

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

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN
EVRELEMESİNDE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE
MEDİASTİNOSKOPİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKHAN ÖZTÜRK**

**DANIŐMAN
DOÇ.DR.FİĞEN TÜRK**

DENİZLİ - 2014

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

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN
EVRELEMESİNDE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE
MEDİASTİNOSKOPİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÖKHAN ÖZTÜRK**

**DANIŐMAN
DOÇ.DR.FİĞEN TÜRK**

DENİZLİ - 2014

Doç.Dr.Figen TÜRK danışmanlığında Dr.GÖKHAN ÖZTÜRK tarafından yapılan “KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN EVRELEME SİNDE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ VE MEDİASTİNOSKOPİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez çalışması 15/10/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Cerrahisi Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN PROF. Dr. Gökhan YUNCU

ÜYE Doç. Dr. Figen TÜRK

ÜYE Doç. Dr Rasih YAZKAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../....

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde, Göğüs Cerrahisi asistanlık eğitimim süresince;

yaklaşık on yıldır hastanemiz Göğüs Cerrahisi servisini, çağdaş ve modern bir eğitim kliniğine dönüştüren, bilgi ve tecrübesi ile bizlere yol gösterici olan Ana Bilim Dalı Başkanım ,saygı değer hocam Sn. Prof. Dr. GÖKHAN YUNCU 'ya,

geldiği ilk günden itibaren gece gündüz demeden çalışan, bilimsel yayınlarda desteğini esirgemeyen değerli hocam Sn. Doç. Dr. Figen TÜRK' e, birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; Sn. Yrd. Doç. Dr. Ümit AYDOĞMUŞ' a ve Sn. Doç. Dr. Cansel Atinkaya Öztürk' e, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım; Dr.Tolga SEMERKANT, Dr. Yasin EKİNCİ ve Dr. Levent AKSOY' a, beraber çalışırken desteklerini yanımda hissettiğim ameliyathane Hemşiresi Elif ŞEHİTOĞLU' na ve personeli Yusuf KURTULMUŞ' a,

Nükleer Tıp AD' na ve Biyoistatistik bölümüne ve özellikle Sn. Hande ŞENOL'a,

Bu günlere ulaşmamda emekleri ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam, abim ve kardeşime,

En son olarakta her an yanımda ve kalbimde olan , aşkını hissettiğim sevgili eşim Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK' e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gökhan ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGE KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
Evreleme.....	2
TNM sınıflandırması.....	4
Akciğer kanserinde bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi.....	8
Evrelemede kullanılan yöntemler.....	15
Noninvaziv yöntemler Görüntüleme Yöntemleri.....	15
İnvaziv Teknikler.....	31
3. MATERYAL VE METOT.....	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

SİMGE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATS	: American Thoracic Society
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ESM	: Ekstended servikal mediastinoskopi
ESTS	: European Society of Thoracic Surgeons
EUS-İA	: Endoskopik ultrasonografik transözofageal iğne aspirasyon biyopsisi
F/S	: Frozen Section
FDG	: Fluoro-2-deoxy-D-glucose
İV	: İntravenöz
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NÖD	: Negatif öngörü değeri
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PET/BT	: Pozitron emisyon tomografisi entegre bilgisayarlı tomografi
PÖD	: Pozitif öngörü değeri
RDOG	: Radiology Diagnostic Oncology Group
SFT	: Solunum fonksiyon test
SSM	: Standart servikal mediastinoskopi
SUVmax	: Maksimum standart uptake değeri
TBİA	: Transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi
TTİA	: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
UICC	: International Union Against Cancer
VAMLA	: Video asisted mediastinoskopik lenfadenektomi

TABLULAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	6. TNM evreleme sistemi ile 7. Evreleme sistemi yapılan değişiklikler	6
Tablo 2	7. TNM evreleme sistemi	7
Tablo 3	Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları (Mountain-Dresler lenf nodu haritası.)	12
Tablo 4	7. TNM sınıflamasına göre N faktörü	13
Tablo 5	Pozitron yayan radyonüklidlerin yarı ömürleri	18
Tablo 6	PET radyofarmasötikleri ve uygulama alanları	23
Tablo 7	İstatiksel analiz	35
Tablo 8	Hasta sayıları ve yüzdelerinin loblara göre dağılımı	37
Tablo 9	Preoperatif patolojik tanılar	38
Tablo 10a	PET/BT sonrası evre	39
Tablo 10b	Mediastinoskop sonrası sonrası evre dağılımı	39
Tablo 11	PET'e göre tutulum olan istasyon dağılımları	40
Tablo 12	Mediastinoskopi sonrası metastatik ve reaktif lenf nodlarının istasyonlara göre dağılımı.	40
Tablo 13	Yapılan operasyonların hasta sayısına göre dağılımı	41
Tablo 14	Mediastinoskopi ve PET/BT sonuçlarının karşılaştırılması	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları (Mountain-Dresler lenf nodu haritası.)	12
Şekil 2	Lenf nodu haritası	14
Şekil 3a	PET emisyon görüntüleri hastadan yayılan radyoaktif ışınların dedektördeki kristaller tarafından algılanmasıyla oluşturulur.	20
Şekil 3b	PET transmisyon görüntüleri konvansiyonel PET tarayıcılarda gantri içine yerleştirilen nokta kaynaklardan yayılan ışınların hasta vücudundaki geçiş özelliklerini belirleyerek, emisyon görüntülerindeki attenüasyonu ölçmede kullanılırlar.	20
Şekil 4a	Sağda konvansiyonel bir PET tarayıcının dış görünüşü ve solda iç yapısı görülmektedir. Dedektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir.	21
Şekil 4b	Entegre PET/BT sistemi görüntüsü. Aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir.	21
Şeki 5	11 R ve 8 nolu lenf nodlarında malign karakterde hipermetabolik alan	28
Şeki 6	EBUS – İA ve EUS – İA ile ulaşılabilen lenf nodlarının şematize görüntüsü(4,29)	30
Şeki 7	Tümör lokalizasyonların lobar dağılımı	36
Şeki 8	Preoperatif patolojik tanılar	37
Şeki 9	Mediastinoskopi sonrası patolojik tanılar	38
Şeki 10	Yapılan operasyonların dağılımı	41

ÖZET

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde cerrahi veya diğer tedavi seçeneklerinin en uygun olanını seçmede uzak organ metastazı en önemli belirleyicidir, daha sonra değerlendirilmesi gereken ise mediastinal lenf nodlarına metastazdır. Bu amaçla kullanılan noninvaziv evreleme yöntemlerinden PET/BT' nin, invaziv mediastinal evrelemenin yerini alabileceği ve mediastinoskopi kullanımını azaltabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde KHDAK tanısı ile opere olmuş hastalarda, PET/BT bulguları ile mediastinoskopi ile elde edilen histopatolojik sonuçlar karşılaştırılarak, PET/BT' nin lenf nodu metastazını göstermedeki etkinliği araştırıldı.

Materyal ve Metod: Kasım 2007-Nisan 2013 tarihleri arasında, KHDAK tanısı veya ön tanısı olan, ardışık 25 hasta değerlendirildi. Tüm hastalara PET/BT ve standart servikal mediastinoskopi yapıldı. Mediastinoskopide lenf nodu metastazı saptanmayan hastalara torakotomi ile cerrahi rezeksiyon yapıldı. PET/BT sonuçları ile mediastinal lenf nodlarının patoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'i(%96) erkek, 1'i(%4) kadın olup, ortalama yaş 60.24 ± 9.17 yıl (32-75), ortanca 59 arasında değişmekteydi. PET/BT incelemesinde 13 hastada gerçek pozitif, 7 hastada yalancı pozitif, 4 hastada gerçek negatif, 1 hastada ise yalancı negatif sonuç saptandı. PET/BT için sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif öngörü değeri ve doğruluk sırasıyla %92.9, %36.4, %65, %80 ve %68 idi. PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan ancak lenf nodu çapı ve tümör boyutu nedeniyle mediastinoskopi uygulanan bir hastada, gizli N2 hastalık insidansı %4 (1/25) olarak bulundu. Toplam 189 mediastinal lenf nodu PET/BT ve patolojik olarak incelendi. Bu lenf nodu istasyonlarından 39'u standart servikal mediastinoskopi (SSM) ile örneklendi (ortalama 1.56 istasyon/hasta).

Sonuç: PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu pozitifliği saptanan hastalarda kesin değerlendirme, invaziv mediastinal evreleme olmalıdır. Endobronşial ultrason eşliğindeki minimal invaziv işlemlerin kullanımının yaygınlaşması ile mediastinoskopi kullanım sıklığı azalmasına rağmen, özellikle tanı alınamayan her olguda, mediastinoskopi işlemi halen altın standarttır.

Anahtar kelimeler: PET-BT, mediastinoskopi, N2 pozitifliği, akciğer kanseri

ABSTRACT

COMPARISON OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND MEDIASTINOSCOPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGING

Purpose: Distant solid metastasis is the most important determinative in non-small cell lung cancer treatment to choose surgery or the other treatments which is the most appropriate treatment options. Afterward mediastinal lymph nodes metastasis should be evaluated. For this purpose, PET-BT which one of the non-invasive staging procedure could be used for mediastinal staging instead of invasive procedures and has been proposed to reduce the use of mediastinoscopy. In this study we investigate the efficiency of PET-BT to show the lymph node metastasis in the operated patients in our clinic who are diagnosed NSCLC and compare with histopathological results which are made by mediastinoscopy.

Material-Methods: 25 patients who are diagnosed or preliminary diagnosed NSCLC were evaluated in November 2007 to April 2013. PET-BT and standard cervical mediastinoscopy was done to all patients. Surgical resection with thoracotomy was done which lymph node metastasis could not detect in mediastinoscopy. PET-BT results and mediastinal lymph nodes pathological result are compared. 24 of 25 patients are men and 1 of 25 is woman. The mean age is 60.24 ± 9.17 years old (32-75), the median age is 59. In PET-BT 13 patients are true positive, 7 patients are false positive, 4 patients are true negative, 1 patient is false negative resulted. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy of PET-BT is in order to %92.9, %36.4, %65, %80 and %68. One of the patients could not detect mediastinal lymph node in PET-BT although had done mediastinoscopy because of lymph node diameter and tumour size, had found occult N2 disease (%4 incidence) . Total 189 mediastinal lymph node were studied for PET-BT and pathological. 39 of this lymph node stations were sampled with standard cervical mediastinoscopy. (mean: 1.56 station/patient)

Conclusion: PET-BT could be non-invasive mediastinal staging in mediastinal lymph node positive patients. Despite the decrease in the frequency of use of mediastinoscopy because of endobronchial ultrasound-guided minimally invasive procedures in the expansion of the use of, mediastinoscopy is still gold standard in especially could not diagnosed case.

Keywords: PET-BT, mediastinoscopy, N2 positive, lung cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hayat kalitesini ve yaşam süresini etkileyen en önemli sağlık sorunlarının başında gelir. Akciğer kanseri tüm kanserler içinde en sık rastlanılan, erkeklerde ise en fazla ölüm görülen tümördür. Akciğer kanseri olgularının %80 i küçük hücreli olmayan (non-small cell) gruptandır. Özellikle 20. yüzyılda sigara kullanımının artmasının ve endüstrileşmenin getirdiği hava kirliliğinin katkısı büyüktür [1] Kansere bağlı ölümlerde ise, akciğer kanseri tüm kanser ölümleri içinde ülkemizde ve dünyada ilk sırada yer aldığı belirtilmektedir [2].

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) en başarılı tedavi, cerrahi uygulanan özellikle erken evre hastalardır. KHDAK'lerinin tedavisinde cerrahi veya diğer tedavi seçeneklerinin en uygun olanını seçmede uzak organ metastazı en önemli belirleyicidir, daha sonra değerlendirilmesi gereken ise mediastinal lenf nodlarına metastazdır [3,4]. Sağ kalım beklentisini belirleyici olarak kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir. Toraks bilgisayarlı tomografisi(BT), günümüzde yerini PET/BT'ye bırakmış, PET/BT' nin BT'ye üstünlüğünü gösteren birçok araştırma çalışması mevcuttur [5-7]. Tümör hücrelerinin biyolojik aktivitelerinin görüntülenmesi prensibi ile tarayan PET/BT, mediastinal lenf nodu metastazı varlığını belirlemede, invaziv mediastinal evrelemenin yerini alabileceği ve mediastinoskopi kullanımını azaltabileceği ileri sürülmektedir [8].

Bu çalışmada, kliniğimizde KHDAK tanısı ile opere olmuş hastalarda, PET/BT bulguları ile mediastinoskopi ile elde edilen histopatolojik sonuçlar karşılaştırılarak, PET/BT' nin lenf nodu metastazını göstermedeki etkinliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dünyada başta gelen malignitedir ve 2012 yılı itibarı ile tüm yeni saptanan kanserlerin %13'ünü ve kanserden ölümlerinde en sık nedenini oluşturmaktadır [9]. 1997 yılında Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin yayınladığı raporda, akciğer kanserinin, tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırayı aldığı bildirilmiştir [10]. Ülkemizde de kansere bağlı ölüm nedenleri arasında, en sık neden olduğu (yılda 30.000 – 40.000), tahmin edilmektedir [11].

Evreleme

Tüm kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de tedavi seçeneklerini ve prognozunu belirlemede en önemli yol gösterici, hastalığın evresidir. 1946'da Denoix ilk kez TNM sistemini önermiş, 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Sonuçta ortaya iki farklı yaklaşım çıkmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC' nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir. Tümörün yer ve büyüklüğü, lenfatik metastazı ve uzak metastazına ilişkin faktörlere dayanan TNM evreleme sistemi, 1997 yılında yeniden düzenlenmiş ve Mountain tarafından yayınlanmıştır [12]. Halen kullanmakta olduğumuz 7. TNM evreleme sistemi, 1973-1997 yılları arasında kullanılan altı evrelemenin ardından, 2009 yılında yayınlanarak kullanılmaya başlanmıştır [13]. 1997 yılında kullanıma giren 6. evrelemede, evrelerarası sağkalım eğrilerinin kesişmesi ve evre tanımlayıcılarının yetersiz olması nedeniyle, *IASLC* (*International Association for the Study of Lung Cancer*) tarafından "Akciğer Kanseri Evreleme Projesi" oluşturulmuştur [14,15]. Projenin tamamlanması sonrasında, önerilen değişiklikler, AJCC ve UICC tarafından kabul görmüştür. 7. Evreleme sistemi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin yanı sıra bronkopulmoner karsinoid tümörlerin ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nin evrelenmesi için de önerilmiştir [16,17]. Yedinci TNM evreleme sisteminin gücü, daha öncekilerle kıyaslandığında en geniş veri tabanına sahip olmasıdır. 1974 yılında yayınlanan ilk

evrelemenin veri tabanında tek merkezden 2155 hasta varken, 1997 yılında yayınlanan 6. evrelemenin veri tabanında yine tek merkezden 5319 hasta yer almıştır [4,12]. Yedinci TNM evreleme sisteminin dayanağı olan "Akciğer Kanseri Evreleme Projesi"nde ise Kuzey Amerika, Asya, Avrupa ve Avustralya'da bulunan 19 ülkeden 46 merkez ve 100.869 hasta yer almıştır [14]. Proje kapsamında, 1990-2000 yılları arasında, veri tabanına kayıtlı 100.869 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ancak evreleme için gerekli verileri, tedavi ve takip kayıtları eksik olan 19.854 (%19.6) hasta proje dışı tutulmuş, 81.015 hasta projeye dahil edilmiştir. Bu hastaların da 13.290'ı KHAK iken 67.725'i KHDAK'dır. Klinik evreleme 53.640 hastada, patolojik evreleme 33.933 hastada, hem klinik hem patolojik evreleme 20.006 hastada yapılmıştır. Hastaların %95'i en az 2 yıl veya ölüme kadar izlenmiştir. Verilerin değerlendirilmesi için uygun istatistiksel yöntem kullanılmış, hem internal hem de eksternal validasyon yapılmıştır [18]. Görüldüğü üzere 7. TNM evrelemesi, oldukça önemli bir gelişmedir, şimdiye kadar majör değişikliklerin yapıldığı ilk evrelemedir ancak halen mükemmel olmaktan uzaktır. 7. evrelemenin eksik yanları göz önüne alarak, IASLC prospektif bir proje önerisinde bulunmuştur. Bu projeye daha önceki veri tabanında yer almayan, Güney Amerika ve Afrika da katılmıştır. Projenin tamamlanmasıyla şekillenecek olan 8. TNM evrelemesinin 2016 yılında yayınlanması beklenmektedir. Projeye yeni tanı alan hastalar dahil edilmektedir. Veri toplanması için, web ortamında kolay kullanılabilen bir veri toplama sistemi oluşturulmuştur. Veri toplama ve analizlerini, "*Cancer Research ve Biostatistics (CRAB)*" yapmaktadır.

Akciğer kanserli hastalar değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelendirmeler yapılmaktadır. Buna göre evrelendirme çeşitleri aşağıda gösterilmiştir.

- **cTNM (Klinik evrelendirme):** Hastanın klinik verilerinin değerlendirilmesi ile yapılan evrelendirmeye denir.
- **sTNM (Cerrahi evrelendirme):** Operasyon sırasında cerrah tarafından saptanan bulgulara göre yapılan evrelendirmeye denir.
- **pTNM (Patolojik evrelendirme):** Operasyonda rezeke edilen dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında yapılan evrelendirmeye denir.

- **rTNM (Tedavi sonrası yeniden evrelendirme):** Primer tedavinin yetersiz kalıp, progresif hastalığı bulunan bir hastada yapılan yeniden evrelendirilmeye denir.
- **aTNM (Otopsi evrelendirmesi):** Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelendirmeye denir.

TNM sınıflandırması

T Faktörü (Primer tümör)

Tümör boyutunun prognostik önemi 7. evrelemede ortaya konmuştur. Bu evreleme sistemindeki en önemli yenilik, T belirteciyle ilgili olarak tümör çaplarına bazı sınır değerler konmasıdır.

- **Tx:** Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.
- **T0:** Primer tümöre ait bir bulgu yok.
- **T1:** Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok)
 - T1a:** Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük
 - T1b:** Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük fakat 3 cm'e eşit veya daha küçük
- **T2:** Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 7 cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip
 - ✓ Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş
 - ✓ Visseral plevra invazyonu var
 - ✓ Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
- T2a:** Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük fakat 5 cm'e eşit veya daha küçük
- T2b:** Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük

- **T3:** Tümörün en büyük çapı 7cm'den büyük veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip
 - ✓ Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu
 - ✓ Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede
 - ✓ Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
 - ✓ Tümörle aynı lobta satellit nodül
- **T4:** Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör
 - ✓ Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina
 - ✓ Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül

N Faktörü (Bölgesel lenf nodları)

En son evrelemede N faktörü ile herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

M Faktörü (Uzak metastaz)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz varlığı.

Son evrelemede malign plevra ve perikard efüzyonu varlığı, değişikliğin yapıldığı diğer bir durumdur. Önceki evrelemede T4 olarak evrelense de, sağkalımlarının M1 olgularla benzerliği nedeniyle tedavileride bu şekilde planlanan olgular, bu evreleme sisteminde M1a olarak evrelenmiştir. Karşı akciğer metastazları da bu gruba dahil edilmiştir.

M1a:

- ✓ Kontralateral akciğerde metastatik nodül,
- ✓ Malign plevral veya perikardiyal efüzyon,
- ✓ Plevrada tümör nodülleri,

M1b: Uzak organ metastazları.

TNM sınıflamasına göre KHDAK' nin evrelendirilmesinin, bir önceki evreleme sistemi ile mukayesesi Tablo 1'de, son evreleme sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir [19].

TNM-6	TNM-7	N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	1A	2A	3A	3B
T2 (>2 ve ≤ 3 cm)	T1b	1A	2A	3A	3B
T2 (>3 ve ≤ 5 cm)	T2a	1B	2A (2B)*	3A	3B
T2 (> 7 cm)	T3	2B (1B)*	3A (2B)*	3A	3B
T3 (santral invazyon)	T3	2B	3A	3A	3B
T4 (aynı lobda nodül)	T3	2B (3B)*	3A (3B)*	3A (3B)*	3B
T4 (invazyon)	T4	3A (3B)*	3A (3B)*	3B	3B
M1 (aynı akciğerde nodül)	T4	3A (4)*	3A (4)*	3B (4)*	3B (4)*
T4 (plevral yayılım)	M1a	4 (3B)*	4 (3B)*	4 (3B)*	4 (3B)*
M1(karşı akciğerde nodül)	M1a	4	4	4	4
M1(uzak metastaz)	M1b	4	4	4	4

*Parantez içindekiler 6. TNM evrelemesindeki hastalık evresidir.

Tablo 1. 6. TNM evreleme sistemi ile 7. Evreleme sistemi yapılan değişiklikler

Tüm bu değişikliklerin yanı sıra genel hastalık evresinde de değişiklikler olmuş, toplamda 10 evre grubu daha düşük evreye kayarken, 7 evre grubu ileri evreye kaymıştır. Hastaların toplandığı 1990-2000 yılları arasında, belli bölgeler ve zaman periyotlarında tanı yöntemleri standardize değildir ve her merkezde evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanımı mevcut değildir. Ayrıca, bazı

veri tabanlarının TNM sınıflamasına uygun olmadığı görülmüştür. Klinik ve/veya patolojik T tanımı yapılmış olsa da, ayrımının yer almaması T3 ve T4 tanımlayıcıları üzerinde çalışmaya engel olmuştur [20]. Aynı şekilde N1, N2 ayrımı ve M1'in çeşitli formları üzerinde de çalışılmamıştır [21,22]. Bölgeler arasında kullanılan farklı nodal haritalar (Naruke ve Mountain-Dressler gibi), N evreleme üzerinde çalışmaya olanak vermemiş ve bu nedenle 7. evrelemede N sınıflamasıyla ilgili değişiklik yapılamamış ancak yeni bir lenf nodu haritası önerilmiştir (23,24). Evreleme tamamen anatomik özelliklere dayandırılmış, prognostik ve prediktif olduğu bilinen bazı moleküler belirleyicilere yer verilmemiştir.

Gizli Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a,b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a,b

Tablo 2. 7. TNM evreleme sistemi

Evrelemede özellik arzeden durumlar

Akciğer kanserinde rutin TNM sınıflamasında bahsi geçmeyen birtakım özel durumlar aşağıda belirtilmiştir (12,13,14,15).

1) Paryetal plevra invazyonu olmaksızın, göğüs duvarı veya diyafragma lezyonları M1 olarak,

- 2) Süperior sulkus tümörleri T3 olarak kabul edilirken, brakriyal pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan Pancoast sendromu T4 olarak,
- 3) Sempatik zincir ve stellat gangliyonun tutulumu T3 olarak,
- 4) Azigos veni invazyonu T3 olarak,
- 5) Pulmoner arter ve venlerin intraperikardiyal tutulumu T4, ekstraperikardiyal tutulumu ise T3 olarak,
- 6) Tümöre bağlı vena kava süperior obstrüksiyonu T4 olarak, tümör periferik ise, mediastinal yapılara invazyonu belirgin değilse, mediastinal lenf nodu metastazına göz önüne alınarak, tümör evrelendirilmesi mevcut T ve N kriterlerine göre yapılır.
- 7) Tümörün diyafragmayı geçerek karın içi organlarını direk invaze etmesi T4, komşuluk yoluyla olmayan tutulumlar ise M1 olarak,
- 8) Mediastinal organlar tutulmadan sadece mediastinal yağlı doku invazyonu T3 olarak,

Akciğer kanserinde bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi

Akciğer kanserinde tedavi seçimi ve tedavi başarısını değerlendirmede en önemli faktör bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesidir [12,25,26]. Klinik ile lenf nodu metastaz ilişkisini ilk kez tarifleyen Naruke dir. 1967 yılında kendi deneyimi ve daha önceki araştırmacıların çalışmalarına dayanarak, intratorasik lenf nodlarını haritalamıştır [27]. Japon-Amerikan çalışma grubu tarafından bu konuda ilk İngilizce makaleler 1976 ve 1978 yıllarında yayınlanmış ve AJCC tarafından onaylanmıştır [28,29]. 1980 yılından itibaren de UICC tarafından akciğer kanserinin TNM sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır. 1981 yılında American Thoracic Society (ATS) yayınladığı bir rapor ile mediastinal lenf nodlarını yeniden düzenlemiştir. Mountain ve Dresler tarafından 1997 yılında revize edilmiş AJCC tarafından önerilen ve güncel olarak kullanılan lenf nodu haritası sınıflandırmasına göre; [12].

N2 lenf nodları;

1 (sol/sağ)

Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları

Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı,

Alt sınırını bilateral klavikulalar ve orta hatta manibrumun üst sınırı oluşturur.

2 (sol/sağ)

Üst paratrakeal nodlar

2R;

Üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı

Alt sınır; trakea ile innominate venin kesişimi

2L;

Üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı

Alt sınır arkus aortanın üst sınırı

3

Prevasküler ve retrotrakeal nodlar

3a;(prevasküler)

Sağda;

Üstte toraksın üst kısmı,

Altta karina seviyesi,

Önde sternumun arkası,

Arkada vena kava superiorun önü

Solda;

Üstte toraksın üst kısmı,

Altta karina seviyesi,

Önde sternumun arkası,

Arkada sol karotis arter sınırlarını oluşturur.

3p;(retrotrakeal)

Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur

4 (sağ R/sol L)

Alt paratrakeal nodlar

4R; trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan paratrakeal nodları içerir

Üst sınır; trakea ile innominate venin kesişimi

Alt sınır; azigos venin alt sınırı

4L; trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir

Üst sınır; arkus aortanın üst sınırı

Alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarı

5

Subaortik(aortikopulmoner Pencere)

Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları

Üst sınır; arkus aortanın alt sınırı

Alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarı

6

Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik)

Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları

Üst sınır; arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi

Alt sınır; arkus aortanın alt sınırı

7

Subkarinal nodlar

Üst sınır; karina

Alt sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı

8 (sol/sağ)

Paraözofageal nodlar (karinanın altında)

Özofagus orta hattının sağında ve solunda özofagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nodlarını içermez

Üst sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı

Alt sınır; diafragma

9

(sol/sağ) Pulmoner ligament nodları

Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır.

Üst sınır; inferior pulmoner ven

Alt sınır; diafragma

N1 lenf nodları;

10 (sol/sağ)

Hiler nodlar

Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodlarıdır.

Üst sınır; sağda azigos venin üst kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı

Alt sınır; her iki tarafta interlober bölge

11

İnterlober nodlar

Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları

11s(superior); sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında

11i(inferior); sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında

12

Lober nodlar

Lober bronşa bitişik lenf nodlarıdır.

13

Segmental nodlar

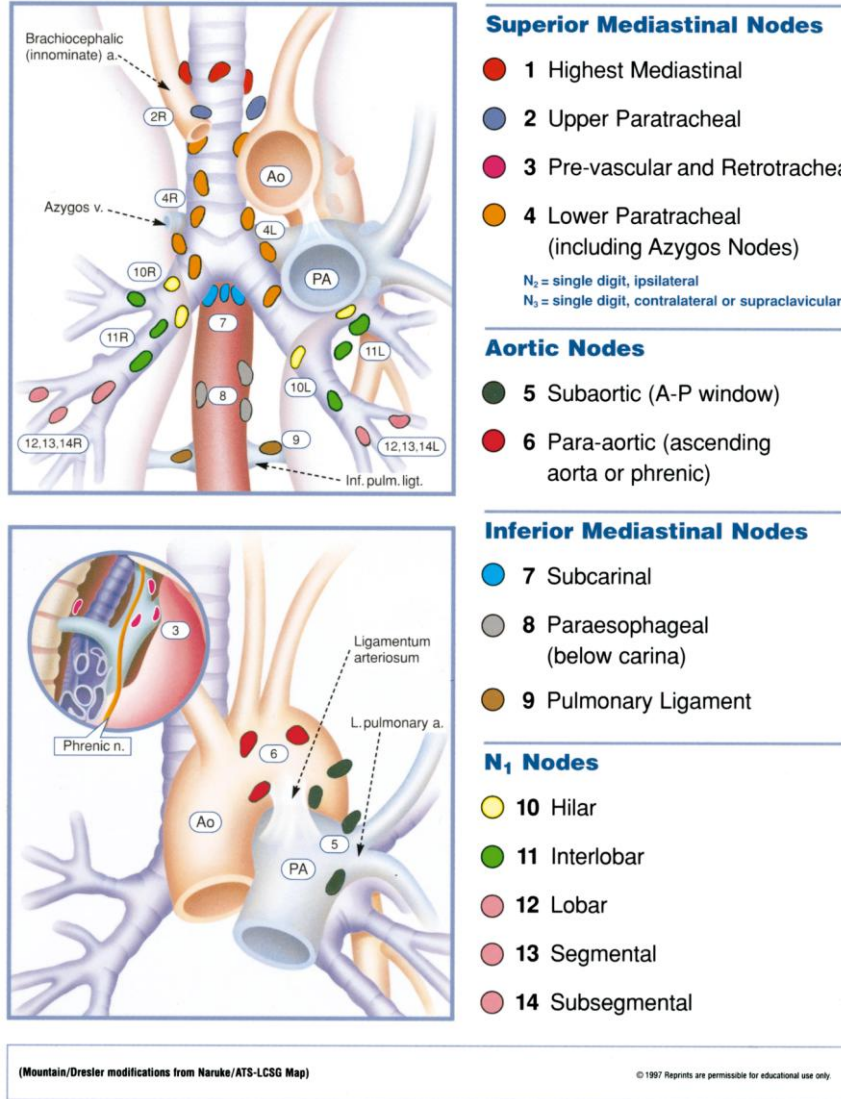
Segment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.

14

Subsegmental nodlar

Subsegment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.

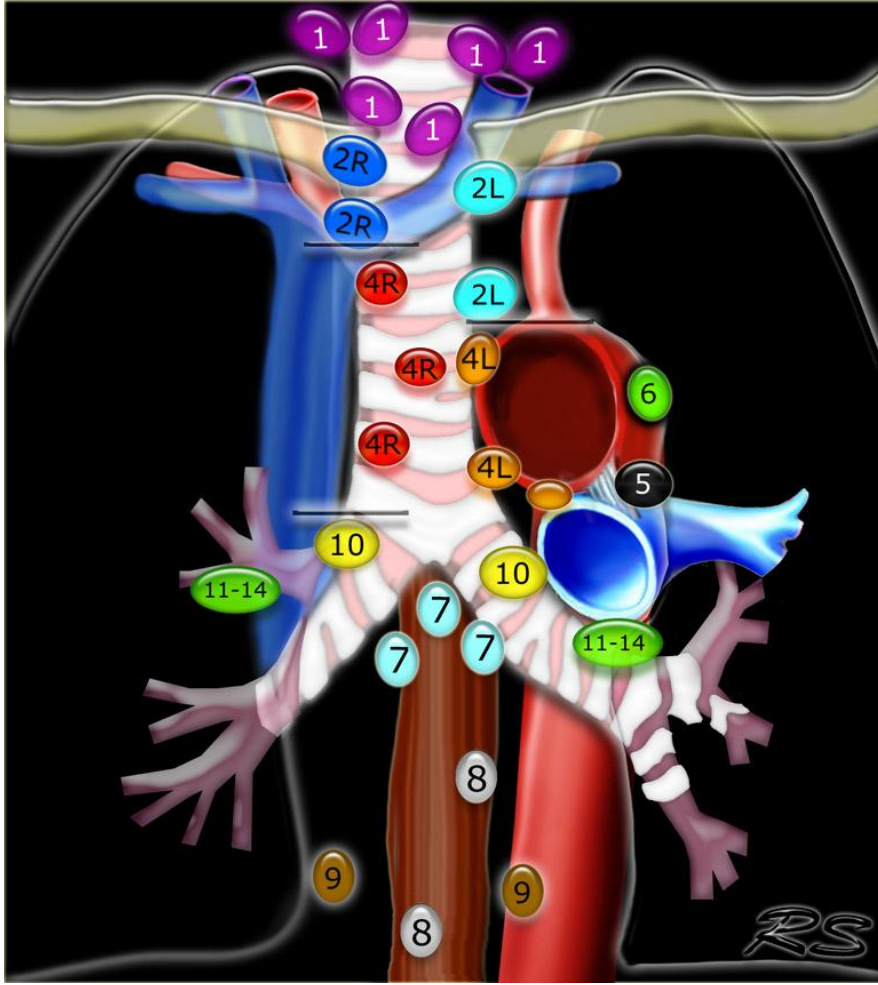
Tablo 3 ve Şekil 1 ve 2’de Mountain- Dresler sınıflamasına göre lenf nodu haritası ve Tablo 4’te yedinci TNM sınıflamasına göre lenf nodu faktörü gösterilmiştir[12,13,14].



Tablo 3 ve Şekil 1: Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları (Mountain-Dresler lenf nodu haritası.)

Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Aynı taraf hiler, peribronşial, interlober, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu tutulumu, (10, 11, 12, 13, 14)
N2	Subkarinal ve ipsilateral mediastinal lenf nodu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)
N3	Kontralateral mediastinal, ipsilateral ya da kontralateral skalen ve supraklaviküler lenf nodu

Tablo 4: 7. TNM sınıflamasına göre N faktörü



Şekil 2: Lenf nodu haritası (Regional lymph node classification for lung cancer staging by CF Mountain and CM Dresler Chest, Vol 111, 1718-1723)

Evreleme Yöntemleri

I. Noninvaziv Teknikler (T ve N evrelemesinde görüntüleme yöntemleri)

A) Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (Toraks BT):

Akciğer kanseri düşünülen her hastanın hem tanısı hem de evrelendirilmesinde toraks BT önemli bir yöntemdir. Bilinen ya da şüpheli akciğer kanseri olan hastalarda spiral BT çekilmelidir. Kontrastlı çekilmesi önerilir. Sağ pulmoner arter, ana bronşun etrafından geçerken ve sol pulmoner arterin, sol üst lob bronşu üzerinden kemer oluşturduğu yerde damarlara komşu lenf nodları pulmoner arterin nodüler kısmı olarak yanlış değerlendirilebilir. Özellikle bu bölgelerin incelenmesinde İV kontrast maddeden yararlanılır [30]. Kesit alanına giren İV kontrast madde, lenf nodu ve vasküler yapıların ayırt edilmesinde özellikle aortikopulmoner pencerenin değerlendirilmesinde ve santral tümörlerde mediastinal invazyonu saptamada yardımcıdır. Rutin olarak birlikte üst abdomende görüntülenmelidir. Primer tümörün boyutu ve yayılımı, mediastinal ve üst abdomene (karaciğer veya sürrenal bezleri de görüntülenmesi halinde kısmen de olsa “M” faktörünü değerlendirebilmek amacıyla) metastazını gösterir. Aynı zamanda diğer parankimal lezyonların ve plevra boşluğunun durumu hakkında bilgi sağlar. Kısa aksı 1 cm veya daha büyük olan mediastinal lenf bezi bulunması patolojik olarak kabul edilmektedir. Kısa aksı > 1 cm lenf nodları olan hastalarda cerrahi öncesi mediasteninin ileri incelemesi yapılmalıdır. Modern kontrastlı BT, mediastinal lenf nodu büyüklüğünü değerlendirmede çok doğru sonuçlar vermesine rağmen, lenf nodu büyüklüğüne göre yapılan evreleme yeterli doğruluğa ulaşamamaktadır. Yapılan çalışmalarda küçük lenf nodlarında %20'ye ulaşan oranlarda metastaz görülebileceği ve büyümüş lenf nodlarının da benign olabileceği gösterilmiştir [30]. Lenf nodu kısa çapının 1 cm'den büyük olmasının metastaz açısından şüpheli olarak değerlendirilmesi genel olarak kabul edilen görüştür.(31) Bu tanımlama BT'nin yalancı negatiflik oranlarını azaltmaktadır. Toloza ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanan meta-analizde, toraks BT' nin mediastinal lenf nodu evrelemesinde sensitivitesi %57, spesifisitesi %82, negatif öngörü değeri (NÖD) %83 ve pozitif öngörü değeri (PÖD) %56 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında akciğer kanserinde toraks BT'nin mediastinal evrelemede yeterli olmadığı sonucuna varılır. [7]. Ekzantrik, düzensiz ve noktasal kalsifikasyon gösteren pulmoner nodüller

malignite lehine değerlendirilir. Santral, difüz ve mısır patlağı şeklindeki kalsifikasyonlar benign olarak değerlendirilebilir. Akciğer kanserini saptamak için duyarlılığı %50-80 arasındadır. BT'nin malign dediği lenf bezlerinin %40'ının aslında benign olduğu ve özellikle obstrüktif pnömonisi olan hastalarda buna dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

B) Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme (Toraks MRG):

Akciğer kanseri evrelemesinde T ve N faktörünü saptamada Toraks MRG'nin rutin çekilmesi önerilmez. Süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesinde, hiler lenf nodunu, hiler vasküler yapılardan ayırmada (hızlı kan akımına sahip damarların lenf nodlarına göre daha farklı bir sinyal vermesinden dolayı), metastaz araştırmasında beyinde, kalbe komşu tümörlerde perikard tutulumu (T3) ile miyokard tutulumunu (T4) belirlemekte, kardiyofrenik açığa yerleşmiş ve alt lob medialde yer alan tümörleri değerlendirmede toraks MRG toraks BT'den üstündür. Toraks MRG' de lenf nodu metastazı, BT' de olduğu gibi lenf nodu çapının artması ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle koronal ve sagittal kesitlerde aortikopulmoner ve subkarinal lenf nodlarının büyümesini daha iyi göstermektedir [32,33]. Solunum ve diğer hareketler, görüntünün bulanıklaşmasına ve bir grup normal boyuttaki lenf nodunun tek bir büyük lenf nodu olarak algılanmasına neden olabilmektedir [34].“Radiology Diagnostic Oncology Group” (RDOG) yaptığı çalışmada akciğer kanseri evrelemesinde mediasten ve süperior sulkus tümörleri dışında BT ve MRG' nin doğruluk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçta Toraks MRG'ın yukarıda belirtilen durumlar ve hastanın ek hastalığı nedeniyle kontrast madde verilemeyen hastalar dışında, çekilmesi gerekmemektedir [35,36].

C) Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

İnsan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gama ışınlarını saptayarak, vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. Pozitron yayan radyonüklidlerin veya

radyonüklidler ile bağılı farmasötiklerin vücuda verilmesinden sonra bunların organizmadaki dağılımlarının, bu iş için özel olarak üretilmiş tarayıcılar ile tomografik olarak gösterilmesidir. PET yönteminin en önemli özelliği ve radyolojik tomografi tekniklerinden temel farkı, yapısal (anatomik) detaydan daha çok, fonksiyonel /metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olmasıdır. Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre değişik metabolik/fonksiyonel parametreler PET yöntemi ile invivo olarak görüntülenir (37). PET yönteminin uzaysal rezolüsyonu radyolojik tomografi yöntemlerine göre daha düşüktür. Ancak, henüz yapısal değişikliklerin oluşmadığı erken dönemlerdeki fonksiyonel/metabolik değişiklikleri saptayabildiği için erken tanı potansiyeli taşır. Bilinen yapısal değişikliklerin metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardımcı olur. PET, diğer nükleer tıp yöntemleri gibi ‘ emisyon ’ tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Hastaya verilen bir radyonüklid/radyofarmasötikten yayılan gama ışınları dışarıdan saptanarak vücut içerisindeki dağılımları ölçülür/ görüntüye çevrilir. PET teknolojisinin klasik nükleer tıp yöntemlerinden farkı kullanılan radyonüklidler (pozitron) yayıcılar ile farklı görüntüleme sistemlerinin (PET kamera) kullanılmasıdır. PET’de kullanılan radyonüklidler flor-18, karbon-11, nitrojen-13 ve oksijen-15’dir. Pozitron yayıcı radyonüklidler siklotron adı verilen sistemlerde yapay olarak oluşturulurlar (38). Çekirdeklerinde proton (pozitif yük) fazlalığı vardır. Kararlı hale geçmek için bozunurken çekirdekten pozitif yüklü bir elektron (pozitron) partikülü fırlatırlar. Pozitron partikülü ortamda kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun gerçek elektronu (negatif yüklü) ile çarpışır. İki kütle de yok olur ve enerjiye dönüşerek birbirine zıt hareket eden 511 kiloelektronVolt (keV) sabit enerjide iki gama ışını oluşur. Bu olay ‘pozitron yok olması’ veya ‘çift oluşumu’ olarak isimlendirilir. C-11, N-12 ve O-16 radyonüklidleri çok kısa yarı ömürlüdürler. Taşınmaları ve dağıtımları mümkün değildir (Tablo 5) [37]. F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötikler nispeten uzun yarı ömürlüdür (110 dakika) ve belirli mesafelere dağıtılması mümkündür. Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre invivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kabul gören parametrelerdir.

Glukoz metabolizması rutin klinik uygulamalarda en çok kullanılan PET parametresidir. Glukoz metabolizmasının izlenmesinde F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiği kullanılmaktadır. Dünyadaki PET uygulamalarının çok büyük bir çoğunluğunu, ülkemizdeki PET uygulamalarının ise tamamına yakınına FDG çalışmaları oluşturmaktadır. FDG tıpkı D-glukoz gibi hücre membranından geçerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforileze edilir, ancak bu kademedен sonra katabolize edilemez ve hücre içinde birikir. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım konsantrasyonu gösteren hipermetabolik odaklar olarak, glukoz metabolizması azalmış dokular PET görüntülerinde normal dokulara göre daha düşük sayım konsantrasyonu gösteren hipometabolik odaklar olarak gözükürler. Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik olmayan ve vücut background aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. FDG tutulum yoğunluğu 'standart uptake değeri ' (SUD) adı verilen semikantitatif bir parametre ile ifade edilir. SUD >2,5 olması izlenen lezyonun hipermetabolik (malignite şüphesi) olduğunu gösterir. Akciğer kanserini saptama ve özellikle uzak metastaz odaklarında yüksek duyarlılığa %79-95 sahiptir fakat spesifitesi düşüktür. Konvansiyonel PET kameralarında izlenen atipik metabolizmalı odakların yakın zamanda yapılan anatomik görüntüler (BT ve /veya MR) ile karşılaştırılması gereklidir. Aynı anda hem BT hem de PET yapabilen kombine görüntüleme sistemleri (PET/CT) geliştirilmiştir (39).

Radyonüklid	Yarı ömrü
Karbon (C)-11	20,4 dakika
Nitrojen (N)-13	9,96 dakika
Oksijen (O)-15	2,07 dakika
Flor (F)-18	109,8 dakika
Rubidyum(Rb)-82	75 saniye

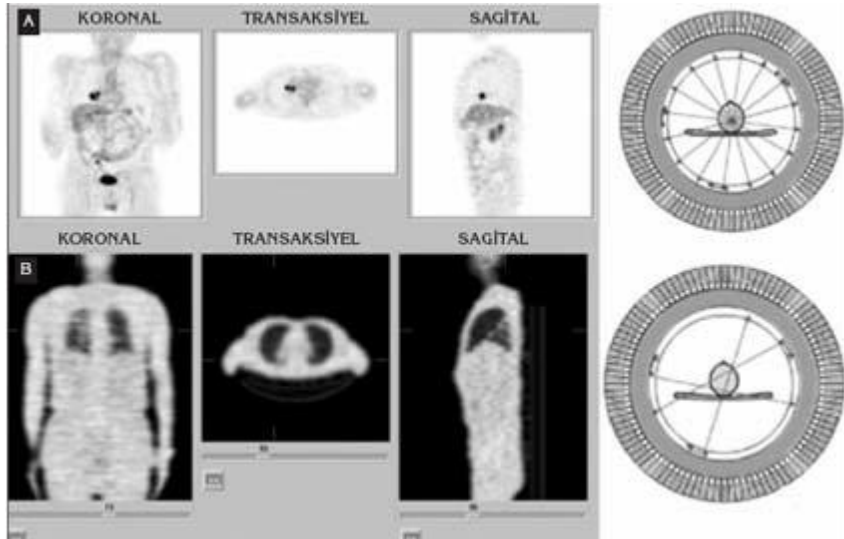
Tablo 5:Pozitron yayan radyonüklidlerin yarı ömürleri

PET'in Tarihçesi:

Siklotron, helyum çekirdeği veya proton gibi ağırca yüklü tanecikleri, aşırı büyük gerilimler gerektirmeden yüksek hızlara çıkarmakta kullanılan, manyetik rezonanslı hızlandırıcı cihazdır, bir çeşit parçacık hızlandırıcıdır. 1929 yılında A.B.D.'de Berkeley'deki Kaliforniya Üniversitesi'nde Ernest O. Lawrence, tarafından icat edilmiştir [39]. Çok bilinmemesine rağmen aslında aynı dönemlerde Macar Sándor Gaál siklotronun çalışma prensiplerini tarif etmiştir. Ancak uluslararası kaynaklarca Lawrence ilk olarak bu cihazı yapan ve icat eden kişi olarak gösterilmiştir. Ernest Lawrence bu buluşuyla 1939 yılında Nobel ödülü kazanmıştır [39]. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu PET görüntülemenin mümkün olması tıptaki gelişmelerin yanı sıra diğer alanlardaki teknolojik ve bilimsel gelişmelerin (çekirdek fiziği, radyofarmasi, elektronik, matematik, biyomedikal ve bilgisayar teknolojisi gibi) de ortak bir sonucudur. Tıbbi amaçlı ilk siklotron ise 1964 yılında Washington Üniversitesi Tıp Merkezinde kullanılmaya başlanmıştır. Tıbbi amaçla kullanılan siklotronlar 20 mev nin altında olan siklotronlardır. Daha güçlü olanlar fizik alanında ve araştırma amacıyla kullanılırlar. Günümüzde PET bulunduran merkezlerde daha çok “bebek siklotron” diye tabir edilen küçük, kullanımı kolay ve ekonomik olan siklotronlar kullanılmaktadır. Pozitron yayıcı radyoizotoplar çok kısa yarı ömre sahip oldukları için Pet merkezlerin içinde veya çok yakınında siklotron olması gerekmektedir. Klinik PET çalışmaları onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji konularında yoğunluk kazanmıştır. Türkiye’de ise ilk medikal amaçlı radyoizotop kullanımı 1958 yılında İstanbul Üniversitesinde Tıp Fakültesinde I -123 ün uygulanması şeklinde olmuştur. PET cihazı ilk kez 1970’li yılların ilk yarısında A.B.D.’de kullanılmıştır [40]. 1990 yıllarında F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan PET uygulamalarının onkolojide önem kazanması ile PET yönteminin değeri anlaşılmaya başlamış ve buna paralel olarak PET kamera teknolojisi de gelişmiştir. Bu nedenle son 20 yılda PET/BT birçok ülkede hastalar açısından ulaşılabilir hale gelmiştir [37]. Türkiye de ilk kez 2000 yılında kullanılmaya başlanmıştır (38) Son 10 yılda kullanımı hızla artmıştır. Ülkemizde gerektiğinde yararlanılabilen bir tetkik olarak yerini almıştır.

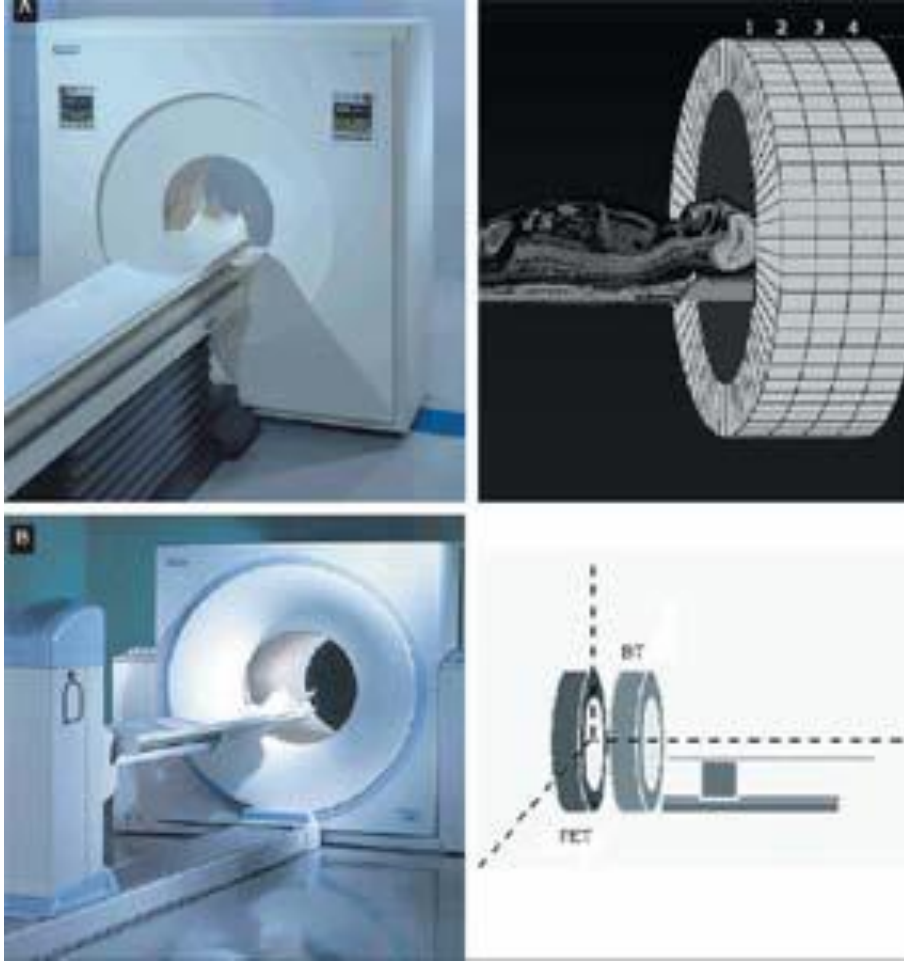
Atenüasyon düzeltmesi

Görüntüleme ajanının venöz damar içine enjekte edilmesi sonrasında vücut içerisindeki organlardan kaynaklanan gama fotonları (emisyon görüntüleme) (Resim 3a) detektörlere ulaşına dek çeşitli yoğunluktaki dokulardan geçerler, gama fotonların bir kısmı her dokuda dokunun yoğunluğuna ve fotonun aldığı mesafeye göre farklı oranlarda absorbe edilir. Yoğun dokularda daha fazla absorbe edilir. PET görüntülemede yüksek enerjili gama fotonları kullanılır (511 keV). Bu sayede absorpsiyonun sınırlı kalmasını sağlar, sonrasında yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için absorpsiyonun düzeltilmesi (atenüasyon korreksiyon) işleminin yapılması gereklidir. Bu düzeltmeyi yapmak için her dokuya ait düzeltme katsayılarının belirlenmesi gereklidir. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Ge-68 gibi) veya x-ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) (Şekil 3b) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır (Şekil 4a) [38].



Şekil 3a PET emisyon görüntüleri hastadan yayılan radyoaktif ışınların dedektördeki kristaller tarafından algılanmasıyla oluşturulur.

Şekil 3b PET transmisyon görüntüleri konvansiyonel PET tarayıcılarda gantri içine yerleştirilen nokta kaynaklardan yayılan ışınların hasta vücudundaki geçiş özelliklerini belirleyerek, emisyon görüntülerindeki attenüasyonu ölçmede kullanılırlar.



Şekil 4a: Sağda konvansiyonel bir PET tarayıcının dış görünüşü ve solda iç yapısı görülmektedir. Dedektör içerisinde dairesel tarzda çok sıralı olarak dizilmiş kristal paketleri hastadan yayılan radyoaktif ışınları algılayarak görünebilir sinyallere çevirir ve işleme bilgisayarına gönderir.

Şekil 4b: Entegre PET/CT sistemi görüntüsü. Aynı tarayıcı içerisinde önde BT, arkada PET dedektörü birlikte yerleştirilmiştir.

Bu sayede gerçekçi ve anatomik lokalizasyonun daha doğru tesbit edilebildiği görüntüler elde etmek mümkün olmaktadır (Şekil 4b) [38].

Günümüzde aynı seansta hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüler elde edilebilmek için PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de geliştirilmiştir. Bunlar “Hibrid Sistemler” olarak isimlendirilir.

PET Görüntüleme ajanları ve kullanım alanları

Tıbbi olarak en sık kullanılan radyofarmasötik ajan (%90 oranında) glukoz metabolizmasını gösteren F-18 ile bağlanmış FDG (2-Florodeoksi-D-glikoz)'dir. Bu ajanla vücudun glikoz metabolizma haritası görüntülenebilir [37,38,41]. Kullanılan Başlıca PET görüntüleme radyofarmasötikleri ve görüntüleme prensipleri alta tablo (Tablo 6) halinde özetlenmiştir. Kullanılan radyofarmasötüğün özelliğine göre değişik biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler in-vivo görüntülenebilir [37]. Radyofarmasötik ajan olarak kullanılan F-18 FDG dışındakiler sadece belli merkezlerde üretilebilir, bu sebepten kullanımları yaygın değildir.

Radyofarmasötik	Uygulama alanları
F-18 FDG	Onkoloji:Malin tümör tanısı, evreleme, nüks tanısı ve tedavisi Onkoloji dışı: Miyokard viabilite tayini, epileptik fokus lokalizasyonu , Alzheimer konfirmasyonu
F-18	Kemik metabolizması
O-15 Su	Beyin ve miyokard perfüzyon ölçümü
C-11 Methionin	Aminoasit metabolizması
N-13 Amonyum	Miyokard perfüzyon
Rb-82 Rubidium	Miyokard perfüzyon
C-11 Flumazenil	Epileptik fokus lokalizasyonu
F-18 Fluoromisonidazol	Tümör ve miyokard hipoksisi
C-11 Acetate	Kardiyak oksidatif metabolizması
C-11 Palmitate	Kardiyak serbest yağ ait metabolizması
F-18 Fluorodopa	Dopamin sentezi
C-11 Aminoisobutirik asit	Tümör aminoasit uptake'i
F-18 Fluorourasil	Kemoterapiye cevap araştırması
C-11 Timidin	Tümör sellüler proliferasyon hızı
Gallium(Ga)-68 EDTA	Kan-beyin bariyer permeabilitesi
C-11 Tirozin	Tümör metabolizması
Iyot(I)-124	Iyot metabolizması
F-18 17 beta-estradiol(FES)	Östrojen reseptör fonksiyonu

Tablo 6:PET radyofarmasötikleri ve uygulama alanları

FDG, glikoz metabolizmasının arttığı diğer olaylar ve dokularda da tutulur. FDG tümöre spesifik bir ajan değildir. Beyin, toklukta miyokard dokusu, iskelet kaslar aktivasyon durumunda, dil kökü, tonsiller, sublingal bezler, lenfoid doku, larenks kasları özellikle uptake fazında konuşan hastalarda belirgin olarak FDG tutar. Mide ve barsak tutulumu ise kişiden kişiye değişir. Ayrıca enflamasyon/enfeksiyon ve iyileşen kırıklarda hücrelerde FDG yoğun tutulur [37,38,41].

PET Görüntüleme, Uygulama ve Yorumlama:

Hasta en az 4-12 saat açlık sonrası PET çekimi yapılır. Bazal seviyedeki endojen glikoz ve insülin düzeylerinde FDG'nin kas tutulumu düşük, tümör tutulumu ise optimaldir. İnsülin ve oral antidiyabetikler 4 saat öncesinden kesilmelidir, diğer kullanılan ilaçların kesilmesine gerek yoktur. Çekim yapılmadan önce kan glikoz değeri 60-130 mg/dl arası idealdir. Glikoz seviyesi uygun ise damar yolundan 10 mili Curie(mCi) FDG enjekte edilir. Çocuklarda 140 Ci(minimum 2.5 mCi) dozda uygulanır. Pelvis bölgesi detaylı incelenecekse mesanede biriken aktivitenin bir lezyonu maskeleyebileceği için hastaya sonda takılır [37,38]. FDG enjeksiyonundan sonra kas tutulumunu azaltmak için hasta hareketsiz bir şekilde bekletilir. Bekleme süresi; FDG dağılımının dengeye ulaşması ve yeterli tümör tutulumunun oluşması için 45-60 dk' dır. Bu süre içinde vokal kordlar ile çığneme ve yutmayla ilgili kasların FDG tutulumunu engellemek için hastanın konuşmaması, yememesi ve içmemesi söylenir. Süre dolduktan sonra mesane boşaltılır ve hasta sırtüstü pozisyonda PET kamerası yatağına yatırılır. Onkoloji çalışmalarında kafa tabanından uyluk bölgesine kadar tüm vücut taranır. Bu alan için görüntüleme süresi yaklaşık 15 dk'dır. Görüntüleme süresi cihazlar arası fark olsada PET/BT kameralarda yaklaşık 15 dakikadır. Malign melanomlarda, beyin veya periferik alt ekstremitte metastazı şüphelenilen kanserlerde diğer vücut bölgeleri de taranır. PET tarayıcısı inceleme alanındaki vücut bölümlerinden elde ettiği radyoaktif sinyalleri alır. Gelişmiş bilgisayar sistemleri ve yazılımları aracılığıyla "rekonstrüksiyon" teknikleri kullanılarak incelenen vücut bölümlerinin aksiyal, koranal ve sagittal eksenlerde görüntüleri oluşturulur [37,38].

Görüntülerin değerlendirilmesinde fizyolojik olmayan ve vücut arka plan aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. FDG tutulum yoğunluğu "Standart uptake değeri" (SUD) adı verilen semi kantitatif bir parametre ile ifade edilir. Lezyondan alınan sayımların vücut ağırlığı ve enjekte edilen doza göre normalize edilmesi ile elde edilen bir indekstir. SUD değerinin 2.5'ten büyük olması izlenen lezyonun hipermetabolik (malignite şüphesi) olduğunu gösterir, ancak SUDmax'ın kesin tanı değeri yoktur [37,38]. FDG tümöre spesifik bir ajan değildir. Yanlış pozitif ve negatif değerler çıkabilir. En sık karşımıza çıkan yanlış pozitiflik

sebepleri akut ve granülatöz enfeksiyon odaklarıdır. Yanlış negatif değerler verebilen tümörler mevcuttur. En sık rastlananlar bronkoalveoler kanserler, karsinoidler ve müsinöz kanserlerdir.

PET'in Klinik Kullanım Alanları

Yaygın olarak onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji bilim dallarında kullanılmaktadır. Akciğer kanserleri içinde Skuamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler özellikle iyi diferansiye iseler daha az glikoz kullanırlar. Bronkoalveoler hücreli kanserler ve karsinoidler düşük FDG tutarlar bu yüzden PET'te yanlış negatif sonuçlara yol açabilirler [38].

Akciğer kanserlerindeki PET'in kullanım endikasyonları genel olarak;

- 1) Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısı,
- 2) KHDAK'lerinde intratorasik ve ekstratorasik evreleme,
- 3) Tedavi sonrası skar dokusu/rezidü hastalık ayırıcı tanısı,
- 4) KHDAK tedaviye yanıtın belirlenmesi,
- 5) KHDAK radyoterapi planlama,
- 6) KHDAK prognoz tahmin edilmesi,
- 7) Plevral malinite tanısı ve evrelendirme,
- 8) Küçük hücreli akciğer kanserlerinin evrelendirmesi,

Soliter pulmoner nodüllerin tanısında çoğu zaman, malign-benign ayrımı yapılamadığı için cerrahi gereklilik oluşur ve hastaların yarısından fazlasında benign olarak rapor edilmiştir. [38,42] Soliter pulmoner nodüllerde negatif ise takip, pozitif ise biyopsi ve/veya rezeksiyon yapmak gerektiği bildirilmiştir [37,38]. Gould ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analitik çalışmada fokal akciğer lezyonlarında (n=1474) PET'in duyarlılığı %83-100 (ortalama=%96), özgüllüğü ise %50-100 (ortalama=%73,5) bulunurken, 3 cm den küçük pulmoner nodüller (n=456) ele alındığında PET'in duyarlılığı ortalama %93.9, özgüllüğü ise ortalama %85.8 bulunmuştur [43]. Diğer rutin görüntüleme yöntemlerine PET'in ilave edilmesiyle hastaların cerrahiye gönderme oranında ortalama %15 azalma olduğu bildirilmektedir [44].

KHDAK Evreleme:

KHDAK'de teşhis anında hastaların %65-80'inin inoperabl olduğu tahmin edilmektedir [45].

a. Primer Tümör (T) Evreleme: İlk seçenek Toraks BT'dir. PET/BT entegre sistemleri ile T evrelemede daha yüksek doğruluk değerleri sağlanabilir[46].

b. Mediastinal (N) Evreleme: PET, BT ve MR'dan daha üstündür. Toraks BT'de büyük olduğu için pozitif kabul edilen birçok lenf nodu PET ile negatif, normal boyutlu olduğu için negatif kabul edilen birçok lenf nodunun da PET pozitif olduğu gösterilmiştir [47,48]. 1993-2000 yılları arasındaki bir meta-analizde PET için ortalama duyarlılık ve özgüllük değerleri %83, %91, BT için ise %64 ve %74 bulunmuştur. 1990-1998 yıllarındaki araştırmaları değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında aynı değerler PET için %79, %91, BT için %60, %77 olarak bulunmuştur [49,50]. Yüksek pozitif öngörü değerine sahip olmasına rağmen PET ile bazı enfeksiyon ve enflamasyonlarda yanlış pozitif sonuç elde edilmesi nedeniyle PET pozitif olgularda mutlaka mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle histolojik olarak kanıtlanmalıdır [50,51]. PET'in negatif öngörü değeri daha yüksek olduğu için, PET normal olduğunda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Çünkü sınırlı uzaysal çözünürlük nedeniyle mikroskobik metastazlar hem PET ile hemde mediastinoskopi ile tespit edilemeyebilir [52,53,54].

c. Uzak Metastaz(M) Evreleme: PET tüm vücudu taradığı için uzak metastazları göstermede diğer görüntüleme tekniklerinden daha iyidir.

Akciğer metastazlarında ise PET, BT ile eşdeğerdir. Beyinde ise yoğun FDG tutulumundan dolayı PET yetersizdir [38]. BT'de tespit edilen adrenal kitlelerde malign benign ayrımında PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %80 olarak bildirilmiştir [58]. FDG tutulumu gösteren adrenal kitlelerde ise biyopsi ile doğrulanması

gerekmektedir. Yeni tanı almış akciğer kanserlerinin %40'ında uzak metastaz bulunmaktadır ve yarısı tespit edilebilmektedir [55]. Yapılan bir araştırmada PET ile evre 1 tümörde %8, evre 2 tümörde %18 oranında, Evre 3 tümörde %24 beklenmeyen uzak metastazlar gösterilmiştir [56,57]. 153 hastalık bir çalışmada PET ile hastaların %10'u alt evreye geerirken, %33'ü üst evreye geçmiştir [59].

Nükslerin Belirlenmesi ve Yeniden Evreleme:

PET nükslerin gösterilmesinde oldukça etkin bir rol oynar [37,38]. Yapılan bir araştırmada tedavi sonrası nükslerin belirlenmesinde PET'in doğruluğu konvansiyonel yöntemlerden üstün bulunmuştur. (doğruluk %78-98, duyarlılık %97-100, özgülük %63-100) RT sonrası en az 2 ay (ideal 6 ay), KT sonrası ise 2 hafta sonra PET çekilmelidir [37]. PET ile izlenen hastalarda nüksler diğer yöntemlere göre daha önce tespit edilmektedir [60].

Tedaviye Cevabın Araştırılması:

RT ve KT'den sonra FDG tutulumunun normale dönmesi tedaviye iyi cevap olduğunu gösterir. KT sonrası ilk ve ikinci kür sonrası PET çekilebilir ve ikinci kür sonrası birinci kürden daha düşük FDG tutulumu beklenir. Azalma yok ise KT protokolü değiştirilir [38].

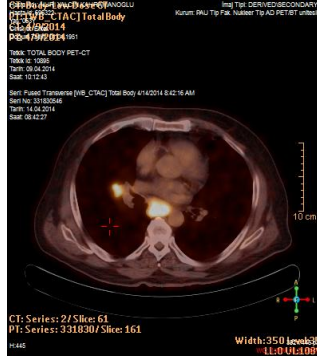
KHDAK Prognoz Belirlenmesi:

FDG değeri ile prognoz arasında direk bir ilişki kurulabilir. FDG değeri yükseldikçe prognoz kötüleşir [61]. Ahuja ve grubu KHDAK'li 155 hastadan oluşan çalışmada SUD değeri 10'dan küçük olan 118 (%76) hastada ortalama sağ kalım süresini 25 ay, SUD değeri 10'dan büyük olan 37 (%24) hastada 11 ay bulmuştur. Primer lezyonu 3 cm'den ve SUD'u 10'dan büyükse en kötü prognozlu olup ortalama 5,7 ay sağ kalım süresi vermiştir [62].

Plevral Malignite Tanısı ve Evrelendirme:

Plevral hastalıkların benign malign ayırımında da PET yol göstericidir. Erasmus ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastalık araştırmada; PET, 22 malign efüzyonun 21 tanesinde pozitif sonuç vermişken, 3 benign efüzyonun 2'

sinde negatif sonuç vermiştir [63]. PET anatomik şeklini ve yaygınlığını gösterir ki sonuçta en uygun biyopsi yeri belirlenebilir (Şekil 5). Dikkat edilmesi gereken enflamatuar hastalıklarda ve talk plöredez sonrası yanlış pozitif sonuç verebileceğinin göz önüne alınmasıdır [38,64].



Şekil 5: 11 R ve 8 nolu lenf nodlarında malign karakterde hipermetabolik alan

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinin (KHAK) Evrelendirilmesi:

KHAK akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturur. KHDAK'lerinden daha kötü prognozludur. Evrelemede TNM sınıflandırması geçerli olsa da, kanser bir hemitoraksla sınırlı ise sınırlı, hemitoraks dışında tutulum mevcut ise yaygın hastalık olarak adlandırılır. İlk teşhis anında %60-80'ninde yaygın hastalık mevcuttur. Bu nedenle tüm vücudun taranması gereklidir. PET bu taramada en uygun tetkiktir [38].

II. İnvaziv Teknikler

A) Minimal İnvaziv Teknikler (Endoskopik teknikler)

Minimal invazivdirler, mediastinal lenf nodlarında tümör metastazlarını bulmada kullanılırlar.

a) Transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİA)

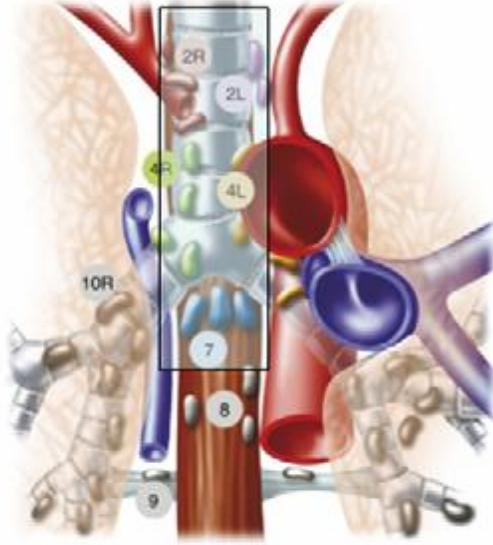
Bu yöntemle subkarinal ve paratrakeal lenf nodlarından örnekler alınabilir. Bronkoskop ile girilir ve bronkoskop içinden gönderilen Wang iğnesi yardımıyla biyopsi alınır. Sonuçta mediastinal evreleme yapılabilir. Kör bir teknik olup büyük lenf nodlarında daha başarılıdır. Yanlış negatifliği %30, sensitivitesi %75, spesifitesi

ise 1,5 cm den büyük lenf nodlarında %95 oranındadır. Yanlış pozitiflik çeşitli yayınlarda %0–22 arasında değişmektedir. [65,66].

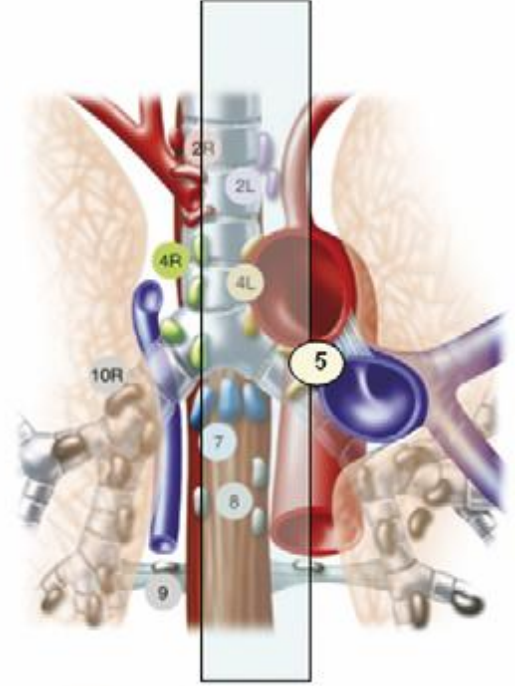
b) Endoskopik Transbronşial Ultrasonografi ve Endoskopik Ultrasonografik Transözofageal iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-İA / EUS-İA):

Transözofageal ultrason (EUS) ya da transbronşial ultrason (EBUS) kullanılarak, lenf nodlarından ultrasonografik görüş altında iğne biyopsisi alınma işlemidir. Akciğeri kanseri evrelemesinde mediastinal ve hiler lenf bezlerinin örneklenmesi EBUS-TBİA (doğrusal-eş zamanlı) uygulamasının temel endikasyondur. EBUS-TBİA , mediastinoskopi ile saptanan tüm lenf nodu istasyonlarına, ayrıca posterior subkarinal ve hiler lenf nodlarına da ulaşabilir. Büyüklüğü 3 mm den başlayan lenf nodları değerlendirilebilir. EBUS-İA ile superior mediastinal lenf nodları ve 7 numaralı istasyondan, EUS-İA ile 4L, 5 ve 7 nolu MLN ile inferior mediastinal 8 ve 9 nolu istasyonlardan biyopsi alınabilir (Şekil 6). 2005 yılında yayınlanmış bir gözden geçirme çalışmasında, sensitivitesi %88, spesifitesi %91, PÖD' i %98 ve NÖD' i %77 oranlarında bildirilmiştir [67]. Endoskopik teknikler şüpheli lenf nodu metastazının histolojik olarak kanıtlanmasında uygun olsa da düşük NÖD nedeniyle mediastinal lenf nodu metastazının olmadığını göstermede yetersizdir. Son yıllardaki gelişmelerle birlikte EUS-İA ve EBUS-TBİA'nın kombine endoskopik kullanımı mükemmel bir teşhis performansı sağlamaktadır. Bu yaklaşım cerrahi ve mediastinoskopi öncesinde gereksiz torakotomi ve cerrahi girişimden kaçınılması nedeni ile KHDAK mediastinal evrelemesinde şiddetle tavsiye edilmektedir.[68,69].

Cervical mediastinoscopy EBUS-TBNA



EUS-FNA



Şekil 6: EBUS – İA ve EUS – İA ile ulaşılabilen lenf nodlarının şematize görüntüsü(4,29)

c) Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)

TTİAB'si akciğer hastalıkları tanısında sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Güvenli ve sınırlı morbidite ve çok nadir mortalite riski olan bir yöntem olarak bilinmektedir. En önemli endikasyonları akciğer nodül ve kitleleri, mediastinal lenf nodları (1, 2, 4, 5 ve 6 numaralı lenf nodlarına anterior parasternal yaklaşımla; 4, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodlarına ise posterior parasternal yaklaşımla ulaşılır.), mediastinal ve hiler lezyonlar, metastatik lezyonlar, göğüs duvarı invazyonu, enfeksiyon orijinli olabilecek konsolidasyon ve infiltrasyonlardır. Çeşitli çalışmalarda malign lezyonlar için %80'in üstünde tanı oranı bildirilmiştir. Benign lezyonlarda bu oran %12-68'lere düşmektedir. Bu konuda özel eğitim almış bir sitopatolojist yokluğunda, yetersiz örnekleme, nekrotik materyal alınma durumunda tanı değeri düşmektedir. TTİAB'nde sık rastlanılan komplikasyonlar; pnömotoraks, hemotoraks, hemoptizi ve çok nadiren hava embolisidir.

B) İnvaziv cerrahi teknikler

a) Mediastinoskopi:

İlk kez mediastinal lenf nodu değerlendirmesi 1949 yılında Daniels tarafından bildirilmiştir [71]. Standart servikal mediastinoskopi (SSM) ilk kez Carlens 1959 yılında tanımlamıştır [72]. Kirschner tarafından tanımlanan ekstended servikal mediastinoskopi (ESM), sol akciğer tümörlerinde, subaortik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [73]. Mediastinoskopi insizyonundan aynı seansta uygulanabilen bu işlem Ginsberg sayesinde sık kullanılır hale gelmiştir [74].

Akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu evrelemesinde günümüzde birçok invaziv ve noninvaziv tetkikler yapılabilsede mediastinoskopi halen altın standarttır. Mediastinoskopi mediastinal kitlelerin ve lenf nodlarının değerlendirmek için idealdir. Bunun sebebi, iyi bir eksplorasyon, minimal invaziv ve histopatolojik inceleme için yeterli büyüklükte doku biyopsisi alınabilmesidir. Ayrıca morbidite ve mortalitesinin düşük, uygulamasının kolay ve maliyetinin düşük olması değerini artırır [75]. Mountain ve Dressler' in mediastinal lenf nodu haritasına göre SSM ile 1, 2R, 2L, 4R, 4L ve 7 numaralı istasyonlardan biyopsi alınabilmektedir. ESM ise, 5 ve 6 numaralı aortik lenf nodu istasyonlarına ulaşmada kullanılmaktadır. Genel olarak örneklenen mediastinal lenf nodu istasyonları; 2R, 2L, 4R, 4L ve 7 nolu istasyonların explore edilmesi ve biyopsi alınması önerilmektedir. Daha az standart bir yaklaşım ise, 4R, 4L ve 7 nolu istasyonların örneklenmesidir. ESTS çalışma grubunun önerisi, 4R, 4L ve 7 nolu istasyonların örneklenmesi, ek olarak mevcutsa üst paratrakeal lenf nodlarının örneklenmesi şeklindedir [68]. İki bin ondört yılında yayımlanan bir çalışmada, mediastinoskopinin mediastinal kitlede ve akciğer kanseri mediastinal lenf nodu metastazında sırasıyla tanısal geçerliliği %98.11-%97.62, sensitivitesi %100-%100, spesifitesi %91.76-%92,28, PÖD'i %98.3-%100 ve NÖD' i %100-%100 olarak çıkmıştır [75]. Mediastinoskopinin mortalite ve morbiditesi düşüktür. Dikkat edilmesi gereken komplikasyonlar kanama, ses kısıklığı, pnömotoraks, enfeksiyon, trakea ve özofagus yaralanması başta gelir. Mediastinoskopi günümüzde videomediastinoskop kullanılarak uygulanmaktadır. [76].

**Video asisted mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA),
Transservikal ekstended mediastinal lenfadenektomi (TEMLA)**

Mediastinoskopun tanısal değerini arttırmak ve yalancı negatif sonuçlarını azaltmak için videomediastinoskopik yöntemler geliştirilmiştir. Video asisted mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) özellikle 2, 4, 7 ve 8 nolu istasyonlardan ve Transservikal ekstended mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), 1, 2, 3A, 3P, 4, 5, 6, 7 ve 8 nolu istasyonlardan görüntü eşliğinde biyopsi yapılmasına izin verir. Bu iki tekniğin avantajı, mikrometastazlar nedeniyle yalancı negatif mediastinoskopi sonuçlarının önlenmesini sağlar [77,78].

İki bin altı yılında yayınlanan, 9 yıllık tek merkezin 2145 hastadaki mediastinoskopi sonuçlarının incelendiği çalışmada, morbidite oranı %1.07, mortalite oranı ise %0.05 olarak verilmiştir [79].

b) Mediastinotomi

Sol 2. veya 3. kostal kartilaj çıkarılır. Mediastende eksplorasyon sağlanır ve biyopsi yapılır [80]. Aortik lenf nodlarının evrelemesinde ve anterior mediastinal kitlelerde uygulanır. Ekstended mediastinoskopinin uygulanmaya başlaması ile kanser evrelemesinde kullanımı azalmıştır.

c) VATS (Video yardımcı torakoskopik cerrahi)

Tüm mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılabilir. VATS özellikle 8 ve 9 nolu lenf nodlarına ulaşmakta önemlidir. Ayrıca inferior mediastinal lenf nodları EUS-İA ile de örneklenebilir. Ancak endoskopik tekniklerin kullanımı yeterince yaygın değildir.

3. MATERYAL ve METOD

Hastaların seçimi

Kasım 2007-Nisan 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş, mediastinoskopi yapılan ve PET çekilen KHDAK tanısı veya ön tanısı olan, ardışık 25 hasta değerlendirildi. Akciğer rezeksiyonu amacı ile kliniğimize yatan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Hemogram, rutin biyokimya, sedimantasyon, kagülasyon, solunum fonksiyon testi (SFT), arter kan gazı ve elektrokardiyogram incelemeleri yapıldı. Ek hastalığı olanlardan gerekli ek tetkikler istendi. Hastaların histopatolojik tanıları, bronkoskopi, TTİAB ile konulmaya çalışıldı. PET/BT ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ile mediastinal ve uzak organ metastaz araştırması yapıldı.

Toraks BT görüntüleme

Standart olarak çalışmaya alınan her bir hastaya kontrastlı 7 ile 10 mm lik kesitler alınarak, supraklaviküler bölgeden sürrenal bezlere kadar BT görüntüleme yapıldı. Mediastinal lenf nodlarının kısa çapı 10 mm den büyük olması metastaz açısından anlamlı olarak kabul edildi.

PET/BT görüntüleme

PET/BT görüntüleri, 6 kesitli multi detektör BT entegre edilmiş yüksek çözünürlüklü PET/BT tarayıcı kullanan 2 ayrı merkezde gerçekleştirildi. Görüntülemeler iki ayrı merkezdeki 2 ayrı PET cihazları ile yapıldı (Cihazlar: Philips gemini GXL 6 ve Philips gemini TF TOF PET-CT scanner). Görüntüleme öncesi hastalarda 12 saatlik açlık sağlandı. Her hastada rutin olarak işlem öncesi kan şekere bakıldı. 150 mg/dl nin altında olduğu saptandıktan sonra 10 ile 20 mCi FDG 18 İV enjekte edildi. Enjeksiyondan 60 dakika sonra, kafa tabanından üst uyluğa kadar olan bölgede, tüm vücut görüntüleri alındı. Tüm PET/BT imajları, bu konuda tecrübeli nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Değerlendirme sırasında hastaların tüm klinik verileri ile kontrastlı BT görüntüleri mevcuttu. SUVmax 2.5'in üzerinde olan bölgeler mediastinal metastaz açısından anlamlı olarak kabul edildi

[81,82]. Mediastinal lenf nodları Mountain ve Dresler'in bölgesel lenf nodu sınıflandırmasına göre değerlendirildi [4].

Mediastinal lenf nodu evrelemesi

Standart servikal mediastinoskopi (SSM), PET/BT çekimi sonrası 21 hastada mediastinal lenf nodlarında SUVmax pozitifliği için ve bir olguda SUVmax tutulumu olmaksızın tümör ve lenf nodu boyutu açısından yapılmıştır. Diğer 3 olgu ise PET/BT pozitifliği kabul edilerek neoadjuvan tedaviye gönderilmiş ve neoadjuvan sonrası mediastinoskopiye alınmıştır. Mediastinoskopi, genel anestezi altında, supin pozisyonda, juguler çentiğın 2 cm üzerinden, yaklaşık 3–4 cm'lik transvers cilt insizyonu sonrasında cilt, cilt altı ve strap adaleler geçilerek pretrakeal fasyaya ulaşıldı. Fasya açılarak mediastinoskop ilerletildi. Rutin olarak 2R, 4R, 2L, 4L ve 7 numaralı istasyonlar eksplore edildi.

Hiçbir olguda ekstended servikal mediastinoskopi yapılmadı. PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, mediastinoskopi ile biyopsi alınan lenf nodlarında "Frozen Section" (F/S) inceleme yapıldı ve patolojik tetkik için ayrıldı. Lenf nodu örnekleri, akciğer patolojileri tarafından incelendi. Metastaz saptanan hastalar neoadjuvan veya adjuvan tedavi için onkoloji kliniğine yönlendirildiler. Mediastinoskopide lenf nodu metastazı saptanmayan hastalara torakotomi yapıldı. Torakotomi uygulanan tüm hastalara cerrahi rezeksiyon ve sistematik lenf nodu diseksiyonu yapıldı [83]. Taburcu edildikten sonra, hastanın tüm dokümanları tekrar gözden geçirildi.

İstatiksel Analiz

Bu çalışmada 1, 2R, 2L, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nolu tüm mediastinal lenf nodu istasyonları PET/BT ile incelendi. Mediastinal lenf nodlarının PET/BT sonuçları ile mediastinoskopi ve torakotomide elde edilen patoloji sonuçları verileri oluşturdu. Veriler, "SPSS for Windows 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)" istatistik programı ile analiz edildi.

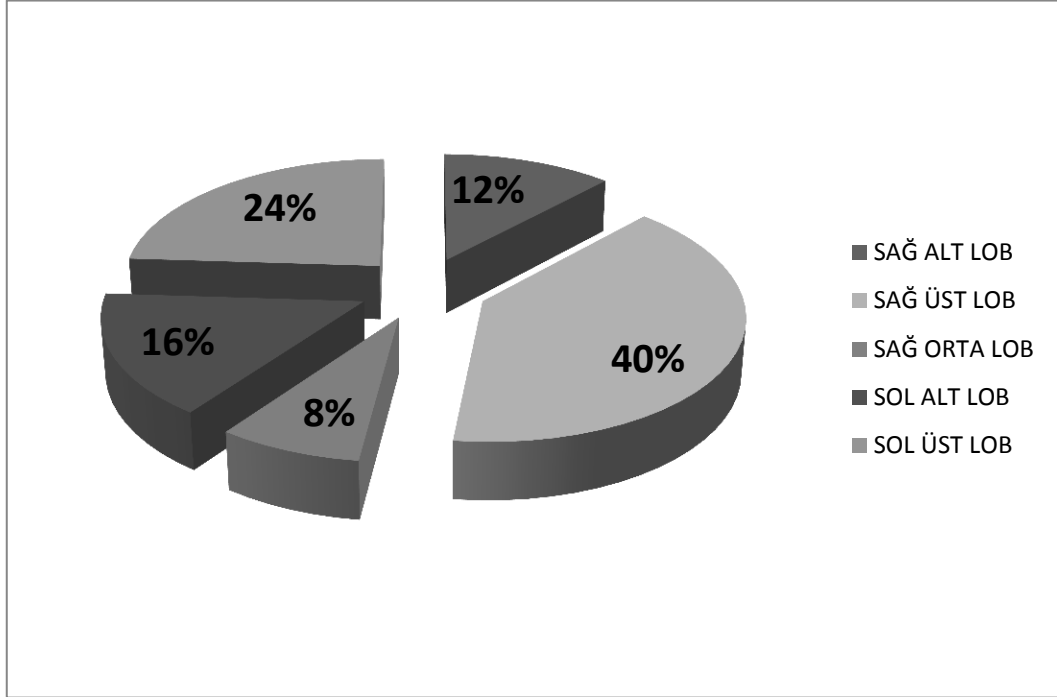
Mediastinoskopi sonuçlarına göre PET/BT'nin sensitivite, spesifisite, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk değerleri hesaplanarak, mediastinal lenf nodu metastazını saptamadaki değeri hesaplandı (Tablo 7).

Sensitivite	$(\text{Doğru Pozitif}) / (\text{Doğru Pozitif} + \text{Yalancı Negatif})$
Spesifisite	$(\text{Doğru Negatif}) / (\text{Doğru Negatif} + \text{Yalancı Pozitif})$
Pozitif Öngörü Değeri	$(\text{Doğru Pozitif}) / (\text{Doğru Pozitif} + \text{Yalancı Pozitif})$
Negatif Öngörü Değeri	$(\text{Doğru Negatif}) / (\text{Doğru Negatif} + \text{Yalancı Negatif})$
Doğruluk	$(\text{Doğru Pozitif} + \text{Doğru Negatif}) / (\text{Toplam hasta sayısı})$

Tablo 7: İstatiksel analiz

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'i(%96) erkek, 1'i(%4) kadın olup, ortalama yaş 60.24 ± 9.17 yıl (32-75), ortanca 59 arasında değişmekteydi. Mediastinoskopi öncesi 13 hastada (%52) akciğer kanseri teşhisi konulmuştu. PET/BT ile mediastinoskopi arası ortalama süre 15 ± 8.4 gündü (4-30 gün). Tümörün yerleşim yeri, 15 hastada (%60) sağ hemitoraks ve 10 hastada (%40) sol hemitoraks olup, tümör yerleşim yerlerinin loblara göre dağılımı Şekil 7'de gösterildi. Hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 8 'da gösterildi.

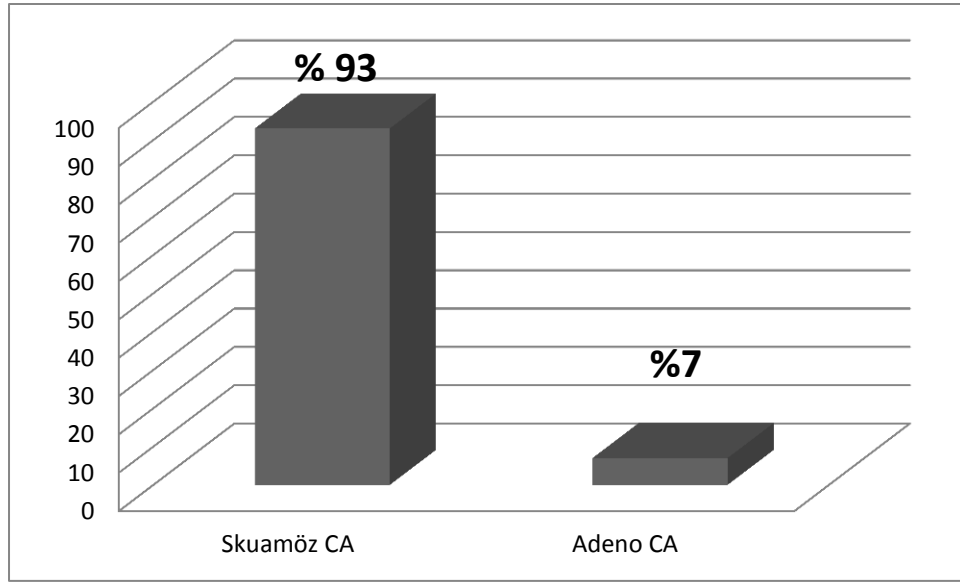


Şekil 7: Tümör lokalizasyonların lobar dağılımı

	Hasta Sayısı	Hasta sayısı yüzdesi
Sol üst lob	6	%24
Sol alt lob	4	%16
Sağ alt lob	3	%12
Sağ orta lob	2	%8
Sağ üst lob	10	%40
Toplam	25	%100

Tablo 8: Hasta sayıları ve yüzdelerinin loblara göre dağılımı

Hücre tipi 13 hastada (%52) skuamöz hücreli karsinom, 1 hastada (%4) adenokarsinom, 11 hastada preoperatif tanısı olmayan (%44) şeklindeydi. (Şekil 8 ve Tablo 9).

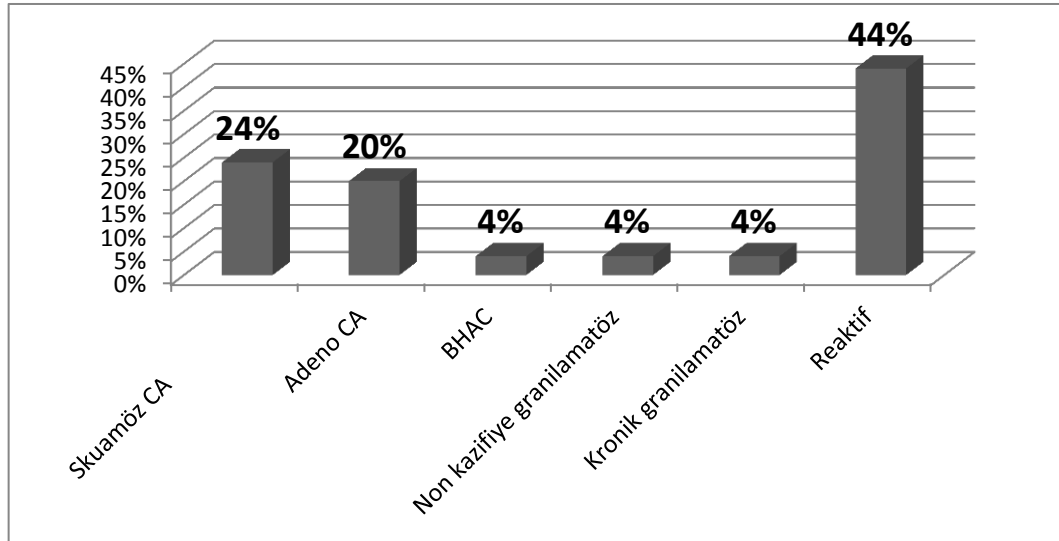


Şekil 8: Preoperatif patolojik tanıları

Preoperatif Tanı	Hasta Sayısı	Hasta yüzdesi
Skumöz CA	13	%52
Adeno CA	1	%4
Tanısı olmayan	11	%44
Toplam	25	%100

Tablo 9: Preoperatif patolojik tanıları

Mediastinoskopik biyopsi patoloji sonuçları; 6 hastada skuamöz ca, 5 hastada adeno ca, 1 hastada büyük hücreli akciğer ca, 1 hastada nonkazeifiye granülatöz, 1 hastada kronik granülatöz olarak saptandı.(Şekil 9)



Şekil 9: Mediastinoskopi sonrası patolojik tanıları

Mediastinoskopide mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan 15 hastaya (%60) ileri cerrahi girişim uygulanmadı.

Çalışmaya alınan 25 hastanın PET/BT incelemesinde 13 hastada gerçek pozitif, 7 hastada yalancı pozitif, 4 hastada gerçek negatif, 1 hastada ise yalancı negatif olarak saptandı. Bu bulgularla PET/BT' nin mediastinal lenf nodu metastazı saptamada;

Sensitivite: %92.9

Spesifisite %36.4

Pozitif öngörü değeri: %65

Negatif öngörü değeri: %80

Doğruluk oranı: %68 idi.

PET/BT sonrası ve mediastinoskopi sonrası evreler Tablo 10a ve tablo 10b'de gösterilmiştir.

PET/BT sonrası Evre Dağılımı	Hasta sayısı	%
EVRE3a	17	%68,0
EVRE3b	5	%20,0
EVRE4	3	%12,0
Toplam	25	%100,0

Tablo 10a: PET/BT sonrası evre

Mediastinoskopi sonrası Evre Dağılımı	Hasta sayısı	%
EVRE1a	4	%16,0
EVRE1b	2	%8,0
EVRE2a	2	%8,0
EVRE2b	1	%4,0
EVRE3a	11	%44,0
EVRE3b	2	%8,0
EVRE4	3	%12,0
Toplam	25	%100

Tablo 10b: Mediastinoskop sonrası sonrası evre dağılımı

PET/BT ve mediastinoskopi sonrası evreleri karşılaştıracak olursak, 10 hastanın mediastinoskopi sonuçlarına göre evresinin düştüğü, 15 hastanın ise evresinin değişmediği görülmüştür.

PET/BT’de tutulum saptanan istasyon bölgeleri incelendiğinde; en fazla tutulum olan bölgeler 7 ve 4R idi.(12 hastada) (Tablo 11)

Tutulum saptanan istasyon bölgeleri	Hasta sayısı
1	1
2R	3
2L	3
4R	12
4L	6
7	12
10	5

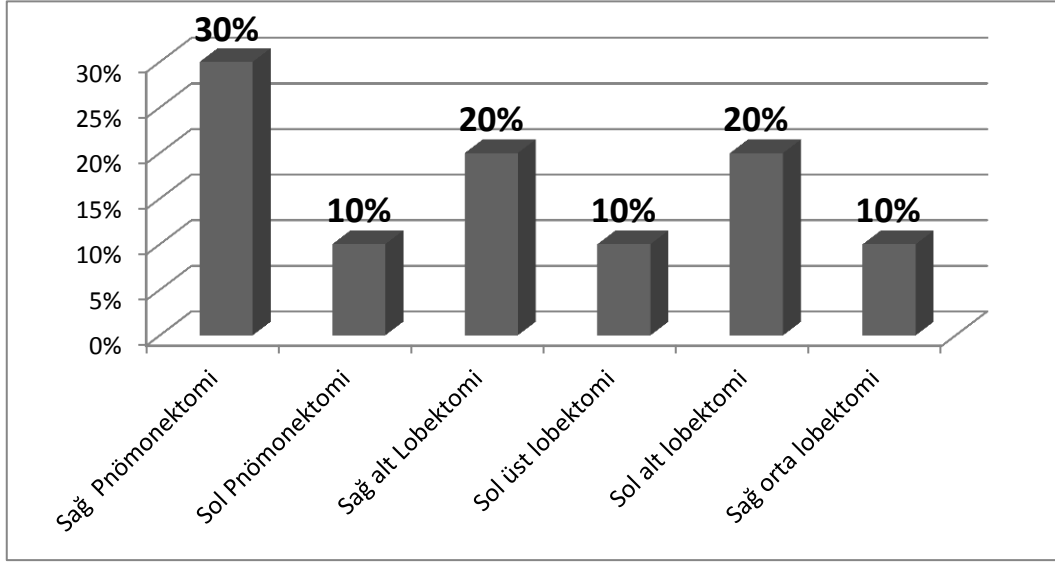
Tablo 11: PET’e göre tutulum olan istasyon dağılımları

Mediastinoskopi sonrası en sık biyopsi yapılan istasyon 20 hastada 4R olup, 9’u metastatik, 11’i reaktif olarak raporlandı. (Tablo 12)

Mediastinoskopik biyopsi istasyon bölgeleri	Metastatik	Reaktif
1	1	1
2R	2	4
2L	-	-
4R	9	11
4L	-	4
7	1	6

Tablo 12: Mediastinoskopi sonrası metastatik ve reaktif lenf nodlarının istasyonlara göre dağılımı.

Çalışmaya alınan 10 hastaya torakotomi uygulandı. Operasyonların dağılımına baktığımızda; 3 hastaya sağ pnömonektomi, 1 hastaya sol pnömonektomi, 2 hastaya sağ alt lobektomi, 1 hastaya sol üst lobektomi, 2 hastaya sol alt lobektomi, 1 hastaya sağ orta lobektomi uygulandı. (Şekil 10, Tablo 13)



Şekil 10: Yapılan operasyonların dağılımı

Yapılan Operasyon	Hasta Sayısı	Hasta yüzdesi
Sağ Pnömonektomi	3	%30
Sol Pnömonektomi	1	%10
Sağ alt Lobektomi	2	%20
Sol üst lobektomi	1	%10
Sol alt lobektomi	2	%20
Sağ orta lobektomi	1	%10
Toplam	10	%100

Tablo 13: Yapılan operasyonların hasta sayısına göre dağılımı

Yirmi hastada (%80) PET/BT' de mediastinal lenf nodu pozitifliği izlendi. Bu grupta, 13 hastada (%52) mediastinal lenf nodu pozitifliği saptanırken, kalan 7 hastada (%28) yalancı pozitiflik saptandı.

PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan KHDAK hastalarında gizli N2 hastalık insidansı %4 (1/25 hasta) olarak bulundu.

PET/BT sonuçları ile patoloji sonuçlarının lenf nodlarına göre yapılan karşılaştırılmasında, PET/BT'nin 15 hastayı doğru evrelediği, 10 hastayı düşük evrelediği, hiçbir hastayı ise yüksek evrelemediği saptandı (Tablo 10a, 10b).

Yirmibeş hastada, 150 PET/BT ile radyolojik olarak ve 39 mediastinoskopi (ortalama 1.56 istasyon/hasta) ile patolojik olarak, toplam 189 adet mediastinal lenf nodu incelendi. PET/BT incelemesinde 13 hastada gerçek pozitif, 7 hastada yalancı pozitif, 4 hastada gerçek negatif, 1 hastada ise yalancı negatif sonuç saptandı (Tablo 14)

Mediastinoskopi	PET +	PET -	Toplam
Metastatik lenf nodu	13	1	14
Normal lenf nodu	7	4	11
Toplam	20	5	25

Tablo 14 : Mediastinoskopi ve PET/BT sonuçlarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde evre I ve II hastalarda primer tedavi olan cerrahinin gerçekleştirilmesi öncesi ve Evre III hastalıkta da tedavi modalitelerinin hastalara göre belirlenmesi için mediastinal evreleme gereklidir. Mediastinal evreleme en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde esas rolü oynamaktadır [84]. Mediastinal lenf nodu metastazının varlığında, hem gereksiz torakotomilerden kaçınılmış hem de evre küçültücü, neoadjuvan tedavi verilmesi sağlanmış olur.

Mediastinal lenf nodlarını değerlendirmede noninvaziv yöntemler olan göğüs radyografisi, bilgisayarlı tomografi (BT), PET, ultrasonografi ve manyetik rezonans inceleme akciğer kanserli hastaların tanı, evreleme ve takibinde kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleridir. BT ile lenf nodunun morfolojik yapısı değerlendirilir. Lenf nodu kısa çapının 1 cm'den büyük olması metastaz açısından değerlendirilmesi gerekliliğini doğurur. Yapılan çalışmalarda BT'de normal boyutlu lenf nodlarının %8-17'sinde biyopsi sonrasında metastaz saptanırken, patolojik boyutta izlenen lenf nodlarının %30'unun reaktif olduğu belirlenmiştir [85,86,31]. Mediastinal evrelemeyi değerlendirmede toraks BT'nin, günümüzde yeterli sonuçlar vermediği gösterilmiştir [7]. Minimal invaziv yöntemler olan transbronşiyal ve transtrakeal iğne biyopsileri, endobronşiyal-endoözofajiyal ultrasonografik lenf nodu biyopsisi, servikal mediastinoskopi, mediastinotomi ve video yardımcı torakoskopi mediastinal lenf nodu evrelemesinde sık kullanılan girişimsel işlemlerdir. Servikal mediastinoskopi ile 2, 3, 4, 7 numaralı lenf nodu istasyonlarından ve bazen de 10 numaralı lenf nodlarından biyopsi alınmaktadır.

Noninvaziv işlemler arasında olan ve tümör hücrelerini biyolojik aktivitelerinin taranması ile tümör metabolizmasını değerlendirmeye olanak sağlayan PET akciğer kanseri olgularının evrelemesinde kullanılmaktadır. Günümüzde KHDAK'nin preoperatif evrelendirilmesinde PET/BT en üstün noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Uzak metastazları göstermede, T evresini değerlendirmede ve mediastinal nodal invazyonu saptamada ki başarısı kanıtlanmıştır [87,88,89]. Doğru evrelendirilebilen hastalarda doğru tedavi modeli seçilebilmektedir. Asemptomatik hastalarda PET/BT incelemesi sonrası PET pozitif saptanan metastaz bölgelerinin ileri radyolojik ve/veya girişimsel incelemeler ile değerlendirilmesi

gerekmektedir. PET/BT' nin ülkemiz gibi granüloamatöz hastalıkların yaygın olarak görüldüğü yerlerde, yalancı pozitiflikleri vardır. En sık nedenler; tbc, sarkoidoz, koksidioidomikoz, histoplazmoz ve pnömoniye sekonder reaktif hiperplazi, mantar enfeksiyonları, romatoid nodül, lipoid pnömoni sayılabilir. (38,90) Bu oran literatürde %16-55 olarak bildirilmektedir [82]. PET/BT incelemede yalancı pozitifliğin nedeni, PET' in tümör dışı nedenlerle oluşan FDG tutulumlarını, tümör metastazından ayırt edememesinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda da 7 hastada yalancı pozitiflik saptanmıştır. Mediastinoskopik biyopsi sonuçları 2 hastada granüloamatöz ve 5 hastada reaktif olarak saptandı. Bu da ülkemiz gibi tbc gibi hastalıkların endemik olduğu yerlerde, mutlaka PET'in patolojik tanı ile verifiye edilmesi gerekliliğini doğurur. Gerçek PET verilerini saptamak için hem normal hem büyümüş lenf nodlarından biyopsi yapılmalıdır. PET/BT' nin yüksek yalancı pozitiflik oranları, PET/BT incelemesinin doğruluğunu azaltmaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da olduğu gibi (%69.6 spesifisite ve %57.1 PÖD), PET/BT pozitifliğinin mutlaka kanıtlanması gerektiği sonucunu çıkarır. Türkmen ve arkadaşlarının 2007 yılındaki 59 hastalık çalışmasında, %79 spesifisite ve %67 PÖD bulunmuştur [4,91].

Lee ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan 110 hasta ve 765 mediastinal lenf nodunu içeren çalışmasında, SUDmax 5.3 için %98 spesifisite, %64 PÖD ve %97 doğruluk tespit etmişlerdir. Bu değerler SUDmax 2.5 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [90]. Yine Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İskender ve ark.'nın 2009 yılında gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, 254 hasta ve 1010 mediastinal lenf nodu incelenmiş, istatistiksel analiz sonrası en uygun SUDmax cut off değeri "2.8" olarak bulunmuştur [91]. Gonzalez-Stavrinski ve arkadaşlarının çalışmasında %32.2 (65/202), Lee ve arkadaşlarının çalışmasında %34.1 (43/126), Al-Sarraf ve arkadaşlarının çalışmasında %28.8 (62/215) oranında PET/BT pozitifliği izlenmiştir [81,90,92]. Bizim çalışmamızda da yüksek yanlış pozitif oranından dolayı spesifite ve sensitiviteyi düşük olarak saptadık.

Mediastinal lenf nodlarında PET/BT'de tutulum yoksa, invaziv mediastinal evrelemenin gerekliliği tartışmalı bir konudur. Yine de tümör çapı ve mediastinal lenf nodu çapına göre, preoperatif evreleme önerilmektedir. (95) Sağ üst lob

tümörlerinin majör olarak sağ alt paratrakeal lenf noduna metastaz yaptığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir [96,97]. Al-Sarraf ve arkadaşlarının çalışmasında da gizli N2 hastalık insidansı sağ üst lob yerleşimli tümörlerde, ayrıca santral lokalizasyonlu tümörlerde ve PET/BT incelemede N1 pozitifliği olan hastalarda anlamlı olarak bulunmuştur [92]. Bizim çalışmamızda PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan KHDAK hastalarında gizli N2 hastalık insidansı %4 (1/25) olarak bulundu, çalışmaya alınan hasta sayısı 25 idi, hasta sayısı nedeniyle gizli N2 için anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Literatürlerde santral lokalizasyonlu, PET/BT incelemede N1 lenf nodu pozitif olan, BT' de patolojik boyutta (1 cm nin üzerinde) lenf nodu olan ve tümör çapının büyük olduğu hastalarda gizli N2 hastalığı ekarte etmek için invaziv mediastinal evreleme önerilmektedir [42, 94, 99, 100]. Ancak son yayınlanan ESTS' nin preoperatif mediastinal evreleme rehberinde beklenildiği gibi periferik yerleşimli tümörü bulunan ve PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda mediastinoskopinin yapılamayabileceği söylenmektedir [68]. Çalışmamızda da PET/BT incelemesinde 13 hastada gerçek pozitif, 7 hastada yalancı pozitif, 4 hastada gerçek negatif, 1 hastada yalancı negatif olarak saptandı. Bu da yalancı pozitifliğin fazla olduğunu ve histopatolojik olarak doğrulanması gerektiğini göstermiş oldu.

Akciğer kanserinde noninvaziv evreleme yöntemleri, mediastinal lenf nodlarını değerlendirmede ilk tercih edilirken, ikinci tercih yöntemleri TBİA, EBUS-İA ve EUS-İA mediastinal lenf nodlarını değerlendirmede minimal invaziv yöntemlerdir. Bu tekniklerin spesifiteleri yüksek olmasına rağmen, negatif öngörü değerleri düşüktür. Bu nedenle sonuçlar negatif olduğunda mutlaka verifiye edilmeleri gerekir. Çalışmamızda da vurguladığımız gibi mediastinoskopi ile tanının kesinleştirilmesi gerekir. Bu nedenle mediastinoskopi altın standarttır. Bu tetkiklerle metastaz tanısı alınabilir ise bu yerli sayılabilir ve mediastinoskopi yapılmasına gerek yoktur [68]. Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede yine minimal invaziv yöntemlerden başlayıp, tanı konulamayan durumlarda mediastinoskopi yapılması gerkliliği doğar. Minimal invaziv yöntemlerde N2 hastalık saptanması, neoadjuvan tedavi sonrası yapılması gereken remediastinoskopinin zorluklarını önlediği için daha pratik görünmektedir. Ülkemizde endoskopik teknikler yeterli yaygınlıkta olmadığı için hastalar yeterince halen yararlanamamaktadır.

Mediastinoskopinin esas kullanım alanı ve en sık kullanım endikasyonu; akciğer kanserinde rezeksiyon öncesi mediastinal lenf nodları örnekleme yapılmamasıdır [101]. KHDAK’de herhangi bir tetkikle mediastinal lenf nodu metastazı saptanırsa, hastaya cerrahi rezeksiyon planlanması kontrendikedir. Bu durumda hastaya mümkünse neoadjuvan tedavi uygulanmalı sonrasında “down stage” gelişirse, cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon uygulanabilen tek istasyon N2 pozitif hastalarda sağkalımın arttığı görülmüştür [102]. Bu bilgiler ışığında bir hastaya torokotomi planlamadan önce mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi gerekmektedir, ve bu sayede gereksiz torakotomilerden kaçınılmış olur. SSM ile sağ ve sol üst paratrakeal (2R - 2L), sağ ve sol alt paratrakeal (4R - 4L) ve anterior subkarinal (7) ve bazen 10R ve 10L nlu mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınabilmektedir.

Mediastinoskopi sadece KHDAK’lerinin tanı ve evrelemede değil mediastinal lenf nodlarını tutan lenfoma, tüberküloz veya sarkoidoz gibi hastalıklara da tanı koymada önemlidir. Servikal mediastinoskopi ile mediasten yerleşimli kistik lezyonların tanı ve tedavisinin yapılabileceği gösterilmiştir [103].

SSM tekniği standardize edilmiştir, bu ayrıntılı şekilde literatüre girmiştir. Buna rağmen operasyon, işlemi yapan cerraha göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar SSM’ nin doğruluğunu önemli ölçüde etkileyebilir. ESTS çalışma grubu evreleme mediastinoskopisi yapılacak hastalarda, sağ ve sol alt paratrakeal ile subkarinal lenf nodlarının mutlaka örnekleme yapılmasını, eğer varsa üst paratrakeal lenf nodlarının da örnekleme yapılmasını önermektedir [68]. Sol üst lob tümörlerinin daha sık metastaz yaptığı aortik lenf nodu istasyonlarını (5 – 6) değerlendirmede ESM, anterior mediastinotomi veya VATS uygulanabilir. Çalışmamızda, toplam 189 mediastinal lenf nodu PET/BT ve SSM ile patolojik olarak incelendi. Bu lenf nodu istasyonlarından 39’u SSM ile örneklendi (ortalama 1.56 istasyon/hasta). PET/BT incelemesinde 13 hastada gerçek pozitif, 7 hastada yalancı pozitif, 4 hastada gerçek negatif 1 hastada ise yalancı negatif sonuç saptandı. Mediastinoskopide yalancı negatiflik nedenleri arasında, doğru lenf nodundan örnek alınamaması, alınan örneğin yeterli olmaması ve F/S incelemede patolojik değerlendirme yetersizliği sayılabilir. Literatürde mediastinoskopide %5-6 arasında yalancı negatiflik bildirilmektedir [79,82].

SONUÇ

KHDAK' nin preoperatif mediastinal evrelemede, BT ve PET/BT bulguları beraber değerlendirilmelidir. PET/BT sonucunda mediastinal lenf nodu pozitifliği tespit edildiğinde, PET/BT nin doğruluk oranı yüksek olsa da özellikle granülomatöz enfeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü ülkemiz gibi ülkelerde bu pozitiflik kesin değildir. Kesin değerlendirme için invaziv mediastinal evreleme gereklidir. Granülomatöz enfeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü ülkemizde PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu pozitifliği, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre daha çok izlenmektedir. Bunun sonucunda PET/BT incelemede mediastinal lenf nodu negatifliği görülme oranı ülkemizde Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre azdır.

PET/BT ile yapılan incelemede mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalara rutin invaziv evreleme önerilmemektedir. Mediastinal lenf nodları PET pozitif olan olgularda özellikle ülkemiz gibi yalancı pozitifliklerin sık görülmesi nedeniyle, invaziv mediastinal evreleme yapılması doğru evreleme için gereklidir. Endoskopik yöntemlerin daha az invaziv olması nedeniyle kullanımlarının gün geçtikçe artmışsa ve bu durumda mediastinoskopinin kullanımının azalacağı sonucunu doğurmuşsa da, negatif olduğu zaman mutlaka mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Mediastinoskopi halen mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde deneyimli cerrahlar tarafından düşük komplikasyon ve yüksek doğruluk oranı sonuçları ile altın standart bir işlem olarak yerini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shields TW: Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William & Shields; 2000, Chapter 93, 1215
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.
3. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111:1718-23.
4. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, Erelel M, Ece T, Mudun A. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med.* 2007;32:607-12.
5. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: analysis of 1145 lymph nodes. *Lung Cancer.* 2008;60:62-8.
6. Tolaza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:137-46.
7. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, Graham MM, Brown CK, Madsen MT. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg.* 2002;73:394-402.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
9. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 2012 TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Ankara 2013:54-66.
10. Fırat D, Çelik I: Cancer Statistics in Turkey and in the World (1993-1995) Turkish association for the cancer research and control. Ankara 1998:25-41.

11. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi. In: Yüksel M, Kalaycı G, Editörler. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. S. 161-202.
12. Mountain CF. Revisions In The International System For Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
13. Goldstraw P., The 7th Edition Of TNM For Lung And Pleural Tumours, *J Clin Anal Med* 2012;3(1):123-7).
14. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
15. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.
16. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the inclusion of Carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.
17. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.
18. Rami-Porta R¹, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;15(1):4-9.
19. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T

- descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593-602.
20. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;27:603-12.
 21. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:686-93.
 22. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
 23. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5)(Suppl):e191-e210.
 24. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of nonsmall- cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:19-27.
 25. Ronald BP, LoCicero J, Daly BDT. Lung Cancer: Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. in: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW. *General Thoracic Surgery*. 6 th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;Chapter 106,1548-87.
 26. Naruke T. The spread of lung cancer and it's relevance to surgery. *J Jpn Surg.* 1967;68:1607-21.
 27. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 1976;71:279- 85.

28. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:832-39.
29. Naidich DP, Müller NL, Zerhouni EA ve ark. Computed tomography and magnetic resonance of thorax. 3rd edition. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins;1999:p.343-80.
30. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:706-12.
31. Kameda K, Adachi S, Kono M. Detection of T-factor in lung cancer using magnetic resonance imaging and computed tomography. *J Thorac Imaging.* 1988;3:73-80.
32. Boiselle PM. MR imaging of thoracic lymph nodes. A comparison of computed tomography and positron emission tomography. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2000 Feb;8(1):33-41.
33. Musset D, Grenier P, Carette MF, Frija G, Hauuy MP, Desbleds MT, Girard P, Bigot JM, Lallemand D. Primary lung cancer staging: prospective comparative study of MR imaging with CT. *Radiology.* 1986;160:607-11.
34. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ. CT and MR imaging in staging non-small cell lung carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* 1991;178:705-13.
35. Crisci R, Pavone P, Passariello R, Coloni GF [Mediastinal lymphatic staging of bronchial cancer. Respective value of x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. Radio-surgical comparison] *Rev Mal Respir.* 1991;8(2):205-8.
36. Heusch P, Buchbender C, Köhler J, Nensa F, Gauler T, Gomez B, Reis H, Stamatis G, Kühl H, Hartung V, Heusner TA. Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2014 Mar;55(3):373-8. doi: 10.2967 / jnumed.113.129825. Epub 2014 Feb 6

37. Sönmezoğlu K. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. Akciğer kanserlerinde FDG-G PET uygulamaları. 53(1):94-112,2005
38. Vansteenkiste JF. Imaging in lung cancer: positron emission tomography scan. Eur Respir J Suppl 2002;35:49-60.
39. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:1129-32.
40. Ter-Pogossian MM. Historical perspective of PET. In: Clinical positron emission tomography. Hubner KF, Collmann J, Buonocore E, Kabalka GW, St. Louis, Mosby Year Book, 1992:1-3
41. Uğur Ö. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. Pozitron emisyon tomografisi. 55-57,2004.
42. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, Naruke T, Orikasa H, Yamazaki K, et al. False-positive findings on [18F]FDG-PET caused by non-neoplastic cellular elements after neoadjuvant chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2005;35:271-3.
43. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. JAMA 2001; 285: 914-24.
44. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, et al. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of NSCLC. J Nucl Med 1996;37: 1428-36.
45. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. Radiology 1991; 178: 705-13.
46. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of nonsmall cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348: 2500-7.
47. Pieterman R, VanPutten J, Meuzelaar J, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. N Engl J Med 2000; 343: 254-61.

48. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790-7.
49. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1-92.
50. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-6.
51. Detterbeck FC, DeCamp MMJ, Kohman LJ, et al. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 167-75.
52. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123: 147-56.
53. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2:659-66.
54. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
55. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extra thoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990;97: 1052-8.
56. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation th *Phys* 2001; 50: 287-93.
57. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-9.
58. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorode emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1357-60.
59. Hicks R, Kalff V, MacManus M, et al. 18-F FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1596-604.

60. Patz E. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000;117: 90-5.
61. Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, et al. Seeking a home for a PET, part 3: Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004; 126:1656-66.
62. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose PET imaging for patients with nonsmall cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 918-24.
63. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 245-9.
64. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiarian EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 359-60.
65. Warren HW, Faber LP. Bronchoscopic Evaluation of the lungs and tracheobronchial Tree in: Shields TW, LoCicero J, Ronald BP, Rusch VW. *General Thoracic Surgery*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; Chapter 16, 284-298.
66. Schenk DA, Bower JH, Bryan CL, Currie RB, Spence TH, Duncan CA, Myers DL, Sullivan WT. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:146-8.
67. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol*. 2005;23:8357-61.
68. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:1-8.
69. Ohnishi R¹, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Doi S, Nakashima M, Hara T, Tsurumi H,

- Murakami N, Moriwaki H., Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy*. 2011 Dec;43(12):1082-9. doi: 10.1055/s-0030-1256766. Epub 2011 Oct 4.
70. Akamatsu H, Terashima M, Koike T, Takizawa T, Kurita Y. Staging of primary lung cancer by computed tomography-guided percutaneous needle cytology of mediastinal lymph nodes. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:352-5
71. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;36:343-52.
72. Kirschner P. Extended mediastinoscopy. In Jepsson O, Rubeck-Soransen H, eds. *Mediastinoscopy*. Odense, Denmark. Odense University Press 1971:131.
73. Ginsberg RJ, Rice TW, Golgberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:673-8.
74. Demirhan R, Küçük HF, Sancaklı İ, Özdemir N, Özyurt Y, Bilgin S, Kurt N, Gülmen M. Servikal mediastinoskopi uygulanan 36 olgunun değerlendirilmesi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;11:178-80.
75. Mao F¹, Zhang L², Cai M¹, Ding Z¹, Shen-Tu Y¹. [The application of mediastinoscopy in the differential diagnosis and preoperative staging on lung cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2014 Feb;17(2):171-4. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.17. [Article in Chinese]
76. Zakkar M, Hunt I. A comparative analysis of video assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 2011 Sep;92(3):1007-11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.032. Epub 2011 May 20.
77. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, Sosnicki W, Pankowski J. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy--the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:384-90.

78. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH Jr, D'Amico TA, Burfeind WR. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1185-90.
79. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thoracic Surg.* 1966;2:532-39.
80. Migliore M, Criscione A, Calvo D, Routledge T. Minimal access anterior mediastinotomy. *Updates Surg.* 2013 Mar;65(1):59-61. doi: 10.1007/s13304-012-0187-7. Epub 2012 Nov 24.
81. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, D'Amico TA. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1900-5.
82. Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:246-51.
83. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schäfers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:231-5.
84. Midthun DE, Jett JR. Early detection of lung cancer: today's approach. *J Respir Dis.* 1998;19:59-63.
85. Yuncu G, Alici H, Sevinç S, Güle Ali Alper, Üçvet A. Akciğer kanserinin preoperatif evrelemede toraks bilgisayarlı tomografisi ve mediastinoskopinin rolü. Nisan 2003, Cilt 4, Sayı 1, Sayfa(lar) 061-064
86. Eroğlu O, Tanju S, Toker A, Ziyade S, Dilege Ş, Kalaycı G. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemede pozitron emisyon tomografisinin yeri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2007;15:133-8.
87. Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, Sekiguchi R, Nawano S, Saijo N, Nishiwaki Y. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET

- [corrected] scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 Sep;57(3):328-33. Epub 2007 May 29. Erratum in: *Lung Cancer*. 2007 Dec;58(3):432.
88. Pauls S, Buck AK, Hohl K, Halter G, Hetzel M, Blumstein NM, Mottaghy FM, Glatting G, Krüger S, Sunder-Plassmann L, Möller P, Hombach V, Brambs HJ, Reske SN. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin*. 2007;46:9-14.
89. Weng E¹, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, Mark R, Santiago S, Brown C, Mandelkern M Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer *Am J Clin Oncol*. 2000 Feb;23(1):47-52.
90. Lee BE, Redwine J, Foster C, Abella E, Lown T, Lau D, Follette D. Mediastinoscopy might not be necessary in patients with non-small cell lung cancer with mediastinal lymph nodes having a maximum standardized uptake value of less than 5.3. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:615-9.
91. Iskender I, Kir A, Sevim TE, Kosar A, Atsalih A. Mediastinoscopy remains indicated in patients with non-small cell lung cancer with mediastinal lymph nodes having maximum standardized uptake value more than 2.8 in regions where the incidence of inflammatory lung disease is high. 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco 2009.
92. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:104-9.
93. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123:157-66.
94. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:17-24.

95. Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, Konstantinou M, Kalkandi P, Dimadi M, Bouros D, Lioulis A. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer*. 2004;44:183-91.
96. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, Corstens FH, Ouyun WJ. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung cancer*. 2004;44:175-81.
97. Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:177-81.
98. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest*. 2006;130:1791-5.
99. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB. *General Thoracic Surgery*, Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:299-312.
100. Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Bonomi PD, Taylor SG 4th, Reddy S, Lee MS. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1989;47:669-75.
101. Urschel JD, Horan TA. Mediastinoscopic treatment of mediastinal cysts. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1698-700.
102. Lopez L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F, Salvatierra A. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:555-7.
103. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, Gonzalez-Pont G, Belda J. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1081-4.