

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AKCİĞER ADENOKARSİNOM SUBGRUPLARININ PET BT
BULGULARI VE KISA DÖNEM SAĞ KALIMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. BAHAR AĞAOĞLU ŞANLI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AKCİĞER ADENOKARSİNOM SUBGRUPLARININ PET BT
BULGULARI VE KISA DÖNEM SAĞ KALIMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. BAHAR AĞAOĞLU ŞANLI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEZİH ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
GRAFİK ve ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
RESİM LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
BULGULAR	40
TARTIŞMA.....	53
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 IASLC/ ATS/ ERS 2011 Akciğer Adenokarsinoma Sınıflaması.....	6
Tablo-2 Akciğer tümörlerinin 2004 DSÖ sınıflaması	17
Tablo-3 Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)	26
Tablo-4 T- Primer	27
Tablo-5 N-Bölgesel lenf bezleri	28
Tablo-6 M-Uzak metastaz	28
Tablo-7 Standardize Uptake Değerini (SUV) etkileyen faktörler	33
Tablo-8 Alt grupların cinsiyete göre dağılımı	40
Tablo-9 Alt grupların yaşa göre dağılımı	41
Tablo-10 Altgrupların PET tutulumları (SUV değerleri)	43
Tablo-11 Altgrupların yaşam oranları	44
Tablo-12 Genel TNM evrelemesine göre alt grupların dağılımı	47
Tablo-13 Detaylı TNM evrelemesine göre alt grupların dağılımı	48
Tablo-14 Detaylı TNM evrelemeye göre ortalama sağkalım süreleri (aylık).....	49
Tablo-15 Alt grupların sağ kalım oranları	51

GRAFİK ve ŞEKİL LİSTESİ

Grafik 1. Evrelerin yaşam eğrisi.....	47
Grafik 2. Altgrupların yaşam eğrisi.....	50
Şekil 1. Vakaların cinsiyete göre dağılım	40
Şekil 2. Alt grupların sayısal dağılımı.....	41
Şekil 3. Altgrupların cinsiyete göre dağılımı	42
Şekil 4. Altgrupların PET tutulumları (SUV değerleri)($p=0,004$)	43
Şekil 5. Yapılan rezeksiyon tipinin dağılımı	44
Şekil 6. Genel evrelerin sayısal dağılımı.....	45
Şekil 7. Evrelerin ortalama yaşam süreleri (aylık)	46
Şekil 8. Evrelerin 1,3,5 yıllık sağkalım yüzdeleri	46
Şekil 9. Detaylı TNM evrelerin ortalama yaşam süresi (aylık).....	49
Şekil 10. Alt grupların ortalama yaşam süreleri (aylık)	50
Şekil 11. Alt grupların sağ kalım yüzdeleri.....	51
Şekil 12. Alt grupların 1,3,5 yıllık sağkalım oranları.....	52

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Adenokarsinoma in situ	19
Resim 2. Lepidik adenokarsinom.....	21
Resim 3. Asiner adenokarsinom	21
Resim 4. Papiller adenokarsinom.....	22
Resim 5. Mikropapiller adenokarsinom.....	23
Resim 6. Solid adenokarsinom.....	23

KISALTMALAR

IASLC	: International Assosiation for the Study of Lung Cancer
ATS	: American Thoracic Society
ERS	: European Respiratory Society
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Florodeoksiglukozun
SUV	: Standart Uptake Value
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
BAK	: Bronkioloalveoler Karsinom
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında
İPF	: İdyopatik Pulmoner Fibrozis
GSTM1	: Glutasyon S-transferazın İzoenzimi M1
DM	: Double-Minute
RAS	: Rat Sarkom Virüsü
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Kinaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
GDP	: Guanozin Difosfat
EGFR	: Epidermal Growth Factor Reseptör
ATP	: Adenozin Trifosfat
FDA	: Food and Drug Administration
EMA	: European Medicine Agency
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
MET	: Mezenkimal Epitelyal Transition

ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
EML-4	: Echinoderm Mikrotubule-Associated Protein-Like 4 Gene Protein
ROS C-	: Ros 1 Onkogeni
WHO	: World Health Organization
AIS	: Adenokarsinoma In Situ
MIA	: Minimal İnvaziv Adenokarsinom
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
ACCP	: American Collage of Chest Physicians
MR	: Magnetik Rezonans İmagine
DICOM	: Digital Görüntüleme ve İletişim
F18	: Flor-18
C11	: Karbon-11
N13	: Azot-13
O15	: Oksijen-15
Ga68	: Galyum-68
ROI	: Region Of Interest
SPN	: Soliter pulmoner nodül
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
NPV	: Negatif Prediktif Değer
T	: Primer tümör
N	: Lenf nodu
M	: Metastaz
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, hoşgörüsüne, anlayışına, sakinliğine saygı duyduğum, yanında çalışmaktan ve daha da önemlisi kızı olmaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım değerli hocam, manevi babam Prof. Dr. Nezih ÖZDEMİR'e,

Cerrahi eğitimimde, yetişmemde katkısı büyük olan, tecrübelerine, hızına, zekasına her zaman saygı duyduğum, hayata karşı aldığım radikal kararlarda elimi hiç bırakmayan, her zaman dimdik yanımda olan, yeri geldiğinde benimle nöbet tutan, yeri geldiğinde benimle birlikte asistan mesaisi yapan, sevgili hocam, hayat arkadaşım, değerli eşim Prof. Dr. Aydın ŞANLI'ya,

Yetişmemde katkıları olan, neşesine, güler yüzüne saygı duyduğum cerrahi ve hayata dair tecrübelerinden öğrenecek daha çok şey varken aramızdan ayrılan merhum Yrd. Doç. Ahmet ÖNEN'e,

Cerrahinin inceliklerini, kutsallığını, öğrendiğim, sakinliğini örnek aldığım yetişmemde katkıları bulunan abim Yrd. Doç. Dr. Volkan KARAÇAM'a,

Eğitimim süresinde hoşgörüsünü eksik etmeyen, her konuda destek olan, cerrahi eğitimimde katkıları bulunan ablam Uzm. Dr. Fatma İlknur ULUGÜN'e,

Asistanlık eğitimime ve tezime katkılarıyla, hoşgörüsünü, güleryüzünü eksik etmeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümü hocamız Doç. Dr. Aydın TAŞDÖĞEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan Uzm. Dr. Aslı ARSLAN SAVAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Hasan ERSÖZ'e, Uzm. Dr. İsmail AĞABABAOĞLU'na ve Uzm. Dr. Ali KARAKILIÇ'a,

Göğüs cerrahisi kliniğinin yükünü birlikte taşıdığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Ali Rıza KARABULUT'a, Dr. Şükür MUSAYEV'e, Dr. Kamran ALİYEV'e, Dr. Mert ÇAM'a, Dr. Meltem SEVİNÇ'e,

Tezimin hazırlanması sürecinde emeği olan Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doc. Dr. Duygu GÜREL'e

Tezimin hazırlık sürecinde desteklerini esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Recep BEKİŞ'e

Zorlu tez dönemimde yardımlarını ve güler yüzünü esirgemeyen Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a

Beni bu günlere getiren, hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Süheyla AĞAOĞLU'na, sevgili babam Fikri AĞAOĞLU'na, canım ablalarım Aytül CEYHUN ve Betül ÖNAL'a,

Asistanlık sürecinde aramıza katılan mutluluk, yaşam kaynaklarım kızlarım Asya ŞANLI ve Alinda ŞANLI'ya,,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum güzel anılar biriktirdiğim anabilim dalı sekreterimiz Arzu EKİN'e ve poliklinik sekreterimiz Naciye AYDIN'a

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm servis ve yoğun bakım hemşirelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm ameliyathane anestezi teknikerleri, servis, yoğun bakım, ameliyathane personellerine ve çalışanlarına

Ve son olarak asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarım, doktor arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma

Sonsuz minnetle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Bahar AĞAOĞLU ŞANLI

İzmir - 2018

ÖZET

AKCİĞER ADENOKARSİNOM SUBGRUPLARININ PET BT BULGULARI VE KISA DÖNEM SAĞ KALIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bahar AĞAOĞLU ŞANLI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,

İzmir / Türkiye

bahar.agaoglu@deu.edu.tr

Akciğer kanseri, dünyada kanser ölümleri sıralamasında birinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanserinin en sık görülen alt tipi birçok ülkede adenokarsinomlardır. 2011 yılında International Assosiation for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) çalışma grubu akciğer adenokarsinomları için yeni bir sınıflama önerisinde bulunmuşlardır. Bu öneri doğrultusunda 2015 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 4. baskısında yeni değişikliklere yer verilmiştir. Bu sınıflama, adenokarsinomlarının alt tiplendirmesini içermekle birlikte, bu patolojik alt tiplerin prognostik önemini vurgulamaktadır.

Akciğer kanseri tanısında kullanılan Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), şüpheli lezyonların florodeoksiglukozun (FDG) absorbsiyon miktarını ölçme yöntemidir. Bu değer Standart Uptake Value (SUV) olarak ifade edilir. SUV değerinin > 2,5 olması malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilir.

Bu çalışmada Ocak 2010- Ocak 2016 tarihleri arasında akciğer rezeksiyonu yapılan, 152 adenokarsinom olgusunun asiner, lepidik, mikropapiller, papiller ve solid alt tiplerinde; PET-BT deki SUV max değerleri ve sağkalım ile olan ilişkileri incelenmiştir.

Opere edilen 112(%73,7) erkek, 40(%26,3)kadın toplam 152(%100) hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması $64,2 \pm 8,6$ (41-88) olarak saptandı. Hastaların altgruplara göre dağılımı incelendiğinde; 84 asiner (% 55), 31 solid (% 20), 23 lepidik (%15), 9 papiller (%5), 5 mikropapiller (%3) olgunun olduğu görüldü. Altgrupların, yaşa göre dağılımlarına bakıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,404$). Cinsiyetlerin altgruplara dağılımlarında ise erkeklerde sırasıyla; asiner, solid, lepidik, papiller, ve mikropapiller görülürken, kadınlarda sırasıyla; asiner, lepidik, solid, papiller ve mikropapiller altgruplarının yer aldığı görüldü.

Alt grupların PET tutulumları incelendiğinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,004$); en fazla tutulumun solid (9,76) grupta olduğu ve bunu sırasıyla mikropapiller (8,98), asiner (8,06), papiller (5,82), lepidik(4,23) alt gruplarının izlediği saptandı.

Çalışmaya katılan hastalar ortalama $40,2 \pm 22,04$ ay, median 36,62 (1-87) izlenmiş olup; Kaplan-Meier yaşam analizine göre $59,65 \pm 2,81$ (54,13-65,16) ay hakkında yorum yapılabilme olanağı sağlanmıştır.

TNM evrelemesine göre hastaların dağılımları değerlendirildiğinde; Evre I %48,68 ($n=74$), Evre II %25,0 ($n=38$), Evre III %25,0 ($n=38$), Evre IV %1,31 ($n=2$) olduğu görüldü.

Tüm hastalarda evrelere göre 1,3,5 yıllık sağkalım incelendiğinde evreler arası sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=001$); sağ kalım yüzdelerinin sırasıyla Evre I; %95, %77, %69, Evre II; %92, %72, %10, Evre III %80, %45, %9, Evre IV %50, %0, %0 olduğu görülmüştür.

Altgrupların ortalama sağkalım süresi incelendiğinde; asiner 57,4, lepidik 61,6, mikropapiller 44,5, papiller 66,0, solid 59,7 ay olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ($p=0,587$) gözlemlendi.

Sonuç: Akciğer adenokarsinomlarının en sık görülen alt tipi kadınlarda ve erkeklerde asiner, en az görülen ise mikropapiller olarak tespit edilmesine rağmen; istatistiksel olarak yaşa ve cinsiyete bağlı anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.404$).

Alt grupların PET tutulumları incelendiğinde en fazla tutulumun solid grupta, en az tutulumun lepidik grupta olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.004$).

Evrelere göre sağkalımlar anlamlı olarak tespit edilmesine rağmen; aynı evre için alt grupların sağ kalımları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer adenokarsinom, sınıflama, Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), sağkalım

ABSTRACT

COMPARISON OF LUNG ADENOCARCINOSIS SUBTYPES PET RESULTS AND SHORT PERIOD SURVIVAL

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. The most common subtype of lung cancer is adenocarcinoma in many countries. In 2011, the study group of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) proposed a new classification for lung adenocarcinomas. In line with this recommendation, the World Health Organization (WHO) 4th edition published in 2015 included new changes. While this classification includes subtyping of adenocarcinomas, it emphasizes the prognostic significance of these pathological subtypes.

Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) used in the diagnosis of lung cancer is a method to measure the amount of fluorodeoxyglucose (FDG) absorption of suspicious lesions. This value is referred to as the Standard Uptake Value (SUV). SUV value >2.5 is considered suspicious for malignancy.

In this study, in acinar, lepidic, micropapillary, papillary and solid subtypes of 152 adenocarcinoma cases of which the lungs were resected between January 2010 and January 2016; the relationship between SUV max values in PET-CT and survival was examined.

A total of 152 (100%) operated patients, 112 (73.7%) male and 40 (26.3%) female, were included in the study. The mean age of the patients was 64.2 ± 8.6 (41-88). When the distribution of patients according to subgroups was examined; it was observed that there were 84 acinar (55%), 31 solid (20%), 23 lepidic (15%), 9 papillary (5%) and 5 micropapillary (3%). There was no significant difference in the distribution of subgroups according to age ($p = 0.404$). In the distributions of the sexes to the subgroups; acinar, solid, lepidic, papillary, and micropapillary were seen in men respectively; while subgroups of acinar, lepidic, solid, papillary and micropapillary were seen in women respectively.

When the PET uptakes of the subgroups were examined, the difference between the groups was statistically significant ($p=0.004$); it was found that the greater uptake was in the solid (9.76) group, followed by micropapillary (8.98), acinar (8.06), papillary (5.82) and lepidic (4.23) subgroups.

Patients participating in the study were followed for a mean of 40.2 ± 22.04 months, median of 36.62 (1-87); according to Kaplan-Meier life analysis, an interpretation of 59.65 ± 2.81 months (54.13-65.16 months) was made possible.

When the distribution of patients according to TNM staging was evaluated; stage I was found to be 48.68% (n=74), stage II 25.0% (n=38), stage III 25.0% (n=38) and stage IV 1.31% (n=2).

Survival between stages was statistically significant ($p=0.001$) when 1,3,5 years of survival was examined for all patients according to their stage; survival rates according to the stage were Stage I; 95%, 77%, 69%, Stage II; 92%, 72%, 10%, Stage III 80%, 45%, 9%, Stage IV 50%, 0%, 0% respectively.

When the mean survival rate of the subgroups was examined; it was 57.4 months in acinar, 61.6 in lepidic, 44.5 in micropapillary, 66.0 in papillary and 59.7 in solid, was not statistically significant ($p = 0.587$).

Conclusion: Although the most frequent subtype of lung adenocarcinomas was found as acinar in women and in men, the least frequent as micropapillary; statistically significant associations between age and sex were not achieved ($p = 0.404$).

When the PET uptakes of the subgroups were examined, it was observed that the greater uptake was in the solid group and the least uptake was in the lepidic group ($p = 0.004$).

Despite the fact that survival was determined to be statistically significant according to staging, no significant difference was found between survival of subgroups for the same stage.

Keywords: Lung adenocarcinoma, classification, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT), survival

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada kanser ölümleri sıralamasında birinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri sadece yaygın olarak görülen bir kanser olması ile değil, neden olduğu mortalite sayısındaki artış nedeni ile oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Erkeklerde tüm kanserlerin %21.8'ini, kadınlarda ise %4.9'unu oluşturmaktadır (2). Akciğer kanseri etyolojisi incelendiğinde; sigara ve tütün ürünleri, çevresel ve mesleki risk faktörleri, genetik faktörler, beslenme ve önceden geçirilmiş akciğer hastalıkları yer almaktadır. Akciğer kanserlerinin %80.7'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9'u ise diğer alt tiplerdir (3). Akciğer kanserinin en sık görülen alt tipi birçok ülkede adenokarsinomlardır. 2011 yılında International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) çalışma grubu akciğer adenokarsinomları için yeni bir sınıflama önerisinde bulunmuşlardır. Bu öneri doğrultusunda 2015 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 4. baskısında yeni değişikliklere yer verilmiştir (4). Bu sınıflama, adenokarsinomlarının alt tiplendirmesini içermekle birlikte, bu histolojik alt tiplerin prognostik önemini vurgulamaktadır. Bu tanımlanan histopatolojik gruplar arasındaki farklılıklar akciğer kanserindeki tedavi, prognoz ve hastalığın yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. Yeni sınıflamadaki yeniliklerden bir tanesi bronkioloalveoler karsinom (BAK) teriminin geniş bir tümör grubunu kapsamaması nedeni ile artık kullanılmamasıdır. Bu yeni sınıflama tümörlerin ışık mikroskopik özelliklerine göre ana histolojik tipin çeşitli subtiplere ayrılmasını içerir.

Tablo-1 IASLC/ ATS/ ERS 2011 Akciğer Adenokarsinoma Sınıflaması

Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatoz hiperplazi Adenokarsinoma in situ
Minimal invaziv adenokarsinom (Non-müsinöz, müsinöz, mixed)
İnvaziv adenokarsinoma Lepidik predominant Asiner predominant Papiller predominant Mikropapiller predominant Müsin salgılayan solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom

Akciğer kanserli hastalarda, prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Bu evrelemeyi saptamak amacı ile yapılan görüntüleme yöntemlerinden biri Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)'dir. PET/BT; lezyonların benign malign ayırımında, evrelemede, uzak organ tutulumunu göstermede, yineleyen tümörü araştırmada, tedaviye yanıtı değerlendirmede yol göstericidir. PET/BT'de lezyondaki FDG tutulum oranına Standart Uptake Value (SUV) denilmektedir. SUV değerinin 2,5-3,0 üzerinde olması malignite açısından sensitif ve spesifik olarak kabul edilmekteydi. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar SUV değerinin malign/ benign ayırımında fikir vermesine karşın kesin

bir tanı değerinin olmadığını göstermektedir. Daha çok takipte ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (5,6,7).

Genel kabul olarak glukoz metabolizmasının semikantitatif bir göstergesi olan SUV, yüksek değerlerde maligniteyi, düşük değerlerde ise benigniteyi göstermektedir (SUV:9,7±5,5 vs.2,6±2,5; $P < 0,01$) (8,9). Bazı çalışmalarda ise SUV ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır(10,11).

Çalışmamızda retrospektif olarak taranan adenokarsinom olgularında, 2011 yılında yeni düzenlemeye göre sınıflandırılan altgrupların PET/BT'deki SUV değerleri ve bu altgrupların sağkalımlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür.(1) Kansere bağlı ölümler listesinde akciğer kanseri birinci sırada yer almaktadır (12). Trakea, bronş ve akciğer kanseri görülme sıklığı, sağlık bakanlığı halk sağlığı kurumu türkiye kanser istatistiklerine göre erişkin yaş grubu erkeklerde birinci, kadınlarda ise beşinci sırada yer almaktadır (13). Erkeklerde tüm kanserlerin %21.8 'ini, kadınlarda ise %4.9'unu oluşturmaktadır. Son yıllarda gerçekleşen sigara karşıtı kampanyalar ile birlikte, akciğer kanseri insidansı erkeklerde azalırken, kadınlarda sigara kullanımının artması nedeni ile insidansı artmıştır. İleri yıllarda akciğer kanserinin kadınlarda erkeklerden daha sık görüleceği öngörülebilir. Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında gerçekleştirdiği 'Türkiye akciğer kanseri haritası' projesinde çıkan sonuçlara göre akciğer kanserlerinin %80.7'si küçük hücreli dışı kanseri (KHDAK), %16.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9'u diğer alt tipleridir. Bu çalışma sonuçlarına göre Türkiye'de akciğer kanserine yakalanan hastaların yaş ortalaması 60 olup, %90.4'ü erkektir (14).

Akciğer kanseri tanısı konduğunda hastaların büyük kısmı ileri evre olmasından dolayı, sağkalım süresi en kısa ve en sık ölüme neden olan kanser türlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların tanı konduğu sırada %47'si metastatik evrede iken, %37'si lokal ileri evrede, %16'sı operasyona uygun evrede yakalanabilmektedir. Akciğer kanseri tedavisi tek başına cerrahi olabildiği gibi kombine olarak cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi olmakla birlikte, yeni araştırmalar tümör hücrelerindeki genetik değişikliklere karşı daha basit tedavi seçenekleri sunmaktadır. Akciğer kanseri açısından risk grubunun taranması hastalığın erken evrede saptanması, evrelemenin ve buna bağlı tedavinin doğru yapılması hastalığın temel parametrelerindendir. Bu önemli gelişmeler 'tanı' kavramının akciğer kanserinde önemini arttırmıştır.

Etiyoloji

Akciğer kanseri genetik geçişle beraber genelde çevresel faktörlerle ilişkili bir kanser türüdür. Temelde, etkene maruz kalmak ve kişisel duyarlılık söz konusudur. Sigara içenlerin %11 inde akciğer kanseri görülürken, akciğer kanserlerinin %90 'ında sigara-tütün kullanımı

vardır. Bunlara ilave olarak mesleki maruziyetler %9-15'inden radon %10'undan, hava kirliliği %1-2'sinden sorumludur (15).

Sigara :

Akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü sigara ve tütün kullanımıdır. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla risk 20 kat daha fazladır. Sigara içiminin süresi ve yoğunluğu akciğer kanseri riski ile doğrudan ilişkilidir. Hiç sigara içmeyenlere göre, içip bırakanlarda akciğer kanseri gelişme riski 4 kat iken, içmeye devam edenlerde risk 14 kat daha fazladır. Risk; günde 1-14 adet içenlerde 7.7, 15-24 adet içenlerde 13.7, 25 den fazla içenlerde ise 24.5 kat daha fazladır (16). Filtreli sigara içenlerde akciğer kanseri riski filtresiz sigara içenlere göre daha düşük bulunmuştur (17). Harris JE ve ark yaptıkları çalışmada yüksek düzeyde katran içeren filtresiz sigara içenlerde akciğer kanseri riskini yüksek bulmuşlardır(18). Başlama yaşı, bırakma, sigaranın filtreli olup olmaması gibi özelliklerin değişmesi akciğer kanserini yaklaşık 20 yıl sonra etkilemektedir (19). Kadınların 1960 lardan sonra sigara tüketiminin artmasıyla 1980 lerden sonra kadınlarda daha sık akciğer kanseri görülmesine neden olmuştur (20). Zaman içinde görülen adenokarsinom oranı yıllar içinde artmaktadır. Bu durum 1980'lerden itibaren filtreli sigaranın filtresiz sigaraya göre daha sık kullanılmasıyla, sonuçta adenokarsinom oranının rölatif olarak artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın bir düzeye inmektedir (21).

Sigarada yaklaşık 40,000 tane kimyasal madde tanımlanmış, bunların 60'dan fazlası karsinojen olarak tespit edilmiştir. En güçlü karsinojenler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), N-nitrozaminler, aromatik aminler ve heterosiklikaminlerdir (22). Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'e ulaşmasına, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturmaya bağlıdır (23,24). Squamoz hücreli kanserlerin %90'ı ve küçük hücreli kanserlerin büyük bir kısmında sigara çok önemli bir faktör iken, adenokarsinomlarda bu oran %40 kadardır (25). Toplumda hiç sigara içmeyenlerde de akciğer kanseri %15 oranda görülebilir.

Çevresel etki:

Akciğer kanseri riski ve hava kirliliği arasında pek çok çalışma sonucunda zayıf bir ilişki saptanmıştır (26). Havadaki partikül sayısının yüksek olduğu şehirlerde, düşük olan şehirler

göre akciğer kanseri ile ilişkili ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (27). Bu partiküllerin ana kaynağı fosil yakıtlar olup partiküllerin yüzeyine yapışan PAH gibi karsinogenler, solunum yollarında birikirler (28). Ev içi havada bulunan radon gazı ve yüksek oranda radyasyona maruz kalma da akciğer kanseri gelişim riskini artırır (26).

Ülkemizde çeşitli bölgelerde doğada bulunan, ayrıca sanayide kullanılan asbest, mezotelyomanın yanı sıra akciğer kanseri gelişme riskini de artırır. Kanserojen etkisi sigara ile birlikte sinerjistik etki göstererek daha da artar (29).

Mesleki maruziyet:

2000 yılında tüm dünyada akciğer kanserine bağlı ölümlerin erkeklerde %10'undan, kadınlarda %5'inden mesleki karsinogenlerin sorumlu olduğu saptanmıştır (30). Asbest ile mesleki maruziyet; özellikle tersane ve liman işçileri, tesisatçılar, marangozlar, elektrikçiler, dökümhane çalışanları ve boru imalatında çalışanlarda olmaktadır (31,32). Maden ve taş ocağı işçileri; radon, silika, dizel dumanı ve asbeste, su tesisatçıları; asbeste, dökümhane işçileri; arsenik, nikel ve krom bileşiklere, tuğla ve inşaat işçileri silika ve asbeste maruz kalmaktadırlar. Mezotelyomanın en sık görüldüğü mesleğin su tesisatçılığı olduğu bildirilmiştir (33). Akciğer kanseri ile ilişkili endüstriler ve iş kolları arasında; granit üretimi, seramik ve porselen üretimi, demir-çelik sanayi, demir dışı metalurji sanayi, otomotiv sanayi, boyacılık ve asfalt işçiliği yer almaktadır (34).

Beslenme:

Meyve ve sebzelerdeki antioksidanlar ve mikroelementler yoğun olarak bulunmaktadır. Meyvenin koruyucu etkisi sebzelere göre daha fazladır (35). Diyetteki yüksek antioksidan içeriğinin oksidatif DNA hasarını azaltacağı ve böylece kansere karşı koruyucu olacağı düşünülmüştür. Soya fasülyesinde bulunan fitoöstrojenler, steroid hormonların kanser oluşumundaki etkilerini engeller. Bitkilerde bulunan glikozidlerin metaboliti olan izotiyosiyanatlar, glutatyon S- transferaz gibi enzimleri indükleyerek karsinogenleri bloke ederler (15).

Geçirilmiş akciğer hastalıkları:

Daha önceden geçirilmiş hastalıkların akciğer kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (36). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH); mukosiliyer klirensin havayolu darlığı olan sigara içicilerinde, darlık olmayanlara göre daha fazla bozulmuş olması akciğer

kanseri riskinin artışından sorumludur (37). Aynı şekilde KOAH 'nda küçük partiküllerin daha santral hava yollarına oturması nedeni ile KOAH olgularında santral hava yollarında daha sık görülen epidermoid karsinom, diğer küçük hücreli dışı kanserlere göre daha sık görülmektedir (38).

İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) olgularında akciğer kanseri gelişme riski yüksektir (39). Sigara, mesleki ve çevresel maruziyetler gibi akciğer kanseri ve İPF için aynı etyolojik faktörlerin varlığı ve İPF'deki kronik enflamasyonun, İPF hastalarında akciğer kanseri riskinin artmasının nedenleri olduğu düşünülmektedir.

Tüm bu yapısal değişiklikler skar zemininde oluşan inflamasyona sekonder adenokanser oluşumu olarak adlandırılabilir.

Aile öyküsü:

Akciğer kanserli hastaların akrabalarında hem sigara içen, hem de sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri riskinin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir. Artmış ailesel riskin yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu, akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Genetik faktörler:

Akciğer kanseri üzerinde genetik faktörlerin etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Olgu kontrol ve kohort çalışmalarında ailesel kümelenme gösterilmiştir (40). Birinci derece akrabalar arasında kanser hastalığı bulunanlarda akciğer kanseri oluşma riski 2.4 kat artmış olarak gözlenmiştir (15).

Karsinogenleri içeren toksik ajanların metabolizmasında rol oynayan enzimlere ait polimorfizm ve mutasyonların kanser gelişimine yatkınlık oluşturduğu yönünde yayınlar da son zamanlarda literatürde yer almaktadır. Karsinogenleri içeren toksik ajanların metabolizması genellikle iki fazda ilerlemektedir. Faz 1'de sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. Glutasyon S transferaz, faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) detoksifikasyonunu sağlar. Glutasyon S-transferazın izoenzimi M1 (GSTM1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 geni olmayanlarda akciğer kanser riski yüksek olarak saptanmıştır.

AKCİĞER KANSERİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Normal epitel hücresinin kanser hücresinin özelliklerini taşıması için birçok mutasyona uğraması gerekir. Bu mutasyonlar için hedef olan genler; onkogen ve tümör süpresör genlerdir.

Onkogenler; hücre proliferasyonunu sağlamakla görevlidir. Kanser hücresinde ise uygun olmayan, çok miktarda gen aktivasyonu mevcuttur. Onkogen aktivasyonu; kromozom sayısında ortaya çıkan değişiklikler, kromozom yapısında ortaya çıkan değişiklikler, allelik değişim veya heterozigozite kaybı, nokta mutasyonları, amplifikasyonlar ve delesyonlar şeklinde meydana gelir (41).

Tümör süpresör genler; normal hücre proliferasyonunu sınırlayıcı özelliktedir. Bu görevi; hücre döngüsünü kontrol ederek, hasarlı hücreyi apoptozise yönlendirerek ve genom bütünlüğünü koruyarak yapar.

Tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün mutasyonları, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) % 90'dan fazla, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ise % 50'den fazla görülmektedir (42).

Akciğer kanserinde büyümeyi uyaran genlerde aşırı aktivasyon mevcutken, tümör süpresör genlerin baskılandığı görülür. Akciğer kanserinde çok çeşitli kromozomal anomaliler gözlenmektedir. En yaygın görülenleri; 1p, 1q, 2p, 3p, 5q, 6p, 7q, 8p, 8q, 9p, 9q, 11q, 13p, 14p, 15p, 18q, 21q ve Xq kromozomlarını içeren kayıplar iken, 1q, 3q, 8q, 15q kromozomlarının ve 11q13 bölgesinin kazanımlarını içeren anomalilerdir (44).

Nokta mutasyonları, DNA' daki bir tek ya da bitişik birkaç baz çiftindeki değişiklikleri tanımlamaktadır. Bu mutasyonlar baz değişiklikleri ve baz eklenmeleri (insersiyon) ya da baz eksilmeleri (delesyon) olarak ikiye ayrılmaktadır (44). Gen amplifikasyonu, genomik DNA' nın normalden fazla replike olması sebebiyle ortaya çıkar ve genellikle homojen olarak boya alan bölgelere veya double-minute (DM) kromozomlar olarak ifade edilen karyotipik bozukluklara sebep olur. Amplifikasyon hücre büyümesi için seçici bir avantaj sağlayarak genlerin ekspresyonunun artmasına yol açar. Gen amplifikasyonu, bir hücrede onkogen kopya sayısını birkaç kattan birkaç yüz kata kadar arttırabilir. Bu durum ise karşılık gelen onkoproteinin çok miktarda üretilmesi ile sonuçlanır. Bu değişimler tümörlerin yaklaşık olarak %10'unda genellikle erken dönemden çok, geç dönemde ortaya çıkarlar (45).

KRAS

Proto-onkogenlerin önemli bir temsilcisi olan Rat Sarkom Virüsü (RAS) gen ailesinin üyesidir. Proto-onkogenlerin mutant aktif formları onkogen olarak tanımlanmaktadır (44). Dominant bir onkogen olan RAS, sinyal iletilişinde ve hücre çoğalmasında önemli bir rol oynamaktadır. RAS, büyümeyi teşvik eden sinyaller varlığında aktive edilir ve bu sayede mitojenle aktive olan kinaz (MAPK) kaskadı başlatılır. RAS genleri (k-ras, h-ras, n-ras) üç farklı guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı protein kodlamaktadırlar. GTP' nin guanozin difosfata (GDP) hidroliz olması RAS büyüme başlatıcı sinyalini inaktive etmektedir. Onkojenik RAS mutasyonlarının varlığında (çoğunlukla KRAS genindeki nokta mutasyonlardır), GTP molekülü GDP' ye hidroliz edilemez ve büyümeye teşvik edici olan RAS-GTP aktif formunun oluşmasıyla sonuçlanır. KRAS geninde tanımlanan aktive edici mutasyonlar akciğer adenokarsinomlarında en sık görülen mutasyonlardır (46). Adenokarsinomların kendi içinde de mutasyonlar arası farklılıklar gözlenir. En sık kodon 12 mutasyonu görülürken kodon 13 ve 61 mutasyonları da nadir olarak görülebilir. Bu mutasyonların %70'i sigara dumanı ile ilişkilidir. Prognoz olarak hem erken hem de geç fazdaki KHK' lerinde KRAS mutasyonları kötü prognoz olarak karşımıza çıkmaktadır (47).

EGFR

Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) tirozin kinaz reseptörlerinden ErbB ailesinin bir üyesidir. EGFR; hücre dışı ligand bağlayan,transmembran ve hücre içi tirozin kinazdan oluşur. Epidermal büyüme faktörünün reseptöre bağlanması ile tirozin kinaz bölgesi aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda yolakların uyarılmasıyla; hücre çoğalması ve farklılaşması, angiogenez, invazyon ve metastaz gerçekleşir. EGFR aktivasyon mutasyonları en sık ekzon 19 da yer alır. EGFR Asya toplumlarında Batı toplumlarına göre daha sık gözlenir. EGFR mutasyonları genellikle gençlerde, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık rastlanır ve adenokarsinomlar ile birlikteliği sık gözlenir (46,48). KHK' ların %80'inde EGFR aşırı ekspresyonu, %60'ında EGFR amplifikasyonu mevcuttur. EGFR'nin hücre dışı bölgesine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz bölgesini etkileyen moleküller olmak üzere iki farklı tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Bunlardan en etkilileri Adenozin Trifosfat (ATP) ile yarışarak inhibisyon yapan erlotinib ve gefitinib dir. 2003 yılında Food and Drug Administration (FDA), ileri KHK hastalığının tedavisinde gefitinib kullanımını

kabul etmiştir. European Medicine Agency (EMA), 2009 yılında EGFR aktivasyon mutasyonu olan metastatik ya da lokal ileri KHDAK hastalarında gefitinib kullanımını onaylamıştır. Erlotinib 2004 yılında FDA onayı almıştır. EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKI) tedavisinin EGFR mutasyonu olan KHDAK hastalarının yaşam süresi üzerinde büyük etkilerinin olduğu kabul edilmiştir (48,49). Bazı hastalarda ilk kullanımda EGFR TKI direnci mevcuttur. Bu durum KRAS ve EGFR ekzon 20 insersiyon mutasyonları ile ilişkilidir (46,49). Tedavi başlangıcında duyarlı olup, EGFR TKI kullanımı sonrası direnç kazanan hastalarda T790M mutasyonu ve C- Mezenkimal-epitelyal transition (MET) amplifikasyonu saptanmıştır. Başka bir tirozin kinaz reseptörü olan MET, EGFR'ye alternatif diğer yolları aktive ederken, EGFR TKI' ne direnç gelişmektedir (46,49). Günümüzde EGFR TKI'ne direnç gelişen hastalarda KHDAK hastaları için MET yeni tedavi seçeneği olarak görülmektedir ve tüm bu tedaviler “hedefe yönelik tedavi” kavramını geliştirmiştir (50).

ALK

Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) bir tirozin kinaz reseptörüdür. Çeşitli malignitelerde inversiyon ve translokasyon sonucunda oluşan füzyon genlerinin aktivasyonu ile onkogenik aktivasyon gösterir. KHDAK larında ALK'nın tirozin kinaz bölgesi ile Echinoderm Mikrotubule-Associated protein-like 4 gene proteinin (EML-4) N terminalinin füzyonuna neden olan inversiyon gözlenir. EML4-ALK füzyon geni akciğer adenokarsinomlarının %3-5'inde tespit edilmiştir. ALK mutasyonu genelde 50 yaş altındaki az yada hiç sigara içmemiş hastalarda gözlenir. Tedavide ATP ile yarışa girerek etki gösteren ALK inhibitörü olan crizotinib kullanılır. Kazanılmış crizotinib direnci L1196M ve G1269 mutasyonları ve CKIT amplifikasyonu ile ilişkilidir.

BRAF

MAPK sinyal yolunda görevli serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir protein kodlayan BRAF geni, etkisini KRAS üzerinden göstererek hücre bölünmesini denetlerler. BRAF mutasyonlarının yaklaşık yarısı V600E nokta mutasyonudur. Bu mutasyon sigara içmeyen kadınlarda sıktır. Özellikle EGFR rezistansı gelişen vakalarda mutasyon saptanırsa önemli bir avantaj oluşturabileceği belirlenmiştir (51).

MET

Mezenkimal-epitelyal transition (MET), membran tirozin kirazı kodlayarak yolakların aktive olmasını sağlar. KHDAK'lerde %1-11 oranında görülen gen amplifikasyonları genelde kötü prognoz ile ilişkilidir.

HER2

ERBB resöptör ailesinin bir üyesidir. Genellikle EGFR VE KRAS mutasyonu olmayan adenokarsinomlarda görülür.

ROS

C- ros 1 onkogeni (ROS) ALK mutasyonu gibi yüzey resöptörlerinin aşırı aktifleşip hücre büyümesine neden olur. Tüm KHDAK'nin %2'sinde görülür. Crizotinib e duyarlılığı gözlenmiştir (46,52).

RET

Akciğer adenokarsinomlarında görülme sıklığı %1-2'dir. Sigara içmeyen, genç hastalarda bulunabilir.

AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASI

Akciğer kanserlerinin %80.7'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9'u ise diğer alt tiplerdir (3). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun; squamoz hücreli (epidermoid) karsinom, büyük hücreli karsinom ve adeno karsinom olmak üzere başlıca üç tipi vardır.

Küçük hücreli akciğer karsinomları

Tüm akciğer kanserlerinin %15'ini küçük hücreli karsinom oluşturur. KHAK belli morfolojik özellikleri bulunmaktadır. KHAK hücrelerini KHDAK hücrelerinden ayıran kromatin yapısındaki farklılıklardır. Genelde sigara içen erkeklerde sıktır. Büyük bronşların santraline yerleşme eğilimindedir. Metastaz özelliği diğer karsinoma göre daha fazladır.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomları

Squamoz hücreli karsinom

Akciğer karsinomlarının %25-40'ını oluşturur. Sigara içen erkeklerde daha sık görülür (53). Büyük bronşların santralinden kaynaklanma eğilimindedir (54). Lokal hiler lenf nodlarına kola yayılırken, toraks dışına diğer tiplerden daha geç yayılır (54). En sık kavitasyon gösteren tümördür.

Büyük hücreli karsinom

Yapısal özellikleri diğer akciğer karsinomlarına benzemeyen andiferansiye küçük hücreli dışı karsinomdur. Genellikle periferik yerleşimlidirler. Erken dönemde metastaza neden oldukları için, kötü prognoza sahiptirler.

Adenokarsinom

Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık görülen alt tipidir. Tüm akciğer kanserlerinin %35-40 'ını oluşturur. Glandüler diferansiasyon, mükün üretimi veya pnömosit belirleyici ekspresyonu gösteren malign epitelyal tümördür. Akciğerdeki mukus üreten hücrelerden kaynaklanırlar (12). Sigara öyküsü olmayan, özellikle kadınlarda en sık görülen tümör tipidir (54).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ – WHO) histolojik klasifikasyonu kabul gören ve en sık kullanılan klasifikasyondur (55). Akciğer kanserlerinin patolojik sınıflandırılmasında yakın tarihe kadar Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 sınıflaması kullanılmaktaydı. WHO adenokarsinomları 2004 sınıflamasında 4 ana gruba ayırmakta ve nadir görülen varyantlarını tanımlamaktaydı. Dört ana grup; asiner, papiller, bronkioloalveoler ve solid tip olup genelde, değişen oranda alt tipler bir arada görülmekteydi (56).

Tablo-2 Akciğer tümörlerinin 2004 DSÖ sınıflaması

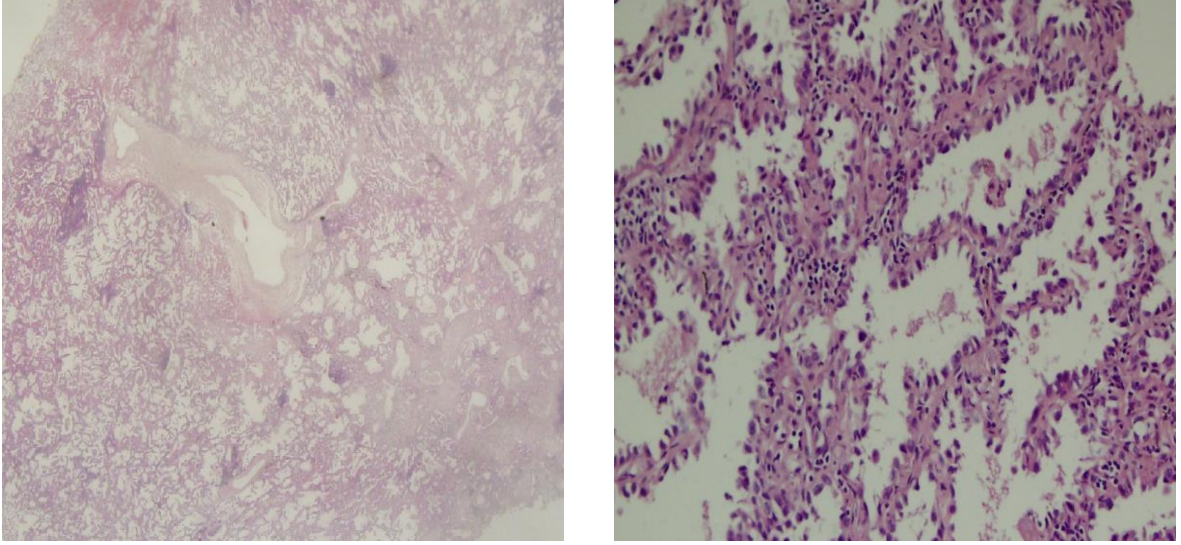
Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom	Adenosquamos karsinom
Skvamöz hücreli karsinom Papiller Şeffaf hücreli Küçük hücreli Bazaloid	Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğsi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
Adenokarsinom Asiner Papiller Bronkioloalveoler karsinom(BAK) Müsin üreten solid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli karsinom Şeffaf hücreli adenokarsinom	Karsinoid tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipi tümörler Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal- myoepitelyal karsinom
Büyük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom	

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), uluslararası akciğer kanseri ile ilgilenen çalışma grupları (International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Avrupa solunum dernekleri (European Respiratory Society (ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society (ATS) multidisipliner uzman grubu tarafından 2011 yılında akciğer adeno karsinomlarına birtakım değişiklikleri öngörmüşlerdir. 2015 yılında yayınlanan WHO 4. edisyonunda bu değişikliklere uygun şekilde yayınlanmıştır. Bu tanımlanan histopatolojik gruplar arasındaki farklılıklar akciğer kanserindeki tedavi, prognoz ve hastalığın yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. Yeni sınıflamadaki yeniliklerden bir tanesi bronkioloalveoler karsinom (BAK) teriminin geniş bir tümör grubunu kapsamaması nedeni ile artık kullanılmamasıdır. Bu yeni sınıflama tümörlerin ışık mikroskopik özelliklerine göre ana histolojik tipin çeşitli subtiplere ayrılmasını içerir (56).

Adenokarsinomlar; diğer KHDAK larına göre daha yavaş büyürler, daha erken dönemde metastaz yaparlar. Adenokarsinom son yıllarda hem terminolojisindeki değişiklikler hem de hedef tedavideki yeri nedeni ile en fazla değişime uğrayan histolojik tip olmuştur.

AKCİĞER ADENOKARSİNOM PREİNVAZİV LEZYONLARI

- 1) Atipik adenomatöz hiperplazi: <5 mm çapta, lokalize lezyonlardır. Alveol duvarları ya da respiratuar bronşiol duvarında yer alan tip II pnömosit veya klara hücrelerinin proliferasyonu sonucunda oluşur. Multifokal görülebilirler. atipik adenomatöz hiperplazi dahil tüm preinvaziv lezyonlar skuamöz displazinin karşılığıdır. Hafif-orta düzeyde hücresel atipi vardır. Hücresel zeminde fibrozis ve inflamasyon bulunmaz (12,57).
- 2) Adenokarsinoma in situ (AİS): bu lezyon, WHO 2004 sınıflamasında BAK'a karşılık gelir. Tümör çapı 3 cm ye kadar ulaşabilir. Stromal, vasküler veya plevral invazyon olmaksızın, lepidik büyüme paterni gösteren, genelde kübik – non müsinöz ya da daha seyrek olarak kolumnar – müsinöz tipte atipik epitel hücre proliferasyonlarıdır. Aslında bütün AİS 'ler tip2 pnömositler ve/veya Clara hücrelerinden oluşur ve genelde non-müsinözdür. Skleroz ile birlikte hafif alveolar septal kalınlaşma izlenir. Hastalığa bağlı sağkalım %100 olarak bildirilmektedir (12,56)(resim 1).



Resim 1. Adenokarsinoma in situ

MİNİMAL İNVAZİV ADENOKARSİNOM (MİA)

2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında önerilmiştir (56). <3cm çapta , lepidik büyüme paterni gösteren, bir ya da birden fazla, en geniş yerinde <5mm lik stromal invazyon alanı içeren soliter ve iyi sınırlı lezyonlardır. İnvazyon; mikropapiller, asiner, solid ya da papiller paternde olur. Lenfatik, kan damarı, plevra invazyonu ve tümör nekrozu bulunmaz. Birden fazla invazyon odağı varsa, invazyon için en büyüğünün çapı söylenir. Bunlar intrapulmoner metastazdan çok senkron tümörler olarak kabul edilirler. Minimal invaziv adeno karsinomda tümör boyutları belirlenirken sadece non lepidik yani invaziv patern görülen alanların boyutları ölçülür (56).

İNVAZİV ADENOKARSİNOM

Genelde sigara öyküsü olmayan kişilerde, kimi zaman skar dokusu zemininde gelişen bu tümör, terminal bronşiol epitelinden köken alır. Tümör histopatolojik olarak çoğu kez kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. En az 1 odakda 5mm den fazla invazyon varlığı, invaziv tümör hücrelerini içeren myofibroblastik stroma varlığı mevcuttur. Daha önce 1999/2004 DSÖ sınıflamasında da ‘mikst subtip’ terimi kullanılmıştır. Yeni sınıflandırmada histolojik paternlerin semikantitatif %5’lik dilimler halinde değerlendirilmesi ile tek bir predominant patern seçilerek kapsamlı bir histolojik suptipleme yapılması görüşü ifade edilmektedir (56). İncelemeyi yapan kişinin tek bir histolojik paterne odaklanmak yerine

mevcut olan bütün paternleri saptamasına imkan verilmektedir. Böylece her bir tümör hem predominant paternine göre sınıflandırılmakta ayrıca subtipler de yüzdelere göre bildirilebilmektedir

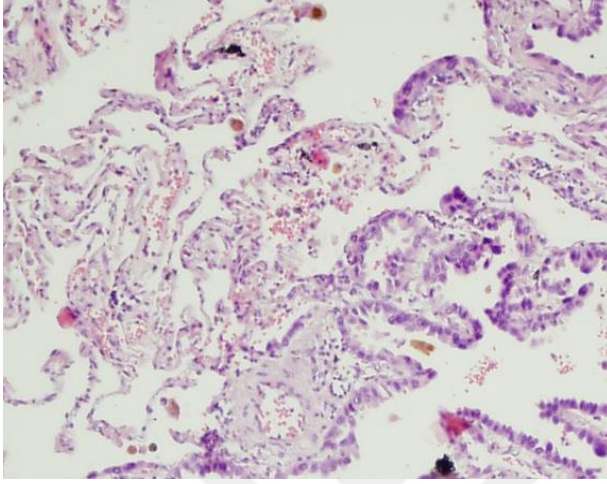
İnvaziv Adenokarsinomlar genelde periferik yerleşimlidir. Alt grupları; Solid predominant adenokarsinomların %33' ü, mikropapiller predominant adenokarsinomların % 25' i ve asiner predominant adenokarsinomların % 20' si santral yerleşimlidir(12). Makroskopik olarak tek ve birden fazla nodül oluşturabilmekte ve altı farklı paternde görülmektedir. En sık görülen periferik kitledir. Kitlenin merkezindeki desmoplazi,plevral çekintiler ile sonuçlanır. Rezeksiyon sırasında ,%77 oranında plevral fibrozis şeklinde visseral plevra tutulumu saptanır (58). İkinci patern; santral veya endobronşial kitledir. Bu şekilde bronşial obstrüksiyona neden olabilir. Üçüncü patern; diffüz pnömoni benzeri, lobar konsolidasyon ile karakterize olup sıklıkla müsinöz bronkioalveoler karsinomda görülür. Dördüncü patern; diffüz bilateral akciğer hastalığı benzeridir. Olguların genelinde değişik boyutlu yaygın nodüller saptanırken bazı olgularda lenfanjitik yayılıma bağlı intertisyel pnömoni görülebilir. Beşinci patern; akciğer periferinde yerleşip, diffüz plevral tutulumu ile malign mezotelyomayı taklit eden gruptur. Plevrayı tutan bu tümörlere psödomezotelyomatöz karsinom denir. Solid, gri-beyaz renkli psödomezotelyomatöz karsinom tanısı için, akciğer alanlarında kitle bulunmaması ve başka bir primerin olmaması şarttır. Psödomezotelyomatöz karsinomların %70'ini adenokarsinomlar oluşturur (58) Altıncı patern; periferik skar veya diffüz intertisyel fibrozis zemininde gelişmiş tümörlerdir (55).

Başlıca histolojik paternler:

Lepidik : Alveol duvarı yüzeyi boyunca tip 2 pnömositlerin ve Clara hücrelerinin proliferasyonu ile oluşan paterndir. Minimal invaziv veya adenokarsinom in situ morfolojisine benzeyen invaziv adenokarsinom varyantıdır. En az bir odakda en geniş çapı 5mm den büyük invaziv adenokarsinom komponenti bulunur. İnvazyon;

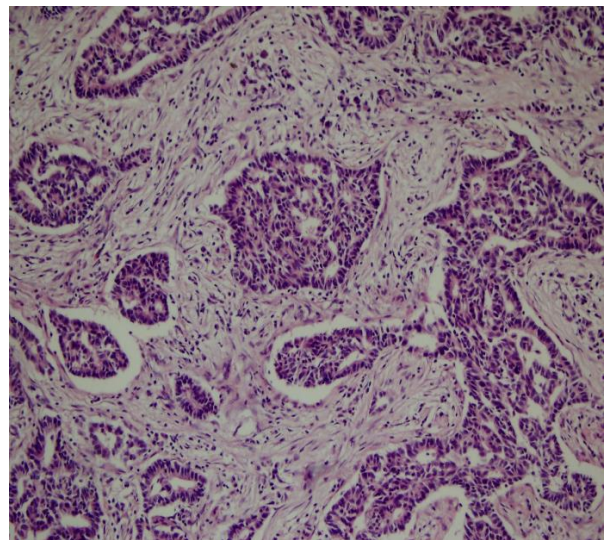
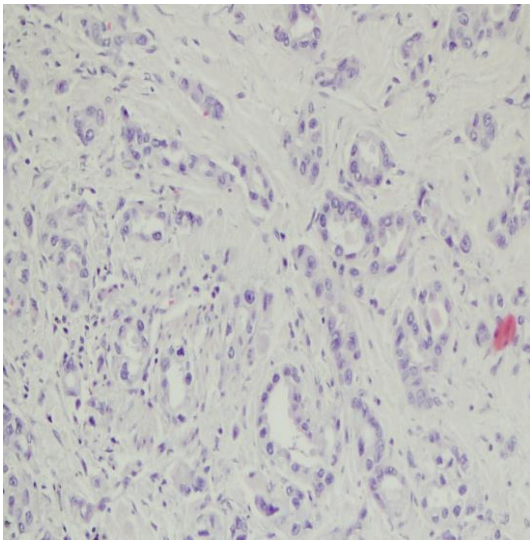
- 1-lepidik paternden başka alt tip içermesi,
- 2-invaziv tümör hücreleri ile ilişkili stroma varlığı,
- 3-vasküler veya perinöral invazyon varlığı,
- 4-hava boşlukları boyunca yayılma ile tanımlanır.

Tümör hücresi; lenfatik, kan damarları ve plevrayı invaze etmişse, tümör nekrozu mevcut ise, invaziv komponent 5 mm nin üzerindeyse, tümörü çevreleyen akciğer parankimine alveoler boşluklardan yayılım var ise minimal invaziv adenokarsinom yerine Lepidik paterni baskın adenokarsinom olarak tanımlanır (12, 59)(resim 2).



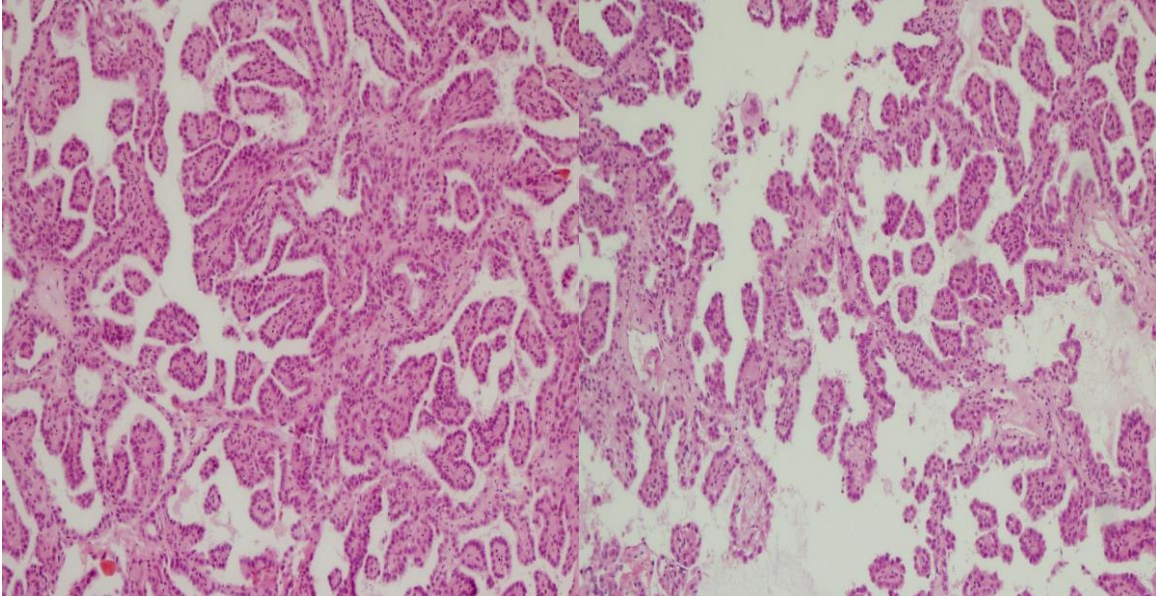
Resim 2.Lepidik adenokarsinom

Asiner: Fibroz stromayı invaze eden yuvarlak – oval şekilli malign glandüler hücrelerin görüldüğü paterndir. Neoplastik hücreler ve glandüler boşluklar mukus içerebilir. Gerçek bir lümen oluşturmaksızın hücrelerin periferik nükleer polarizasyonla yuvarlak, kribriform dizilimleri mevcuttur. Kribriform yapılar genelde kötü prognoz ile ilişkilidir. Alveoler yapılar kaybolduğunda ve/veya myoblastik stroma mevcutsa ön planda asiner adenokarsinom düşünülmelidir (12, 59)(resim 3).



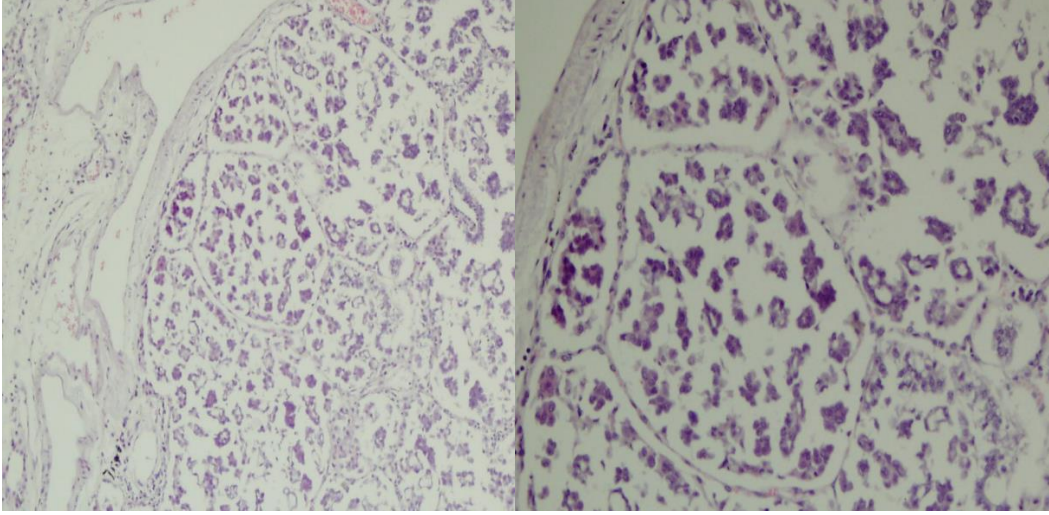
Resim 3. Asiner adenokarsinom

Papiller: Fibrovasküler merkezlerin yüzeyinde büyüyen malign kübik – kolumnar tümör hücrelerinin varlığı mevcuttur. Lepidik paternli , alveoler boşlukların papiller yapı ile dolu olduğu tümörler papiller adenokarsinom olarak adlandırılmalıdır. Papiller adenokarsinom da myofibroblastik stroma varlığı mevcut değildir (12, 59)(resim 4).



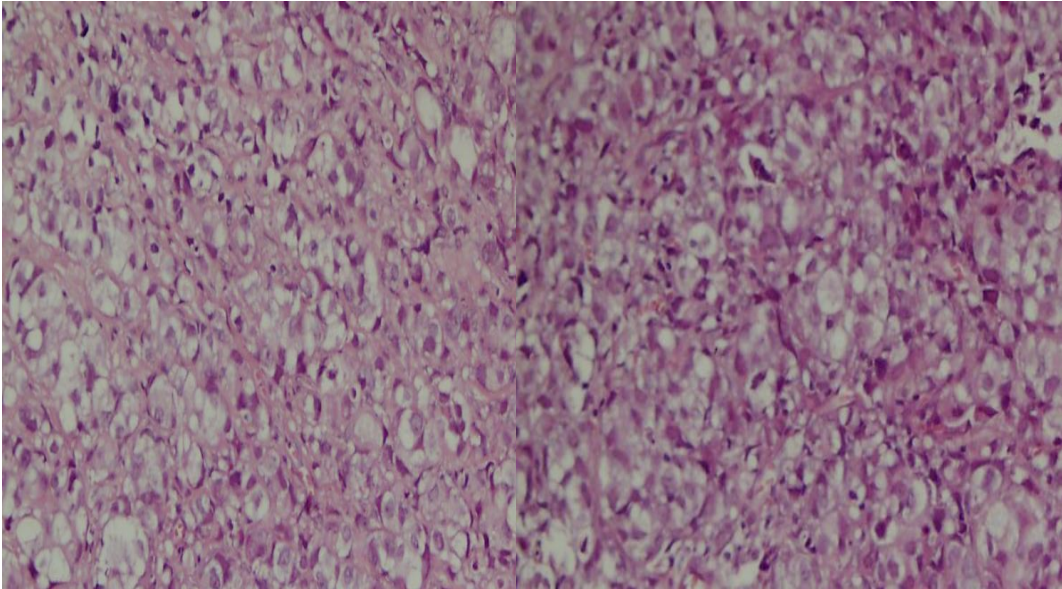
Resim 4. Papiller adenokarsinom

Mikropapiller: hava boşlukları içinde küçük papiller kümeler halinde çoğalan ve fibrovasküler merkezleri bulunmayan salgısal hücrelerin bulunduğu paterndir. Papiller yapılar alveoler duvara yapışık ya da ayrı olabilir. Tümör hücreleri küçük, minimal nükleer atipiyeye sahip hücrelerdir. Mikropapiller grupta stromal ve vasküler invazyon sık görülür. Bu altgrupta Psammom cisimcikleri görülebilir(12, 59)(resim5).



Resim 5. Mikropapiller adenokarsinom

Solid: Bariz nükleusları olan çoğunlukla veziküler nükleuslu bol stoplazmalı tabakalar halinde çoğalan tümör hücrelerinin bulunduğu paterndir. Asiner, papiller, mikropapiller ya da lepidik gibi tanınabilir adenokarsinom paternleri oluşturmada tabakalar şeklinde dizilim gösteren poligonal hücrelerle karakterizedir. Eğer tümör %100 solid ise, >5 tümör hücresinde intrasellüler müsin bulunması ve histokimyasal boyama ile gösterilmesi gerekir. Mukus üretimi nedeni ile mukus içeren hücrelerin izlendiği squamoz ve büyük hücreli karsinom ile karışabilir (12,59)(resim 6).



Resim 6. Solid adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom:

Önceki sınıflamalardaki müsinöz bronkioloalveoler karsinomun karşılığıdır. Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerin heterojen karışımından oluşur. Üç cm den büyük olması ve invazyon alanının 0.5 cm den büyük olması ile Müsinöz AİS ve MİA dan ayrılır. KRAS mutasyonu ile en çok birlikteliği bulunan karsinomdur. Abundan intrasitoplazmik mukusa sahip goblet yada kolumnar hücre görülebilir. Sitolojik atipi genelde ön planda değildir, yok denecek kadar azdır. Alveoler boşlukların mukus ile dolu olduğu görülür (12,59).

Kolloid adenokarsinom:

Eski sınıflamaya göre Müsinöz Kistadenokarsinomun yeni sınıflamadaki karşılığıdır. Uniloküler yada oligoloküler kistik yapılara sahip, alveol duvarlarını yıkarak birleştiren ekstrasellüler mukus gölcükleri içeren adenokarsinomlardır. Mukus gölcüklerinin içinde güçlükle seçilebilen mukus salgılayan tümör hücre kümeleri, goblet yada diğer mukus salgılayan hücreler bulunur. Bu adenokarsinom grubunda neoplastik epitelde sitolojik atipi genelde minimaldir. Tek başına daha az oranda görülmekle birlikte diğer adenokarsinom tipleri ile birlikte mikst olarak görülür (12,59).

Fötal adenokarsinom:

Düşük dereceli, prognozu iyi olan genelde diğer adenokarsinomlara göre daha genç yaşlarda ortaya çıkan adenokarsinom türüdür. Fötal akciğer tübüllerini anımsatan glikojenden zengin, non silier hücrelerin bulunduğu tübüllerden oluşur. Sıklıkla subnükleer vakuoller görülür. Lümenlerde squamoid morüller izlenebilir (12,59).

Enterik adenokarsinom:

Kolorektal adenokarsinomlarla morfolojik ve immunhistokimyasal ortak özellikler sergileyen nadir görülen akciğer adenokarsinomlarıdır. Tanı için öncelikle gastrointestinal tümörlerinin dışlanması gereklidir. Enterik adenokarsinom komponentinin % 50' yi aşması durumunda 'enterik diferansiyasyon gösteren akciğer adenokarsinomu' tanımı kullanılmalıdır. Nükleer psödostrafikasyona sahip yüksek kolumnar hücreler ile döşeli glandüler ve /veya papiller yapılar ve bazen kribriform yapılar görülebilir (12,59).

AKCİĞER KANSERİNİN TANI VE EVRELEMESİ

Günümüzde akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi, invaziv yöntemlerden non invaziv yöntemler kullanmaya, endoskopi ve görüntülemeye dayalı planlar oluşturmaya doğru yönelmiştir. Hastaların öykü, fizik inceleme, risk faktörleri ve görüntüleme bulgularına göre yapılan ön değerlendirmeler gerek tedavi ve gerekse uygulanacak ileri invaziv yöntemlerin seçimi için temel oluşturmaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), akciğer kanserinde tanısal algoritmanın nasıl olması gerektiğine ilişkin önerilerini basamaklı tablolar halinde yayınlamıştır. Buradaki temel noktalar, hastayı tanısal anlamda değerlendirirken tümörün lokalizasyonu ve boyutu, mediastinal ve uzak metastaz olup olmadığı, hastanın eşlik eden diğer patolojileri ve hastayı değerlendiren birimin teknik olanak ve deneyimi gibi parametrelerin ele alınmasıdır. Akciğerinde kuşkulu bir lezyon veya nodül saptanan hastanın öncelikle akciğer kanseri açısından risk değerlendirilmesine alınması beklenir. Bu değerlendirmede multidisipliner bir yaklaşımla hastaya bağlı özellikler ve görüntüleme bulguları değerlendirmeye alınır.

Bu bulgulara göre yapılacak risk analizine göre, kanser olma olasılığı olan lezyonlar uygun yöntemlerle histopatolojik değerlendirmeye alınmalıdır. Akciğer kanseri kuşkusu olan bir hastanın ilk değerlendirmesinde hasta performansının değerlendirilmesi, hemogram ve biyokimyasal inceleme, sigara öyküsü, sürrenalleri de içine alacak şekilde çekilen intravenöz kontrastlı tanısal Toraks BT ilk basamaklardır.

Bu ilk değerlendirmeden sonra hastanın olası klinik evresine göre diğer inceleme ve tanısal değerlendirme yöntemleri uygulanır. Klinik olarak erken ve ileri evre KHDAK vakalarında tedavi öncesi tanısal değerlendirmenin mutlaka önerilen incelemeleri bronkoskopi ve PET/BT dir (60).

Tablo 3. Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)

	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo-4 T-Primer

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam yada bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom(=3cm)veya en geniş yerinde =5mm invazyon
T1		Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm: - Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu - Viseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümör en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümör en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium, veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümör en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

Tablo-5 N-Bölgesel lenf bezleri

Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
No		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo-6. M- Uzak Metastaz

Mo		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Karşı taraf akciğerde tümöral nodül(ler); plevral/perikardial nodüller ya da malign plevral/perikardiyal effüzyon birlikteliği
	M1b	Ekstratorasik tek organda tek metastaz
	M1c	Ekstratorasik tek/çok sayıda organda çok metastaz

NCCN'nin önerisine göre Evre II den itibaren olgularda tedavi öncesi değerlendirmeye beyin MRI da eklenebilir. American Collage of Chest Physicians (ACCP) rehberinde ise klinik olarak Evre III ve Evre IV KHDAK vakalarında beyin Magnetik Rezonans Imagine (MR) rutin olarak önerilmektedir. Toraks MR superior sulcus tümörleri ve mediasten ana vasküler yapı invazyonu düşünülen olgularda yumuşak doku, omurga veya medulla spinalis invazyonunu değerlendirmek amacı ile tanısal BT ve PET/BT'nin sınırlı kaldığı durumlarda kullanılabilir. Mediastinal lenf nodlarının metastaz açısından değerlendirilmesi akciğer kanserinde tanı ve tedaviyi yönlendiren en önemli parametredir. Mediastinal evrelemede, mediastinal lenf nodlarının sistematik bir şekilde histopatolojik olarak değerlendirilmesi altın standarttır. Daha az olarak nöroendokrin tümörlere yönelik somatostatin reseptör

sintigrafisi kullanılabilir. Son yıllarda PET/BT akciğer kanserinde rutin olarak kullanılan tetkikler arasına girmiştir.

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), insan vücudu içerisine verilen pozitron yayıcı radyonüklidlerden salınan pozitronun doku içinde elektronla çarpışması sonucu ortaya çıkan birbirine zıt iki gamma ışınının kristallerce algılanması esasına göre çalışan tanısal bir görüntüleme yöntemidir. Bu ışınların dağılımı üç farklı uzaysal düzlemde (aksiyal, koronal, sagital) görüntülenerek elde edilir. Siklotron ünitelerinde, yapay olarak çekirdeğinde proton fazlalığı olan radyonüklidler oluşturulur. Bu radyonüklidler kararlı hale geçmek için bozunur. Bozunma sırasında pozitron fırlatılır. Pozitron doku içinde elektronla çarpışır. Çarpışma sonucu gama ışını (foton) ortaya çıkar. Vücut dışına çıkan gama ışını halka şeklinde dizilmiş PET kristallerinden karşılıklı iki tanesi tarafından tespit edilir ve bilgisayarlarca görüntü oluşturulur. Organizma içerisindeki değişik biyokimyasal ve metabolik olayları izleyebilecek radyonüklidlerin kullanılması nedeni ile PET , günümüz tıbbında en ileri teknoloji olma özelliğini taşımaktadır. Kanser tanısı, evrelemesi, yeniden evrelemesi, tedaviye yanıtın takibi ve radyoterapi planlaması PET'in kullanım alanlarıdır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntülemesinde kullanılan radyonüklidler vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Böylece onkolojik hastaların hücresel ve moleküler düzeyde araştırılması sağlanarak hastalıkların altında yatan biyolojik süreçlerin açığa çıkarılması mümkün olabilmektedir. Anatomik görüntüleme yöntemleri kanserli dokunun görüntülenmesinde sadece boyutsal ve yapısal değişiklikleri değerlendirdiği için, kitlenin benign veya malign patolojiler ile bağlantısını ayırt edemez. PET tümörü belirler ve hücresel fonksiyonu hakkında bilgi verir.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 511 keV enerjili anihilasyon(yok olma) fotonlarının deteksiyonu prensibine dayanan, vücuttaki biyolojik fonksiyonun moleküler görüntülenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle PET görüntülerinin sensitivitesi diğer görüntüleme tekniklerinden daha yüksektir. Görüntüleme amaçlı kullanılan radyofarmosötiklerin hedef organda maksimum düzeyde , diğer organlarda minimum düzeyde tutulması beklenir. Bu nedenle radyofarmasötüğün yoğun olarak

tutulduğu bölgelerin dışındaki diğer bölgelerde sintigrafik ayrım zorlaşır. Radyofarmasötüğün yoğun olarak tutulduğu bölgelerin de çoğu kez anatomik ayrımı yapılamaz (61). PET görüntülerinin yorumlanmasında bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden yararlanılır. Bu amaçla, aynı kesite ait PET ve BT görüntüleri karşılaştırılarak (füzyon) PET görüntülerindeki doğru bilgi kaynağına ulaşılmış olur. Önce BT taraması ve bu taramanın sona ermesinden sonra PET taraması gerçekleştirilmektedir. BT ve PET görüntüleri arasında lokalizasyon açısından <1 cm farkla uyum sağlanır (62, 63). BT görüntüleri anlık alınırken, PET görüntüleri BT'den daha uzun sürede alınır. Bu nedenle mükemmel eşleştirme zordur. PET ve BT görüntüleri Tıpta Digital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) formatında iken, füzyon görüntüler DICOM formatında değildir.

PET görüntülemeye vücuda artı yüklü beta ışını yani pozitron (β^+) yayan radyofarmasötikler verilir. Örneğin F^{18} ve Ga^{68} günümüzde yaygın kullanımı olan PET radyofarmasötikleri olup parçalandıkları zaman β^+ salınımı yaparlar.

PET Radyonüklidleri

Pozitron yayıcı radyonüklidler 'siklotron' adı verilen ünitelerde, yapay olarak oluşturulur. PET radyonüklidleri vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar. Bu sayede hücresel düzeyde araştırma yapabilme olanağı sağlanmakta , hastalıkların altında yatan biyokimyasal ve biyolojik süreçlerin araştırılması ve açığa çıkartılması mümkün olabilmektedir. Pozitron salınımı yaparak bozunan PET radyonüklidleri doğada bulunmayıp sadece yapay olarak üretilirler. Bu nedenle, PET kamera ile birlikte radyonüklid üretimini gerçekleştiren siklotron da gereklidir. En yaygın PET radyonüklidleri Flor-18 (F^{18}), Karbon-11 (C^{11}), Azot-13 (N^{13}), Oksijen-15 (O^{15}) ve Galyum-68 (Ga^{68})' dir. Bu radyonüklidlerden sadece F18 yarılanma süresi yaklaşık 110 dakika olduğu için üretim yerinden alınıp inceleme yapılacak yerlere transfer edilebilmesi mümkündür. Birçok maddenin yarılanma ömrü birkaç dakika olduğu için taşınması güçtür. F^{18} elektron yakalama ile bozunur, stabil bir izotop olan O^{18} e dönüşürken dışarıya 635 keV enerjili (pozitron) β^+ salınımı yapar. Günümüzde klinik PET için en çok kullanılan ajan F18 ile işaretli fluoro -2-deoxy-D-glucose (FDG)' dir. Ga68 son senelerde rutine giren bir PET görüntüleme ajanı olup, ge68/ga68 jeneratöründen elde edilir. Jeneratör oldukça uzun ömürlü olup 9 ay etkin kullanım süresi vardır. Florodeoksiglukoz, hücrenin glukoz kullanımını gösterir ve

kolaylaştırılmış diffüzyon ile hücre içine girer. Hastaya damar yolu ile verilir. Kansere hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeni ile, FDG bu hücrelerde daha fazla tutunur ve tümör dokusunun yeri saptanabilir. Ancak tümör hücreleri kadar aktif şeker kullanan beyin, kalp gibi organlar ile enflamatuvar olaylarda da FDG tutulumu görülmektedir. Farmasötiğin atılım yolu böbrek ve mesane olduğundan bu organlarda da FDG tutulumu yüksektir (64, 65).

PET/BT için ideal hazırlık dönemi bir gün öncesinden başlar. Hastaların istirahat etmesi ve bol su içmesi önerilir. Tetkik öncesi hastanın en az altı saat aç olması, tetkik öncesi ağır egzersiz ve spordan kaçınılması, enjeksiyon öncesi kan şekeri değerinin ölçülmesi, hasta ağırlığının kaydedilmesi, görüntülemenin enjeksiyondan bir saat sonra başlatılması ve bekleme aşamasında hastanın serin ve sakin bir ortamda bulunması önerilir. Açlık kan şekeri ölçülmelidir, kan şekeri 200mg/dl'nin üzerindeki sonuçlarda inceleme ertelenmelidir.

Transmisyon ve Atenüasyon

PET tarayıcılar BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile entegre olarak işlev görürler ve bu sisteme PET/BT denir. Bu sistemde BT'nin x ışınları ile transmisyon görüntülemesi yapılır. Böylece PET görüntülerine eş zamanlı ve eş pozisyonlu konvansiyonel BT görüntüleri elde edilmiş olur. PET/BT tarayıcılarında hastanın görüntüleme süresi diğer sistemlere göre yaklaşık %50 kısalır. BT'nin PET görüntüleri üzerinde anatomik lokalizasyonu sağlamak ve atenüasyon düzeltmesi yapmak üzere iki önemli rolü vardır. PET görüntülerinde parlayan odağın hangi odağın neresinde olduğu çoğu kez net belirlenemez. BT de ilgili organın anatomik detayları rahatlıkla seçilebilir. PET görüntülerinin BT görüntüleri ile karşılaştırılmasından sonra parlayan odağın yeri daha iyi belirlenebilir ve anatomik lokalizasyonu sağlanabilir. Organların kendine has FDG tutulum paterni vardır. Lezyonlar organlara göre daha yüksek değerde tutulum gösteriyorsa hipermetabolik, daha düşük tutulum gösteriyorsa hipometabolik, hiç tutulum göstermiyorsa non metabolik olarak adlandırılırlar.

İlgili birim alandaki aktivite miktarı enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilerek sayısal indekse SUV denir. PET görüntülerinde radyofarmasötik tutulumunun derecesini ifade eden bu değer önemli bir parametredir.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Dokudaki aktivite konsantrasyonu (mCi/ml)}}{\text{Uygulanan radyonüklid dozu (mCi) / vücut ağırlığı (gr)}}$$

$$\text{Uygulanan radyonüklid dozu (mCi) / vücut ağırlığı (gr)}$$

SUV değeri minimum, maksimum ve ortalama olarak hesaplanabilir. Ortalama SUV değeri region of interest (ROI) deki tüm piksellerin matematiksel ortalama değeri iken, minimum ve maksimum değerler ROI içindeki en düşük ve en yüksek piksel değerlerini göstermektedir. Genel olarak raporlarda SUV değeri yazıldığında SUV (**SUV max**) değerinden bahsedilmektedir. SUV max değerinin > 2.5 olması malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilir. Glukoz metabolizmasının semikantitatif bir göstergesi olan SUV yüksek değerlerde maligniteyi, düşük değerlerde ise benigniteyi göstermektedir (64, 66).

Akciğer Kanseri PET/BT Uygulamaları

F18 flurodeoksiglukoz (F18 FDG) PET/BT, günümüzde akciğer kanserinin tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, yineleyen veya rezidüel hastalığı saptama ve prognostik bilgi elde etme amaçları ile yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.

Soliter Pulmoner Nodülün değerlendirilmesi

Soliter pulmoner nodül (SPN), 3 cm'den küçük çapta yuvarlak veya oval şekilli, akciğer parankimi ile çevrili, herhangi bir lenf nodu, atelettazi veya pnomoni ile ilişkisi olmayan tek lezyon olarak tanımlanır. Soliter pulmoner nodülün malign olma olasılığını; hastanın yaşı, sigara kullanımı, nodülün boyutu, akciğer kanser öyküsü, ailede bulunan kanser öyküsü, nodülün spiküler ya da lobüler konturlu olması artırır (67). Bilgisayarlı tomografi ve PET/BT SPN değerlendirmesinde büyük önem taşımaktadır. Çapı 8 mm'nin üzerinde ve malignite açısından şüpheli nodüllerde tanı amaçlı F-18 FDG PET/BT uygulanır. F-18 FDG tutulumu yüksek (hipermetabolik) nodüllerde malignite olasılığı yüksektir. Gould MK ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde F-18 FDG 'nin maligniteyi saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96.8 ve %80 dir (68). Cronin ve arkadaşları ise dinamik BT, dinamik MR ve F-18 FDG 'yi karşılaştırarak yaptıkları metaanalizde duyarlılık sırasıyla %93, %94 ve % 95 olarak bildirilirken, özgüllük %76, %79 ve %82; pozitif prediktif değer (PPV) %80, %86 ve %91; negatif prediktif değer (NPV) %95, %60 ve %97 olarak bildirilmektedir (69).

Soliter pulmoner nodüllerde F-18 FDG tutulumu görsel veya semikantitatif olarak değerlendirilebilir. Semikantitatif değerlendirmede standardize edilmiş uptake değeri (SUV) kullanılır. Bugün genel olarak kabul gören görüş, SUVmax değerinin 2.5 'in üzerinde olmasının malignite potansiyelini arttırdığı yöndedir. Byrant ve arkadaşları, 585 hastalık

serisinde SUVmax değeri 0 ile 2.5 arasında olan kuşkulu nodülün %24'ünde malign histopatoloji bildirmişlerdir (70). SPN 'de SUVmax 2.6 ile 4.0 ise malign olma olasılığı %80, SUVmax4.1 ve daha yüksek ise malign olma şansı %96 ya yükselmektedir. SUV, hastaya ait özellikler, hasta hazırlığı, görüntüleme ve prosesleme prosedürlerine göre farklı sonuçlar verebilir.

Tablo-7 Standardize Uptake Değerini (SUV) etkileyen faktörler

Hastaya bağlı faktörler
Kan şekeri düzeyi
Böbrek fonksiyonu
Diabetes Mellitus
Fiziksel durum
Teknik nedenler
Solunum hareketi
Hastanın hareketi
Parsiyel volüm etkisi
Hasta hazırlığına bağlı faktörler
Enjekte edilen doz
Enjeksiyon sonrası bekleme süresi
Damar dışına aktivite kaçması
Görüntülemeye bağlı faktörler
Kalibrasyon
Rekonstrüksiyon ve filtreleme

Bu nedenle SUV'a dayalı değerlendirmelerin standart hasta hazırlık ve çekim prosedürlerine bağlı kalınan merkezlerde yapıldığı sürece dikkate alınması ve mümkün olduğunca hasta izlemlerinin aynı merkezde veya benzer görüntüleme ve prosesleme yöntemlerinin kullanıldığı merkezlerde yapılması önemlidir.

F-18 FDG 'nin kansere spesifik bir radyofarmasötik olmamasından kaynaklanan yanlış negatif ve yanlış pozitiflikler görülebilir. Bir cm in altındaki SPN' lerde, adenokarsinoma

in-situ, iyi differansiye invaziv adenokarsinom, tipik karsinoid de yalancı negatiflik, diyabet, sarkoidoz, tüberküloz, Wegener granülamatozu, silikozis, bakterial ve fungal enfeksiyonlar yalancı pozitiflik gösterebilir (71).

Evreleme

PET/BT ile primer tümör (T), mediastinal lenf nodları (N) ve sistemik metastazlar (M) değerlendirilebilir. T evrelemesi için , tümörün büyüklüğü, bronş, mediasten, ana vasküler yapılara ve plevraya invazyonun değerlendirilmesi gereklidir. Tümör boyutu ve lokalizasyonun değerlendirilmesinde kontrastlı BT yapılması daha doğru bir evreleme sağlamış olur. Ayrıca, yüksek SUV değerlerinde, PET görüntülerinde saçılım nedeni ile tümör gerçek boyutundan daha büyük görüldüğü için tümörün göğüs duvarı, plevra, mediasten ve kemiğe invazyonu varmış gibi görünebilir. Bu nedenle BT boyutları daha gerçekçidir.

F-18 FDG PET/BT ‘nin akciğer kanserinin evrelemesindeki esas rolü mediastinal ve uzak metastazı belirlemektir. N2 ve N3 hastalığın saptanması veya uzak metastazların gösterilmesi evreyi ve tedavi planlarını değiştirir. N0 ve N1 lenf nodu varlığında hasta opere edilebilirken, N2 lenf nodu varlığında lokal ve sistemik tedavi birlikte yapılırken, N3 lenf nodu varlığında hasta operasyon şansını kaybeder. Bilgisayarlı tomografi ile genelde kısa aksı 1 cm’den büyük lenf nodları metastatik kabul edilir. Ancak BT’de boyut ölçümünün lenf nodlarının benign/malign ayrımında spesifitesi %77-82 iken sensitivitesi %60-83 ‘dür (64, 72). PET/BT ‘de lenf nodu saptama doğruluğu,BT’den yüksektir. PET/BT’de negatif prediktif değer (%90 üzeri) ve spesifitesi (%83-90) yüksek iken; pozitif prediktif (%56-80) düşüktür. Bu; nonmetabolik olan lenf nodunun benign olma olasılığının çok yüksek ve güvenilir olduğunu gösterirken, hipermetabolik olduğu durumda ise malign olabileceği gibi granülomatoz ve enfeksiyöz lezyonlarında hipermetabolik olması nedeni ile doğruluk değerinin düşmesi anlamına gelir. Mediastende büyük, multiple odakda, yüksek SUV’a sahip lenf nodları öncelikle metastaz olarak değerlendirilirken; normal mediasten tutulumunun altında FDG tutulumu gösteren, küçük lenf nodlarında reaktif patolojiler öncelikli olarak düşünülmelidir.

Yeni tanı konulan KHDAAK olgularında %18-36 oranında uzak metastaz görülebilir. En sık metastaz görülen organlar beyin, kemik, adrenal bezler, akciğer ve karaciğerdir. Radikal olarak tedavi gören KHDAAK olgularında tanı anında saptanamayan mikrometastazlar nedeni ile %20 oranında rölapslar görülür (64). FDG PET/BT ile uzak metastazların araştırılması, her akciğer kanseri olgusunda mutlaka yapılması gereken bir tanısal görüntüleme yöntemidir. Özellikle kemik, adrenal ve karaciğer metastazlarını göstermede FDG PET/BT diğer konvansiyonel yöntemlere oranla daha başarılıdır. Metastaz taraması açısından PET/BT'nin en az güvenilir olduğu bölge beyindir. Beynin gri korteksinde normalde FDG tutulumu yüksek olduğundan, beyin metastazlarını araştırmak için FDG PET/BT uygun değildir. Beyin metastazı araştırması için kontrastlı MR incelemesi daha uygun bir görüntüleme yöntemidir.

Sürrenal bez kitlelerinde, BT'nin malign lezyonlardan çok benign lezyonlarda daha yüksek tanı değeri vardır. İlk tanıda %20 oranında adrenal bez metastazı görülebilir. Adrenal bez metastazları hipermetabolik nodül veya kitle şeklinde izlenir. SUVmax değeri ne kadar yüksekse metastaz olasılığı o kadar artar. Sürrenallerde görülen adenomların sıklığı nedeni ile metastazlardan ayrımı önemlidir. PET/BT'de karaciğerden daha yüksek SUV değere sahip sürrenal kitleleri büyük olasılıkla malign kabul edilir (64).

Akciğer kanserli hastaların tanı anında %20-30 oranında kemik metastazları mevcuttur. Bu metastazlar genellikle osteolitik metastazlar olarak görülür. FDG PET/BT kemik metastazların saptanmasında kemik sintigrafisinden üstündür. PET ile spesifisite %99, sensitivite %92, kemik sintigrafisi ile spesifisite %50, sensitivite %92'dir. Kemik metastazları FDG PET/BT de hipermetabolik odaklar şeklinde kendini gösterir. Kuşkuda kalırsa lezyonun MR ile korelasyonu önerilir. Manyetik rezonans erken dönem kemik ve kemik iliği metastazlarının saptanmasında FDG PET/BT'den üstündür.

Tüm vücudun taranması ile FDG PET/BT ile karaciğer, kas, ekstratorasik lenf nodu, yumuşak doku, plevra metastazları ile ikinci primer tümörleri ve senkron akciğer tümörlerini de saptamak mümkündür.

Yineleyen tümörü araştırma

Akciğer kanseri küratif tedavilerden sonra %30-70 oranında evrenin derecesine bağlı olarak yineleme özelliğindedir. Tümörün nüksü %80 olguda ilk iki yıl içerisinde olur. Kitle lokal,

bölgesel ve uzak metastaz şeklinde yineleyebilir. Cerrahi ve radyoterapi sonrası oluşan parankimal skar dokusu varlığında en önemli sorun bu doku ile rezidü yada nüks tümör ayırımının yapılmasıdır. Bilgisayarlı tomografide skar ve tümör dokusu aynı dansitede bulunması nedeni ile iki lezyon arasındaki ayırım PET/BT ile daha başarılı yapılabilmektedir. BT'nin rezidüel ve yineleyen tümörü göstermedeki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %72, %95, %93 ve %79 olarak bildirilmektedir (73). Radyoterapi sonrası oluşan radyasyon pnömonisine nedeni ile oluşan aktif inflamasyona bağlı yanlış pozitifliği önlemek için FDG PET/BT radyoterapinin tamamlanmasından sonra en erken 3 ay içinde yapılmalıdır. Kuşkulu bir lezyonda negatif FDG PET/BT bulgusu tümörü dışlatabilir. Nakajima ve arkadaşları, tümör yinelemelerinin daha çok yüksek FDG tutulumu bulunan ve kitle tarzı görünüme sahip olan lezyonlarda olduğunu bildirmektedirler (74).

Tedavi yanıtı değerlendirme

Akciğer kanserli hastaların çoğu tanı anında lokal ileri veya ileri evre yakalandığından hastalığın tedavi yanıtını değerlendirmede FDG PET/BT değerlidir. Konvansiyonel olarak radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapiden (KT) sonra tümör boyutundaki değişimlerin seri BT ve/veya MR'lerde belirlenmesi ile tedavinin etkinliği belirlenmeye çalışılır. Tümörün tedavi etkisiyle küçülmesi uzun süreler almakla birlikte, tedavi sonrası oluşan fibröz ve nekrotik doku nedeni ile her zaman beklenen boyutta küçülme gerçekleşemeyebilir. FDG PET/BT moleküler düzeydeki metabolik aktivitenin bir göstergesi olduğu için sadece canlı hücrelerin bir göstergesi olan FDG tutulum yoğunluğu, tedaviye yanıtı belirlemede daha duyarlıdır. Tedavi sonrası başlangıçtaki SUVmax değerinden %80 ve daha fazla azalma olan lezyonlarda tam metabolik yanıt; SUV'daki azalma %25 den az ve görsel anlamlı değişiklik yok ise stabil; SUVmax değerinde artış var ise progresyon olarak değerlendirilir.

KT ve RT yanıtı değerlendirmelerinde FDG PET/BT uygulama zamanı; yapılan tedavinin tipine, kullanılan ajanlara bağlı olarak değişim birlikte KT tamamlanmasından sonra en erken 2 hafta , RT tamamlanmasından sonra ise 3 ay sonra FDG PET/BT yapılması uygun görülür. Küratif RT ve KT değerlendirmelerinde tedaviye tam metabolik yanıt izlenen hasta grubunun yaşam sürelerinin, tedaviye yanıtın parsiyel ve stabil yanıt grubuna göre daha uzun olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar tedavi sonrası SUV'daki değişim ile histopatolojik yanıt arasında doğrusal bir ilişki gösterememektedir (75).

Tüm bu kullanım alanları dışında FDG PET/BT akciğer kanserinde primer tümördeki FDG tutulumu prognostik öneme sahiptir. Farklı çalışmalar göstermiştir ki primer veya yineleyen tümörde yüksek SUV değeri kötü prognoz göstergesidir.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2010 – Ocak 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde akciğer rezeksiyonu yapılan ve invaziv adenokarsinom tanısı alan 152 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır.

Uygun klinik, radyolojik ve invaziv evreleme tetkikleri sonrası Dokuz Eylül Akciğer Kanseri Konseyince operasyona uygun görülen hastalar operasyona alındılar. Preoperatif dönemde tanısı bulunmayan hastalara peropopratif frozen çalışılarak, patolojik tanıya ulaşılmaya çalışıldı. Patolojik tanısı adenokarsinom olan ve akciğer rezeksiyonu yapılan hastaların; yaş,cinsiyet, baskın patolojik alt tip, neoadjuvan kemo-radyoterapi, rezeksiyon cinsi, sağkalım süreleri ve evreleri tarandı, SPSS programına kaydedildi.

Bu hastaların PET/BT leri sistem üzerinden kontrol edildi. Hastaların FDG-PET/BT görüntüleri İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp biriminde mevcut olan Philips Gemini TOF 16 Slice PET/CT marka tarayıcıyla elde edildi. On yedi hastanın preop dönemdeki PET/BT'sine ulaşamadı. Bu hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. Geriye kalan 135 hastanın PET/BT'si sistem üzerine kayıtlıydı. Bu 135 hastadan; 82 hastasının PET/BT'sinin hastanemizde çekildiği, 53'ünün PET/BT'sinin dış merkezde çekilmiş olup, dış merkez görüntülerinin sisteme kaydedildiği saptandı. Optimal standardizasyon amacı ile; dış merkez görüntüleri hastanemiz nükleer tıp ekibince yeniden değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca alt tiplendirme yapılmadan sadece adenokarsinom tanısı alan 16 olgu hastanemiz patoloji ekibince yeniden değerlendirilerek alt tiplendirme yapıldı.

Çalışmanın yürütülmesi Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulu'nun 22.12.2016 tarih ve 2983-GOA protokol numaralı 2016/32-40 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmamızda yeni sınıflamaya göre adenokarsinomların alt gruplarının SUV Max değerlerinin ve sağ kalımlarının karşılaştırılması amaçlandı.

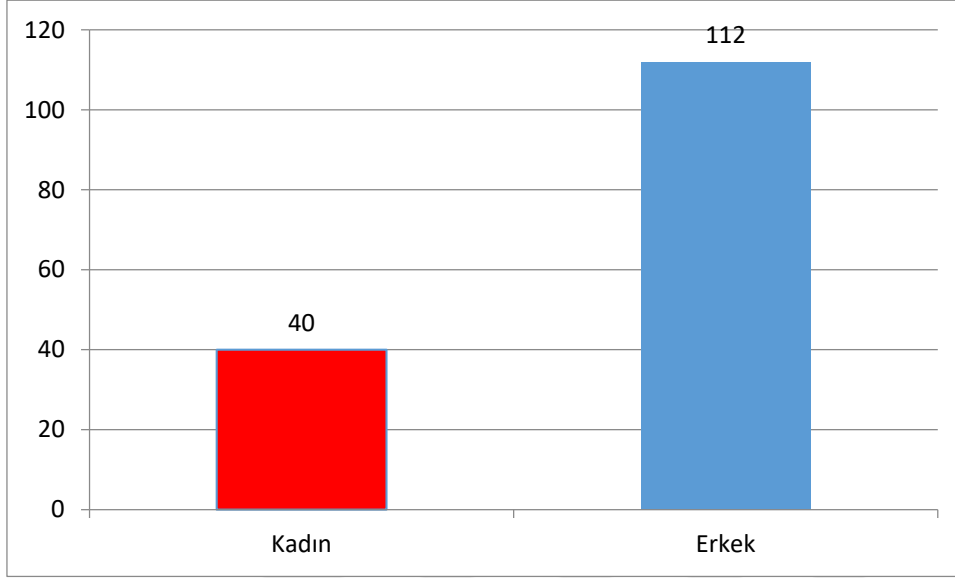
Veriler SPSS 15.0 paket programında değerlendirildi. Ölçümle belirtilen veri ortalama, standart sapma, ortanca, minimum maksimum değerler ile özetlendi. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis Test ile yapıldı. Sayımla belirtilen değişkenler yüzde dağılım ile özetlendi. Yaşam analizinde Kaplan Meier Test kullanıldı. Sağkalım eğrileri Log Rank

Testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.005$ kabul edildi. Çalışmaya katılan hastalar ortalama $40,2 \pm 22,04$ ay, median 36,62 (1-87) izlenmiş olup; $59,65 \pm 2,81$ (54,13-65,16) ay hakkında yorum yapabilme olanağı sağlanmıştır.



BULGULAR

152 hastanın %73,6 (n=112) erkek, %26,3 (n=40) kadındı.(şekil a). Yaş ortalaması $64,2 \pm 8,6$ (41-88) olarak saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo-8 Alt grupların cinsiyete göre dağılımı

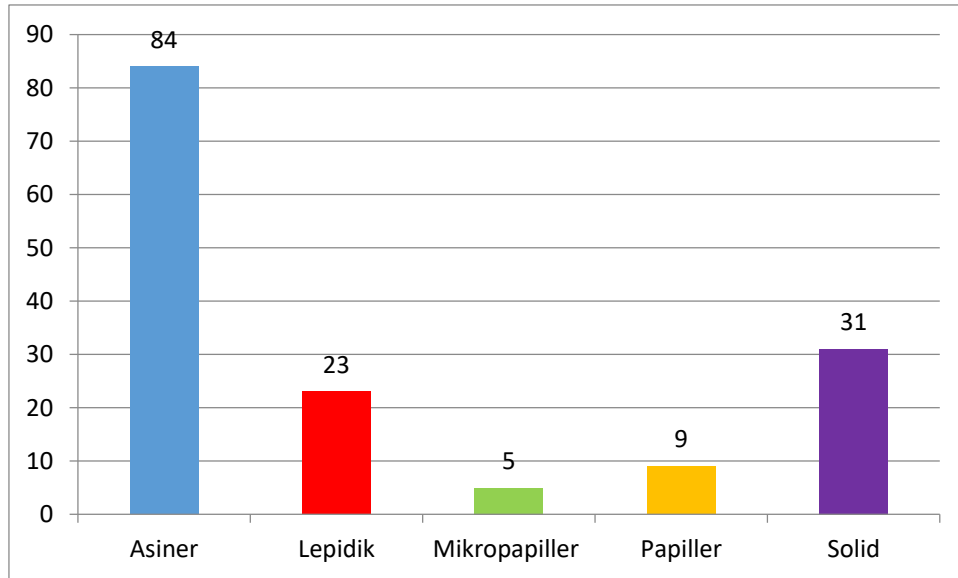
			GRUP					Toplam
			asiner	lepidik	mikropapiller	papiller	solid	
Cinsiyet	E	n	63	14	4	6	25	112
		% cinsiyet	56,3%	12,5%	3,6%	5,4%	22,3%	100,0%
		% grup	75,0%	60,9%	80,0%	66,7%	80,6%	73,7%
	K	n	21	9	1	3	6	40
		% cinsiyet	52,5%	22,5%	2,5%	7,5%	15,0%	100,0%
		% grup	25,0%	39,1%	20,0%	33,3%	19,4%	26,3%
Toplam			84	23	5	9	31	152
			55,3%	15,1%	3,3%	5,9%	20,4%	100,0%
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Alt grupların yaşa göre dağılımı incelendiğinde alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.(p=0,404)(Tablo-9)

Tablo-9 Alt grupların yaşa göre dağılımı

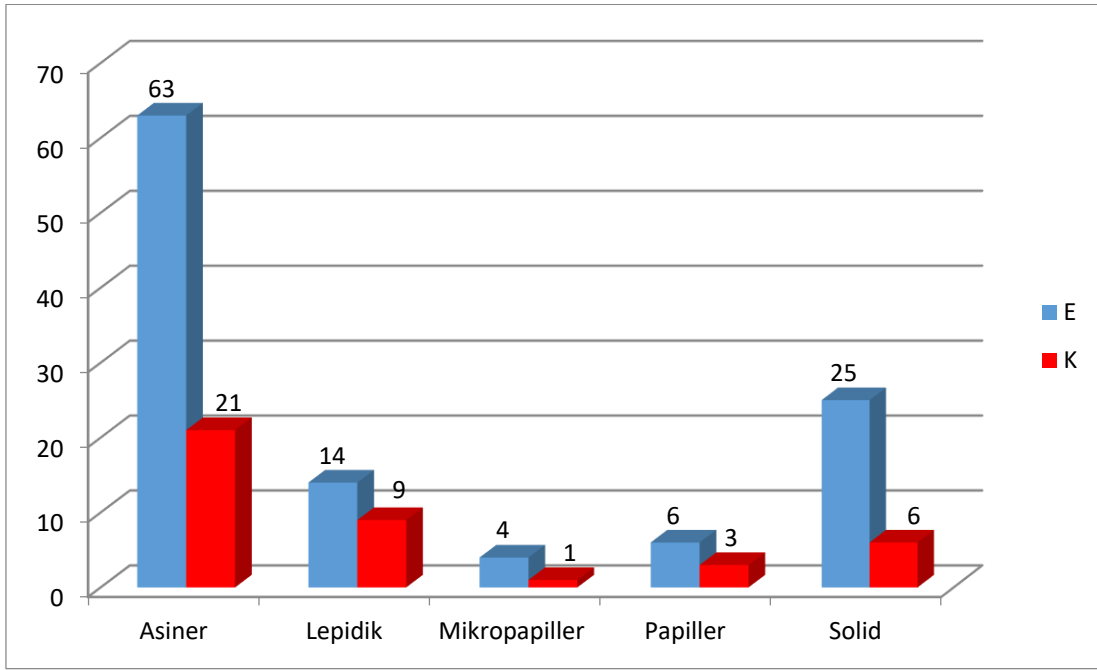
GRUP	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
asiner	64,45	84	8,185	65,00	46	88
lepidik	65,35	23	8,773	65,00	47	78
mikropapiller	66,20	5	12,133	65,00	50	80
papiller	67,78	9	8,167	69,00	57	78
solid	61,58	31	9,334	62,00	41	80
Total	64,26	152	8,679	65,00	41	88

Vakaların altgruplara göre dağılımı incelendiğinde; % 55 asiner (n=84), % 20 solid (n=31), %15 lepidik (n=23), %5 papiller (n=9), %3 mikropapiller (n=5) olgunun olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Alt grupların sayısal dağılımı

Cinsiyete göre dağılımlar incelendiğinde; erkeklerde en fazla %41 asiner (n=6), 2. sırada %16 solid (n=25), 3. sırada % 9 lepidik (n=14), 4.sırada %3 papiller (n=), 5.sırada %2 mikropapiller (n=4) görülürken; kadınlarda en fazla %13 asiner (n=21), 2. sırada %5 lepidik (n=9), 3. Sırada %3 solid (n=6), 4.sırada %1 papiller (n=3), 5.sırada %0.6 mikropapiller (n=1) olduğu görüldü (Şekil 3).



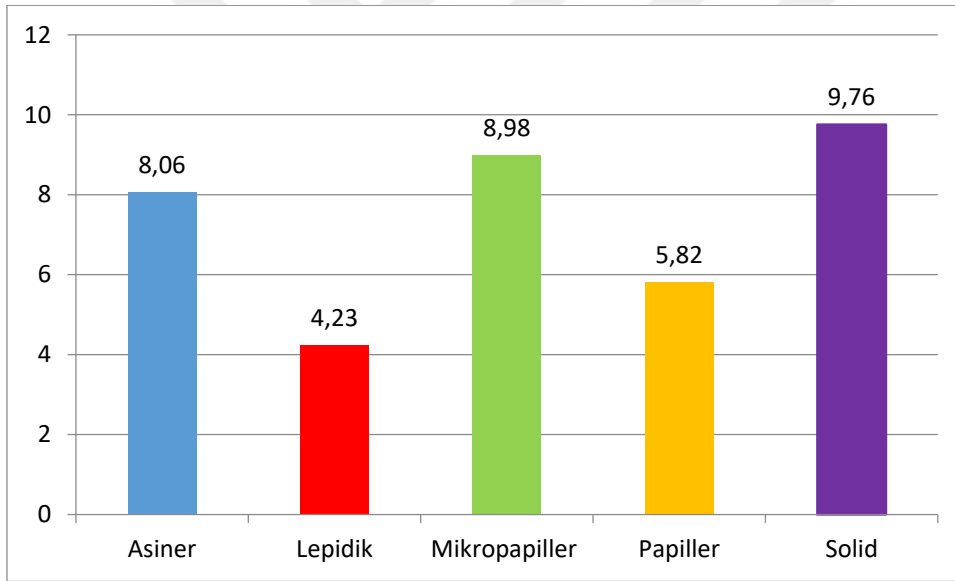
Şekil 3. Altgrupların cinsiyete göre dağılımı

Toplanda 152 hastadan 17 hastanın PET/BT'sine ulaşılamaması nedeni ile değerlendirmeye alınamayan 17 hastanın çıkarılması sonucu 135 baskın alt grubun SUV tutulumları incelendiğinde; gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,004$), en fazla ortalama tutulumun solid grupta ($9,76 \pm 6,19$) olduğu ve bunu sırasıyla mikropapiller ($8,98 \pm 5,84$), asiner ($8,06 \pm 6,35$), papiller ($5,82 \pm 3,29$) ve lepidik ($4,23 \pm 3,33$) alt gruplarının izlediği saptandı (Tablo 10) (Şekil 4).

Tablo-10 Altgrupların PET tutulumları (SUV değerleri)

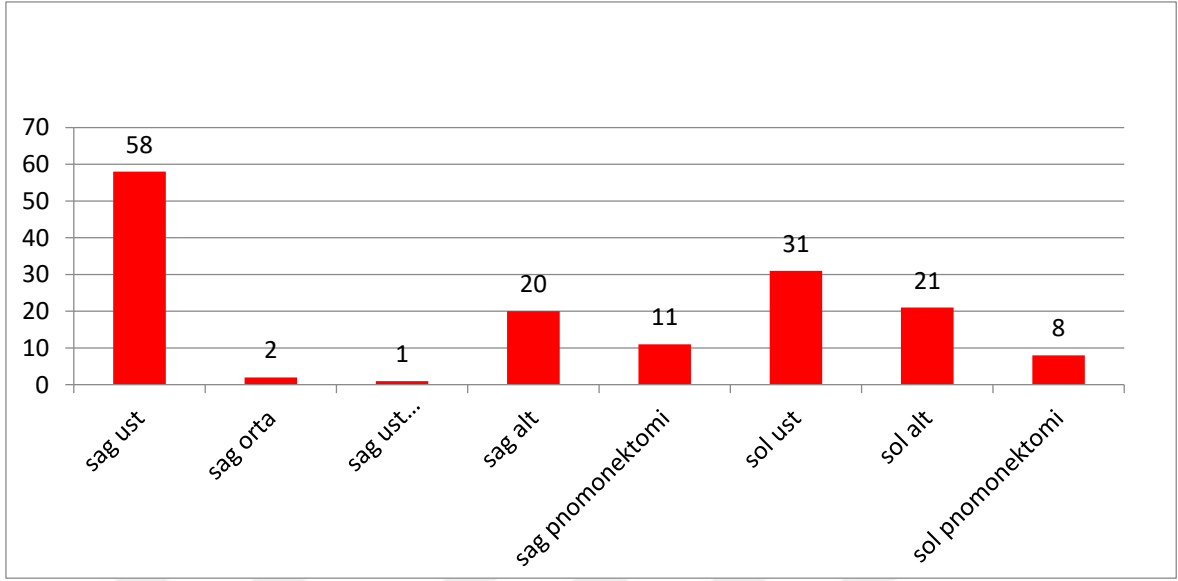
GRUP	Ortalama±SS	Ortanca	Min.	Max.
Asiner (n=73)	8,06±6,35	6,30	0,00	30,80
Lepidik (n=23)	4,23±3,33	3,40	0,00	14,00
Mikropapiller (n=5)	8,98±5,84	7,50	2,70	15,40
Papiller (n=8)	5,82±3,29	6,20	0,00	9,80
Solid (n=26)	9,76±6,19	9,45	0,00	26,80
Total (n=135)	7,63±5,95	5,70	0,00	30,80

*p=0,004



Şekil 4. Altgrupların PET tutulumları (SUV değerleri)(p=0,004)

Hastaların uygulanan rezeksiyon tipine göre değerlendirmede; 58 hastaya sağ üst lobektomi (%38), 2 hastaya sağ orta lobektomi (%1), 1 hastaya sağ üst bilobektomi (%0.6), 20 hastaya sağ alt lobektomi (%13), 11 hastaya sağ pnömonektomi (%7), 31 hastaya sol üst lobektomi (%20), 21 hasta sol alt lobektomi (%13), 8 hasta sol pnömonektomi (%5) yapıldığı görüldü (Şekil.5).



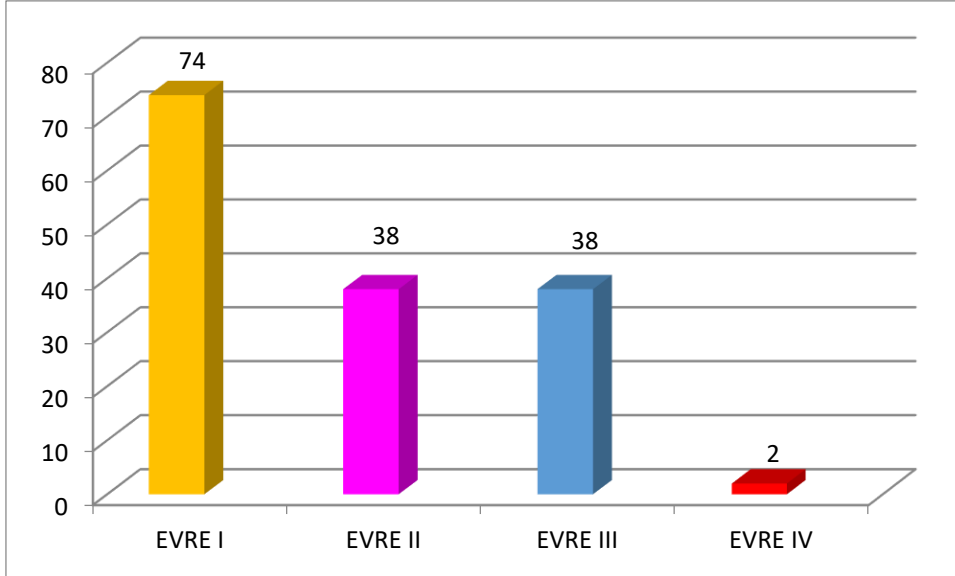
Şekil 5. Yapılan rezeksiyon tipinin dağılımı

Altgrupların sağkalım oranları incelendiğinde sağkalım oranının en düşük mikropapiller (%20) olduğu, sırasıyla onu asiner (%59.5), solid (%64.5), papiller (%66.7) ve lepidik (%69.6) altgruplarının izlediği saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-11).

Tablo-11 Altgrupların yaşam oranları

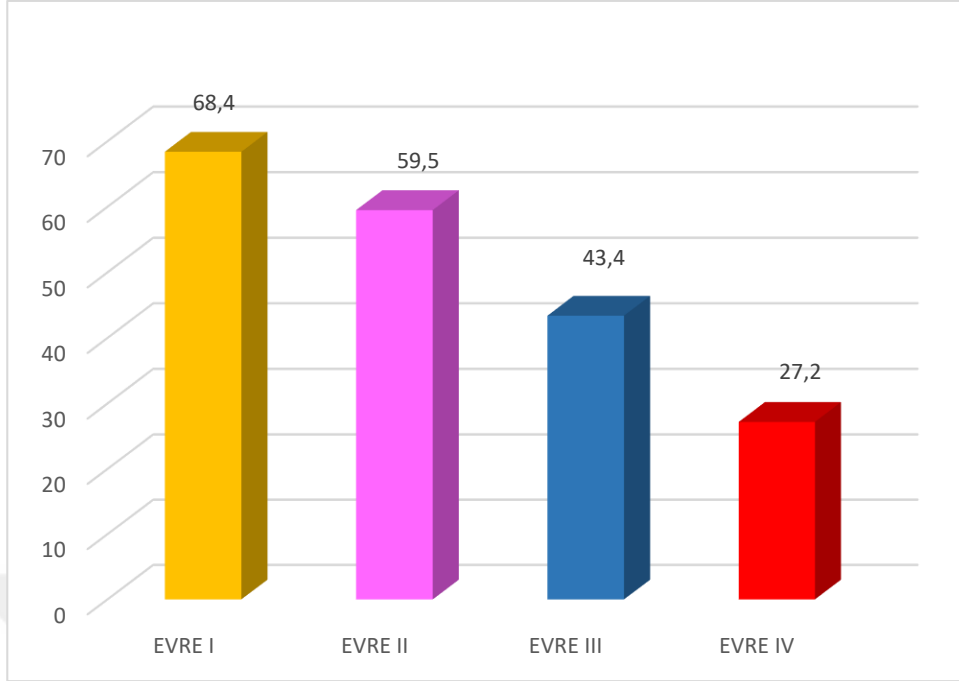
	Yaşayanlar (n)(%)	Ölenler (n)(%)
Asiner (n=84)	50 (59,5)	34 (40,5)
Lepidik (n=23)	16 (69,6)	7 (30,4)
Mikropapiller (n=5)	1 (20)	4 (80)
Papiller (n=9)	6(66,7)	3 (33,3)
Solid (n=31)	20 (64,5)	11(35,5)

Hastalar TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde; 74 hastanın Evre I, 38 hastanın Evre II, 38 hastanın Evre III, 2 hastanın Evre IV olduğu görüldü (Şekil 6).



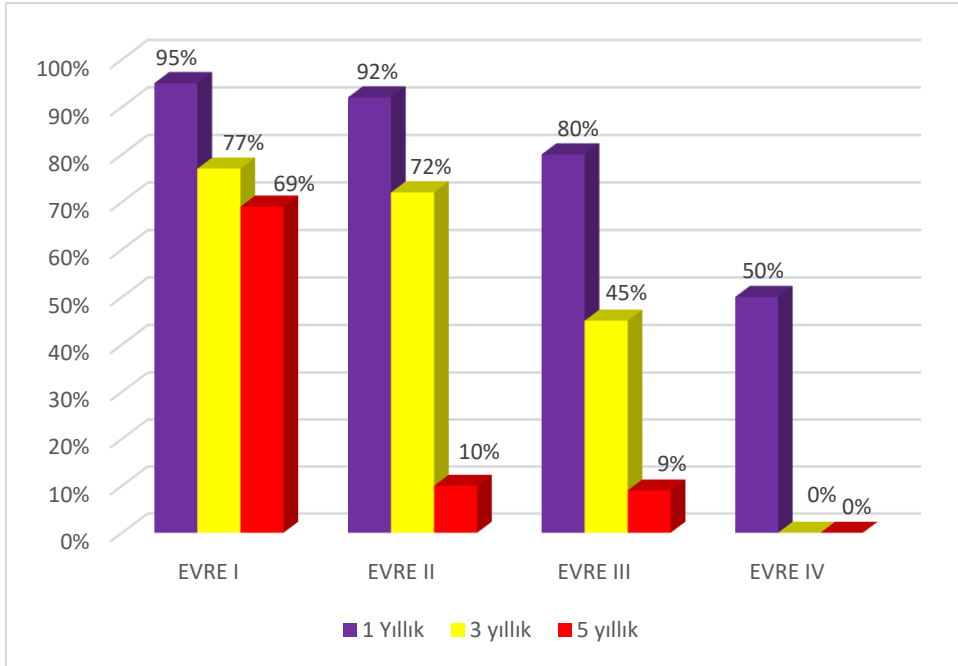
Şekil 6. Genel evrelerin sayısal dağılımı

Evrelerin sağ kalım oranlarına Kaplan-Meier, Log Rank analizi ile bakılmıştır ($p=0,015$). Evrelerin ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde; Evre I'in 68.4 ay, Evre II'nin 59.5 ay, Evre III'ün 43.4 ay, Evre IV'ün 27.2 ay sağkalım süresinin olduğu görülmüştür. Evrelerin ortalama yaşama süreleri (aylık) incelendiğinde tüm evreler arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,009$) (Şekil 7).

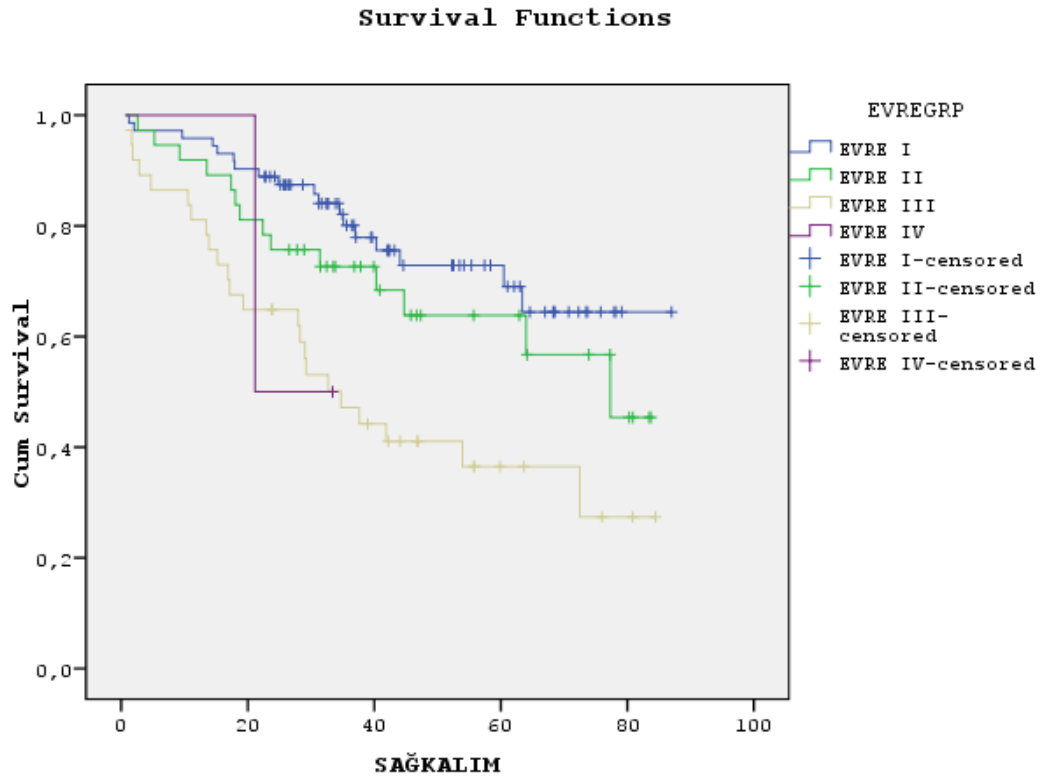


Şekil 7. Evrelerin ortalama yaşam süreleri (aylık)

Evrelerin 1,3,5 yıllık sağkalımları sırasıyla karşılaştırıldığında Evre I; %95, %77,%69, Evre II; %92, %72, %10, Evre III; %80, %45, %9, Evre IV; %50, %0, %0 olarak görülmüştür (Şekil 8).



Şekil 8. Evrelerin 1,3,5 yıllık sağkalım yüzdeleri



Grafik 1. Evrelerin yaşam eğrisi

Tablo-12 Genel TNM evrelemesine göre alt grupların dağılımı

			GRUP					Toplam
			asiner	lepidik	mikropapiller	papiller	solid	
EVRE	I	n	41	14	4	2	13	74
		% Evre Grup	55,4%	18,9%	5,4%	2,7%	17,6%	100,0%
		% Grup	48,8%	60,9%	80,0%	22,2%	41,9%	48,7%
	II	n	19	8	0	0	11	38
		% Evre Grup	50,0%	21,1%	,0%	,0%	28,9%	100,0%
		% Grup	22,6%	34,8%	,0%	,0%	35,5%	25,0%
	III	n	22	1	1	7	7	38
		% Evre Grup	57,9%	2,6%	2,6%	18,4%	18,4%	100,0%
		% Grup	26,2%	4,3%	20,0%	77,8%	22,6%	25,0%
Toplam	IV	n	2	0	0	0	0	2
		% Evre Grup	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% Grup	2,4%	,0%	,0%	,0%	,0%	1,3%
		n	84	23	5	9	31	152
		% Evre Grup	55,3%	15,1%	3,3%	5,9%	20,4%	100,0%
		% Grup	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Detaylı TNM Evrelemesi incelendiğinde; 40 Evre IA, 34 Evre IB, 7 Evre IIA, 31 Evre IIB, 28 Evre IIIA, 10 Evre IIIB, 2 Evre IV hastanın olduğu görüldü (Tablo13).

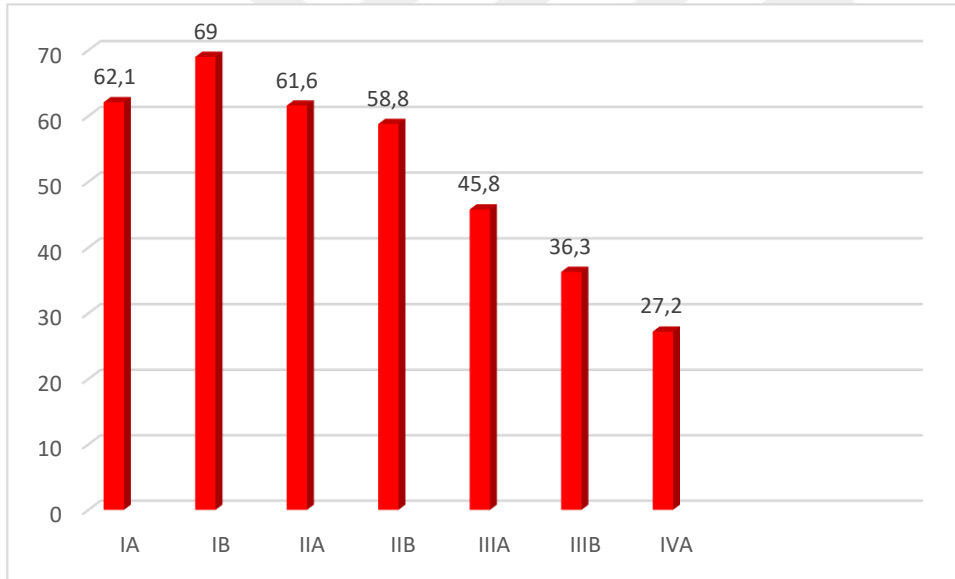
Tablo-13. Detaylı TNM evrelemesine göre alt grupların dağılımı

			GRUP					Toplam
			asiner	lepidik	mikropapiller	papiller	solid	
EVRE	IA	n	21	10	2	1	6	40
		% Evre Grup	52,5%	25,0%	5,0%	2,5%	15,0%	100,0%
		% Grup	25,0%	43,5%	40,0%	11,1%	19,4%	26,3%
	IB	n	20	4	2	1	7	34
		% Evre Grup	58,8%	11,8%	5,9%	2,9%	20,6%	100,0%
		% Grup	23,8%	17,4%	40,0%	11,1%	22,6%	22,4%
	IIA	n	3	4	0	0	0	7
		% Evre Grup	42,9%	57,1%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% Grup	3,6%	17,4%	,0%	,0%	,0%	4,6%
	IIB	n	16	4	0	0	11	31
		% Evre Grup	51,6%	12,9%	,0%	,0%	35,5%	100,0%
		% Grup	19,0%	17,4%	,0%	,0%	35,5%	20,4%
	IIIA	n	18	1	1	3	5	28
		% Evre Grup	64,3%	3,6%	3,6%	10,7%	17,9%	100,0%
		% Grup	21,4%	4,3%	20,0%	33,3%	16,1%	18,4%
	IIIB	n	4	0	0	4	2	10
		% Evre Grup	40,0%	,0%	,0%	40,0%	20,0%	100,0%
		% Grup	4,8%	,0%	,0%	44,4%	6,5%	6,6%
	IVA	n	2	0	0	0	0	2
		% Evre Grup	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% Grup	2,4%	,0%	,0%	,0%	,0%	1,3%
	Toplam	n	84	23	5	9	31	152
		% Evre Grup	55,3%	15,1%	3,3%	5,9%	20,4%	100,0%
		% Grup	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Detaylı TNM evrelerin ortalama yaşam süreleri değerlendirildiğinde; evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.004$). Evre IA'nın 62.1 ay, Evre IB'nin 69.0 ay, Evre IIA'nın 61.6 ay, Evre II B'nin 58.8 ay, Evre IIIA'nın 45.8 ay, Evre IIIB'nin 36.3 ay, Evre IV'ün 27.2 ay sağkalım süresinin olduğu görülmüştür (Tablo 14)(Şekil 9).

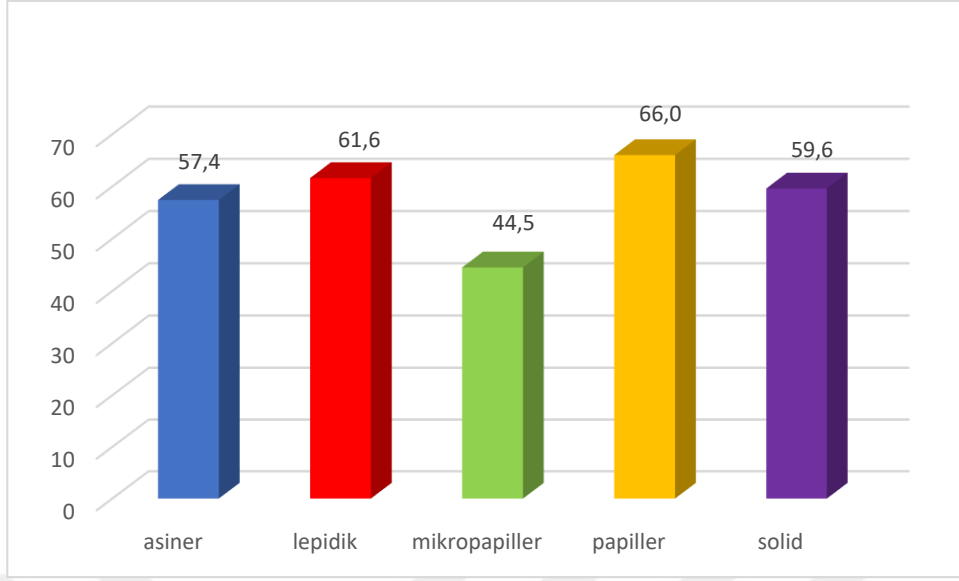
Tablo-14 Detaylı TNM evrelemeye göre ortalama sağkalım süreleri (aylık)

EVRE	ORTALAMA				ORTANCA			
	Estimate Lower Bound	Std. Error Upper Bound	95% Confidence Interval		Estimate Lower Bound	Std. Error Upper Bound	95% Confidence Interval	
IA	62,133	4,460	53,391	70,876	.	.	.	.
IB	69,011	5,111	58,993	79,029	.	.	.	.
IIA	61,662	10,462	41,157	82,167	77,300	43,690	,000	162,933
IIB	58,803	5,908	47,222	70,384	.	.	.	.
IIIA	45,894	6,154	33,833	57,955	34,733	12,862	9,524	59,943
IIIB	36,350	9,976	16,796	55,904	27,967	11,727	4,982	50,951
IVA	27,267	4,337	18,766	35,767	21,133	.	.	.
Overall	59,650	2,814	54,134	65,166	77,300	.	.	.

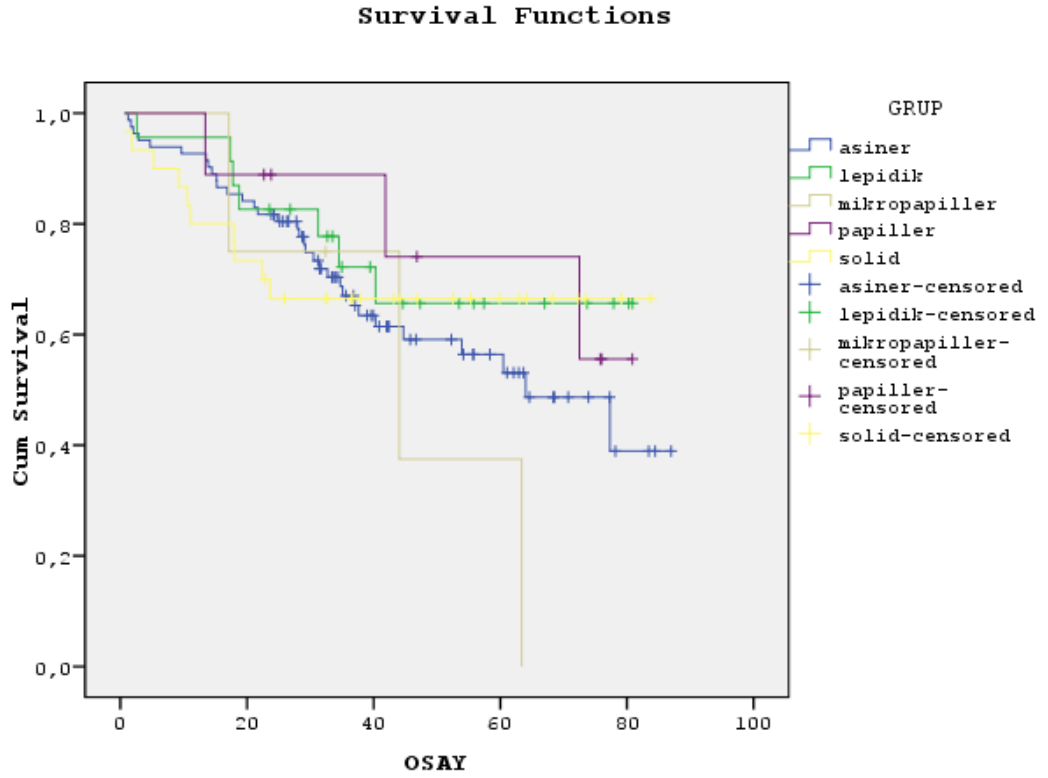


Şekil 9. Detaylı TNM evrelerin ortalama yaşam süresi (aylık)

Alt grupların ortalama aylık yaşam süreleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,578$). Asiner altgrubun 57.4, lepidik altgrubun 61.6, mikropapiller altgrubun 44.5, papiller altgrubun 66.0, solid altgrubun 59.6 ay ortalama sağkalımlarının olduğu görüldü (Şekil 10).



Şekil 10. Alt grupların ortalama yaşam süreleri (aylık)

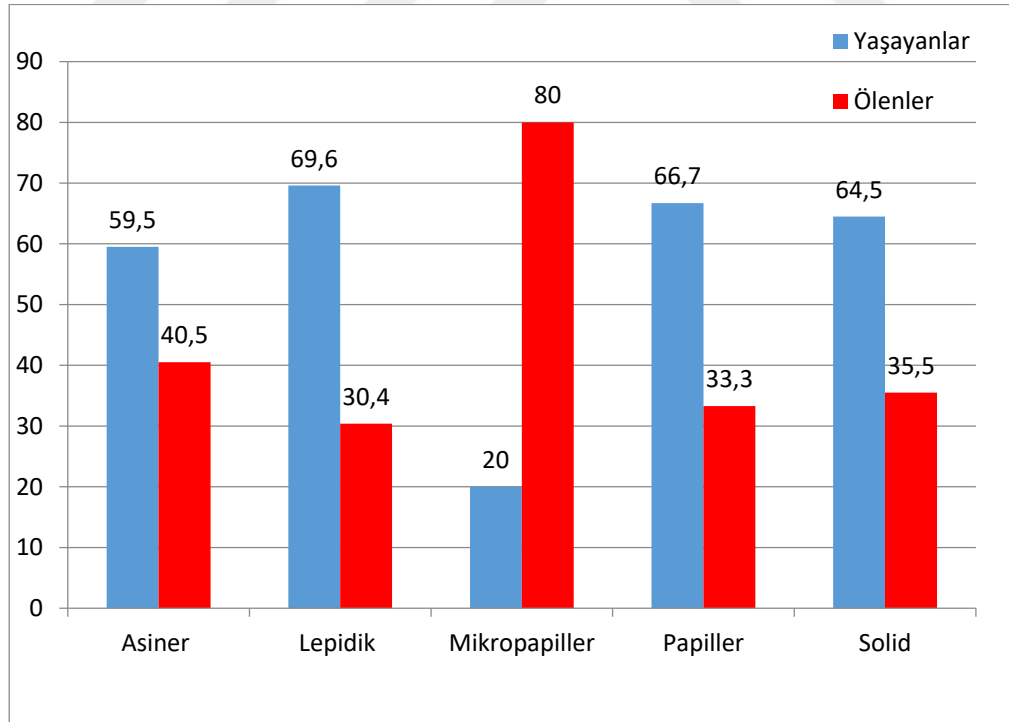


Grafik 2. Altgrupların yaşam eğrisi

Alt grupların sağ kalım oranları incelendiğinde; mikropapillerin %20 sağ kalımla en düşük sağkalıma sahip olan alt grup olduğu, onu %59.5 ile asinerin, %64.5 ile solidin, %66.7 ile papillerin izlediği gözlemlendi. % 69.6 ile en yüksek sağkalımın lepidik alt grubunda olduğu görüldü (Tablo 15)(Şekil 11).

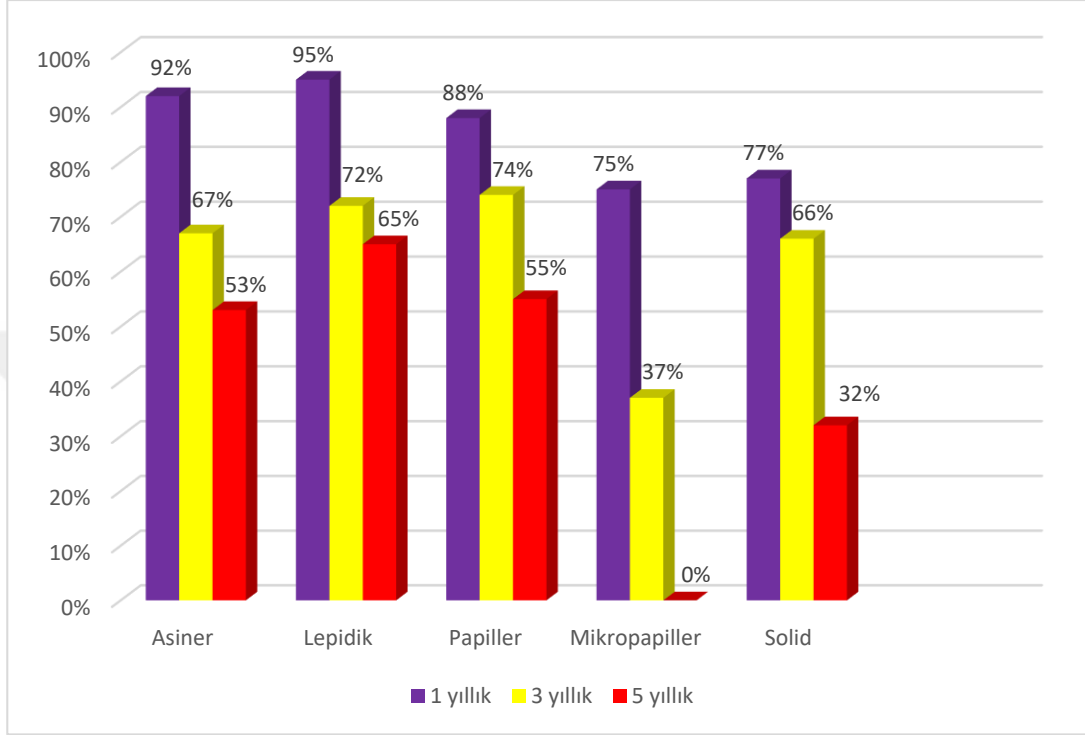
Tablo-15. Alt grupların sağ kalım oranları

			GRUP					Total
			asiner	lepidik	mikropapiller	papiller	solid	toplam
STATUS	alive	n	50	16	1	6	20	93
		% STATUS	53,8%	17,2%	1,1%	6,5%	21,5%	100,0%
		% GRUP	59,5%	69,6%	20,0%	66,7%	64,5%	61,2%
	ex	n	34	7	4	3	11	59
		% STATUS	57,6%	11,9%	6,8%	5,1%	18,6%	100,0%
		% GRUP	40,5%	30,4%	80,0%	33,3%	35,5%	38,8%
Total	n		84	23	5	9	31	152
	% STATUS		55,3%	15,1%	3,3%	5,9%	20,4%	100,0%
	% GRUP		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Şekil 11. Alt grupların sağ kalım yüzdeleri

Alt grupların 1-3-5 yıllık sağkalım yüzdelere bakıldığında, sırasıyla asiner altgrupun ; %92, %67,%53 olduğu, lepidik altgrupun; %95, %72,%65 olduğu, papiller altgrupun ; %88,%74,%55 olduğu, mikropapiller altgrupun; %75, %37,%0 olduğu, solid alt grubun ise sırasıyla; %77, %66, %32 olduğu izlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Alt grupların 1,3,5 yıllık sağkalım oranları

TARTIŞMA

Akciğer adenokarsinomları; patolojik, moleküler, klinik, radyolojik ve cerrahi olmak üzere birçok yönden çok heterojen bir gruptur. Bu nedenle 2004 yılında olan sınıflama 2011 yılında yeniden revize edilmiştir. Revizyonun en önemli nedeni, medikal onkoloji, moleküler biyoloji ve radyoloji alanlarında dikkat çekici gelişmelere bağlı olarak multidisipliner bir yaklaşım ile farklılıkların ortaya çıkarılması gerektiğidir.

Son yıllarda EGFR mutasyonlarının keşfi ile beraber moleküler yöntemler başta olmak üzere tüm bu alanlarda birçok ilerleme kaydedilmiştir. 2004 ve Noguchi sınıflandırmaları mikst histolojik tipleri sınıflandırmada yetersiz kalmakta ve çoğu rezeksiyonlar adenokarsinomun mikst tipi olarak raporlanmaktaydı. Ancak; düşük ve yüksek dereceli tümörlerin aynı kategoride bulunması ve prognoz ve yaşam sürelerinin farklı olmasından dolayı prognoz ile ilişkili yeni bir histolojik kategorizasyon ve sınıflandırmaya ihtiyaç duyuldu. Bu nedenle onkologlar, radyologlar, patologlar, göğüs cerrahları, göğüs hastalıkları uzmanları ve moleküler biyologların ortak çalışması ile yeni bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmanın multidisipliner bir yapıda olması ise kayda değer bir özelliğidir.

Eski ve yeni sınıflamalar subgruplar açısından karşılaştırıldığında, asiner adenokarsinomaların %100 oranında, papiller ve solid adenokarsinomların % 75 oranında uyum sağladığı görüldü. Lenf nodülü metastazı açısından yeni sınıflamaya göre subtipler ile lenf nodülü metastazları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, minimal invaziv adenokarsinoma düşünülen olgularda ise mutlaka tümörün tamamının örneklenmesi ve rapora yansması gerektiği sonucuna bildirilmiştir.

Göğüs cerrahları için adenokarsinom cerrahisi, diğer histopatolojik tiplere göre farklı cerrahi alternatifler sunabilmektedir. Bunlar, erken evre akciğer kanserlerinde sublobar veya wedge rezeksiyonlar, lenf nodu diseksiyon genişliği ve intra operatif frozen analizleri ile ilişkili yeni yaklaşımlardır. MIA eski adıyla BAK non müsinöz bir lezyondur, komplet olarak rezeke edildiğinde hastalığa bağlı sağkalım oranları %100 dür, sublobar rezeksiyon ve mediasatinal örnekleme yeterli olabilir. Ancak bu yaklaşım henüz kılavuz kitaplarda kesin olarak yer almamaktadır (56).

Yeni sınıflandırma sonrası retrospektif yapılan taramalarda daha önceden mix tip adenokarsinom tanısı alan olgular Warth ve arkadaşları (3) tarafından incelenmiştir. Araştırmaya katılanlar arşivlenmiş 100 akciğer adenokarsinom rezeksiyon örneğini yeniden incelemişlerdir (76).

Bu kohort çalışmasında en sık saptanan predominant pattern solid (%37), takiben asiner (%35), lepidik (%20), papiller (%5) ve mikropapiller (%3) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; sırasıyla asiner (%55), solid (%20), lepidik (%15), papiller (%5), mikropapiller %(3) olarak bulunmuştur, alt gruplar ile yaş ve cinsiyet arasında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.404$). Bu sonuçlar literatür ile benzer sonuçlardır. Fakat adenokanserlerin farklı ırklara bağlı genetik özellikleri dikkate alınacak olursa tam bir uyum beklenmemelidir.

Adenokarsinomların SUV değerlerinin diğer kanser türlerine göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalara rağmen, bütün akciğer kanserlerinde SUV max değeri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Alt grupların PET tutulumları incelendiğinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,004$); en fazla ortalama tutulumun solid (9,76) grupta olduğu ve bunu sırasıyla mikropapiller (8,98), asiner (8,06), papiller (5,82), lepidik(4,23) alt gruplarının izlediği saptanmıştır. Alt grupların SUV tutulumları ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Yoshizawa ve arkadaşlarının adenokarsinomların alt grupları ile ilgili çalışması incelendiğinde üç ayrı prognostik grup olarak hastaları ayırdıkları gözlenmiştir. Düşük grade olanlar AIS ve MIA tanımlanmış ve %100 5 yıllık hastalıksız sağkalım bildirilmiştir. Orta grade olarak lepidik, asiner ve papiller grup tanımlanmış ve sırasıyla %90, %83 ve %84, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı bildirilmiştir. Yüksek grade olarak ise invaziv müsinöz adenokarsinom solid ve mikropapiller grup belirlenmiş olup, sırasıyla, %70 ve % 67 oranında 5 yıllık hastalıksız sağkalım ($p<0.001$) olduğunu göstermişlerdir (77).

Russel ve arkadaşları evre I, II, ve III akciğer adenokarsinomlu 210 Avusturalya'lı hastadan oluşan bir seride yeni sınıflandırma ve hasta sağkalımı arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmışlardır. Mikropapiller ve solid adenokarsinomlarda sağkalım oranları belirgin bir şekilde kötüyken; AIS, MIA ve lepidik adenokarsinomların %100'e varan 5 yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu doğrulamışlardır. Papiller ve asiner adenokarsinomlar prognozu orta derecede olan alt gruplardır (78).

Bu çalışmaların sağ kalım analizleri sonucunda mikropapiller ve solid alt grupların kötü, lepidik asiner ve papiller alt grupların ise orta-iyi prognoza sahip oldukları ortaya konmuştur.

Bu çalışmamızda hastalar ortalama $40,2 \pm 22,04$ ay, median 36,62 (1-87) olarak izlendi. $59,65 \pm 2,81$ (54,13-65,16) ay takip süresi verilebilmektedir ve bu süre çalışmamızı oldukça anlamlı kılmaktadır.

Bizim çalışmamızda altgrupların ortalama sağkalım süresi incelendiğinde; papiller 66.0 lepidik 61.6, solid 59.7, asiner 57.4, mikropapiller 44.5, ay olduğu, fakat aynı evrede istatistiksel olarak aralarında anlamlı ilişki olmadığı ($p=0,587$) gözlemlendi. Beş yıllık takipte; mikropapiller alt grup olan hastaların %80 ' i, asiner, solid, papiller, ve lepidik gruplarda sırasıyla % 40.5, 35.5, 33.3, 30.4 ' i kaybedilmiştir. Ayrıca mikropapiller ve solid grupların en yüksek SUV değerine sahip olmaları bu çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Evrelere göre 1,3,5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde; evreler arası sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.015$); sağ kalım yüzdelerinin sırasıyla Evre I; %95, %77, %69, Evre II; %92, %72, %10, Evre III %80, %45, %9, Evre IV %50, %0, %0 olduğu görülmüştür. Altgrupların ortalama aylık sağkalım süreleri incelendiğinde; asiner 54, lepidik 61.6, mikropapiller 44.5, papiller 66.0, solid 59.7 ay olduğu, aynı evrede istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olmadığı ($p=0,587$) gözlemlendi.

Warth ve arkadaşlarının Evre I'den IV'e rezeksiyon yapılan adenokarsinomlu hastalar retrospektif olarak incelemişlerdir. Pulmoner adenokarsinomların yeni IASLC/ATS/ERS şemasına uygun olarak yapısal patternlerine göre evrelemenin hasta prognozu açısından hızlı, basit ve etkin bir ayırt edici faktör olduğunu ve hedefe yönelik tedaviler için için hastaların sınıflandırılmasına katkısı olabileceğini göstermişlerdir (79).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; akciğer adeno karsinomlarının alt gruplarının ortaya konulması moleküler genetik farklılıkların ortaya konması ile paralel seyredecektir. Sağlık teknolojilerinin gelişimine bağlı olarak günümüz kanser tedavileri bu moleküler ve genetik farklılıklardan temel alan “hedefe yönelik tedaviler” yönünde ilerleyecektir.

Akciğer adeno karsinomları birçok bilim adamının yakından takip ettiği ve üzerinde çalıştığı bir alan olması nedeni ile önemini korumaktadır. 2011 yılında önerilen sınıflamaya göre yapısal derecelendirme için iyi diferansiye derece 1: lepidik baskın adenokarsinom, derece 2: asiner veya papiller baskın adenokarsinom ve kötü diferansiye derece 3: solid ve mikropapiller baskın adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada mevcut kötü dereceli altgrupların SUV değerlerinin diğer altgruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğini saptadık. Altgrupların sayıları arasındaki farklılıklar sonucu altgrupların sağkalımları hakkında şuan için yorum yapılamasa bile ileriki yıllarda hasta sayılarının artması ile sağkalımlar hakkında da yorum yapılacağı düşünülmektedir. Tüm bu adenokarsinomların altgrupları arasındaki tanısal ve klinik çeşitlilik, ileri yıllarda akciğer kanserlerinin tanı ve tedavi protokollerinin güncellenebileceğini akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Şencan İ, Kesinkılıç B (eds). Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara.
3. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
4. Kadota K, Suzuki K, Kachala S, Zabor EC, Sıma CS, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Modern pathology* (2012) 25, 1117-1127
5. Sharma P, Singh H, Basul S, Kumar R. Positronemission tomography computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian Journal of Cancer* 2013; 3: 171-8.
6. [2]. Savaş R. PET/BT Nedir, Endikasyonları Nelerdir? *Klinik Gelişim* 2010; 23: 40-4.
7. [3]. Cook GJR, Wegne EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2004; 34:122-33.
8. Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodüle-a clinical review. *Quant Imaging Med Surg* 2013; 3: 316-26.
9. Ulger S, Demirci NY, Eroglu FN, Cengiz HH, Tunc M, Tatci E, et al. High FDG uptake predicts poorer survival in locally advanced nonsmall cell lung cancer patients undergoing curative radiotherapy, independently of tumor size. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 495-502.
10. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-smallcell lung cancer at positron emission

- tomography: new contrary data on prognostic role. ClinCancer Res 2007; 13: 3255-63.
11. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. J Thorac Cardio vasc Surg 2005; 130: 151-9.
 12. Travis D, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A. WHO Classification of T m rs, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. Lyon: 2015
 13. Türkiye Halk Sağlığı Kanseri Daire Başkanlığı http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf. Available at. Accessed 11.10.2014
 14. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
 15. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). Chest 2007; 132(suppl 3): 29s-55s
 16. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking 50 years observations on male British doctors. BMJ 2004; 328: 1519
 17. Wynder EL, Mabuchi K, Beattie EJ. The epidemiology of lung cancer. Recent trends. JAMA 1970; 213: 2221-2228.
 18. Harris JE, Thun MI, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. BMJ 2004; 328: 72-79.
 19. Zheng T, Holford TR, Boyle P, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. Cancer 1994; 74: 1556-1567.
 20. Henschke CE, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. JAMA 2006; 296: 180-184.

21. Hoffmann D, Hoffmann I, El Bayoumy K. The less harmful cigarette:a controversial issue. A tribute to Ernst L. Wynder. Chem ResToxicol 2001;14:767-90.
22. The Adam Healt Illutrated Encylopedia-NLM. Lung Cancer smoking hazards.1997-2008, Adam.
23. Minna JD, Roth JA, Gazdar AF. Fokus on lung cancer. Cancer Cell 2002; 1:49-52.
24. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the recommendations of european cancer experts consensus meeting, Helsinki, October 1- 1996. Lung Cancer 1997;17:1-60.
25. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri. 1999 Toraks Kitapları. Bilimsel TıpYayınevi. 1999; 23-47.
26. Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi, İstanbul, No:58, Kasım 2007; 113-11.
27. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et.al. An association between air pollution and mortality in six US cities. N Engl J Med 1993; 329: 1753-1759
28. Vinies P, Forastiere F, Hoek G, et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiological evidence. Int J Cancer 2004; 111: 647-652
29. İtil O. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. İn: Haydaroglu A, Akciğer Kanseri; Tanıve Tedavi. 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 2000;15-34.
30. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. Am J Ind Med 2005; 48: 419-431.
31. Scarselli A, Scano P, Marinaccio A. Occupational exposure and cancer in Italy: estimating number of workers potentially at risk. Acta Biomed 2008; 79(suppl 1): 24-33
32. Consonni D, De Matteis S, Lubin JH, et al. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. Am J Epidemiol 2010; 171: 323-333.
33. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer-follow-up of 15 million people in five Nordic countries. Acta Oncologica 2009; 48: 646-790.

34. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79(suppl 1): 34-42.
35. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107: 1001-1011.
36. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32: 109–112.
37. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
38. Papi A, Casoni G, Caramori G, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679-881.
39. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 431-437.
40. Bailey –Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, Andrade M, Wiest JS, Fain P. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-474.
41. Demirhan O, Taştımır D, Hastürk S, Kuleci S, Hanta İ. Alterations in p16 and p53 genes and chromosomal findings in patients with lung cancer: Fluorescence in situ hybridization and cytogenetic studies. *Cancer epidemiology*, 2010;34:472-477.
42. Zamani AG. Genetik tanı yöntemleri. İç: Toraks Derneği 10.Yıllık Kongresi, Kurs kitabı, Antalya 2007:143-161.
43. Ekmekçi A. Erbas D. Kanserin Moleküler Mekanizması, Ankara, 1991; 136-168.
44. Demirkan A. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarda retinoik asit reseptör beta genipromotör metillenmesinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. 2006.

45. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease (8th ed), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004;712-772.
46. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. J Thorac Dis 2013; 5(S5): S479-S490.
47. Uzun D. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri dokularında Her-2/Neu ve EGFR genlerinin realtime PCR yöntemi ile incelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Tıbbi Genetik A.D. Yüksek lisans tezi, 2008.
48. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. J Clin Pathol 2014; 232: 121-133.
49. Koudelakova V, Kneblova M, Trojanec R, Drabek J, Hajdich M. Non-small cell lung cancer - genetic predictors. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2013; 157(2): 125-136.
50. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu da T, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, Gebiski V, Yang JC. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013; 105(9): 595-605
51. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin YL, et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. Proc Natl Acad Sci, 2012; 109: 2127-33.
52. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. Nat Rev Cancer 2013; 13(11): 772-87.
53. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov 1;166.
54. 17.Ulusal Patoloji Sempozyumu Bildiri Kitabı, Gaziantep, Ekim 2004.
55. Travis WD, Brambilla E, Müller- Hermelink HK, Harris CC. World Health Organisation Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press; 2004.

56. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
57. Petersen I, Kotb WF, Friedrich KH, et al. Core classification of lung cancer: correlating nuclear size and mitoses with ploidy and clinicopathological parameters. *Lung Cancer* 2009;65:312–318.
58. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (9th ed). Edinburgh: Mosby, 2004:361-364.
59. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2012;39:478-86.
60. National Comprehensive Cancer Network (web site) available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed 28.01, 2015.
61. Cherry SR, Sorensen JA, Phelps ME, Physics in nuclear medicine. Orlando, FL: Grune & Stratton, Inc. 2003.
62. Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL. Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(4): 597-602.
63. Cohade C, Osman M, Marshall LT, Wahl RL. PET/CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(5): 721-6.
64. Sharma P, Singh H, Basul S, Kumar R. Positron emission tomography computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian Journal of Cancer* 2013; 3: 171-8.
65. Savaş R. PET/BT Nedir, Endikasyonları Nelerdir? *Klinik Gelişim* 2010; 23: 40-4.
66. Ulger S, Demirci NY, Eroglu FN, Cengiz HH, Tunc M, Tatci E, et al. High FDG uptake predicts poorer survival in locally advanced nonsmall cell lung cancer patients undergoing curative radiotherapy, independently of tumor size. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 495-502.

67. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(3 suppl): 108S-130S.
68. Gould MK¹, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK,. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesion: a meta-analysis.*JAMA*. 2001 Feb; 285(7): 914-24.
69. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM et al. Solitary pulmonary nodules and masses:a metaanalysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *Eur Radiol*. 2008;18(9):1840-56
70. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized ,is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):1016-20.
71. Cook GJR, Wegne EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2004; 34: 122-33.
72. Kim D-W, Kim WH, Kim CG. Dual-time-point FDG PET/CT: Is it useful for lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer? *Nucl Med Mol Imaging* 2012; 46: 196-200.
73. Colombi D, Di Lauro E, Silva M et al. Non small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment. *Diagn Inrev Radiol*. 2013;19(6):447-56.
74. Nakajima N, Sugawara Y, Katoaka M et al. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med*.2013; 27(3):261-70.
75. Aukema TS, Kappers I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? *J Nucl Med* 2010;51:1344-8.

76. Warth A, Stenzinger A, von Brünneck AC, et al. Interobserver variability in the application of the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Eur Respir J* 2012 Mar 9.
77. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653-64.
78. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1496-504.
79. Warth A, Muley T, Meister M, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1438-46.