kontralateral)	veya

Tablo 2.3 Küçük hücreli akciğer kanserinde uzak metastaz (M) belirtecinin sınıflaması

Uzak Metastaz (M)			
Mo	uzak metastaz yok		
	uzak metastaz var		
M1	M1a	kontralateral lobda ayrı tümör nodülleri, plevral nodülleri olan tümör, malign plevral veya perikardiyal efüzyon	veya
	M1b	ekstratorasik organlarda uzak metastaz	

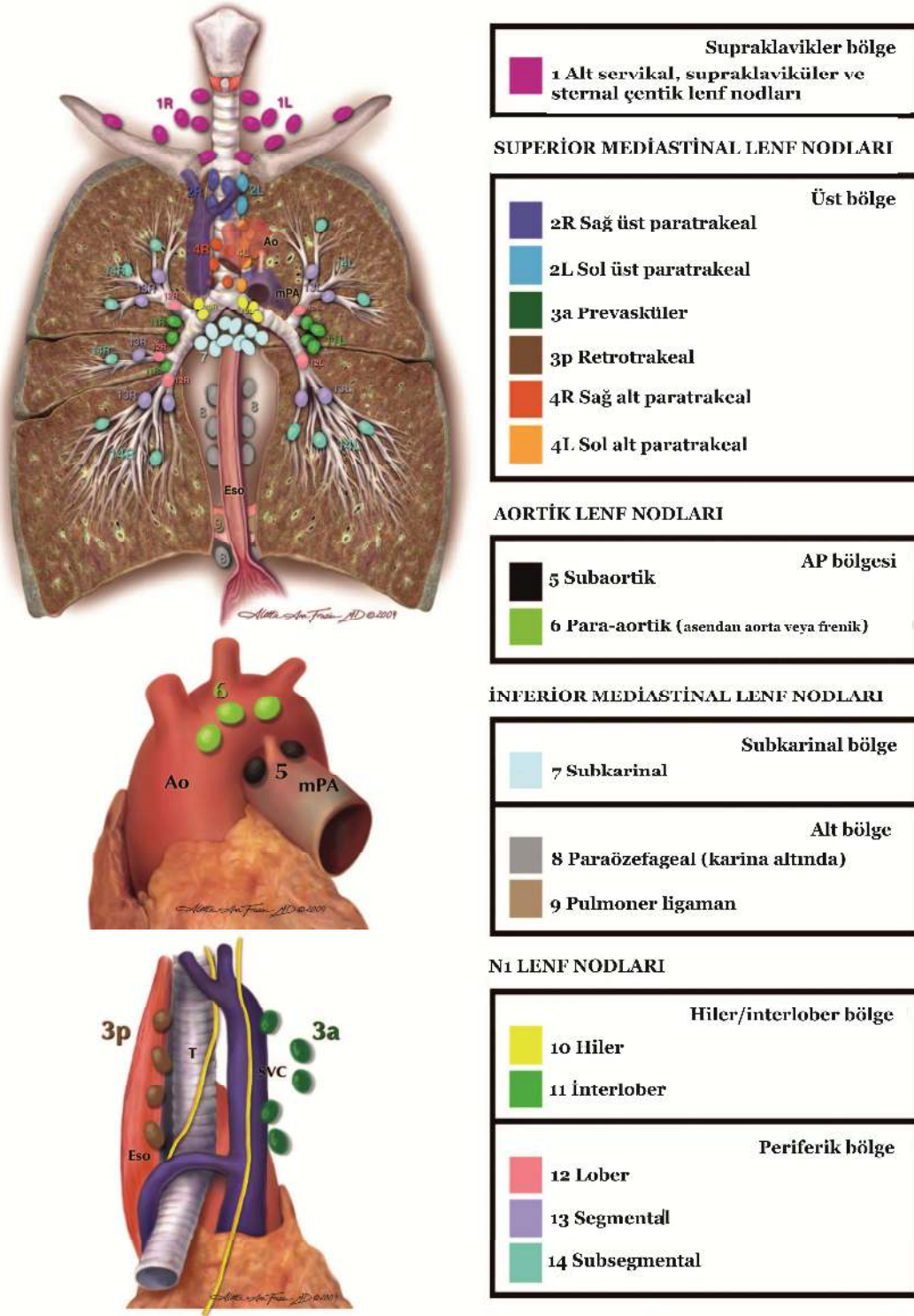
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sıklıkla sinsili ilerleyen ve erken evrede bulgu vermeyen özelliktedir. Santral veya periferik yerleşimli tümörler öksürük, balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, nefes almakla ağrı, çarpıntı, yutma güçlüğü, ellerde ve boyunda şişlik, ses kısıklığı, kol ağrısı ve güçsüzlüğü gibi yakınmalara neden olabilirler. Metastatik hastalık kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği, nöbet, bulantı ve kusma, kemik ve eklem ağrısına neden olabilir. Tam bir fizik muayene yapılmalı, horner sendromu, boyun venöz dolgunluk, üst ekstremiteler ve yüz ödemi, siyanoz, supraklaviküler lenf nodları, stridor, patolojik solunum sesleri, solunum seslerinde azalma veya kaybolma, patolojik kalp sesleri, hepatomegali, el kaslarında atrofi, çomak parmak gibi bulgulara dikkat edilmelidir.

Öykü, fizik muayene, özgeçmiş ve soygeçmiş ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri öntanısına varıldığında radyolojik ve sıklıkla sintigrafik

incelemelerle tanının desteklenmesi gereklidir. Hemogram, biyokimya (özellikle elektrolitler, kalsiyum, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz), elektrokardiyografi, solunum fonksiyon testi (SFT), PA ve yan akciğer grafisi ile yapılan temel inceleme sonrasında toraks ve abdomen tomografisi çekilmelidir. Toraks tomografisi ile primer tümörün özellikleri, çevre anatomik oluşumlarla ilişkisi, mediastinal lenf nodlarının boyutları ve plevral aralığın durumu değerlendirilebilir. Toraks tomografisinde lenfadenopati kriterleri sadece büyüklüğe dayanır ve bu nedenle lenf nodu metastazını varlığını her zaman doğru olarak yansıtmaz (11). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde doğru evreleme tedavi seçeneklerini ve prognozu belirgin olarak etkilediğinden non-invaziv ve kesinliği yüksek evreleme yöntemleri tercih edilir olmuştur. PET-BT, primer lezyonun ve mediastinal lenf nodlarının ve ekstratorasik metastazların fonksiyonel ve anatomik görüntülemesinde ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tanı, evreleme, tedavi planlaması ve takipte kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, özellikle evrelemede, PET bulgularının keskin anatomik korelasyonu yani tutulum gösteren lenf nodu istasyonlarının belirlenmesi PET-BT ile evreleme ile sağlanabilir (12).

2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evrelemesinde Kullanılan Mediastinal ve Hiler Lenf Nodu Haritası

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (The International Association for the Study of Lung Cancer — IASLC) tarafından görevlendirilen ve Rusch ve ark. oluşan komite 2009 yılında küçük hücreli dışı akciğer kanserinin N evrelemesinde kullanılan lenf nodu istasyonlarının sınıflamasında ve adlandırılmasında dünyada kullanılan farklı lenf nodu haritalarını bir araya getirdi (13). Bu adım, IASLC tarafından yürütülen Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Projesi dâhilinde gelişen uluslararası akciğer kanseri veritabanında farklı lenf nodu haritalarının neden olduğu ve önüne geçilemeyen veritabanı tutarsızlıklarına engel olmak amacını taşıyordu. 2009 IASLC mediastinal ve hiler lenf nodu haritası Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1. Prognostik analiz amaçlarıyla lenf nodu istasyonlarının önerilen gruplanmasını içeren IASLC mediastinal ve hiler lenf nodu haritası (13)

2.2.1. Supraklaviküler bölge lenf nodları (1)

Alt servikal, supraklaviküler ve sternal çentik lenf nodlarını içerir. Üst sınırı krikoid kartilajın alt kenarıdır; alt sınırı manubriumun üst sınırındır. 1R sağ taraflı lenf nodlarını, 1L sol taraflı lenf nodlarını ifade eder. 1 numaralı lenf nodu istasyonu için trakeanın orta hattı 1R ve 1L arasındaki sınırdır.

2.2.2. Üst paratrakeal lenf nodları (2R ve 2L)

2R için üst sınır sağ akciğerin apeksi ve plevral aralık ve orta hatta manubriumun üst sınırındır. Alt sınırı innominat venin trakea ile kesişiminin kaudal kenarıdır. Solda trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanır.

2L için üst sınır sol akciğerin apeksi ve plevral aralık ve orta hatta manubriumun üst sınırındır. Alt sınırı aortik arkusun üst kenarıdır.

2.2.3. Prevasküler ve retrotrakeal (prevertebral) lenf nodları (3A ve 3P)

3 numaralı istasyondaki lenf nodları trakeaya komşu değildir, 3A damarların önündedir ve 3P prevertebral yerleşimli özefagusun arkasındadır. 3A için sağda üst sınır toraksın apeksi, alt sınır karina düzeyi, anterior sınır sternumun posterioru, posterior sınırı superior vena kavanın anterior sınırındır; solda üst sınır toraksın apeksi, alt sınır karina düzeyi, anterior sınır sternumun posterioru, posterior sınır sol karotis arterdir. 3P için üst sınır toraksın apeksi, alt sınır karinadır.

2.2.4. Alt paratrakeal lenf nodları (4R ve 4L)

4R lenf nodları sağ paratrakeal lenf nodlarını ve trakeanın sol lateral sınırına kadar olan pretrakeal (trakea anteriorundaki) lenf nodlarını içerir. 4R için üst sınır innominat venin trakea ile kesişiminin kaudal kenarı, alt sınır azigoz venin alt sınırındır.

4L lenf nodları trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ligamentum arteriosumun medialinde kalan lenf nodlarını içerir. Üst sınırı aortik arkusun üst sınırı, alt sınırı sol ana pulmoner arterin üst kenarıdır.

2.2.5. Subaortik (aortopulmoner pencere) lenf nodları (5)

Subaortik lenf nodları ligamentum arteriosumun lateralindedir. Üst sınırı aortik arkusun alt sınırıdır; alt sınırı sol ana pulmoner arterin üst sınırıdır.

2.2.6. Paraaortik (asendan aorta veya frenik) lenf nodları (6)

Asendan aorta ve aortik arkusun anterior ve lateralinde yerleşen lenf nodlarıdır. Üst sınırı aortik arkusun üst sınırından teğet geçen çizgidir; alt sınırı aortik arkusun alt sınırıdır.

2.2.7. Subkarinal lenf nodları (7)

Üst sınırı trakeanın karinasıdır. Alt sınırı solda alt lob bronşunun üst sınırı, sağda bronkus intermediusun alt sınırıdır.

2.2.8. Paraözefageal (karina altı) lenf nodları (8)

Özefagus duvarına orta hattın sağında veya solunda) komşu olan subkarinal lenf nodları dışındaki lenf nodlarıdır. Üst sınırı solda alt lob bronşunun üst sınırı, sağda bronkus intermediusun alt sınırıdır. Alt sınırı diyafragmaştır.

2.2.9. Pulmoner ligaman lenf nodları (9)

Pulmoner ligamanın içindeki lenf nodlarıdır. Üst sınırı inferior pulmoner ven, alt sınırı diyafragmaştır.

2.2.10. Hiler lenf nodları (10)

Ana bronşa ve pulmoner venlerin ve ana pulmoner arterin proksimal kısımları dahil olmak üzere hiler damarlara komşu olan lenf nodlarını içerir. Üst sınır sağda azigoz venin alt kenarı, solda pulmoner arterin üst kenarıdır. Alt sınırı bilateral olarak interlober bölgedir.

2.2.11. İnterlober lenf nodları (11)

Lober bronşların başlangıçları arasındadır. 11s sağda üst lob bronşu ve bronkus intermedius arasındadır. 11i sağda orta ve alt lob bronşlarının arasındadır.

2.2.12. Lober lenf nodları (12)

Lober bronşlara komşudur.

2.2.13. Segmenter lenf nodları (13)

Segment bronşlara komşudur.

2.2.14. Subsegmenter lenf nodları (14)

Subsegment bronşlara komşudur.

2.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri PET–BT

¹⁸FDG–PET, glukoz molekülünde 2. pozisyonundaki hidroksil grubunun pozitron yayan radyoaktif izotop olan ¹⁸F ile değiştirilmesiyle elde edilen glukoz analogunun intravenöz enjeksiyonundan 1 saat sonra 511 keV foton algılayıcıları ile oluşturulan ve ¹⁸FDG birikiminin 5–10 mm çözünürlükteki görüntülerinin oluşturulmasıdır. Kanser hücrelerinde glukoz transport proteinlerinin ekspresyonu ve glikoliz yollarında artış nedeniyle hücre içine alınan ¹⁸FDG, FDG–6–fosfata dönüşür ancak daha fazla metabolize edilemez, dolayısıyla hücre içinde FDG–6–fosfat birikimi olur. Çoğu klinik

çalışmada FDG tutulumu standart alım değeri (standardized uptake value - SUV) ile nicelendirilir (4). Bir lezyonun SUV değeri, glukoz kullanımının, tümör içindeki FDG birikiminin enjekte edilen doz ve hastanın vücut ağırlığı veya vücut yüzeyine göre normalize edilmesiyle elde edilen yarı-nicel göstergesidir. FDG'nin hücre içine alımı, enfeksiyon ve benzeri diğer inflamatuvar koşullarda da artar ve bu durum yanlış pozitif sonuçların en sık nedenidir.

PET taramaları anatomik ayrıntıları içemediğinden, tutulumları benign oluşumlardan ayırabilmek, fizyolojik yüksek tutulumu olan dokuları tümör dokusundan ayırabilmek için hemen her zaman bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleri (MRG) ile beraber değerlendirilmesi gereklidir. Ayrı cihazlarda ve farklı zamanlarda çekilmiş görüntülerin birleştirilmesindeki başarısız sonuçlar nedeniyle PET-BT cihazları geliştirilmiş ve bu soruna donanım tabanlı bir çözüm getirilmiştir (4). Entegre ¹⁸FDG-PET-BT görüntüleme daha iyi görüntü kalitesi, daha kısa tetkik süresi ve tüm vücut taraması nedeniyle avantajlıdır. PET-BT, tek başına PET, tek başına CT veya ayrı çekilmiş görüntülerin görsel korelasyonu veya yazılımla karşılaştırılmasından daha üstündür (12, 14). PET-BT ile primer tümör sınırlarının, invazyonunun ve atelektazi veya enfeksiyon ile demarkasyonunun belirlenmesinde daha kesin sonuçlar elde edilir, belirsiz lezyonların oranı azalır ve daha kesin evrelemeye izin vermesi nedeniyle hastaların %20-40'ında tedavi kararlarını etkiler (15).

PET-BT soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde, küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde ve tedavi sonrası takipte rekürrens taramasında kullanılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde primer tümör (T) değerlendirilmesinde PET-BT, BT ile karşılaştırıldığında, tümör ve çevresindeki atelektazi veya inflamasyonun ayırımına ve aynı lobda veya farklı lobdaki nodüllerde tümörün dışlanması, malign plevral tutulumun saptanmasına yardımcı olduğundan daha kesin sonuçlar vermektedir (4). PET-BT, primer akciğer lezyonunun malign tutulumunun değerlendirilmesi dışında görüntülemesi yapılan malignitenin histopatolojisi konusunda da bilgi verebilir. Bronkoalveoler karsinomun ve karsinoid gibi iyi diferansiye tümörlerin

daha az ¹⁸FDG tuttuğu ve yassı hücreli karsinomda diğerk histolojik alt türlerle karşılaştırıldığında tutarlı olarak daha fazla ¹⁸FDG alımı olduğu gösterilmiştir (2). Büyük hücreli karsinom ve yassı hücreli karsinomlarda adenokarsinomlara göre daha sık santral nekroz olduğu, bunun yanında büyük hücreli karsinomların ve adenokarsinomların yassı hücreli karsinoma göre tanı sırasında metastatik ve inoperabl olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (15). Yüksek SUV değerkleri tümör ikiye katlama süresinde kısalmayla ve sağkalımda azalmayla korelasyon gösterir (14, 15). Bu özellikler senkron primer tümörleri metastatik hastalıktan ayırabilir ve BT temelli görüntülemenin ötesinde prognostik bilgi sağlayabilir.

Primer tümörün değerklendirilmesinin yanında mediastinal lenf nodlarının doğru evrelemesi kritik olarak önemlidir çünkü metastatik mediastinal lenf nodları varlığı tedavi yaklaşımlını kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye içeren multimodal tedaviye yönlendirirken lenf nodlarının tutulmadığı erken evre hastalık sıklıkla primer parankimal lezyona odaklanan cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik vücut radyoterapisi gibi tek ve lokal tedavi seçeneklerine yönlendirir (2). Küçük hücreli dışı akciğerk kanseri evrelemesinde bölgesel lenf nodları (N) değerklendirmesinde bilgisayarlı tomografide sıklıkla kısa aksı 10 mm veya daha büyük lenf nodlarının metastatik olduğu düşünülür. Lenf nodlarının enfeksiyöz veya inflamatuvar nedenlerle büyümesi veya boyutu 10 mm'den küçük olduğu halde metastatik olması BT'nin KHDAA'n N evrelemesinde duyarlılık, özgüllük ve kesinliğini düşürür. Enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde malign oluşumlarda olduğu gibi PET'de tutulum olduğundan, potansiyel olarak küratif olan cerrahi tedavi seçeneğini elememek amacıyla, PET'de tutulum saptanan mediastinal lenf nodları nedeniyle N2 olarak evrelendirilmeden önce mediastinoskopi yapılmalıdır. Rezektabl olan küçük hücreli dışı akciğerk kanserlerinde PET'de mediastinal lenf nodlarında tutulum yoksa mediastinoskopi yapılmayabilir; ancak primer tümörde yeterli FDG tutulumu olmadığında, primer tümörün santral ise veya belirgin hiler tutulum varsa mediastinal metastatik lenf nodlarının

tutulumu PET’de görülmeyebilir, dolayısıyla mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi gereklidir (4, 16).

FDG-PET, tek bir çalışmada hem torasik olarak hem de ekstratorasik olarak hastalığı evreleyebilme avantajına sahiptir. Giderek artan kanıtlar ¹⁸FDG-PET’in tek bir metastaz taraması olarak abdomen BT veya MRG’nin ve kemik sintigrafisinin yerini alabileceğini göstermektedir (14).

¹⁸FDG-PET’in küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde rutin kullanımı hastaların%10-15’inde beklenmeyen uzak metastazları ve %10’unda beklenmeyen mediastinal lenf nodu metastazlarını saptar, bu nedenle hastalar ¹⁸FDG-PET ile evrelendirildiğinde pek az yarar sağlayan veya hiç yarar sağlamayan operasyonlardan kaçınılmış olur (14, 15, 16).

3. YÖNTEM

Bu tez çalışmasında Ocak 2009–Haziran 2012 arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı veya öntanısı ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde mediastinoskopi ile mediastinal evreleme yapılan veya küratif amaçlı akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılmış hastalarda preoperatif çekilmiş PET–BT’de patolojik tutulum gösteren mediastinal lenf nodlarının histopatolojik inceleme sonuçlarıyla korelasyonu incelendi. Bu amaçla Ocak 2009–Haziran 2012 arasında Akdeniz Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde opere edilmiş tüm hastaların elektronik hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Operasyondan önce veya operasyondan sonra küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar arasından patoloji raporlarında belirtilen biyopsi veya rezeksiyon tarihinden önce raporlanmış PET-BT tetkiki olduğu görülenler bu çalışmaya alındı. Preoperatif PET-BT çekilmeyen veya dış merkezde çekilmiş olan hastalar ve operasyon sonrası küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almayan hastalar dışlandı. Küratif veya biyopsi amaçlı cerrahi yapılarak (mediastinoskopi veya torakotomi ile) mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya biyopsisi yapılan hastaların preoperatif PET-BT tetkik raporları ve cerrahi sonrası patoloji raporları incelendi. Yaş, cinsiyet, neoadjuvan tedavi öyküsü, tümör yeri ve tarafı, rezeksiyon düzeyi (lobektomi, pnömonektomi, vb.), patolojik alt tipi, patolojik grade’i, total rezeksiyon yapılmışsa tümörün en büyük boyutu, PET-BT’de en büyük tümör boyutu ve SUV_{max} değeri, mediastinal lenf nodları istasyonlarının SUV_{max} değerleri, örneklenen mediastinal lenf nodlarının patolojik tanısı kaydedildi. Tüm PET-BT tetkikleri Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı kullanımındaki LSO (lütesyum oksitortosilikat) detektör kullanan Siemens BIOGRAPH 16 PET-BT cihazıyla çekildi. Tetkik sonuçları öğretim üyeleri tarafından raporlandı. Hastaların tamamı için multidisipliner yaklaşımla operasyon kararı verildi ve tüm operasyonlar

Akdeniz Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri denetiminde yapıldı. Histopatolojik inceleme sonuçları Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından raporlandı.

Elektronik hasta dosyalarındaki PET-BT ve patoloji raporlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 20 ile analiz edildi. 0.05'e eşit veya 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık t-testi ki-kare testi ve Kruskal-Wallis testi ile ölçüldü. Sensitivite ve spesifisite ölçümleri için alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic – ROC) eğrileri kullanıldı.

4. BULGULAR

Geriye dönük incelemede bu çalışmanın ölçütlerine uyan 209 ardışık hasta vardı. Ortalama yaş 61.95 ± 10.13 (en az 23, en çok 84) ortanca yaş 62'ydi. Erkek-kadın oranı 1:4.35'ti. Erkeklerde ortalama yaş 62.32 ± 9.82 (n=170) ve kadınlarda ortalama yaş 60.33 ± 11.36 'ydı (n=39). Erkeklerde ortanca yaş 62 iken kadınlarda ortanca yaş 60'tı.

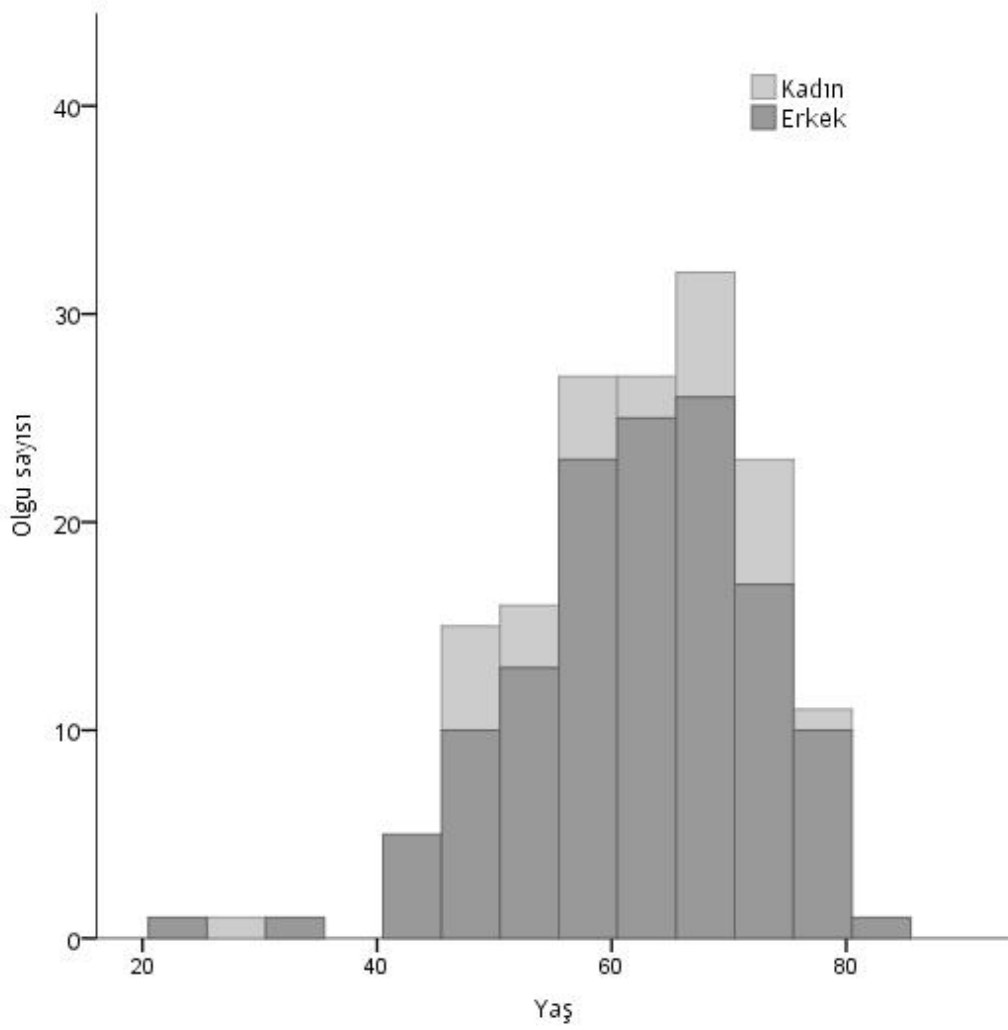
Patoloji raporlarında en az 1 lenf nodu biyopsisi için sonuç verilen hastaların sayısı 160'tı. Bu alt grupta ortalama yaş 61.98 ± 10.29 (en az 23, en çok 83), ortanca yaş 62.5'ti. Kadın-erkek oranı 1:4.71'di. Erkeklerde ortalama yaş 62.11 ± 10.02 (n=132) ve kadınlarda ortalama yaş 61.32 ± 11.67 'ydı (n=28). Erkeklerde ortanca yaş 62.5 iken kadınlarda ortanca yaş 63'tü. Bu veriler Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Şekil 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan 209 hastanın demografik bilgileri

	Olgu sayısı	Yaş aralığı	Yaş ortalaması
Erkek	170 (%81,3)	23 - 84	$62,32 \pm 9,82$
Kadın	39 (%18,7)	27 - 80	$60,33 \pm 11,37$
Toplam	209 (%100,0)	23 - 84	$61,95 \pm 10,13$

Tablo 4.2. En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunun demografik bilgileri

	Olgu sayısı	Yaş aralığı	Yaş ortalaması
Erkek	132 (%8,3)	23 - 83	62.11 ± 10.02
Kadın	28 (%1,8)	27 - 80	61.32 ± 11.67
Toplam	160 (%10,0)	23 - 83	61.98 ± 10.29

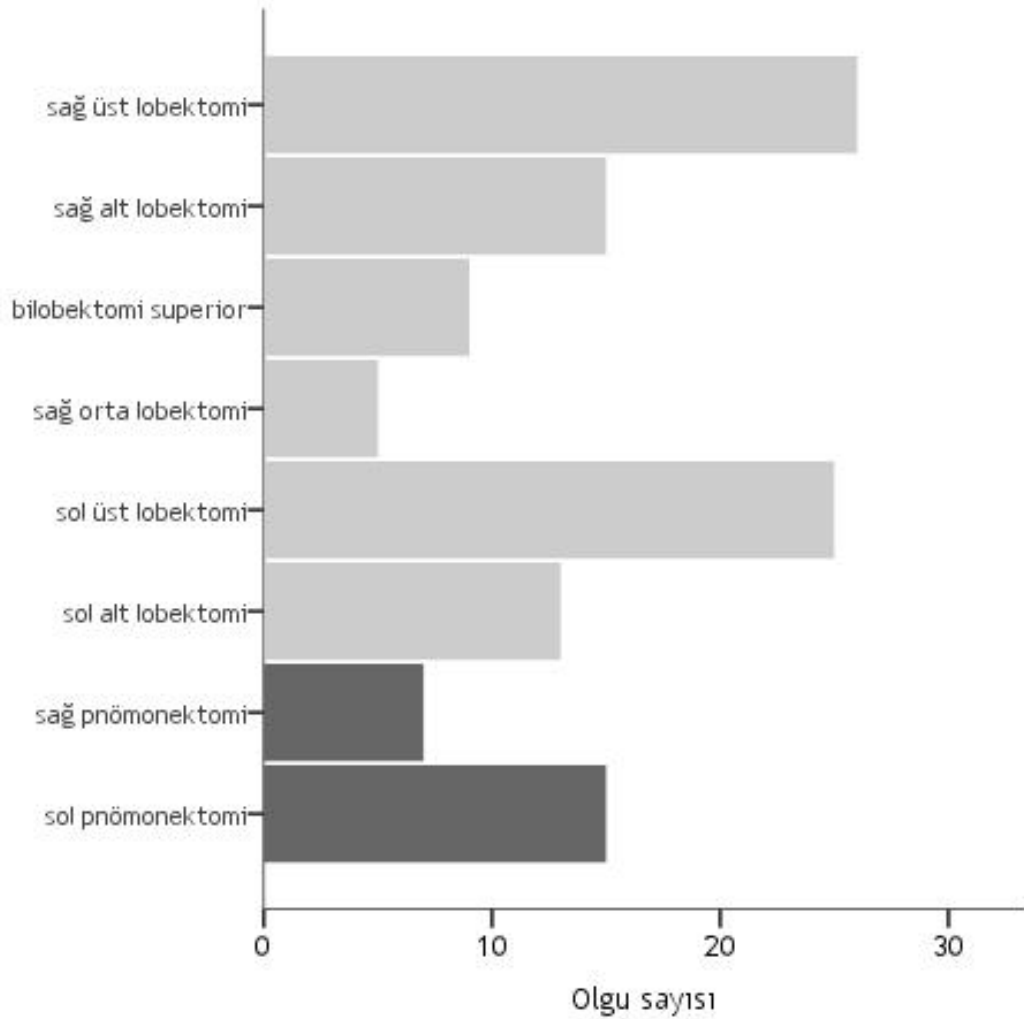


Şekil 4.1. En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Aksi belirtilmediği takdirde tüm istatistikler en az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar alt grubunu ifade etmektedir.

En az 1 lenf nodu biyopsisi yapılan hastaların %27.5'ine (n=44) biyopsi amaçlı, %72.5'ine (n=116) küratif amaçlı cerrahi yapılmıştır. Hastaların %55.0'ında (n=88) tümör lokalizasyonu sağda iken %45.0'ında (n=72) soldaydı. 160 hastanın %8.1'ine (n=13) mediastinoskopi, %2.5'ine (n=4) mediastinal olmayan lenf nodu biyopsisi, %17'sine (n=27) biyopsi amaçlı torakotomi, %0.6'sına (n=1) segmentektomi, %58'ine (n=93) lobektomi, %14'üne (n=22) pnömonektomi yapıldı. Hastaların %27.5'ine (n=44) rezeksiyon yapılmadı. Rezeksiyon yapılan hastaların %22.4'üne (n=26) sağ üst lobektomi, %21.6'sına (n=25) sol üst lobektomi, %12.9'una

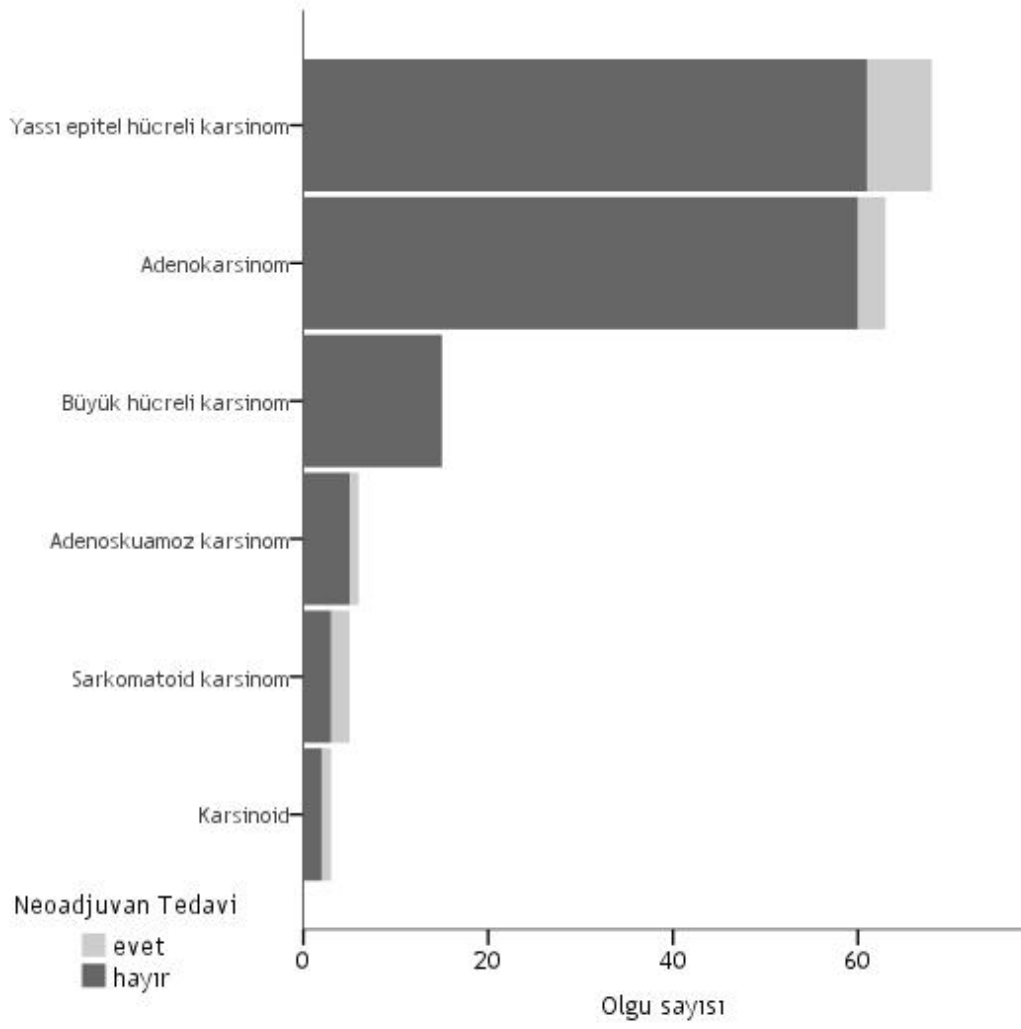
(n=15) sağ alt lobektomi, %12.1'ine (n=14) sol alt lobektomi, %7.8'ine (n=9) bilobektomi superior, %4.3'üne sağ orta lobektomi, %6.0'ına (n=7) sağ pnömonektomi, %12.9'una (n=15) sol pnömonektomi yapıldı. Küratif cerrahi (lobektomi veya pnömonektomi) yapılan hastaların tümör yeri açısından dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmektedir.



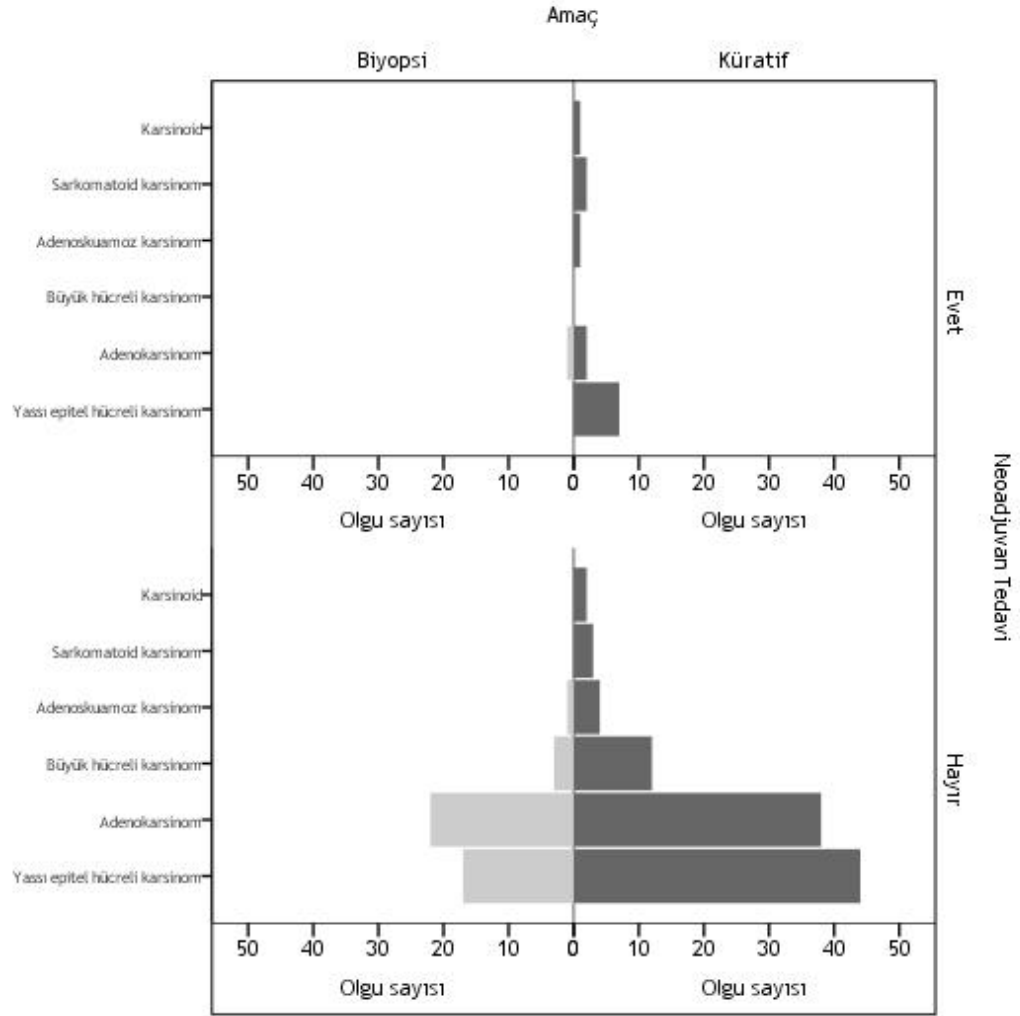
Şekil 4.2. Küratif amaçlı lobektomi veya pnömonektomi yapılan hastaların tümör yeri açısından dağılımı

Hastaların %8.8'ine (n=14) neoadjuvan tedavi sonrası opere edildi, neoadjuvan tedavi sonrası küratif cerrahi oranı %92.9'du (n=13). Hastaların %42.5'i (n=68) yassı epitel hücreli karsinom, %39.4'ü (n=63) adenokarsinom, %9.4'ü (n=15) büyük hücreli karsinom, %3.8'i (n=15) adenoskuamoz karsinom, %3.1'i (n=5) sarkomatoid karsinom, %1.9'u

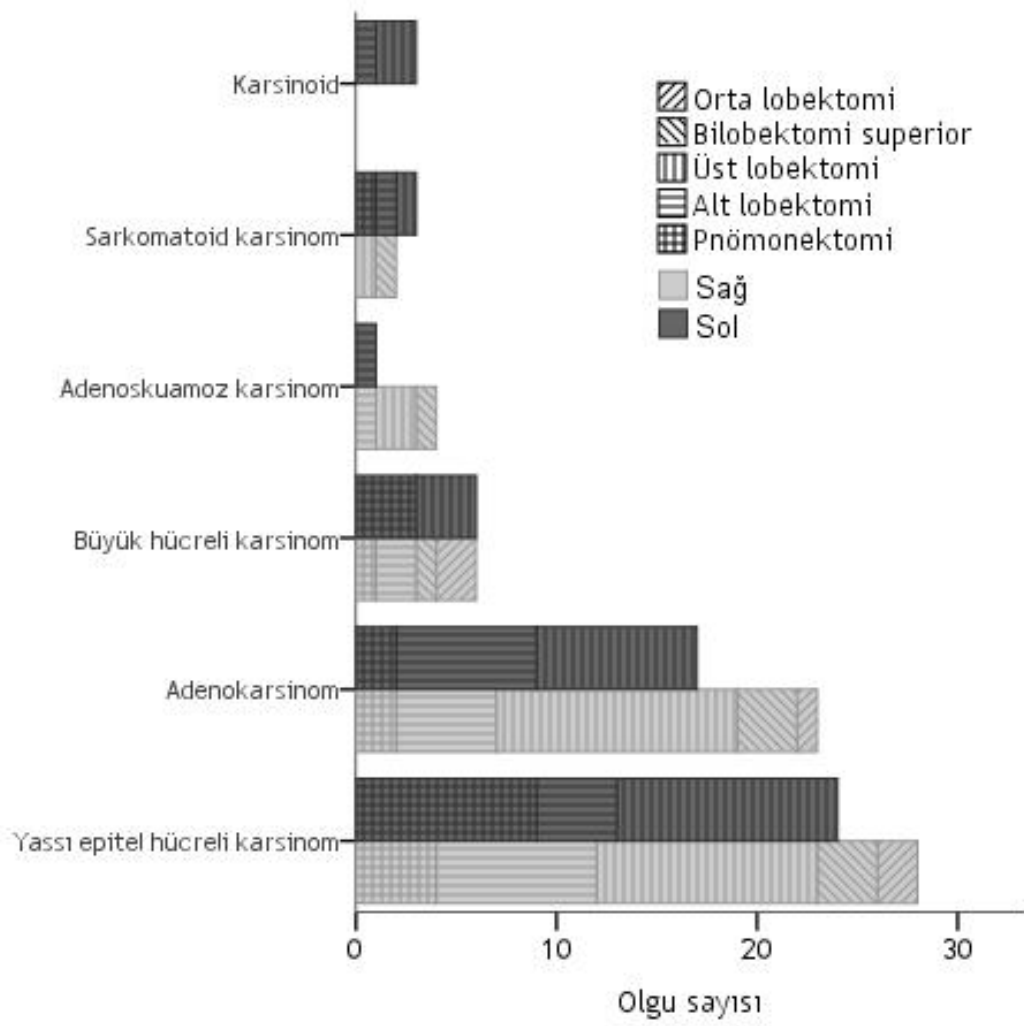
(n=3) karsinoid alt tipindeydi. Bu dağılım Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te görülebilir.



Şekil 4.3. Olguların histopatolojik alt tiplerinin neoadjuvan tedaviye göre dağılımı

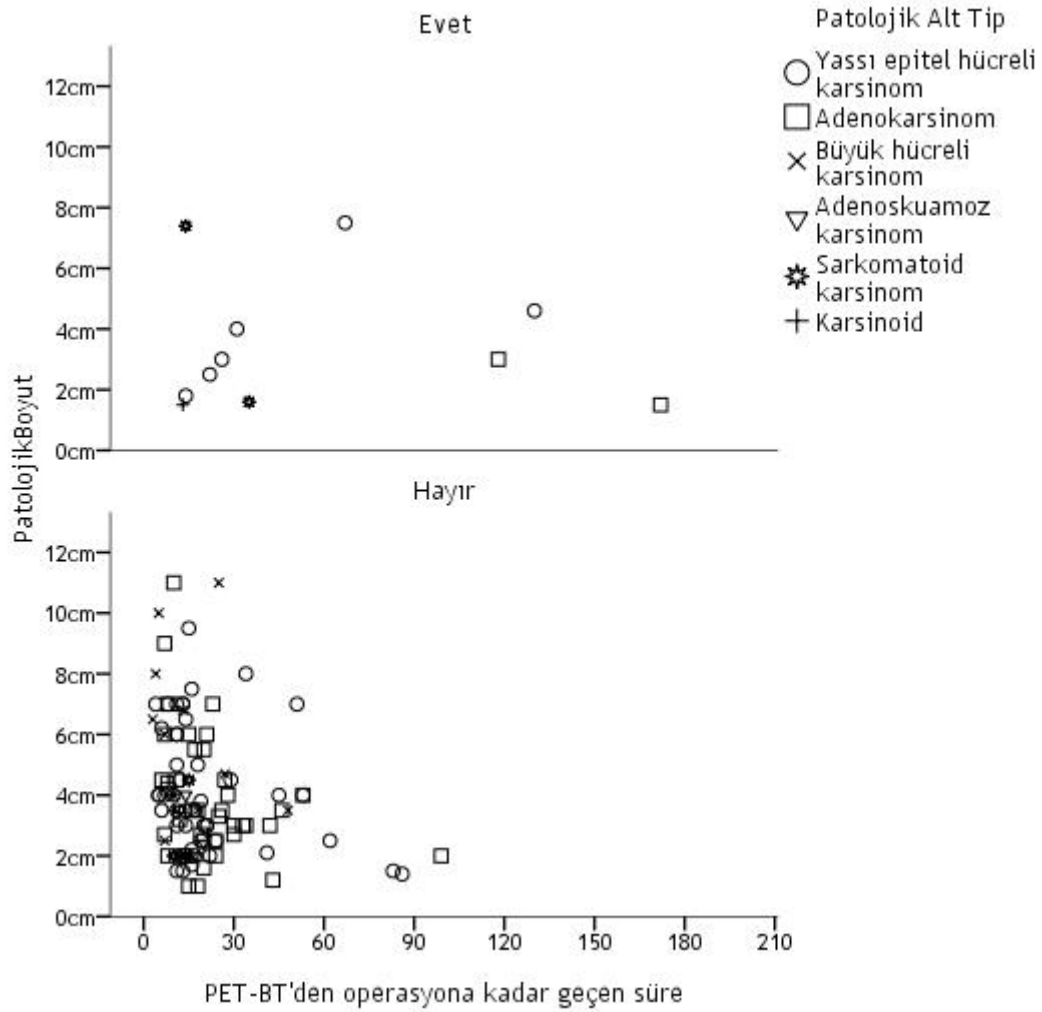


Şekil 4.4. Olguların histopatolojik alt tiplerinin neoadjuvan tedavi ve küratif veya biyopsi amaçlı cerrahi yapılmış olmasına göre dağılımı



Şekil 4.5. Olguların histopatolojik alt tiplerinin rezeksiyon yeri ve sağda veya solda yerleşiminin dağılımı

Olguların patoloji raporlarında belirtilen tümör büyüklüğü PET-BT raporlarında belirtilen kitle büyüklüğü ile ve kitle SUV_{max} değeriyle anlamlı olarak ilişkiliydi ($p < 0.01$, $p < 0.01$). PET-BT'deki kitle boyutu ile kitle SUV_{max} değeri anlamlı olarak ilişkiliydi ($p = 0.01$). PET-BT tetkikinin çekilmesinden operasyon gününe kadar geçen süre patolojik boyut ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p = 0.02$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. PET-BT tetkikinden operasyona kadar geçen sürenin (gün) patolojik boyut, neoadjuvan tedavi ve patolojik alt tiplere göre dağılımı

Olguların patoloji raporlarında belirtilen tümör büyüklüğü ortalama ve standart sapması, yassı epitel hücreli karsinom için 4.1 ± 2.0 , adenokarsinom için 4.0 ± 2.3 , büyük hücreli karsinom için 5.6 ± 2.8 , adenoskuamoz karsinom için 3.4 ± 1.2 , sarkomatoid karsinom için 3.4 ± 2.2 , karsinoid için 3.0 ± 1.3 'tü. Olguların PET-BT'de kitle SUV_{max} ortalaması adenokarsinom için 13.0 ± 8.6 , yassı epitel hücreli karsinom için 17.0 ± 9.4 , büyük hücreli karsinom için 19.2 ± 13.8 , adenoskuamoz karsinom için 15.4 ± 7.1 , sarkomatoid karsinom için 13.0 ± 4.8 , karsinoid için 5.3 ± 2.0 'dı (Tablo 4.3, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11).

Histopatolojik alt tiplere göre patoloji raporlarında belirtilen tümör büyüklükleri arasında anlamlı farklılık yoktu ancak ikili olarak

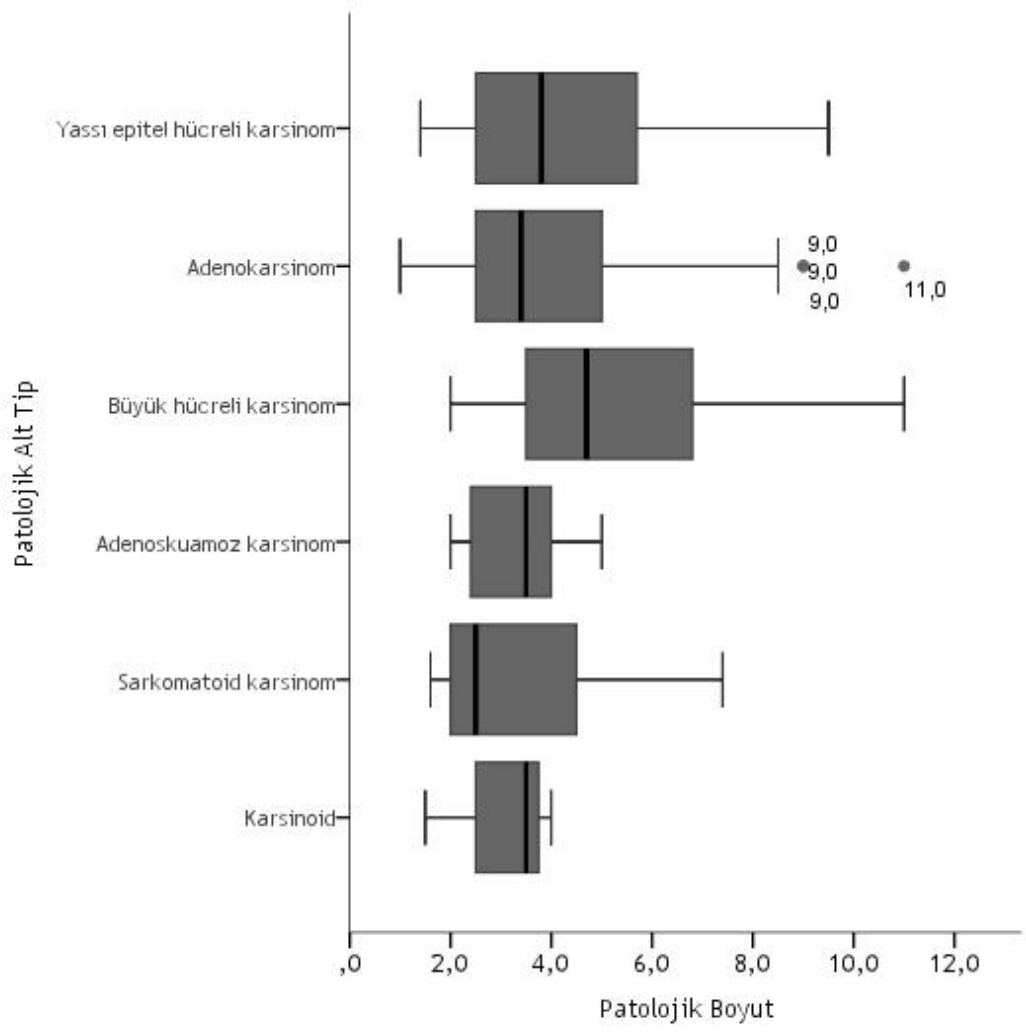
incelendiğinde adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.02$).

Histopatolojik alt tiplere göre PET-BT'de kitle SUV_{max} değeri anlamlı olarak farklıydı ($p=0.03$). İkili olarak incelendiğinde adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinomun PET-BT'de kitle SUV_{max} değerleri anlamlı olarak farklıydı ($p=0.01$). Karsinoid tümörün PET-BT'de kitle SUV_{max} değerleri adenokarsinom dışındaki alt tiplerle anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (yassı epitel hücreli karsinom $p=0.02$, büyük hücreli karsinom $p<0.01$, adenoskuamoz karsinom $p=0.04$, sarkomatoid karsinom $p=0.03$).

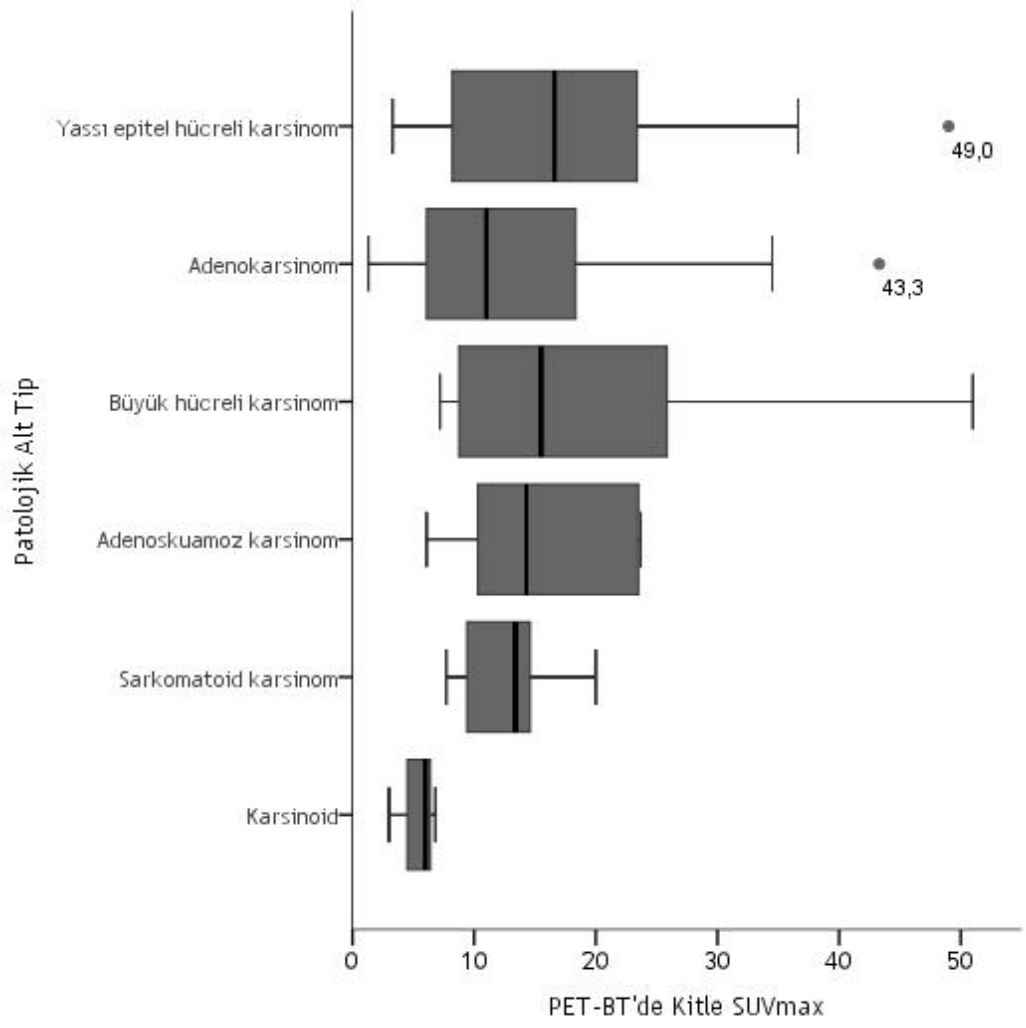
PET-BT'de kitle boyutu histopatolojik alt tiplere göre anlamlı olarak farklıydı ($p<0.01$). İkili olarak incelendiğinde adenokarsinom ile yassı epitel hücreli karsinom ($p<0.01$), adenokarsinom ile sarkomatoid karsinom ($p=0.02$), sarkomatoid karsinom ile karsinoid tümör ($p=0.03$) arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Tümör patolojik boyutu, PET-BT'de ölçülen kitle boyutu ve PET-BT'de kitle SUV_{max} ortalaması ve standart sapması.

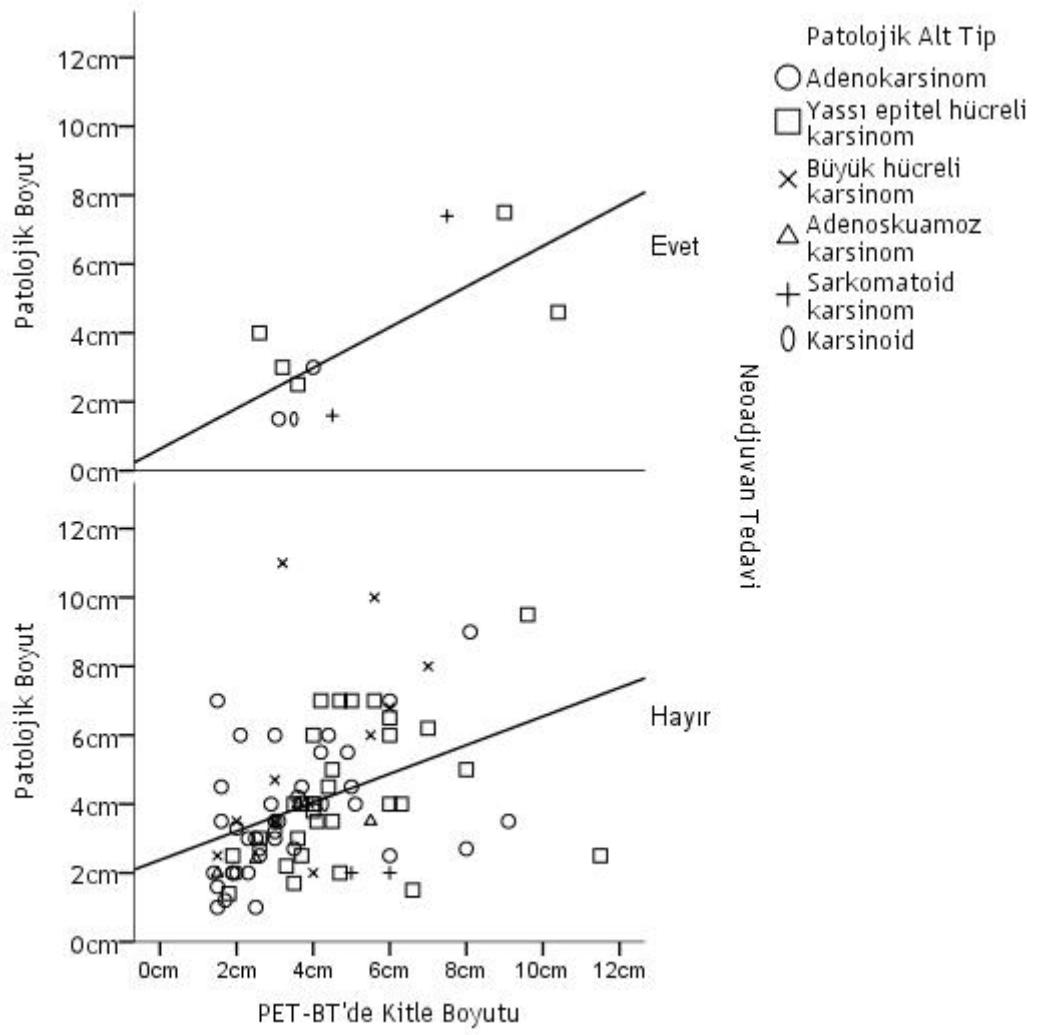
	Patolojik Boyut	PET-BT'de Kitle Boyutu	PET-BT'de Kitle SUV_{max}
Yassı epitel hücreli karsinom	4,1±2,0	5,1±2,3	17,0±9,4
Adenokarsinom	4,0±2,3	3,4±2,0	13,0±8,6
Büyük hücreli karsinom	5,6±2,8	4,1±1,8	19,2±13,8
Adenoskuamoz karsinom	3,4±1,2	3,9±1,8	15,4±7,1
Sarkomatoid karsinom	3,4±2,2	5,8±1,3	13,0±4,8
Karsinoid	3,0±1,3	3,6±0,7	5,3±2,0



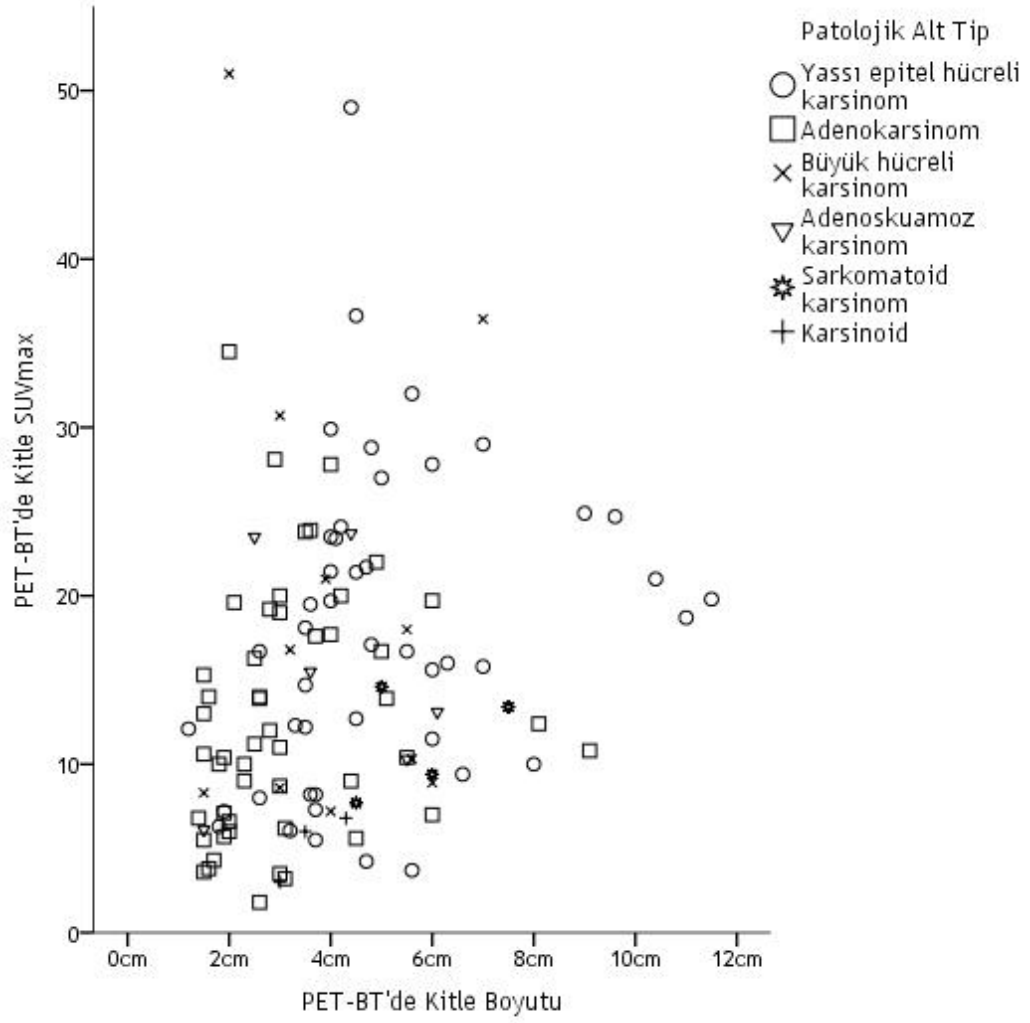
Şekil 4.7. Tümör histopatolojik alt tiplerinin patolojik tümör boyutuna göre kutu grafiği dağılımı



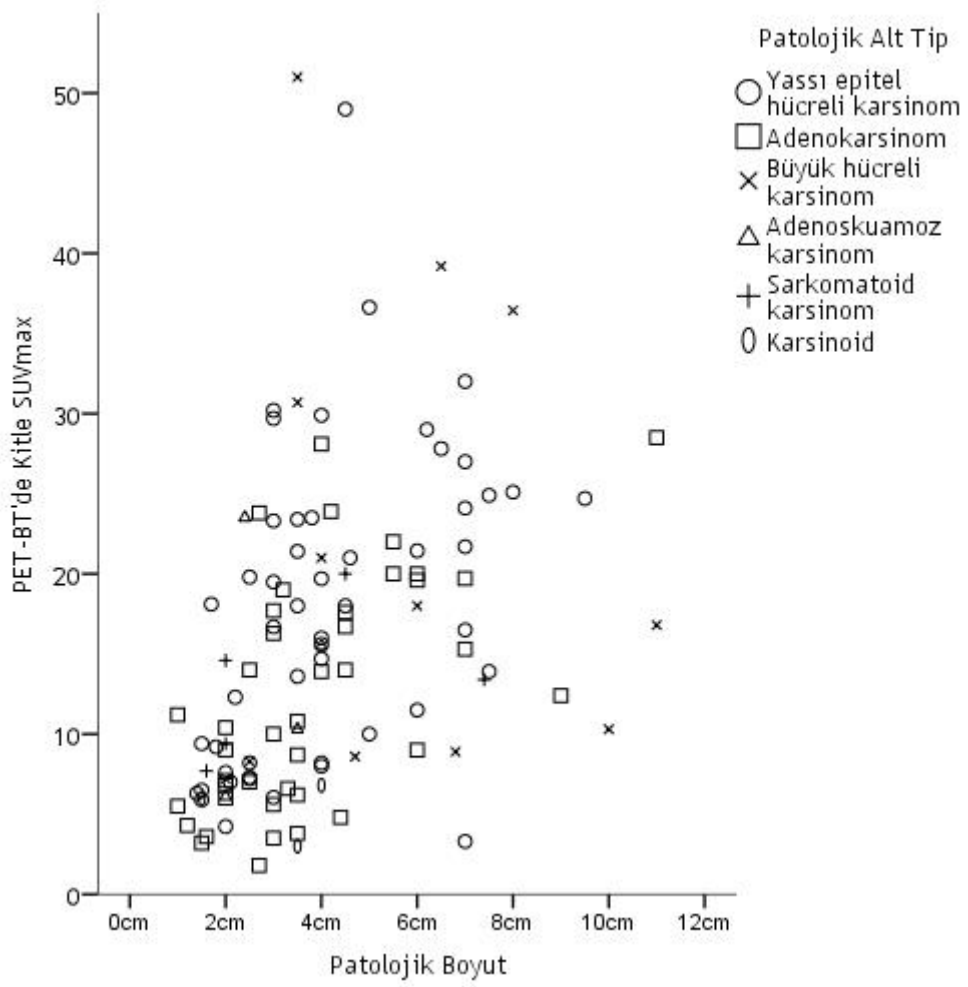
Şekil 4.8. Tümör histopatolojik alt tiplerinin PET-BT'de kitle SUV_{max} değerlerine göre kutu grafiği dağılımı



Şekil 4.9. PET-BT'de kitle boyutunun patolojik boyuta, patolojik alt tiplere ve neoadjuvan tedaviye göre dağılımı



Şekil 4.10. PET-BT'de ölçülen kitle boyutu ile kitle SUV_{max} değerlerinin patolojik alt tiplere göre dağılımı



Şekil 4.11. Histopatolojik olarak ölçülen kitle boyutu ile kitle SUV_{max} değerlerinin patolojik alt tiplere göre dağılımı

N evrelemesine göre olguların %53.8'i (n=86) No, %18.8'i (n=2) N1, %24.4'ü (n=39) N2, %3.1'i (n=5) N3 olarak sınıflandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların histopatolojik alt tipleri ve N evrelemesine göre sayıları ve yüzdeleri

	No	N1	N2	N3	Toplam
Adenokarsinom	34 (%21,3)	7 (%4,4)	19 (%11,9)	3 (%1,9)	63 (%39,4)
Yassı epitel hücreli karsinom	35 (%21,9)	17 (%10,6)	15 (%9,4)	1 (%0,6)	68 (%42,5)
Büyük hücreli karsinom	7 (%4,4)	4 (%2,5)	3 (%1,9)	1 (%0,6)	15 (%9,4)
Adenoskuamoz karsinom	5 (%3,1)	0 (%0,0)	1 (%0,6)	0 (%0,0)	6 (%3,8)
Sarkomatoid karsinom	2 (%1,3)	2 (%1,3)	1 (%0,6)	0 (%0,0)	5 (%3,1)
Karsinoid	3 (%1,9)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%1,9)
Toplam	86 (%53,8)	30 (%18,8)	39 (%24,4)	5 (%3,1)	160 (%100,0)

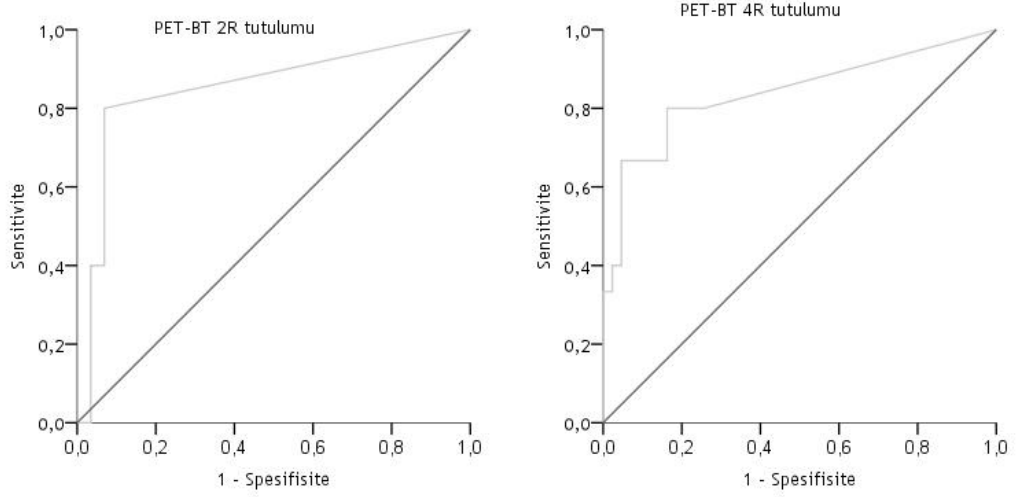
Küratif amaçlı cerrahi yapılmış olguların N evrelemesinde %57.8'inin (n=67) No, %20.7'sinin (n=24) N1, %20.7'sinin (n=24) N2, %0.9'unun (n=1) N3 olduğu görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Küratif amaçlı cerrahi yapılan olguların histopatolojik alt tipler ve N evrelemesine göre sayısı ve yüzdesi

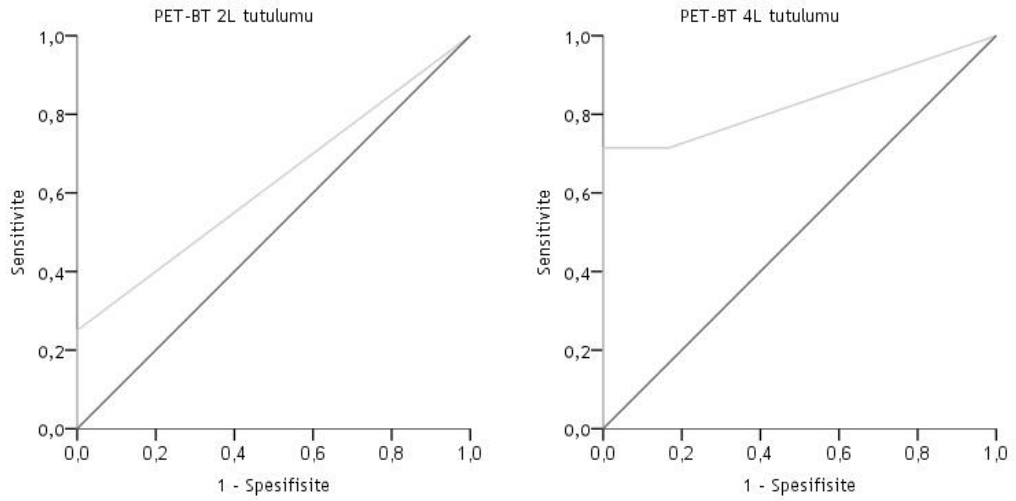
	No	N1	N2	N3	Toplam
Adenokarsinom	23 (%19.8)	7 (%6.0)	10 (%8.6)	0 (%0.0)	40 (%34.5)
Yassı epitel hücreli karsinom	29 (%25.0)	13 (%11.2)	9 (%7.8)	0 (%0.0)	51 (%44.0)
Büyük hücreli karsinom	6 (%5.2)	2 (%1.7)	3 (%2.6)	1 (%0.9)	12 (%10.3)
Adenoskuamoz karsinom	4 (%3.4)	0 (%0.0)	1 (%0.9)	0 (%0.0)	5 (%4.3)
Sarkomatoid karsinom	2 (%1.7)	2 (%1.7)	1 (%0.9)	0 (%0.0)	5 (%4.3)
Karsinoid	3 (%2.6)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	3 (%2.6)
Toplam	67 (%57.8)	24 (%20.7)	24 (%20.7)	1 (%0.9)	116 (%100.0)

PET-BT'de 2R, 4R, 2L, 4L, 5, 6, 7, 8, 9, 10L, 10R numaralı lenf nodu istasyonlarının tutulumunun alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic - ROC) eğrileri Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17'de verilmektedir. 3A ve 3P istasyonları için örnekleme metastatik lenf nodu olmadığından ROC eğrileri

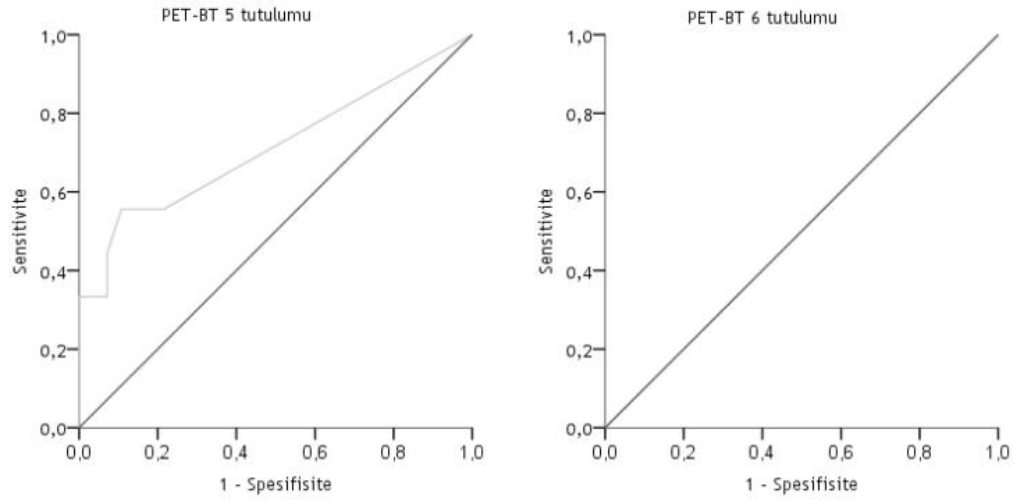
hesaplanamamıştır. Tablo 4.6’te PET-BT’de tutulum saptanan lenf nodlarının ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılığa (p) göre dağılımı verilmiştir.



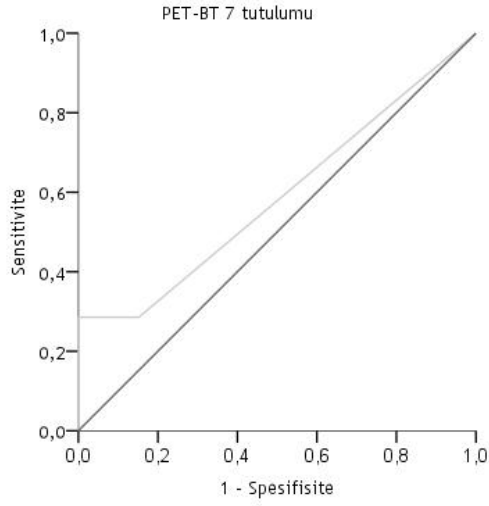
Şekil 4.12. Sağ üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının ROC eğrileri



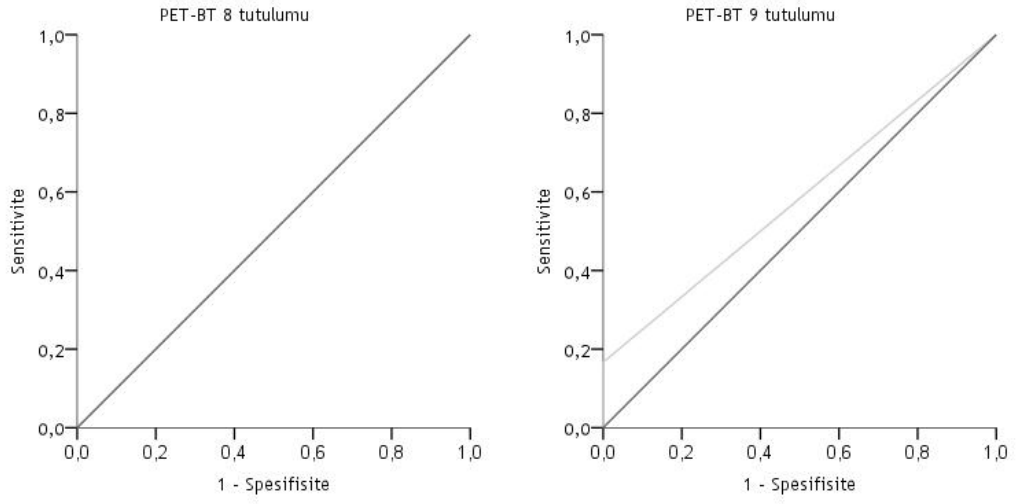
Şekil 4.13. Sol üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının ROC eğrileri



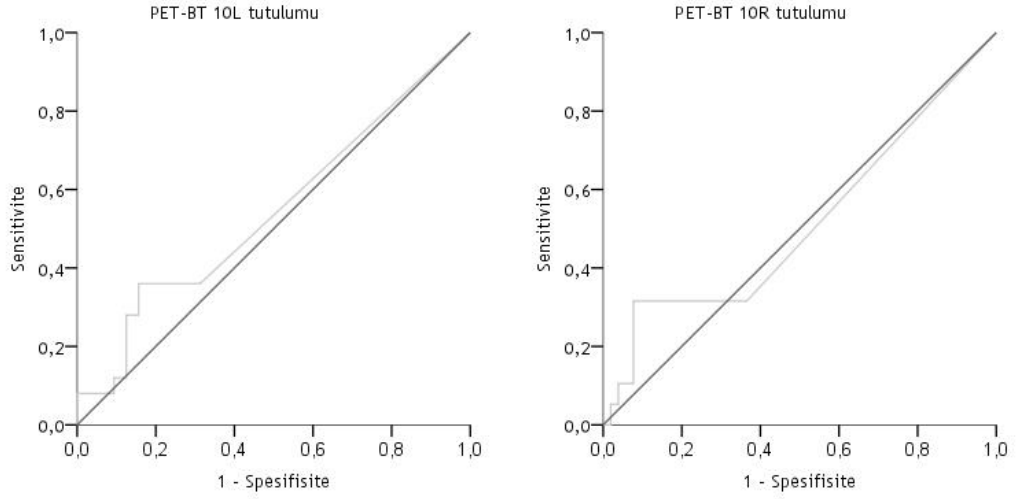
Şekil 4.14. Aortopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodlarının ROC eğrileri



Şekil 4.15. Subkarinal lenf nodlarının ROC eğrileri



Şekil 4.16. Paraözefeageal ve pulmoner ligaman lenf nodlarının ROC eğrileri



Şekil 4.17. Sağ ve sol hiler lenf nodlarının ROC eğrileri

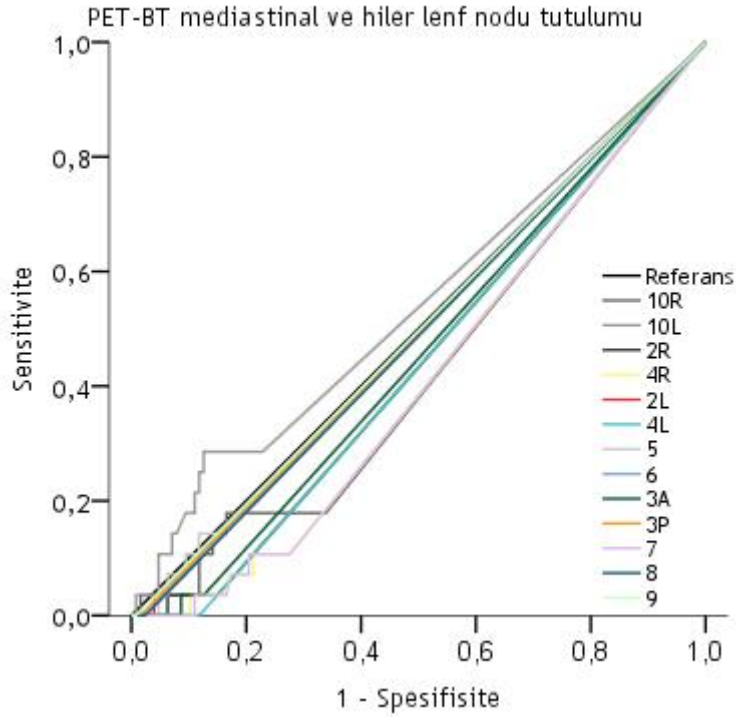
Tablo 4.6. PET-BT’de tutulum saptanan lenf nodlarının ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)*

PET-BT’de tutulum	AUC (%95 CI)	p
2R	0,852 (0,638 - 1,000)	p=0,01
4R	0,839 (0,701 - 0,977)	p<0,01
2L	0,625 (0,214 - 1,000)	p=0,56
4L	0,833 (0,609 - 1,000)	p=0,01
5	0,712 (0,488 - 0,936)	p=0,06
6	0,500 (0,000 - 1,000)	p=1,00
7	0,589 (0,332 - 0,845)	p=0,45
8	0,500 (0,161 - 0,839)	p=1,00
9	0,583 (0,314 - 0,853)	p=0,51
10R	0,514 (0,350 - 0,677)	p=0,86
10L	0,544 (0,390 - 0,698)	p=0,57

PET-BT’de 2R, 4R ve 4L tutulumunun aynı istasyonların patolojik tutulumuyla korelasyon gösterdiği ve ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. 2R istasyonu için SUV_{max} kesme (cut-off) değeri 1.6 alındığında sensitivite %80.0, spesifisite %93.1, pozitif olabilirlik oranı 11.60, negatif olabilirlik oranı 0.21 olduğu, 4R istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 3, 25 alındığında sensitivite %80.0, spesifisite %83.7, pozitif olabilirlik oranı 4.91, negatif olabilirlik oranı 0.24 olduğu, 4L istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 4, 3 alındığında sensitivite %71.4, spesifisite %94.4, pozitif olabilirlik oranı 12.86, negatif olabilirlik oranı 0.30 olduğu görüldü.

PET-BT’de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N1 evrelemesine göre ROC eğrisinde sensitivite ve spesifisitenin düşük olduğu ve aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 4.18, Tablo 4.7).

* İstatistiksel olarak anlamlı istasyonlar arkaplan renkli verilmiştir.



Şekil 4.18. PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N1 evrelemesine göre ROC eğrisi

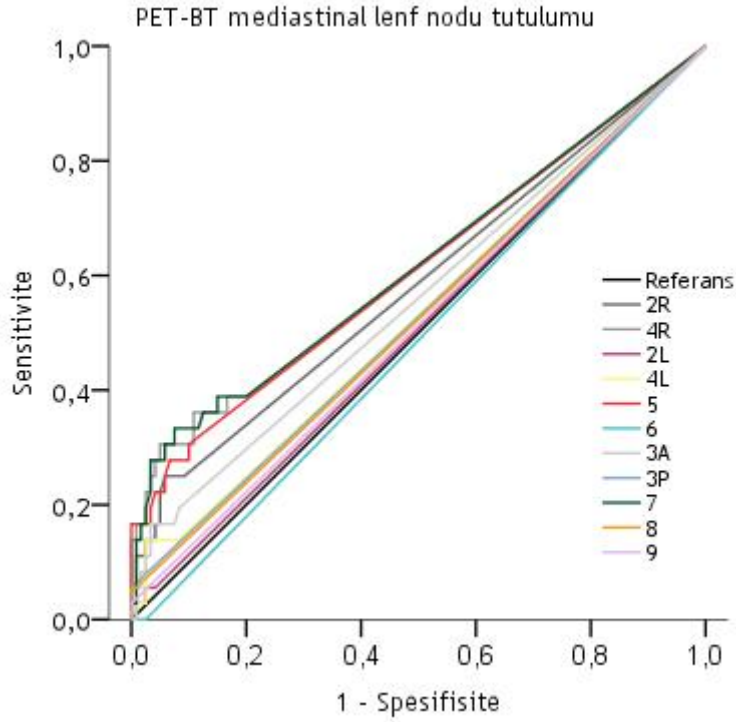
Tablo 4.7. PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N1 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)*

PET-BT'de tutulum	AUC	(%95 CI)	p
10R	0,430	(0,315 - 0,545)	p=0,25
10L	0,539	(0,416 - 0,663)	p=0,51
2R	0,443	(0,333 - 0,554)	p=0,35
4R	0,413	(0,306 - 0,521)	p=0,15
2L	0,494	(0,376 - 0,611)	p=0,92
4L	0,441	(0,331 - 0,550)	p=0,33
5	0,496	(0,378 - 0,614)	p=0,94
6	0,488	(0,371 - 0,605)	p=0,85
3A	0,454	(0,342 - 0,566)	p=0,45
3P	0,492	(0,375 - 0,609)	p=0,90
7	0,413	(0,306 - 0,520)	p=0,15
8	0,488	(0,371 - 0,605)	p=0,85
9	0,496	(0,378 - 0,614)	p=0,95

PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N2 evrelemesine göre ROC eğrisinde 4R, 5 ve 7 numaralı lenf nodu istasyonlarının tutulumunun

* İstatistiksel olarak anlamlı istasyonlar arkaplan renkli verilmiştir.

N2 evrelemesi ile korelasyon gösterdiği ve ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 4.19, Tablo 4.8). 4R istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 5.25 alındığında sensitivite %30.6, spesifisite %95.0, pozitif olabilirlik oranı 6.11, negatif olabilirlik oranı 0.73 olduğu, 5 istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 4.56 alındığında sensitivite %22.2, spesifisite %95.8, pozitif olabilirlik oranı 5.33, negatif olabilirlik oranı 0.81 olduğu, 7 istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 4.85 alındığında sensitivite %30.6, spesifisite %94.2, pozitif olabilirlik oranı 5.24, negatif olabilirlik oranı 0.74 olduğu görüldü.



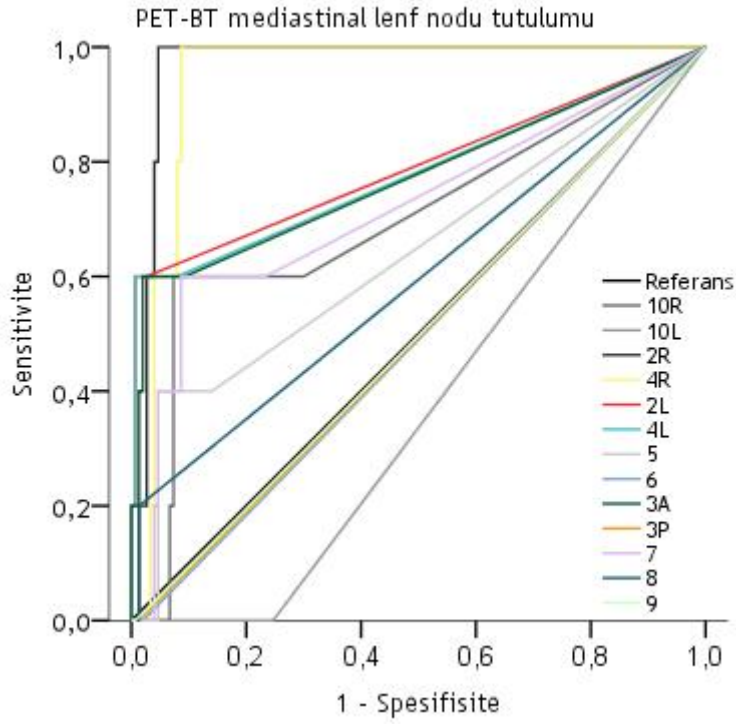
Şekil 4.19. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N2 evrelemesine göre ROC eğrisi

Tablo 4.8. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N2 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p).*

PET-BT'de tutulum	AUC (%95 CI)	p
2R	0,584 (0,470 - 0,698)	p=0,13
4R	0,618 (0,503 - 0,732)	p=0,03
2L	0,507 (0,399 - 0,616)	p=0,90
4L	0,531 (0,420 - 0,642)	p=0,58
5	0,610 (0,496 - 0,724)	p=0,05
6	0,488 (0,381 - 0,594)	p=0,82
3A	0,558 (0,446 - 0,670)	p=0,29
3P	0,528 (0,417 - 0,638)	p=0,61
7	0,617 (0,503 - 0,732)	p=0,03
8	0,524 (0,414 - 0,634)	p=0,66
9	0,514 (0,405 - 0,623)	p=0,80

PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N3 evrelemesine göre ROC eğrisinde 2R, 4R, 2L, 4L, 3A numaralı lenf nodu istasyonlarının tutulumunun N3 evrelemesi ile korelasyon gösterdiği ve ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 4.20, Tablo 4.9). 2R istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 4.55 alındığında sensitivite %100.0, spesifisite %95.3, pozitif olabilirlik oranı 21.43, negatif olabilirlik oranı 0.00 olduğu, 4R istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 4.56 alındığında sensitivite %100.0, spesifisite %91.3, pozitif olabilirlik oranı 11.54, negatif olabilirlik oranı 0.00 olduğu, 2L istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 7.45 alındığında sensitivite %60.0, spesifisite %99.3, pozitif olabilirlik oranı 90.0, negatif olabilirlik oranı 0.40 olduğu, 4L istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 8.70 alındığında sensitivite %60.0, spesifisite %99.3, pozitif olabilirlik oranı 90.0, negatif olabilirlik oranı 0.40 olduğu, 3A istasyonu için SUV_{max} kesme değeri 5.90 alındığında sensitivite %60.0, spesifisite %98.0, pozitif olabilirlik oranı 30.0, negatif olabilirlik oranı 0.41 olduğu görüldü.

* İstatistiksel olarak anlamlı istasyonlar arkaplan renkli verilmiştir.



Şekil 4.20. PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumunun N3 evrelemesine göre ROC eğrisi

Tablo 4.9. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun N3 evrelemesine göre ROC eğrisi altındaki alan (AUC), %95 güven aralığı (CI) ve istatistiksel anlamlılık (p)*

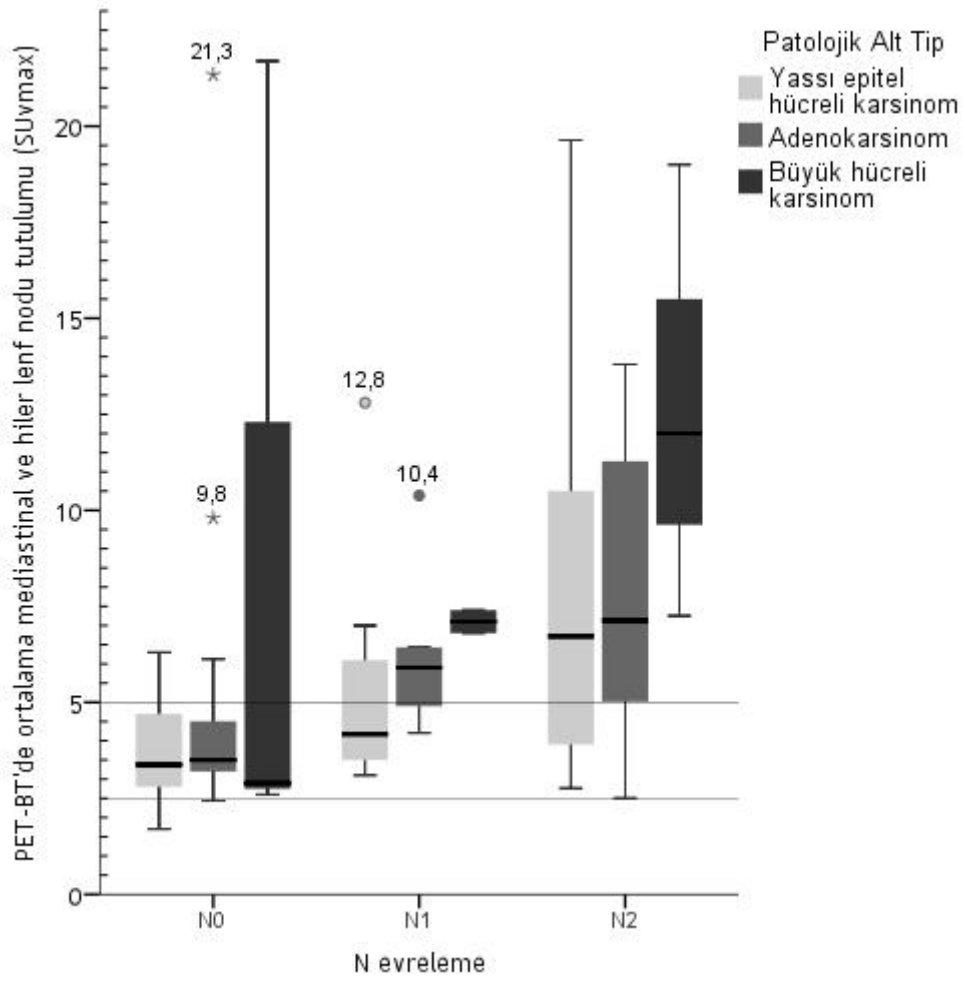
PET-BT'de tutulum	AUC	(%95 CI)	p
10R	0,697	(0,422 - 0,973)	p=0,13
10L	0,377	(0,178 - 0,575)	p=0,35
2R	0,969	(0,942 - 0,996)	p<0,01
4R	0,944	(0,905 - 0,983)	p<0,01
2L	0,792	(0,522 - 1,000)	p=0,03
4L	0,781	(0,507 - 1,000)	p=0,03
5	0,639	(0,355 - 0,923)	p=0,29
6	0,490	(0,237 - 0,743)	p=0,94
3A	0,775	(0,501 - 1,000)	p=0,04
3P	0,493	(0,238 - 0,748)	p=0,96
7	0,719	(0,446 - 0,991)	p=0,10
8	0,592	(0,306 - 0,878)	p=0,48
9	0,497	(0,240 - 0,753)	p=0,98

Örneklemede metastatik olmayan mediastinal ve hiler lenf nodlarının patoloji raporlarında belirtilen tanıları, reaktif lenf düğümü hiperplazisi ve

* İstatistiksel olarak anlamlı istasyonlar arkaplan renkli verilmiştir.

antrakoz; silikoantrakoz, sinüs histiozis, nekrotizan kronik granüloamatöz yangı, non-nekrotizan kronik granüloamatöz yangı ve fibrokalsifikasyondur. Yalnızca reaktif lenf düğümü hiperplazisi ve antrakoz tanısı ve sinüs histiozis tanısının PET-BT’de yanlış pozitifliğe yol açtığı görüldü. 1 olguda PET-BT’de 4R ($SUV_{max}=3.0$) ve 10R ($SUV_{max}=3.6$) istasyonlarındaki tutulum patolojik örneklemede sinüs histiozis tanısı aldı, diğer olgularda yanlış pozitif mediastinal ve hiler lenf nodları reaktif lenf düğümü hiperplazisi ve antrakoz tanısı aldı.

PET-BT’de her bir olgu için SUV_{max} değeri 1’den büyük olan lenf nodu istasyonlarının ortalama SUV_{max} değeri ile histopatolojik alt tipler arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.22$) ancak PET-BT’de kitle SUV_{max} değeri ile ve N evrelemesi ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p=0.05$, $p<0.01$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. PET-BT’de ortalama mediastinal ve hiler lenf nodu SUVmax değerinin patolojik alt tipleri ve N evrelemeye göre kutu grafiği.*†

* Olgu sayısının az olması nedeniyle N3 evreleme, sarkomatoid karsinom, adenoskuamoz karsinom ve karsinoid için grafik oluşturulmadı.

† 2.5 ve 5 kesme değerlerinde yatay çizgiler verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hasta dosyalarının retrospektif incelenmesine dayanan bu tez çalışmasında preoperatif PET-BT ile değerlendirilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında mediastinal lenf nodu tutulumunun histopatolojik incelemeyle korelasyonu incelendi. Bu tez çalışmasının verilerine göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve en sık 55–75 yaşları arasında görülür. Tedavi amacıyla yani küratif cerrahi yapılan hastalara en sık lobektomi, daha az sıklıkta pnömonektomi yapılmaktadır. Lobektomiler arasında en sık sağ ve sol üst lobektomi yapılmaktadır. Histopatolojik alt tipler arasında en sık yassı epitel hücreli karsinom ve adenokarsinom görülmektedir; bunları büyük hücreli karsinom, adenoskuamoz karsinom, sarkomatoid karsinom ve karsinoid izlemektedir. Bu tez çalışmasının verilerinde neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonlarda adenokarsinomun yassı epitel hücreli karsinomdan daha sık görülmesi ve büyük hücreli karsinomun hiç görülmemesi, neoadjuvan tedaviye adenokarsinomun yassı epitel hücreli karsinomdan daha olumlu yanıt verdiği ve büyük hücreli karsinomun sıklıkla yanıt vermediği şeklinde yorumlanabilir. Bu durum, bu histolojik alt tiplerin malignite potansiyelleri konusunda fikir verebilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sağda soldakinden daha çok görülür, ancak histopatolojik alt tiplere göre ayrıldığında bu fark özellikle adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinomda belirgindir, diğer alt tiplerde lateralite açısından eşitlik veya sol lehine değişiklik olduğu görülmektedir. PET-BT tetkikinden operasyon gününe kadar geçen süre incelendiğinde daha büyük boyutlu tümörü olan hastaların daha erken opere edildiği ancak neoadjuvan tedavi almamış çoğu hastanın ilk 1 ay içinde opere edildiği, ilk 3 ay içinde neredeyse tamamının opere edildiği görüldü. Bu durum daha küçük boyutlu tümörler için ayırıcı tanıların dışlanması için büyük boyutlu tümörlere göre daha fazla tetkik yapıldığının göstergesi olabilir.

PET-BT'de kitle SUV_{max} değerleri histopatolojik alt tiplere göre karşılaştırıldığında adenokarsinom ile karsinoid tümörün benzer olduğu ancak karsinoid tümörün diğer alt tiplerle arasında anlamlı fark olduğu, ayrıca adenokarsinom ile yassı epitel hücreli karsinom arasında anlamlı fark görüldü. PET-BT'de kitle boyutu histopatolojik alt tiplere göre karşılaştırıldığında adenokarsinom ve karsinoid tümörün benzer olduğu ve yassı hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinom ile belirgin farklı olduğu görüldü. PET-BT'de kitle SUV_{max} değerlerinin ortalama olarak en yüksek olduğu histolojik alt tip büyük hücreli karsinomdu. Bu bulgular, kitle boyutu küçük ve kitle SUV_{max} değeri küçük olan tmrlerin sıklıkla karsinoid veya adenokarsinom alt tipinde olduğu ve tümör boyutu büyük ve kitle SUV_{max} değeri yüksek olan tmrlerin sıklıkla yassı epitel hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve sarkomatoid karsinom alt tipinde olduğu şeklinde yorumlandı. Adenokarsinomun SUV_{max} değerlerinin kendi içinde varyansının yüksek olması nedeniyle tümör boyutu küçük olduğu halde kitle SUV_{max} değeri yüksek olan tmrlerin sıklıkla adenokarsinom olduğu düşünüldü. Bu bulguların çoğunlukla küratif cerrahi yapılmış olguların olduğu bir örneklemede görüldüğü göz önüne alındığında adenokarsinom olgularının genel olarak daha küçük boyutlu olması, adenokarsinomun diğer alt tiplere göre daha erken metastaz potansiyeline eriştiğini düşündürmektedir.

PET-BT'de tutulum saptanan lenf nodlarının patolojik örneklenen lenf nodlarının tamamıyla korelasyon göstermemesi PET-BT'deki lenf nodu istasyonlarının adlandırılmasındaki tutarsızlıkları veya PET-BT raporlarında her bir istasyon düzeyinde ayrıntı eksikliğini ifade ettiği gibi cerrahi olarak mediastinal lenf nodu diseksiyonunda standardizasyon eksikliğini veya örneklenen lenf nodlarının adlandırılmasındaki tutarsızlıkları ifade ediyor olabilir. PET-BT'de N1 lenf nodlarının tutulumuyla patolojik olarak örneklenen N1 lenf nodlarında tutulum arasında ilişki bulunamaması düşündürücüdür; ancak bu durum sıklıkla cerrahi yapılması kararını etkilemez. N2 evrelemede subaortik ve subkarinal lenf nodlarının, N2 ve N3 evrelemede sağ ve sol, alt ve st paratrakeal lenf nodlarının anahtar rol oynaması mediastinoskopinin

önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmada PET-BT'de yanlış pozitif mediastinal lenf nodu tutulumuna yol açan sadece 2 hastalık (antrakoz ve sinüs histiozis) saptandığından, literatürde sıklıkla karşılaşılan histoplazmozis, fibrozis, nekrotizan veya non-nekrotizan granülomatöz hastalık gibi etiyolojilerin bu örneklemin yansıttığı toplumda prevelansının düşük olduğu düşünüldü. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumunun SUV_{max} değerinin histopatolojik alt tiplere göre anlamlı farklılığı olmadığı görüldü ancak mediastinal lenf nodu tutulumunun SUV_{max} değeri arttıkça N evrelemesinin arttığı görüldü. Buna göre özellikle SUV_{max} 5 ve üzeri değerlerde, kitle SUV_{max} değeri ve tutulum gösteren mediastinal lenf nodu SUV_{max} değerinin benzer olmasının PET-BT'de gerçek pozitiflik oranını arttırdığı söylenebilir.

Bu çalışmaya mediastinal lenf nodlarının PET-BT'de ölçülen boyutu (sıklıkla PET-BT raporlarında belirtilmemesi nedeniyle) verilere dâhil edilmediğinden bu değişken açısından karşılaştırma yapılamadı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodlarının metastatik tutulumunun sıklıkla 1cm veya 1cm'den biraz büyük veya biraz küçük boyutlarda olduğu göz önünde bulundurulduğunda, PET'in üç boyutlu çözünürlüğüne yakın boyutlardaki oluşumların değerlendirilmesinde PET'in teknik özelliklerine özgü hataların oranın yüksek olması olasıdır. PET ve PET-BT'nin teknik hatalarının azaltılması yönündeki araştırmalara olduğu kadar; sınırlı sayıda olgu içeren, retrospektif, istatistiksel olarak kuvvetsiz çalışmalardan çok, uluslararası ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

PREOPERATİF PET-BT İLE DEĞERLENDİRİLMİŞ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA MEDİASTİNAL LENF NODU TUTULUMUNUN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMEYLE KORELASYONU

Akciğer kanseri en sık görülen ikinci kanserdir ancak kanserle ilişkili ölümlerin birinci nedenidir. KHDAK'ın erken evrede sağkalımı arttıran tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur ancak doğru evreleme ve cerrahi için uygun hasta seçimi prognoz açısından kritiktir. N evrelemesinde standardizasyon şarttır. PET-BT, KHDAK'ta doğru evreleme, tedavi yanıtı ve prognozun değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılır ve non-invaziv, tek seansta yapılan bir tetkik olması nedeniyle giderek daha fazla diğer tetkiklerin yerini almaktadır.

Bu tez çalışmasında preoperatif olarak PET-BT çekilmiş ve tanı veya tedavi amaçlı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde opere edilmiş olgular geriye dönük olarak PET-BT ve patoloji raporları ile değerlendirildi. PET-BT'de kitle boyutları, histopatolojik alt tip, kitle SUV_{max} değeri, mediastinal ve hiler lenf nodu istasyonları için SUV_{max} değeri ve histopatolojik tanısı kaydedilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Preoperatif PET-BT ile değerlendirilmiş hastaların mediastinal lenf nodu tutulumunun tümör histopatolojisi ile ilişkisi incelendiğinde, tümör histopatolojisi ile tümör SUV_{max} değerinin alt tipler arasında anlamlı olarak farklı olduğu ve daha yüksek mediastinal lenf nodu SUV_{max} değerlerinin daha yüksek N evrelemesiyle ilişkili olduğu ancak PET-BT'nin N1 evrelemesinde başarısız olduğu bulundu.

Anahtar sözcükler: PET-BT, mediastinal evreleme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri

7. ABSTRACT

THE CORRELATION OF HISTOPATHOLOGY AND MEDIASTINAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREOPERATIVELY EVALUATED WITH PET/CT

Lung cancer is the second most prevalent cancer, however, it is the one associated with the highest rate of cancer-related death. The current treatment modality that extends the survival the most in early stage NSCLC is surgery, nevertheless, accurate staging and appropriate patient selection for surgery is critical for prognosis. International standardization of N staging is essential. PET/CT is frequently used for evaluation of accurate staging, assessment of treatment response and overall prognosis in NSCLC and due to being a non-invasive study that is done in one session, it is being used increasingly more, replacing other options.

In this study, PET/CT and pathology reports of NSCLC cases that have been evaluated preoperatively with PET/CT and have been operated on for curative or biopsy purposes were analyzed retrospectively. Size of tumor in PET/CT, pathological subtype of tumor, SUV_{max} value of tumor, SUV_{max} value and pathological diagnosis of mediastinal and hilar lymph node stations were noted and statistically analyzed.

Examining the data, it was found that SUV_{max} value of tumor is significantly different among subtypes and higher SUV_{max} values of mediastinal lymph nodes were associated with higher N staging but PET/CT was unsuccessful in accurately determining N1 status.

Keywords: PET/CT, mediastinal staging, non-small cell lung cancer

8. KAYNAKLAR

1. Smith PW, Jones DR. Biology and Epidemiology of Lung Cancer. Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AEM, *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Third Edition*, Elsevier, 2008. s.
2. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG–PET scans in staging, response assessment, and follow–up care for non–small cell lung cancer. *Front. Oncol.* 2013; **2**: 208. doi: 10.3389/fonc.2012.00208
3. El–Hariri MA, Gouhar GK, Refat AM. Integrated PET/CT in the preoperative staging of lung cancer: A prospective comparison of CT, PET and integrated PET/CT. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2012; **43(4)**: 613–621
4. Stroobants SG. Nuclear Imaging of The Lung. Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AEM, *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Third Edition*, Elsevier, 2008. s. 429–443.
5. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non–small–cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; **382**: 709–19
6. Wick MR, Ritter JH. Pathologic Features of Carcinoma of the Lung. Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AEM, *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Third Edition*, Elsevier, 2008. s.
7. Wynder EL, Muscat JE. The Changing Epidemiology of Smoking and Lung Cancer Histology. *Environ Health Perspect* 1995; **103(8)**:143–148
8. Tan WW, Huq S, Harris JE, Arnold JL, Brenner BE, Farina GA, Hooker EA II, Maghfoor I, Peredy T, Perry M, Porrello PT, Talavera F. *Non–Small Cell Lung Cancer*. 16.09.2013, <http://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>

9. Thomas KW, Gould K, Jett JR, Ross ME. *Tumor node metastasis (TNM) staging system for non-small cell lung cancer*. 13.09.2013 <http://goo.gl/rY2Ejj>
10. Onaitis MW, D'Amico TA. Diagnosis and Staging of Lung Cancer. Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AEM, *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Third Edition*, Elsevier, 2008. s.
11. Sharma S, Gross BH. *Imaging in Non-Small Cell Lung Cancer* 17.09.2013 <http://emedicine.medscape.com/article/358433-overview>
12. Bockisch A, Freudenberg L, Antoch G, Rosenbaum S. Whole-Body Imaging in Oncology: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT). Hayat M. *Cancer Imaging: Instrumentation and Applications*, Elsevier, 2008. s. 161-168
13. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2009; **4(5)**: 568-577
14. Knoepp UW, Ravenel JG. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006. **58**: 15-30
15. Shon IH, O'Doherty MJ, Maisey MN. *Seminars in Nuclear Medicine* 2002, **32(4)**: 240-271
16. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012; **13**: e221-29
17. Lasnon C, Rodney JH, Beauregard JM, Milner A, Paciencia M, Guizard AV, Bardet S, Gervais R, Lemoel G, Zalcman G, Aide N. Impact of Point Spread Function Reconstruction on Thoracic Lymph Node Staging With 18 F-FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med* 2012; **37(10)**: 971-976
18. İmançlı FK. Operabl Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Mediastinal Evrelemeye PET-BT'nin Katkısı. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. İzmir, 2012

19. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:417–23