



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ OLAN OLGULARDA  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE PET/BT'DEKİ SUV/MAX DEĞERLERİNİN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Çağatay AK**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2016**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ OLAN OLGULARDA  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE PET/BT'DEKİ SUV/MAX DEĞERLERİNİN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Çağatay AK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Türkkan EVRENSEL

BURSA-2016

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	19
Bulgular	22
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	32
Teşekkür	38
Özgeçmiş	39

## ÖZET

Çalışma küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan olgularda, florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'de (FDG-PET/BT) maksimum standart uptake değerinin (SUV max) sağkalım ile ilişkisini belirlemek ve olguların demografik bilgileri ve laboratuvar verilerinin sağkalıma etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

Kasım 2010–Nisan 2016 tarihleri arasında merkezimize başvuran, kesin tanı almış ve evrelemesinde FDG-PET/BT kullanılan 108 KHDAK'lı olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Başta kitlenin FDG-PET/BT'deki SUV/max'ı olmak üzere, prognozu etkileyen klinik, histopatolojik ve laboratuvar parametreleri kaydedilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Hastaların 100'ü (%92.6) erkek, 8'i (%7.4) kadındı. Hastaların ortalama yaşı  $63.4 \pm 8.05$  yılı. Hastalar demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve SUV/max değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Çalışmada, SUV/max 12'den düşük olması, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, yüksek nötrofil/lenfosit oranının 12 aylık sağ kalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Sonuçlar, KHDAK'lı olguların, sağkalım süresinde kitlenin FDG-PET/BT'deki SUV/max değerinin önemli rolü olduğunu düşündürmüştür, serum LDH değeri ve nötrofil lenfosit oranının bilinmesi daha iyi prognostik değerlendirme sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Prognostik faktörler, SUV max.

## SUMMARY

### **Prognostic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients and Prognostic Importance of Pet/Ct Suv Max Value**

This study planned to investigate the maximum standard uptake values (SUV/max) at fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) whether associated with survival or not and the effect of demographic information and laboratory data on survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

This study was created by examining retrospectively the records of 108 patients with NSCLC that received a definitive diagnosis and FDG-PET/CT used for staging in our center between November 2010-April 2016. Especially FDG-PET/CT, SUV max and the other clinical, histopathologic and laboratory parameters that effects prognosis were recorded and statistical analysis was performed.

One hundred (92.6%) of the patients were men and 8 (7.4%) were women. The average age of patients was  $63.4 \pm 8.05$  years. Patients were divided into two groups based on laboratory parameters, demographics and SUV/max values. The study showed that; low involvement SUV/max, high lactate dehydrogenase (LDH) levels, high neutrophil/lymphocyte ratio, negative on 12-month survival.

It was considered that SUV/max plays an important role in the survival period of NSCLC patients. Knowledge of serum LDH values and neutrophil/lymphocyte ratio may provide a better prognostic evaluation.

**Key Words:** Non-small cell lung cancer, prognostic factor, SUV/max.

## GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm kanserler arasında dünyada en sık görülen kanser türü olmasının yanı sıra kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (1,2). Genel olarak iki alt sınıfa ayrılabilir; küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm olguların %80'inden fazlasını oluştururken geri kalanlar %20'lik oranla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) alt sınıfı içerisinde yer almaktadır. Tanı anında erken evre hastalık bulunması, hastanın performansının iyi olması, Hastanın belirgin kilo kaybetmemesi ve kadın cinsiyet gibi etkenler iyi prognoz olabileceğini öngörmekte olup, özellikle KHDAK'ler için en önemli prognoz göstergesi primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastaz (M) durumlarını gösteren Amerikan Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM evrelendirme sistemine göre yapılan evrelemedir (3-5). Bu evreleme sistemi prognoz ile ilgili bilgi sağlamanın yanı sıra tedavide izlenecek basamakları da belirlemektedir. Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım %15'in üstüne çıkmamaktadır (6). Akciğer kanserlerinin büyük bir kısmı erken dönemde bulgu vermediği için, erken evrede akciğer kanseri daha az teşhis edilmektedir. Cerrahi tedavi ile başarı sağlamak için hastalığı mümkün olduğunca erken evrede yakalamak gerekir (7-9). Küratif tedavi şansının en yüksek olduğu hasta grubu erken evrede teşhis edilen hastalardır. Akciğer kanserli hastalara tanı konulduğunda %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), böbrek üstü bezleri (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodlarıdır (%30) (10,11). 2-[18F]-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi kanser tanısında (12), uzak organ metastazlarının tespit edilmesinde, kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, fibrozis-canlı tümör dokusu ayırımında ve nükslerin saptanmasında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan görüntüleme elde edilen standart tutulum

değeri (SUV) ve total lezyon glikolizi (TLG) gibi parametreler tümör dokusu hakkında önemli moleküler ve biyolojik bilgi vermektedir. Ayrıca metabolik aktivite yoğunluğuna göre belirlenen tümör volümü (TV) radyoterapi planlaması için biyolojik hedef hacmini belirleyerek günümüz için en iyi tedavi planını oluşturmaktadır (13).

Akciğer kanserinde sağkalım oranı oldukça düşük olup prognostik faktörlerin belirlenmesi hasta yönetiminde önem taşımaktadır. TNM evrelemesinin prognozdeki önemi tartışılmazdır. Çalışmamızda, akciğer kanseri evreleme, sağkalım ve tedavi yönetiminde FDG PET/BT'nin katkısını değerlendirmek amaçlandı. TNM evrelemesi ile aynı evredeki hastaların FDG PET/BT'deki primer lezyonun SUVmax değeri ile sağkalım arasındaki ilişki ve serum LDH, seviyesi kan hemoglobin düzeyi kan lökosit düzeyi kan nötrofil/lenfosit oranının sağkalım üstündeki etkisini araştırmayı hedefledik.

## **1- Akciğer Kanseri**

Akciğer kanseri, akciğer dokularındaki kontrolsüz hücre büyümesi ve bölünmesine verilen isimdir. Akciğerlerde meydana gelen tümörlerin % 90 kadarı maligndir ve bunların da %95'ini bronkojenik karsinomlardır (14). Daha az sıklıkla görülen tümörler ise bronşial karsinoidler, mezenşimal kökenli ve diğer neoplazilerdir. Akciğer kanserleri ondokuzuncu yüzyıl sonlarında otopsi serilerinde görülen kanserlerin sadece %1 kadarını oluşturur. Günümüzde bu oran giderek artarak akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir. Bu belirgin artışın en önemli nedenleri ise sigara içiminin artması ve çevresel faktörlerdeki değişim olarak gösterilmektedir (15).

### **1.1. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması**

Akciğer kanserleri histolojik alt tiplerine göre sınıflandırılmaktadır. En sık görülen iki histolojik alt tip ise KHAK ve KHDAK'dır. Klinik yaklaşımda bu şekilde ayrılmasının en önemli avantajı tedavi planında yol gösterici olmasıdır. KHDAK tanılı olguların cerrahi ile tedavi edilebilme ihtimali mevcutken, KHAK tanılı olgularda cerrahi tedavinin yeri yoktur ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirler. KHDAK tanılı olgular tüm

olguların yaklaşık %80-85'ini kapsarken geri kalanlar küçük hücreli akciğer kanserli olgular (KHAK) dır (16,17). Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması 2004 yılında yeniden revize edilmiş olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapılmaktadır (14). (Tablo 1)

**Tablo-1:** Akciğer kanseri DSÖ Sınıflaması.

<b>Skvamöz hücreli karsinom</b>	<b>Büyük hücreli (BH) karsinom</b>
Papiller	BH Nöroendokrin karsinom
Berrak hücreli	BH Kombine nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli	Bazaloid karsinom
Bazaloid	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
<b>Küçük hücreli karsinom</b>	Berrak hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	Rabdoid fenotipinde BH karsinom
<b>Adenokarsinom</b>	<b>Adenoskvamöz karsinom</b>
Adenokarsinom, mikst subtip	<b>Sarkomatoid karsinom</b>
Asiner adenokarsinom	Pleomorfik karsinom
Papiller adenokarsinom	İğ hücreli karsinom
Bronkoalveoler karsinom	Dev hücreli karsinom
Müsinöz	Karsinosarkom
Nonmüsinöz	Pulmoner blastom
Mikst	<b>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</b>
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Fetal	Adenoidkistik karsinom
Kolloid	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Müsinöz kistadenokarsinom	<b>Preinvaziv lezyonlar</b>
Taşlı yüzük adenokarsinom	Skvamöz hücreli insitu karsinom
Berrak hücreli adenokarsinom	Atipik adenomatöz hiperplazi
<b>Karsinoid tümör</b>	Diffüz idiyopatik pulmoner
Tipik karsinoid	nöroendokrin hücre hiperplazi
Atipik karsinoid	

## 1.2. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi ve Patojenezi

Akciğer kanserleri diğer birçok bölgenin kanseri gibi normal bronş epitelinin neoplastik dokuya dönüşümü ile sonuçlanan bir dizi genetik anormalliğin birikmesi ile oluşmaktadır. Ancak diğer kanserlerin çoğundan farklı olarak temel çevresel etken akciğer kanserinde daha iyi bilinmektedir



sigara içimi akciğer kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür. Tarihte insanlar yüzyıllardır tütün kullanıyor olmasına karşın 20. yüzyılda görülen akciğer kanseri pandemisi, bağımlılık yapıcı etkisi yüksek olan ve bu nedenle akciğerleri sürekli olarak karsinojen maruziyetinde bırakan işlenmiş sigaraların piyasaya girmiş olması ve yaygın kullanılmasına bağlanmaktadır. Daha önceleri sigaralar elde sarıldığı için oldukça pahalı ve sigara hazırlamak vakit almaktaydı. Binsekizyüzseksenlerin sonlarında James Albert Bonsack 10 saatte 70.000 sigara hazırlayabilen bir makina geliştirdi ve sonrasında Amerikan Tütün Şirketi'nin başkanı olacak olan James Buchanan Duke tarafından satın alınmasıyla sigaranın seri üretimi başlamış oldu (15). Birinci Dünya Savaşının tüm dünyada meydana getirdiği stres ve gerilim de sigara içiminin artışına katkıda bulundu; siperlerdeki savaşan askerler, evde bekleyen kadınlar ve birçok sivil "stres atmak" için sigara kullanmaya başladı. Toplumlardaki sigara tüketimi, olası gelişebilecek akciğeri kanserleri ve tüm zararlardan habersiz olarak arttı. Bindokuzyüzaltmışdörtte bir genel cerrah olan Dr. Luther L. Terry'nin başkanlığındaki bir topluluk 7.000'den fazla bilimsel yayını inceleyerek hazırladıkları, sigaranın sağlık üzerine olan etkileri konulu bir toplantı düzenledi ve sonrasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de sigara karşıtı kampanyalar artmaya başladı (21). Bu girişimler 80'li yıllardan sonra özellikle gelişmiş ülkelerde erkeklerde akciğer kanseri insidansının azalmasına neden olurken gelişmekte olan ülkelerde artış sürmeye devam etti. Bindokuzyüzyetmişli yıllardan sonra sigara şirketleri "light" ve düşük katran oranlı sigaralar üretmeye başladı, sigara reklamları arttı ve bu olaylar kadınlarda sigara içiminin artmasına ve kadınlardaki akciğer kanseri vakalarının artışına neden oldu. Ülkemizde erkeklerde sigara içim oranı yaklaşık %48, kadınlarda ise %15 seviyelerindedir ve sigara içen 15 yaş üstü kişilerin yaklaşık %95'i sigara paketleri üzerinde bulunan sağlığa zararlı uyarılarının farkındadır. Sigara kullanımında erkek oranında bölgesel fark olmazken, kadınlarda şehirlerde sigara kullanım oranı daha fazladır (22). Akciğer kanseri ile sigara içimi arasındaki ilk güçlü epidemiyolojik çalışma 1950'li yıllarda İngiltere'de yapılmıştır (23,24). Sigara dumanı radon bozunmasından kaynaklanan çeşitli radyoizotoplar, nitrozamin ve benzopren

gibi 60'tan fazla karsinogen içermektedir (25). Erkek sigara içicilerde yaşam boyu kanser geliştirme riski %17,2 ve kadınlarda %11,6 olarak bulunmuştur. Bu oranlar sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir (26). Ayrıca pasif sigara içiciliğinin de akciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir (27). Akciğer kanseri gelişiminde en büyük risk faktörü için sigara olmakla birlikte akciğer kanserine neden olduğu gösterilmiş olan başka etkenler de mevcuttur. Radon, uranyum içeren toprak ve kayalardan açığa çıkan kokusuz bir gazdır. Radonun yer altı madenlerinde çalışanlarda akciğer kanserine neden olabileceği şüphesi 19. yüzyılın sonlarında doğmaya başlamıştır ve daha sonrasında ilk mesleki solunumsal karsinogen olarak tanımlanmıştır (28). Madenlerdeki maruziyetin yanısıra radon, özellikle toprağa yakın olması nedeniyle zemin katlardaki kapalı alanlarda da sağlık açısından tehdit oluşturmaktadır (29). Akciğer kanserine neden olabilecek diğer mesleki maruziyet nedenleri arsenik, asbest, silika, kromatlar, klorometil eterleri, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonları ve başka ajanları içermektedir (30, 31). İşlenmiş et ürünleri, kızartma ve kırmızı biber gibi besinler (32, 33); alkol (34); hava kirliliği (35) ve genetik yatkınlık (36) akciğer kanseri gelişiminde etkisi olduğu düşünülen diğer etkenlerdir. Fiziksel aktivitenin (37) ve özellikle karotenoidler olmak üzere zengin birer antioksidan kaynağı olan meyve ve sebzelerin (38) ise akciğer kanseri riskini azaltabileceği bilinmektedir.

### **1.3. Akciğer Kanserinin Sık Görülen Histolojik Tipleri ve Klinik Özellikleri**

En sık görülen akciğer kanseri türleri yassı hücreli karsinom (%25-40), adenokarsinom (%25-40), küçük hücreli akciğer kanseri (%20-25) ve büyük hücreli akciğer kanseri (%10-15) olarak bildirilmiştir (14).

#### **1.3.1. Yassı Hücreli Akciğer Karsinomu**

Akciğerlerde YHK gelişim riski sigara içimiyle yakından ilişkilidir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. YHK lerin yaklaşık üçte ikisi santral yerleşimlidir ve ana bronkusu ve/veya segmental/lobar dallarında gelişebilir. Genellikle endobronşial büyüme eğilimleri nedeniyle bronş obstrüksiyonuna ve buna bağlı gelişen pnömونيye neden olabilirler. Kaviteasyon da daha sık olarak bu kanser alt tipinin özelliğidir. Son DSÖ sınıflamasına göre YHK

keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüler gösteren malign epitelyal tümör olarak tanımlanmaktadır. Diğer epitelyal tümör çeşitlerinde de olduğu gibi YHK histolojik olarak değişkenlik göstermektedir. Son sınıflamada dört histolojik alt tip tanımlanmıştır; papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid. Sıklıkla bu çeşitler fokal olarak görülmekle birlikte bazen ise tümör tamamen bu varyantlardan oluşabilir. Çıkarılan spesimende yakın komşuluktaki bronş mukozasında da sıklıkla metaplazi, displazi ve in situ karsinoma gibi komponentler bulunmaktadır. Belirlenebilirse in situ komponentin olması primer pulmoner yassı hücreli karsinomunu metastazdan ayırmada yardımcı olmaktadır. Şu an için primer lezyonu metastazdan ayırmada başka yöntem olmasa da baş boyun kaynaklı metastazlar primer akciğer YHK'lerine göre sıklıkla daha iyi differansiasyon göstermektedirler. Yassı hücreli karsinomlar diğer akciğer kanserlerine kıyasla en sık p53 mutasyonu gösteren akciğer kanseri tipidir. RB tümör baskılayıcı geni kaybı ise immünohistokimyasal yöntemler ile % 15 oranında gösterilebilmektedir (14).

### **1.3.2. Adenokarsinom**

Adenokarsinomlar 1990'lı yıllardan itibaren en sık görülen akciğer kanseri tipi olarak YHK'lerin yerini almıştır. Adenokarsinomlu hastaların çoğu sigara içicisi olmasının yanı sıra sigara içmeyenlerde ve kadınlarda görülen en sık akciğer kanseri tipidir. Sigara içenlerde adenokarsinomların sıklığının artma nedeni ise 60 ve 70'li yıllardan itibaren düşük katranlı filtreli sigaralara geçiş olarak düşünülmektedir. Adenokarsinomların büyük çoğunluğu akciğer periferinde yerleşimlidir, plevral çekintiler ve parenkimal skarlarla ilişkilidir. Daha öncesinde bu tümörlerin herhangi bir nedenle varolan fibrozis alanlarından geliştiği düşünülmekteydi. Sonradan yapılan çalışmalar sonucunda skarlaşmanın tümöre karşı desmoplastik bir yanıt olduğu görüşü de ortaya atıldı. Diffüz pulmoner fibrozis, eski enfarkt alanları, tüberkülomlar ve amfizematöz büllerin içinde de adenokarsinomların geliştiği gösterilmiştir. Adenokarsinomlar glandüler farklılaşma gösteren ya da müsin üreten malign epitel hücrelerinden oluşmaktadırlar. Adenokarsinomların histolojik görünüşleri oldukça farklılıklar gösterebilmektedir. Bu durum primer akciğer

adenokarsinomunun metastaz ve malign mezotelyomadan ayırıcı tanısının yapılmasında zorluklara neden olmaktadır. Küçük adenokarsinomlar (tipik olarak 2 cm'den küçük lezyonlar) genellikle tek bir histolojik tip göstermekle birlikte bazen daha fazla alt tip de içerebilirler. Yassı hücreli karsinomlara göre daha yavaş büyüme göstermekle birlikte sıklıkla daha erken ve yaygın metastaz yapma eğilimi göstermektedirler. Bazı adenokarsinomlar yaygın plevral tutulum ve kısıtlı parenkimal yayılım ile malign mezotelyomaya çok benzer şekilde büyüme gösterirler. Bu durumlarda malign mezotelyomadan ayrımları klinik, radyografik ve makroskopik olarak mümkün olmayabilir ve histolojik ayırım için immünohistokimyasal boyalar gerekebilir. K-RAS mutasyonları en sık olarak adenokarsinomlarda görülmektedir. P53, RB ve p16 mutasyonları ve inaktivasyonu ise adenokanserlerde YHK'lere benzer oranda görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yapılan son sınıflamasında mikst, asiner, papiller, bronkioloalveoler ve solid alt tipleri ile göreceli olarak daha nadir karşılaşılan fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) karsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük adenokarsinom ve berrak hücreli adenokarsinom alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tipler arasında özellikle bronkioloalveolar karsinom (BAK) ayırt edici makroskopik, mikroskopik ve klinik özellikler barındırmaktadır. Bu tümörler terminal bronkioloalveolar bölgelerde bulunmakta ve tüm akciğer kanserlerinin %1-9 kadarını oluşturmaktadırlar. Makroskopik olarak akciğerin periferinde ya tek bir nodül ya da daha sıklıkla birbiri ile birleşme eğilimi gösteren ve pnömoniye benzer konsolidasyon görünümünü oluşturan çok sayıda yaygın nodüller olarak gelişim göstermektedirler. Histolojik olarak ise anahtar özellik "lepidik büyüme" olarak adlandırılan, var olan yapılar üzerinde alveolar yapıyı bozmaksızın oluşan büyüme şeklidir. Bronkioloalveolar karsinomların iki çeşidi bulunmaktadır: müsinöz ve müsinöz olmayan BAK. Müsinöz olmayan tipte nadiren hava yoluyla yayılımın eşlik ettiği periferik bir nodül gözlenirken, müsinöz BAK'lerde satellit tümörlerin oluşumuna neden olan hava yolu yayılımı sık izlenmektedir (14).

### **1.3.3. Küçük Hücreli Karsinom**

Yüksek derecede malign olan bu tümör ayırt edilir bir hücre tipinden oluşmaktadır. Tümörü oluşturan epitel hücreleri küçük ve belirsiz sınırlı olup kısıtlı miktarda sitoplazma ve ince granüler nükleer kromatin (tuz-biber manzarası) içermektedirler. Ayrıca bu hücrelerin çekirdekçikleri yoktur ya da kolay göze çarpmamaktadır. Mitotik bölünme hızları diğer akciğer kanserlerine göre fazladır ve sıklıkla yaygın nekroz alanları bulunmaktadır. Hücreler gruplar halinde büyümekte ve glandüler ya da skuamöz dizilim oluşturmamaktadırlar. Nöro-sekretuar granüllerin bulunması, bazılarının polipeptid hormonlar salgılayabilmesi, kromogranin, sinaptofizin, Leu-7 gibi nöroendokrin belirteçler bulunması ve parathormon benzeri ve diğer hormonal olarak etkin olan ürünleri olması nedeniyle bu tümörlerin bronş döşeyici epitelinin nöroendokrin öncül hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Küçük hücreli karsinomların sigara ile güçlü bir bağlantısı bulunmaktadır; ancak %1 kadarı sigara içmeyenlerde görülmektedir. Hem ana bronşlarda hem de periferde yerleşim göstermektedirler. Yaygın metastaz yapma yetileriyle tüm akciğer kanserleri içinde en agresif olan çeşit küçük hücreli karsinomdur. p53 ve RB tümör baskılayıcı genleri sıklıkla mutasyona uğramıştır. Bu tümörlerin %90'ında apoptoz karşıtı olan BCL2 geni aşırı eksprese olmakta; buna karşın pro-apoptotik bir gen olan BAX'ın düşük düzeyde eksprese edildiği görülmektedir (14).

### **1.3.4. Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinomlar küçük hücreli ve yassı hücreli karsinomların ve adenokarsinomların sitolojik özelliklerini içermeyen, farklılaşma göstermeyen malign, epitel kaynaklı tümörlerdir. Bu tümörlerin, YHK'lerin ve adenokarsinomların ışık mikroskobu ile fark edilemeyecek kadar farklılaşma göstermemiş halleri olduğu düşünülmektedir. Bir histolojik varyant olan büyük hücreli nöroendokrin karsinomada küçük hücreli kanserlerle aynı moleküler değişiklikler görülmekte ve histolojik özellikleri nöroendokrin farklılaşmayı düşündürmektedir (14).

#### **1.4.1. Akciğer Kanserinin Evrelendirmesi**

Evreleme, akciğer kanserli bir hastanın değerlendirilmesinde en önemli adımdır. Hastalığın yaygınlığını belirleyerek tedavinin planlanmasını ve prognozun öngörülmesini sağlar. Akciğer kanseri evrelemesinde, hastalığın anatomik yaygınlığını temel alan ve ilk olarak 1946 yılında Denoix tarafından geliştirilen T (Tümör), N (Nod), M (Metastaz) sistemi kullanılmaktadır (39). Halen 7. versiyonunu kullandığımız TNM evrelemesinin ilk versiyonu 1973 yılında Mountain tarafından geliştirilmiş, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union against Cancer) tarafından kabul görmüştür (40). Bundan sonraki yıllarda, tümör özelliklerindeki değişiklikler, tanısal yöntemlerdeki ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak evreleme sistemleri düzenli olarak değerlendirilerek güncellenmiştir. 7. TNM evreleme sistemi tablo 2 de gösterilmiştir.

#### **1.4.2. TNM evreleme sisteminin tarihçesi**

Halen kullanmakta olduğumuz 7. TNM evreleme sistemi, 1973-1997 yılları arasında kullanılan altı evrelemenin ardından, 2009 yılında yayınlanarak kullanılmaya başlanmıştır (41). 1997 yılında kullanıma giren 6. evrelemede, evreler arası sağkalım eğrilerinin kesişmesi ve evre tanımlayıcılarının yetersiz olması nedeniyle, IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) tarafından "Akciğer Kanseri Evreleme Projesi" oluşturulmuştur (42,43). Projenin tamamlanması sonrasında, önerilen değişiklikler, AJCC ve UICC tarafından kabul görmüştür. 7. evreleme sistemi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin yanı sıra küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nin evrelenmesi için de önerilmiştir (44,45).

7. TNM evreleme sisteminin en güçlü yanı, bugüne kadar var olan 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 (40). 7. 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 (42). Proje kapsamında,

**Tablo-2:** 7. TNM evreleme sistemi

<b>T</b>	Primer tümör.
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemedi, ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.
<b>T0</b>	Primer tümöre ait bir bulgu yok.
<b>T1</b>	Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok).
<b>T1a</b>	Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük
<b>T1b</b>	Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük, ancak 3 cm'den daha büyük değil.
<b>T2</b>	Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 7cm'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 pnomoni.
<b>T2a</b>	Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük fakat 5 cm'den değil.
<b>T2b</b>	Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük fakat 7 cm'den değil.
<b>T3</b>	Tümörün çapı 7 cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip. •Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dâhil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu. •Tümör ana bronшта karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede. •Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnomoni. •Tümörle aynı lobta satellit nodül.
<b>T4</b>	Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör. •Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina. •Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodul.
<b>N</b>	Bölgesel lenf nodları.
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
<b>N1</b>	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz.
<b>N2</b>	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz.
<b>N3</b>	Kontrilateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrilateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarında metastaz.

<b>M</b>	Uzak metastaz.
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok.
<b>M1</b>	Uzak metastaz var.
<b>M1a</b>	Kontrilateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardiyal efüzyon veya plevrada tümör nodülleri.
<b>M1b</b>	Uzak organ metastazı.

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, her iki 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 (46).

7. evreleme sistemiyle gelen yenilikler Tablo 3 'de özetlenmiştir (43).

**Tablo-3:** 7. Evreleme sistemindeki yenilikler.

<b>TNM-6</b>	<b>TNM-7</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
T1 ( $\leq 2$ cm)	T1a	1A	2A	3A	3B
T1 ( $>2$ ve $\leq 3$ cm)	T1b	1A	2A	3A	3B
T2 ( $>3$ ve $\leq 5$ cm)	T2a	1B	2A (2B)*	3A	3B
T2 ( $>5$ ve $\leq 7$ cm)	T2b	2A(1B)*	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 (plevra 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.

### 1.4.3. TNM evrelemesi ve günümüzdeki değişiklikler

#### 1.4.3.1. T Evresi

Tümör boyutunun prognostik önemi 7. evrelemede ortaya konmuştur. Tümör boyutu sadece erken evrede değil, ileri evre hastalıkta da önemlidir. Lokal ileri evre (evre 3A ve 3B) cerrahi adayı olmayan 12.315 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar tümör çaplarına göre 4 gruba (0.1-3 cm; 3.1-5 cm; 5.1-7 cm; 7.1-20 cm) ayrıldığında, hastalık spesifik ve genel sağkalım eğrilerinin çakışmadığı görülmüştür (47). 8. evrelemede de tümör boyutunun öneminin ortaya konması beklenmektedir. Ayrıca, her bir T tanımlayıcısının sınıflama doğruluğunu saptamak amaçlı, T evresinin kayıtları



ayrıntılı olarak tutulmaktadır. Klinik olarak evrelenen olgularda, primer tümörün yeri, boyutu ve yaygınlığının yanı sıra proje kapsamında lenfanjitis karsinomatoza (cLy) varlığı da değerlendirilmektedir. Radyolojik olarak lenfanjitis karsinomatoza yok ise cLy0, primer tümör etrafında varsa cLy1, tümör alanı dışında ancak aynı lobda ise cLy2, aynı taraf akciğerde ise cLy3, karşı akciğerde ise cLy4 olarak kayıt altına alınmaktadır.

Eşlik eden nodül varlığında, nodülün yeri (primer tümörle aynı lobda, aynı veya karşı akciğerde), histolojisi, primer tümöre mesafesinin kaydı yapılmaktadır. Cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda, visseral plevranın tutulum derecesi değerlendirilmektedir. Visseral plevra invazyonu, tümörün elastik membranı aşması olarak tanımlanmakta ve şüpheli durumlarda elastin boyaları ile değerlendirme yapılmaktadır (48). Ayrıca, venöz ve lenfatik invazyon varlığı, fissürlerin durumu, göğüs duvarı invazyonu olanlarda invazyon derinliği ve plevral lavaj sitolojisi değerlendirilmektedir (49). Göğüs duvarı invazyon derinliği üç grupta (pT3a: Sadece paryetal plevrada tutulum, pT3b: Endotorasik fasiyada tutulum, pT3c: Kosta ve yumuşak dokuda tutulum) ele alınmaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, torakotomiden hemen sonra alınan plevral lavaj sitolojisinin pozitif olduğu olgularda, lokal ve uzak rekürrens riskinin daha fazla olduğu ve sağkalımın olumsuz etkilendiği görülmüştür (50). Mevcut evrelemede yer almayan plevral lavaj sitoloji pozitifliğinin inkomplet rezeksiyon olarak ele alınması gerektiği görüşü hâkim olup, bu hastalarda adjuvant tedavilerin kullanılması uygun görülmektedir (51).

#### **1.4.3.2. N Evresi**

7. TNM evrelemesi veri tabanında, N evresine yönelik yapılan değerlendirmelerde, N1 ve N2 kategorisinde yer alan farklı nodal zonların tutulumunun prognozu etkilemediği görülmüştür. Ancak tutulan nodal zon sayısının prognostik önemi vardır. Tek zon N1 tutulumu olan hastaların sağkalımı, çok zonda N1 tutulumu olan hastalardan daha iyi bulunmuştur. Benzer şekilde tek zon N2'de metastaz olan hastaların sağkalımı, çok zon N2'de metastaz olanlardan daha iyi bulunmuştur. Ayrıca, çok zon N1

tutulumu, tek zon N2 tutulumuyla benzer prognoza sahip bulunmuştur (12). Metastatik lenf nodu sayısının önemini vurgulayan bir diğer çalışmada, 2000-2006 yılları arasında opere edilen 1659 KHDAK'lı hasta, tutulan lenf nodu sayısına göre sınıflanmış (nN0: metastatik nod yok, nN1: 1-2 lenf nodunda, nN2: 3-6 lenf nodunda, nN3: 7 ve üstünde lenf nodunda metastaz) ve metastatik lenf nodu sayısının yüksek olması kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (53).

7. evreleme projesinde farklı lenf nodu haritalarının kullanılması; ayrıca nodal zon sayısının önemini validasyonunu yapacak ölçüde, her T evresine düşecek N evresi sayısının yeterli olmaması sonucu, 7. evrelemede N evrelemesine yönelik bir değişiklik yapılamamış, ancak yeni bir lenf nodu haritası önerilmiştir. 8. evreleme projesi için de bu harita kullanılmaktadır. 8. evrelemede N evrelemesine yönelik hedefler, N durumunun prognostik önemini saptamak; N1 ve N2 kategorilerinde tutulan lenf nodu alanının prognostik önemini saptamak; N1 ve N2 kategoride, nodal yaygınlığının (tek veya çok istasyon), nod büyüklüğünün (tutulan en büyük nodun N kategorisi), her nodal kategoride tutulan nodların ve ekstrakapsüler yayım varlığının prognostik önemini saptamak; N3 nodal lokasyonunun (karşı mediyasten, ipsilateral veya kontralateral supraklavikuler fossa) prognostik önemini belirlemektir.

#### **1.4.3.3. M Evresi**

7. evreleme sisteminin veri tabanı değerlendirildiğinde, çok sayıda uzak organ metastazı olan hastaların sağkalımı, tek uzak organ metastazı olanlara göre biraz daha kötü bulunmuştur. Uzak metastazlarının yerleri karşılaştırıldığında ise belirgin bir prognoz farkı saptanmazken, beyin metastazı varlığı biraz daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. 7. evreleme sisteminde uzak organ metastazları M1b olarak tanımlanmış, ancak veri tabanı M1b'yi subgruplandırmak için yeterli olmamıştır. 8. evrelemede M evrelemesi için hedefler, 7. evrelemede tanımlanan M durumunun prognostik önemini ortaya koymak; tek organda tek metastaz, tek organda çok metastaz veya birden çok organda çoklu metastazın prognostik önemini saptamaktır (49) TNM Sistemine Göre Evreleme tablo 4 de gösterilmiştir.

**Tablo-4:** TNM sistemine göre evreleme.

<b>Evre IA</b>	T1a-T1b N0 M0		
<b>Evre IB</b>	T2a N0 M0		
<b>Evre IIA</b>	T1a-T1b, N1, M0	T2a, N1, M0	T2b, N0, M0
<b>Evre IIB</b>	T2b, N1, M0	T3, N0, M0	
<b>Evre IIIA</b>	T1-T2, N2, M0	T3, N1-2, M0	T4, N0-1, M0
<b>Evre IIIB</b>	T4, N2, M0	T1-4, N3, M0	
<b>Evre IV</b>	T1-4, N0-3, M1a-M1b		

Bu sistemine göre 5 yıllık yaşam beklentileri tablo 5 de gösterilmiştir.

**Tablo-5:** 7. TNM evreleme sistemine göre 5 yıllık yaşam beklentileri.

Evre IA %61	Evre IB %38
Evre IIA %34	Evre IIB %22 – 24
Evre IIIA %13	Evre IIIB / IV %5

### 1.5.1. Akciğer kanserinde tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

### 1.5.2. Akciğer Grafisi

Sıklıkla kullanılan akciğer grafisi akciğer kanserinin tanısında önemli bir role sahiptir. Hastanın henüz semptomu yokken anormal olarak değerlendirilen grafi hastalığın tanısı açısından ilk veri olabilir.

### 1.5.3. Bilgisayarlı tomografi

Toraks BT akciğer kanserlerinin tanı ve evrelemesi için kullanılan standart tekniktir. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve anatomik yapılar ile ilişkisini gösterebilmektedir genellikle akciğer grafisinde ve torax bt de insidental olarak nodüller tespit edilmektedir, Akciğer kanseri tanısında öncelikle tespit edilen bu soliter pulmoner nodüllerin (SPN) karakteri önemli bir sorun oluşturmakta, malignite yönünden benign-malign ayrımı yapılması tanıya giden yolda belirgin derecede önem arz etmektedir. SPN'ler tesadüfen çekilen PA akciğer grafisinde veya BT'de saptanan tek nodüllerdir. Tanı anında bu nodüllerin çoğu 1-3 cm boyutlarında ve %75'inden fazlası hastada herhangi bir semptom oluşturmamaktadır (55). Tespit edilen bu nodüllerin hangilerinin benign hangilerinin malign olduğu sorusuna cevap BT yöntemi ile aranırken, yapılacakların başında tespit edilen bu nodülün önceki tetkiklerde olup olmadığının araştırılması, varsa

boyutunun iki yıllık bir zaman diliminde ne kadar değiştiğinin tespit edilmesi gerekmektedir. Ancak çoğu olguda hastaya ait önceki görüntülemenin olmaması bu kriterden yola çıkarak tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca hasta öyküsü; yaş, sigara kullanımı, daha önce kanser varlığı, karsinojen maruziyeti gibi kriterler göz önüne alınarak BT bulguları; nodül büyüklüğü, içerisinde kalsifikasyon kavitasyon olup olmadığı kenar düzeni ve yoğunluğu değerlendirilmelidir. Takibinde pozitif bulgular varlığında akciğer kanseri ön tanısı ile doku örneği alma protokolü uygulanmalıdır (56).

BT, nodülün anatomik özellikleri ve içeriği hakkında bilgi vermekte ve takibinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte bilgisayarlı tomografi akciğer kanserinin tanısında ve evrelemesinde kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir. Mediastinal lenf nodları, parankim ve plevral aralık hakkında bilgi verir. Endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopiye göre daha az başarılıdır (57). BT akciğer kanseri evrelemesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers eksenin 1cm den büyük olmasıdır (58). Yapılan bir meta-analizde mediastinal malign lenf nodlarının tanınmasında BT'nin duyarlılığı %61, özgüllüğü ise %79 olarak belirtilmiştir (59). Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda 2 problem ortaya çıkmaktadır; mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının %40'ının aslında benign olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise %20'sinin aslında malign olmasıdır. Bu nedenle hastanın evresi yanlış hesaplanabilir.

#### **1.5.4 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)**

PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi)'de PET ve BT yöntemleri aynı cihazda bir araya getirilmiş entegre sistemler olup, metabolik / anatomik görüntüleme aynı anda yapılabilmektedir.

PET; Pozitron yayıcılarının (C11, N13, O15, F18) kullanıldığı ve bu izotopların glikoz, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> gibi substratlara bağlanıp radyofarmasötik haline getirilen moleküllerle görüntüleme yapılan bir modalitedir. Tablo 6'de PET çekiminde kullanılan radyofarmasötikler ve metabolizmaları özetlenmiştir. En sık kullanılanı ise F18 olup, yarılanma

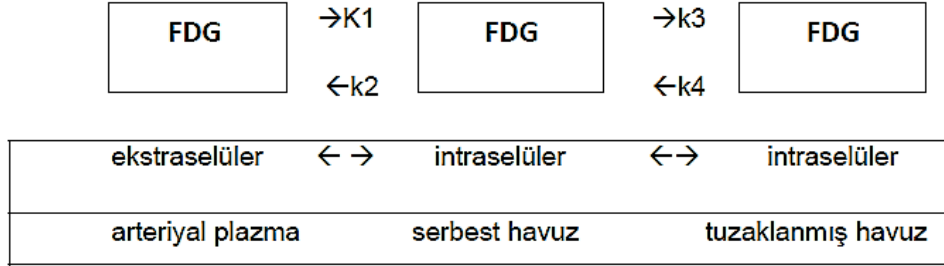
süresi 110 dk olan bu izotopun glikoz ile bağlandığı FDG (florodeoksiglikoz) PET/BT tetkiklerinde kullanılır.

**Tablo-6:** PET çekiminde kullanılan radyofarmasötikler ve metabolizmaları.

Radyoizotop	Yarı ömür	Radyofarmasötik	Metabolizma
18F	110 dk	18F-2-deoksi-D-glukoz	Glukoz metabolizması
		18F-florotimidin	Hücre proliferasyonu
		18F-Annexin V	Apoptozis
		18F-florine	Osteoblastik aktivite
		18F-floromisonidazol	Hipoksi
		18F- floroestradiol	Östrojen hormon reseptörü
11C	20 dk	18F-DOPA	Aminoasit transportu
		11C-timidin	Hücre proliferasyonu
		11C-glukoz	Glukoz metabolizması
		11C-metil-metionin	Protein sentezi ve hücre proliferasyonu
		11C-asetat	Protein sentezi ve hücre proliferasyonu
		11C-kolin	Lipid sentezi
15O	122 sn	15O-su	Kan akımı
13N	10 dk	13N-amonyak	Perfüzyon
82Rb	75 sn	82Rb-klorür	Perfüzyon
62Cu	9,7 dk	62Cu-ATSM	Hipoksi

Kanser hücrelerinin glikozu, normal stabil hücrelere göre daha fazla kullandığı ilk kez 1924 yılında ortaya çıkarılmıştır (60). Bu durum, PET görüntülemenin temel prensibini oluşturmaktadır. FDG bileşiği bir çeşit glikoz analogu olup, temel olarak, çevresindeki normal dokuya göre fazla glikoz tüketen malign karakterli hücrelerde daha fazla tutulmaktadır. Kanserli hücrelerde glikoz taşıyıcılarının fazla ekspresyonu sık görülen bir durumdur. GLUT1 (glikoz transporter) ve bazen de GLUT3 ekspresyonu pek çok tümörde fazladır (61). Ayrıca heksokinaz 2 gibi bazı heksokinaz enzim sistemleri de kanser hücrelerinde yüksek oranda sentezlenir (62). Sonuçta tümöral doku kan akımında artış olması, hücre membranında GLUT1 artışı olması, daha fazla heksokinaz 2 bulundurulması ve glikoz 6 fosfataz aktivitesinin azalması gibi etkenler glikozun (dolayısı ile florodeoksiglikozun)

tümöral hücrelerde birikmesini gerçekleştiren etkenler olarak ortaya çıkmaktadır. Şekil 1 de Florodeoksiglikoz için doku kompartman modeli şematize edilmiştir.



**Şekil-1:** Florodeoksiglikoz kinetik modeli. K1 glukoz taşıyıcı moleküller ile k3 ise heksokinaz aktivitesi ile hızlandırılır. K4 ise pek çok kanserde düşük olarak bulunan glukoz 6 fosfataz ile ilişkilidir (63).

PET görüntülerinin değerlendirilirken nitel ve nicel değerlendirmeler kullanılır. Nitel analizde vizüel olarak hangi dokunun ölçüme değer düzeyinde (normal varyasyonlar da göz önüne alınarak) aktivite tuttuğu değerlendirilmektedir. Ancak nicel analiz bir takım ölçümler ile yapılır; STU (standart tutulum oranı), SUV (standart tutulum değeri) gibi isimlendirilen ve hesabı her PET/BT cihazında basitçe yapılabilen ölçümlerdir. Bu ölçümde değeri merak edilen lezyona / lenf noduna / metastaz bölgesine ilgi alanı çizilmelidir. Hesabı ise şöyledir:

$$\text{SUV} = \text{İlgi alanı aktivitesi (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı} / \text{enjekte edilen doz}$$

Her dokuda aynı olmamak üzere genel olarak akciğer malign hastalıklarında ve metastatik lenf nodu değerlendirmelerinde SUV 2,5 üzerinde olduğunda malignite lehine yorumlanmaktadır. Soliter akciğer nodülleri için 2,5'in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ancak görüntüleme sisteminin çözünürlüğünün iki katından küçük olan lezyonlar genellikle gerçek aktivitelerinden düşük SUV değerine sahiptirler. Bununla birlikte bir nodül 1cm'den daha küçük boyutta ve herhangi bir şekilde FDG tutulumu gösterdiğinde ise potansiyel olarak malign kabul edilmelidir (64).

## 1.6. Akciğer Kanserinde Laboratuvar Testleri

Akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalin fosfotaz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (65). Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, Beta-HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi), akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi yada progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir. (65-67)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğine başvurmuş Kasım 2010-Nisan 2016 tarihleri arası akciğer kanseri tanısı almış 124 hasta dâhil edildi.

### 1. Hastaları Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri ve Hasta Seçimi

- Hastaların daha önceden malignite tanısı olmaması.
- Hastaların primer malignitesi ve komplikasyonu dışında başka bir nedenle exitus olmaması.
- Hastaların evreleme amaçlı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim dalında PET/CT çekirmiş olması.
- PET/BT öncesinde hiçbir nedenle KT veya RT almamış olması.
- Hastaların 12 aydan uzun süredir takipli olması.
- Hastaların tanı anında aktif enfeksiyonu olmaması, kortizol ve immünsüpresif ilaç kullanmıyor olması.
- Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametrelerinin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılmış olması.

Hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri kaydedildi. Hastaların rutin patoloji raporları incelendi. Hastaların ait oldukları akciğer kanseri grupları not edildi. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalar klinik bilgileri ve PET/BT bulguları kullanılarak TNM sistemine göre evrelendirilmiştir. PET/BT ve varsa diğer radyolojik tetkik sonuçlarına göre metastatik yayılımı olan hastalar yaygın evre ya da evre IV olarak kaydedilmiştir. Hastaların tanı anındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobün, albümin ve LDH değerleri kayıt edilmiştir.



## **2. FDG-PET/BT Görüntüleme Prosedürü**

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri Uludag Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 PET/BT tarayıcı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin FDG-PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz düzeyi 150'nin üzerinde bulunan hastaların görüntülemesi glukoz regülasyonu önerilerek ertelendi. FDG, 5-7 MBq/kg doz hesaplaması ve uygulama dozu en az 370 MBq olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 45-90 dakika boyunca dinlendirildi. Intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, entegre 6 kesitli spiral tarayıcı ile 140 kV, 40 mAs, pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi ve hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümünü kapsayan 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iterativ rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

## **3. Görüntülemelerin Değerlendirilmesi**

Tüm hastaların FDG-PET/BT görüntüleri rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından raporlandı ve bu raporlar üzerinden hastaların primer akciğer lezyonun SUV/max değerleri kayıt edildi.

## **4. Çalışma Planı**

Çalışmaya merkezimizde Kasım 2010-Nisan 2016 tarihleri arası akciğer kanseri tanısı alan 124 olgu dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet,

akciğer kanseri alt tipi lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, LDH değerleri ve akciğerdeki primer lezyonunun SUV/max değerleri kayıt edildi. Hastalar 7. TNM evreleme sistemine göre evrelendi. Hastaların lökosit sayısı olarak 4800-10000/mm<sup>3</sup> aralığı normal kabul edildi, 10000/mm<sup>3</sup> üstünde olan değerler lökositoz olarak adlandırıldı. Hemoglobin kadınlar için 12-14g/dl, erkekler için 13-18g/dl normal sınırlar olup bu değerlerin altı anemi kabul edildi, albümin için 4 g/dl altı hipoalbuminemi LDH için 240 U/L üstü LDH yüksekliği kabul edildi.

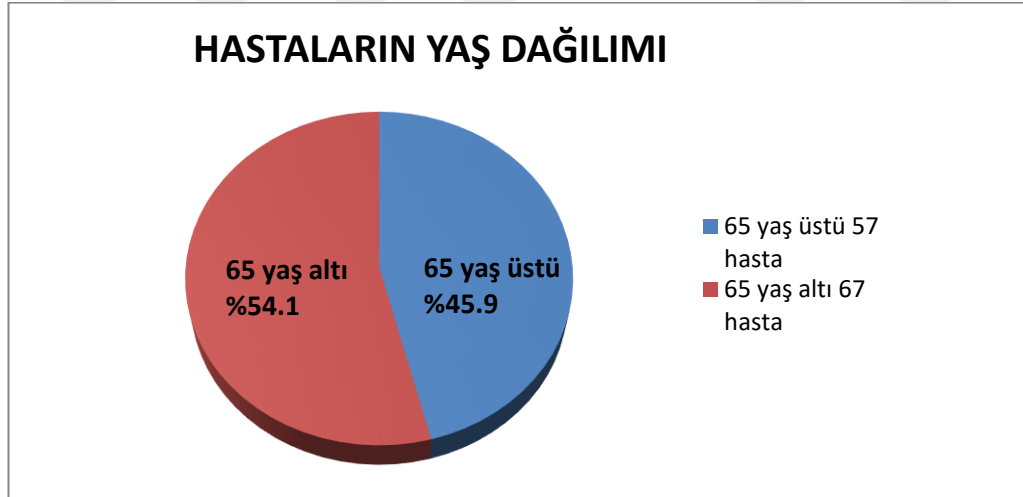
## 5. İstatistiksel Çalışmalar

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier Log Rank testi ve ki kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurullara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24 Mayıs 2016 tarihli ve 2016-10/8 nolu karar ile onay aldıktan sonra araştırmaya başlandı.

## BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2010-Nisan 2016 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı alan 124 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $63.4 \pm 8.05$  olarak hesaplandı. Hastalarda 65 yaş ve üstünde 57 (%45.9) hasta olup 65 yaş altında tanı alan 67 (%54.1) hasta tespit edildi. Hastaların 12 si kadın (%9.7) 112 si erkekti (%90.3), 16 sı KHAK (%12.9) tanılı olup 108 hasta da (%87.1) KHDAK tanısı mevcuttu. KHDAK tanılı hastaların 8 tanesi kadın (%7.4) 100 tanesi erkek (%92.6) olarak tespit edildi. Kadın hastalarda evre 1 hasta sayısı 0 (%0) evre 2a 2 (%25) evre 2b 0 evre 3a 1 (%12.5) evre 3b 1 (%12.5) evre 4 4 (%50) hasta tespit edildi. Erkek hastalarda evre 1 5 (%5) evre 2a 6 (%6) evre 2b 15 (%15) evre 3a 12 (%12) evre 3b 12 (%12) evre 4 50 (%50) hasta tespit edildi. Tüm vakalarda 57 hasta YHAK'li (%45.9), 49 hasta adenokanser'li (%39.5) 18 hasta KHAK'li (%14.5) idi. Hastaların demografik bilgileri ve evrelere göre dağılımları şekil 2,3,4,5 ve 6 da gösterilmiştir.



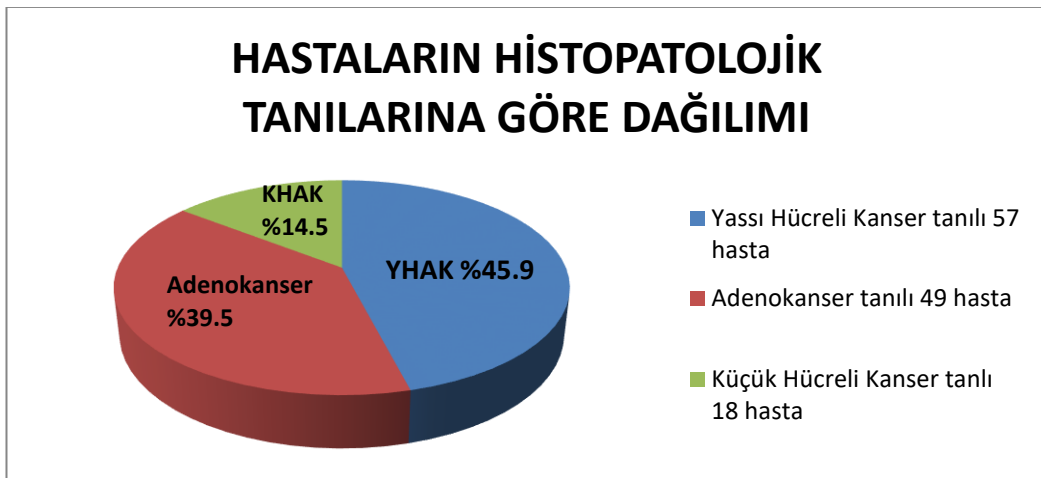
**Şekil-2:** Hastaların yaş dağılımı.



Şekil-3: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.

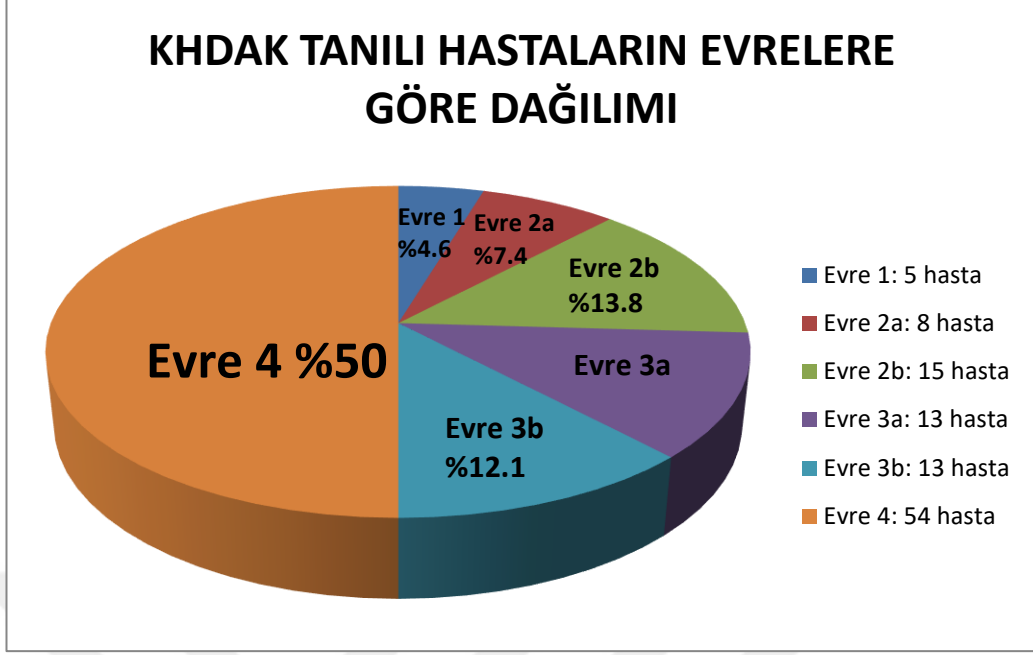


Şekil-4: Hastaların KHAK ve KHDAK tanısına göre dağılımı.



Şekil-5: Evre histopatolojik alt sınıfa göre dağılımları.

## KHDAK TANILI HASTALARIN EVRELERE GÖRE DAĞILIMI



**Şekil-6:**KHDAK tanılı hastaların evrelere göre dağılımı.

12 aylık sağ kalımın incelendiği evre 4 KHDAK tanılı hastalarda 25 hasta 12 aydan uzun süre yaşamış olup 29 hasta 12 ay içinde exitus olmuştur 4 hasta tanı anından itibaren 12 aydan kısa süredir takipli olması nedeni ile çalışmamız dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan evre 4 KHDAK tanılı hastalarda;

- 65 yaş ve üstü hastaların sayısı 24 olup 65 yaş altında 30 hasta tespit edildi.
- Serum albümin seviyesi 4 g/dl ün altında 34 hasta 4 gr/dl ün üstünde 16 hasta tespit edildi.
- Serum LDH seviyesi 240 U/L altında 30 hasta 240 U/L üstünde 24 hasta tespit edildi.
- Kan lökosit seviyesi 10000/mm<sup>3</sup> altında olan 35 hasta 10000/mm<sup>3</sup> üstünde olan 19 hasta tespit edildi.
- Kadın olgularda kan hemoglobin seviyesi 12 g/dl altında 5 hasta 12gr/dl üstünde 3 hasta tespit edildi.
- Erkek olgularda kan hemoglobin seviyesi 13 g/dl altında 22 hasta 13 gr/dl üstünde 28 hasta tespit edildi.

- Nötrofil/lenfosit oranı 3 ün altında 25 hasta 3 ün üstünde 29 hasta tespit edildi.
- SUV/max değeri 12 nin altında 33 hasta SUV/max değer 12'nin üstünde 21 hasta tespit edildi.

Evre 4 hastaların yaş, belirlenen cut-off labaratuvar değerleri ve SUV/max değerlerine göre dağılım sayısı ve yüzdesi tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:**Hastaların demografik bilgileri, labaratuvar ve SUV/max a göre dağılımı.

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
<b>65 Yaş altı</b>	30	%55.5
<b>65 Yaş ve Üstü</b>	24	%44.5
<b>Albumin <math>\geq</math> 4g/dl</b>	16	%29.6
<b>Albumin <math>&lt;</math> 4 g/dl</b>	34	%70.4
<b>LDH <math>&gt;</math> 240 U/L</b>	24	%44.4
<b>LDH <math>\leq</math> 240</b>	30	%55.6
<b>Lökosit <math>&gt;</math> 10.000/mm<sup>3</sup></b>	19	%35.1
<b>Lökosit <math>\leq</math> 10.000/mm<sup>3</sup></b>	35	%64.9
<b>Erkek Hasta Anemi</b>	22	%44
<b>Erkek Normal Hemoglobin</b>	28	%56
<b>Kadın Hastada Anemi</b>	5	%62.5
<b>Kadında Normal Hemoglobin</b>	3	%37.5
<b>N/L oranı <math>\geq</math> 3</b>	29	%53.7
<b>N/L oranı <math>&lt;</math> 3</b>	25	%46.3
<b>SUV/max <math>\geq</math> 12</b>	21	%38.8
<b>SUV/max <math>&lt;</math> 12</b>	33	%61.2

65 yaş ve üstü hastaların 65 yaş altındaki hastaları ile 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir(p:0.91 p>0.05).

Serum albümin değeri referans aralıkta olan hastalarla düşük olan hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( p:0.108; p>0.05).

Serum LDH değeri referans aralıkta olan hastalarla yüksek olan hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında LDH değeri normal aralıkta

olan hastaların sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.01; p<0.05).

Kan lökosit sayısı referas aralıkta olan hastalarla yüksek hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.649; p>0.05).

Kadın hastalarda anemisi olan hastalarla olmayan hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.991; p>0.05).

Erkek hastalarda anemisi olan hastalarla olmayan hastanın 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.785; p>0.05).

Hastaların nötrofil/lenfosit oranları ile 12 aylık sağ kalımları kıyaslandığında nötrofil/lenfosit oranı 3 ün altında olan hastaların 3 ün üstünde olan hastalardan 12 aylık sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.03 p<0.05).

Primer akciğer lezyonunda SUV/max değeri 12 nin üstünde olan hastalarla 12 nin altında olan hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında SUV/max değeri yüksek hastaların düşük hastalara göre sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.037 p<0.05).

## TARTIŞMA

Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavilerinin iyi yanıtlarına rağmen kötü olup olguların bir yıllık sağkalım oranı %30-35 ve iki yıllık sağkalım oranı ise %11'dir (68-70). Çalışmamızda bir yıllık sağ kalım oranı %46.2 iki yıllık sağkalım oranı %31.4, bulunmuştur ve bu oran literatürdeki orandan yüksektir.

Wigren ve ark' larının yaptıkları 503 hastalık bir çalışmada 65 yaş altı olguların 65 yaş üstü olgulara kıyasla bir yıllık ve iki yıllık sağ kalımının daha fazla olduğunu görmüşlerdir. İleri yaş grubunda tedavi komplikasyonları, diğer hastalıklar nedeniyle çok az sayıda olgu uzun süreli yaşarlar. Albain ve ark' ise yetmiş yaş üzeri olguların prognozunun diğer gruba göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (71,72). Literatürde tanı anındaki yaşın sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olduğu ile ilgili çalışmalarda mevcut yaşın sağkalımı etkilemediği ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda, 65 yaş ve üstündeki hastaların 65 yaş altındaki hastalar ile 12 aylık sağkalımı kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Caldarella ve ark' larının yapmış olduğu 2523 hastalık bir çalışmada erkek kadın oranını 3.8 bulmuşlardır ve kadınlarda akciğer kanserinde özellikle 40-50 yaşları arasında artış olduğunu erkeklerde ise azalma olduğunu görmüşlerdir (73). Bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 6.2 bulunmuştur bunun nedeni ise ülkemizde sigara kullanımının erkeklerde daha fazla olması ve hala akciğer kanserinin erkek cinsiyette yüksek oranda olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Mandrekar ve ark' ları, 9 merkezden 1053 hastayı dâhil ettikleri bir çalışmada beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin ileri evre hastalıkta sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir. Yüksek beyaz küre sayısının tümör tarafından sekrete edilen kemokin ve sitokinleri yansıtır. Kemik iliğindeki tümör yükünü veya olası subklinik enfeksiyonu artırıp olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir (74,76) Yüksek LDH düzeyi ise başta lenfoma, küçük hücreli akciğer karsinomu ve germ hücreli tümörler olmak üzere çeşitli



kanserlerde kötü prognostik faktör olduğu iyi bilinmektedir. KHDAK'li hastalarda da yüksek serum LDH düzeyinin kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72,76). Albain KS ve ark'larının yapmış oldukları 2531 vakalık seride yüksek serum LDH düzeyine sahip olan hastaların istatistiksel olarak da sürvisinin daha kısa olduğu gösterilmiş (72). O'Connell JP ve ark'larının yapmış oldukları 378 vakalık çalışmada da yüksek serum LDH düzeyine sahip olan hastaların kemoterapiye yanıtının düşük olduğu ve sürvilerinin daha kısa olduğu saptanmıştır (76,77). Yüksek serum LDH düzeyine sahip olan hastaların sürvisinin neden kısa olduğuna dair çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunların içinde en kuvvetli varsayım; mevcut bu durumun lenfomada olduğu gibi hastalığın yaygınlığı ve artmış tümör yükü ile ilişkili olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin 12 aylık sağ kalım üstünde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda serum LDH değeri normal olan hastaların ise LDH değeri yüksek olan hastalara göre 12 aylık sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p:0.01) ve bu sonuç literatürdeki çalışmaların sonucuna benzer şekildedir.

Akciğer kanserinin tanısında ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmakta olan FDG-PET/BT'nin, tümörün prognozu ile ilgili bilgi verebilecek noninvaziv bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir. FDG-PET/BT pulmoner lezyonların benign-malign ayırımını yapmak için sıkça başvurulmuş bir yöntemdir (78). Bir meta-analizde 1474 hastanın verileri değerlendirilmiş, buna göre, tek değişkenli analizler SUV/max yüksekliğinin güçlü bir kötü prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Ancak çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (79).

Hoang ve ark' larını yaptığı bir çalışmada 214 evre 3a, 3b ve evre 4 KHDAK tanılı hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların primer tümör SUV/max değeri ortalaması 11,1 olarak hesaplanmış, bu değer altında olan 106 hasta ve üstünde olan 108 hastanın sağkalımları kıyaslanmış aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiş (80). Peasmens ve ark' larının yaptığı bir meta-analizde SUV/max değerinin mevcut verilerle

hastanın prognozunu etkileyebilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmalar arasındaki evre, histoloji, SUV max'ın değerlendirilmesiyle ilgili yöntem farklılıkları ve alınan hastaların sağkalımlarıyla ilgili güncel verilerin olmadığı belirtilerek, SUV max'ın bağımsız prognostik bir faktör olarak tanımlanması için ileri çalışmaların gerekli olduğu bildirilmiştir (81). Erdem ve ark'larının KHDAK tanılı 101 hastada yaptığı bir çalışmada SUV/max değeri 12 nin üstünde 51 hasta ve altında 50 hasta tespit edilmiş. Sağkalımları kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş. Aynı çalışmada hastaların LDH 300 U/L üstünde 31, 300 ve altında 63 hasta, lökosit değeri 12.000/mm<sup>3</sup> üstünde 67 hasta 12.000/mm<sup>3</sup> ve altında 27 hasta, albümin değeri 3,5 g/dl üstünde 71 3,5 g/dl ve altında 26 hasta tespit edilmiş sağkalımları kıyaslandığında; LDH yüksekliği lökosit yüksekliği ve albümin değeri düşüklüğünün sağ kalımı olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (82). Bizim çalışmamızda primer akciğer lezyonunda SUV/max değeri 12'nin üstünde olan hastalarla 12'nin altında olan hastaların 12 aylık sağkalımı kıyaslandığında SUV/max değeri yüksek hastaların düşük hastalara göre sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.037). Serum albümin seviyesi normal olan hastalarla düşük hastaların 12 aylık sağ kalımı kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.

Sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik belirteçlerinden biri olan nötrofil/lenfosit oranı son zamanlarda birçok alanda hem inflamasyonun göstergesi olarak hem de çeşitli kanser tiplerinde sağkalımı belirlemede kullanımı ile ilgili çalışmalar artmaktadır. S. Cedre's ve ark'ları KHDAK tanılı 171 hastayı dahil ettikleri bir retrospektif çalışmada hastaları Nötrofil/lenfosit oranı 5 ve üstünde ve 5 altında olarak 2 gruba ayrılmış ve N/L oranının 5 in üstünde olmasının sağ kalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (83). Literatürde KHDAK tanılı hastalarda N/L oranı yüksekliğinin sağ kalım üstünde olumsuz etkisinin olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (84,85). Bizim çalışmamızda N/L oranı 3 ve 3 üstündeki hastalar ile 3 altındaki hastalar olarak 2 ye ayrılmış olup 12 aylık sağ kalımı kıyaslanmıştır, N/L yüksek olan hasta grubunda sağ kalımın düşük olduğu istatistiksel olarak

anlamdı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.03). Bizim çalışmamızda da N/L oranı yüksekliğinin literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde sağ kalım üzerindeki olumsuz etkisi gösterilmiştir.



## SONUÇ

Çalışmamızda evre IV küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda tanı anında LDH yüksekliğinin nötrofil/lenfosit oranı yüksekliğinin primer lezyonun SUV/max düşüklüğünün 12 aylık sağ kalımı olumsuz etkilediği bulunmuştur. Hastalarda 65 yaş üstünün tanı anında beyaz küre yüksekliğinin, albümin düşüklüğünün, aneminin sağ kalımı etkilemediği bulunmuştur.



## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Yilmaz HH, Yazihan N, Tunca D, et al. Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:10-6.
3. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225-33.
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
5. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:792-801.
6. Cancer Facts and Figures 2003, in American Cancer Society, Surveillance Research. Atlanta, American Cancer Society 2003.
7. Shields TW. Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer. In: Shields TW, Reed EW (eds). *General Thoracic Surgery*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1311-41.
8. Darling G, Dresler CM. Clinical Presentation of Lung Cancer in Thoracic Surgery. In: F.G.Pearson (ed). 2nd edition. London: 2002. 1269-71.
9. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
10. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246-50.
11. Galanksi M. Imaging of Lung Cancer. In: Prokop M. *Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body*. 1st edition. London: Thieme; 2003. 305-7.
12. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004;125:2294-9.
13. Mac Manus MP, Hicks RJ. Impact of PET on radiation therapy planning in lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:627-38.
14. Kumar V. Lung cancer. In: Kumar V. *Robbins Basic Pathology*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 760-7
15. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci* 2001;64:4-6.
16. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83:355-67.
17. National Cancer Institute N. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. [cited 2010 July 16]; Available from: <http://www.seer.cancer.gov/>.

18. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005;40:90-7.
19. Didkowska J, Manczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ* 2005;331:189-91.
20. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1573-81
21. The Reports of the Surgeon General. [cited 2010 July 16]; Available from: <http://profiles.nlm.nih.gov/>.
22. Global Adult Tobacco Survey 2008. [cited 2010 July 16]. Available from: [http://www.turkstat.gov.tr/PreTablo.do?tb\\_id=6&ust\\_id=1](http://www.turkstat.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=6&ust_id=1).
23. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J* 1954;1:1451-5.
24. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956;2:1071-81.
25. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:733-44.
26. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health* 1994;85:385-8.
27. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-8.
28. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:745-57.
29. Samet JM, Eradze GR. Radon and lung cancer risk: taking stock at the millenium. *Environ Health Perspect* 2000;108:635-41
30. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23:6392-403.
31. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. *Clin Chest Med* 1992;13:341-54.
32. Lam WK. Lung cancer in Asian women-the environment and genes. *Respirology* 2005;10:408-17.
33. Siems W, Wiswedel I, Salerno C, et al. Betacarotene breakdown products may impair mitochondrial functions potential side effects of high-dose beta-carotene supplementation. *J Nutr Biochem* 2005;16:385-97.
34. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82:657-67.
35. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: The epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608:157-62.
36. Sellers TA YP. Familial and genetic influences on risk of lung cancer. In: King RA RJ, Motulsky AG (eds). *The Genetic Basis of Common Diseases*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2002. 700-12.
37. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2005;16:389-97.

38. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des* 2006;12:599-613.
39. Denoix PF. Enquete permanent dans les centres anticancereux. *Bull Inst Natl Hyg* 1946;1:70-5.
40. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;120:130-8.
41. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. 1<sup>st</sup> ed. Florida, USA: Editorial Rx Press; 2009
42. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:281-6.
43. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, 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.
44. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, 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.
45. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, 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.
46. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, 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.
47. Morgensztern D, Wagar S, Subramanian J, et al. Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small cell lung cancer. A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) survey from 1998 to 2003. *J Thorac Oncol* 2012;7:1479-84.
48. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. International Staging Committee. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastin stain: proposal for the 7<sup>th</sup> edition of TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1384-90.
49. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Data elements for the prospective Project. *J Thorac Oncol* 2009;4:679-83.
50. International Pleural Lavage Cytology Collaborators. Impact of positive pleural lavage cytology on survival in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1441-6.
51. Toufektzian L, Sepsas E, Drossos V, Gkiozos I, Syrigos K. Pleural lavage cytology: where do we stand? *Lung Cancer* 2014;83:14-22.
52. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming

- seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;27:603-12.
53. Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer. The number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification *J Thorac Oncol* 2011;6:310-8.
  54. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-2.
  55. Toomes H, Delphendahl A, Manke H-G, et al. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983;51:634-6.
  56. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:724-5.
  57. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. In: Hastürk S, Yüksel M (eds). *Akciğer Kanseri*. 1. edition. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000. 57–77.
  58. Gerard A, Silvestri, Michael K, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:178-201.
  59. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-92.
  60. Warburg O, Posener K, Negelein E. VIII. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zeitschr* 1924;152:129-69.
  61. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002;20:379-87.
  62. Natsuizaka M, Ozasa M, Darmanin S, et al. Synergistic up-regulation of hexokinase-2, glucose transporters and angiogenic factors in pancreatic cancer cells by glucose deprivation and hypoxia. *Exp Cell Res* 2007; 313:3337-48.
  63. Robert K. Bilgi Analizi ve Görüntü İşleme. In: Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds). *PET ve PET/BT Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, 2nd edition. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. 691-5.
  64. Hagge RJ, Coleman RE. Positron emission tomography: lung cancer. *Semin Roentgenol* 2002;37:110-7.
  65. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:320-32.
  66. Kumanlıoğlu K, Degirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A (ed). *Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi*. 1st edition. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. 139–46.
  67. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994;7:186-97.
  68. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123: 226-43.



69. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, Asoh H, et al. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:85-91.
70. Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Research* 1997;3:47-50.
71. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:259–66.
72. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, Livingston RB. Survival Determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
73. Calderella A, Crocetti E, Comin CE. Gender differences in small cell lung cancer: A population based study. *EJSO* 2007;33:763-8.
74. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221–30.
75. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1992;30:1-6.
76. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage non-small cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group Trials. *Cancer* 2006;107:781-92.
77. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8:1402-7.
78. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *Am J Roengenol* 2000;174:1005-8.
79. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *Thorac Oncol* 2008;3:6-12.
80. Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:1459-64.
81. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010;5:612-9.

82. Erdem V, Selimoğluşen H, Kömek H, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients and prognostic importance of PET/CT SUV max value. *Tuberk Toraks*. 2012;60:207-17.
83. Cedre's S, Torrejon D, Martinez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:864-9.
84. Zhang H, Zhang L, Zhu K, et. al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0126496.
85. Gu XB, Tian T, Tian XJ, Zhang XJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a metaanalysis. *Sci Rep* 2015;5:12493.



## TEŐEKKÖR

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan annem, babam, abim ve yengeme, asistanlık hayatımda tanıştığım arkadaşım Dr. Coőkun Özer Demirtaş'a, tezimi yazmamda emeği olan Dr. Ahmet Bilgehan Őahin'e ve Uzm. Dr. Hülya Ertaş'a, bana her zaman destek olan niőanlım Zeynep Yılmaz'a ve tüm desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Türkkkan Evrensel'e teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

25 Ağustos 1988 tarihinde Mersin’de doğdum. İlkokulu Mersin Erdemli Akdeniz İlköğretim Okulunda okudum. 2002-2006 yılları arasında Mersin Fen Lisesinde okudum. 2006-2012 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi alıp 2012 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları’nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

