



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Opere Edilen Akciğer Kanserli Hastalarda Preoperatif
Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLO) Sağ kalım Üzerine Etkisi Ve Sağ
kalımı Değerlendirmede PET/CT SUVmax Değeri İle Korelasyonu**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ağar

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muhammet Reha Çelik

Malatya 2020

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİ ANABİLİM DALI

**Opere Edilen Akciğer Kanseri Hastalarda Preoperatif
Nötrofil/Lenfosit Oranının (NLO) Sağ Kalım Üzerine Etkisi Ve Sağ
Kalımı Değerlendirmede PET/CT SUVmax Değeri İle Korelasyonu**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ağar

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Muhammet Reha Çelik

Malatya 2020

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
29.09.2020	15	2020/940	
Çalışma Adı:	Opere edilen akciğer kanserli hastalarda nötrofil/lenfosit oranının (NLO) sağkalım üzerine etkisi ve PET/CT SUVmax değeri ile korelasyonu		
Araştırmacılar:	Doç. Dr. Muhammet Reha ÇELİK (Danışman) Araştırma Görevlisi Mehmet AĞAR (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup- olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde; <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki eğitim sürem boyunca;

Varlığımı borçlu olduğum, her iş için hayır dilediğim ve verdiği her şey için şükrettiğim yüce yaratıcıya,

Beni sadece bir cerrah olarak yetiştirmeyip aynı zamanda cerrahi bir vizyon sahibi yapan, bir çok şeye bakış açımı değiştiren, her alanda hep bir kaynak kitap olarak gördüğüm, cerrah eline hayran olduğum saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Muhammet Reha ÇELİK hocama, cerrahi cesaretine, becerisine ve disiplini ile hayatı kolaylaştırmasına hayran olduğum ve hep örnek alacağım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hakkı ULUTAŞ hocama, tezin olgunlaşması aşamasında ve tüm konularda bilgisinden istifade ettiğim değerli hocam Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na,

Gecesi gündüzü fedakâr, dünyaları aydınlık anne ve babama, yol arkadaşım, sırdaşım, cennet bahçem canım eşim Buket'ime, cennet bahçemin en güzel çiçekleri olan biricik çocuklarım Nas ve Mete'ye,

Kahrımı çok çeken ama bir kere bile yüz asmayan ve her halimizle eğlenebildiğimiz can dostum, sırdaşım, seçilmiş kardeşim Orhan GÜNDÜZ'e, kendi iş yüküne rağmen bu tezin hazırlanmasında benim kadar emeği olan, yürüyeceğimiz bu yolda hep yanımda olacağından emin olduğum ömürlük dostum ve canım kardeşim İlham GÜLÇEK'e, ikizim dediğim ve göğüs cerrahi ailemizin en küçük elemanı olan kader arkadaşım, canım kardeşim Muhammet KALKAN'a her daim pozitif ruh hali ile bizi rahatlatan, güldüren, moral depomuz Murat ÇAKAR'a, ameliyathanede ve serviste kahrımı çeken değerli Kudret ATMACA ve Hilal TOPER ablama ve ismini saymadığım çok değerli mesai arkadaşlarıma ve beni ben yapan herkese sonsuz teşekkürler ediyorum.

ÖZET

Amaç: Akciğer kanserinin uzun dönem sağ kalım oranlarının düşük olması nedeniyle, daha erken tanınmasına ve tedavisinde yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda, yarı kantitatif 18F-FDG PET parametreleri ve nötrofil/lenfosit (NLO) oranı da prognozu tahmin etmede kullanılan yeni parametrelerdir. Akciğer kanseri ve birçok kanser türünde, düşük sağ kalım oranları ile ilişkili bağımsız ve kolay yapılabilen prognostik belirteçler olarak tanımlanmışlardır. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmada, hastalarda sağ kalım sonuçlarının daha iyi tahmin edilmesi, doğru ve güvenilir ipuçları sağlamak amacıyla operasyon öncesi bakılan nötrofil/lenfosit (NLO) oranı ile PET/CT'nin bir parametresi olan SUVmax'ın korele olarak kullanılmasının, sağ kalım tahminleri üzerine olan prognostik değerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2010-2017 yılları arasında KHDAK nedeniyle opere edilen 244 hasta retrospektif olarak incelendi. NLO, SUVmax ve NLO-SUVmax korelasyonunun yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histopatolojik subtip ve evre değişkenlerine bağlı olarak sağ kalım oranları ile ilişkisi değerlendirildi. Korelasyon için Spearman korelasyon katsayısı testi, sağ kalım analizi için Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Çok değişkenli sağ kalım analizinde Cox Regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: NLO değerinin belirlenen cut-off değerinin (2.235.) altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histopatolojik alt tip, evre, T skoru, N skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı. SUVmax değerinin belirlenen cut-off değerinin (12,3) altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histopatolojik alt tip, evre, T skoru, N skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı.

Sonuç: KHDAK'li hastaların rutin klinik ve preoperatif değerlendirmesine NLO ve SUVmax değerleri ile NLO-SUVmax korelasyonunun eklenmesi, uygun tanı ve uygun tedavi protokollerinin belirlenmesine, belki de cerrahi tanı ile ilgili girişimlerin azalmasına ve hastalığın prognozunun tahmin edilmesine katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SUVmax, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Sağ kalım

ABSTRACT

Objective: Due to the low long-term survival rates of lung cancer, there is a need for novel methods of early diagnosis and treatment. Recently, semi-quantitative 18F-FDG PET and neutrophil / lymphocyte (NLR) ratio are also new parameters used to predict prognosis. These have been identified as independent and easy-to-use prognostic markers associated with low survival rates in lung cancer and many types of cancer. Therefore, in this study we conducted, we investigated the prognostic value of the use of pre-operative neutrophil/lymphocyte (NLR) ratio and SUVmax, which is a parameter of PET/CT, in order to better predict survival outcomes and provide accurate and reliable clues.

Materials and Methods: 244 patients who were operated for NSCLC in our clinic between 2010 and 2017 were retrospectively analyzed. The correlation of NLR, SUVmax and NLR-SUVmax correlation, with survival rates depending on age, gender, surgical approach, histopathological subtype and stage variables were evaluated. Spearman correlation coefficient test was used for correlation and Kaplan – Meier method was used for survival analysis. Cox Regression analysis was used for multivariate analysis of survival.

Results: It was determined that the values below and above the cut-off value (2.235) determined for NLR had a statistically significant relationship with age, gender, surgical approach, histopathological subtype, stage, T score and N score. A statistically significant relationship was found between the values below and above the cut-off value (12.3) determined for SUVmax with age, gender, surgical approach, histopathological subtype, stage, T score, and N score.

Conclusion: We think that during the routine clinical and preoperative evaluation of patients with NSCLC, examining the NLR and SUVmax values and NLR-SUVmax correlation will be a guide in determining the prognosis of the disease, predicting survival times and treatment planning.

Keywords: Neutrophil / Lymphocyte Ratio, SUVmax, Non-small cell lung cancer, Survival



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

18F-FDG: 18F-2-deoksi-D-glukoz

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)

ATS: Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)

BAK: Bronkioloalveolar Karsinom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kanser (Cancer)

CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

cp-EBUS: Konveks prob EBUS (Endobronşial Ultrasonografi)

ÇDBT: Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi

DDBT: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

DK-MRG: Dinamik Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi (Diffusing Capacity of Carbon Monoxide)

DWI: Difüzyon Ağırlıklı MRG (Diffusion-weighted Imaging)

EBUS: Endobronşial Ultrasonografi

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Growth Factor Receptor)

ERS: Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society)

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

FDG: Florodeoksiglikoz

FEV1: Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volüm (Forced Expiratory Volume)

FOB: Fiberoptik Bronkoskop

FOB-İAB: Fiber Optik Bronkoskop-İğne Aspirasyon Biyopsisi

GLUT: Glikoz Transporter

GTP: Guanozin Trifosfat

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 (Human Epidermal Growth Factor 2)

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer)

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanser Çalışma Grubu (International Association for the Study of Lung Cancer)

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

KT: Kemoterapi

LN: Lenf Nodu

M: Metastaz

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz (Mitogen Activated Protein Kinase)

MET: Mezenkimal Epitelyal Transisyon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

N: Lenf nodu

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (The National Comprehensive Cancer Network)

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PLO: Platelet/Lenfosit Oranı

ROC: Receiver Operating Curve

rp-EBUS: Radyal prob EBUS (Endobronşial Ultrasonografi)

RT: Radyoterapi

SBRT: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy)

SPECT: Tek Foton Emisyon Tomografisi (Single Photon Emission Computerized Tomography)

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (Statistical Package for the Social Sciences)

SUVmax: Maksimum Standardize Uptake Değeri

T: Tümör

TBİAB: Transbronşiyal İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tis (AIS): Adenokarsinoma in Situ Tümör

TNM: Tümörün Durumu, Bölgesel Lenf Nodları, Metastatik Tutulum

VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi (Video-Assisted Thoracic Surgery)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

YEHK: Yassı Epitel Hücreli Karsinom

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.3. Histopatoloji Ve Sınıflama	11
2.4. Semptom ve Klinik Bulgular	25
2.5. Tanı Yöntemleri.....	32
2.6. Evreleme	48
2.7.Tedavi.....	57
3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO).	76
4. PET/CT VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) İLİŞKİSİ.....	77
5. HASTALAR VE YÖNTEM.....	79
5.1. Hasta Popülasyonu.....	79
5.2. 18F-FDG PET/BT Görüntüleme Analizi.....	80
5.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) Analizi	81
5.4. İstatistiksel Analiz	81
6. BULGULAR.....	82

7. TARTIŞMA.....	181
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	207
KAYNAKLAR	211



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1: WHO global kanser istatistikleri	3
Şekil 2: WHO 2018 Türkiye kanser istatistikleri.....	4
Şekil 3: WHO 2018 Dünya ve Türkiye Akciğer ve Meme Kanseri Sayısal Verileri	4
Şekil 4: Evre 1A (Periferik T1abcN0) tedavi algoritması	64
Şekil 5: Evre 1A (Santral T1abcN0), Evre 1B (Periferik T2aN0, Santral T2aN0) tedavi algoritması	65
Şekil 6: Evre 2A (T2bN0), Evre 2B (T1abcN1, T2aN1, T2bN1, T3N0) tedavi algoritması	66
Şekil 7: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 1)	67
Şekil 8: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 1-2).....	67
Şekil 9: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 2)	68
Şekil 10: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 3) (Adjuvan Tedavi).....	69
Şekil 11: Evre 3A (T3N1) tedavi algoritması	70
Şekil 12: Evre 3A (T4N0, T4N1) tedavi algoritması.....	71
Şekil 13: Evre 3A (T1N2, T2N2, T3N2) tedavi algoritması	72
Şekil 14: Evre 3B (T4N2, T1-2N3) tedavi algoritması	73
Şekil 15: Evre 3C (T3N3, T4N3) tedavi algoritması.....	73
Şekil 16: Olguların yaş- cinsiyet dağılımı	82
Şekil 17: Patolojik kanser türleri, sayıları ve yüzdelik oranları.....	83
Şekil 18: Patolojik evrelerin hastalara göre dağılımı.....	84
Şekil 19: T skoruna göre hasta yüzdelik dilimleri	85
Şekil 20: N skoruna göre hasta yüzdelik dağılımı	86
Şekil 21: Opere edilen hastaların rezeksiyon tipleri	91
Şekil 22: Rezeksiyon tiplerinin VATS ve torakotomi ile karşılaştırılması	92

Şekil 23: Anatomik rezeksiyonların yüzdelik dağılımları	93
Şekil 24: NLO ile tümör boyutu arasındaki korelasyon grafiği.....	94
Şekil 25: SUVmax ile tümör boyutu arasındaki korelasyon grafiği	96
Şekil 26: Yaş ile NLO arasındaki korelasyon grafiği	97
Şekil 27: Yaş ile SUVmax arasındaki korelasyon grafiği	98
Şekil 28: Yaşa bağlı genel sağ kalım analiz grafiği	106
Şekil 29: Cinsiyete bağlı genel sağ kalım analiz grafiği.....	107
Şekil 30: Cerrahi yaklaşıma bağlı genel sağ kalım analiz grafiği.....	108
Şekil 31: Histopatolojik tanıya bağlı genel sağ kalım analiz grafiği	109
Şekil 32: Evreye bağlı genel sağ kalım analiz grafiği	110
Şekil 33: T Skoruna bağlı genel sağ kalım analiz grafiği	111
Şekil 34: N skoruna bağlı genel sağ kalım analiz grafiği	112
Şekil 35: NLO'nun cut-off değerine göre genel sağ kalım analiz grafiği	113
Şekil 36: SUVmax'ın cut-off değerine göre genel sağ kalım analiz grafiği.....	114
Şekil 37: NLO için tespit edilen sensitivite ve spesifite	115
Şekil 38: NLO'nun cut-off değerinin yaşıya bağlı sağ kalım grafikleri	118
Şekil 39: NLO'nun cinsiyete bağlı sağ kalım grafikleri (erkek-kadın)	120
Şekil 40: NLO'nun cut-off değerinin cerrahi yaklaşıma bağlı sağ kalım grafikleri	122
Şekil 41: NLO'nun cut-off değerinin histopatolojik tipe bağlı sağ kalım grafikleri	124
Şekil 42: NLO'nun cut-off değerinin evrelere göre sağ kalım grafikleri	128
Şekil 43: NLO'nun cut-off değerinin T skoruna göre sağ kalım grafikleri	133
Şekil 44: NLO'nun cut-off değerinin N skoruna göre sağ kalım grafikleri.....	136
Şekil 45: SUVmax için tespit edilen sensitivite ve spesifite	137
Şekil 46: SUVmax'ın cut-off değerinin yaşıya göre sağ kalım grafikleri	139
Şekil 47: SUVmax'ın cut-off değerinin cinsiyete göre sağ kalım grafikleri	141
Şekil 48: SUVmax'ın cut-off değerinin cerrahi yaklaşıma göre sağ kalım grafikleri ..	143

Şekil 49: SUVmax'ın cut-off değerinin histopatolojik tipe göre sağ kalım grafikleri .	146
Şekil 50: SUVmax'ın cut-off değerinin evrelere göre sağ kalım grafikleri	150
Şekil 51: SUVmax'ın cut-off değerinin T skoruna göre sağ kalım grafikleri	155
Şekil 52: SUVmax'ın cut-off değerinin N skoruna göre sağ kalım grafikleri.....	157
Şekil 53: NLO ve SUVmax korelasyon grafiği	159
Şekil 54: NLO-SUVmax korelasyonunun genel sağ kalım grafiği	163
Şekil 55: NLO-SUVmax korelasyonunun yaşa bağlı sağ kalım grafiği	164
Şekil 56: NLO-SUVmax korelasyonunun cinsiyete bağlı sağ kalım grafiği.....	166
Şekil 57: NLO-SUVmax korelasyonunun cerrahi yaklaşıma bağlı sağ kalım grafiği..	168
Şekil 58: NLO-SUVmax korelasyonunun patolojik alt tipe göre sağ kalım grafiği.....	170
Şekil 59: NLO-SUVmax korelasyonunun evrelere göre sağ kalım grafiği	174
Şekil 60: NLO-SUVmax korelasyonunun T skoruna göre sağ kalım grafiği.....	178
Şekil 61: NLO-SUVmax korelasyonunun N skoruna göre sağ kalım grafiği	180

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer kanseri ile bağlantılı tanımlanmış genetik varyantlar.....	7
Tablo 2: KHAK ve KHDÖK arasındaki farklılıklar. Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	5
Tablo 3: WHO 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması.....	219
Tablo 4: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı.....	25
Tablo 5: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı	28
Tablo 6: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular	29
Tablo 7: Akciğer kanseri ile ilgili paraneoplastik sendromlar.....	31
Tablo 8: Akciğer kanseri görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları	35
Tablo 9: TNM 7 ve TNM 8 evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış .51	
Tablo 10: T faktörü tanımlayıcıları.....	52
Tablo 11: N faktörü tanımlayıcıları	53
Tablo 12: M faktörü tanımlayıcıları.....	54
Tablo 13: Evre grupları 1.....	55
Tablo 14: Evre grupları 2.....	57
Tablo 15: İntraoperatif alınan lenf nodlarının patolojik incelemesi	87
Tablo 16: Preoperatif PET pozitif hastalar ile postoperatif patolojik değerlendirmesi ..	89
Tablo 17: KHDÖK’li hastalarda klinik değişkenler ile NLO arasındaki ilişki	99
Tablo 18: Nötrofil/Lenfosit oranı ile tümör evreleri arasındaki ilişki	99
Tablo 19: Nötrofil/lenfosit oranı ile T skorlaması arasındaki ilişki.....	100
Tablo 20: Nötrofil/lenfosit oranı ile N skorlaması arasındaki ilişki	100
Tablo 21: KHDÖK’li hastalarda klinik değişkenler ile SUVmax arasındaki ilişki.....	101
Tablo 22: SUVmax ile evre arasındaki ilişki.....	101
Tablo 23: SUVmax ile T skoru arasındaki ilişki	102
Tablo 24: SUVmax ile N skoru arasındaki ilişki	102

Tablo 25: Klinik değişkenlerin sağ kalım üzerine etkisi	104
Tablo 26: Klinik değişkenlerin NLO ile olan ilişkisi ve sağ kalım ortalamaları	117
Tablo 27: Klinik değişkenlerin SUVmax ile olan ilişkisi ve sağ kalım ortalamaları ...	138
Tablo 28: Histopatolojik tiplerin SUVmax cut off değerine göre sağ kalımları	144
Tablo 29: Evrelerin SUVmax cut off değerine göre sağ kalımları	147
Tablo 30: T skorunun SUVmax cut off değerine göre sağ kalımları.....	151
Tablo 31: N skorunun SUVmax cut off değerine göre sağ kalımları	156
Tablo 32: Klinik değişkenlerin NLO-SUVmax değerlerine göre sağ kalımları	160
Tablo 33: NLO-SUVmax korelasyonu ile klinik değişkenler arasındaki ilişki.....	162

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken yeni etkenlere maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte günümüzde önemli bir ölüm nedeni haline gelmiştir. Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen en sık öldüren hastalık olmuştur. Akciğer kanseri, akciğer dokularını oluşturan hücrelerin kontrolsüz ve anormal çoğalması ile oluşan bir hastalıktır. Akciğer kanseri, bütün dünyadaki kanserler içerisinde en sık görülen ve 5 yıllık sağ kalım oranı %18 olan çok ciddi bir hastalıktır. Akciğer kanseri tüm yeni kanser olgularının %12,8'ini oluşturur ve her yıl sıklığı %3 artmaktadır. Her iki cinsiyette en sık ölüm nedenidir ve kanser ölümlerinin %17,8'inden sorumludur. Akciğer kanserine yakalanan hastaların uzun dönem sağ kalım oranlarının düşük olması nedeniyle, bu hastalığın gelişiminin önlenmesi, daha erken tanınması ve tedavisinde yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anormal glukoz metabolizması, tümör hücresi için gerekli olan metabolizmanın temel unsurlarından biridir. Tümör tanısı ve tümör biyolojik davranışının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilir. Son yıllarda, yarı kantitatif 18F-FDG PET ölçümleri, primer tümörlerin glikoz metabolizmasını yansıtabilir ve akciğer kanserinde önemli prognostik bilgiler sağlayabilir. FDG-PET ile görüntülemenin, yaygın metastaz ve lenf nodu tutulumunda diğer konvansiyonel görüntüleme metotlarından daha duyarlı ve daha özgün olduğu gösterilmiştir. Maksimum standardize uptake değeri (SUVmax), PET / CT'nin en sık kullanılan parametresidir. İmmünohistokimyasal değerlendirmeden farklı olarak, SUVmax hiçbir cerrahi örnek mevcut olmasa bile sağ kalımı tahmin etmek için kullanılabilir. Nitekim son çalışmalar yüksek SUVmax değerleri ile sağ kalımın ilişkili olduğunu göstermiştir.

Benzer şekilde nötrofil/lenfosit (NLO) oranı da prognozu tahmin etmede kullanılan yeni bir parametredir. Nötrofiller ve lenfositler enflamasyonda ve tümör immünolojisinde rol alan iki önemli faktördür ve sistemik enflamasyonun belirteçleridir. Enflamasyon kanser hücrelerinin çoğalmasında, anjiogenezinde ve metastazında önemli bir role sahiptir ve hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Bugüne kadar yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLO) sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli bir belirteç olduğu göstermiştir. Yine son

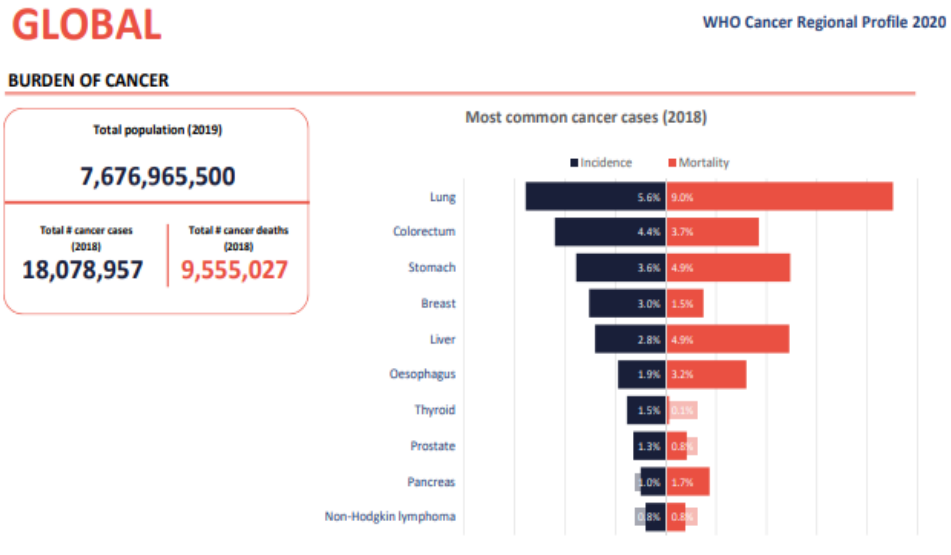
zamanlarda ölçülen preoperatif NLO pankreas, over, prostat, kolorektal, meme, mide ve özofagus ca da dâhil olmak üzere birçok kanser türünde düşük sağ kalım ile ilişkili bağımsız ve kolayca bulunabilen bir prognostik biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

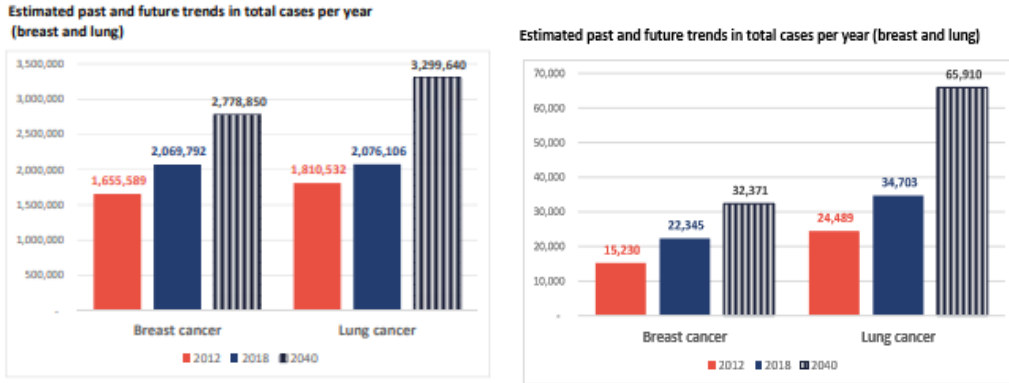
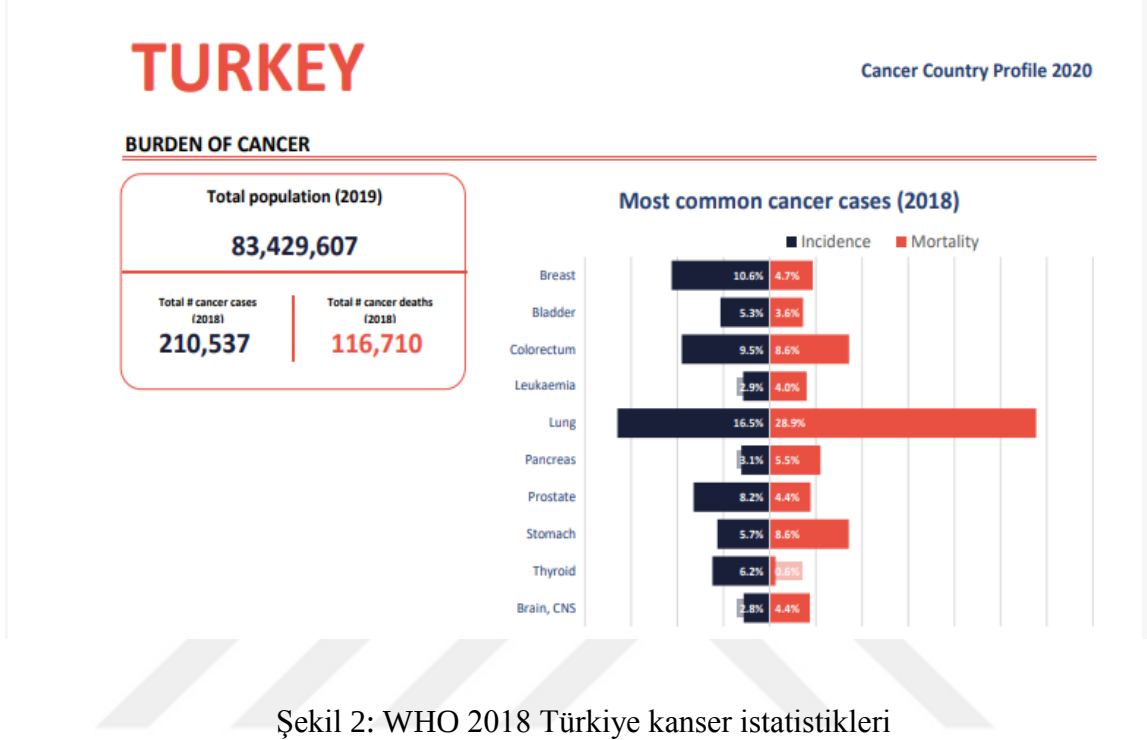
2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen ve kansere bağlı ölüm sebepleri içerisinde ilk sırada yer alan kanser çeşididir [1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre dünyada her altı ölümden biri kanser nedeni ile olmaktadır ve sadece 2018 yılında yaklaşık 9,6 milyon kişi, kansere bağlı nedenlerden hayatını kaybetmiştir (Şekil 1). 2012 yılında dünyada toplam akciğer kanseri sayısı 1.810.832 iken 2018 yılında dünya genelinde akciğer kanserine yakalanan insan sayısı 2.076.106 'ya yükselmiştir (Şekil 3). Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye için yayınladığı kanser istatistikleri Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir ve Trabzon illerinde bulunan kanser kayıt merkezlerinden topladığı verilere dayanmaktadır [2]. WHO'nun yayınladığı son verilere göre Türkiye'de 2018 yılında 210 bin 537 yeni kanser vakası görüldü ve aynı yıl 116 bin 710 kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetti (Şekil 2).



Şekil1: WHO global kanser istatistikleri

WHO'nun yayınladığı verilerde 2012 yılında 24 bin 489 olan akciğer kanseri sayısı 2018 yılında 34 bin 703'e yükselmiştir (şekil 2). Türkiye'de görülen tüm kanserler içerisinde %16.5 ile akciğer kanseri birinci sırada yer almıştır.



Şekil 3: WHO 2018 Dünya ve Türkiye akciğer ve meme kanseri sayısal verileri ve 2040 tahminleri

Dünyada akciğer kanserinin yaşa göre insidans hızı erkeklerde 100.000'de 31.5 iken kadınlarda bu 100.000'de 14.6'dır. Her iki cinsiyet birlikte dikkate alındığında bu oran 100.000'de 22.5, mortalite ise 100.000'de 18.6'dır. Ülkemizde yıllık insidansı erkeklerde 66.0/100.000, kadınlarda 8.1/100.000'dir. Ülkeler arasında insidans hızları Batı Avrupa'da 100.000'de 33.9, Kuzey Avrupa'da 100.000'de 30.1, Kuzey Amerika'da 100.000'de 34.5 iken mortalite hızları sırasıyla 100.000'de 24.6, 21.3 ve 22.3'tür [3]. Akciğer kanserinde genel olarak ortalama yaşam süresi 12 ay, 5 yıllık sağ kalım %19 olarak bildirilmiştir [4].

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1. Tütün ve Sigara Kullanımı

Tütün kullanımı neredeyse tüm akciğer kanseri tiplerinin esas nedenidir. Tütün dumanının akciğerler üzerine olan kanserojen etkisi 1950'lerin başından beri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. 1960'lı yıllarda artık bir halk sağlığı problemi haline gelmiş ve otoriteler tarafından tanınmıştır [5]. On yıllar boyunca kullanılan ve maruz kalınan tütün tüketimi, hastalığın coğrafi ve zamansal paternlerini yansıtmaktadır [6, 7]. Hiç sigara içmemiş kişiler ile sürekli sigara içen kişiler arasındaki kanser riski 20-50 kat arasında ve sigara içenler lehnedir. Sigaraya maruz kalınan süre veya içme süresi akciğer kanserinin en güçlü belirleyicisi olarak düşünülmelidir [8]. Bununla birlikte uzun süreli kullanım sonrası sigarayı bırakanlarda bile akciğer kanseri riski devam etmektedir [6]. Yeni, katkı maddeleri ile seyreltilmiş sigaralar akciğer kanseri histolojisinde kanser türünün yassı hücreli kanserden adenokarsinoma doğru kaymasına neden olmuştur. Batı ülkelerinde içilen ana ürün sigara olmakla birlikte, puro ve pipoların da akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hindistan'da bidi ve nargile, Tayland'da khii yoo, Çin'de su borusu gibi yerel tütün ürünlerinde akciğer kanseri riskini arttırdıkları gösterilmiştir [6]. Afro-Amerikalılar ile ABD'deki diğer etnik gruplar karşılaştırıldıklarında yüksek tütün kullanımına bağlı olarak, Afro-Amerikalıların akciğer kanserine daha çok yakalandığı saptanmıştır [9]. Epidemiyolojik kanıtlar hiç sigara içmeyenlerin de, sigara dumanına maruz kalarak akciğeri kanseri olma riskini ortaya koymuş ve bu riskin %20-30 arasında olduğunu göstermiştir [10-12].

2.2.2. Diyet

İzotiyosiyanatlar, deney sistemlerinde kanseri önleyici aktiviteye sahip bir grup kimyasaldır ve turpgillerdeki sebzelerde bulunur. Bazı vaka kontrol çalışmalarında, özellikle turpgillerden zengin bir diyetin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur [13, 14]. Bununla birlikte, diyet alımı hakkında ayrıntılı bilgi içeren birçok prospektif çalışmanın sonuçları benzer bir etki göstermede daha az tutarlı bulunmuştur [14]. Yüksek oranda et tüketimi, özellikle kızartılmış ve iyi pişmiş kırmızı et tüketimi akciğer kanseri riskini arttırabilir [15]. Bu artış pişirme esnasında oluşan nitrozamin ile ilişkili olabilir [16]. Yağ veya yüksek doymuş yağ alımının fazla olduğu diyetlerin kanser riskini arttırdığına dair bir kanıt sunulamamıştır [17]. Birçok çalışma β -karoten veya toplam karotenoidlerin (α - ve β -karoten toplamına karşılık gelir) akciğer kanseri riskini azalttığını ele almıştır [18]. Ancak çoğu gözlemsel çalışma koruyucu olduğuna dair kanıt sunarken, β -karoten takviyesine dayanan randomize çalışmaların sonuçları ile bu koruyucu etki yalanlanmıştır [19, 20]. Gözlemsel çalışmalar ile önleyici çalışmalar arasındaki sonuç farkı, β -karoten dışındaki meyve ve sebzelerdeki karıştırıcı faktörlerle veya özellikle sigara içenler arasında yüksek, fizyolojik olmayan β -karoten dozlarının oksidatif hasara neden olabileceği gerçeğiyle açıklanabilir [21]. Bazı gözlemsel çalışmalarda, düşük D vitamini seviyelerinin akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır [22]. Sigara içenlerde çayın, özellikle yeşil çayın kemopreventif etkisi olduğuna dair bazı kanıtlar vardır [23]. Bununla birlikte, genel kanıt tutarlı değildir.

2.2.3. Genetik Risk Faktörleri

2.2.3.1. Aile Öyküsü Ve Yüksek Penetran Genler

Akciğer kanserinde aile öyküsünün pozitifliğinin özellikle erken başlangıçlı akciğer kanseri için yüksek risk oluşturduğunu bildiren çalışmalar vardır [24]. Ayrıca akciğer kanseri riski bir tümör baskılayıcı gen olan p53 mutasyonu ile karakterize Li-Fraumeni sendromunda da artmıştır [25]. Günümüzde de aile öyküsü ve penetran genler üzerine fazlaca yeni yayınlar yapılmaktadır.

2.2.3.2. Genetik Polimorfizm

Artmış akciğer kanseri riskinin altında yatan çoklu genetik polimorfizmi tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır (Tablo 1). En sık tanımlanan üç ana lokus 15q25, 5p15 ve 6p21 bölgelerindeki varyantlardır [26-28]. Tanımlanan diğer varyantlar tablo 1 de belirtilmiştir.

Şüpheli Lokus	Hedef SPN	Genler
3q28	rs4488809 rs402710	TP63
5p13.33	rs2736100 rs401681	TERT intron 1 CLPTM1L
6p21.33	rs4324798 rs3117582	APOM BAG6
8q21	rs2741354	
9p21	rs1333040	CDKN2B-AS1
10q25.2	rs7086803	VTI1A
12p13.33	rs6489769	RAD52
12q23.1	rs12296850	
13q31.3	rs2352028 rs1051730	GPC5
15q25.1	rs16969968 rs12914385	CHRNA3, CHRNA5 CHRNA4
17q24.3	rs7216064	BPTF
18p11.22	rs11080466 rs11663246	PIEZO2
21q12.2	rs17728461 rs36600	HORMAD2 LOC105372988

Tablo 1: Akciğer kanseri ile bağlantılı tanımlanmış genetik varyantlar

SNP: single nucleotide polymorphism

2.2.4. Enfeksiyon ve Kronik İnflamasyon

Akciğer kanseri açısından, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar yüksek risk altındadır. Bazı çalışmalar bunun sigaradan bağımsız olduğunu öne sürmektedir [29-31]. Bununla birlikte sigaranın da dışlanamayacağını gösteren yayınlar vardır [32]. Akciğer tüberkülozu olan hastalarda da akciğer kanseri riskinde artış tespit edilmiştir [33]. Çin’de ve Şangay’da yapılan büyük çaplı bir kohort çalışma da tüberküloz öyküsü olan hastalarda akciğer kanseri riskinin göreceli olarak arttığını göstermiştir [34]. Ancak artmış riskin, parankimin kronik inflamatuvar durumundan mı yoksa mycobacterium’un spesifik etkisinden mi olduğu belirlenememiştir. Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu olanlarda da akciğer kanseri riskinin attığına dair çalışmalar yapılmıştır [35]. Bununla birlikte insan papilloma virüsü enfeksiyonu ile akciğeri kanseri arasında bir ilişki saptanmamıştır [36, 37].

2.2.5. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyetler akciğer kanseri etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Birçok endüstriyel meslek dalında çalışanlar arasında akciğer kanseri riski artmıştır [38]. En önemli mesleki akciğer karsinojenlerinin asbest, silika, radon, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar olduğu bildirilmektedir [39].

Asbest:

Tüm asbest formları (krizotil ve amfiboller, krokidolit, amosit ve tremolit dâhil), insan akciğeri için kanserojendir [40, 41]. Birçok ülkede, mesleki maruziyet yaygın olmaya devam etmektedir.

Metaller:

Krom [VI] bileşikleri, kromat üretim işçileri, kromat pigment üreticileri, krom plakalar ve ferrokrom üreticileri arasında akciğer kanseri riskini artırır. Sadece krom [III] bileşiklerine maruz kalan işçiler arasında böyle bir risk tespit edilmemiştir.

Nikel madencileri, eriticiler, elektroliz işçileri ve yüksek nikel alaşımı üreticileri üzerinde yapılan çalışmalar akciğer kanseri riskinde artış olduğunu göstermiştir [42].

Kadmiyum pil üretimi, bakır kadmiyum alaşımlı bileşiklerle çalışan işçiler ve kadmiyum tesislerinde çalışanlar arasında akciğer kanseri riski artmıştır, ancak kanıtlar diğer ajanlar kadar güçlü değildir [43].

Sıcak eritme işleminde çalışan işçiler esas olarak inorganik arseniğe yüksek düzeyde maruz kalırlarken, risk altındaki diğer mesleki gruplar kürk işleyicileri ve böcek ilaçları üreticileridir [43].

İçme suyunda yüksek arsenik seviyelerine maruz kalan insanlar arasında akciğer kanseri riski de artmıştır [44]. Akciğer kanseri riski ile arsenik arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların çoğunda, düşük doz maruziyeti için belirgin bir etkisi olmayan bir maruziyet-tepki ilişkisi gözlenmiştir.

Silika:

Silikotik hastalar ile yapılan kohort çalışmalarda sürekli bir akciğer kanseri riski bildirilmiştir [45]. Dökümhaneler, seramik yapımı, diatomlu toprak madenciliği, tuğla yapımı ve taş kesimi gibi silikoz maruziyeti olabilecek işçileri araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak silikanın akciğer kanseri ilişkisine bağlı olarak kanser riskini arttırdığı gösterildi [45].

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar:

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, organik materyalin yanması sırasında oluşan karmaşık ve önemli bir kimyasal gruptur. Alüminyum üretimi, kömür gazlaştırma, kok üretimi, demir ve çelik oluşumu, katran damıtma, çatı kaplama ve baca süpürme gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalınmasına neden olan çeşitli sanayi alanları ve mesleklerde akciğer kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir [46, 47]. Çatı kaplama ve karbon elektrot üretimi gibi endüstriyel alanlar, motorlu taşıt ve diğer motor egzozları hava kirliliğine önemli ölçüde katkıda bulunurlar ve polisiklik aromatik hidrokarbon karışımı grubuna girerler.

Dizel egzoz:

Dizel egzoz maruziyeti ile akciğer kanseri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların çoğu ufak çaplı olmasına rağmen tutarlı bir risk artışı olduğunu göstermektedir [48].

2.2.6. Hava Kirliliği

İç mekân hava kirliliği, Asya'nın çeşitli bölgelerinde sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kötü havalandırılan evlerde kömür yakma, odun ve diğer katı yakıtların yakılması ve rafine edilmemiş bitkisel yağlar kullanarak yüksek sıcaklıkta pişirme sonucu ortaya çıkan dumanlar bu durumun nedenleri arasında sayılabilir [49]. Avrupa'da da, iç mekân hava kirliliği ile akciğer kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar bildirilmiştir [50]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, dış hava kirliliğini insanlarda yerleşik bir akciğer kanserojeni olarak sınıflandırmaktadır [48]. Dış hava kirliliğinin akciğer kanseri oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğunu artık net olarak bilinmektedir.

2.2.7. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyona maruz kalmak akciğer kanseri riskini artırır [51]. Bu artmış risk, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda da bildirilmiştir [52]. Radyoaktif radona maruz kalan yeraltı madencileri ve α -parçacıkları yayan bozunma ürünlerinin akciğer kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur [53]. Sigara içmenin radonun kanserojen etkisini sinerjik olarak değiştirdiğine dair kanıtlar da gösterilmiştir [54].

2.2.8. Diğer Risk Faktörleri

Östrojen ve progesteron reseptörleri normal akciğerde ve akciğer kanseri hücre dizilerinde eksprese edilir ve östradiolün ikinci hücre tipi üzerinde proliferatif bir etkisi bulunmaktadır [55]. Östrojen ve progesteronun akciğer kanseri ile olan ilişkisini araştıran ilk çalışmalarda küçükte olsa akciğer kanseri riskini arttırdığı bulunmuş ancak

yeni yapılan çalışmalarda ise bunun tam tersi riski azaltıcı etkisi tespit edilmiştir [56, 57]. Sadece randomize yapılan tek çalışmada ise olumlu yada olumsuz bir etkisi gözlemlenmemiştir [58]. Farklı sonuçlar, replasman tedavisi için kullanılan formülasyonlardaki değişikliklerle açıklanabilir. Düşük vücut kitle indeksinin artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır [59]. Ayrıca idiyopatik pulmoner fibroz gibi akciğer hastalıkları sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri riskini artırır [60].

2.3. Histopatoloji Ve Sınıflama

2.3.1. Patogenez:

Akciğer kanseri patofizyolojisi çok karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Malign tümörlerin tümü germinatif hücrelerden köken almaktadır. Akciğer kanserindeki germinatif hücreler, alveollerde tip 2 alveol hücreleri, bronş mukozasında bazal tabaka hücreleri ve plevra endotelinde mezotel hücreleridir. Bu bilgiye dayanarak; bronş epitelini bazal membranına paralel yer alan bazal hücrelerden epidermoid (skuamöz hücreli) karsinomlar, bronş mukozasında yer alan nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi granüler bazal hücrelerden küçük hücreli kanserler gelişir.

Özellikle sigara dumanı olmak üzere kanserojenlere tekrar tekrar maruz kalmanın akciğer epitelinin displazisine yol açtığı varsayılmaktadır. Maruz kalma devam ederse, genetik mutasyonlara yol açar ve protein sentezini etkiler. Bu da hücre döngüsünü bozar ve karsinogenezi teşvik eder. Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en yaygın genetik mutasyonlar; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için MYC, BCL2 ve p53, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) için EGFR, Kras ve p16 gen mutasyonlarıdır [61-63].

2.3.2. Histopatoloji

2.3.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri:

Histolojik olarak KHAK, yetersiz sitoplazmalı ve belirgin nükleolleri olmayan küçük hücrelerle karakterizedir. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) küçük hücreli akciğer kanserini üç hücre alt tipe ayırır: yulaf hücreli, intermediate hücreli ve kombine hücreli (Hem KHAK, hemde KHDAK komponentlerini birlikte içeren skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom)

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının çoğu genellikle sigara içicileridir. KHAK daha hızlı doubling time (ikiye katlanma süresi) ve daha erken metastaz yapma özelliğine sahiptir. Bu nedenle, tanı sırasında her zaman sistemik bir hastalık olarak kabul edilir. Merkezi sinir sistemi, karaciğer ve kemik en yaygın metastaz bölgelerdir. Bazı tümör markerleri, küçük hücreli akciğer kanserini küçük hücreli olmayan akciğer kanserinden ayırmaya yardımcı olur. En sık test edilen tümör markerleri tiroid transkripsiyon faktörü-1, CD56, sinaptofizin ve kromogranindir.

2.3.2.2. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

a) Skuamöz hücreli karsinom:

Skuamöz hücreli karsinom sıklıkla ana bronş, lobar veya segmental bronşlardan köken alır. Keratin üreten hücrelerden veya bronşiyal epitelden çıkan hücreler arası köprülerden oluşur. Yani hücreler arası köprülerin varlığı ve keratinizasyon ile karakterizedir. Skuamöz hücreli karsinom olgularının %90'ından fazlası sigara kullanımı ile ilişkilidir. Arsenik ve arsenik içeriklerine maruziyette skuamöz hücreli karsinoma sebep olabilmektedir [64]. Ağırlıklı olarak erkeklerde görülür. Çoğu santral lezyonlar olarak karşımıza çıkar [65]. Büyük boyutlara ulaşp kavitasyon gösterebilirler. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazoloid varyantları vardır. İmmünohistokimyasal incelemelerde p63, CK5/6 ve son sınıflamada belirtilen p40 pozitifliği izlenmektedir [66, 67]. Skuamöz hücreli akciğer kanserleri kendisini pancoast tümörü ve hiperkalsemi ile gösterebilir.

b) Adenokarsinom

Akciğer kanserlerinin çok büyük kısmı epitelyal tümörlerdir. Epitelyal tümörlerin %80-85'i küçük hücreli dışı karsinomlar, küçük hücreli dışı karsinomların da yaklaşık %60'ı adenokarsinomlardır. Yani KHDAK'nin en sık görülen histolojik alt tipidir. Mukus üreten glandüler hücrelerden köken almaktadır. Adenokarsinom vakalarının çoğu sigara ile ilişkili olmakla birlikte, sigara içmeyenlerde de en sık tanı konulan akciğer kanseri tipidir. 2004 WHO sınıflandırmasında da yer alan asiner, papiller, solid, kolloid, fetal adenokarsinoma, 2015 WHO sınıflamasında lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik gibi alt tipler eklenmiştir. Ayrıca kadınlarda ve sigara içmeyen kişilerde en sık görülen kanserdir. Klasik histokimyasal markerler arasında Napsin A, Sitokeratin-7 ve tiroid transkripsiyon faktörü-1 bulunur. Bunlara ek olarak adenokarsinomlarda, lenfatik veya vasküler invazyonun genellikle bağımsız şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [68, 69] .

c) Adenoskuamöz karsinom:

KHDAK'leri içerisinde % 0,4 ile % 4 arasında bir orana sahiptir. % 10'dan fazla karışık glandüler ve skuamöz bileşenlere sahip olarak tanımlanır. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlardan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bu kanserler için tanı ve tedavinin belirlenmesi için moleküler test yapılması önerilir.

d) Büyük hücreli karsinom:

Küçük hücreli, glandüler veya skuamöz hücrelerin farklılaşmasından yoksundur [70]. Yani akciğer kanseri sınıflamasına göre büyük hücreli karsinom tanısının sadece herhangi bir yönde morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma saptanamayan rezeksiyon materyallerinde kullanılması kabul edilmiştir.

e) Nöroendokrin Tümörler:

Bir tümöre nöroendokrin tümör diyebilmek için, ışık mikroskopunda organoid yapı, palizatlanma, trabeküler patern ve rozet benzeri yapılar ile karakterize nöroendokrin morfoloji görülmelidir. Karsinoid tümör, atipik karsinoid tümör, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. Karsinoid tümörde 2 mm² (10 büyük büyütme alanında)'de 2'den az mitoz vardır, nekroz yoktur. Atipik karsinoidde 2 mm²'de 2-10 arası mitoz vardır

ve/veya fokal nekroz görülebilir. Tipik karsinoid nispeten daha iyi prognoz taşır ve nadiren karsinoid sendrom ile ilişkilidir.

Yeni akciğer kanseri evrelemesinde daha önce farklı başlıklar altında olan karsinoid tümör, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir grup altında bir araya getirilmiştir.

f) Sarkomatoid Karsinom [71, 72]

Sarkom ya da sarkom benzeri komponent içeren, az diferansiye, nadir görülen KHDAK grubudur. Beş alt grubu vardır:

- a. Pleomorfik karsinom
- b. Spindle (iğsi) hücreli karsinom
- c. Dev hücreli karsinom
- d. Karsinosarkom
- e. Pulmoner blastom

KHAK	KHDAK
Akciğer kanserli vakaların %15-20'sini oluştur.	Akciğer kanserli vakaların %80-85'ini oluşturur.
Kulchitsky hücrelerinden köken alır	Bazal, mukus sekrete eden veya bronkoalveoler epitel hücrelerden köken alır.
Sigara içmeyenlerde nadiren gözlenir.	Sigara içicilerinde en sık görülen tiptir
En agresif akciğer tümör tipidir.	Daha az agresiftir.
Kemoterapi ve radyoterapiye daha hassastır.	Kemoterapi ve radyoterapiye daha az hassastır.
Sıklıkla karaciğer, kemik, beyin, akciğer ve böbrek üstü bezlerine metastaz yapar. Hızlı metastaz yapar.	Sıklıkla, kemik, akciğer, beyin, böbrek üstü bezi, karaciğer ve ekstratorasik lenf düğümlerine metastaz yapar.

Tablo 2: KHAK ve KHDAK arasındaki farklılıklar [73-75]

2.3.3. Akciğer Kanserinin Moleküler Biyolojisi

Kanser hücresinin, kendine has özelliklerini gösterebilmesi için normal epitel hücresinin birçok mutasyona uğraması gerekir. Bu mutasyonlar için hedef olan genler; onkogen ve tümör supresör genlerdir.

Onkogenler hücre çoğalması ve proliferasyonunu sağlarken, bu genlerin aktivasyonu; kromozom sayısında ve yapısında ortaya çıkan değişiklikler, allelik değişim veya heterozigote kaybı, nokta mutasyonları, amplifikasyonlar ve delesyonlar olarak kendini gösterir.

Tümör supresör genler ise normal hücre proliferasyonunu sınırlayıcı özelliğe sahiptirler. Hücre siklusunu kontrol etmek, apoptozis ve genom bütünlüğünü korumak gibi görevleri vardır.

Tümör supresör genlerden biri olan p53'ün mutasyonları, küçük hücreli akciğer kanserinde % 90'dan fazla, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise % 50'den fazla oranda görülmektedir. Akciğer kanseri gelişimine bakıldığında büyümeyi uyarıcı genlerde aşırı aktivasyon mevcutken, tümör supresör genlerin baskılanması söz konusudur. Akciğer kanserinde en yaygın görülen kromozomal anomaliler; 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.

Nokta mutasyonları, DNA'daki bir veya bitişik birkaç baz çiftindeki değişiklikleri tanımlamaktadır. Bu mutasyonlar baz eklenmeleri (insersiyon) ya da baz eksilmeleri (delesyon) olarak ikiye ayrılmaktadır. Gen amplifikasyonu, genomik DNA'nın normalden fazla replike olması nedeniyle ortaya çıkar ve karyotipik bozukluklara sebep olur. Amplifikasyon ekspresyonu artırarak hücre büyümesi için seçici bir avantaj sağlar. Gen amplifikasyonu, onkogen kopya sayısını birkaç kattan birkaç yüz kata kadar artırarak onkoproteinlerin çok miktarda üretilmesine yol açar. Bu değişimler tümörlerin yaklaşık olarak %10'unda genellikle erken dönemden çok, geç dönemde ortaya çıkarlar [76].

KRAS: Proto-onkogenlerin önemli bir temsilcisi olan Rat Sarkom Virüsü (RAS) gen ailesinin üyesidir. RAS, dominant bir onkogendir ve sinyal iletisi ile hücre çoğalmasında önemli bir rol oynamaktadır. RAS, büyümeyi indükleyen sinyaller varlığında aktive olarak mitojenle aktive olan kinaz (MAPK) kaskadını başlatılır. RAS genleri (k-ras, h-ras, n-ras) üç farklı guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteini kodlamaktadırlar. Akciğer adenokarsinomlarında en sık görülen mutasyonlar KRAS geninde tanımlanan aktive edici mutasyonlardır [77]. Bu mutasyonların %70'i sigara dumanı ile ilişkilidir. Prognoz olarak hem erken dönem hem de geç dönem KHK'lerinde KRAS mutasyonları kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

EGFR: Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR), tirozin kinaz reseptörlerinden olan ErbB ailesinin bir üyesidir. EGFR; hücre çoğalması ve farklılaşması, angiogenez, invazyon ve metastazdan sorumludur. EGFR mutasyonlarına sıklıkla gençlerde, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde rastlanır ve adenokarsinomlar ile olan birlikteliği sıktır [77, 78]. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %80'inde EGFR aşırı ekspresyonu ve %60'ında EGFR amplifikasyonu mevcuttur.

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK'nın onkogenik aktivasyon göstermesi, çeşitli malignitelerde inversiyon ve translokasyon sonucunda oluşan füzyon genlerinin aktivasyonu ile olur. ALK mutasyonu genelde 50 yaş altındaki az ya da hiç sigara içmemiş akciğer kanserli hastalarda gözlenir [77].

BRAF: Protein kodlayan BRAF geni, MAPK sinyal yolunda görevli serin/treonin kinaz aktivitesine sahiptir. BRAF, KRAS üzerinden etki göstererek hücre bölünmesini denetlerler. Bu mutasyon sigara içmeyen kadınlarda sıktır. Özellikle EGFR rezistansı gelişen vakalarda mutasyon saptanırsa önemli bir avantaj oluşturabileceği belirlenmiştir [79].

MET: Mezenkimal-epitelyal transition (MET), membran tirozin kinazı kodlayarak yolakların aktive olmasını sağlar. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %1-11 oranında gen amplifikasyonları görülür. Genelde kötü prognoz ile ilişkilidir [77].

HER2: ERBB reseptör ailesinin bir üyesidir. Sıklıkla EGFR ve KRAS mutasyonu olmayan adenokarsinomlarda görülür [77].

ROS: C-ros 1 onkogeni (ROS) ALK mutasyonu gibi yüzey reseptörlerinin aşırı aktifleşip hücre büyümesine neden olur. Küçük hücreli akciğer kanserlerinin %2'sinde görülür [77].

RET: Akciğer adenokarsinomlarında görülme sıklığı %1-2'dir. Sigara içmeyen, genç hastalarda bulunabilir [77].

2.3.4. Akciğer Kanseriinde Yeni Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) ile birlikte, alanında uzman patoloğların bir araya gelmesiyle gerçekleşen toplantılar sonrasında alınan kararlar ile kanseri sınıflandırmaları güncellenmektedir [67, 80].

Akciğer kanserinin sınıflamasının güncellenmesini gerektiren nedenler şöyledir:

1- Özellikle ileri evre akciğer kanseri tanılarında, 2004 WHO rezeksiyon materyallerini temel alırken, son on yılda küçük biyopsiler ve ince iğne aspirasyon sitolojilerinin yaygın kullanımı, sınıflamanın güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur [67, 81].

2- Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi protokolü uzun zamandır adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinom için belirgin fark göstermektedir. Küçük miktarlardaki dokular ile kanseri alt tipini belirlemede, tümörün antijenik özelliklerini yansıtan immünohistokimyasal incelemeye çok sık başvurulmaya başlanmıştır. Böylece tümörlerin sadece histomorfolojik özellikleri değil, aynı zamanda protein yapıları da patolojik tanı ve sınıflandırmada önemli olmaktadır. Buda güncellenmenin gerekli olduğunu göstermektedir.

3- Kişiyi özgü ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri artık yaygın olarak uygulanmaya başlandığı için, tümörün genetik yapısını ortaya koyan moleküler testler gerekli ve günlük uygulamada kullanılır hale gelmiştir.

Ortaya çıkan yeni gelişmeler, yeni deneyimler, yeni bilgiler ve klinik olarak izlenen hastalardan edinilen yeni dersler 2015 WHO Akciğer Tümör Sınıflandırması'na yansıtılmaya çalışılmıştır. Yapılan bu değişiklikler 2011 yılında yayınlanan IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği) sınıflandırmalarıyla benzer özelliklere sahip olduğundan, benimsenmesi ve uygulanmaya girmesi hızlı olmuştur [82].

Histolojik tip ve alt tip	ICDO Kodu
Epitelyal tümörler	
Adenokarsinom	8140/3
Lepidik adenokarsinom *	8250/3
Asiner adenokarsinom	8551/3
Papiller adenokarsinom	8260/3
Mikropapiller adenokarsinom*	8265/3
Solid adenokarsinom	8230/3
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*	8253/3
Kolloid adenokarsinom	8480/3
Fetal adenokarsinom	8333/3
Enterik adenokarsinom*	8144/3
Minimal invaziv adenokarsinom*	
Nonmüsinöz	8256/3
Müsinöz	8257/3
Preinvaziv lezyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/3
Adenokarsinoma in situ*	
Nonmüsinöz	8250/3
Müsinöz	8253/3
Yassı epitel hücreli karsinom	8070/3
Keratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8071/3
Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom*	8072/3
Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom*	8083/3
İn situ yassı epitel hücreli karsinom	8070/3
Nöroendokrin tümörler	
Küçük hücreli karsinom	8041/3
Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Karsinoid tümörler	
Tipik karsinoid tümör	8240/3
Atipik karsinoid tümör	8249/3
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/3
Büyük hücreli karsinom	8012/3
Adenoskuamöz karsinom	8560/3
Sarkomatoid karsinomlar	
Pleomorfik karsinom	8022/3
İgşi hücreli karsinom	8032/3
Dev hücreli karsinom	8031/3
Karsinosarkom	8980/3
Pulmoner blastom	8972/3
Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	8082/3
NUT karsinom*	8023/3

Histolojik tip ve alt tip	ICDO kodu
Tükürük bezi tipi tümörler	
Mukoepidermoid karsinom	8430/3
Adenoid kistik karsinom	8200/3
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	8562/3
Pleomorfik adenom	8940/0
Papillom	
Yassı epitel hücreli papillom	8052/0
Glandüler papillom	8260/0
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	8560/0
Adenomlar	
Sklerozan pnömositom*	8832/0
Alveolar adenom	8251/0
Papiller adenom	8260/0
Müsinöz kistadenom	8470/0
Müköz gland adenomu	8480/0
Mezenkimal tümörler	
Pulmoner hamartoma	8992/0
Kondroma	9220/0
PEComatöz tümörler*	
Lenfangiomymatozis	9174/0
PEComa, benign*	8714/0
Berrak hücreli tümör	8005/0
PEComa, malign*	8714/3
Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör	8827/1
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis	
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör	8825/1
Epiteloid hemanjiomatozis	9135/3
Plevropulmoner blastom	8973/3
Sinovyal sarkom	9040/3
Pulmoner arter intimal sarkom	9137/3
Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*	8842/3
Miyoepitelyal tümörler*	
Miyoepitelyoma	8942/0
Miyoepitelyoma karsinoma	8982/3
Lenfositik tümörler	
MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli	9699/3
Diffüz büyük hücreli lenfoma	9680/3
Lenfomatoid granülomatozis	9766/1
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma*	9712/3

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı*	9750/1
Ektopik kökenli tümörler	
Germ hücreli tümörler	
Teratom, matür	9080/0
Teratom, immatür	9080/1
İntrapulmoner timoma	8580/3
Melanom	8270/3
Meningiom, NOS	9530/0
Metastatik tümörler	

Tablo 3: WHO 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması

‘*’ : Sınıflandırmaya yeni eklenen başlıklar

2.3.4.1. 2015 WHO Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasında Temel Değişiklikler

1. Adenokarsinomlar, “Lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik, minimal invaziv” gibi alt başlıklara ayrılmıştır. Bir preinvaziv tümör olan “Bronkioloalveoler karsinom” yerine, tümörün özelliklerine göre “in situ adenokarsinom”, “minimal invaziv adenokarsinom” ve “lepidik baskın adenokarsinom” terimlerinin kullanılması kararlaştırılmıştır [82, 83].

2. Skuamöz (yassı epitel) hücreli karsinomlarda, keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt gruplara ayrılmıştır.

3. Büyük hücreli karsinom tanısının sadece, herhangi bir yönde morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma saptanamayan rezeksiyon materyallerinde kullanılması kabul edilmiştir.

4. Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında bir araya getirilmiştir. Böylelikle daha önce farklı başlıklar altında olan karsinoid tümör, küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir grup altında bir araya getirilmiştir.

5. Sklerozan hemangiom yerine “sklerozan pnömositom” terimi kullanılmaya başlanmış ve adenomlar başlığı altına alınmıştır.

6. “Hamartom” yerine “Pulmoner hamartom” terimi getirilmiştir.
7. “PEComatöz tümörler” farklı bir başlık olarak tanımlanmıştır.
8. Akciğerde izole germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomlar “Ektopik kökenli tümörler” başlığı altında toplanmıştır.
9. Moleküler testlerle tanı konulan ve nadir görülen bazı tümörler ayrı başlıklar halinde sınıflandırmaya eklenmiştir:
 - a. Diğer ve sınıflandırılmayan tümörler başlığı altında ayrı bir başlık olarak eklenen NUT karsinomu,
 - b. Pulmoner miksoid sarkom (EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren),
 - c. Miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom (EWSR1 gen rearrangement gösteren),
 - d. Lenfoproliferatif tümörler grubuna eklenen Erdheim-Chester hastalığı.
10. Epitelioid hemangioendotelyoma tanısında WTR1-CAMTA1 füzyonunun tanı değeri olmadığı kabul edilmiştir.

2.3.4.2. Adenokarsinomların Sınıflandırmasındaki Yeni Alt Başlıklar

Adenokarsinomlu hastalarda hedefe yönelik yeni ajanlar kullanılması kanserin tedavisinde önemli bir gelişme olarak kayda geçmiştir. Bu sebeplerden dolayı araştırmalar ve yeni çalışmalar akciğer adenokarsinomları üzerinde yoğunlaşmıştır [83-87]. IASLC/ATS/ERS'nin 2011 yılında yayınladığı akciğer adenokarsinomları sınıflandırması, WHO 2015 sınıflandırmasında da büyük ölçüde korunmuştur [83, 84].

Yapılan değişiklikler içerisinde en önemlilerinden birisi, bronkioloalveoler karsinom (BAK) terminolojisinin terkedilmiş olmasıdır. Bunun yerine tümörün büyüklüğü ve invazyon alanına göre üç ayrı başlık tanımlanmıştır: İn situ adenokarsinom, mikroinvaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom. Bu başlıklar sadece akciğer rezeksiyon materyalleri için söz konusudur.

İn situ adenokarsinomlar terimi, çapı 3 cm veya 3 cm den küçük, stromal, vasküler ve plevral invazyonu olmayan tümörler için kullanılmaktadır. Mikroinvaziv

adenokarsinomlar terimi ise, çapı 3 cm veya 3 cm den küçük, stromal invazyonu 5 mm veya daha küçük, lepidik patern baskın tümörler için kullanılan bir terim olarak yeni sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Fakat lenfatik ve vasküler yapılar ile hava boşlukları ve plevra invazyonu olan olgular için bu terimler kullanılmamaktadır. Lepidik baskın adenokarsinom ise çapı 3 cm'den büyük, stromal invazyonu 5 mm'den büyük intraalveoler gelişim gösteren tümörler için kullanılmaktadır [80, 81]. İnvaziv adenokarsinomlar ise tümördeki baskın gelişim paternine göre alt başlıklarla ifade edilmektedir.

2004 WHO sınıflandırmasında da yer alan asiner, papiller, solid, kolloid, fetal adenokarsinoma, lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik alttipler de eklenmiştir. Adenokarsinom alt tipleri arasında hastalığın seyri ile ilgili kesin sonuçlara henüz ulaşılamamış fakat lepidik ve müsinöz tiplerin daha iyi, solid ve mikropapiller tiplerin daha kötü sağ kalım oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan meta-analizler, mikroinvaziv adenokarsinom tanısı alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarının %98,5 olduğunu, adenokarsinoma in situ tanısı alan hastalardan %100,0 olduğunu ve anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koymaktadır [88].

2.3.4.3. Yassı Epitel Hücreli Karsinomlar İçin Yeni Alt Tipler

Yassı epitel hücreli karsinomlar daha önce papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid gibi alt tiplere ayrılmaktaydı. Yeni sınıflandırmada ise keratinize, nonkeratinize ve bazaloid gibi alt gruplara ayrıldı. Herhangi bir oranda keratinize olan tümörler keratinize YEHK olarak adlandırılmakta, tümörün yarısından fazlası bazaloid gelişim paternine sahip ise daha önce olduğu gibi bazaloid YEHK olarak isimlendirilmektedir [80, 81]. Bazaloid YEHK'ların daha kötü klinik seyir izlediğini savunan görüşlere karşın alt tiplerin prognozu belirlemede anlamlı olduğuna dair henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.3.4.4. Nöroendokrin Tümörler

Daha önceki sınıflandırmalarda sürekli yerleri değişen nöroendokrin tümörler 2015 WHO sınıflandırmasında tek başlık altında toplanmıştır. Daha önce ayrı bir başlık

olan küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörler ile büyük hücreli karsinom başlığı altında yer alan büyük hücreli nöroendokrin karsinom, yeni sınıflandırmada diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi ile birlikte bir grup oluşturmaktadır [80, 81]. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom için tedavi kemoterapi olurken, daha iyi farklılaşma gösteren karsinoid ve atipik karsinoid için cerrahi tercih edilmekte ve bu yeterli olmaktadır. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom daha kötü prognoza sahip tümörler olup adenokarsinom ve YEHK ile kombine olarak görülebilmektedir.

2.3.4.5. Büyük Hücreli Karsinom

Daha önce adenomatöz veya yassı epitel yönünden bariz bir farklılaşma göstermeyen, KHDAK'ları için kullanılan büyük hücreli karsinom tanısının daha özel durumlar için ve sadece rezeksiyon materyallerinde kullanılması gündeme gelmiştir. İmmünohistokimyasal incelemenin yaygın kullanımı, tümörlerin hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde belirlenemeyen farklılaşma özelliklerini adenokarsinomlar için kullanılan TTF-1 ve Napsin A, YEHK için kullanılan p63 ve p40 antikorlarına reaksiyon vererek gösterebildiğini ortaya koymuştur [89]. Bu nedenle küçük biyopsilerde belirlenemeyebilen bu tür farklılaşma özelliğinin tümörün rezeksiyonu sonra yapılan incelemede de saptanamadığı durumda büyük hücreli karsinom tanısı kullanılması kararlaştırılmıştır [80, 81, 90]. Daha önce büyük hücreli karsinom başlığı altında yer alan bazaloid, berrak hücreli karsinom ve rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom alt tipleri kullanımdan kaldırılmış, büyük hücreli nöroendokrin tümör alt tipi nöroendokrin tümörler, lenfoepitelyoma benzeri karsinom alt tipi ise “diğer ve sınıflandırılmayan tümörler” altına alınmıştır.

2.3.4.6. Nadir Görülen Tümörler

Moleküler testlerle tanı konulabilen ve sınıflandırmaya dâhil edilen nadir tümörler; EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom, NUT gen rearrangement gösteren NUT karsinomu, EWSR1 gen rearrangement gösteren miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom, lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığıdır [90]. Yapılan çalışmalar yalnızca genetik değil

epigenetik belirteçlerin de kanser tanı ve tedavisinde önemli ipuçları verebileceğini göstermektedir [91, 92].

2.4. Semptom ve Klinik Bulgular

Akciğer kanserleri sıklıkla görüntüleme yöntemlerinde anormal bulgular, önceden var olan ya da yeni ortaya çıkan görüntülemeye ait bulgularla veya akciğer kanserine özgü klinik bulgular ve semptomlar ile kendini gösterir. Tanı anında akciğer kanserli vakaların % 90'ından fazlası tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (Tablo 4). Ancak herhangi bir fizik muayene bulgusunda vermeyebilirler. Fizik muayenede supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral mayi birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşal nöropati bulguları, nörolojik bulgular ilerlemiş hastalığa işaret edebilir.

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

Tablo 4: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

2.4.1. Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom Ve Bulgular

Santral yerleşimli tümörlerde öksürük sıklıkla karşılaşılan bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış bir semptom olabileceği gibi, yoğun sigara içicisi olan vakalarda, kronik bronşit-amfizem nedeniyle önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu vakalarda öksürük şiddetinin artması, medikal tedaviye rağmen tedaviye yanıt vermemesi veya öksürük ile birlikte kanlı balgam olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Göğüs radyografisi normal olan bir vakada hemoptizi, hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olabilir.

Hemoptizisi olan kırk yaşın üzerindeki olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır. Endobronşial tümörün atelektaziye neden olması, yer kaplayan kitlenin büyüyerek alan işgal etmesi, majör hava yollarına, majör damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral–perikardiyal sıvı nefes darlığı semptomunu ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığı semptomunu arttırabilir.

Hava yolu basısı veya tıkanıklık sonucu inspiratuvar zorluk, stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem ve tekrarlayan pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni olduğu dönemde semptomlara ateş de eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir.

2.4.2. Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom Ve Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular, tümörün direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla organ, sinir, göğüs duvarı ve diyafragma tutulumuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşen süperior sulkus tümörü, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisine, omuz ağrısına, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonuna neden olabilmektedir.

Ağrıya bağlı uzun süre ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen bir çok vaka vardır. Yapılan fizik muayenede kolun abduksiyonu ile ağrının belirginleşmesi, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Horner sendromu olarak bilinen ve tek taraflı enoftalmi, pitozis,

myozis ve ipsilateral yüz ve üst ekstremitelerde anhidrozis ile seyreden klinikte semptom ve bulgular arasında yer almaktadır [93]. Vena cava süperior obstrüksiyonu ile primer tümör sağ tarafta ise daha sık karşılaşılır. Obstrüksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yavaş geliştiği için fizik muayenede gözlenebilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, göğüsün üst bölümleri ve ekstremitelerde, omuz ve boyunda genişlemiş venler görülebilmektedir. Bu semptom ve bulgulara baş ağrısı ve dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder [94, 95].

Sıklıkla sol üst lob tümörlerinde rekürren laringeal sinir felcine bağlı ses kısıklığı görülür. Tümöre bağlı oluşan frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir ve nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir.

Göğüs duvarı tutulumunda ağrı genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzdadır. Süresi değişkendir ve genellikle tümör ile aynı taraftadır. Plevral mayi birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomlarına sebep olabilir.

Oluş mekanizmasına bakılmaksızın veya sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile plevral mayi birikimi kötü prognoz işaretidir. Plevral mayi malign hadiselerde genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumuna bağlı ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir.

2.4.3. Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom Ve Bulgular

Ekstratorasik metastaz sıklığı otopsi serilerinde, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82'dir. Akciğer kanserli vakaların çoğu kliniğe başvurdıklarında elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılımı vardır. Bazı durumlarda ise, ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümüne hâkim olabilirler [94, 95]. Akciğer kanserinin uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 5'te gösterilmiştir. Fizik muayene yapılırken skalen, supraklavikuler, aksiller lenf

bezlerindeki büyümelere dikkat edilmelidir. Ekstratorasik yayılıma ait semptom ve bulgular Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tutulan bölge	Sıklık %
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Tablo 5: Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

Santral sinir sistemi (SSS) metastazı	Tanı aşamasında hastaların % 10'unda SSS metastazları bulunmaktadır. Beyin parankimi metastazlarının % 80-85'i supratentoriyal bölgede, sıklıkla da frontal loblarda yer alır.
Kemik metastazı	Vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum, alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birliktedir. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Adrenal bez metastazı	Klinik bulgu vermediği için klinisyence tanınması zordur ama bilgisayarlı tomografi % 41 – 90 duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
Pankreas metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olur ve obstrüktif sarılık görülür.
Subkutanoz ya da intradermal metastazlar	Gövde, boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir.
Nadir metastaz bölgeleri	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve klinik olarak sessizdir. Bulanık görme ve uçuşan lekeler koroidal metastazlara bağlı gelişebilir.
Organ spesifik olmayan metastaz bulguları	Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, anemi

Tablo 6: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular [73]

2.4.4. Paraneoplastik Sendromlar:

En sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülmekle birlikte diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Genellikle tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır (Tablo 7).

Paraneoplastik sendromların oluş mekanizmaları; tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin artmış üretimi, tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması, tümör tarafından enzim veya fetal proteinlerin artmış üretimi, tümör tarafından artmış sitokin üretimi, tümörün antikor yapımını uyarması ve bilinmeyen mekanizmalar şeklinde sıralanabilir [96].

Toplumda sık görülmesi nedeniyle akciğer kanserine en sık eşlik eden endokrinolojik hastalıklar diyabet ve tiroid hastalıklarıdır. Bu ve diğer endokrinolojik hastalıklar tanı sürecinde genelde bir probleme neden olmazken özellikle preoperatif dönemde tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir.

Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir.

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi*, FSH, LH artışları*, hipoglisemi*, hipertiroidi*, karsinoid sendrom*
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon*, Lambert-Eaton sendromu*, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit* (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan myelopati*
Metabolik	Laktik asidoz*, hipourisemi*, hiperamilazemi*
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülonefrit*, nefrotik sendrom*
Cilde ait	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans*, iktiyozis*, palmoplanter keratodermi*, Leser-Trelat bulgusu*, Sweet sendromu*, prurit*, ürtiker*
Hematolojik	Anemi, lökositoz*, eozinofili*, lökomoid reaksiyon*, trombositoz, trombositopenik purpura*
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon*, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit*
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon*, hipertansiyon*
Kollagen-Vasküler	Dermatomyozit*, polimyozit*, sistemik lupus eritematozus*, vaskülit*

Tablo 7: Akciğer kanseri ile ilgili paraneoplastik sendromlar [73]

*nadir tutulumlar

2.5. Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde tanı yöntemlerini anamnez, iyi bir fizik muayene, invaziv ve noninvaziv olmak üzere gruplara ayırabiliriz. Noninvaziv tanı yöntemleri; görüntüleme yöntemleri, balgam sitolojisi, invaziv tanı yöntemleri; bronkoskopi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, torasentez, lenf bezi biyopsileri (EBUS, EUS), mediastinoskopi, mediastinotomi, VATS ve torakotomi olarak sayılabilir.

2.5.1. Anamnez

Hastaya doğru tanı konulmasında ve tedavinin belirlenmesinde iyi alınmış bir anamnez, iyi bir fizik muayene ve uygun tanı yöntemlerinin belirlenmesi çok önemlidir. Anamnezin iyi bir şekilde alınması hastanın muayene edilmeden önce dahi kesin tanı hakkında bilgi verir.

Anamnezde şunlar sorgulanmalıdır; [97-99]

a) Hastanın kimliği (adı-soyadı, cinsiyeti, yaşı, doğum yeri ve yaşadığı yerler ve süreleri)

b) Meslek (işçi, memur, emekli, serbest meslek, iş yerinde meslekle ilgili kimyasal maruziyetler)

c) Hobileri (kuş besleme, kum püskürtme ile resim yapma, yağlı boya resim yapma vb.)

d) Evle ilgili özellikler (doğduğu andan yaşadığı evler, rutubetli olup olmadığı, ev özellikleri)

f) Yakınmaları;

1-Solunum sistemine ait (Öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma ve hemoptizi)

2-Diğer sistemlere ait (çarpıntı, sol kolda uyuşma ve anjina kardiyovasküler sistem; mide yanması, karında şişkinlik, yutma güçlüğü, ishal ve kabızlık gastrointestinal sistem; sık idrara çıkma, idrar yaparken ağrı, yanma gibi yakınmalar)

3-Genel semptomlar (ateş, titreme, terleme, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı)

g) Öz geçmiş (Sigara öyküsü, geçirdiği veya şu an mevcut olan hastalıklar, kazalar, ameliyatlar)

h) Soy geçmiş (aile öyküsü) (Hastanın birinci derece yakınlarının sağlıkları, önemli hastalıklarının bulunup bulunmadığı, ailede kanser, astım, tüberküloz olup olmadığı)

i) Alışkanlıklar ve kullandığı ilaçlar (tütün, alkol alışkanlıkları)

2.5.2. Fizik Muayene

Solunum sistemi muayenesi, sistemik muayenenin bir parçasıdır. Fizik muayene önemli ve en pratik tanı yöntemlerinden biri olarak yorumlanabilir. Kısaca inspeksiyon, palpasyon, perküsyon ve oskültasyondan oluşur.

İnspeksiyon: Ortopne, platipne, trepopne varlığı gibi hastanın solunum pozisyonunu, takipne, bradipne varlığı gibi solunum sayısını, hiperpne, hipopne, apne varlığı gibi solunum şeklini ve pectus excavatum (kunduracı göğsü), pectus carinatum (güvercin göğsü), kifoskolyoz, göğüs ön-arka çapının artması gibi göğüs kafesini değerlendirir.

Palpasyon: Vibrasyon veya taktil fremitus gibi, hastanın konuşurken oluşan toraks duvarındaki titreşimler saptanarak bazı hastalıkların ayırıcı tanısı yapılabilir. Pnömoni ve akciğer fibrozunda vibrasyon artarken, amfizem, plevrada hava veya sıvı toplandığında, atelettazide vibrasyon azalır.

Perküsyon: Göğüs duvarına vurma ile oluşan seslerin dinlenmesidir. Her zaman simetrik yapılmalı ve her iki tarafın sesleri karşılıklı kıyaslanmalıdır. Akciğerler normalde sonördür. Amfizem ve pnömotoraksta sesler hipersonör ve timpaniktir. Matite saptanan durumlar; pnömoni, atelettazi, kitle, plevral efüzyon ve plevral kalınlaşmadır.

Oskültasyon: Solunum sesleri trakea ve ana bronşlardaki türbülant akım ile oluşur. Alveoller tarafından süzülerek göğüs duvarına ulaşır ve veziküler ses olarak duyulur. Trakeanın üzerinde trakeal ses, manubrium sterni üzerinde bronşiyal ses duyulur.

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.5.3.1. Klinikte Akciğer Kanserin Tanı ve Görüntülenmesi

İleri evrede tanı konulmalarından dolayı akciğer kanserleri en ölümcül kanser tipidir. Genellikle tanı konulduğu anda uzak ve yaygın metastazlar mevcuttur. En etkili tedavi yöntemi halen cerrahidir ve bu erken evrelerde mümkündür. Bu yüzden akciğer kanserinin erken tanısı, hastaların sağ kalım sürelerini uzatmada kritik bir öneme sahiptir [100]. Tanısal değerlendirme; dokunun incelenmesi, evrenmesi ve fonksiyonel değerlendirilmesi olarak 3 adımı kapsamaktadır ve bu değerlendirme multidisipliner (göğüs hastalıkları, onkoloji, patoloji ve radyoloji uzmanı ile göğüs cerrahı içeren) bir takım tarafından yapılmalıdır [101]. Akciğer kanserlerinde görüntülemenin temel amacı, kanserin olabildiğince erken evrede saptanması ve saptanan tümörün cerrahiye uygun olup olmadığının gösterilmesidir [102]. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde, göğüs grafisi, BT, MRG, PET ve SPECT kliniklerde yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu görüntüleme tekniklerine ilişkin avantaj ve dezavantajlar tablo 8’de verilmiştir

Görüntüleme Yöntemi	Avantaj	Dezavantaj
Göğüs Grafisi	-Düşük doz radyasyon maruziyeti -Ucuz ve kolay ulaşılabilirlik -Kısa görüntüleme süresi	-Düşük duyarlık ve özgünlük -İki boyutlu görüntü alınabilmesi -Benign-malign ayırımında yetersiz kalması
BT	-Neoplaziler için hassas oluşu -Üç boyutlu ve kesitsel görüntü elde edilmesi olanağı - İyi kontrasta sahip görüntü elde edilmesi imkânı	-Göreceli pahalı bir metot olması -İyonize radyasyon maruziyeti (X-ışınları) -Yumuşak dokularda düşük

	- Tüm vücut görüntülemeye olanak veriş - Görüntüleme zamanının kısa olması	- kontrasta sahip görüntüler eldesi - i.v. verilen kontrast ajanların gösterdiği yüksek toksisite
MRG	-İyonize edici radyasyona maruziyet olmaması -İyi derecede kontrasta sahip görüntülerin eldesi -Yumuşak dokularda yüksek kontrasta sahip görüntülerin eldesi -Kontrast ajan kullanmadan anjiyografik inceleme yapma imkânı -Aksiyal, sagittal, koronal ve oblik düzlemlerde incelemeye imkân vermesi - Kemik artefaktlarının oluşmaması	-Pahalı bir teknik olması -Uzun görüntüleme süresi -Sert kemik yapısı ve kalsifikasyonları görüntülemeye yetersiz kalması -Cihaz gürültüsü -Kalp pili, diş implantı, anevrizma klipsi kullanan hastalar için uygun olmayışı -Solunum hareketlerinden etkilenmesi
SPECT	-Üç boyutlu fonksiyonel görüntüler eldesine imkân vermesi - Lezyon lokalizasyonu sayesinde farmakolojik olarak spesifik görüntüler eldesi - Kan akışı gibi fizyolojik bilgi eldesi - Hibrid görüntüleme sistemi olarak BT ile birlikte kullanılabilirlik - Kullanılan ^{99m}Tc radyonüklidinin hem gelişen hem de gelişmekte olan ülkelerde ulaşılabilirliğinin kolay ve ucuz olması	-İyonize radyasyon maruziyeti (Gama ışınları) -Radyofarmasötiklere karşı gelişebilecek olan alerjik reaksiyon riski - Uzun görüntüleme süresi - Düşük uzaysal çözünürlük
PET	-Yüksek hassasiyet - Üç boyutlu fonksiyonel görüntülerin eldesi -Lezyon lokalizasyonu sayesinde farmakolojik olarak spesifik görüntüler eldesi - Kan akışı gibi fizyolojik bilgi elde edilebilmesi -Yüksek çözünürlük ve yüksek kantitatif doğruluğa sahip görüntülerin eldesi	-İyonize radyasyon maruziyeti (Gama ışınları) -Radyofarmasötiklere karşı gelişebilecek olan alerjik reaksiyon riski - Uzun görüntüleme süresi - Pahalı bir teknik olması - Düşük uzaysal çözünürlük -Kullanılan radyonüklidlerin çok kısa yarı ömre sahip olmaları sebebiyle üretim için özel tesis gerekliliği

Tablo 8: Akciğer kanseri görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

2.5.3.2. Göğüs Grafisi

Kolay ulaşılabilir olması, düşük doz radyasyon maruziyeti, görüntü alma zamanının kısa olması, düşük maliyetli olması ve kliniklerde yaygın olarak kullanılabilmesi nedeniyle akciğer grafisi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Tümörün anormal bir gölgelenme olarak görünmesinin yanında; bariz kemik lezyonları, pnömoni, lobar kollaps ve kontralateral mediastinal adenopati gibi akciğer kanserine işaret edebilecek bulgular da göğüs grafisinde saptanabilir [103]. Bununla birlikte, sensivitesinin (duyarlılık) ve spesifitenin (özgünlük) düşük olması, üst üste binen anatomik yapıları içeren iki boyutlu görüntülerden oluşması, tümörün mediastene, mediastinal lenf nodlarına ve göğüs duvarına olan invazyonlarını tespit etmede ve benign-malign ayrımını yapmada yetersiz olması dezavantajlarından [103]. Bunlara ek olarak periferik akciğer kanserli hastaların yarısında çapı 20 mm'den küçük olan lezyonların görüntülenemediği rapor edilmiştir [104].

2.5.3.3. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Pahalı bir yöntem olması, iyotlu kontrast ajanlar gibi görüntü kalitesini arttırmak için kullanılan ajanlara karşı alerjik reaksiyonlar gelişmesi riski ve yanlış pozitiflik elde edebilmesi gibi dezavantajlara rağmen; çok dedektörlü BT (ÇDBT), düşük doz BT (DDBT), dual-enerjili BT'nin geliştirilmesi ve nükleer görüntüleme yöntemleri ile BT'nin entegre edilmesi ile oluşturulan PET/BT ve SPECT/BT akciğer kanseri taramalarında BT'ye olan ilginin artmasına neden olmuştur [105].

BT'nin tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biri olmasının nedenleri arasında, lezyonları saptamada ve karakterize etmede hassas oluşu, tüm vücut görüntüsü alınmasına uygun bir yöntem olması sayılabilir. Bu özellikleri ile BT kanserin erken evrede saptanması ve evrelemesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Birçok çalışmada DDBT taramaları ile tespit edilen akciğer nodüllerine bağlı olarak, akciğer kanseri ölümlerinde göğüs grafisine oranla azalma sağladığı gösterilmiştir [106-108].

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) yayınladığı Akciğer Kanseri Tarama Rehberi'nde DDBT taramaları ile yüksek risk grubundaki kişilere yıllık tarama

yapılmasının akciğer kanserine bağlı ölümleri azalttığı, bu yüzden DDBT'nin kullanılabilecek bir yöntem olduğu bildirilmiştir [109]. ÇDBT'nin avantajları solunum ve kalp ile ilgili artefaktları azaltması, temporal ve uzaysal çözünürlüğün artırılması, görüntü işleme kapasitesinin artırılması olarak sıralanabilir. Bu avantajlar küçük nodüllerin vasküler yapılardan ayrımının daha etkin şekilde yapılmasını sağlamaktadır [110]. Bununla birlikte akciğer kanserinin evrelemesinde kullanılan biyopsilerde uygun lenf nodunun seçilmesinde ÇDBT uygun bir metot olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır [97]. Ayrıca, tümör yoğunluğunun BT ile ölçülmesi, malign plevral mezotelyomada tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de standart metottur [111].

2.5.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Dinamik kontrast MRG (DK-MRG) ile daha güçlü mıknatısların ve gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı, farklı kesitlerden görüntü alımı (difüzyon ağırlıklı (DWI), proton yoğunluğu, T1, T2) gibi MRG'deki yenilikler, yumuşak dokuda iyi kontrastlanmaya neden olduğu için çok düzlemli ve gelişmiş kalitede görüntü alınmasına imkan vermektedir. T1 ağırlıklı görüntüler, yağ dokusunun görüntülenmesi ve artmış uzaysal çözünürlük için kullanılırken, T2 ağırlıklı görüntüler tümörün diğer dokulara yayılım gösterdiği yüksek sinyalli lezyonların tespit edilmesinde kullanılır.

Manyetik rezonans görüntüleme, DWI ve DK-MRG'nin kullanımına bağlı olarak malign lezyonların benign lezyonlardan ayrılmasında etkili bir yöntemdir [112]. Ayrıca DK-MRG ve DWI ile KHDAK hastalarının tedavi yanıtı, angiogenezisin değerlendirilmesi yapılabilmektedir [113]. Bununla birlikte MRG, soliter beyin [114] ve karaciğer [115] metastazlarının tespitinde sırasıyla BT ve PET/BT'ye göre daha etkili bulunmuştur. MRG'deki yenilikler ile superior sulkus tümörlerinin görüntülenmesi, aortopulmoner pencerenin, mediasten veya göğüs duvarına invazyonun, kardiyak gating'in, kardiyak atış artefaktlarının giderilmesinin değerlendirilmesi ve lenf nodülleri arasındaki farklılıkların gösterilmesi için uygun olmasını sağlamaktadır [116].

MRG'nin avantajlarının yanı sıra, görüntüleme süresinin uzun olması, akciğer parankimine dair yeterli bilgi verememesi, klostrofobi olanlar için uygun bir yöntem

olmaması, diş implantı, kalp pili ve anevrizma klipsi bulunan hastalar için kontrendike olması gibi dezavantajları da vardır [64].

2.5.3.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET; biyopsi için uygun anatomik bölgenin saptanması, kemik ve lenf düğümlerindeki metastaz odaklarının saptanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

PET, anatomik bilgiyle beraber fizyolojik bilgi sağlama ve tek seferde tüm vücut görüntüsü almaya imkân veren, 10 mm'den küçük fokal pulmoner lezyonların saptanmasında %96 oranında hassasiyet, %88 oranında spesifite ve %94 oranında doğruluk göstermesi sebebiyle diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlük sağlayan bir görüntüleme yöntemidir [117].

18F-2-deoksi-D-glukoz (18F-FDG), glukoz molekülünün C-2 pozisyonundan 18F ile işaretlenmesiyle elde edilen 2-deoksi-D-glukoz türevidir. Bu ajan benign veya malign anomaliler ile normal hücreler arasındaki glukoz metabolizmasındaki farklılıkları göstermesi nedeniyle tümör görüntülemeye en uygun ajanlardan biridir. Genellikle tümörün agresifliği ve büyüme oranı, hücrelerin 18F-FDG alımı ile orantılıdır ve bu değerin 2,5'in altında olması benign lezyona işaret eder [118, 119]. Literatüre bakıldığında, akciğerin malign lezyonlarının izlenmesi için yapılan meta-analiz çalışmaları, 18F-FDG ile alınan PET görüntülerin yüksek hassasiyet ve yüksek spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir [120, 121].

Bununla birlikte PET'in mediastinal metastazları saptamada, BT ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hassasiyet ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir [122]. PET'in düşük özgünlüğünün olması akciğerin görüntülenmesinde yanlış-pozitif veya yanlış-negatif sonuçlar elde edilmesine neden olur. Tüberküloz, histoplazmoz gibi enfeksiyon hastalıkları, romatoid artrit akciğer tutulumu yanlış pozitif sonuçlar verirken, karsinoid tümörler, bronkoalveoler karsinomlar veya düşük FDG alımı gösteren lezyonların 10 mm'den küçük olduğu durumlarda yanlış-negatif sonuçlar elde edilebilmektedir [113].

2.5.3.6. 18F-FDG

18F-FDG veya sık kullanımıyla FDG, siklotronda üretilen 18F ile işaretli glukoz analogudur. Hücre içine GLUT reseptörleri ile aktif transport yoluyla girer. Hücre içine alımda GLUT-1 reseptörü başlıca rol oynar [123]. FDG sitoplazmada glikolitik yola girerek fosforillenir ancak bu bileşik fosfoglukoz izomeraz enziminin substratı olmadığından glikolitik yolda ilerleyemez ve FDG-fosfat hücre içinde birikir. FDG böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Hipoksik dokular enerji kaynağı olarak anaerobik glikolizi kullanır ve bu dokularda sürekli devam eden artmış glukoz tüketimi gözlenmektedir [124]. Hızlı replike olan kanser hücrelerinde de glikoliz ana metabolik yoldur [125]. FDG bu prensiple tümör görüntülemeye çok iyi bir metabolik ajan olarak kullanım alanına sahiptir.

2.5.3.7. Tek Foton Emisyon Tomografisi(SPECT)

Ekipman maliyetinin düşük olması ve ^{99m}Tc gibi ulaşılması kolay radyonüklitler ile görüntü alımına imkân vermesi sebebiyle SPECT, Nükleer Tıp departmanlarında oldukça yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Klinik olarak akciğer kanserinin görüntülenmesi için spesifik bir SPECT ajanı bulunmamakla birlikte, ²⁰¹Tl ve ^{99m}Tc ile işaretli radyofarmasötikler kullanılarak çeşitli prelinik ve faz çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2.5.4. Sitoloji

Balgam veya diğer örneklerde sitolojik inceleme akciğer kanserleri tanısında önemli bir yere sahiptir. Hastadan en kolay elde edilebilen materyal balgamdır ve akciğer kanserinde bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içerisinde dışarı atılır. Balgamın sitolojik değerlendirmesi ayrı günlerde 3 kez tekrar edilmelidir.

Deneyimli sitolog tarafından yapılan sitolojik incelemelerde yanlış pozitiflik oranı çok düşüktür ve %1-3 arasındadır. Balgamın sitolojisinin tanı değeri tümörün lokalizasyonu (santral, periferik) ve balgam örneğinin uygun koşullarda korunması ile ilgilidir. Periferik bronş kanserlerinde sitoloji pozitifliği %50 civarında iken, santral

yerleşimli bronş kanserlerinde %80'lere ulaşır. Bronş lavaj sıvısında olduğu gibi balgam örneğinde difucosylated Lewis X antijen, 31- kilodalton protein ve ras ailesi (N-, Ha-, Ki-ras) onkogenleri gibi moleküler tanı belirleyicilerin tespiti için immunohistokimyasal analiz yapılması tanı duyarlılığını arttırmaktadır.

2.5.5. Torasentez

Malign plevral efüzyonların en sık nedeni akciğer kanseridir. Akciğer kanserli hastaların ilk değerlendirilmeleri sırasında yaklaşık %15 oranında plevral efüzyon mevcuttur. Torasentez, parietal plevra ile visseral plevra arasında herhangi bir sebeple birikmiş olan sıvının iğne ya da kateter yardımıyla drene edilmesi işlemidir. Torasentez, plevral efüzyon, hemotoraks, şilotoraks gibi hastalıklarda hem tanı hem de tedavi amacı ile başvurulabilen basit ve güvenilir bir yöntemdir. Plevral mayiye dökülen malign hücreler sayesinde torasentez ile akciğer kanseri tanısı konulabilir [126].

Malign efüzyon düşünülen bir hastadan üç ayrı sıvı örneği alınmalıdır. Tecrübeli bir patalog %80 oranında tanı koyabilir. Torasentez işlemi; hasta sandalyeye oturamıyorsa yatağında lateral dekübit pozisyondayken veya yatağının başı kaldırılarak oturur pozisyona getirilip yapılır. Genellikle efüzyonun bulunduğu hemitoraksın posterior kısmından ponksiyon yapılır. Antiseptik solüsyon ile bölge temizliği yapıldıktan sonra cilt, cilt altı, periost, interkostal kaslar ve parietal plevraya sınırlı uyuşturma uygulanır. Plevral sıvının geldiğinin görülmesini takiben plevral aralığa da lokal anestezi madde verilir. Lokal anestezi sonrası birkaç dakika beklendikten sonra 50 cc'lik enjektör ile tekrar giriş yapılır ve plevral mayi aspire edilir.

Torasentez komplikasyonları; Öksürük, göğüs ağrısı, pnömotoraks, plevral aralığın enfekte olması, hemotoraks, diyafram-karaciğer veya dalak yaralanmaları şeklinde sıralanabilir [127].

2.5.6. Trans Torasik İğne Aspirasyonu (TTİA)

Akciğer kanserinde periferik lezyonların tanısında trans torasik iğne aspirasyonu önemlidir. Akciğer parankiminde yer alan nodül, kitle lezyonlarının yanı sıra konsolidasyon ve plevral lezyonlarda, hatta hiler ve mediastinal lenfadenopatilerin tanısında kullanılmaktadır. Periferik lezyonların FOB ile görülemeyecek lokalizasyonda

olmaları nedeniyle tanı için TTİA'nun ilk uygulanacak yöntem olması konusu tartışılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, floroskopi gibi görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda yapılması komplikasyon oluşumunu azaltacak, tanı değerini arttıracaktır. TTİA yönteminin periferik malign lezyonlarda tanı oranı %75-100 arasındadır. Fakat benign lezyonlarda aynı başarıya sahip değildir ve tanı oranı %25-90 arasındadır. Aspirasyon biyopsisi yerine kesici iğne (tru-cut) biyopsisi kullanıldığında tanı oranı artmaktadır.

Pnömotoraks, hemoraji ve malign olgularda işlem hattı boyunca metastaz gibi komplikasyon olasılıkları var olmasına karşın nadiren ölüm meydana gelir. En sık komplikasyon %30 ile pnömotoraktır. Genellikle deneyimli ellerde güvenli bir yöntemdir. TTİAB yapılması bazı durumlarda sakıncalıdır. Bu durumlar; solunum fonksiyon testlerinde FEV1 < 1 litre olması, solunum yetmezliği, pnömonektomi, kanama diyatezi, trombositopeni, işlem alanında büllerin varlığı, ağır pulmoner hipertansiyon, arterio-venöz malformasyon, hidatik kist olasılığı, hastanın nefesini kontrol edememesi sayılabilir [128].

2.5.7. Bronkoskopi

Bronkoskopi, hava yolu içerisinden trakeobronşiyal ağacın optik bir cihazla görüntülenmesidir. Temel olarak iki tip bronkoskop ile bronkoskopi yapılmakta ve yapılan işlem kullanılan cihaza göre isimlendirilmektedir.

1-Rijit bronkoskopi: Işık kaynağı beyaz olacak şekilde rijit bir optik ile rijit optiğin yine rijit bir tüpün içerisinden geçirilerek solunum yollarının incelenmesi yöntemidir. Rijit tüp içerisinden biyopsi forcepsleri, aspirasyon kateterleri de gönderilerek tanısal ve terapötik pek çok işlem yapılması mümkündür. Rijit bronkoskopi, rijit ve geniş bir tüple yapıldığından işlem genellikle genel anestezi eşliğinde yapılmaktadır. Fiberoptik bronkoskoptan (FOB) farkı sadece proksimal havayollarını değerlendirilebilmesidir. Günümüzde solunum yolu kontrolünün daha iyi olması ile rijit bronkoskopi işlemi yabancı cisim çıkarılması, endobronşiyal tedavi yöntemlerinin (tümör desobstrüksiyonları, stent takılması, hemoptizi kontrolü gibi) uygulanması konularında ön plana çıkarmaktadır.

2-Esnek (fleksibl) bronkoskop (FOB): En sık kullanılan bronkoskopik yöntem standart beyaz ışık fleksibl bronkoskopidir. Genellikle bilinç açık ve hafif sedasyon altında yapılmaktadır. Bronkoskopun ucunda kamera, optik fiberler, çalışma kanalı, ışık fiberleri bulunmaktadır. Uç kısmı esnek yapıda olup ekstansiyon ve fleksiyon yapabilme kabiliyetine sahiptir. Bu özelliğinden dolayı bronkoskopunda dış çapına bağlı olarak, solunum yollarının üçüncü dördüncü dallanma seviyesine kadar görüntülenmesine olanak verir. Ayrıca görüntüleme esnasında da çalışma kanalından çeşitli biyopsi forcepslerinin kullanılabilmesi ve aspirasyon yapılabilmesi mümkün olmaktadır. Santral lezyonlarda bronkoskopinin ortalama tanı duyarlılığı % 65-85'dir [129]. Periferik lezyonlarda ve subsegment düzeyinde yerleşmiş lezyonlarda ise tanı değeri daha düşüktür [130]. Çapı 2-3 cm olan lezyonlarda tanı oranı % 14-50'dir [131].

FOB, senkron tümör varlığını değerlendirmek, tümörün ana bronş uzanımını ve karina tutulumunu belirlemek için de yapılmaktadır. Böylece akciğer tümörlerinde T faktörünün belirlenmesi, operasyon kararının alınması ve işlemin şekline karar vermede önemli bir rol oynamaktadır [129].

Santral ve mediastinal kitlelerde FOB ile uygulanan bir diğer yöntem iğne aspirasyon biyopsisidir. Bu yöntem büyük, santral mediastinal kitleler için uygun bir yöntem olmasına karşın, mediastinal evreleme konusunda ultrasonografik bir rehberlik olmadığı zaman evrelemeye sınırlı bir katkı sağlamaktadır. FOB ile yapılan iğne aspirasyon biyopsisi ile sağ-sol alt paratrakeal (4R,4L), subkarinal (7) ve daha nadir olarak sağ-sol hiler (10R-10L) lenf nodlarına ulaşılabilir. Ancak FOB-İAB'nin opere akciğer tümörlerindeki duyarlılığının yaklaşık %39 civarında olduğunu gösteren meta analizler (herhangi bir rehberlik eşliğinde yapılmayan) bulunmaktadır [132].

FOB-İAB'nin akciğer kanserlerinin tanısında ve evrelemesinde duyarlılığı %36 iken, EBUS transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisinde duyarlılık %69'dur [133-135]. Bu nedenle FOB-İAB, BT veya PET ile saptanan lenf bezlerinde eğer EBUS-TBİAB yoksa ve cerrahi uygulamak riskli ise sadece tanısal işlem için uygulanabilir [133].

2.5.8. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)

EBUS, havayolu çevresindeki dokuları ultrason yardımıyla görüntülemeye yarayan ve solunum yolundan uygulanan bronkoskopik bir tekniktir. EBUS radyal prob EBUS ve konveks prop EBUS olmak üzere iki gruba ayrılır.

Radyal prob EBUS (rp-EBUS) (mini prob EBUS): rp-EBUS, ucunda ultrason transdüseri olan bir prob, fiberoptik bronkoskobun çalışma kanalından (2.8 mm) geçirilerek havayoluna gönderilir. Proben etrafındaki balon serum fizyolojik ile şişirilerek havayoluna temas etmesi sağlanır ve ultrasonik görüntü elde edilir. rp-EBUS, 360 derecelik bir açı ile yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayarak havayolu duvarı ve çevresindeki yapıların değerlendirilmesine olanak verir. rp-EBUS'nin en önemli avantajı havayolu duvarını çok ayrıntılı bir şekilde gösterebilmesidir. Bu sebepten dolayı rp-EBUS bronş karsinomunun erken tanısında, havayolunu invaze eden tümörün gösterilmesinde ve erken akciğer kanseri tedavisinde kullanılan fotodinamik tedaviye rehberlik etme konusunda kullanılmaktadır [136-138].

rp-EBUS probunun ultra mini (ultra-miniature) olan bir başka tipi ise 2 mm'lik çalışma kanalı olan daha ince FOB kullanılarak, periferik akciğer nodüllerinin bulunmasında ve transbronşiyal biyopsi yerinin tespitinde bronkoskopiste yardımcı olur [139].

Yapılan bir meta analiz sonucuna göre periferik akciğer kanserlerinde rp-EBUS'nin tanısal duyarlılığı %73, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur [140]. Periferik akciğer nodüllerinde tanısal değeri, BT eşliğinde iğne biyopsisinden üstün değildir. Ancak daha düşük pnömotoraks oranları nedeniyle olgu bazlı değerlendirildiğinde güvenlik açısından avantajlı olduğu gösterilmiştir [141]. rp-EBUS ve ardından TBİA yöntemi mediastinal lenf bezi örneklenmesi için de kullanılmıştır [142, 143].

Konveks prob EBUS (cp-EBUS): cp-EBUS, video bronkoskopun ucuna eklenmiş bir ultrason probundan oluşmuş, çalışma kanalı 2,0 veya 2.2 mm olan hibrit bir cihazdır. Distal ucunda 1 cm uzunluğunda konveks olarak yerleştirilmiş ultrason probu bulunmaktadır. Prob modeline göre değişmekle birlikte bronş uzun aksına paralel yönde ve 60-65 derecelik açı ile tarama yapmaktadır. Bronş duvarı ile probun temasını sağlamak için özel üretilmiş bir balon probun ucuna takılır ve gereğinde işlem sırasında

serum fizyolojik ile şişirilir. Ultrasonografik görüntü ve bronkoskobik görüntü, aynı ekrandan izlenebilmektedir. Ayrıca doppler modu kullanılarak, vasküler yapılar, diğer dokulardan farklı olarak kolaylıkla ayırt edilebilmektedir.

cp-EBUS'un en önemli avantajı mediastinal ve hiler lenf bezlerinden, havayoluna komşu mediastinal kitlelerden gerçek zamanlı olarak TBIAB (EBUS-TBIAB) yapılabilmesidir. Ancak bronkoskobun çapının (6,7-6,9 mm) fazla olması nedeniyle segment bronş dallanmalarından daha uzağa gidilememekte periferik akciğer nodüllerinin örnekleme yapılamamaktadır.

Cerrahi olarak mediasten değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir ancak maliyetli ve invaziv bir yöntem oluşuna ek olarak iğne biyopsisi olması nedeniyle küçük miktarda biyopsi materyali sağlaması, bronkoskopistin deneyimine oldukça bağımlı olması da dezavantajları arasında sayılabilir. Küçük miktarda biyopsi materyali sağlaması problemi için her bir istasyonun en az üç kez örneklenmesi önerilir. Günlük pratikte temel olarak cp-EBUS akciğer kanser tanı ve evrelemesinde kullanılır.

EBUS ile sağ sol üst paratrakeal (2R-2L istasyonları), retrotrakeal (3p istasyonu), sağ-sol alt paratrakeal (4R-4L istasyonları), sağ-sol hiler (10R-10L istasyonları), sağ-sol interlober (11R-11L istasyonları) ve subkarinal (7. istasyon) kolaylıkla ulaşılabilir. Ancak cp-EBUS ile periferik zon, prevasküler, paraaortik, paraözofageal, pulmoner ligament lenf bezlerine ulaşım mümkün değildir (185).

İlk EBUS-TBIAB çalışmalarında mediasten lenf bezlerinin malign tutulumunu saptamada duyarlılık %95 ve negatif kestirim değerleri %90 seviyelerindeyken, 2013 yılında yayınlanan bir meta analizde, çok büyük farklılıklar göstermekle beraber duyarlılığın %89 (%46-%97 arasında), negatif kestirim değerinin %91 (%60-%97 arasında) olduğu bildirilmektedir [129, 144-148]. Eğer moleküler ve genetik araştırmalar yapılacaksa bir fazla örnek alınması da önerilmektedir. Ayrıca işlem sırasında patolojik incelemenin yapılabilmesi [rapid on-site cytopathologica evaluation (ROSE)], yeterli doku alınıp alınmadığını belirlemek için faydalı olabilmektedir [149].

2.5.9. Endoskopik (Transözefagial) Ultrasonografi (EUS)

Endoskopik ultrason (EUS) daha çok transözefagial yolla yapılan ve gastrointestinal sistem hastalıkları için kullanılan bir endoskopik tekniktir. EUS, EBUS'a benzeyen ancak ondan çap ve boy olarak daha büyük olan bir cihazla yapılan

bir incelemedir. EUS ile benzer şekilde iğne biyopsisi (EUS-İAB) yapılabilir. Özofagus yoluyla subkarinal (7), paratrakeal (2R, 2L, 4R, 4L), retrotrakeal (3p), paraözefagiyal (8) ve pulmoner ligaman (9) lenf bezleri görüntülenebilmektedir. Ayrıca EUS ile karaciğer sol lobu, sol adrenal bez ve çölyak lenf bezleri de değerlendirilebilir ve metastaz düşünülen lezyonlardan biyopsi yapılabilir. Benzer şekilde mediasten, büyük damar ve özofagus invazyonları da EUS ile saptanabilir.

EUS'un en önemli dezavantajları akciğer kanseri tanı ve evrelemede tek başına kullanıldığında havayolu değerlendirmesi ve primer tümör değerlendirmesi yapamaması, hiler, interlober bezleri görüntüleyememesidir.

EUS ile metastaz saptanması konusunu (çölyak lenf bezleri, karaciğerin sol lobunda ve sol sürrenal bezde) olgu serileri ve gözlemsel çalışmalar dışında sistematik olarak değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır [150]. Ayrıca akciğer kanseri evrelemesi için minimal invaziv bir teknik olarak EBUS ve EUS'yi birleştirme eğilimi vardır.

2.5.10. Mediastinoskopi

Daha önceden akciğer kanseri tanı ve evrelemesi için altın standart olan mediastinoskopi günümüzde negatif sonuç veren EBUS ve EUS gibi iğne teknikleri sonrası, artmış lenf nodu boyutu ve PET taraması sonrasında tutulumu olan ve hala kanser riski yüksek olduğu düşünülen lenf nodlarını örneklemek için kullanılır. Ayrıca santral akciğer kanserleri ve mediastinal kitlelerin trakea ve mediasten invazyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olur. En sık paratrakeal lenf nodları örneklenir. Mediastinoskopinin duyarlılığı % 78 ve özgüllüğü % 100'dür. Tüm cerrahi prosedürler gibi mediastinoskopi de bazı risklere sahiptir. Genel anestezi gereklidir ve işlem % 0.08 mortalite riski taşır [151]. Mediastinoskopi dört şekilde uygulanır. [152-155].

- 1) Standart servikal mediastinoskopi
- 2) Anterior mediastinoskopi
- 3) Ekstended servikal mediastinoskopi
- 4) Subksifoidal mediastinoskopi

Standart servikal mediastinoskopi ile üst mediasten, anterior, subkarinal, paratrakeal alanlardaki lenf nodları ve lezyonlardan biyopsi örnekleri alınabilmektedir. Temel olarak mediastinal lenf nodu haritasına göre sağ ve sol 2, 4 ve 7 nolu lenf nodlarına ulaşılabilir. Anterior mediastinoskopi, standart servikal mediastinoskop ile ulaşılabilen prevasküler bölgedeki lenf nodlarının ve kitlelerin tanısı için uygulanır. Ekstended mediastinoskopi, aynı şekilde standart servikal mediastinoskopinin yetersiz kaldığı 5 ve 6 nolu istasyon lenf nodlarının değerlendirilmesi için kullanılır. Subksifoidal mediastinoskopi, anterior mediasten retrosternal mesafeden, epigastrik bölgeden ilerlenerek değerlendirme yöntemidir.

Mediastinoskopi genel anestezi altında uygulanır. Mediastinoskopinin kontrendike olduğu durumlar; ciddi servikal artrit, dev servikal guatr, trakeostomi varlığı ve arkus aorta dilatasyonudur. Buna ek olarak aşırı kalsifik aorta, daha önceden kardiyak nedenlerle sternotomi yapılmış olması, doğumsal damar anomalileri olması ekstended servikal mediastinoskopi için kontrendikasyon oluşturur.

Mediastinoskopinin komplikasyonları; kanama, vokal kord paralizi, majör damar yaralanmaları, özofagus veya trakea yaralanmaları olarak sıralanabilir. En korkulan komplikasyon mediastende bulunan majör damar yaralanmalarıdır. En sık yaralanabilen damar azigos venidir. Bunun yanında pulmoner arterler, vena kava superior, aort gibi majör vasküler yapılarda yaralanabilmektedir. Basit kanamalarda koter ile kontrol yeterli olmaktadır. Majör kanama olduğunda, en az 15-20 dakikalık gaz kompresyon uygulanmalıdır. Bu süre sonunda kanamada azalma olmuyorsa zaman kaybetmeden sternotomi veya torakotomi uygulanmalıdır.

2.5.11. Mediastinotomi

Anterior mediastinotomi, McNeil ve Chamberlain tarafından tanımlanmıştır [156]. Bu yüzden mediastinotomi işlemi yapılan birçok yerde 'Chamberlain prosedürü' olarak adlandırılır. Geliştirilme amacı anterior mediastinal kitlelere, subaortik ve paraaortik lenf nodlarına ulaşabilmektir [153]. Sıklıkla sol taraflı lezyonlarda kullanılır ancak sağ taraflı lezyonlarda da kullanılmaktadır.

Anterior mediastinotomi, mediastinal lenf bezi evrelemesinde kullanılır ve sensitivitesi %63-86, spesifitesi %100'dür [153, 157, 158]. Yapılan anterior

mediastinotomi işleminde komplikasyon görülme oranı % 1-11 arasındadır. Yüzde 11 rakamı çok gibi görülmesine rağmen, günümüzde yeni olgu bildirimleri ile bu oran % 1'e kadar düşmüştür. Görülebilen komplikasyonlar; kanama, pnömotoraks, frenik sinir hasarı ve enfeksiyondur.

Şu ana kadar bu işlem sırasında mortalite bildirilmemiştir. Mediastinotomi sonrası nadir de olsa şilotoraks ta görülebilmektedir [158]. Anterior mediastinotomi, anterior mediastinal lezyonların biyopsisinde de kullanılabilir. Bu lezyonlar; timomalar, timik karsinomalar, germ hücreli tümörler, lenfomalar, nörojenik tümörleri, perikardiyal kistler, tüberküloz, fungal hastalıklar, sarkoidoz, tiroid ve paratiroid bez kökenli tümör olarak sıralanabilir [156].

2.5.12. VATS (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi)

Plevra, akciğer, mediasten ve özefagusa ait durumları değerlendirmede, tanı ve tedavisinde VATS göğüs cerrahisi pratiğinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [159]. VATS'ın tanısal endikasyonları arasında diğer yöntemlerle tanı konulamayan plevral efüzyon, tanısız pulmoner nodül, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer kanserinde hücre tipi tayini, malign tümörün invazyonunu değerlendirmek, malign lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, primer ekstratorasik tümörün evrelemesi ve plevral enfeksiyonun değerlendirilmesi sayılabilir [160].

Torasentez ve plevra biyopsisi ile tanı konulamayan olgularda VATS ile %96'ya varan oranlarda tanıya ulaşılabildiği bildirilmektedir [161]. VATS ile yalnız herhangi bir bölgeden biyopsi alınmakla kalınmaz tüm plevral, mediastinal ve diyafragmatik yüzeyin gözlenmesi ve en patolojik görünümlü bölgelerden biyopsi almak mümkün olur [162].

2.5.13. Torakotomi

Minimal invaziv yöntemler ile tanı konamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanır [163]. Genel anestezi altında ve çift lümen entübasyon ile yapılır. Eğer frozen section incelemesi akciğer kanseri ile uyumlu ise, aynı seansta evrelemeyi takiben küratif cerrahi yapılmaya çalışılır.

2.6. Evreleme

Tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi, akciğer kanseri evrelemede kullanılmaktadır. En son 2017 yılında önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunun için 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94 708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Bu çalışmaya Avrupa'dan 46 560, Asya'dan 41 705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593 ve ülkemizden 7304 hasta dâhil edilmiştir [164]. Bu veri tabanındaki hastaların 77 156 tanesinin verileri değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Bu hastaların 70 967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %85'ine cerrahi yapılmış olması sebebiyle vakaların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu sebeple daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır. Olguların %64'ü adenokarsinom olarak saptanmıştır [164].

Evrelendirme çeşitleri;

cTNM (Klinik evrelendirme): Hastanın klinik verilerinin değerlendirilmesi ile yapılan evrelemedir. Bu evreye göre tedavi planlaması yapılır.

sTNM (Cerrahi evrelendirme): İntraoperatif olarak cerrah tarafından saptanan bulgulara göre yapılan evrelemedir.

pTNM (Patolojik evrelendirme): Postoperatif rezeke edilen dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonrasında yapılan evrelemedir.

rTNM (Tedavi sonrası yeniden evrelendirme): Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda progresif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesidir.

aTNM (Otopsi evrelendirmesi): Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

2.6.1. T Faktörü Değerlendirmesi

Primer tümörün özelliklerini tanımlayan T faktörü; tümörün boyutu, komşuluk, invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirmeye alınmaktadır. Bronkoskopik veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan ancak balgam ve bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin saptandığı, kısaca primer tümörün saptanamadığı tümörler Tx, tümöre dair herhangi bir bulgunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör Tis olarak değerlendirilmektedir.

Tümör boyutunun ölçümünde, çekilen toraks BT'nin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörler aralarında birer santimetre olacak şekilde T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve altındaki tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak adlandırılmaktadır.

TNM 8 evrelemesinde buzlu cam görünümündeki nodüller için yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu buzlu cam tarzı nodüller, genellikle adenokarsinomlarda görüldüğünden dolayı adeno karsinoma in situ tümör Tis (AIS) olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak Tis (AIS) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılırken, patolojik Tis (AIS) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tariflemektedir.

TNM 8 evrelemesindeki bir diğer yeni kavram minimal invaziv adenokarsinom kavramıdır. Klinik olarak T1mi (minimal invaziv), solid komponenti 0,5 cm veya altında olan, 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın olan nodülü tanımlar. Patolojik olarak T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 0,5 cm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidik baskın adeno karsinom için kullanılmaktadır.

TNM 8 evrelemesindeki bir başka yenilik karinaya olan mesafeye bakılmaksızın ana bronştaki tümörlerin T2 olarak kabul edilmesidir. Yine benzer şekilde obstrüktif pnömoninin veya atelektazinin kısmi ya da total olması, visseral plevra invazyonu da aynı grupta ve T2 olarak değerlendirilmektedir.

Süperior sulkus tümörleri de dahil edilmek üzere göğüs duvarı invazyonu, parietal plevra, pariyatal perikard, frenik sinir invazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüllerin olması T3 olarak tanımlanmaktadır.

Mediasten invazyonu yeni evrelemede T değerlendirilmesinden çıkarılmıştır. Diyafragma invazyonu TNM 8 evrelemede T4 olarak değerlendirilmiştir. Yine T4 kapsamına giren invazyonlar; kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül ve nodüllerdir.

	7. Sınıflama	8. Sınıflama
T (Tümör)		
Karsinoma in situ	Tis	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom	-	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Karinaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T3	T2
Karina invazyonu	T4	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelektazi/pnömoni	T2	T2
Total atelektazi/pnömoni	T3	T2
Diyafragma invazyonu	T3	T4
Mediastinal plevra invazyonu	T3	-
Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyatal plevra dâhil)	T3	T3

invazyonu		
Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)	T3	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)	T4	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4	T4
N (Lenf Nodu)		
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
M (Metastaz)		
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1b	M1c

Tablo 9: TNM 7 ve TNM 8 evreleme sistemleri arasındaki değişikliklere genel bakış

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)*
	T1mi	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		-Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör*** -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör - Visseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		-Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; -Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dâhil), frenik sinir, parietal perikard -Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		-Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina - Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

Tablo 10: T faktörü tanımlayıcıları

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

** Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

*** Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır

2.6.2. N Faktörü Değerlendirmesi

N faktörü tanımlamasında TNM 8 evrelemesinde yeni değişiklik yapılmamıştır. TNM 7 evrelemesinde multiple N2 olması veya ekstrakapsüller olup olmaması dikkate alınmadığından TNM 8 evrelemesi yapılırken bu yönden de değerlendirme yapılmıştır [165]. Yapılan analizlerde tek istasyon N2 hastalığın çok istasyonlu N2 hastalıktan, daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüş ve yine benzer şekilde hiler lenf bezi olmaksızın tek istasyon N2'nin (skip metastaz) hiler lenf beziyle birlikte olan N2 hastalıktan nispeten daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür.

Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor ise Nx, bölgesel lenf nodu metastazı yok ise N0 olarak değerlendirilir. Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1 olarak değerlendirilir. Tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, yine aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 11). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

Tablo 11: N faktörü tanımlayıcıları

2.6.3. M Faktörü Değerlendirmesi

TNM 8 evrelemesinde değerlendirilmede tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun, tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek, oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamak, tedavi ve prognozu daha net öngörmek için TNM 7 evrelemesinde toraks dışı uzak organ metastazları M1b yeniden tanımlanmıştır.

TNM 8 evrelemesinde uzak organ metastazı olmaması M0, karşı akciğerde metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1a, tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz M1b, bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz ve bir organda multiple metastaz ise M1c olarak değerlendirilmektedir (Tablo 12).

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon*
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz**
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 12: M faktörü tanımlayıcıları

* Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

** Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

2.6.4. Evre Gruplamaları

Yeni TNM 8 evrelemesinde T1 kategorisi T1a, T1b ve T1c'ye ayrılmış (1 cm arayla bölünmesi ile (N0M0)) ve bununla birlikte evre IA1, IA2 ve IA3 olarak yeni evre grupları oluşturulmuştur [166]. Ayrıca evre IVA hastalar ile T3-T4N3M0 hastalığının prognozunun benzer olmasından dolayı bu gruptaki hastalar yeni evrelemede evre IIIC olarak yeni bir gruba dâhil edilmiştir. Hastalara uygulanan farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle bu ayırımı gerek duyulduğu belirtilmiştir [166].

Prognozları benzer olan M1a ve M1b hastalarının ikisi de evre IVA grubuna dâhil edilmiştir. M1a hastalara göre, oligometastatik M1c hastalar yeni evrelemede evre IVB olarak sınıflandırılmıştır [166]. Yeni TNM evrelemesindeki evre grupları Tablo 13 ve Tablo 14'te yer almaktadır.

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 13: Evre grupları 1

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	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
	IIIB	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
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 14: Evre grupları 2

2.7. Tedavi

2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanserlerinde tedavi kararı verirken tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve ko-morbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler değerlendirilir. Tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Tanısal yöntemlerle ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen klinik evre ile patolojik evre uyumu %50-60 oranında bildirilmektedir [167, 168]. Yapılan çalışmalarda küçük hücre dışı akciğer kanserinde 5 yıllık ortalama sağ kalım bütün evrelerde %18 olarak bulunmuşken, anatomik rezeksiyon uygulanan evre 1 ve evre 2 hastalarda ise sağ kalım %60-80 olarak bulunmuştur [169].

Lokelize, evre 1 ve evre 2 akciğer kanseri tüm küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Evre 1 ve Evre 2 akciğer kanserli hastalar medikal olarak cerrahiye uygun ise standart tedavi yaklaşımı cerrahidir [169].

Bölgesel tedavi yapılması planlanan bütün hastalarda cerrahi öncesi kardiyopulmoner risk değerlendirilmesi yapılmalıdır [170]. Cerrahi yapılacak olan hastalarda cerrahi sonrası mortalite ve morbidite, cerrahi öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düzeyleri ile değerlendirilebilir [171]. Tahmin edilen postoperatif (PPO) FEV1 değeri anahtar parametredir. Operasyon öncesi FEV1 değeri normal olan hastaların %40'ında,

karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO) sonuçları bozuk bulunmuştur. Bu nedenle PPO FEV1 ve PPO DLCO değerlendirilmelidir. Bu oran rezeke edilecek segment sayısı üzerinden hesaplanabilir. $PPO\ FEV1 = Preoperatif\ FEV1 \times (1 - y/z)$. Bu formülde post-bronkodilatatör FEV1 dikkate alınmalıdır, z total akciğer segment sayısını, y ise rezeke edilmesi planlanan segment sayısını ifade etmektedir.

Düşük FEV1 ve DLCO sonuçlarına sahip hastalarda egzersiz testi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır. Maksimum oksijen tüketimi 10 mL/kg/dk olan hastalarda komplikasyon olasılığı yüksektir. Ön görülen FEV1 ve DLCO %40'ın üzerinde ise cerrahi rezeksiyon kabul edilebilir [171]. Cerrahi öncesi yapılan değerlendirmede akciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda, fonksiyonel olmayan akciğer alanlarının rezeksiyonu pulmoner fonksiyonlarda düzelme sağlayabilmektedir. Hastanın volüm küçültücü cerrahi ile birlikte kitleye yönelik anatomik rezeksiyona uygun olup olmadığı belirlenmelidir [172].

2.7.2. Evre 1 ve 2 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Cerrahi öncesi yapılan ayrıntılı bir değerlendirme ve evreleme sonrası hastalar için en uygun ve seçkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde optimal cerrahi prosedür lobektomidir. Lobektomi cerrahi olarak bir lobun çıkarılmasıdır. Erken evre KHDAK'lı hastalarda video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), açık torakotomiye alternatif bir yöntemdir ve Evre 1 tümörlerde seçkin bir yaklaşımdır [169]. Cerrahi teknik olarak lobektominin zor olduğu proksimal yerleşimli tümörlerde cerrahi prosedür olarak pnömonektomi veya sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir [169]. Bu grupta yer alan hastalarda tedavi yaklaşım algoritması Şekil 5'te (Evre 1A (Santral T1abcN0), Evre 1B (Periferik T2aN0, Santral T2aN0) tedavi algoritması) sunulmuştur [173].

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde erken evrede yapılan lobektominin, sınırlı rezeksiyonlar olarak adlandırılan segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi rezeksiyonlar ile kıyaslandığında sağ kalım katkısı sağladığı bilgisi "Akciğer Kanseri Çalışma Grubu" tarafından yapılan ve 821 hastayı içeren çalışmasına dayanmaktadır [174].

Akciğer kanseri evrelemesinde, Ocak 2018 başından itibaren sekizinci evreleme sisteminin kullanılmaya başlanması ile birlikte, tümör boyutu yani T faktör daha fazla

önem kazanmıştır [173]. Özellikle T1a tümörler daha fazla tartışılır hale gelmiştir. Son yıllarda yapılan “Ulusal Akciğer Tarama Testi” çalışmasıyla akciğer kanseri ile ilişkili mortalitede %20 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Ulusal tarama programının birçok ülkede uygulanmaya başlanması ile daha küçük nodüller ve bu lezyonlara yaklaşım modelleri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur [175]. Bu çalışmalarda radyolojik olarak raporlanan buzlu cam dansitesinde opasiteler 2011 yılında IASLC/ATS/ERS ortak konsensusunda patolojik olarak tanımlanmıştır [176]. Yeni evrelemeye göre radyolojik patolojik sınıflandırılması düzenlenmiş ve subsolid nodüllerde nasıl ölçüm yapılması gerektiği, “T” kodlamasının nasıl yapılacağı bildirilmiştir [177].

Elde edilen bilgiler ışığında skuamöz hücreli karsinomda uygulanan cerrahi prosedür olan lobektomi, sınırlı rezeksiyonlar olan segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda da lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile eş değer sonuçlar da bildirilmiştir [178, 179].

Adenokarsinom alt tiplerinde sağ kalım ve nüks özellikleri birbirinden farklı paternler sergilemektedir. Prognostik olarak en kötü prognoza sahip subtipler; mikropapiller ve solid adenokarsinomdur. Radyolojik olarak 2 cm’nin üzerindeki solid lezyonlarda altın standart yaklaşım halen lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği (minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma in situ veya lepidik paternde adenokarsinom) alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilecektir.

Erken evre opere edilen hastalarda R0 rezeksiyon yapıldıktan sonra en az 6 adet lenf nodu istasyonundan örnekleme veya eksizyon önerilmektedir. Örnekleme veya eksizyon sağ yerleşimli tümörlerde 10, 4, 7 numaralı lenf nodu istasyonlarını kapsarken, sol yerleşimli tümörlerde 5, 6, 7 numaralı lenf nodu istasyonlarını içermelidir [180].

İntraoperatif N0 saptanan ve anatomik rezeksiyon yapılan evre 1 olgularda örnekleme ek olarak lenf nodu diseksiyonunun yapılmasının sağ kalım üzerine katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan evre 2 olgularda örnekleme ek olarak lenf nodu diseksiyonunun sağ kalım üzerine ek avantajı sağlayabileceği bildirilmiştir [181].

Sahip oldukları komorbiditeleri nedeniyle cerrahi aday olamayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen ve buna ek periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) uygun yaklaşımdır. SRT ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer

hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür. İnterstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir [182]. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan santral yerleşimli evre 1 olgularda özel planlama yöntemleri ile SRT uygulanabilir ancak ultra-santral olarak isimlendirilen, ana bronş ve trakeayı içerebilecek alana bu yaklaşımlar çok uygun değildir.

Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre 2 hastalarda ve tümörün 4 cm ve üzerinde olduğu evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır [183]. Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalı ve multidisipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Adjuvan kemoterapide sıklıkla platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir. Üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinorelbin + sisplatin kombinasyonudur [184]. Hedefe yönelik tedaviler ya da immünoterapilerin adjuvan tedavi uygulamasında da yeri tartışmalıdır.

2.7.3. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir grup olmasından dolayı bu gruptaki hastalarda tedavi birçok yönü ile tartışma konusu olmuştur. Yedinci evrelemeye göre evre 3 hastalık tümörün ekstrapulmoner yapılara (T3 veya 4), mediastinal lenf bezlerine (N2 veya N3) yayılımını ifade etmekteydi. Sekizinci evreleme sistemine göre 5 cm üzerinde tümöre eşlik eden hiler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf bezi tutulumu (T3N1) veya lenf bezi tutulumundan bağımsız 7 cm üzerinde tümör (T4) bu grupta yer alır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre 3C olarak tanımlanmıştır [173].

Preoperatif saptanamayan ancak intraoperatif saptanan N2 hastalıkta cerrahi tedavinin yeri önemlidir. Bu grupta operasyona devam edilmeli ve lobektomi ile sistematik lenf nodu diseksiyonu tamamlanmalıdır. Çünkü bu olgularda cerrahi tedavi ile %30 civarında 5 yıllık sağ kalım elde edilmektedir. Preoperatif N2 hastalık saptanan olgularda ise, standart tedavi yöntemi neoadjuvan kemoterapi sonrasında yeniden evreleme ve uygun hastalarda cerrahi yapılmasıdır.

T4 tümörlerde cerrahi sadece seçilmiş vakalar için geçerlidir. T4 vakalarda radikal cerrahi yapılacak olguların çoğunu trakea ve karina invazyonu olan olgular

oluşturmaktadır. Az sayıda olsa da superior vena kava, aort ve sol atrium tutulumu olan olgularda da cerrahi tedavi uygulanabilmektedir.

2.7.4. Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta yaklaşım

Yapılan patolojik evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmadıysa ve R0 cerrahi yapılabileceği öngörülüyorsa bu evrede temel yaklaşım evre 1 ve evre 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur [185]. Hastada tek istasyon tutulumu olan N2 düşünülüyorsa, cerrahinin uygunluğu için, mediasteninin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastaların tamamında tarama amaçlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır [173, 186]. Cerrahi rezeksiyona uygun olan ve N2 pozitif olan hastalarda, cerrahi ve radyoterapinin birebir karşılaştırıldığı çalışmada etkinlik eşit bulunmuştur [187].

Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda, cerrahi rezeksiyona uygun N2 pozitif hastalar, indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif K-RT kollarına randomize edilmiş, her iki grup arasında rezeksiyon tipinden bağımsız total sağ kalım arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmada lobektomi yapılan cerrahi grubunda sağ kalım sonuçları daha iyi bulunmuştur [188]. Bu konu ile ilgili olarak yakın dönemde yayınlanan SAKK çalışması ve ESPATUTE çalışmasında, indüksiyon düşük doz RT ve KT tedavisi sonrası cerrahi sonuçlarının küratif KRT sonuçları ile benzer olduğu gösterilmiştir [189, 190].

Bu konu ile ilgili uluslararası rehber görüşleri, tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse, cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalı şeklindedir [173, 186].

Preoperatif patolojik değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu saptanması durumunda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. cT4N0, olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ve ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

2.7.5. Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık:

Bu grup, multi disiplinler ekip tarafından karar verilmiş indüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanısal işlemler sonrası R0 rezeksiyonun yapılamayacağına karar verilen olguları kapsar. Bu yüzden bu hasta grubunda seçkin tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilen kemo-radyoterapidir. Sağ kalım oranları daha yüksek olduğundan genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda önerilen en uygun tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık K-RT önerilmektedir [174]. Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalarda rehber önerileri [173, 186]. Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT, yaş veya komorbiditeler nedeniyle eş zamanlı tedavi uygun değilse ardışık K-RT önerilir. Bu grup hastalarda profilaktik kranial RT yeri yoktur.

2.7.6. İleri Evre Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde hedef, tedaviye bağlı yan etkileri en az seviyede tutarak ve yaşam kalitesini bozmadan, yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yön veren temel özellikler şunlardır [173]: Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı, skuamöz, non-skuamöz histoloji, adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı (epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı) ve tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L 1) ekspresyonudur.

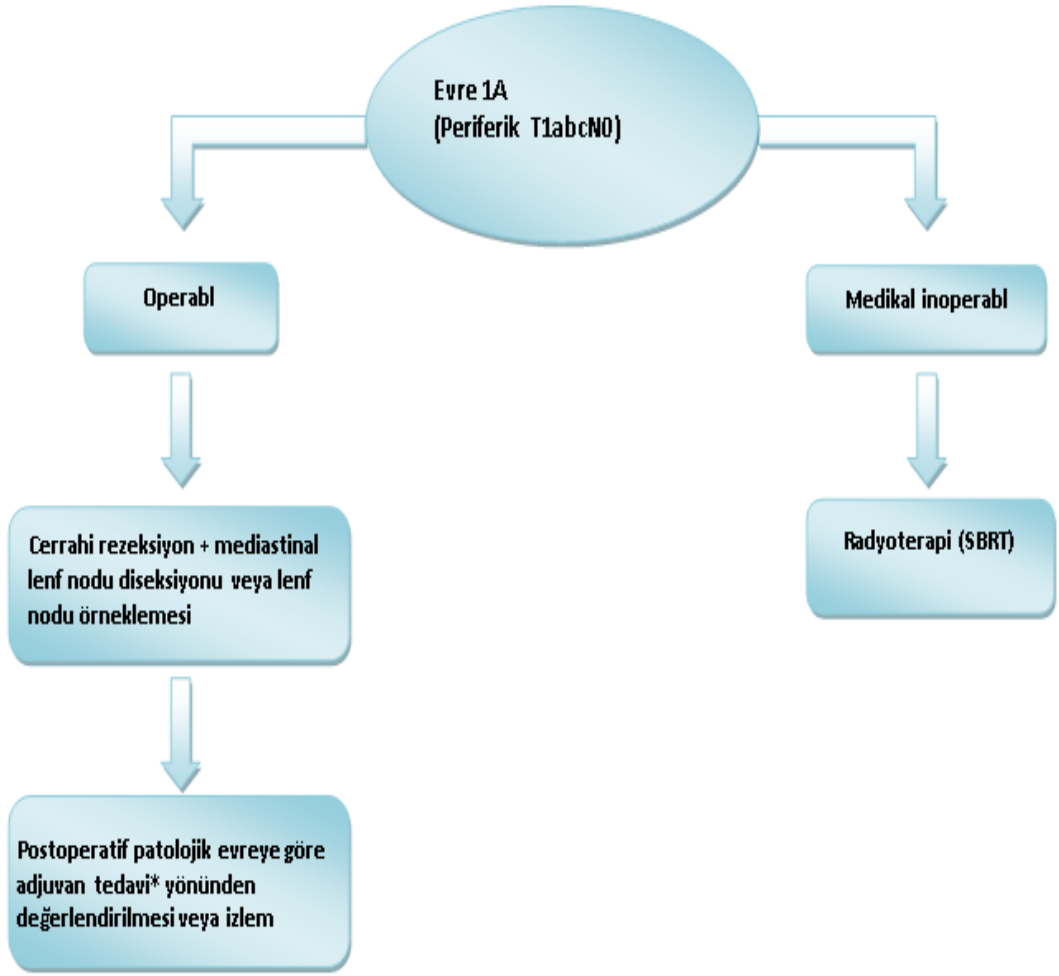
Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolakların ve sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çığır açmış ve bunların hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamasında kullanılması ile kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağ kalımda belirgin uzama elde edilmiştir [173].

2.7.7. Oligometastatik Hastada Yaklaşım

Oligometastatik hastada tümör rezeksiyona uygun ise bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Bu hastalarda PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kraniyal MR ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrelenir [191]. İzole beyin metastazı olan, primer tümör rezeksiyona uygun, N0 ve N1 düzeyinde lenf nodu var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi seçkin yaklaşımdır [191].

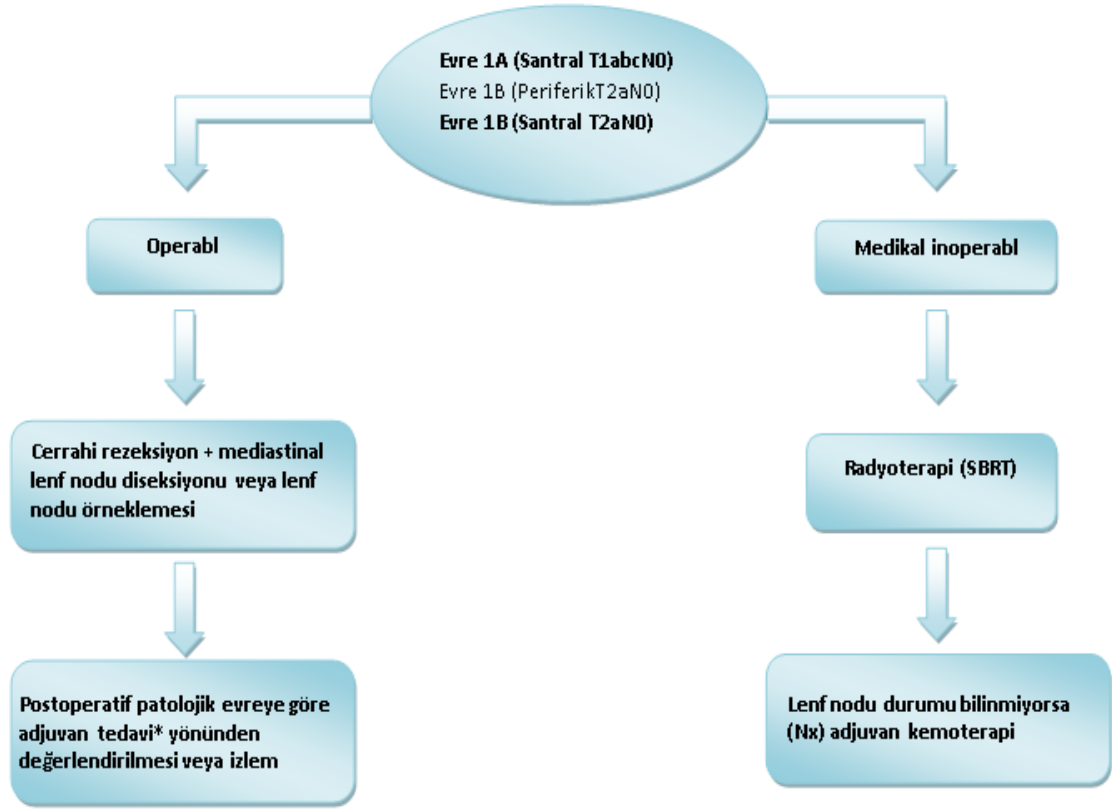
Benzer şekilde izole adrenal metastaz olması durumunda da klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0 ve N1 lenf nodu tutulumu olması durumunda invaziv mediastinal evrelemenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT en etkin yaklaşımdır. Küratif tedavi sonrasında, metakron özellikte beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların tedavi algoritmalarını gösteren grafikler aşağıda gösterilmiştir.



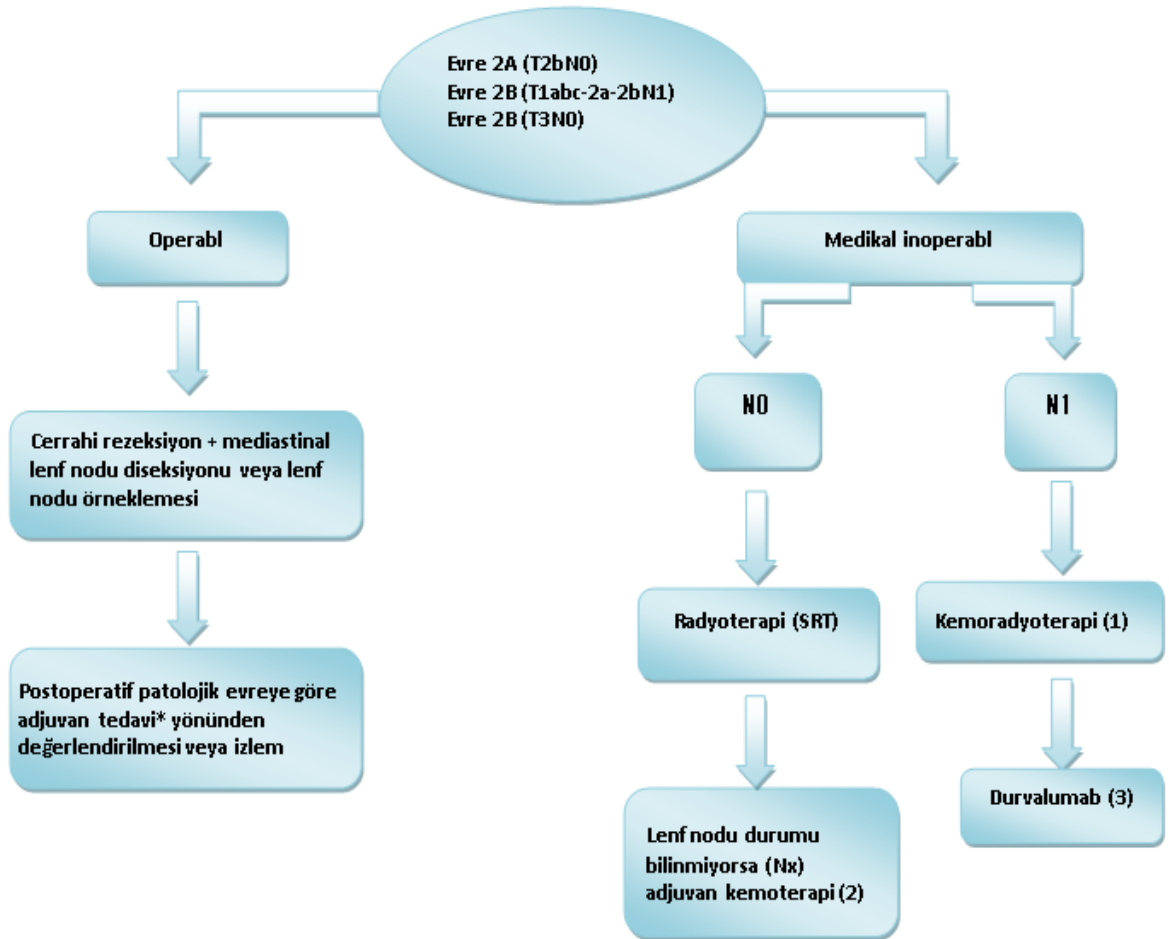
Şekil 4: Evre 1A (Periferik T1abcN0) tedavi algoritması

*Bakınız Şekil 7, 8, 9, 10



Şekil 5: Evre 1A (Santral T1abcN0), Evre 1B (Periferik T2aN0, Santral T2aN0) tedavi algoritması

*Bakınız Şekil 7, 8, 9, 10

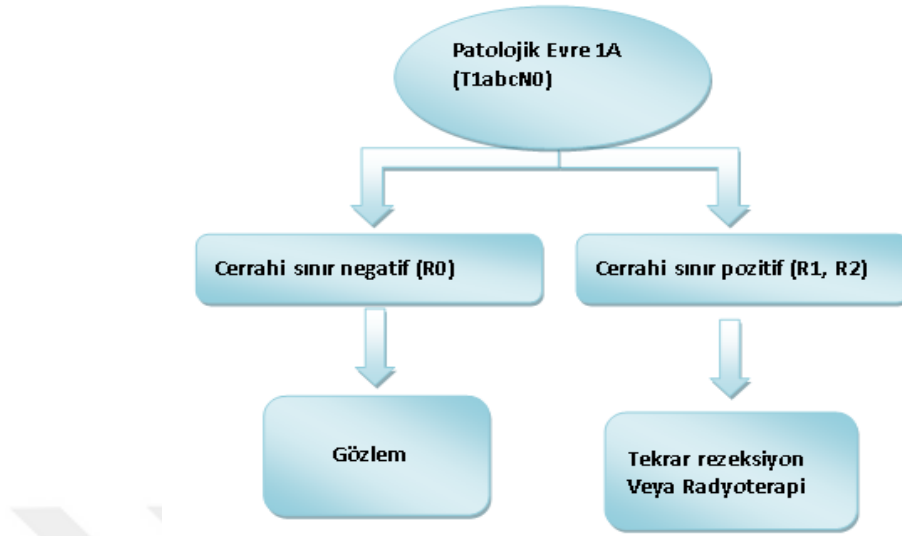


Şekil 6: Evre 2A (T2bN0), Evre 2B (T1abcN1, T2aN1, T2bN1, T3N0) tedavi algoritması

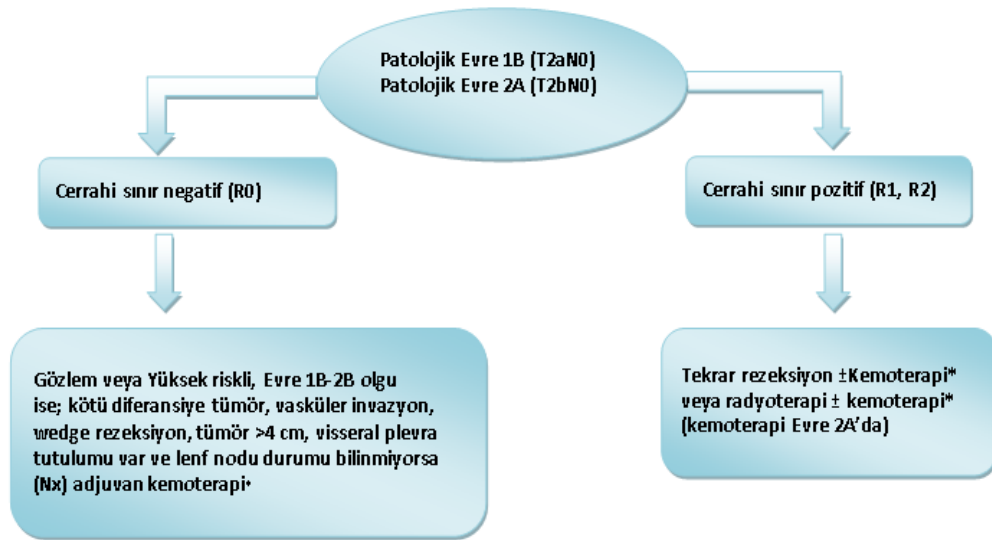
*Bakınız Şekil 7, 8, 9, 10

1,2-Bakınız sayfa 74

3- Durvalumab tedavisinin ülkemizde henüz geri ödemesi yoktu

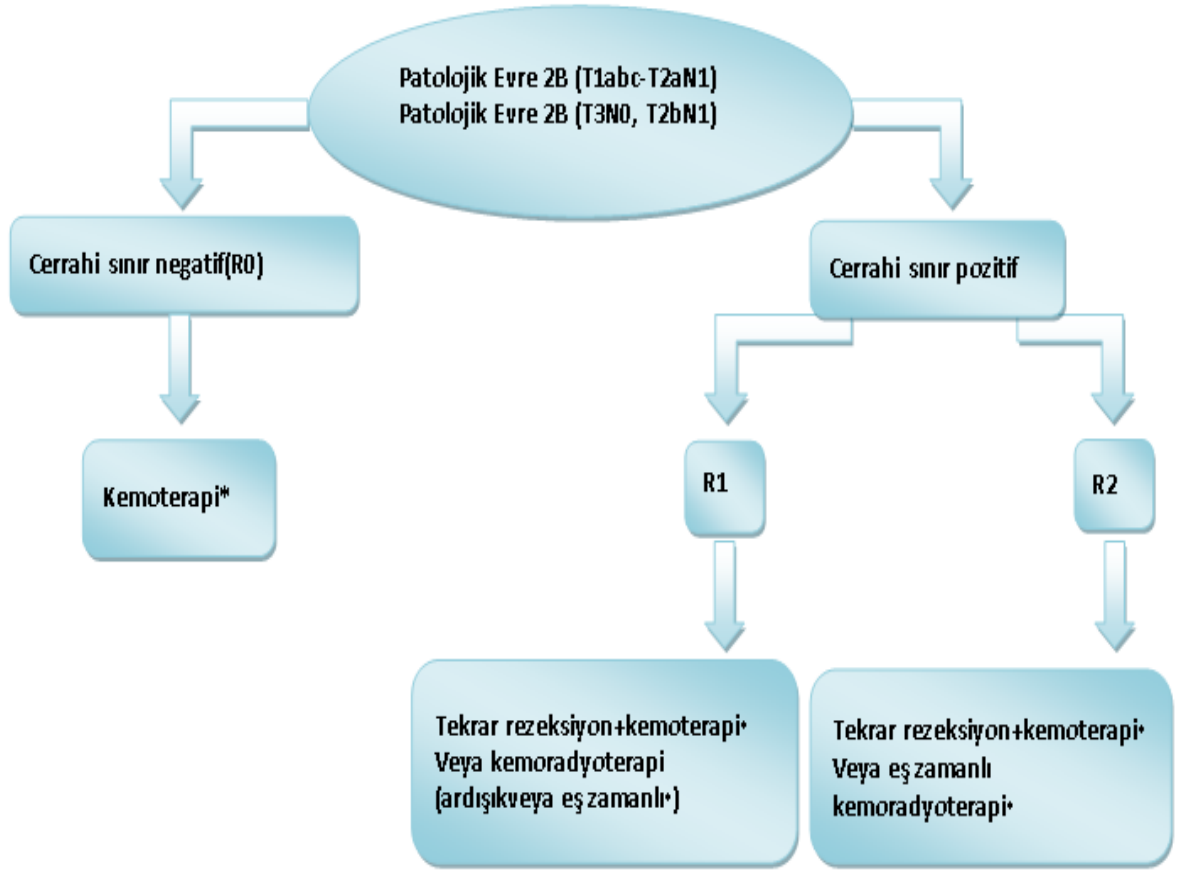


Şekil 7: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 1)



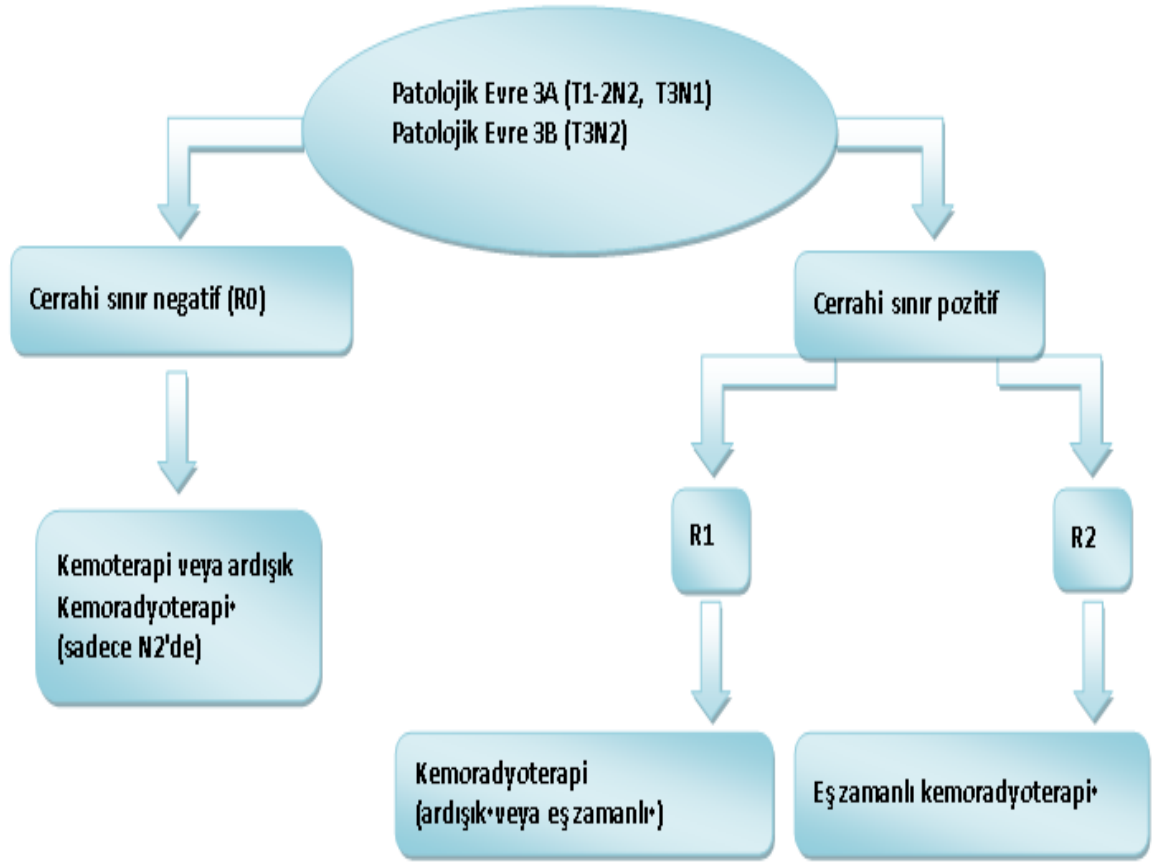
Şekil 8: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 1-2)

*Bakınız sayfa 74



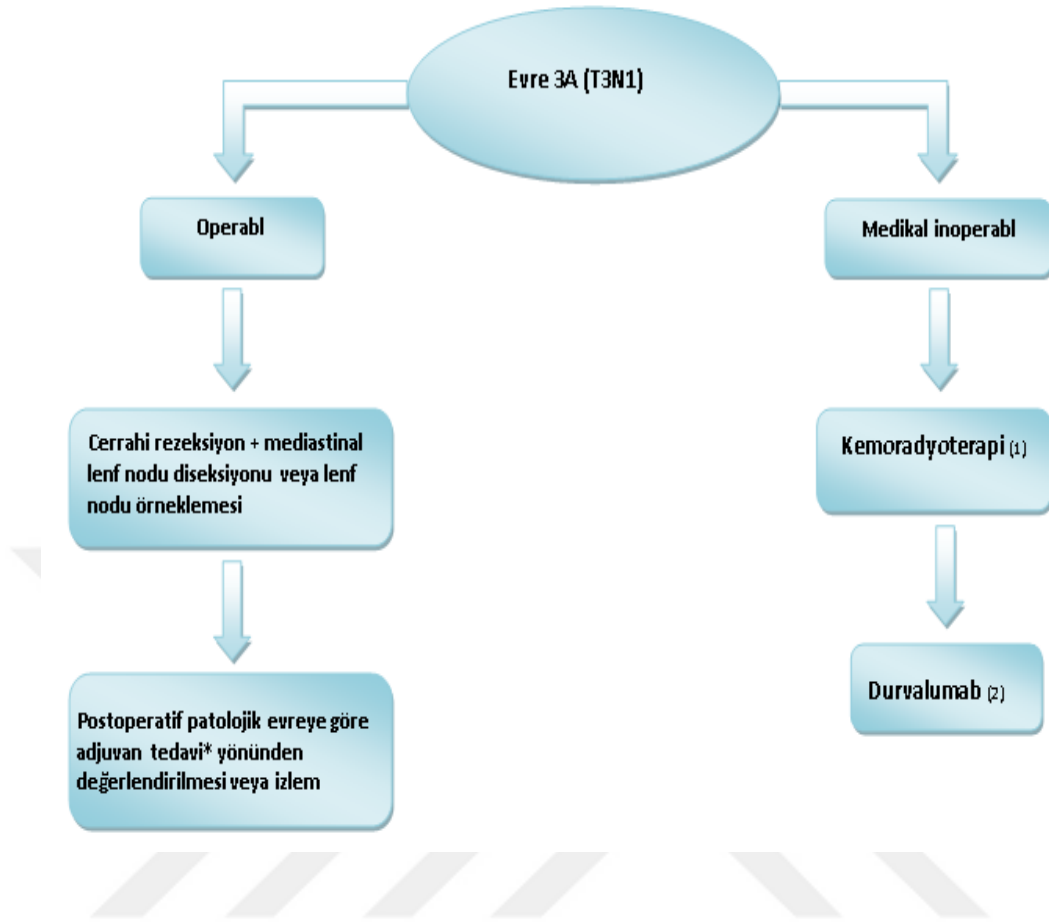
Şekil 9: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 2)

*Bakınız sayfa 74



Şekil 10: Cerrahi sonrası patolojik evrelemeye göre tedavi algoritması (Evre 3)
(Adjuvan Tedavi)

*Bakınız sayfa 74

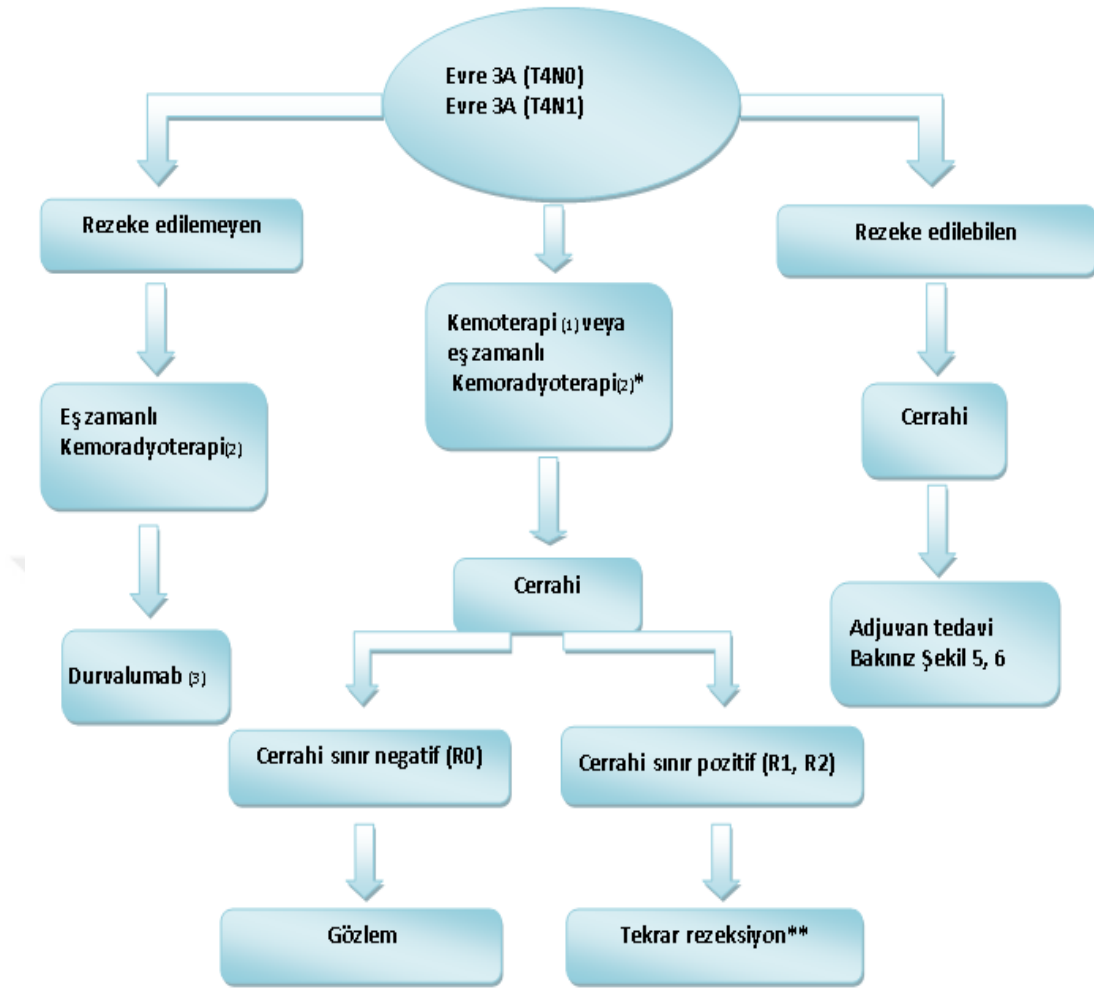


Şekil 11: Evre 3A (T3N1) tedavi algoritması

1-Bakınız sayfa 74

2- Durvalumab tedavisinin ülkemizde henüz geri ödemesi yoktur

*Bakınız Şekil 7, 8, 9, 10

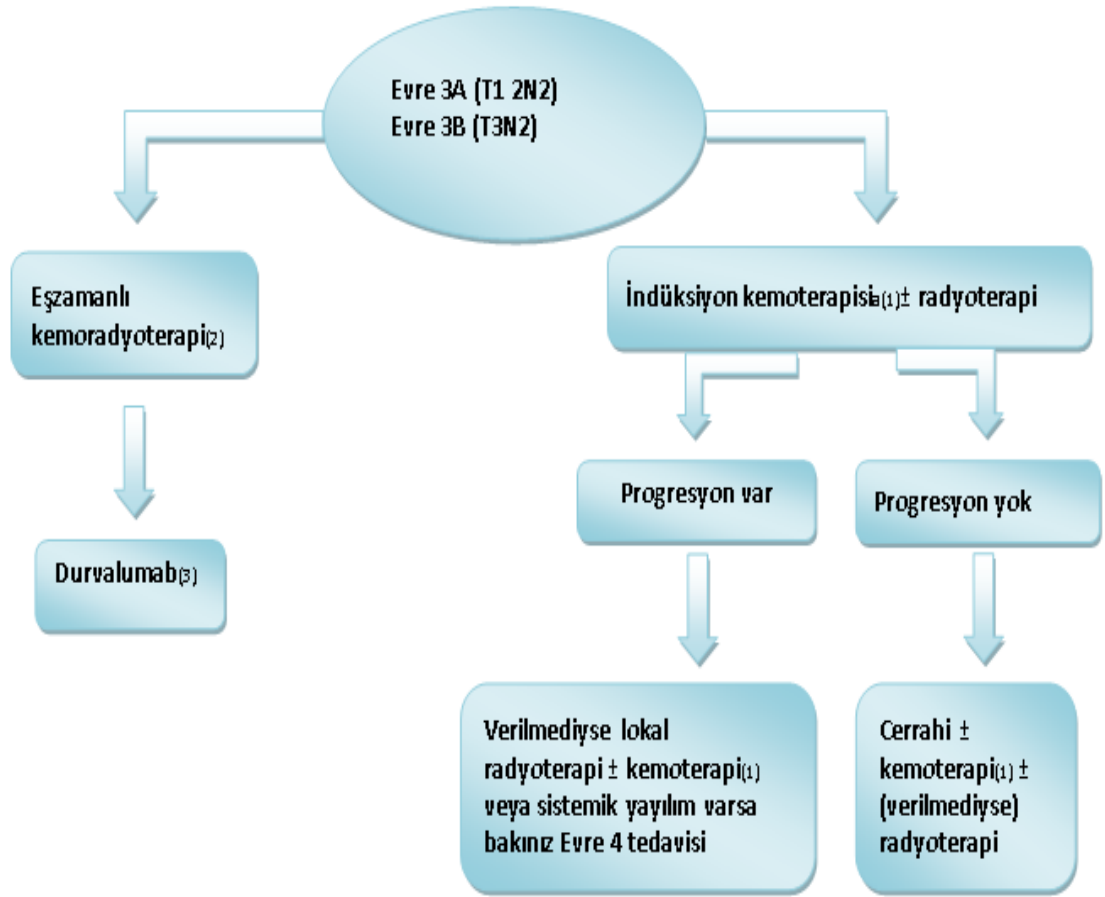


Şekil 12: Evre 3A (T4N0, T4N1) tedavi algoritması

* Kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapiye yanıt veren hastalarda cerrahi tedavi, yanıt vermeyen hastalarda ise evreleme durumuna göre tekrar değerlendirme yapılması

**Rerezeksiyon yapılamayan hastalarda öncesinde almadıysa radyoterapi alması

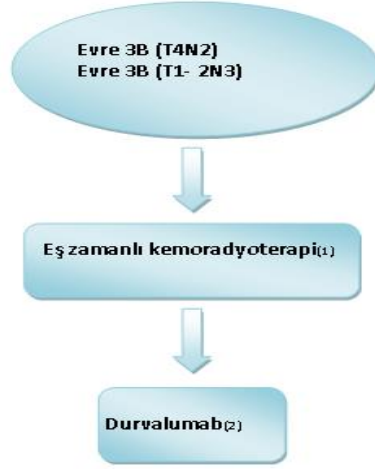
3- Durvalumab tedavisinin ülkemizde henüz geri ödemesi yoktur.



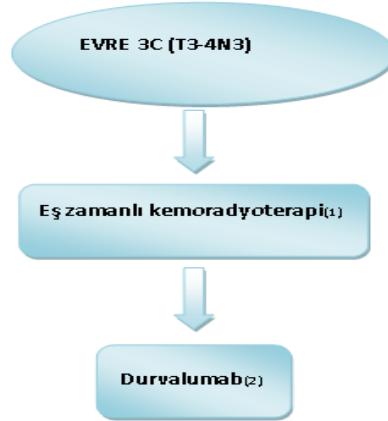
Şekil 13: Evre 3A (T1N2, T2N2, T3N2) tedavi algoritması

1,2-Bakınız sayfa 74

3- Durvalumab tedavisinin ülkemizde henüz geri ödemesi yoktur.



Şekil 14: Evre 3B (T4N2, T1-2 N3) tedavi algoritması



Şekil 15: Evre 3C (T3N3, T4N3) tedavi algoritması

1-Bakınız sayfa 74

2- Durvalumab tedavisinin ülkemizde henüz geri ödemesi yoktur.

2.7.8. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi tedavi rejimleri:

- Sisplatin 50 mg/m² 1 ve 8. gün, vinorelbin 25 mg/m² 1.8.15.22.gün her 28 günde bir, 4 kür
- Sisplatin 100 mg/m² 1. gün, vinorelbin 30 mg/m² 1.8.15.22.gün her 28 günde bir, 4 kür
- Sisplatin 75-80 mg/m² 1. gün, vinorelbin 25-30 mg/m² 1+8. gün her 21 günde bir, 4 kür
- Sisplatin 100 mg/m² 1. gün, etoposid 100 mg/m² 1-3. günler, her 28 günde bir, 4 kür
- Sisplatin 75 mg/m² 1. gün, gemesitabin 1250 mg/m² 1 ve 8. gün her 21 günde bir, 4 kür
- Sisplatin 75 mg/m² 1. gün, dosetaksel 75 mg/m² 1. gün her 21 günde bir, 4 kür
- Nonskuamöz kanser için sisplatin 75 mg/m² 1. gün, pemetreksed 500 mg/m² 1.gün her 21 günde bir, 4 kür

2.7.9. Komorbiditesi olan veya sisplatini tolere edemeyen hastalar için

- Karboplatin 6 AUC 1. gün, paklitaksel 200 mg/m² 1. gün her 21 günde bir, 4 kür •
- Karboplatin 6 AUC 1. gün, gemesitabin 1000 mg/m² 1 ve 8. gün her 21 günde bir, 4 kür
- Nonskuamöz kanser için karboplatin 6 AUC 1.gün, pemetreksed 500 mg/m² 1. gün her 21 günde bir, 4 kür

Tüm rejimler ardışık kemoterapi/radyoterapi için kullanılabilir.

2.7.10. Radyoterapi ile birlikte uygulanan kemoterapi rejimleri

- Sisplatin 50 mg/m² 1, 8, 29 ve 36. gün, etoposid 50 mg/m² 1-5, 29-33. günler; eş zamanlı torasik radyoterapi
- Sisplatin 100 mg/m² 1 ve 29, vinblastin 5 mg/m² / haftalık x 5, eş zamanlı torasik radyoterapi
- Karboplatin 5 AUC 1. gün, pemetreksed 500 mg/m² 1. gün her 21 günde bir 4 kür; eş zamanlı torasik radyoterapi (nonskuamöz)
- Sisplatin 75 mg/m² 1. gün, pemetreksed 500 mg/m² 1. gün her 21 günde bir 3 kür; eş zamanlı torasik radyoterapi (nonskuamöz) ± ilave 4 kür pemetreksed 500 mg/m²
- Paklitaksel 45-50 mg/m² haftalık, karboplatin 2 AUC, eş zamanlı torasik radyoterapi ± paklitaksel 200 mg/m² karboplatin 6 AUC her 21 günde bir, 2 kür

2.7.11. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Nöroendokrin karsinomlar tüm akciğer kanserleri içinde yaklaşık %20 oranında görülürler. Nöroendokrin karsinomlarında %14'ü küçük hücreli akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların 2/3'ünde tanı sırasında hematojen metastaz söz konusudur çünkü küçük hücreli akciğer kanseri hızlı iki katına çıkma süresi (doubling time), yüksek büyüme fraksiyonu ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir.

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalara cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında sınırlı hastalık evresinde mümkün olmaktadır. Bu grup hastalarda endobronşiyal ultrasonografi veya endoskopik ultrasonografi ile mediastinal evreleme gereklidir. Ayrıntılı bir evreleme küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalarda radyoterapi için tedavi rehberi oluşturacaktır. Bu nedenle toraks BT, abdomen BT ve kraniyal MRG planlanmalıdır. Sınırlı hastalık kararı PET/BT ile verilmelidir [192] .

Sınırlı hastalık, güvenli RT alanına girebilen ve bir hemitoraksa sınırlı lezyondur. Yaygın hastalık malign plevral ve perikardiyal efüzyonu da içeren, bir hemitoraksın dışına taşan hastalık için kullanılır. Kontrateral mediastinal ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontrateral hiler ve supraklaviküler lenf bezi yaygın hastalık kapsamındadır.

Evrelemeye göre evre 1-3 küratif RT için uygundur ancak multipl nodül nedenli T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır. Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir ve akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile birlikte platin bazlı KT (sisplatin + etopozid) seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kraniyal ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif radyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır [193] .

3. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO)

Akciğer kanserinde son zamanlarda tanı ve tedavide bulunan birçok yeniliğe rağmen genel sağ kalım hala zayıftır. Tümör evresi, performans durumu, TNM sınıflaması, yaş, histolojik tip, lenfovasküler invazyon, tümörün cerrahi sınır durumu, visseral plevral invazyon gibi birçok parametre ile birlikte bazı moleküler belirteçlerle de sağ kalımı belirlemede prognozu etkileyen önemli faktörlerdir [192-194].

Tam kan sayımı bize kan içeriği hakkında önemli bilgiler veren, rutinde uygulanabilir, ucuz ve pratik bir laboratuvar testidir. Rutin periferik kan sayımları birçok hastalığın ve bozukluğun tanı ve prognozunda faydalı bilgiler sağlayabilir [195, 196]. Nötrofiller ve lenfositler enflamasyonda ve tümör immünolojisinde rol alan iki önemli faktördür ve sistemik enflamasyonun belirteçleridir. Nötrofiller granülositik lökositlerdir ve majör fonksiyonları fagositozudur. Lenfositler ise immün sistemimizin merkez hücreleridir. Patojenlere ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı cevap ve bağışıklık oluşturarak immün sistemin özgül olmasını sağlamakta ve uyarlanmış bir immün sistemin oluşmasını sağlamaktadırlar.

Enflamasyon kanser hücrelerinin çoğalmasında, anjiogenezinde ve metastazında önemli bir role sahiptir ve hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynar [197-203]. Sistemik enflamatuvar yanıtın, kanser gelişim ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kanser hastalarının prognozunu belirlemede hangi enflamatuvar parametrenin diğerlerine göre daha iyi olduğu belli değildir [200]. Bugüne kadar yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLO) sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli bir belirteç olduğu göstermiştir [204]. Yine son zamanlarda ölçülen preoperatif NLO; pankreas, over, prostat, kolorektal, meme, mide ve özofagus ca da dâhil olmak üzere birçok kanser türünde, zayıf sağ kalım ile ilişkili bağımsız ve kolayca ölçülebilen bir prognostik biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır [205-219]. Ayrıca zayıf sağ kalım ile ilişkisini gösteren çok sayıda yayın yapılmıştır [220-234].

Ancak zıt sonuçların olduğu çalışmalar da yayınlanmıştır [235]. NLO bir çok kanserin prognozu ile ilişkilendirilse de spesifik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak myeloid hücrelerin, kanser hücrelerinin çoğalmasında, tümör anjiogenezinin, hücre istilasını ve metastazı proveke ederek, tümör patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir [222]. Özellikle tümör kaynaklı enflamasyon, kemik iliği ve

dalağı etkileyerek, periferik dolaşımda olgunlaşmamış myeloid hücrelerin birikmesine yol açar ve defektif myeloid hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile myelopoezi artırır [236]. Kanserin aracılık ettiği myelopoez ile nötrofil öncüleri myelositler ve promyelositler çoğalır ve dolaşıma verilir. Dolaşımda artan nötrofiller de, kanserden bağımsız enflamasyonun hayati bir parçası veya NLO'nun bir parçası olarak, kanserin önemli bir prognostik faktörü haline dönüşür [237].

Ayrıca yüksek NLO'su olan hastalar nispi lenfositopeniye sahiptir. Bu nedenle maligniteye karşı zayıf bir lenfosit aracılıklı bağışıklık tepkisi sergilerler. Böylece prognoz kötüleşir ve tümörün agresifliği potansiyel olarak artar. Bununla birlikte nötrofili paraneoplastik bir fenomen olarak kabul edilir.

Ek olarak dolaşımdaki nötrofillerin, dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörünün büyük çoğunluğunu barındırdığı ve salgıladığı gösterilmiştir. Yüksek NLO'ya sahip kanserli hastalarda, dolaşımdaki nötrofiller tarafından daha fazla VEGF salgılanır (nötrofiller VEGF'yi aktive eder ve biyoaktivitesini artırır) [238]. Yüksek NLO immun sistem cevabında dengesizliğe ve anti-tümör mekanizmasının bozulmasına yol açarak zarar vermektedir. Bu mekanizmadan dolayı kötü prognozla ilişkili enflamasyon belirteci olarak düşünülmektedir [238-240].

4. PET/CT VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) İLİŞKİSİ

Anormal glukoz metabolizması, tümör hücre fonksiyon metabolizmasının temel özelliklerinden biridir. Tümör tanısı ve tümör biyolojik davranışının değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilir. Son yıllarda gösterildiği üzere, yarı kantitatif 18F-FDG PET parametreleri, primer tümörlerin glukoz metabolizmasını yansıtabilir ve akciğer kanserinde önemli prognostik bilgiler sağlayabilir [241-243].

18FDG uptake'i, malign hücrelerde artan glikoliz ve glukoz taşınması oranı ve akciğer kanserli hastalarda tümör hücresi proliferasyon hızı ile ilgilidir [244-246]. Bu potansiyel mekanizma, 18F-FDG uptake'i artmış hastaların neden daha kötü prognoza sahip olduklarını açıklayabilir.

Standardize edilmiş alım değeri (SUV); 18F-FDG PET'ten türetilen, yaygın olarak kabul gören bir fonksiyonel metabolizma biyobelirtecidir. Maksimum

standardize uptake (SUVmax) değeri, PET/CT'nin en sık kullanılan parametresidir. Dahası, immünohistokimyadan farklı olarak, SUVmax hiçbir cerrahi örnek mevcut olmasa bile sağ kalımı tahmin etmek için kullanılabilir. Önceki çalışmalar, primer tümörün SUVmax'ının akciğer kanserli hastalarda değerli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir [242, 243, 247-249].

¹⁸F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) / bilgisayarlı tomografi (CT), akciğer kanserinde evreleme, nüksü saptama ve öngörücü prognoz için yaygın olarak kullanılmaktadır [250-253].

Yapılan son çalışmalar, kansere bağlı inflamasyonun kanserin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur ve sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak nötrofil-lenfosit oranının (NLO), akciğer kanserinde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Tüm vücudun inflamatuvar-immünolojik bir belirteci olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLO), malign tümörlerde prognoz için bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Son klinik çalışmalar, yüksek NLO'nun akciğer kanseri de dahil birçok kanser türünde kötü bir prognostik gösterge olduğunu göstermiştir [254-258].

Yukarıdaki bilgilere göre SUVmax, tümör hücresi fonksiyon metabolizmasını yansıtır ve tümörün biyolojik davranışını değerlendirmek için kullanılabilir. NLO, tüm vücuda ait bir inflamatuvar-immünolojik belirteci temsil eder ve bu, pro-tümör aktivite ile anti-tümör aktivite arasındaki dengeyi gösterebilir. Tek başına SUVmax veya NLO, tümör özellikleri ve konakçı bağışıklık durumu üzerinde sınırlı bir etki yapabilir. Bu nedenle iki belirtecin de kombine kullanılması akciğer kanserinde prognozun belirlenmesinde daha iyi bir öngörü sağlanmasına yardımcı olabilir.

5. HASTALAR VE YÖNTEM

5.1. Hasta Popölasyonu

Retrospektif dizayn edilen bu alışma İnönü Üniversitesi Tıp Faköltesi Etik Kurul onayı ile yapılmıştır. Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Faköltesi Turgut Özal Tıp Merkezinde opere edilen ve patolojik olarak doğrulanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte anatomik rezeksiyon (lobektomi, bilobektomi, segmentektomi veya pnömonektomi) uygulanan 310 olgu dahil edilmiştir.

Cerrahi öncesi KT ve RT alan hastalar, başka bir organda kanser öyküsü olanlar, ispatlanmış enfeksiyon, akut veya kronik pnömonisi olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı veya bozukluğu olan hastalar, yakın tarihli (14 gün veya daha kısa) steroid veya nonsteroidal, antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve kan transfüzyonu gibi lökosit sayımını etkileyebilecek durumları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Operasyondan sonra 3 yıldan daha kısa takip süresi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Son 3 yıl içinde opere edilen ve kayıtlı verileri eksik olan hastaların çalışmadan çıkarılması ile 2010-2017 yılları arasında opere edilen 244 hasta ile çalışma sürdürüldü.

Dahil edilen hastalar; histopatolojik olarak adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümör ve diğerleri (adenoskuamöz, büyük hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, büyük hücreli bazaloid karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom) olarak gruplandırıldı. Evreleri Evre1A, Evre1B, Evre2A, Evre2B, Evre3A, Evre3B olarak belirlendi.

Veriler hastane kayıt dosyaları, elektronik kayıtlar ve kliniğimizin dış merkezden yönlendirilen hastalar için tuttuğu dosyalardan retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların evrelemesi Uluslararası Akciğer Kanseri alışma Derneği (IASLC) tarafından önerilen TNM 8 sınıflama sistemine göre yapılmıştır.

Çalışmada 244 olgunun preoperatif nötrofil/lenfosit oranına (NLO) bakılmıştır ve preop NLO değerleri de kaydedilmiştir. Aynı grup içerisinde NLO ile korelasyonu araştırılacak olan ve preoperatif PET/BT çekilen veya hasta tarafından dış merkezden

çekilmiş olarak getirilen, 86 olguya ait PET/BT raporları dahil edilmiştir. PET/BT’de raporlanan SUVmax değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmada analiz edilen değişkenler; cinsiyet, yaş, cerrahi yaklaşım, akciğer kanserinin histopatolojik alt tipi, kanser evresi, T skoru, N skoru, NLO değerleri ve SUVmax değerleri dahil olmak üzere kaydedildi. Sağ kalım hesaplamasında ölüm tarihleri ve takip bilgileri Ölüm Bildirim Sistemi ve hastane elektronik kayıtları taranarak elde edildi.

5.2. 18F-FDG PET/BT Görüntüleme Analizi

Hastaların PET/BT görüntülemeleri Turgut Özal Tıp Merkezinde mevcut “Siemens Biograph mCT S(20) 3R; Knoxville, TN, USA ” marka tarayıcı ile elde edildi. PET/BT çekilmeden önce tüm hastaların açlık kan şekerleri ölçüldü ve glukoz seviyelerinin normal olduğu aralıkta (80-120) olduğundan emin olundu. 4-6 saatlik açlık sonrası, 12-14 mCi F-18 Fluoro Deoksi Glukoz’un intravenöz enjeksiyonundan 1 saat sonra supin pozisyonda kollar yukarıda kafadan femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde ardışık görüntüler elde edildi.

Görüntüler tüm vücut projeksiyonu ve üç ortogonal (koronal, sagittal, transaksial) planda kesitler halinde değerlendirildi. Koronal sagittal ve transvers düzlemde elde edilen görüntüler yazılım programı (Syngo. via / VB10B software version/Siemens medical solutions inc) ile değerlendirildi. Çekim esnasında tüm hastalara normal soluk alıp vermeleri önerildi ve normal tidal solunum sırasında çekim yapıldı. Tüm hastaların PET/BT tetkikleri dijital ortamda bir nükleer tıp uzmanı tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Kaydedilen PET ölçümleri ana tümör ve lenf nodları SUVmax değerleri idi. PET/BT için ana dışlanma kriteri kontrast madde alerjisi olanlar belirlendi.

5.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) Analizi

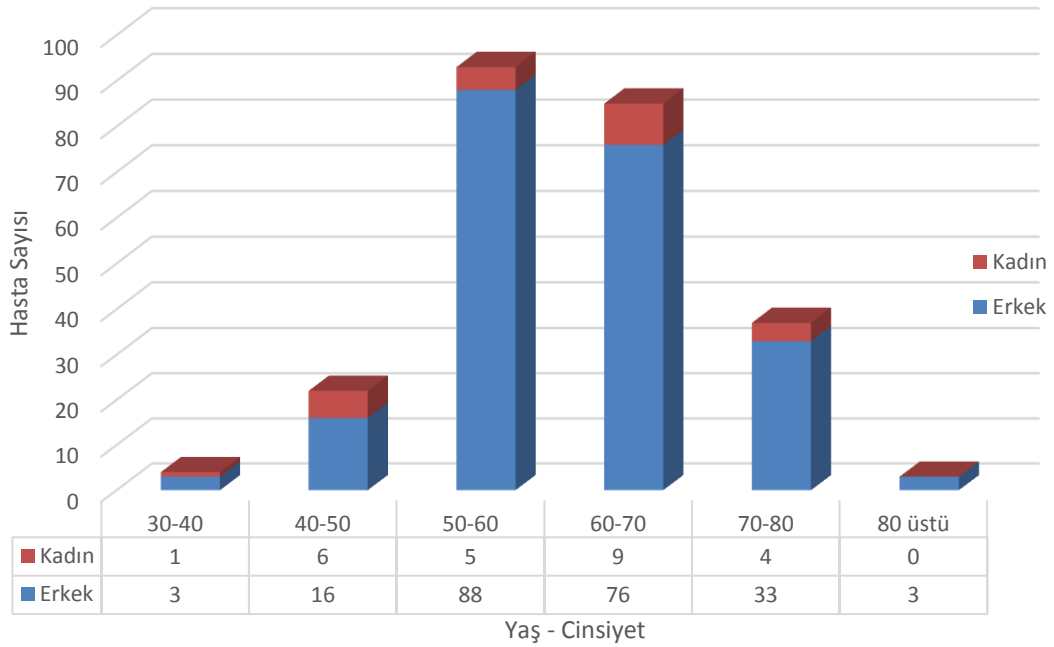
Nötrofil/Lenfosit oranı, ameliyattan önce rutin olarak bakılan tam kan sayımından bakılarak hesaplandı. Nötrofil, lenfosit sayıları ve yüzde oranları otomatik kan sayım cihazı Sysmex XN1000 ile bakıldı. Nötrofil sayımı ($10^3/\mu\text{L}$) ve lenfosit sayımı ($10^3/\mu\text{L}$) yapıldı. NLO, mutlak nötrofil sayımının mutlak lenfosit sayımına bölünmesi ile bulundu. İspatlanmış enfeksiyon, akut veya kronik pnömonisi olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı veya bozukluğu olan hastalar NLO değerlendirmesi için dışlanma kriteri olarak belirlendi.

5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma retrospektif dizayn edildiğinden, belirlenen zaman diliminde kliniğimizde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edilerek örneklem büyüklüğü belirlendi. Verilerin analizi için SPSS (Package for the Social Sciences) versiyon 25.0 kullanıldı. Cerrahi öncesi hastaların NLO düzeyleri ve SUVmax değerleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC (receiver operating curve) analizi kullanıldı. NLO düzeyleri ve SUVmax için ROC analizi kullanılarak cut-off değeri belirlendi. SUVmax ile NLO arasındaki korelasyonu tahmin etmek için Spearman korelasyon katsayısı testi kullanıldı. Genel sağ kalım analizi, tanıya göre sağ kalım, T skorlamasına göre sağ kalım, N skorlamasına göre sağ kalım için Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Gruplar arasındaki sağ kalım farklılıkları hesaplamak için long-rank testleri (Breslow veya Taron testleri) uygulandı. Çok değişkenli sağ kalım analizinde Cox Regresyon analizi kullanıldı. Genel sağ kalım süresi, tanı konan zamandan ölüm zamanına kadar geçen süre olarak hesaplandı. Güven aralıkları %95 olarak belirtildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik parametrelerin sıklıkları sayı ve yüzde olarak verildi ve farkları ki-kare testi ile değerlendirildi.

6.BULGULAR

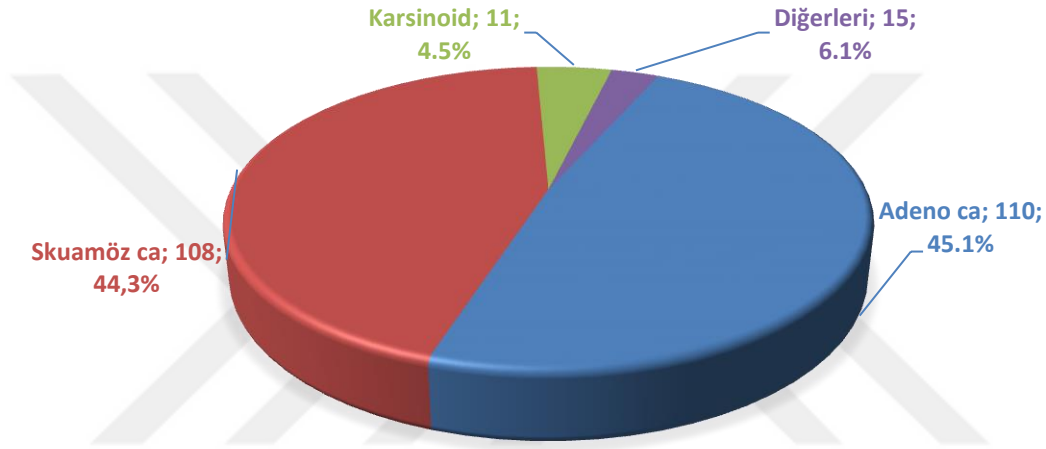
2010-2017 yılları arasında kliniğimizde opere edilen ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan 244 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların yaş ortalaması 60.9 (35-83) olarak hesaplandı. Erkek hastaların yaş ortalaması 61.2 (35-83), kadın hastaların yaş ortalaması 58.7 (38-76) olarak saptandı. Hastaların 219'u (%89.8) erkek, 25'i (%10.2) kadındı. Olguların dekalara göre yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 16: Olguların yaş- cinsiyet dağılımı

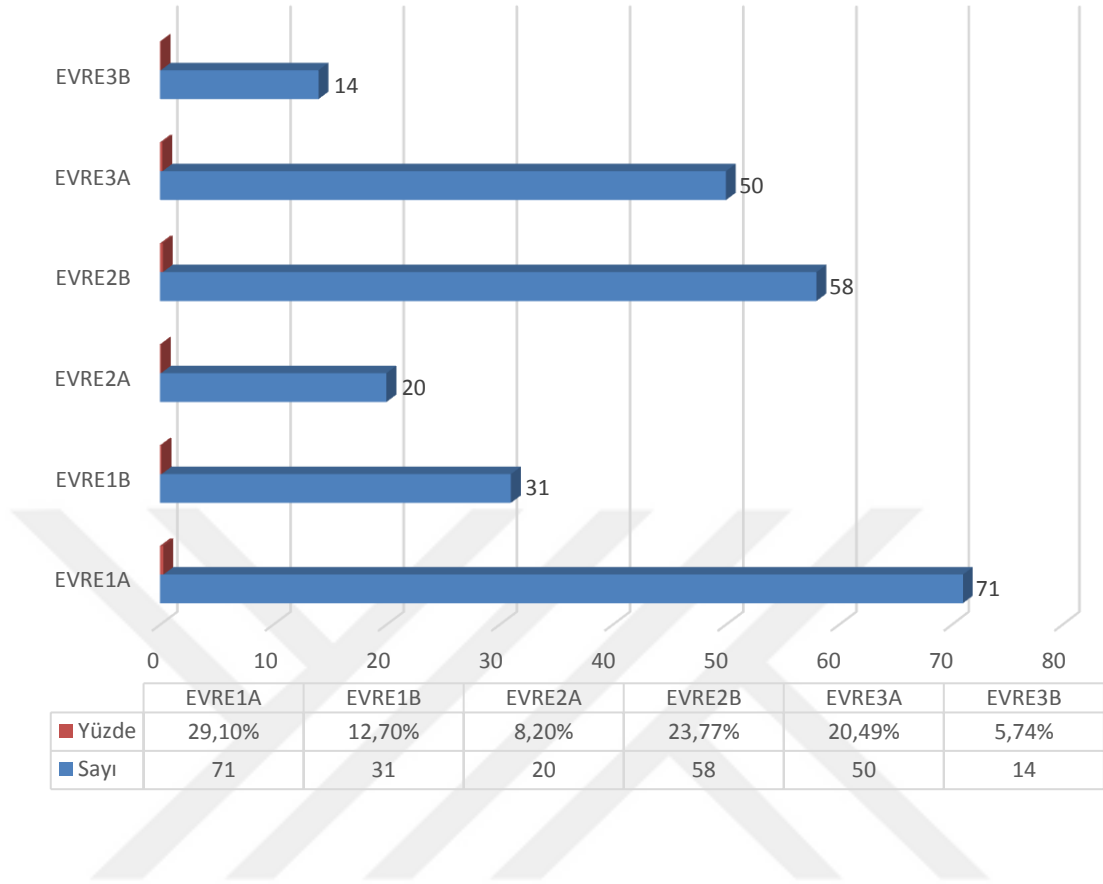
Opere edilen en genç hasta 35 yaşında, en yaşlı hasta 83 yaşındaydı. Üçüncü dekatta opere edilen hasta sayısı 4 (K:1, E:3), dördüncü dekatta opere edilen hasta sayısı 22 (K:6, E:16), beşinci dekatta opere edilen hasta sayısı 93 (K:5, E:88), altıncı dekatta opere edilen hasta sayısı 85 (K:9, E:76), yedinci dekatta opere edilen hasta sayısı 37 (K:4, E:33), sekizinci dekatta opere edilen hasta sayısı 3 (K:0, E:3) olarak saptandı. Opere edilen hastaların yaklaşık %73'ünün beşinci ve altıncı dekatta olduğu görülmektedir. Üçüncü ve son dekatta olgu sayısının azlığını üçüncü dekat için genç

hasta popülasyonunda genel malignite görülme oranlarının düşüklüğüne, sekizinci dekattaki sayı azlığını da ilerlemiş yaşta yüksek malignite, komorbiditeye bağlı ölümler ile inoperabl olguların çokluğu nedeniyle olduğunu söyleyebiliriz. NLO değerlerine bakıldığında ortalama değerin 3.09 (0.64-14.81) olduğu görüldü. NLO'nun ortalaması erkekte 3.16, kadında 2.46 idi. Erkekte ve kadında en yüksek ve en düşük değerler sırasıyla 0.64-14,81 ve 0.72-9.82 idi (Şekil 16).



Şekil 17: Patolojik kanser türleri, sayıları ve yüzdelik oranları

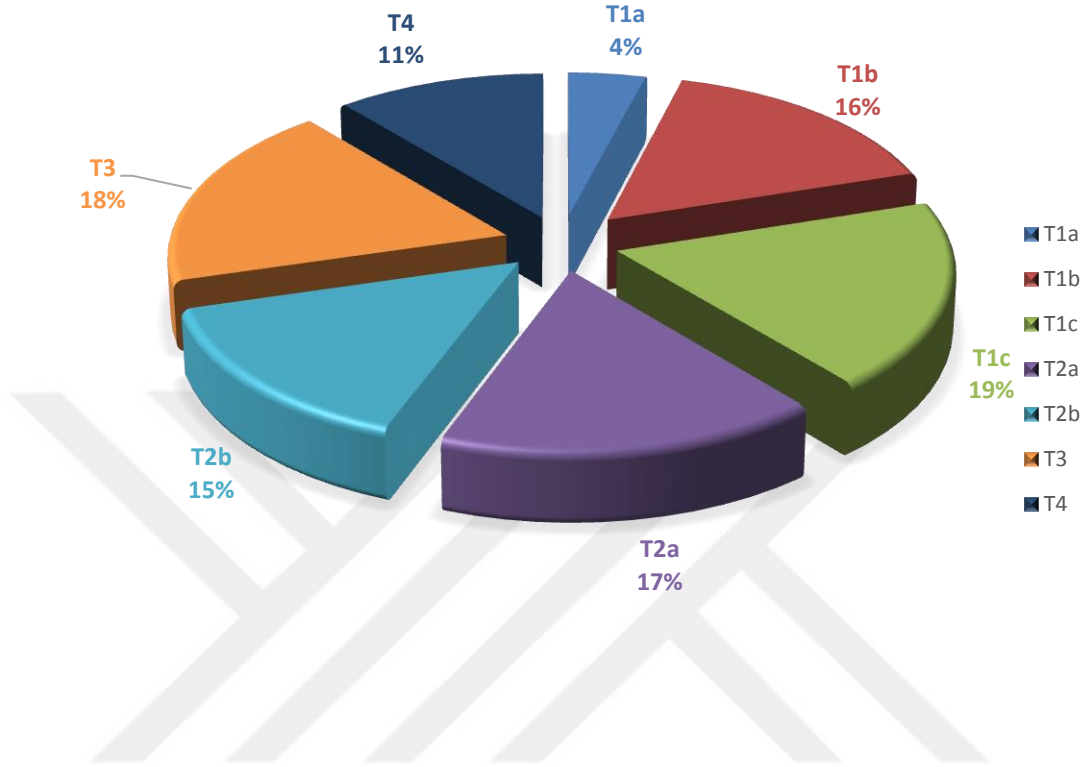
244 küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların 110'u (%45.1) adenokarsinom, 108'i (%44.3) skuamöz hücreli karsinom, 11'i (%4.5) karsinoid ve 15'i (%6.1) diğerleri (adenoskuamöz, büyük hücreli karsinom) olarak saptandı (Şekil 17). Karsinoid tümörler 'diğerleri' olarak adlandırılan gruptan farklı olarak bir grup olarak ele alındı. Karsinoid tümörün yüksek sağ kalım oranına sahip olmasından dolayı sonuçları değiştirebileceği ve istatistiği yanıltıcı etkiye neden olabileceği öngörülerek farklı bir grup olarak değerlendirildi. Olguların patolojik evrelemesi 2017 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından önerilen TNM 8 sınıflama sistemi kullanılarak yapıldı ve çalışmaya dâhil edilen hastaların patolojik evreleri şekil 18'de gösterildi.



Şekil 18: Patolojik evrelerin hastalara göre dağılımı

Hasta sayısı Evre1A’da 71 (%29.1), Evre1B’de 31 (%12.7), Evre2A’da 20 (%8.2), Evre2B’de 58 (23.8), Evre3A’da 50 (%20.5), Evre3B’de 14 (%5.7) olarak tespit edilmiştir (Şekil 18).

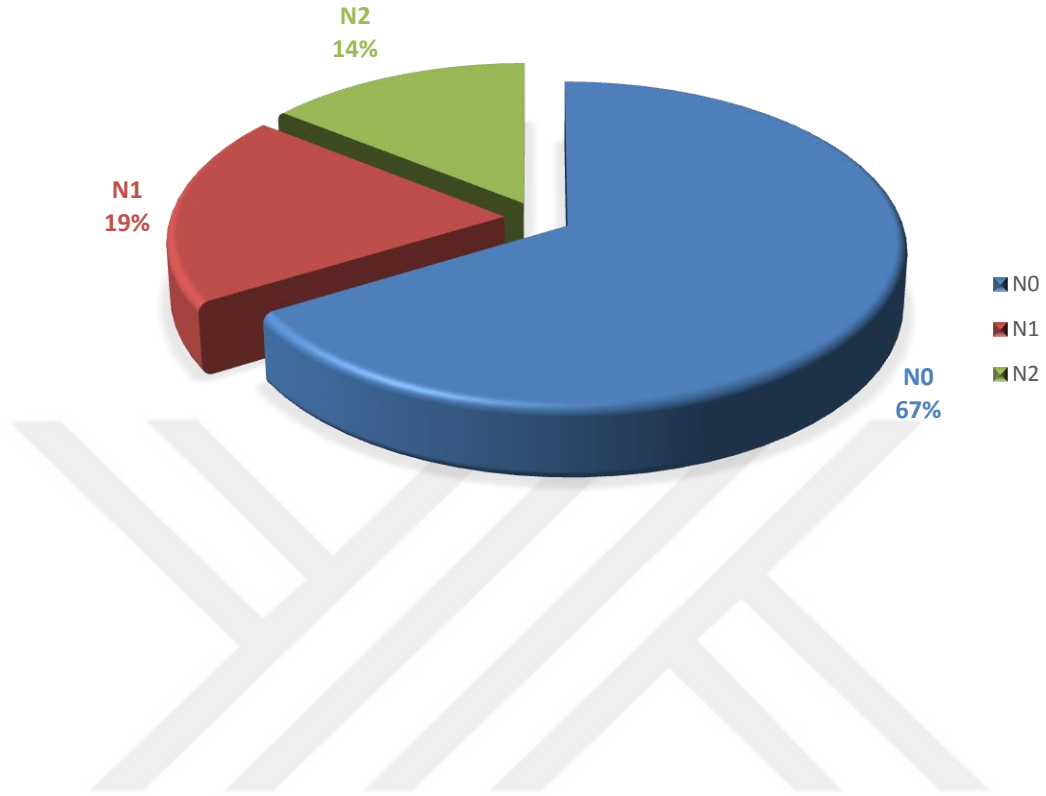
TNM evrelemesinin T ayağını oluşturan tümör boyutu postoperatif patolojik tümör boyutu olup T skorlaması şekil 19’da gösterilmiştir



Şekil19: T skoruna göre hasta yüzdelik dilimleri

Buna göre T1a olan hasta sayısı 10 (%4.1), T1b olan hasta sayısı 39 (%16.0), T1c olan hasta sayısı 46 (%18.9), T2a olan hasta sayısı 41 (%16.8), T2b olan hasta sayısı 36 (%14.8), T3 olan hasta sayısı 45 (%18.4) ve T4 olan hasta sayısı 27 (%11) olarak hesaplanmıştır.

TNM evrelemesinin diğer bir parametresi olan N (Lenf nodu) tutulum sayıları ve yüzdeleri şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20: N skoruna göre hasta yüzdelik dağılımı

Buna göre N0 olan hasta sayısı 162 (%66.39), N1 olan hasta sayısı 47 (%19.26), N2 olan hasta sayısı 35 (%14.34) olarak hesaplanmıştır.

İntraoperatif alınan N1 ve N2 lenf nodlarının patolojik inceleme sonrası bulunan pozitif ve negatif değerlerinin sayısal verileri tablo 15’te gösterilmiştir

6.1. Preoperatif PET/BT Lenf Nodları Ve Postoperatif Patolojik Lenf Nodları Karşılaştırılması:

Lenf nodu istasyonu	Alınan LN	Pozitif LN	Negatif LN
2 Nolu LN istasyonu	7	0	7
3 Nolu LN istasyonu	26	3	23
4 Nolu LN istasyonu	84	9	75
5 Nolu LN istasyonu	93	15	78
6 Nolu LN istasyonu	24	1	23
7 Nolu LN istasyonu	79	9	70
8 Nolu LN istasyonu	55	3	52
9 Nolu LN istasyonu	73	2	71
10 Nolu LN istasyonu	187	27	160
11 Nolu LN istasyonu	183	55	128

. Tablo 15: İntraoperatif alınan lenf nodlarının patolojik incelemesi

İntraoperatif alınan 2 nolu (üst paratrakeal) lenf nodu istasyonu sayısının toplamda 7 olduğu, alınan 7 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası tamamının negatif olduğu görülmüştür.

Üç nolu (prevasküler ve retrotrakeal) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 26 olduğu, alınan 26 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 3 tanesinin pozitif olduğu, 23 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

Dört nolu (alt paratrakeal) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 84 olduğu, alınan 84 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 9 tanesinin pozitif olduğu, 75 tanesinin negatif olduğu görülmüştür.

Beş nolu (subaortik) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 93 olduğu, alınan 93 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 15 tanesinin pozitif olduğu, 78 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

Altı nolu (paraaortik) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 24 olduğu, alınan 24 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 1 tanesinin pozitif olduğu, 23 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

Yedi nolu (subkarinal) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 79 olduğu, alınan 79 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 9 tanesinin pozitif olduğu, 70 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

Sekiz nolu (paraözofagial) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 55 olduğu, alınan 5 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 3 tanesinin pozitif olduğu, 52 tanesinin negatif olduğu izlenmiştir.

Dokuz nolu (pulmoner ligaman) lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 73 olduğu, alınan 73 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 2 tanesinin pozitif olduğu, 71 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

N1 lenf nodu istasyonları olan 10 nolu (hiler) ve 11 nolu (interlober) lenf nodlarına bakıldığında, 10 nolu lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 187 olduğu, alınan 187 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 27 tanesinin pozitif olduğu, 160 tanesinin negatif olduğu görülmüştür.

On bir nolu lenf nodu istasyonundan alınan toplam lenf nodu sayısının 183 olduğu, alınan 183 adet lenf nodunun yapılan patolojik incelemesi sonrası 55 tanesinin pozitif olduğu, 128 tanesinin negatif olduğu saptanmıştır.

Preoperatif bakılan PET/BT incelemelerinde lenf nodu tutulumu olan 32 hastanın, toplamda 44 adet lenf nodunun 18FDG tuttuğu tespit edilmiştir. İntraoperatif 18FDG tutulumları olan lenf nodu istasyonları ile diğer lenf nodu istasyonları eksize edilmiştir. Eksize edilen lenf nodlarının patolojik incelemeleri yapılmış ve PET/CT tutulumu ile patolojik incelemeleri karşılaştırılmıştır.

Lenf nodu istasyonu	Preop	PET(+),PAT(+)	PET(+),PAT(-)	PET(-),PAT(+)
	PET(+)			
2Nolu LN istasyonu	0	0	0	0
3Nolu LN istasyonu	0	0	0	1
4Nolu LN istasyonu	11	2	9	2
5Nolu LN istasyonu	4	1	3	2
6Nolu LN istasyonu	0	0	0	0
7Nolu LN istasyonu	6	4	2	3
8Nolu LN istasyonu	0	0	0	0
9Nolu LN istasyonu	1	0	1	1
10Nolu LN istasyonu	15	6	9	0
11Nolu LN istasyonu	7	3	4	8

Tablo 16: Preoperatif PET pozitif hastaların postoperatif patolojik karşılaştırması

PET (+): PET/BT’de SUVmax tutulumu olan lenf nodu

PET (-): PET/BT’de SUVmax tutulumu olmayan lenf nodu

PAT (+): Patolojik inceleme sonrası tümör pozitif lenf nodu

PAT (-): Patolojik inceleme sonrası tümör negatif lenf nodu

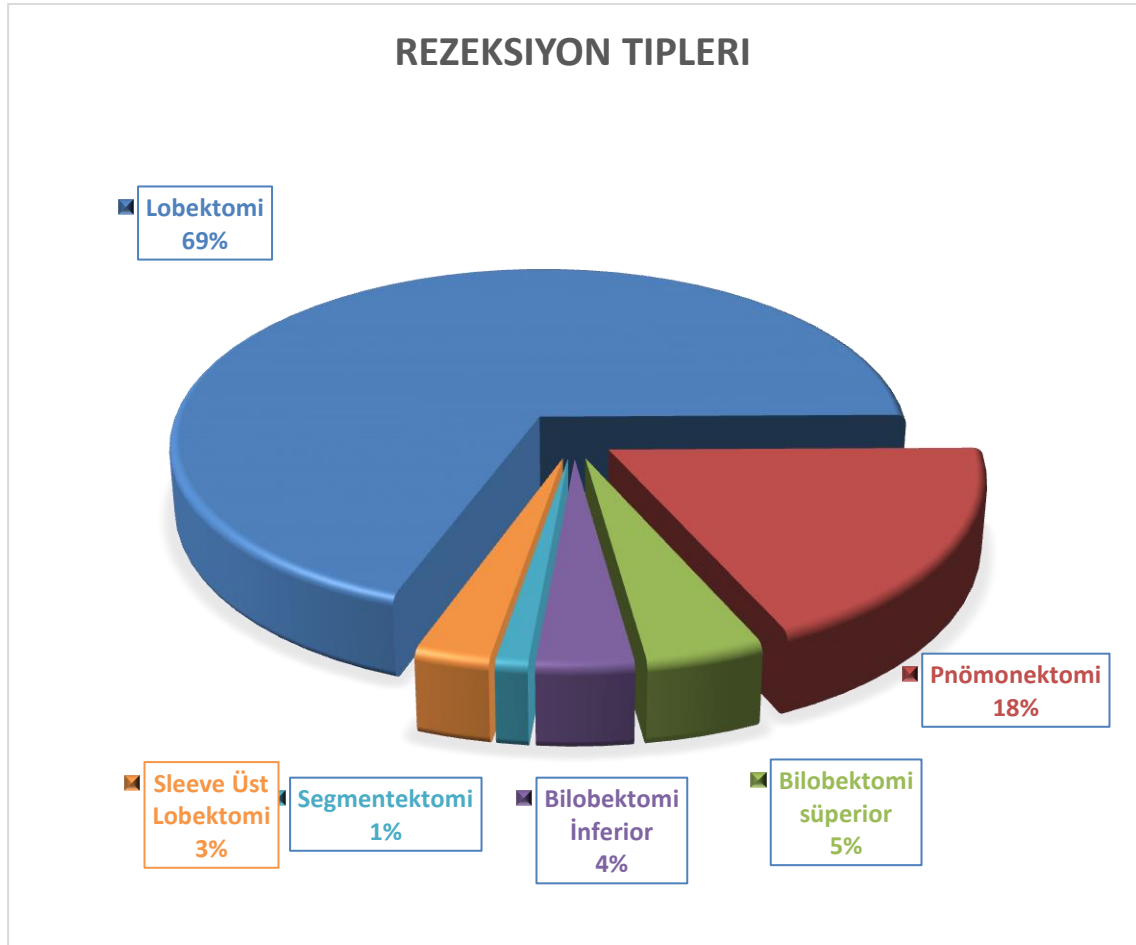
Buna göre preoperatif çekirilen veya hasta tarafından dış merkezde çekirilip getirilen PET/BT de tutulumu olan toplam lenf nodu sayısının 44 olduğu, bunlardan 11'inin 4 nolu lenf nodu istasyonu olduğu görölmüşür. Dört tanesinin 5 nolu lenf nodu istasyonu, 6'sının 7 nolu lenf nodu istasyonu, 1'inin 9 nolu lenf nodu istasyonu, 15'inin 10 nolu lenf nodu istasyonu, 7'sinin 11 nolu lenf nodu istasyonu olduğu saptandı.

Preoperatif PET/BT'de pozitif olan 44 lenf nodunun postoperatif patolojik inceleme sonrası 16'sının tümör pozitif olduğu, 28'inin tümör negatif olduğu belirlendi.

Preoperatif çekilen PET/BT'de herhangi bir tutulum göstermemesine rağmen, postoperatif yapılan patolojik inceleme sonrası 17 adet lenf nodunun pozitif olduğu saptandı.

6.2. Opere Edilen Hastalara Uygulanan Rezeksiyon Tipleri

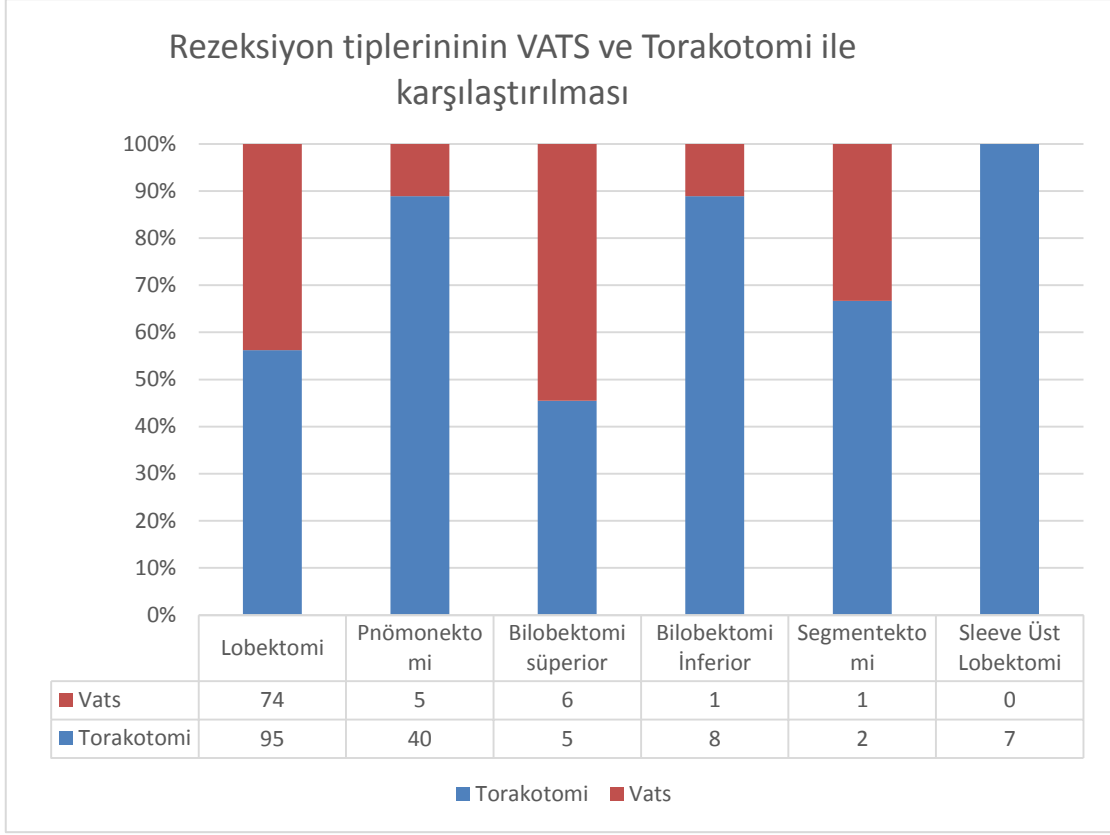
TNM evrelemesine göre evreleri belirlenen ve opere edilen hastaların rezeksiyon tipleri Şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21: Opere edilen hastaların rezeksiyon tipleri

Opere edilen 244 olgunun 169’una (%69.26) lobektomi, 45’ine (%1.44) pnömonektomi, 11’ine (%4.5) bilobektomi superior, 9’una (%3.68) bilobektomi

inferior, 7'sine (%2.86) sleeve üst lobektomi ve 3'üne (%1.22) segmentektomi yapıldı (Şekil 21).

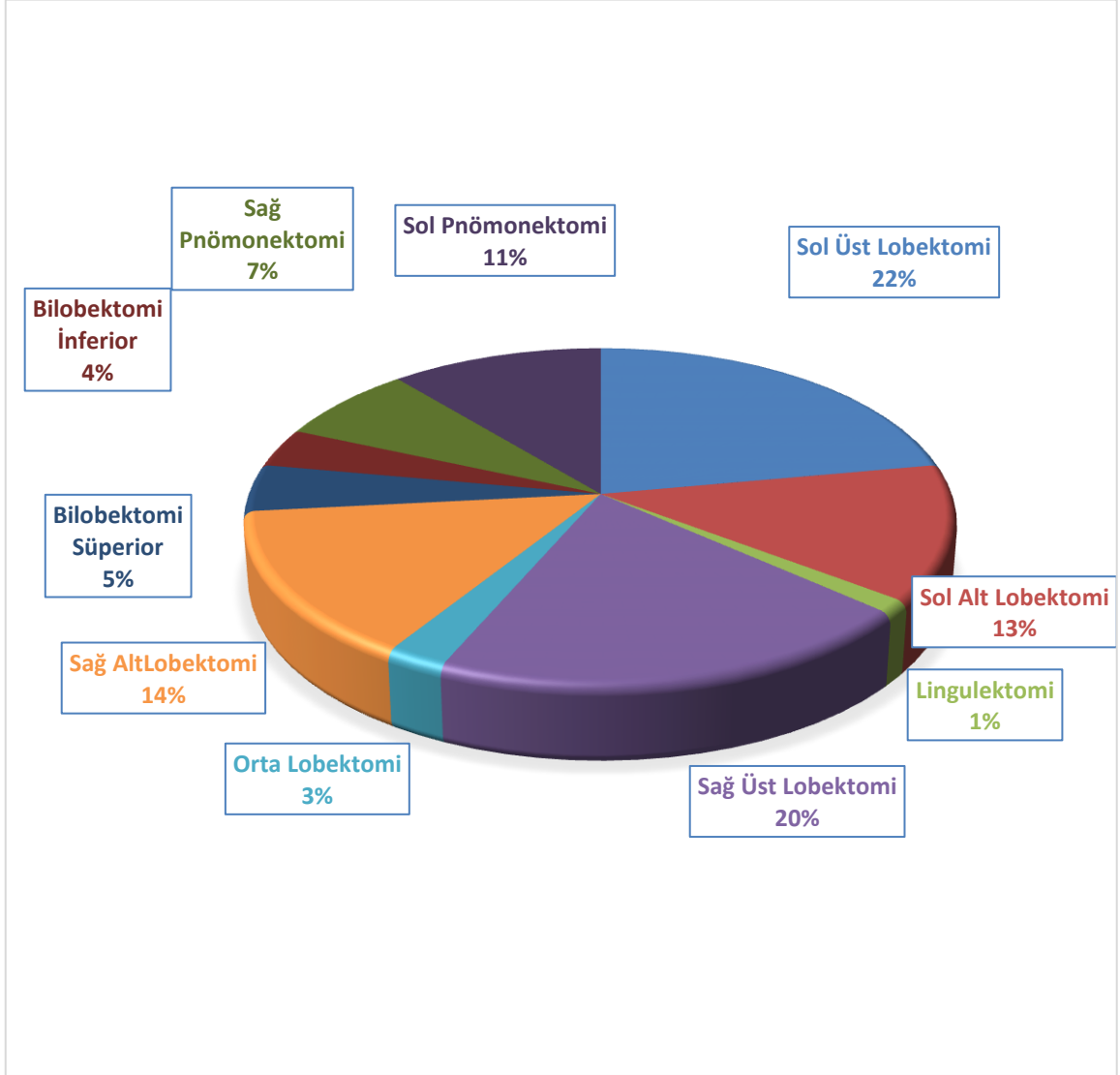


Şekil 22: Rezeksiyon tiplerinin VATS ve torakotomi ile karşılaştırılması

Olgulara akciğer rezeksiyonu uygulamak için yaklaşım olarak posterolateral torakotomi veya VATS tercih edildi. Lobektomi yapılan 169 olgunun 95'i (%56.2) posterolateral torakotomi ile 74'ü (%43.8) VATS ile opere edildi.

Opere edilen 45 pnömonektomi olgusunun 40'ı (%88.9) posterolateral torakotomi, 5'i (%11.2) VATS, bilobektomi superior yapılan 11 hastanın 5'i (%45.5) posterolateral torakotomi, 6'sı (%54.5) VATS, bilobektomi inferior yapılan 9 hastanın 8'i (%88.9) posterolateral torakotomi, 1'i (%11.1) VATS, segmentektomi yapılan 3 hastanın 2'si (%66.6) posterolateral torakotomi, 1'i (%33.3) VATS, sleeve üst lobektomi yapılan hastaların tamamı posterolateral torakotomi kesisi ile opere edildi.

Opere edilen olgularda yapılan rezeksiyonun loblara göre dağılımı şekil 22'de gösterilmiştir.



Şekil 23: Anatomik rezeksiyonların yüzdelik dağılımları

Opere edilen 244 olgudan, 54'üne (%22) sol üst lobektomi, 49'una (%20) sağ üst lobektomi, 35'ine (%13) sağ alt lobektomi, 32'sine (%13) sol alt lobektomi yapıldı. Vakalardan 27'sine (%11) sol pnömonektomi, 18'ine (%7) sağ pnömonektomi, 11'ine (%5) bilobektomi süperior, 9'una (%4) bilobektomi infirior, 6'sına (%3) orta lobektomi ve 3'üne (%1) lingulektomi yapıldı.

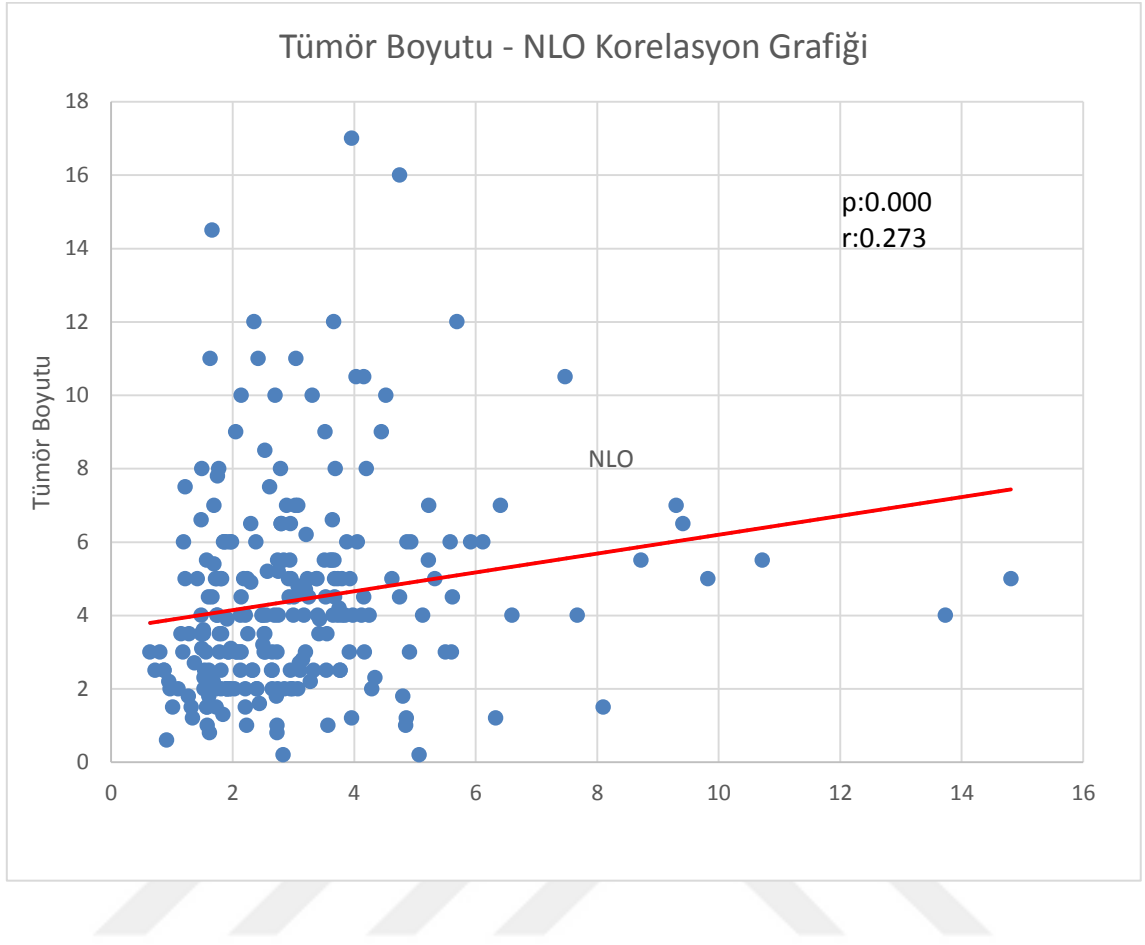
Sol üst lobektomi yapılan 54 olgunun 28'i posterolateral torakotomi, 26'sı VATS ile opere edilirken, sağ üst lobektomi yapılan 49 olgunun 31'i posterolateral torakotomi, 18'i VATS ile opere edildi. Sağ alt lobektomi yapılan 35 olgunun 22'si posterolateral torakotomi, 13'ü VATS ile opere edilirken, sol alt lobektomi yapılan 32 olgunun 17'si posterolateral torakotomi, 15'i VATS ile opere edildi.

Sol pnömonektomi yapılan 27 olgunun 23'ü posterolateral torakotomi, 4'ü VATS ile opere edilirken, sağ pnömonektomi yapılan 18 olgunun 17'si posterolateral torakotomi, 1'i VATS ile opere edildi. Bilobektomi süperior yapılan 11 olgunun 5'i posterolateral torakotomi, 6'sı VATS ile opere edilirken, bilobektomi inferior yapılan 9 olgunun 8'i posterolateral torakotomi, 1'i VATS ile opere edildi. Orta lobektomi yapılan 6 olgunun 4'ü posterolateral torakotomi, 2'si VATS ile opere edilirken, lingulektomi yapılan 3 olgunun 2'si posterolateral torakotomi, 1'i VATS ile opere edildi.

Çalışmamızdaki 244 hastanın %52'sinde kanserin sol yerleşimli olduğu, %48'inde sağ yerleşimli olduğu saptandı. Ancak loblardaki yerleşime bakıldığında literatürdeki çalışmalara benzer olarak her iki hemitoraksta da kanserin en sık üst loblara sonrada alt loblara yerleştiğini saptadık

6.3. Klinik Parametrelerin NLO Ve SUVmax İle İlişkileri Ve Korelasyonu

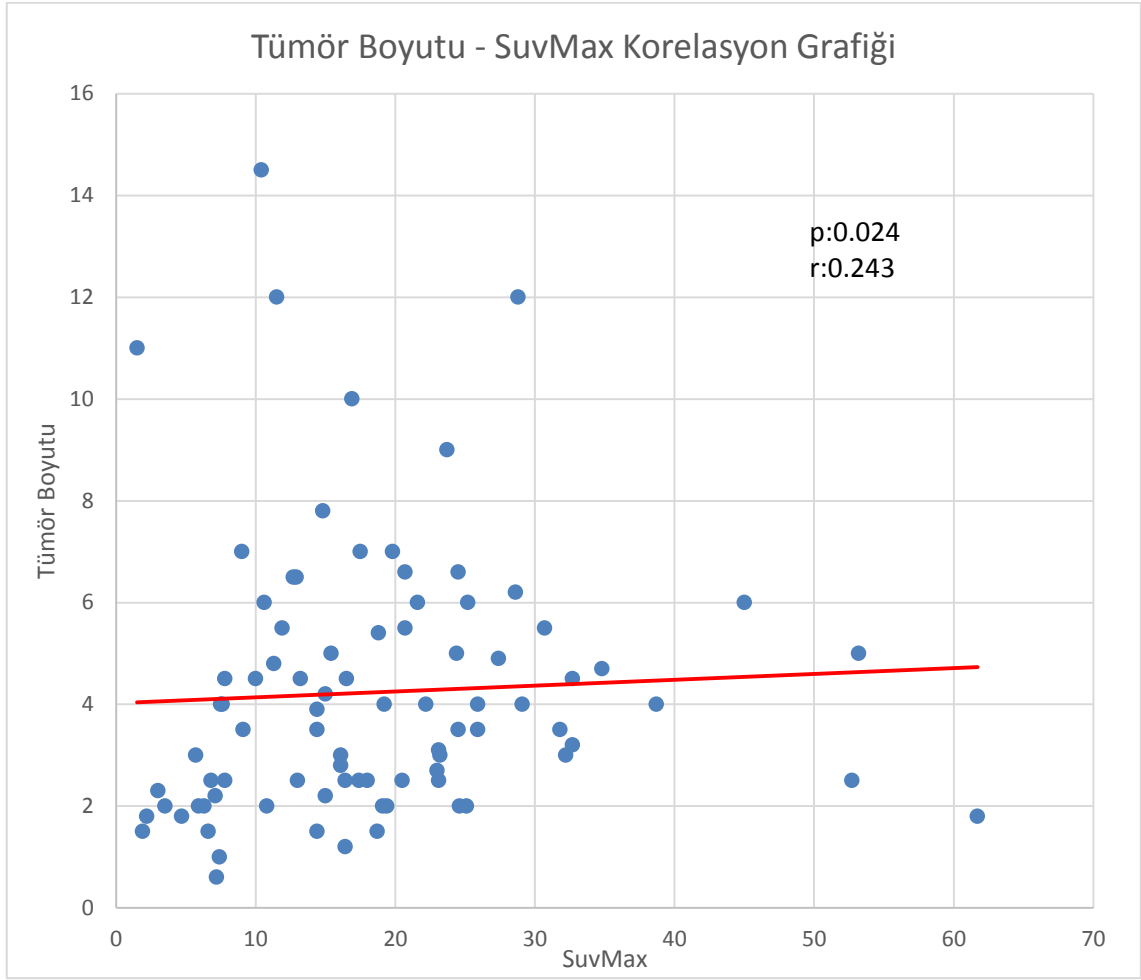
NLO ve SUVmax'ın tümör boyutu ve yaş ile olan korelasyonları incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. Sonuçlar grafik 24, 25, 26, 27'de gösterilmiştir.



Şekil 24: NLO ile tümör boyutu arasındaki korelasyon

NLO ve tümör boyutu arasında yapılan korelasyon çalışmasında, NLO ile tümör boyutu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlendi. $p:0.00$, $r:0.0273$ olarak bulundu (Şekil 24).

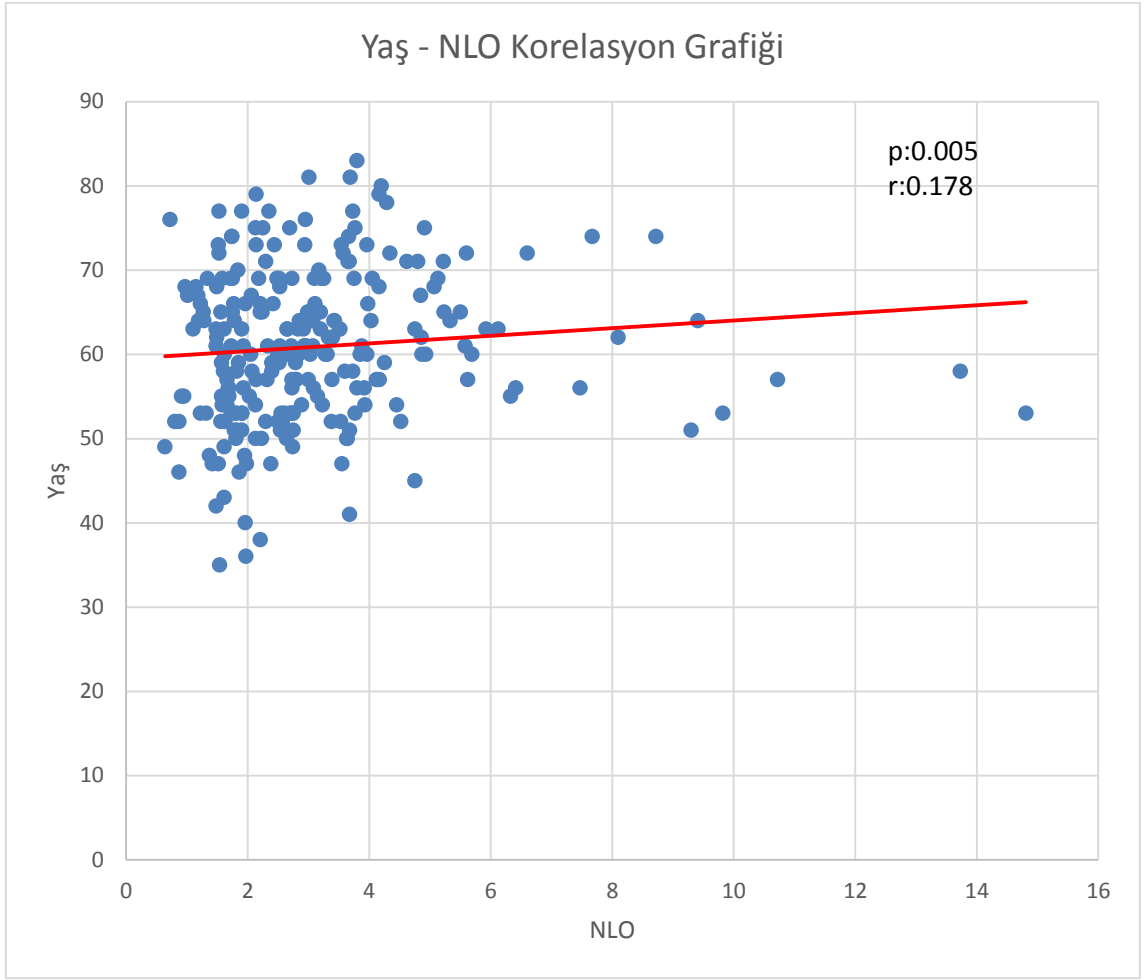
Buna göre tümör çapı arttıkça NLO değerinin de tümör çapına paralel olarak arttığı görülmektedir.



Şekil 25: SUVmax ile tümör boyutu arasındaki korelasyon

SUVmax ve tümör boyutu arasında yapılan korelasyon çalışmasında, SUVmax ile tümör boyutu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlendi ve $p:0.024$, $r:0.0243$ olarak bulundu (Şekil 25).

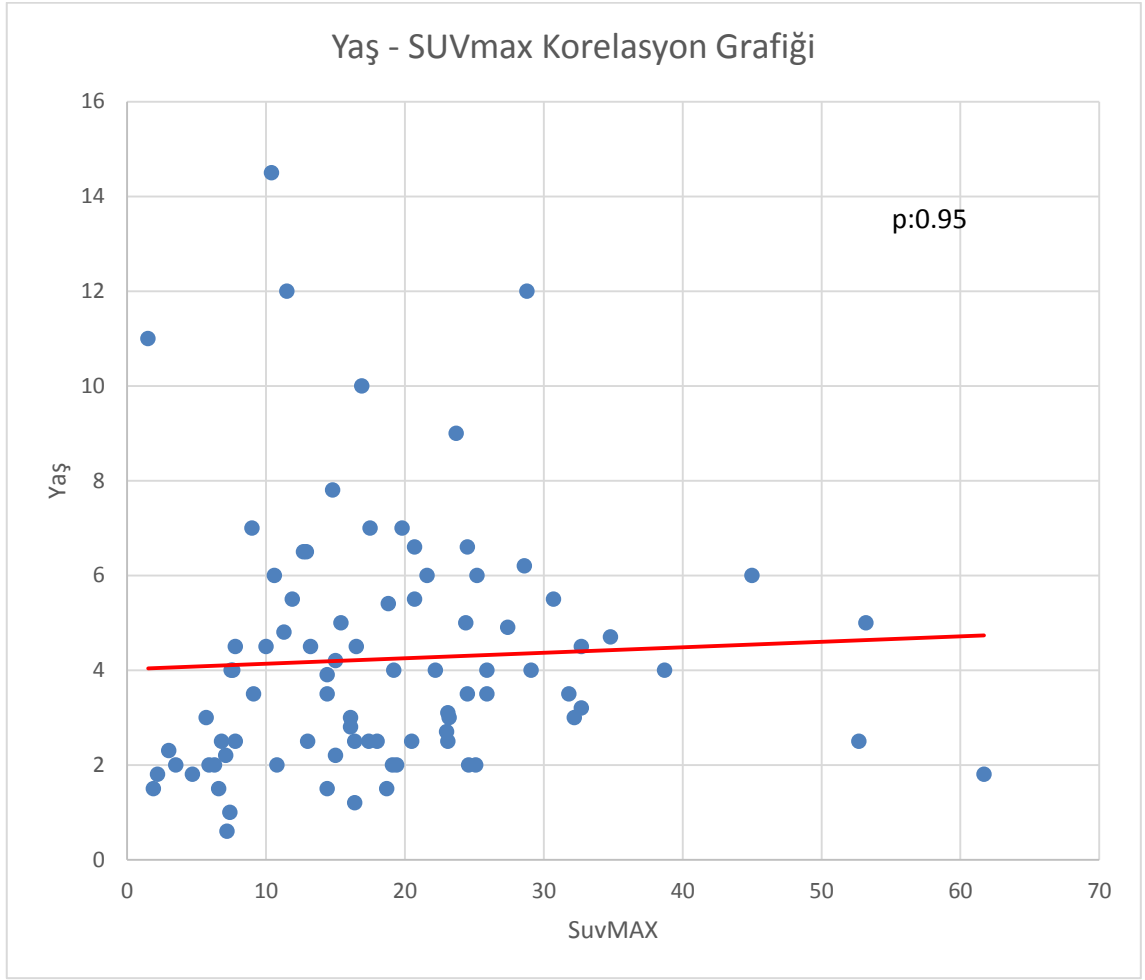
Buna göre tümör çapı arttıkça SUVmax değerinin de tümör çapına paralel olarak arttığı görülmektedir.



Şekil 26: Yaş ile NLO arasındaki korelasyon

NLO ve yaş arasında yapılan korelasyon çalışmasında, NLO ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlendi ve $p:0.005$, $r:0.178$ olarak bulundu (Şekil 26).

Buna göre yaş arttıkça NLO değerinin de yaşa paralel olarak arttığı görülmektedir.



Şekil 27: Yaş ile SUVmax arasındaki korelasyon

SUVmax ile yaş arasında yapılan korelasyon çalışmasında, SUVmax ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. $p:0.950$ olarak bulundu (Şekil 27).

6.4. Klinik Değişkenlerin NLO ve SUVmax İle İlişkisi

	Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO)		P
	<2.235	>2.235	
Yaş	58 (35-79)	62 (41-83)	0.008
Cinsiyet	77 (%31.6)	142 (%58.2)	0.005
Tümör Boyutu	3.71 (0.6-14.5)	4.86 (0.2-17)	0.000

Tablo 17: KHDAK'lı hastalarda klinik değişkenler ile NLO arasındaki ilişki

Yaş, cinsiyet ve tümör boyutu gibi klinik parametreler ile NLO arasında anlamlı bir ilişki saptandı (yaş için p:0.008, cinsiyet için p:0.005, tümör boyutu için p:0.000) (Tablo 17).

	Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO)		P
EVRE	<2.235	>2.235	
Evre 1A	37 (%15.2)	34 (%13.9)	0.047
Evre 1B	12 (%4.9)	19 (%7.9)	
Evre 2A	6 (%2.5)	14 (%5.7)	
Evre 2B	22 (%9.0)	36 (%14.8)	
Evre 3A	12 (%4.9)	38 (%15.6)	
Evre 3B	4 (%1.6)	10 (%4.1)	

Tablo 18: Nötrofil/Lenfosit oranı ile tümör evreleri arasındaki ilişki

Nötrofil/Lenfosit oranı ile tümör evreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, NLO ve tümör evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.047) (Tablo 18).

Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO)			
T Skoru	<2.235	>2.235	P
T1a	4 (%1.6)	6 (%2.5)	0.004
T1b	24 (%9.8)	15 (%6.1)	
T1c	22 (%9.0)	24 (%9.8)	
T2a	16 (%6.6)	25 (%10.2)	
T2b	9 (%3.7)	27 (%11.1)	
T3	11 (%4.5)	34 (%13.9)	
T4	7 (%2.9)	20 (%8.2)	

Tablo 19: Nötrofil/lenfosit oranı ile T skorlaması arasındaki ilişki

Nötrofil/lenfosit oranı ile T skorlaması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, NLO ve T skorlaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0.004) (Tablo 19).

Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO)			
N skoru	<2.235	>2.235	P
N0	66 (%27)	96 (%39)	0.393
N1	14 (%5.7)	33 (%13.5)	
N2	13 (%5.3)	22 (%9.0)	

Tablo 20: Nötrofil/lenfosit oranı ile N skorlaması arasındaki ilişki

Nötrofil/lenfosit oranı ile N skorlaması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, NLO ve N skorlaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (p:0.393) (Tablo 20).

	SUVmax		P
	<12.3	>12.3	
Yaş	61.8 (43-75)	61.2 (36-81)	0.638
Cinsiyet E	21 (%24.4)	54 (%62.8)	0.092
Tümör Boyutu	4.07 (0.6-14.5)	4.3 (1.2-12.0)	0.085

Tablo 21: KHDAK’li hastalarda klinik değişkenler ile SUVmax arasındaki ilişki

Yaş, cinsiyet ve tümör boyutu ile SUVmax arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bu üç klinik değişken ile SUVmax arasında anlamlı bir ilişki olmadığı izlenmiştir (yaş için p:0.638, cinsiyet için p:0.092, tümör boyutu için p:0.085) (Tablo 21).

	SUVmax		
EVRE	<12.3	>12.3	P
Evre 1A	14 (%16.3)	14 (%16.3)	0.004
Evre 1B	3 (%3.5)	6 (%7.0)	
Evre 2A	2 (%2.3)	5 (%5.8)	
Evre 2B	5 (%5.8)	14 (%16.3)	
Evre 3A	3 (%3.5)	16 (%18.6)	
Evre 3B	0 (%0)	4 (%4.7)	

Tablo 22: SUVmax ile evre arasındaki ilişki

SUVmax ile tümör evreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, SUVmax ve patolojik evre arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.004) (Tablo 22).

	SUVmax		
T Skoru	<12.3	>12.3	P
T1a	2 (%2.3)	0 (%0)	0.004
T1b	8 (%9.3)	8 (%9.3)	
T1c	5 (%5.8)	13 (%15.1)	
T2a	3 (%3.5)	12 (%14.0)	
T2b	3 (%3.5)	9 (%10.5)	
T3	3 (%3.5)	13 (%15.1)	
T4	3 (%3.5)	4 (%4.7)	

Tablo 23: SUVmax ile T skoru arasındaki ilişki

SUVmax ile T skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, SUVmax ve T skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p: 0.004) (Tablo 23).

	SUVmax		
N skoru	<12.3	>12.3	P
N0	24 (%27.9)	32 (%37.2)	0.001
N1	3 (%3.5)	15 (%17.4)	
N2	0 (%0)	12 (%14.0)	

Tablo 24: SUVmax ile N skoru arasındaki ilişki

SUVmax ile N skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, SUVmax ve N skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0.001) (Tablo 24).

6.5. Klinik Değişkenler ve Genel Sağ kalım

Klinik parametrelerin genel sağ kalım üzerine etkileri tablo 25’de gösterilmiştir. Bu parametrelerin genel sağ kalım süreleri bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıkları tespit edilmiştir.

Hasta özellikleri		sağ kalım (ay)	%95 CI	P değeri
Yaş	<65	81.9	73.3-90.3	0.012
	≥65	61.7	50.3-73.1	
Cinsiyet	Erkek	77.4	65.1-79.5	0.119
	Kadın	91.2	70.6-111.7	
Yaklaşım	Torakotomi	62.0	41.7-82.2	0.045
	VATS	72.4	59.3-85.4	
Histopatolojik tip	Adenokarsinom	76.6	66.3-86.8	0.206
	Skvamöz hc. li karsinom	68.3	58.4-78.2	
	Karsinoid Tm.	109.5	83.0-135.0	
Evre	1A	81.4	70.6-92.1	0.000
	1B	85.4	65.9-104.9	
	2A	85.8	66.5-105.1	
	2B	73.9	59.9-87.8	
	3A	51.9	40.5-63.3	
	3B	34.0	20.2-47.8	
T skoru	T1a	68.2	47.5-88.9	0.463
	T1b	79.1	63.2-95.1	
	T1c	67.2	53.8-80.6	
	T2a	75.3	58.5-92.1	
	T2b	74.2	58.1-90.3	
	T3	73.9	57.9-89.9	
	T4	51.9	36.3-67.6	
N skoru	N0	87.4	79.0-95.8	

	N1	57.1	44.0-70.3	0.000
	N2	38.7	29.0-48.5	
NLO	<2.235	84.8	74.6-95.1	
	≥2.235	68.7	59.8-77.7	0.007
SUVmax	<12.3	62.9	49.6-76.3	0.032
	≥12.3	44.0	35.9-52.0	

Tablo 25: Klinik değişkenlerin sağ kalım üzerine etkisi

Klinik değişkenlerin (prognostik faktörlerin) genel sağ kalım üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde, 65 yaşından küçük hastalarda ortalama sağ kalımın 81.9 ay, 65 yaşından büyük hastalarda ortalama sağ kalımın 67.1 olduğu gösterildi. Yaşa bağlı sağ kalım için $p:0.012$ olarak belirlendi.

Cinsiyetin sağ kalıma etkisine bakıldığında, erkek cinsiyette ortalama sağ kalımın 77.4 ay, kadınlarda 91.2 olduğu görüldü. Cinsiyete bağlı sağ kalım için $p:0.119$ olarak belirlendi.

Opere edilen hastalara yapılan cerrahi yaklaşımın sağ kalım üzerine etkisine bakıldığında, posterolateral torakotomi yapılan hastalarda ortalama sağ kalımın 62.0 ay, VATS ile opere edilen hastalarda ortalama sağ kalımın 72.4 olduğu görüldü. Yaklaşımına bağlı sağ kalım için $p:0.045$ olarak belirlendi.

Hastaların patolojik tiplerinin sağ kalım üzerine olan etkileri incelendiğinde adenokarsinom tanısı olan hastaların ortalama sağ kalımının 76.6 ay, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların ortalama sağ kalımının 68.3 ay, karsinoid tümör tanısı olan hastaların ortalama sağ kalımının 109.5 ay olduğu görüldü. Histolojik tipe bağlı sağ kalım için $p:0.206$ olarak belirlendi.

Evrenin sağ kalım üzerine olan etkilerine bakıldığında evre 1A'da 81.4, evre 1B'de 85.4, evre 2A'da 85.8, evre 2B'de 73.9, evre 3A'da 51.9, evre 3B'de 34.0 aylık ortalama sağ kalım olduğu hesaplandı. Evreye bağlı sağ kalım için $p:0.000$ olarak belirlendi.

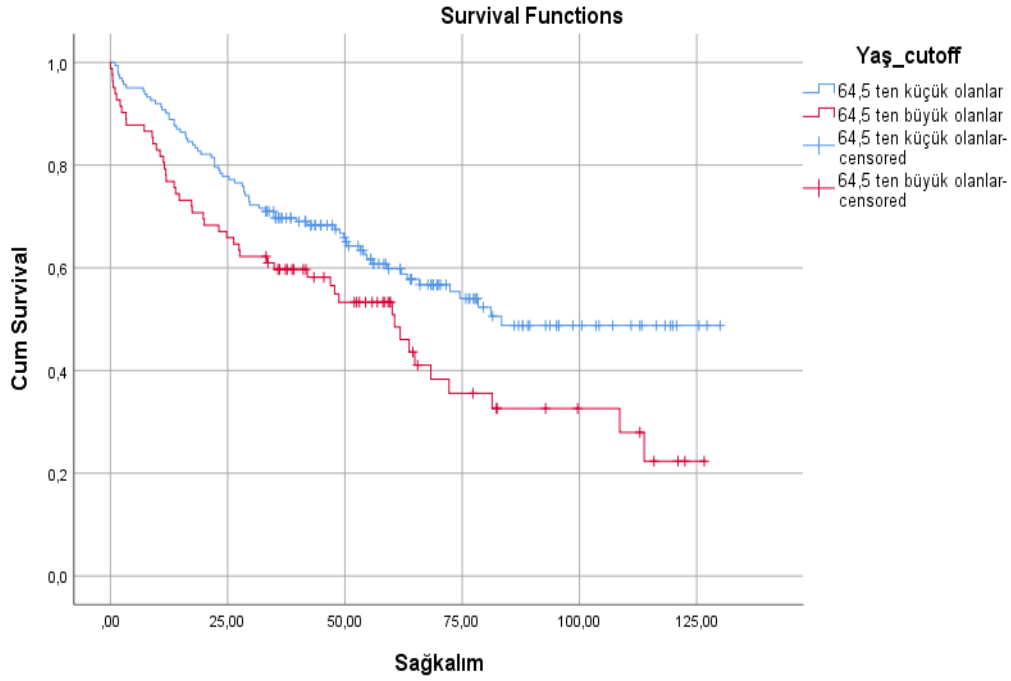
T skorunun ortalama sağ kalım üzerine olan etkilerine bakıldığında T1a'da 68.2, T1b'de 79.1, T1c'de 67.2, T2a'da 75.3, T2b'de 74.2, T3'de 73.9 ve T4'te 51.9 aylık bir ortalama sağ kalım hesaplandı. T skoruna sağ kalım için $p:0.463$ olarak belirlendi.

N skorunun sağ kalım üzerine olan etkilerine bakıldığında N0'da 87.4 aylık, N1'de 57.1 aylık, N2'de 38.7 aylık bir ortalama sağ kalım hesaplandı. N skoruna bağlı sağ kalım için $p:0.000$ olarak belirlendi.

NLO'nun sağ kalım üzerine etkisine bakıldığında, NLO'nun 2.235'ten küçük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 84.8 ay olduğu, NLO'nun 2.235'ten büyük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 68.7 ay olduğu görüldü. NLOya bağlı sağ kalım için $p:0.007$ olarak belirlendi.

SUVmax'ın sağ kalım üzerine etkisine bakıldığında, SUVmax'ın 12.3'ten küçük olduğu grupta ortalama sakalımın 62.9 ay olduğu, SUVmax'ın 12.3'ten büyük olduğu grupta ortalama sakalımın 44.0 ay olduğu görüldü. SUVmax'a bağlı sağ kalım için $p:0.032$ olarak belirlendi.

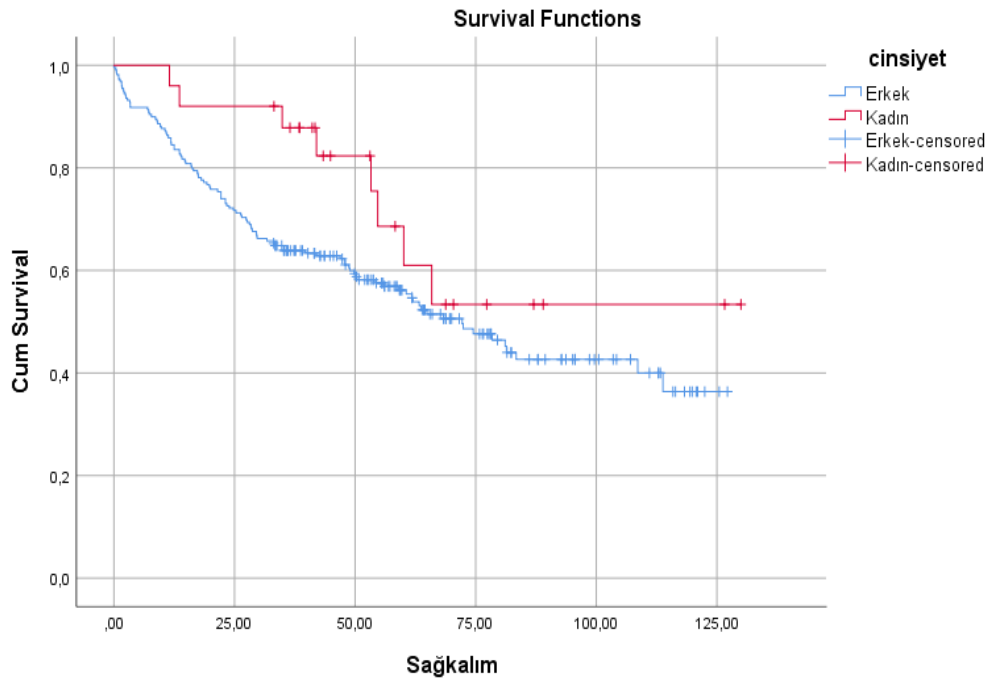
Yapılan değerlendirmelere göre, yaşı, evre, N skoru, NLO ve SUVmax ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.



Şekil 28: Yaşa bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

Yapılan ROC analizine göre yaş için bir cut-off değeri saptandı. Sensitivite % 72 ve spesifite %41 olarak hesaplandı ve yaş için cut-off değeri 64.5 (AUC:0.580; p:0.044) olarak bulundu. Buna göre yaşı 64.5'ten küçük olan hastalarda genel sağ kalım 81.9 ay (%95 CI:73.3-90.3; p:0.012) olduğu hesaplanırken, yaşı 64.5'ten büyük olan hastalarda genel sağ kalım 61.7 ay (%95 CI:50.3-73.1; p:0.044) olduğu hesaplandı (Şekil 28).

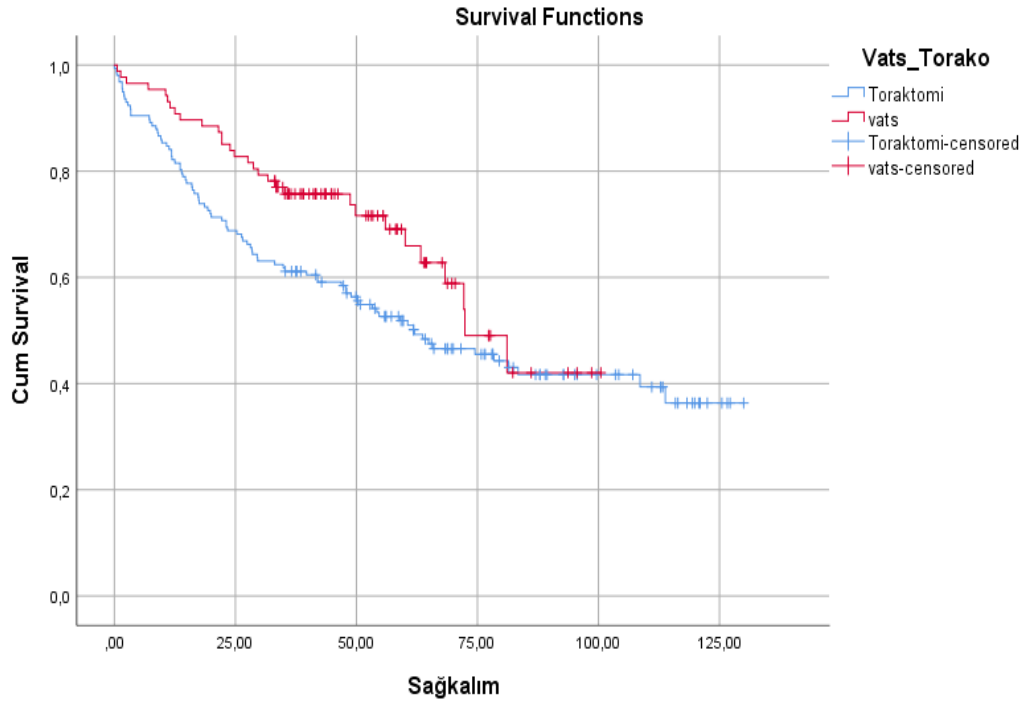
Yaş ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre yaşı 64.5'ten büyük olan olgular daha düşük bir genel sağ kalıma sahipken, yaşı 64.5'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha fazladır.



Şekil 29: Cinsiyete bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

Cinsiyete bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, erkeklerde ortalama sağ kalımın 77.4 ay (%95 CI:65.1-79.5; p:0.119) olduğu saptanırken, kadınlarda ortalama sağ kalımın 91.2 ay olduğu (%95 CI:70.6-111.7; p:0.119) olduğu bulundu (Şekil 29).

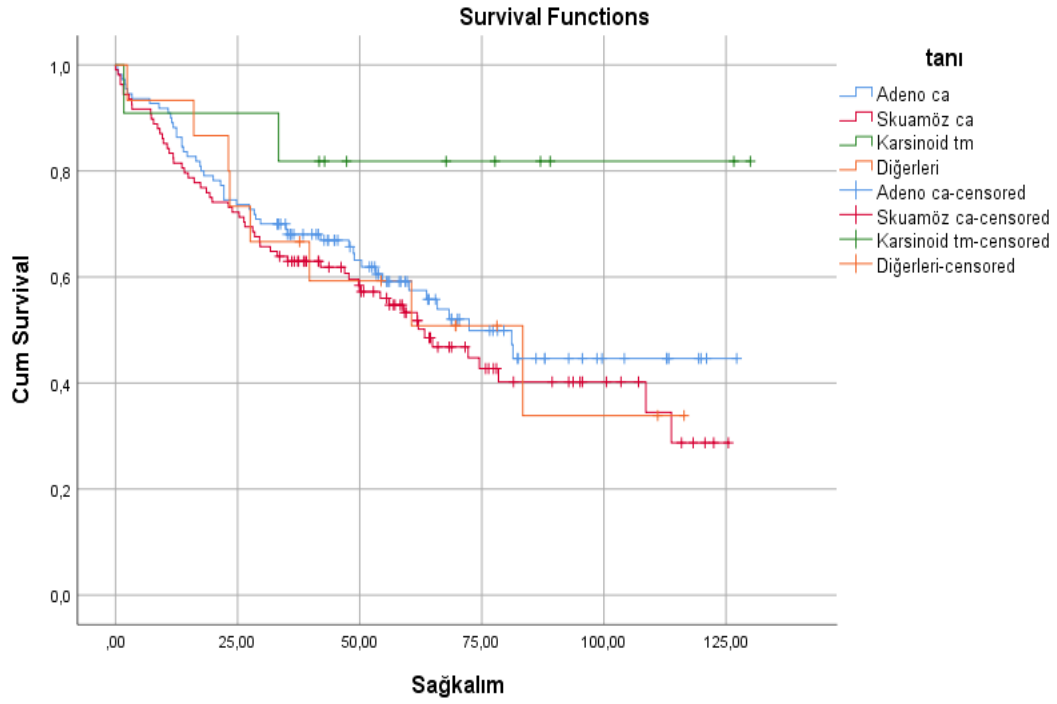
Cinsiyet ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna göre cinsiyete bağlı genel sağ kalımlar değerlendirildiğinde, kadın cinsiyette genel sağ kalım erkek cinsiyete göre daha fazladır ve ortalama sağ kalım kadın cinsiyet lehine anlamlı bulunmuştur.



Şekil 30: Cerrahi yaklaşıma bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

Yapılan değerlendirmede ortalama genel sağ kalımın 75.2 ay (%95 CI:68.2-82.2 p: 0.045) olduğu bulundu. Posterolateral torakotomi ile opere edilen hastalarda genel sağ kalımın 62.0 ay (%95 CI:41.7-82.2 p:0.045) olduğu, VATS ile opere edilen hastalarda genel sağ kalımın 72.4 ay (%95 CI:59.3-85.4 p:0,045) olduğu görüldü (Şekil 30).

Cerrahi yaklaşım ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Buna göre cerrahi yaklaşıma bağlı genel sağ kalımlar hesaplandığında, VATS ile opere edilen hastalarda genel sağ kalım daha yüksekken, posterolateral torakotomi ile opere edilenlerde genel sağ kalım daha düşüktür. Genel sağ kalım VATS lehine anlamlı bulunmuştur.

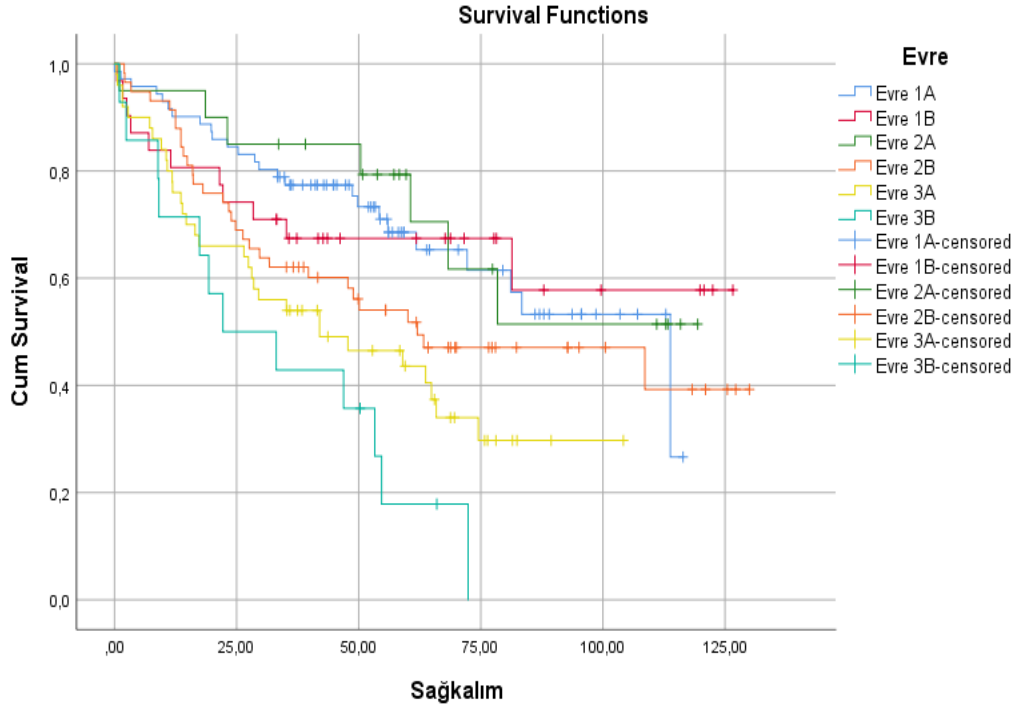


Şekil 31: Histopatolojik tanıya bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

Histopatolojik tipe bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, adenokarsinom tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 76.6 ay (%95 CI:66.3-86.8 p:0.206) olduğu, skuamöz hücreli karsinom tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 68.3 ay (%95 CI:58.4-78.2 p:0.206) olduğu, karsinoid tümör tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 109.5 ay (%95 CI:83.6-135.4 p:0.206) olduğu bulunmuştur (Şekil 31).

Buna histopatolojik tanı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. En iyi sağ kalımın karsinoid tümörde görüldüğü, adekarsinomlu

olgularında skuamöz hücreli karsinom tanılı olgulardan daha fazla sağ kalıma sahip olduğu bulundu.

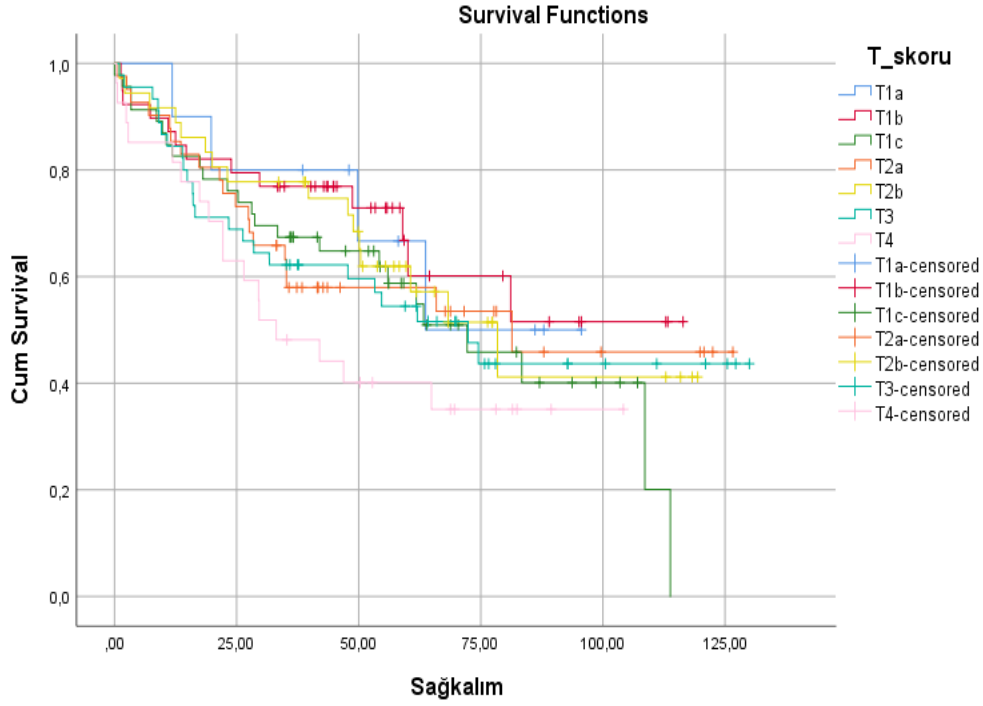


Şekil 32: Evreye bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

Şekil 32'ye bakıldığında evre 1A'da genel sağ kalımın 81.4 ay (%95 CI:70.6-92.1 p:0.000), evre 1B'de genel sağ kalımın 85.4 ay (%95 CI:65.9-104.9 p:0.000), evre 2A'da genel sağ kalımın 85.8 ay (%95 CI:66.5-105.1 p:0.000), evre 2B'de genel sağ kalımın 73.9 ay (%95 CI:59.9-87.8 p:0.000), evre 3A'da genel sağ kalımın 51.9 ay (%95 CI:40.5-63.3 p:0.000) ve evre 3B'de genel sağ kalımın 34.0 ay (%95 CI:20.2-47.8 p:0.000) olduğu hesaplandı (Şekil 32).

Evre ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre en iyi sağ kalıma evre 1 hastalar sahipken, patolojik evre

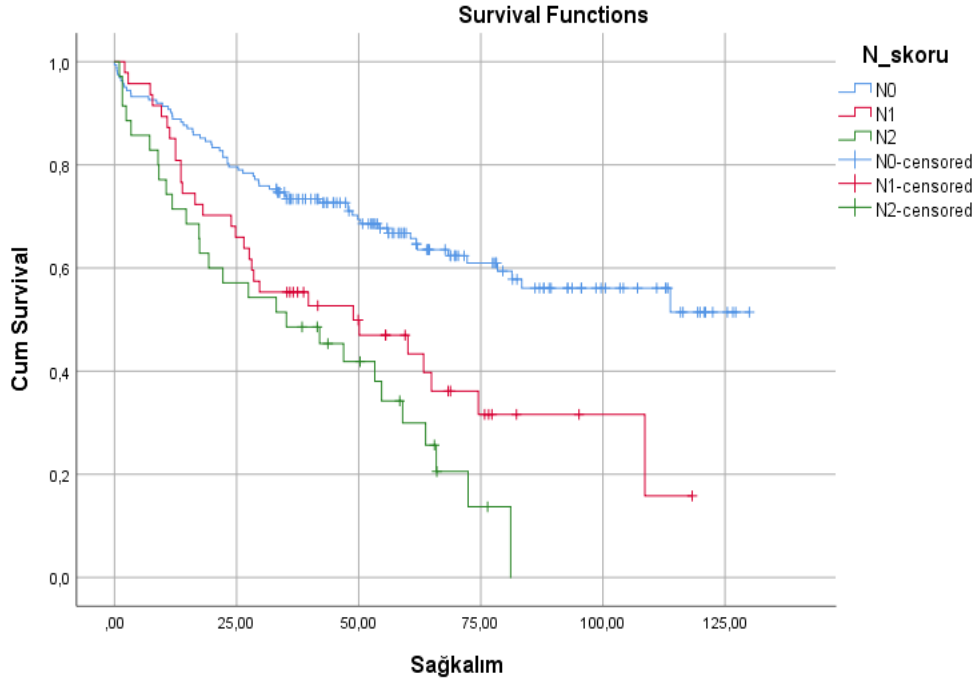
yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığı ve evre 3B’de en düşük sağ kalım görüldüğü hesaplandı.



Şekil 33: T Skoruna bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

T Skoruna bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, T1a’da genel sağ kalımın 68.2 ay (%95 CI:47.5-88.9 p:0.463), T1b’de genel sağ kalımın 79.1 ay (%95 CI:63.2-95.1 p:0.463), T1c’de genel sağ kalımın 67.2 ay (%95 CI:53.8-80.6 p:0.463), T2a’da genel sağ kalımın 75.3 ay (%95 CI:58.5-92.1 p:0.463), T2b’de genel sağ kalımın 74.2 ay (%95 CI:58.1-90.3 p:0.463), T3’de genel sağ kalımın 73.9 ay (%95 CI:57.9-89.9 p:0.463) ve T4’te genel sağ kalımın 51.9 ay (%95 CI:36.3-67.6 p:0.463) olduğu hesaplandı (Şekil 33).

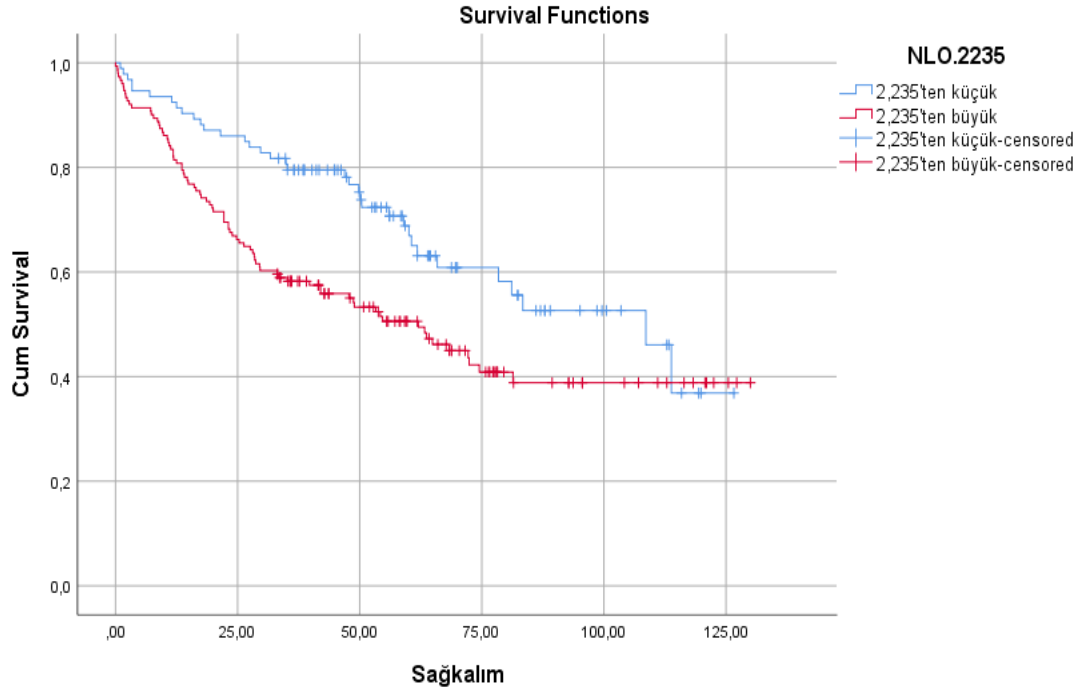
Buna T skoru ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 34: N skoruna bağlı genel sağ kalım analiz grafiği

N skoruna bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, N0'da genel sağ kalımın 87.4 ay (%95 CI:79.0-95.8 p:0.000), N1'de genel sağ kalımın 57.1 ay (%95 CI:44.0-70.3 p:0.000), N2'de genel sağ kalımın 38.7 ay (%95 CI:29.0-48.5 p:0.000) olduğu hesaplandı (Şekil 34).

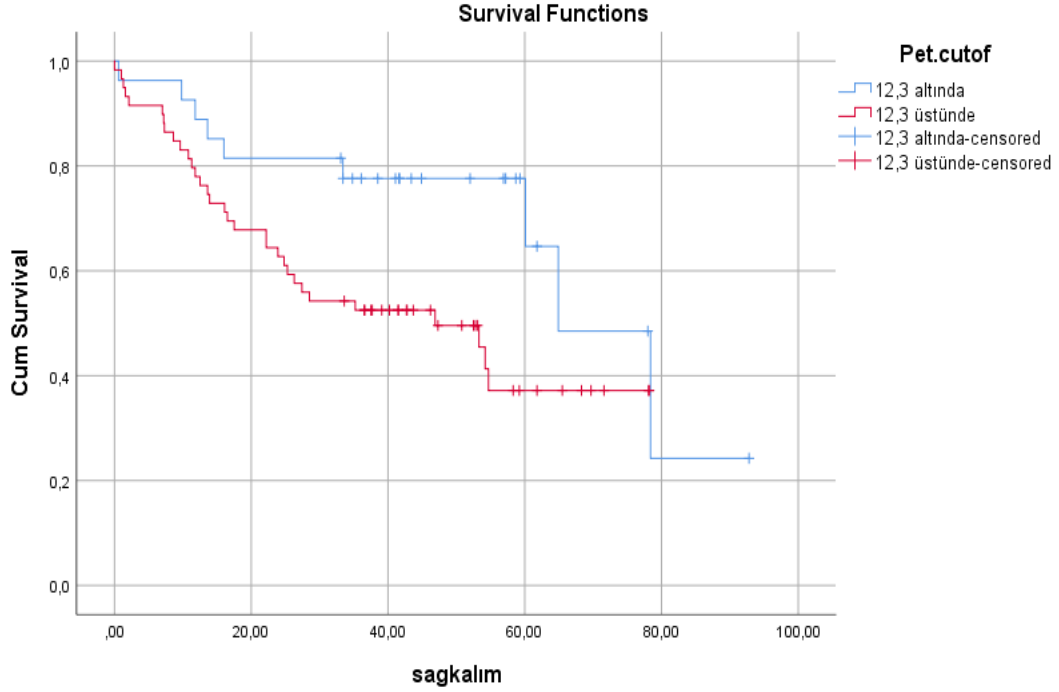
N skoru ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre en iyi sağ kalımın N0'da olduğu ve N skoru yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığı görülmektedir.



Şekil 35: NLO'nun cut-offdeğerine göre genel sağ kalım analiz grafiği

NLO'ya bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, NLO'nun ortalama sağ kalımı 52.1 ay (%95 C:43.5-60.7 p:0.007) olarak hesaplandı. NLO'nun 2.235'ten küçük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 84.8 ay (%95 CI:74.6-95.1 p:0.007), olduğu, NLO'nun 2.235'ten büyük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 68.7 ay (%95 CI:59.8-77.7 p:0.007) olduğu görüldü (Şekil 35).

NLO ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 2.235'ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu.



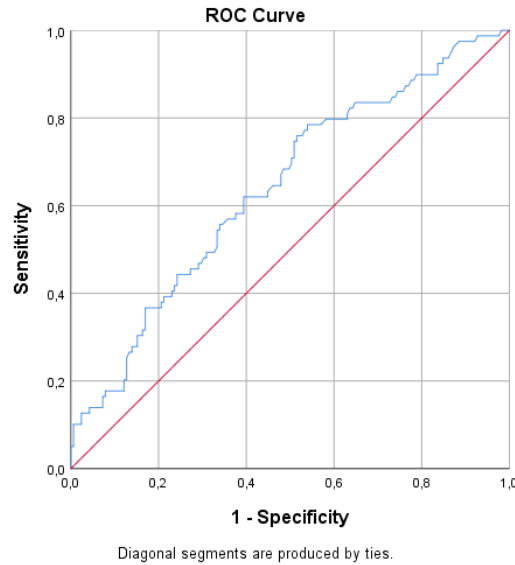
Şekil 36: SUVmax'ın cut-off değerine göre genel sağ kalım analiz grafiği

SUVmax'a bağlı genel sağ kalım değerlendirildiğinde, SUVmax'ın ortalama sağ kalımı 52.1 ay (%95 CI:43.2-60.6 p:0.032) olarak hesaplandı. SUVmax'ın 12.3'ten küçük olduğu grupta ortalama sakalımın 62.9 ay (%95 CI:49.6-76.3 p:0.032) olduğu, SUVmax'ın 12.3'ten büyük olduğu grupta ortalama sakalımın 44.0 ay (%95 CI:35.9-52.0 p:0.032) olduğu görüldü (Şekil 36).

SUVmax ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 12.3'ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu.

6.6. NLO'ya Bağlı Sağ kalım Değerlendirmesi

Cerrahi öncesi hastaların NLO düzeyleri ve SUVmax değerleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC (receiver operating curve) analizi kullanıldı..



Şekil 37: NLO için tespit edilen sensitivite ve spesifite

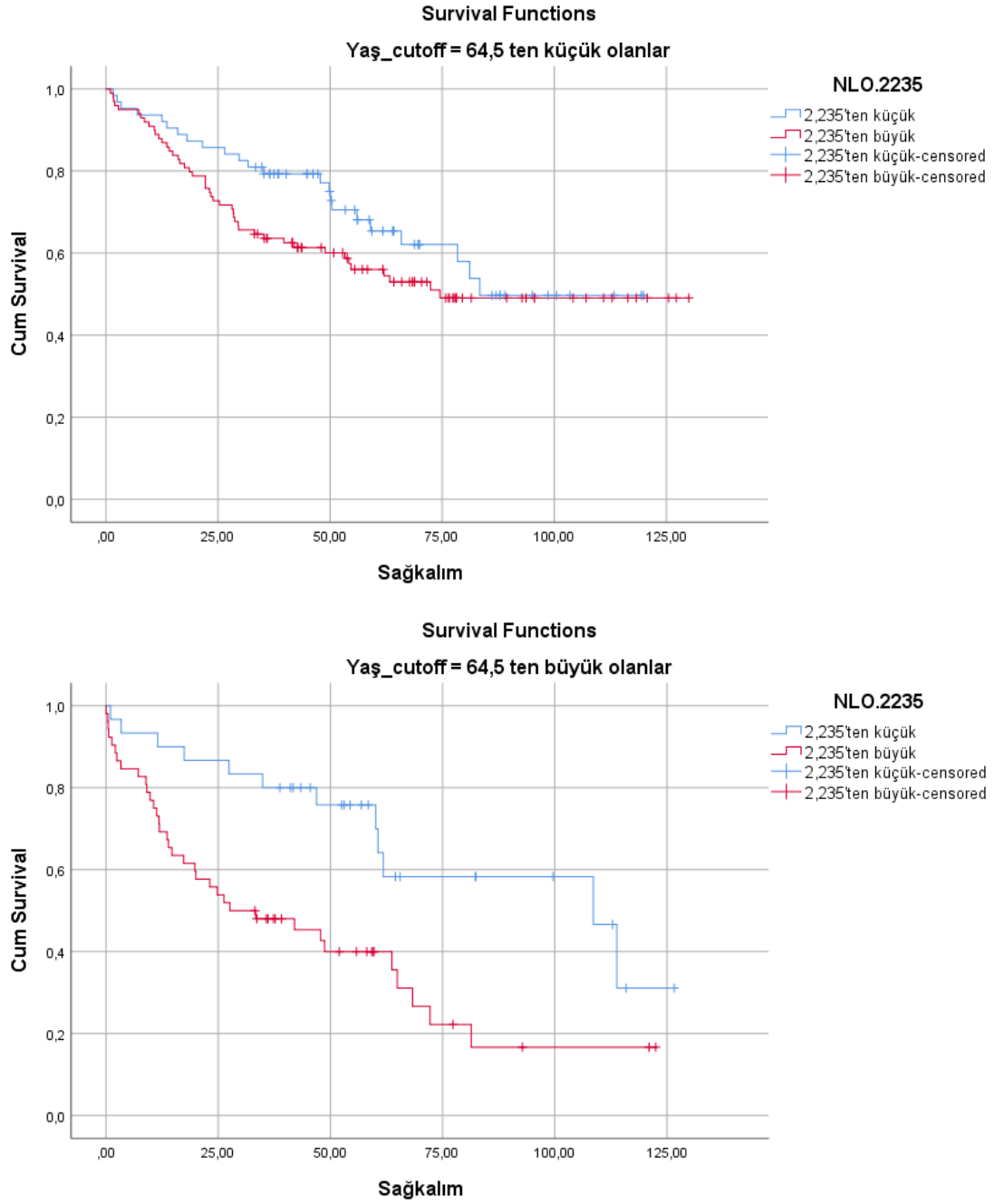
NLO için yapılan ROC analizine göre sensitivite % 78.5 ve spesifite %46.1 olarak hesaplandı. NLO için cut-off değeri 2.235 (AUC:0.651; %95 CI:0.567-0.714; p:0.000) olarak bulundu. Hastalar NLO için belirlenen cut-off değerinin altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. 151 hasta NLO >2.235 olan grupta, (142 erkek, 9 kadın hasta), 93 hasta ise NLO <2.235 olan grupta (77 erkek, 16 kadın hasta) yer aldı

Hasta özellikleri			Ortalama sağ kalım (ay)	%95 CI	P değeri
Yaş	<65	<2.235	82.6	70.9-94.2	0.004
		≥2.235	78.5	67.7-89.4	
	≥65	<2.235	85.5	68.1-102.9	
		≥2.235	46.8	34.0-59.7	
Cinsiyet	Erkek	<2.235	80.8	70.5-91.2	0.015
		≥2.235	66.7	57.7-75.7	
	Kadın	<2.235	95.1	70.1-120.0	
		≥2.235	86.5	55.4-117.7	
Yaklaşım	Torakotomi	<2.235	83.9	70.6-97.2	0.018
		≥2.235	64.1	53.7-74.5	
	VATS	<2.235	74.4	62.9-85.9	
		≥2.235	64.3	53.5-75.2	
Evre	1A	<2.235	94.8	82.1-107.5	
		≥2.235	66.6	50.1-83.2	
	1B	<2.235	80.3	49.0-111.5	
		≥2.235	83.1	57.7-108.4	
	2A	<2.235	91.2	67.8-114.7	0.047
		≥2.235	82.9	58.9-107.0	
	2B	<2.235	73.7	55.3-92.2	
		≥2.235	69.7	51.8-87.5	
	3A	<2.235	54.6	38.0-71.2	
		≥2.235	48.5	40.5-63.3	
	3B	<2.235	28.9	8.7-49.0	
		≥2.235	34.7	18.2-51.3	
T skoru	T1a	<2.235	75.2	54.8-95.5	
		≥2.235	58.3	30.0-86.6	
	T1b	<2.235	89.3	72.4-106.3	
		≥2.235	58.9	31.9-86.0	
	T1c	<2.235	81.4	62.1-100.7	
		≥2.235	52.2	36.0-68.4	
	T2a	<2.235	74.2	48.3-100.1	0.008
		≥2.235	72.2	50.2-94.2	
	T2b	<2.235	83.4	60.5-106.3	
		≥2.235	73.6	54.8-92.5	
	T3	<2.235	71.1	47.8-94.3	
		≥2.235	70.4	52.3-88.5	
N skoru	N0	<2.235	95.1	83.6-106.6	
		≥2.235	80.9	69.6-92.2	

	N1	<2.235	69.5	45.3-93.8	0.010
		≥2.235	51.9	36.1-67.7	
	N2	<2.235	44.8	27.2-62.5	
		≥2.235	34.4	23.5-45.4	

Tablo 26: Klinik değişkenlerin NLO ile olan ilişkisi ve sağ kalım ortalamaları

Klinik değişkenlerin (prognostik faktörlerin) belirlenen cut-off değeri olan 2.235 değerinin altında ve üstünde olan değerlerin sağ kalımla olan ilişkileri tablo 26’da gösterilmiştir. NLO değerinin belirlenen cut-off değerinin altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, evre, T skoru, N skoru ile istatistiksel olarak ilişkileri ve sağ kalım grafikleri aşağıda verilmiştir.



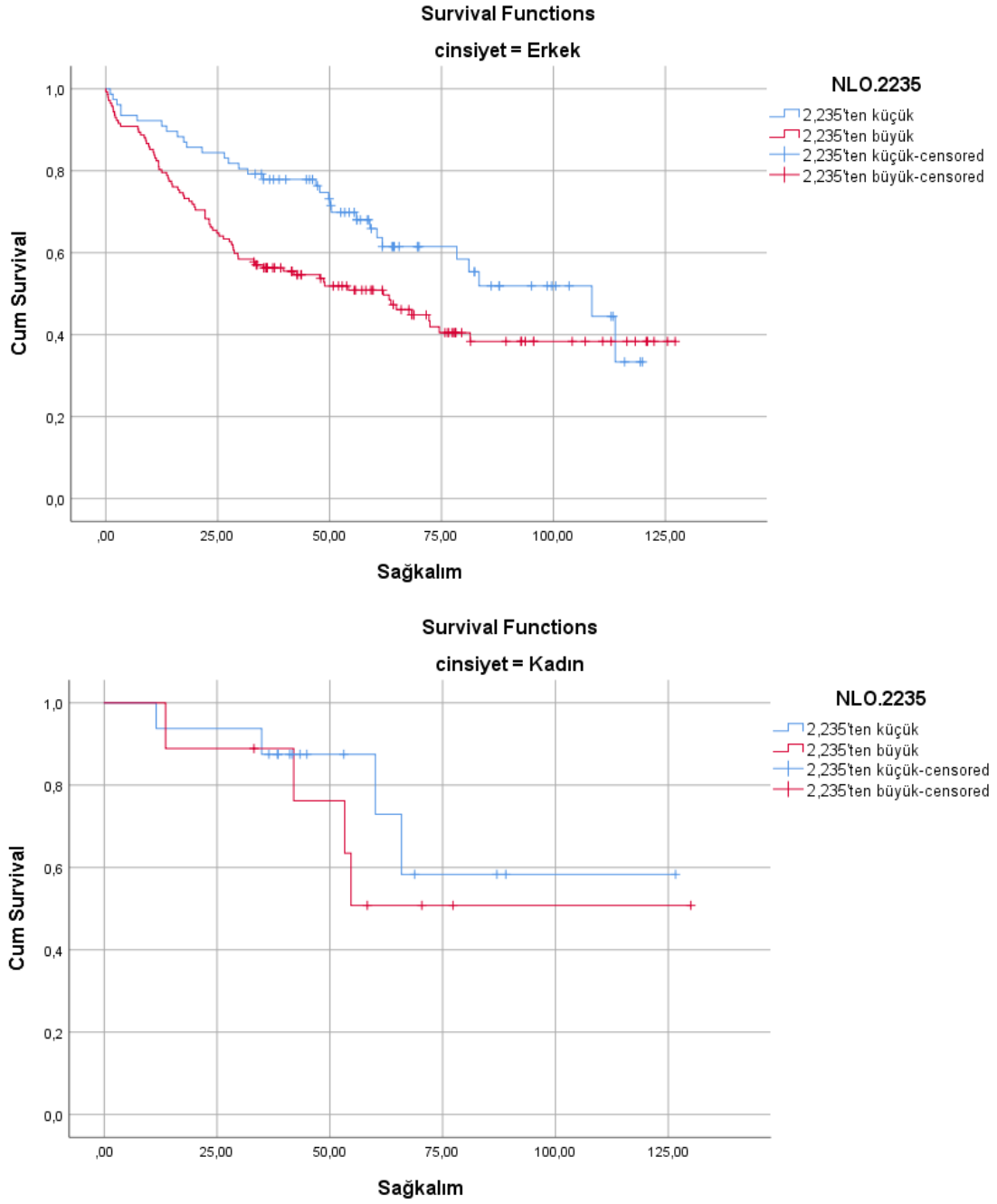
Şekil 38: NLO'nun cut-off değerinin yaşa bağlı sağ kalım grafikleri

64.5 yaşından küçük olgularda, NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalımın 82.6 ay (%95 CI:70.9-94.2 p:0.004) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalımın 78.5 ay (%95 CI:67.7-89.4 p:0.004) olduğu hesaplandı (Şekil 38).

64.5 yaşından büyük hastalarda, NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalımın 85.5 (%95 CI:68.1-102.9 p:0.004) ay olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalımın 46.8 ay (%95 CI:34.0-59.7 p:0.004) olduğu hesaplandı.

NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.004). Buna göre NLO değerinin 2.235'ten düşük olduğu durumlarda 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım yüksek iken, özellikle NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu 64.5 yaş üstü hastalarda genel sağ kalım düşük bulunmuştur.





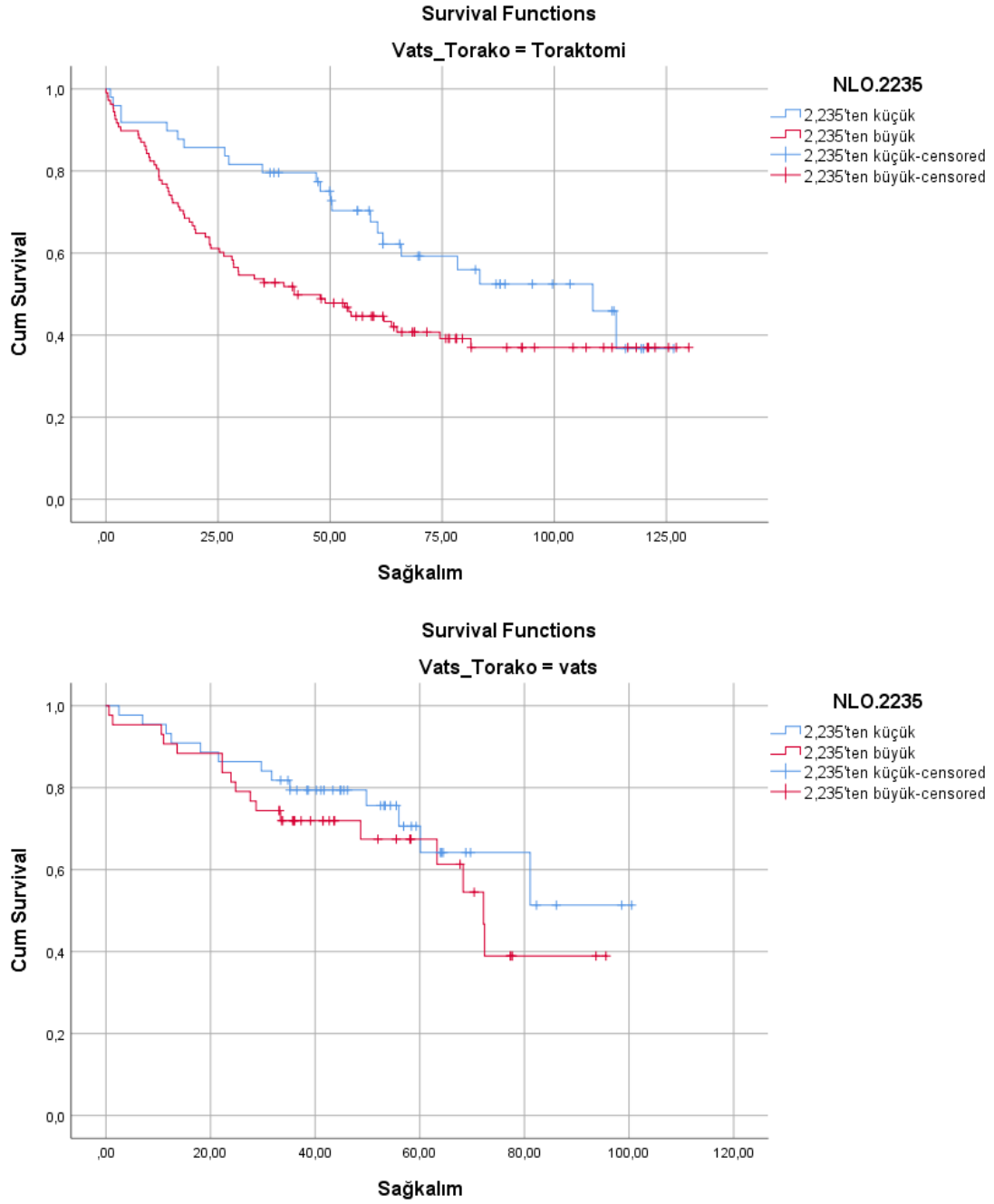
Şekil 39: NLO'nun cut-off değerinin cinsiyete bağlı sağ kalım grafikleri

Erkek cinsiyette NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 80.8 ay (%95 CI:70.5-91.2 p:0.015) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük

olduğu durumda ortalama sağ kalımın 66.7 ay (%95 CI:57.7-75.7 p:0.015) olduğu saptandı.

Kadın cinsiyette NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 95.1 ay (%95 CI:70.1-120.0 p:0.015) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 86.5 ay (%95 CI:55.4-117.7 p:0.015) olduğu saptandı.

Cinsiyete göre, NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.015). Buna göre kadın cinsiyette NLO'un 2.235'in altında ve üstünde olduğu hastaların erkek cinsiyete oranla daha iyi bir sağ kalıma sahip olduğu bulunmuştur. Özellikle NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu durumlarda kadın cinsiyetin genel sağ kalımı erkek cinsiyete göre çok daha fazla bulunmuştur. Yani NLO'nun cinsiyete bağlı genel sağ kalımı kadın cinsiyet lehine daha anlamlı bulunmuştur (Şekil 39).



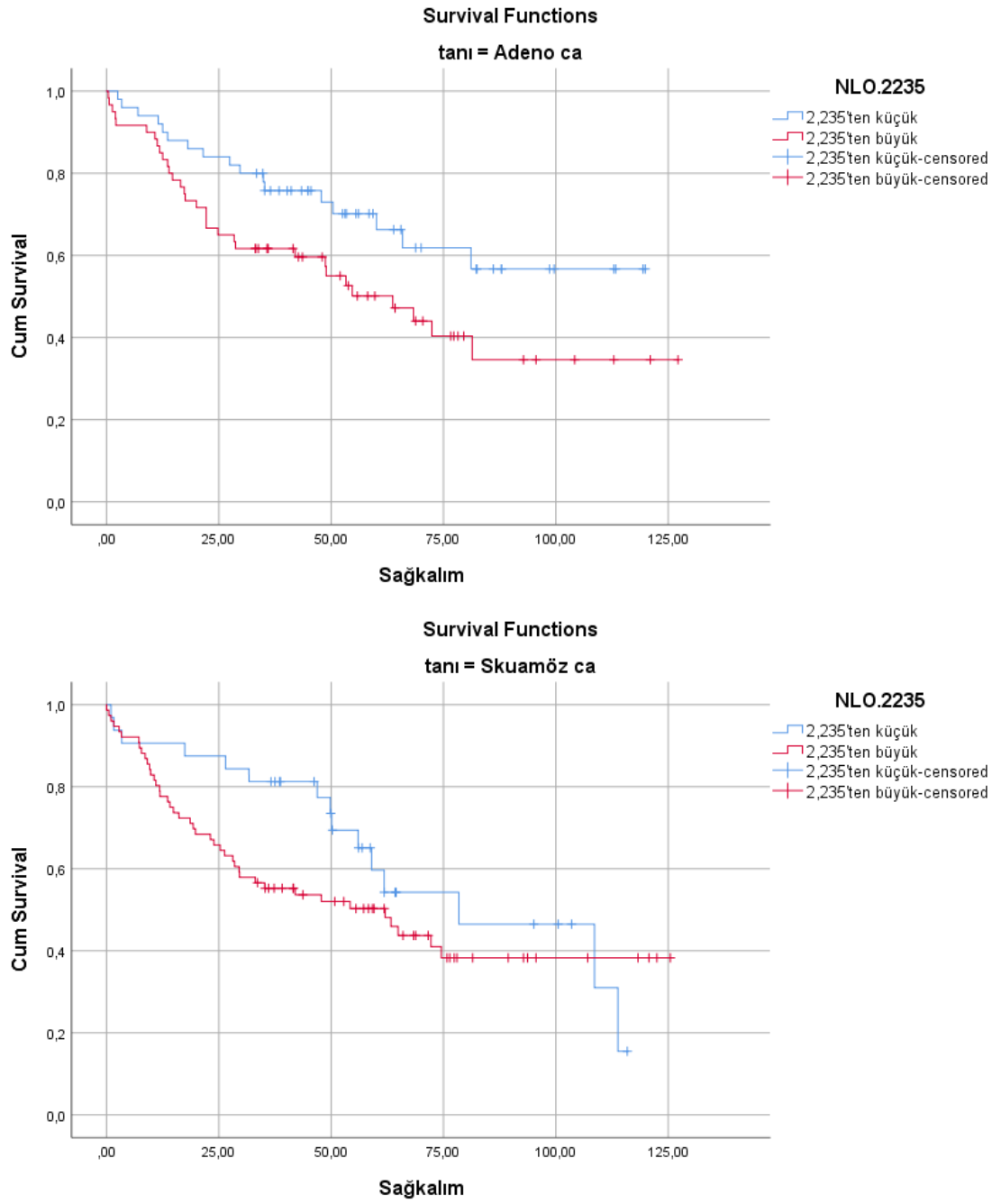
Şekil 40: NLO'nun cut-off değerinin cerrahi yaklaşıma bağlı sağ kalım grafikleri

Posterolateral torakotomi ile opere edilen hastalarda NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 83.9 ay (%95 CI:70.6-97.2 p:0.018) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 64.1 ay (%95 CI:53.7-74.5 p:0.018) olduğu saptandı.

VATS ile opere edilen hastalarda NLO değerinin 2.235'ten k olduğu durumda ortalama sağ kalımın 74.4 ay (%95 CI:62.9-85.9 p:0.018) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten b olduğu durumda ortalama sağ kalımın 64.3 ay (%95 CI:53.5-75.2 p:0.018) olduğu saptandı.

Cerrahi yaklaşımlar için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.018). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu hastalarda her iki cerrahi yaklaşımda genel sağ kalım yüksek iken, 2.235'in üstünde olduğu değerlerde her iki yaklaşımda genel sağ kalım daha düşük bulunmuştur (şekil 40).





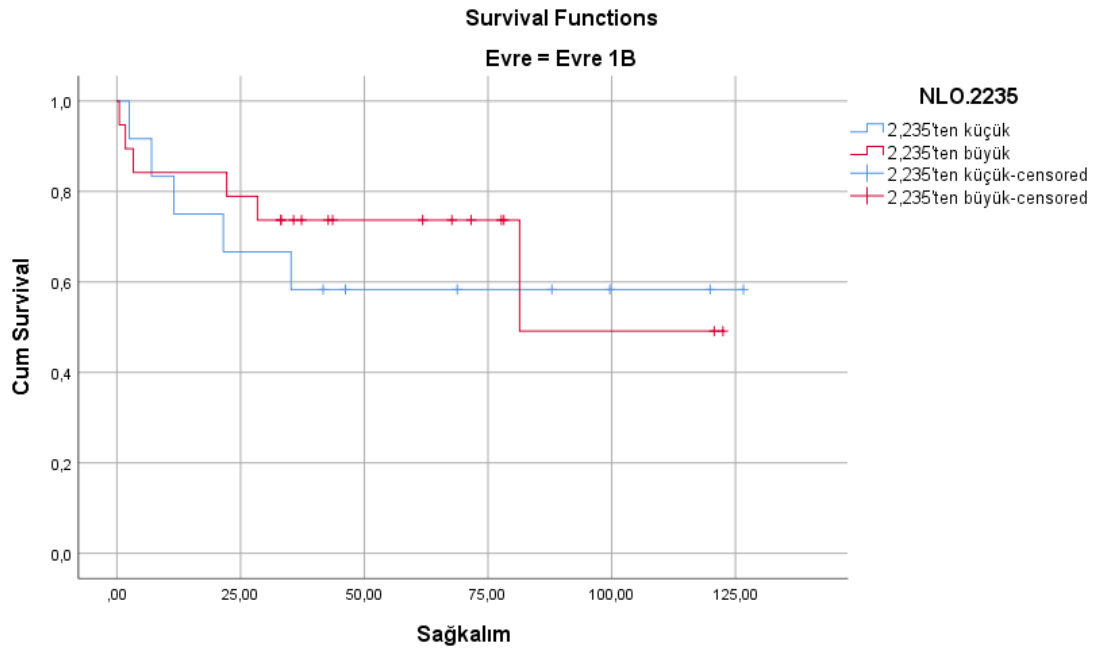
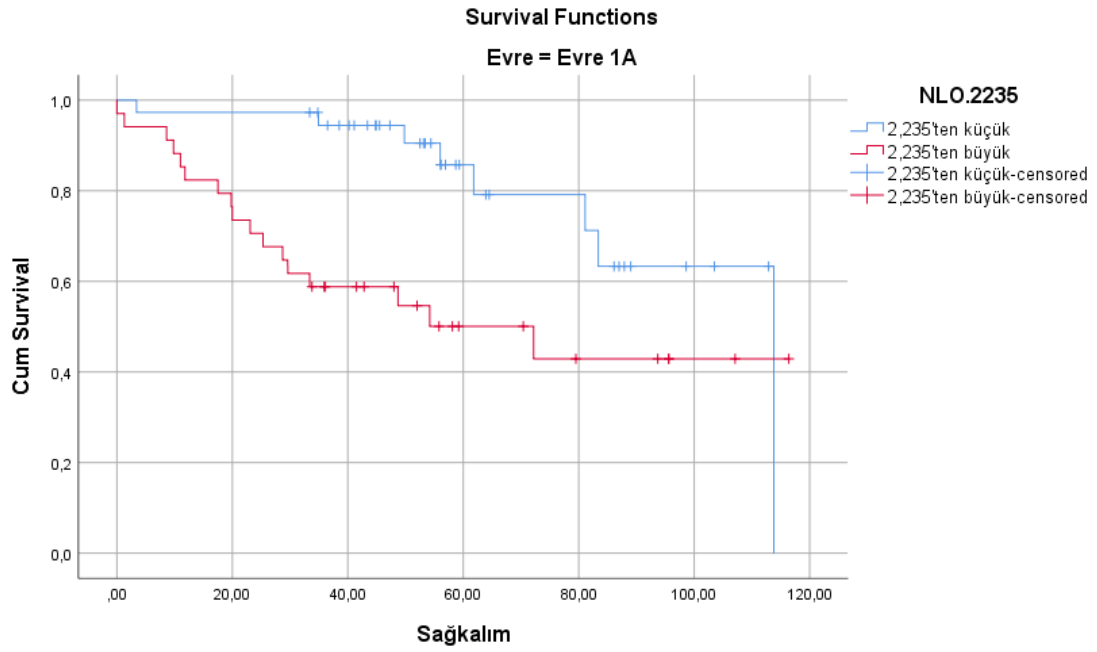
Şekil 41: NLO'nun cut-off değerinin histopatolojik tipe bağlı sağ kalım grafikleri

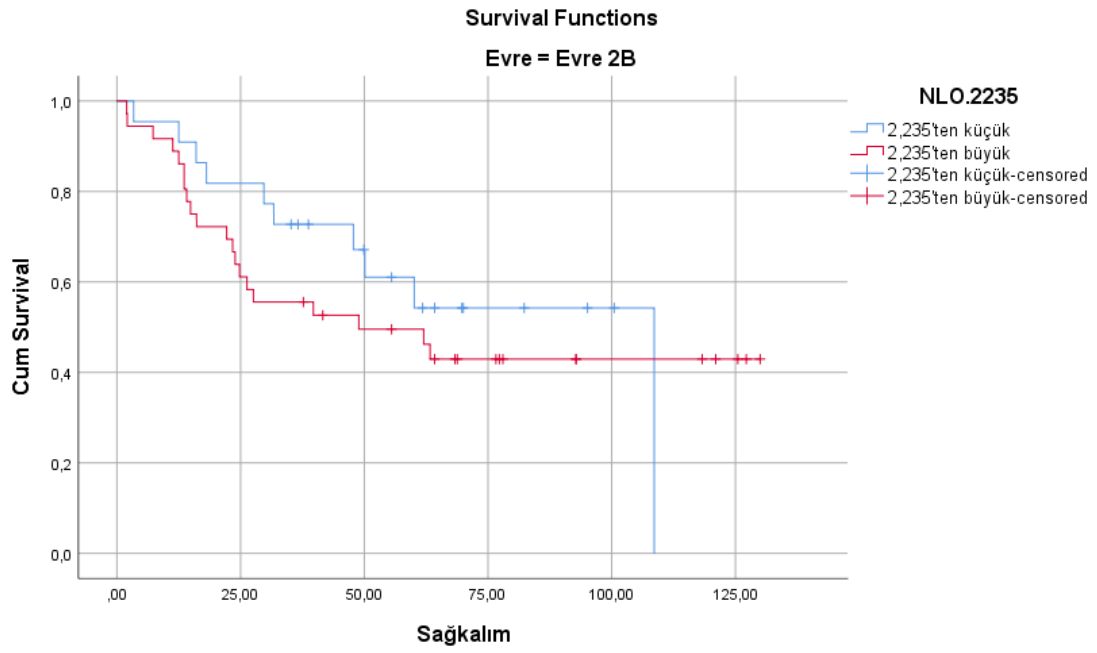
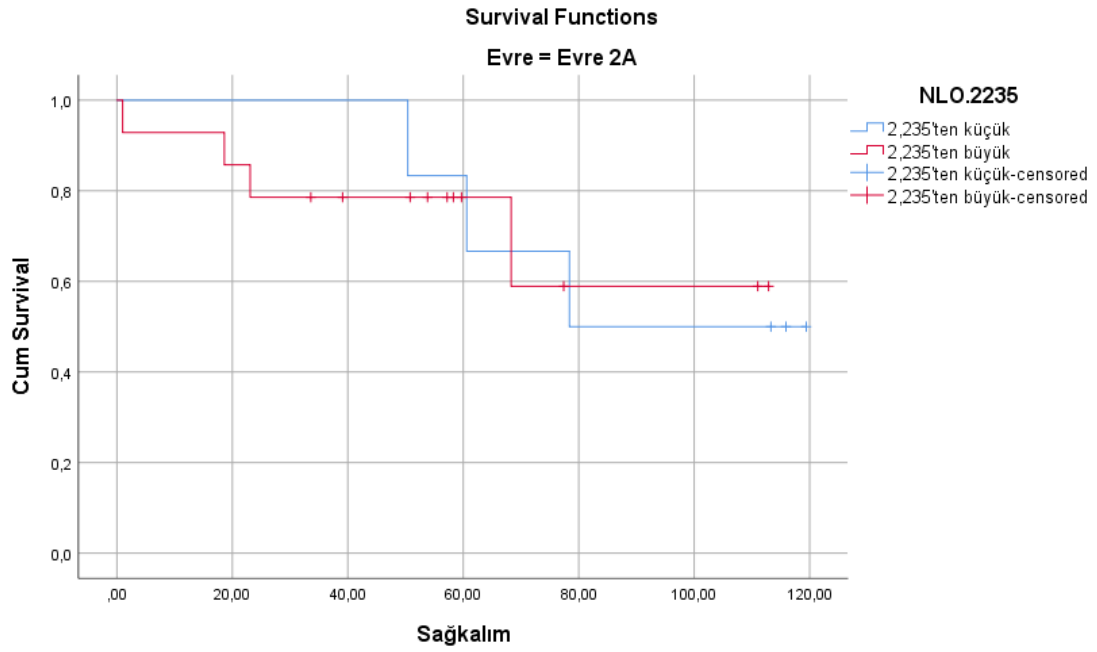
Adenokarsinom tanısı alan 110 hastanın 50'sinin NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu bunlardan 17'sinin (%34) kaybedildiği, 33'ünün (%66) halen yaşamakta

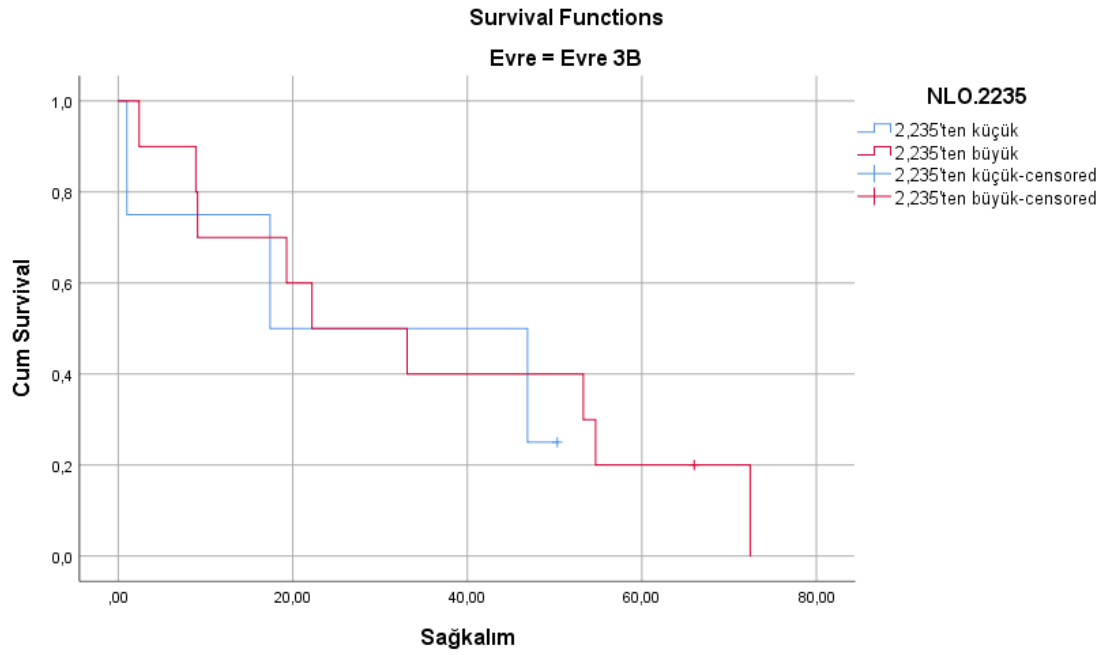
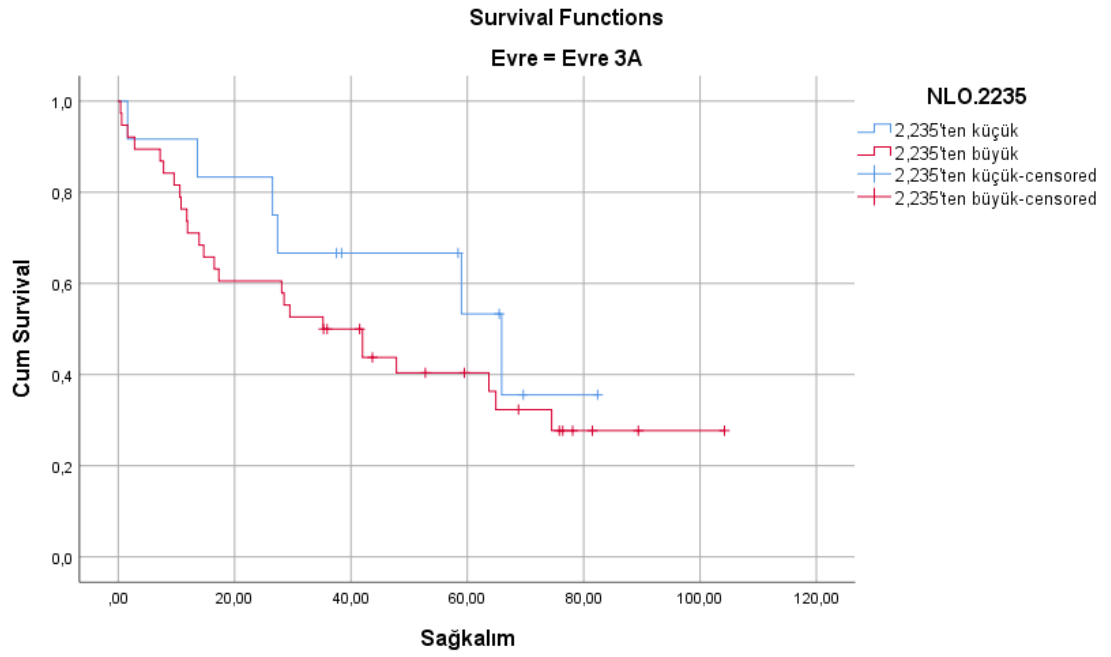
olduğu tespit edildi. Adenokarsinom tanısı alan 110 hastanın 60'ının NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu bunlardan 32'sinin (%53.3) kaybedildiği, 28'inin (% 46.7) halen yaşamakta olduğu tespit edildi.

Skumöz hücreli karsinom tanısı alan 108 hastanın 32'sinin NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu bunlardan 15'inin (%46.8) kaybedildiği, 17'sinin (%53.2) halen yaşamakta olduğu tespit edildi. Skumöz hücreli karsinom tanısı alan 108 hastanın 76'sının NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu bunlardan 42'sinin (%55.2) kaybedildiği, 34'ünün (% 44.8) halen yaşamakta olduğu tespit edildi. p değeri 0.017 olarak tespit edildi.

Histopatolojik tip için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.017). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu adenokarsinom ve skumöz hücreli karsinomda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Şekil 41).







Şekil 42: NLO'nun cut-off değerinin evrelere göre sağ kalım grafikleri

Evre 1A hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 94.8 ay (%95 CI:82.1-107.5 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten

büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 66.6 ay (%95 CI:50.1-83.2 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

Evre 1B hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 80.3 ay (%95 CI:49.0-111.5 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 83.1 ay (%95 CI:57.7-108.4 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

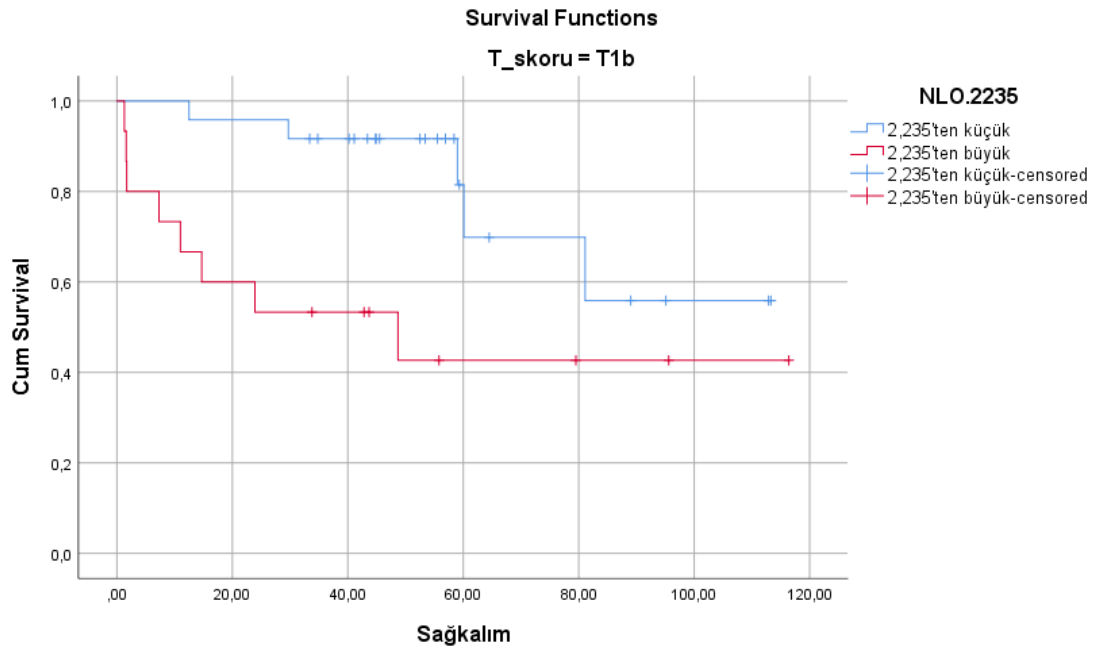
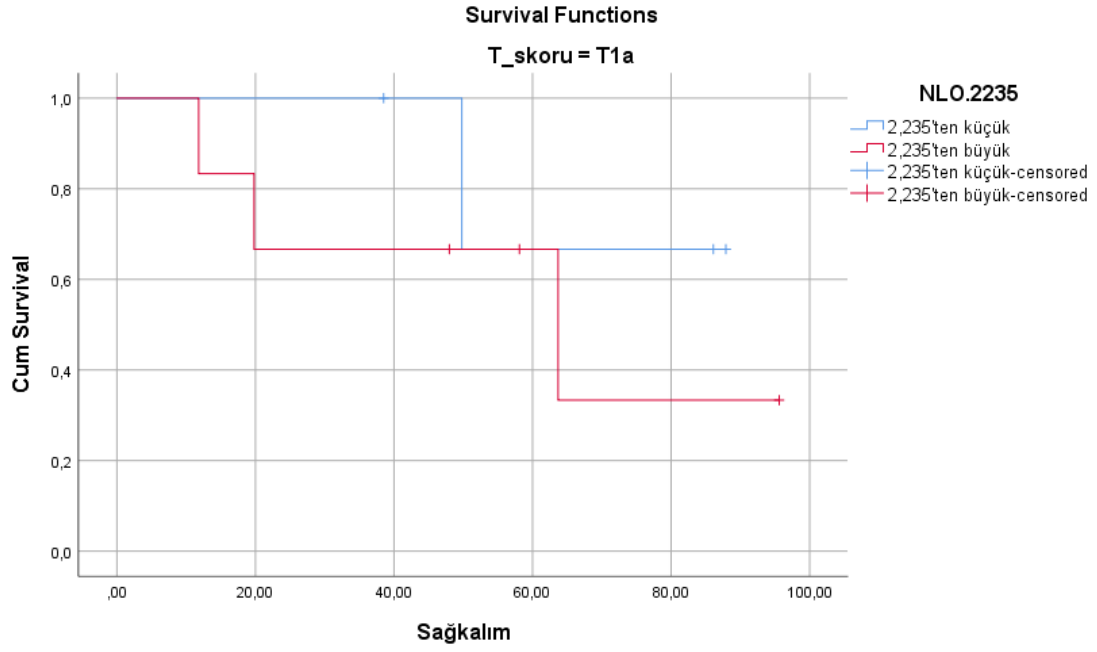
Evre 2A hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 91.2 ay (%95 CI:67.8-114.7 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 82.9 ay (%95 CI:58.9-107.0 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

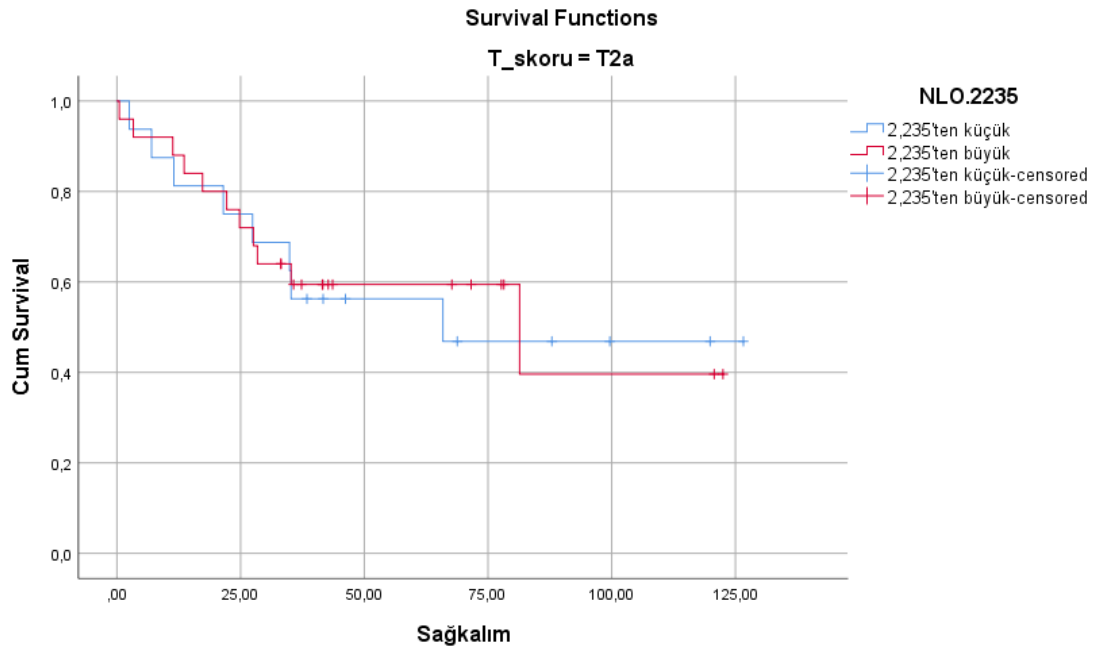
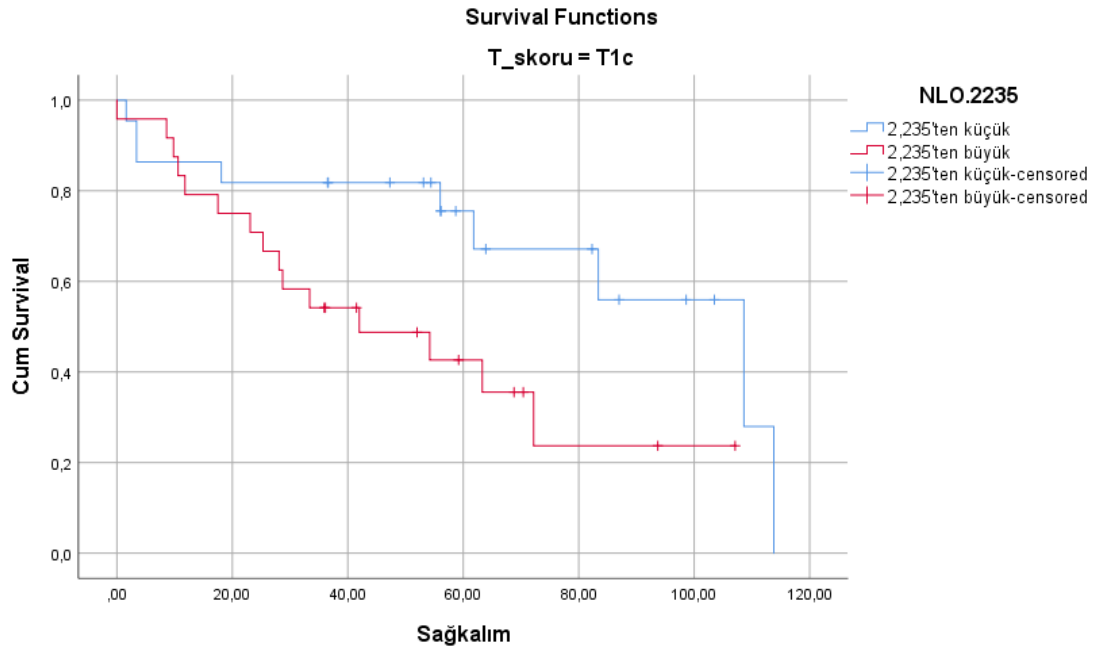
Evre 2B hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 73.7 ay (%95 CI:55.3-92.2 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 69.7 ay (%95 CI:51.8-87.5 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

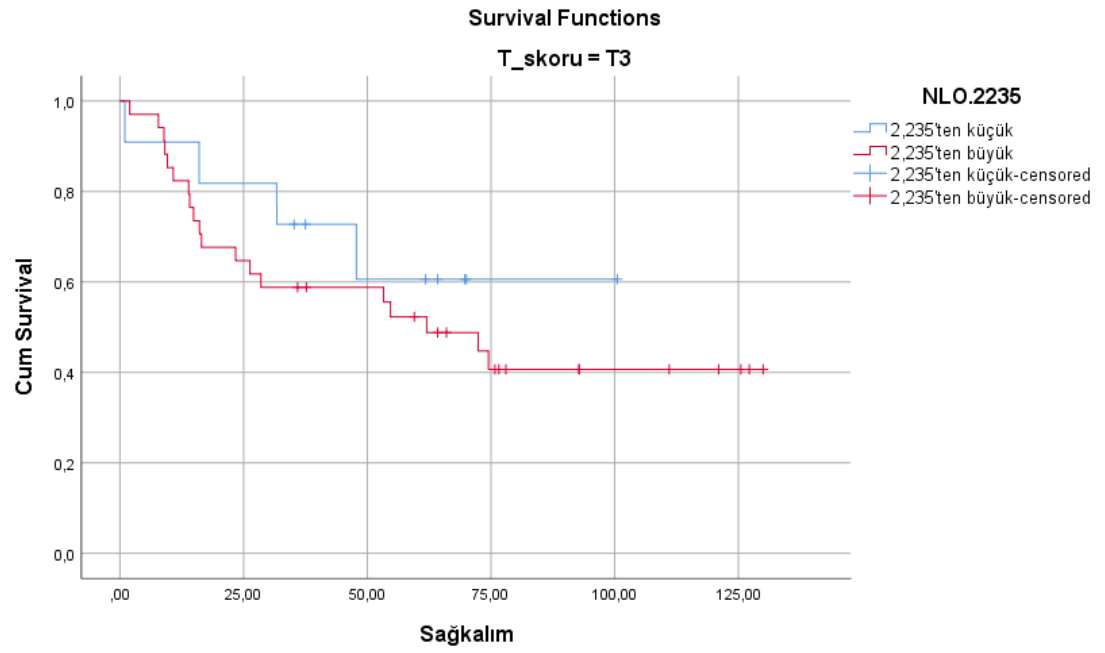
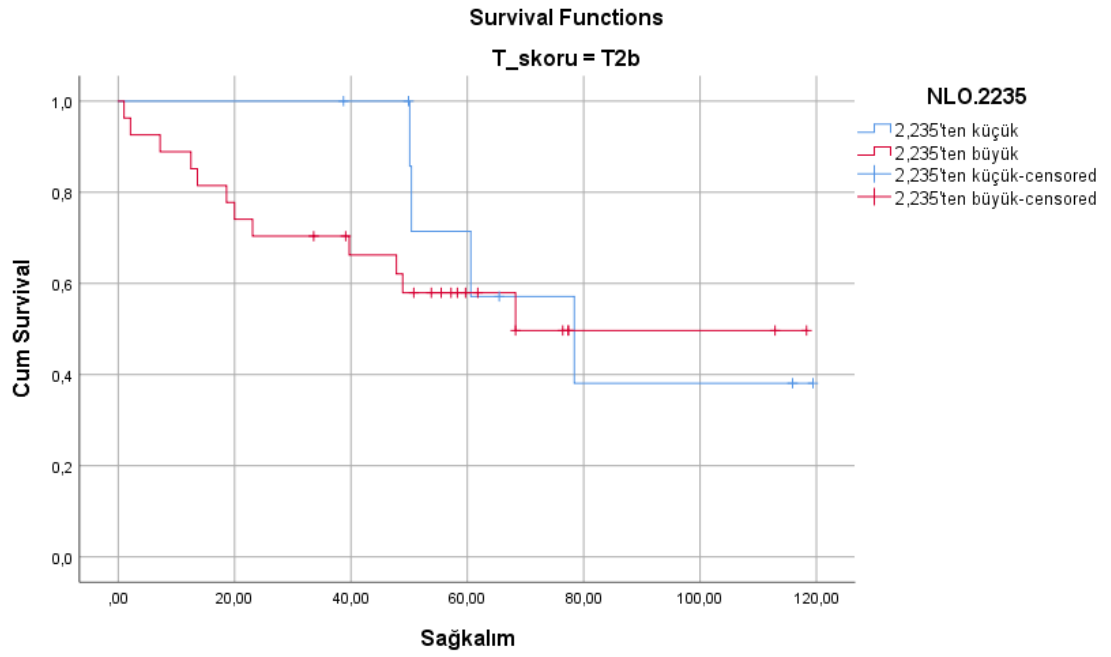
Evre 3A hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 54.6 ay (%95 CI:38.0-71.2 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 48.5 ay (%95 CI:38.0-71.2 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

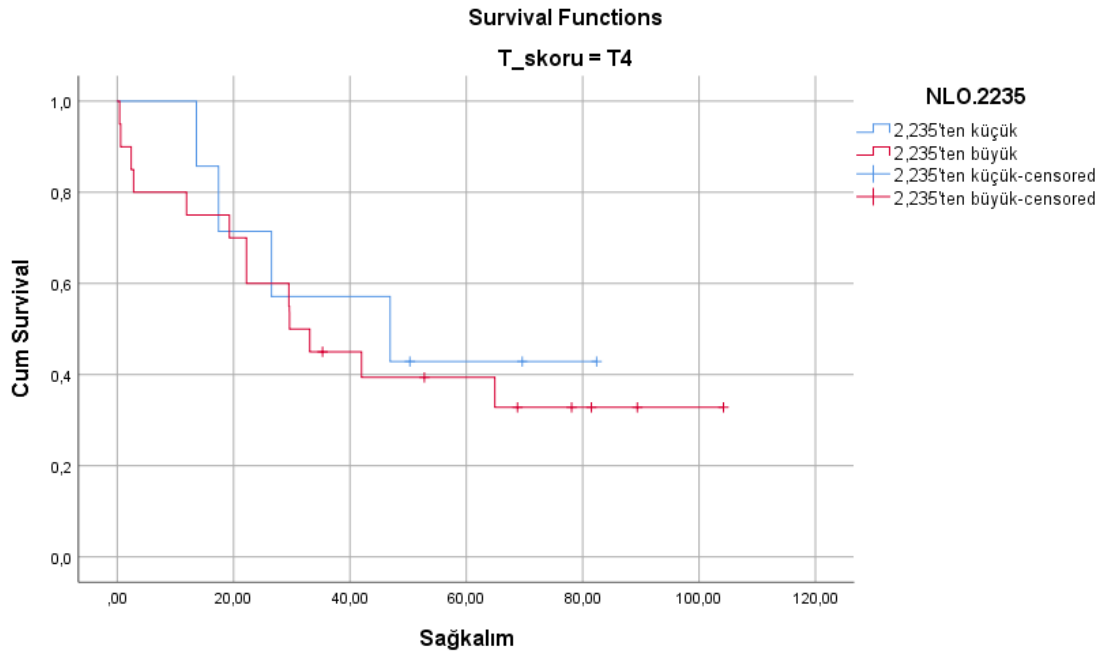
Evre 3B hastalarında NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 28.9 ay (%95 CI:8.7-49.0 p:0.047) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 34.7 ay (%95 CI:18.2-51.3 p:0.047) olduğu bulunmuştur.

Patolojik evre için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.047). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu oldula göre daha fazla olarak bulunmuştur. Evre ilerledikçe sağ kalım oranları düşmüş ancak yine de NLO'nun 2.235'in altında olduğu durumlardaki sağ kalım her evrede NLO'un 2.235'in üstünde olduğu durumlardan fazla bulunmuştur (Şekil 42).









Şekil 43: NLO'nun cut-off değerinin T skoruna göre sağ kalım grafikleri

T1a'da NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 75.2 ay (%95 CI:54.8-95.5 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 58.3 ay (%95 CI:30.0-86.6 p:0.008) olduğu saptandı.

T1b'de NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 89.3 ay (%95 CI:72.4-106.3 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 58.9 ay (%95 CI:31.9-86.0 p:0.008) olduğu saptandı.

T1c'de NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 81.4 ay (%95 CI:62.1-100.7 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 52.2 ay (%95 CI:36.0-68.4 p:0.008) olduğu saptandı.

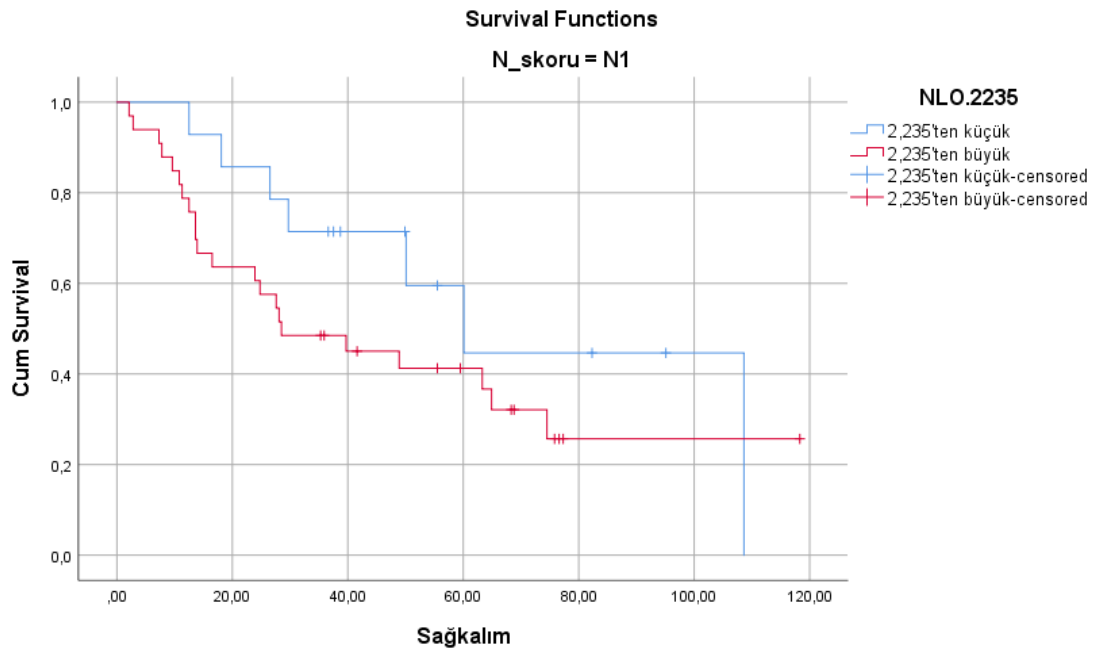
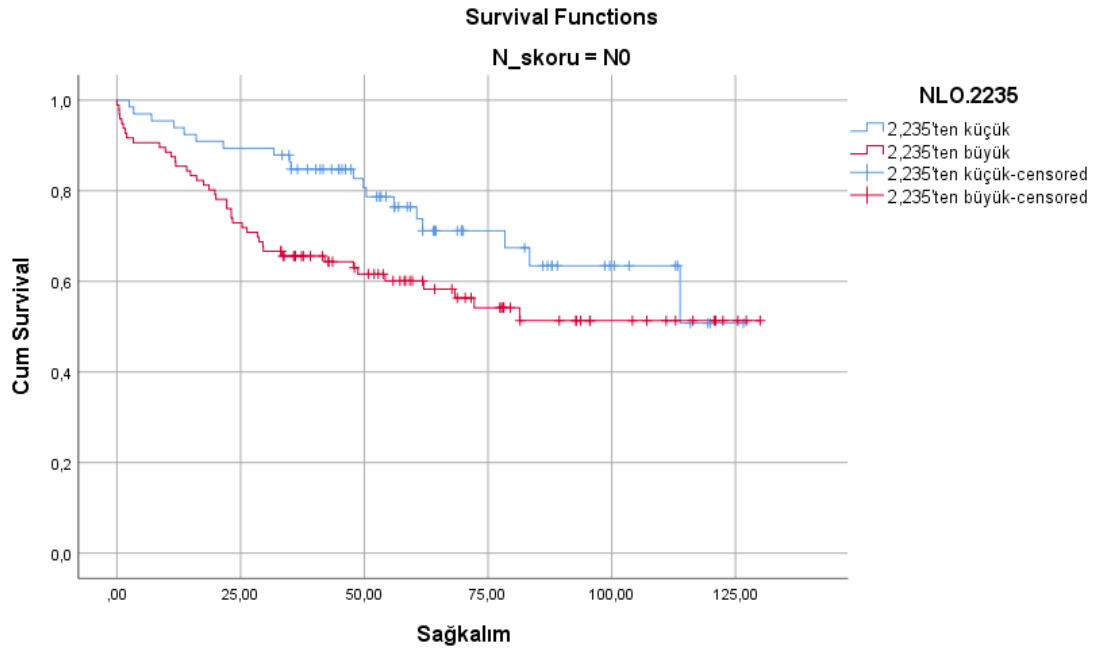
T2a'da NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 74.2 ay (%95 CI:48.3-100.1 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 72.2 ay (%95 CI:50.2-94.2 p:0.008) olduğu saptandı.

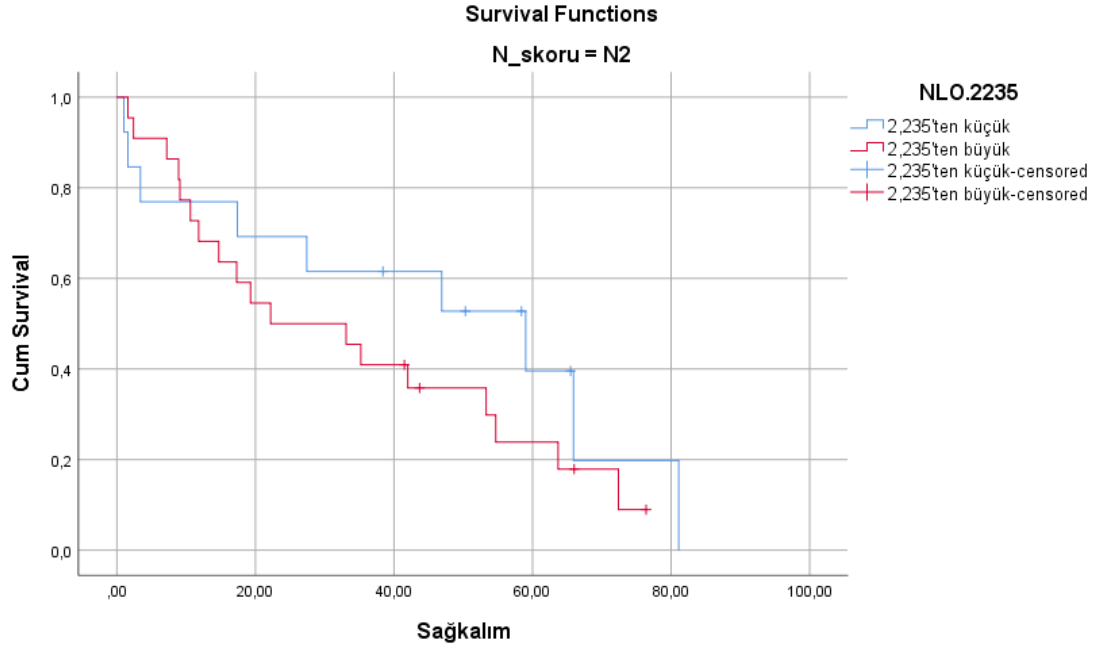
T2b'de NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 83.4 ay (%95 CI:60.5-106.3 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 73.6 ay (%95 CI:54.8-92.5 p:0.008) olduğu saptandı.

T3'de NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 71.1 ay (%95 CI:47.8-94.3 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 70.4 ay (%95 CI:52.3-88.5 p:0.008) olduğu saptandı.

T4'de NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 50.2 ay (%95 CI:28.3-72.0 p:0.008) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 49.5 ay (%95 CI:31.1-67.8 p:0.008) olduğu saptandı.

T skoru için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.008). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olduğu oldula göre daha fazla olarak bulunmuştur (Şekil 43).





Şekil 44: NLO'nun cut off değerinin N skoruna göre sağ kalım grafikleri

N0 hastalıkta NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 95.1 ay (%95 CI:83.6-106.6 p:0.010) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 80.9 ay (%95 CI:69.6-92.2 p:0.010) olduğu,

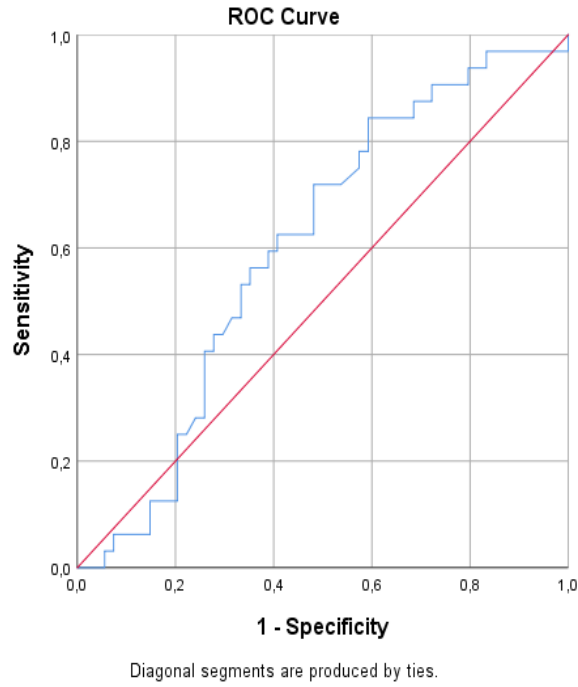
N1 hastalıkta NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 69.5 ay (%95 CI:45.3-93.8 p:0.010) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 51.9 ay (%95 CI:36.1-67.7 p:0.010) olduğu,

N2 hastalıkta NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 44.8 ay (%95 CI:27.2-62.5 p:0.010) olduğu, NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu durumda ortalama sağ kalımın 34.4 ay (%95 CI:23.5-45.4 p:0.010) olduğu saptandı.

N skoruna bağlı NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p:0.010). Buna göre

NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha fazla olarak bulunmuştur. N skoru ilerledikçe sağ kalım oranları düşmüş ancak yine de NLO'nun 2.235'in altında olduğu durumlardaki sağ kalım tüm N skorlarında NLO'un 2.235'in üstünde olduğu durumlardan fazla bulunmuştur (Şekil 44).

6.7.SUVmax İle Sağ kalım İlişkisi



Şekil 45: SUVmax için tespit edilen sensitivite ve spesifite

SUVmax için yapılan ROC analizine göre sensitivite % 84.4 ve spesivite %40.7 olarak hesaplandı. SUVmax için cut-off değeri 12.3 (AUC:0.603; %95 CI:0.483-0.723;

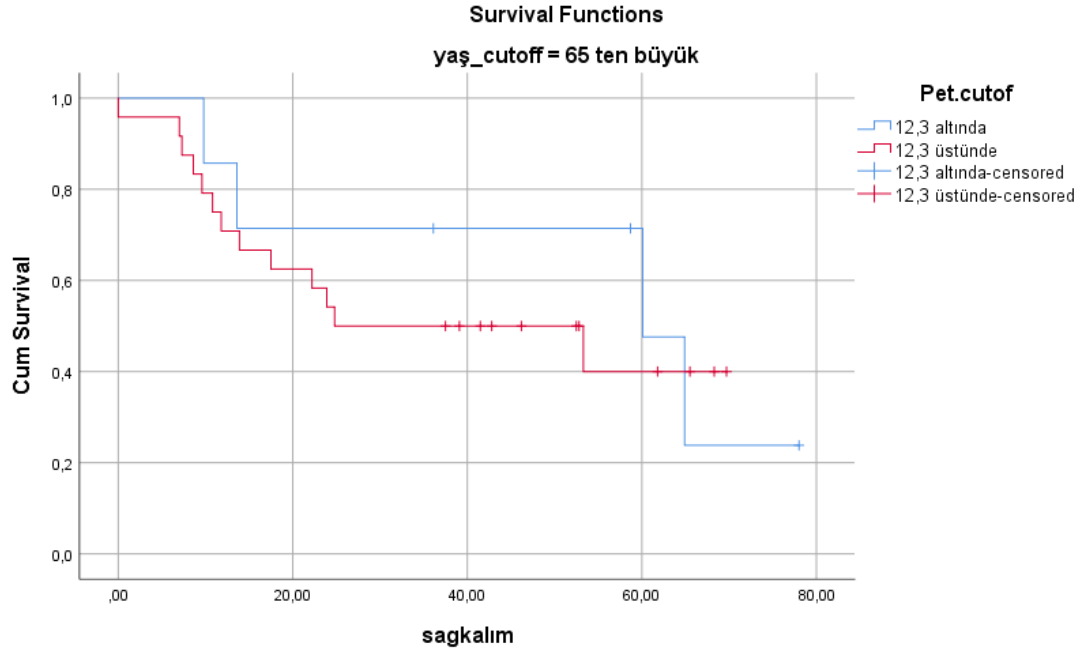
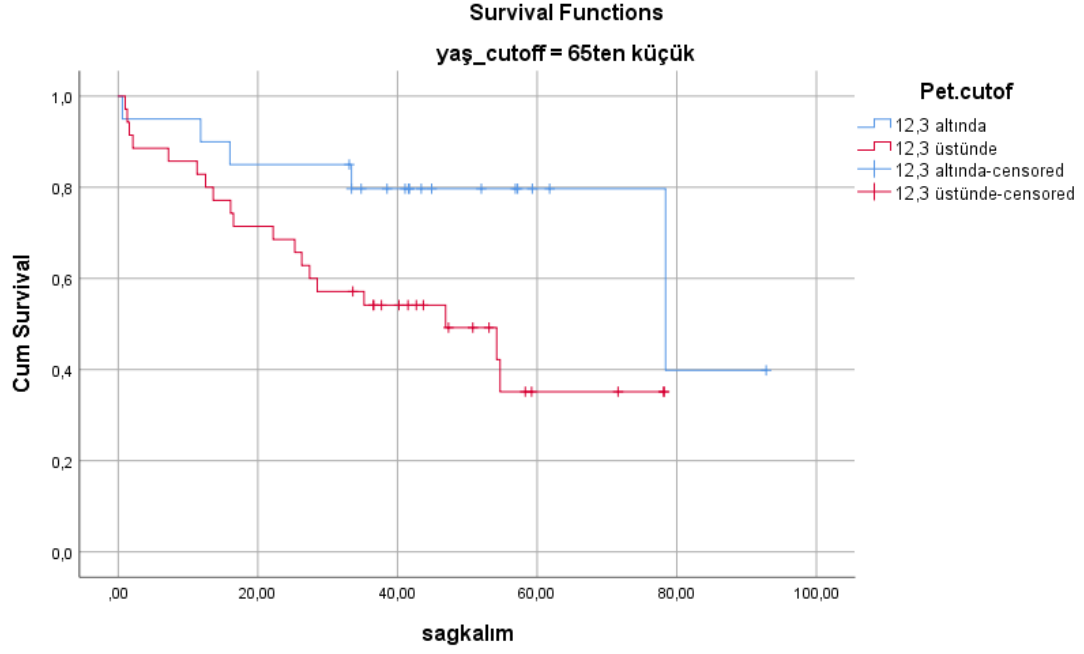
p:0.112) bulundu. Hastalar SUVmax için belirlenen cut-off değerinin altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. 59 hasta SUVmax >12.3 olan grupta (54 erkek, 5 kadın hasta), 27 hasta SUVmax <12.3 olan grupta (21 erkek, 6 kadın hasta) yer aldı.

Hasta özellikleri			Ortalama sağ kalım (ay)	%95 CI	P değeri
Yaş	<64,5	<12,3	71.4	56.5-86.3	0.043
		≥12,3	44.5	34.3-54.8	
	≥64,5	<12,3	51.6	31.9-71.3	
		≥12,3	39.7	28.5-51.0	
Cinsiyet	Erkek	<12,3	61.3	45.9-76.7	0.060
		≥12,3	42.8	34.2-51.4	
	Kadın	<12,3	60.1	60.1-60.1	
		≥12,3	55.4	53.0-57.8	
Yaklaşım	Torakotomi	<12,3	60.8	43.4-78.3	0.037
		≥12,3	46.6	36.1-57.2	
	VATS	<12,3	64.0	42.5-85.5	
		≥12,3	40.7	28.3-53.0	

Tablo 27: Klinik değişkenlerin SUVmax ile olan ilişkisi ve sağ kalım ortalamaları

Klinik değişkenlerin (prognostik faktörlerin) belirlenen cut-off değeri olan 12.3 değerinin altında ve üstünde olan değerleri ile sağ kalım ilişkileri tablo 11’da gösterilmiştir.

Buna göre SUVmax değerinin belirlenen cut-off değerinin altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, evre, T skoru, N skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı. Grafikteki bilgilerin sağ kalım grafikleri klinik değişkenlere göre aşağıda verilmiştir.

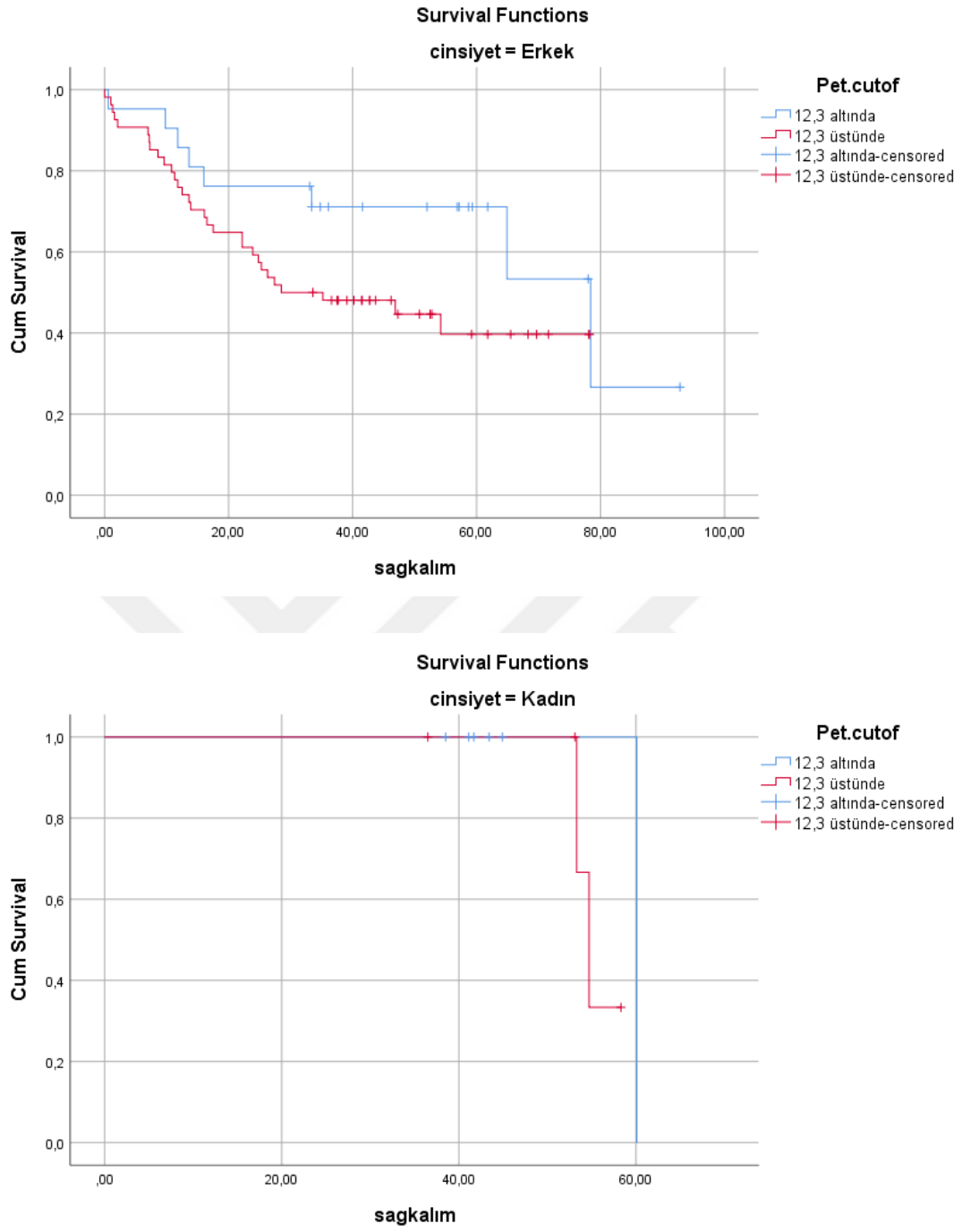


Şekil 46: SUVmax'ın cut-off değerinin yaşa göre sağ kalım grafikleri

64.5 yaş altında olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 71.4 ay (%95 CI:56.5-86.3 p:0.043), 64.5 yaş altında ve SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 44.5 ay (%95 CI:34.3-54.8 p:0.043) olduğu tespit edildi.

64.5 yaş üzerinde olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ 51.6 ay (%95 CI:31.9-71.3 p:0.043), 64.5 yaş üzerinde ve SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 39.7 ay (%95 CI:28.5-51.0 p:0.043) olduğu tespit edildi.

Yaş için SUVmax değerinin 12.3'ün altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.043). Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım yüksek iken, SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım daha düşük bulunmuştur (Şekil 46).

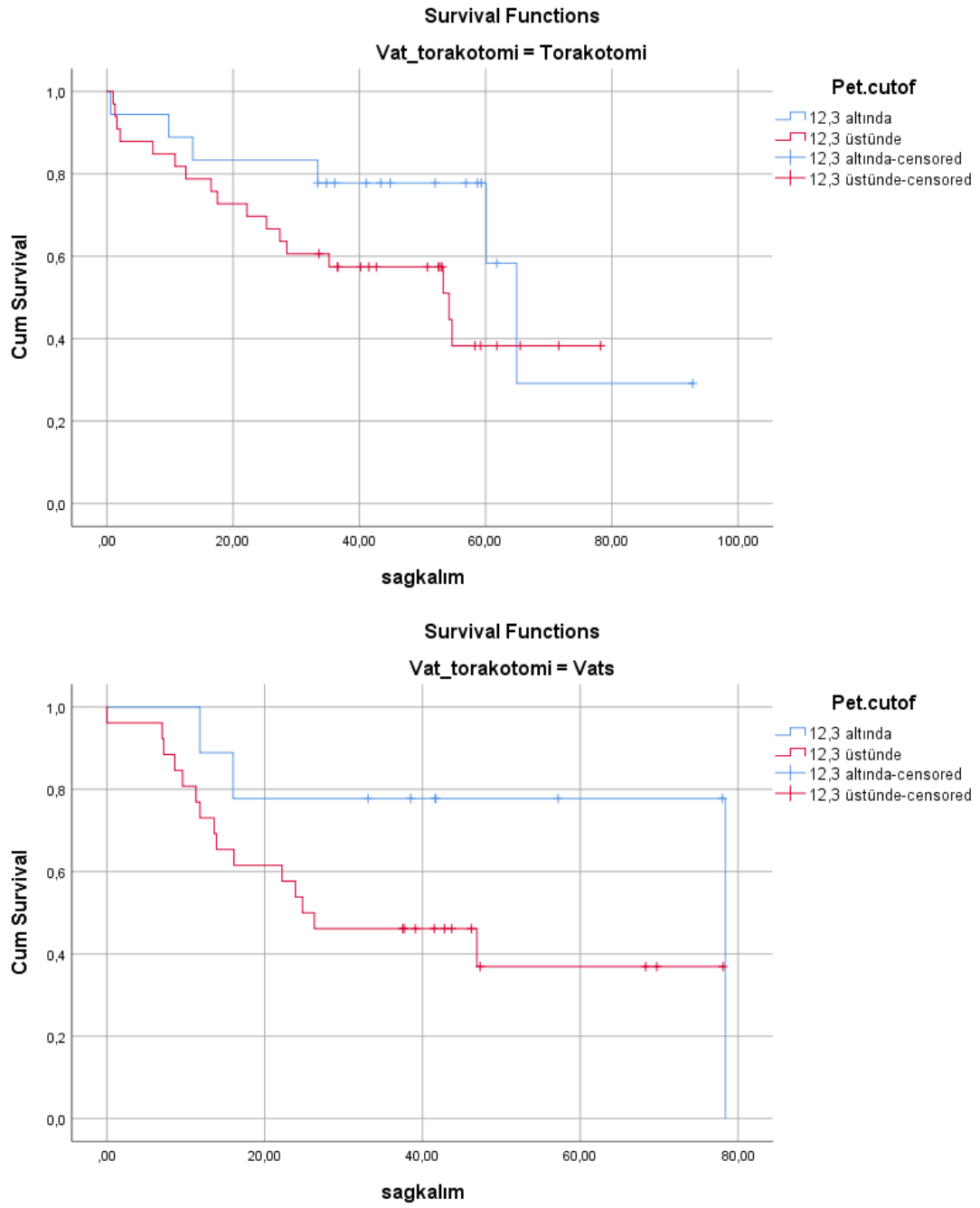


Şekil 47: SUVmax'ın cut-off değerinin cinsiyete göre sağ kalım grafikleri

Erkek cinsiyette olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 61.3 ay (%95 CI:45.9-76.7 p:0.060), SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 42.8 ay (%95 CI:34.2-51.4 p:0.060) olduğu tespit edildi.

Kadın cinsiyette olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 60.1 ay (%95 CI:60.1-60.1 p:0.060), SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 55.4 ay (%95 CI:53.0-57.8 p:0.060) olduğu tespit edildi.

Cinsiyet için SUVmax değerinin 12.3'ün altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p:0.060$). Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ün altında veya üstünde olduğu durumlarda kadın ve erkek cinsiyette sağ genel sağ kalımlar bir birine yakın bulunmuştur (Şekil 47).



Şekil 48: SUVmax'ın cut-off değerinin cerrahi yaklaşıma göre sağ kalım grafikleri

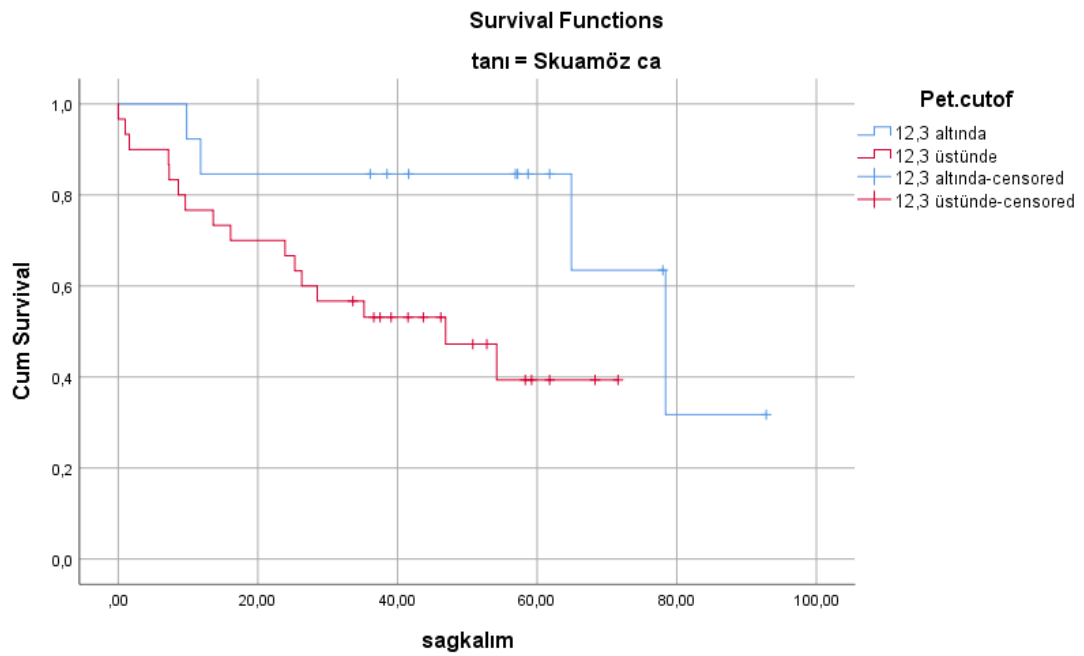
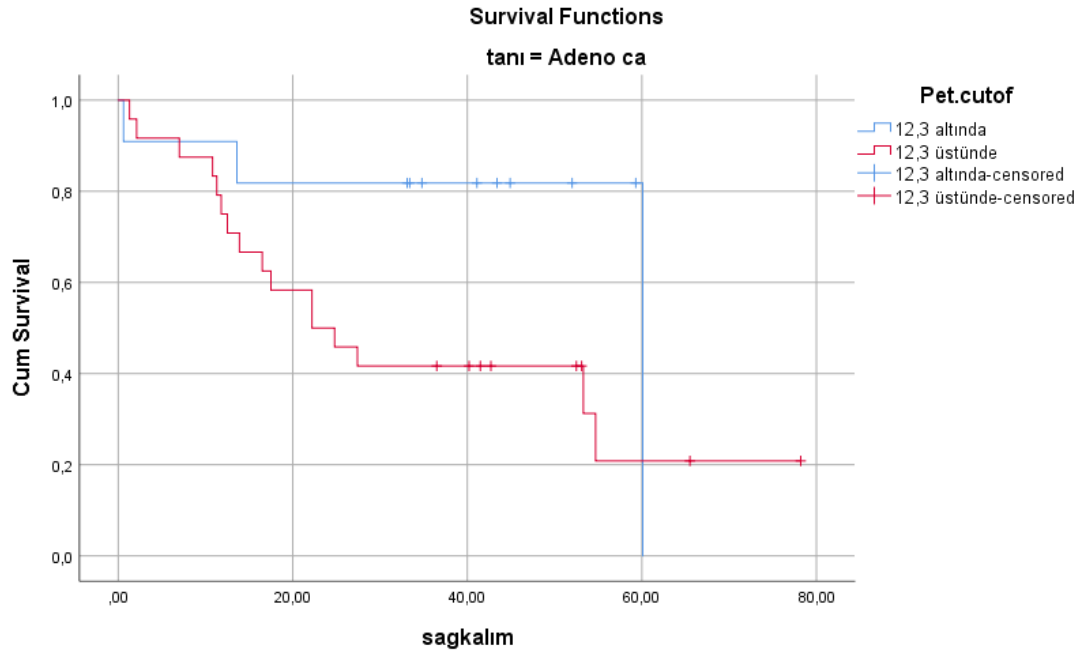
Posterolateral torakotomi ile opere olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 60.8 ay (%95 CI:43.4-78.3 p:0.037), SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 46.6 ay (%95 CI:36.1-57.2 p:0.037) olduğu tespit edildi.

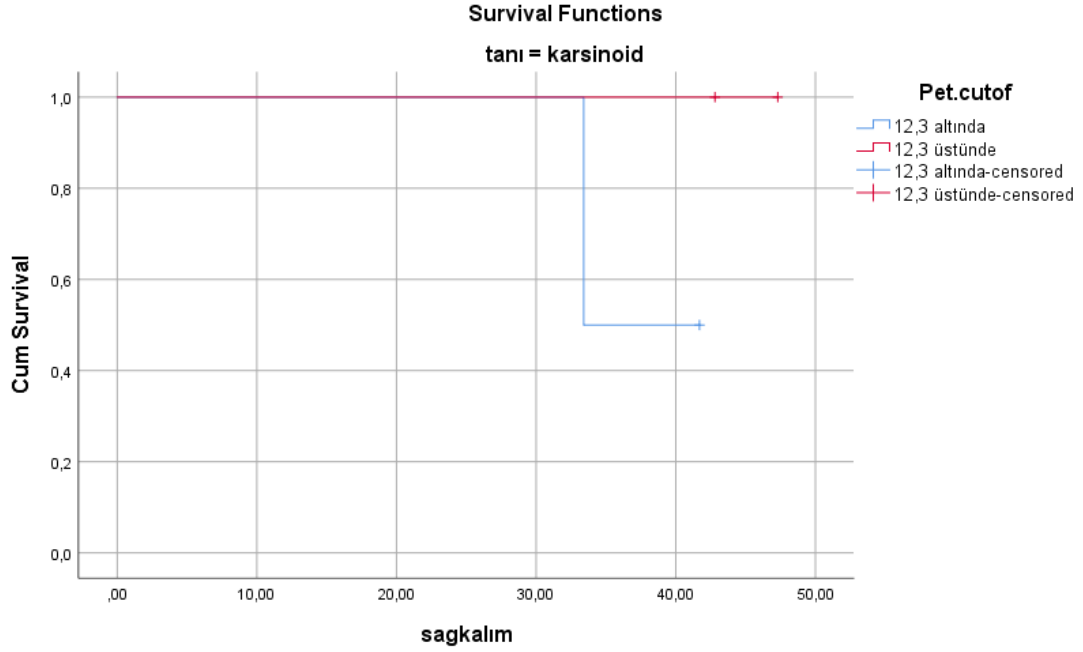
VATS ile opere olan ve SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 64.0 ay (%95 CI:42.5-85.5 p:0.037), SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 40.7 ay (%95 CI:28.3-53.0 p:0.037) olduğu tespit edildi. .

Cerrahi yaklaşım için SUVmax değerinin 12.3'ün altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.037). Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ün altında olduğu olgularda genel sağ kalımın VATS ile opere edilen hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Ancak SUVmax değerinin 12.3'ün üzerinde olduğu olgularda ise sağ kalımın fazla oluşu torakotomi lehine bulundu (Şekil 48).

Tanı	Pet. cutoff	Total N	ex	Sağ
Adeno ca	12.3 altında	11	3 (%27.2)	8 (%72.8)
	12.3 üstünde	24	16 (%66.6)	8 (%33.3)
	Total	35	19 (%54.2)	16 (%45.8)
Skuamöz ca	12.3 altında	13	4 (%30.7)	9 (%69.3)
	12.3 üstünde	30	16 (%53.3)	14 (%46.7)
	Total	43	20 (%46.5)	23 (%53.5)
Karsinoid	12.3 altında	2	1 (%50.0)	1 (%50.0)
	12.3 üstünde	2	0 (%0.00)	2 (%100)
	Total	4	1 (%25.0)	3 (%75.0)
Diğerleri	12.3 altında	1	1 (%100)	0 (%0,00)
	12.3 üstünde	3	0 (%0,00)	3 (%100)
	Total	4	1 (%25.0)	3 (%75.0)

Tablo 28: Histopatolojik tiplerin SUVmax cut-off değerine göre sağ kalımları





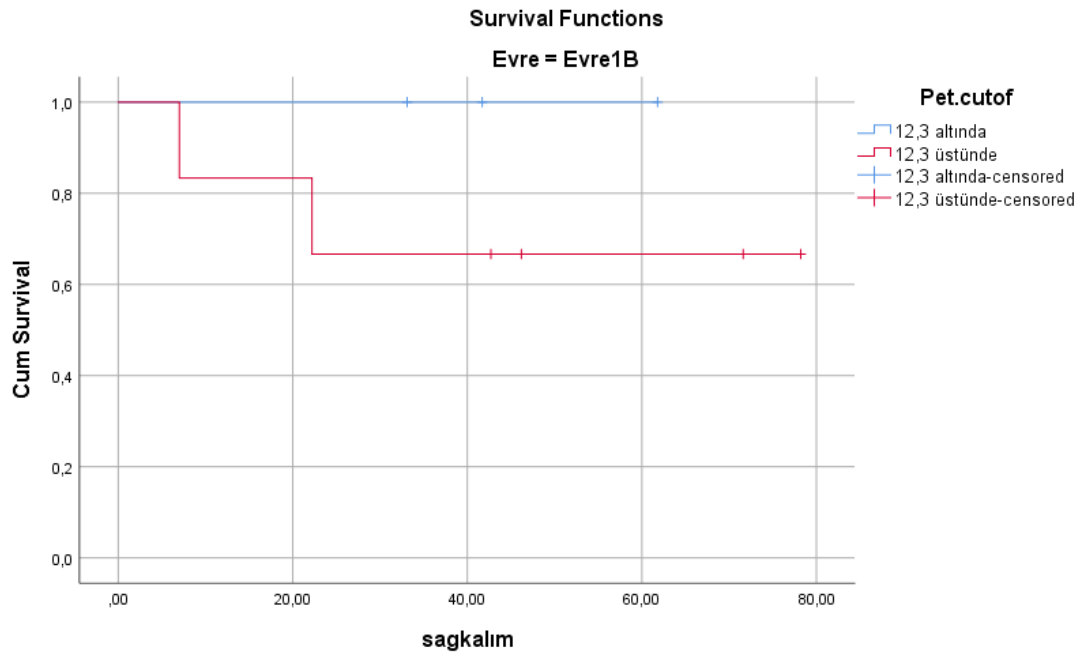
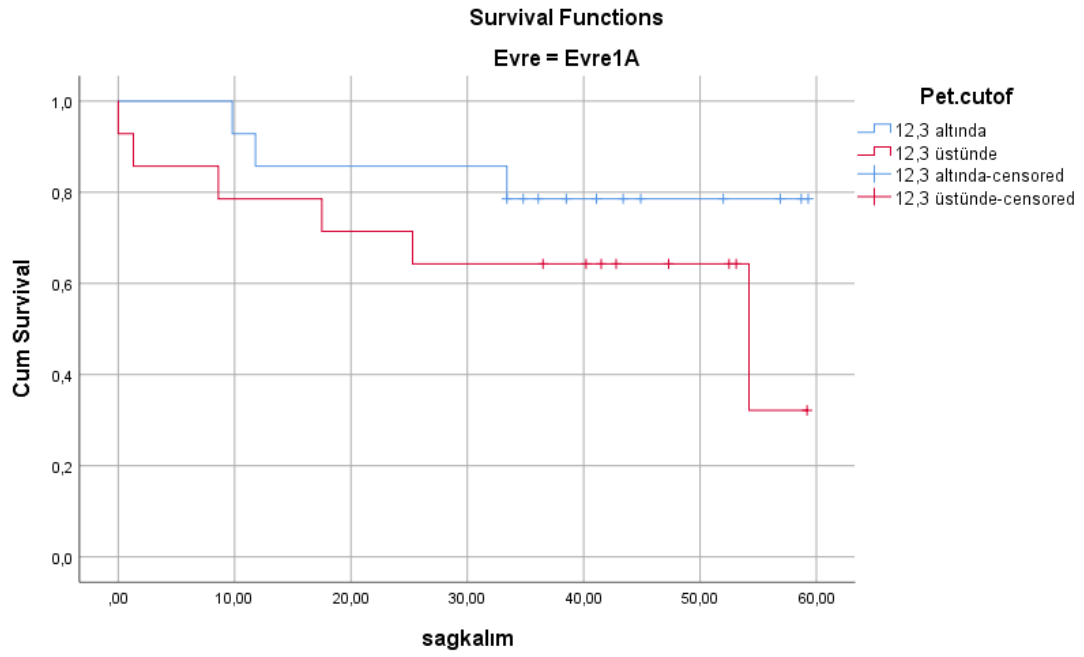
Şekil 49: Histopatolojik tiplerin SUVmax'ın cut-off değerine göre sağ kalım grafikleri

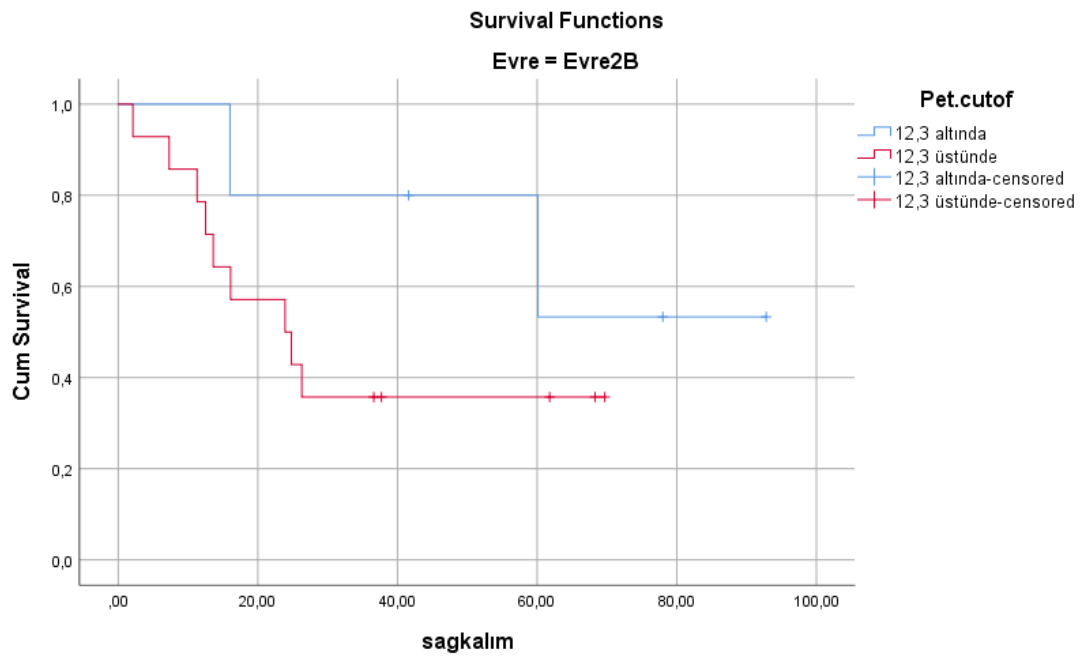
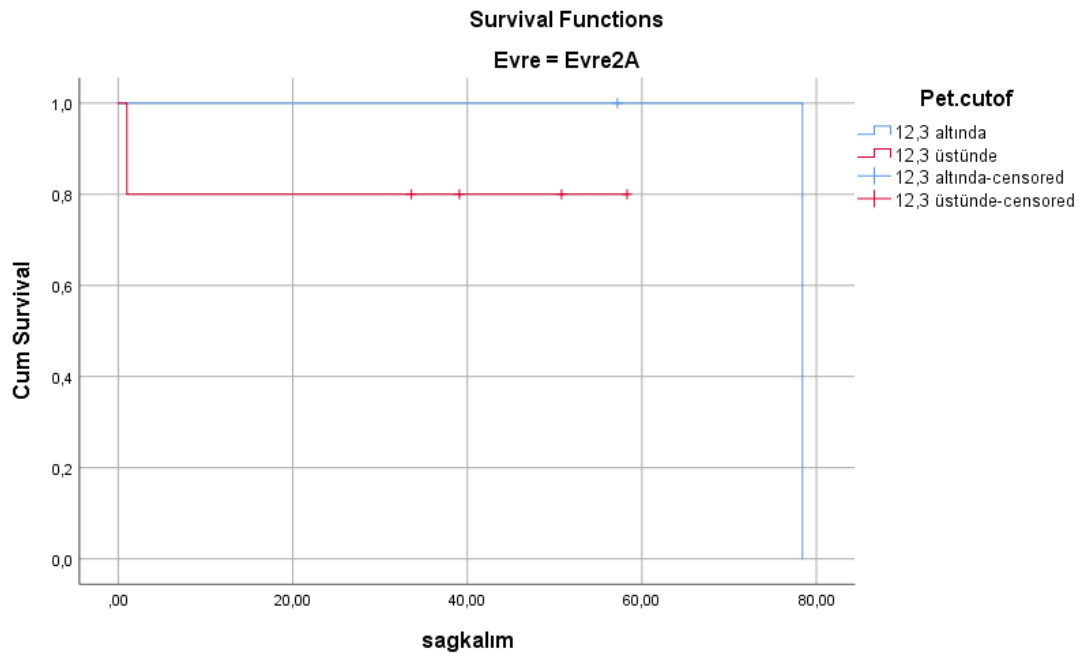
Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için SUVmax'ın 12.3 değerinin altında ve üstünde olduğu değerlerde sağ kalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.026$). Karsinoid ve diğer gruplarda hasta sayıları yetersiz olduğu için anlamlı bir sonuca ulaşılamadı.

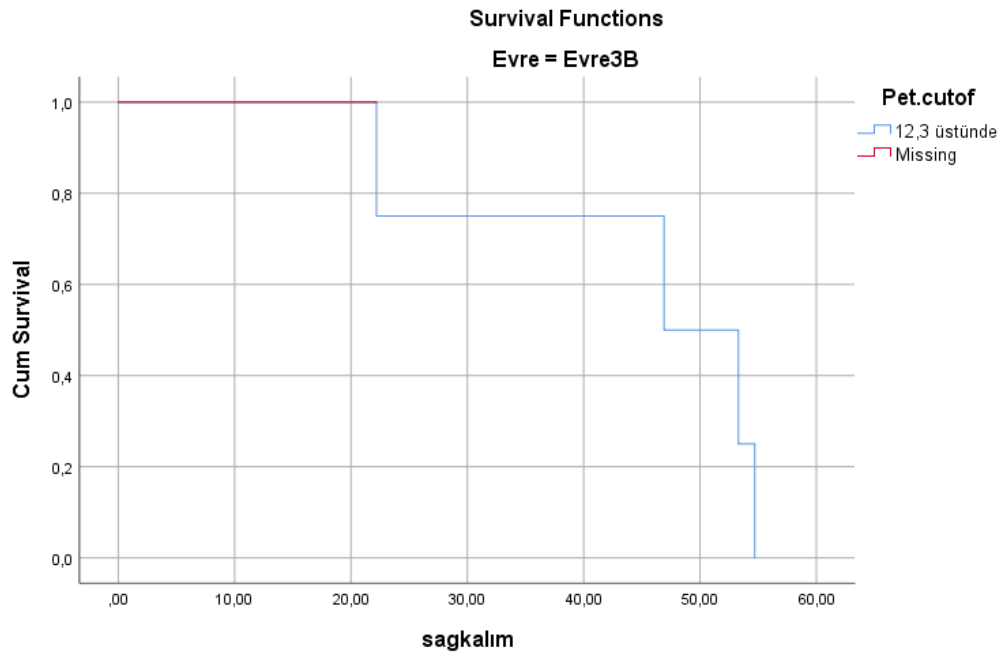
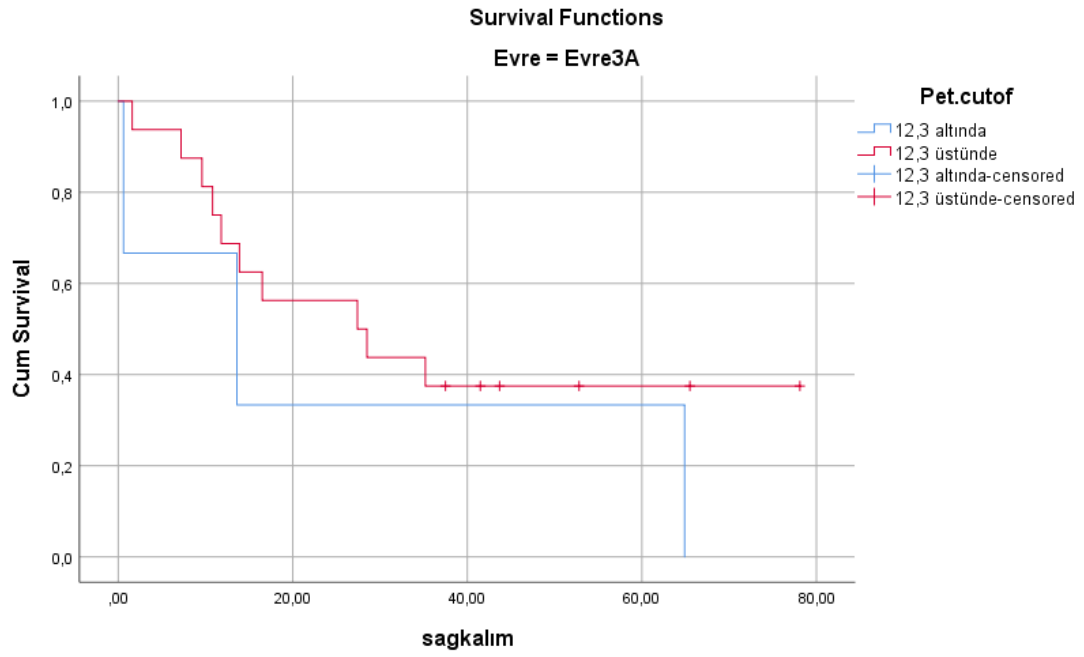
Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ün altında olduğu adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda genel sağ kalım daha yüksek iken, 12.3'ün üstünde olduğu durumlarda daha düşük olarak bulunmuştur (Şekil 49).

Evre	Pet. cut-of	Total N	ex	Sağ
Evre1A	12.3 altında	14	3 (%21.4)	11 (%78.6)
	12.3 üstünde	14	6 (%42.8)	8 (%57.2)
	Total	28	9 (%32.1)	19 (%67.9)
Evre1B	12.3 altında	3	0 (%0.00)	3 (%100)
	12.3 üstünde	6	2 (%33.3)	4 (%66.6)
	Total	9	2 (%22.2)	7 (%77.8)
Evre2A	12.3 altında	2	1 (%50.0)	1 (%50.0)
	12.3 üstünde	5	1 (%20.0)	4 (%80.0)
	Total	7	2 (%28.5)	5 (%71.5)
Evre2B	12.3 altında	5	2 (%40.0)	3 (%60.0)
	12.3 üstünde	14	9 (%64.2)	5 (%35.8)
	Total	19	11 (%57.8)	8 (%42.2)
Evre3A	12.3 altında	3	3 (%100)	0 (%0.00)
	12.3 üstünde	16	10 (%62.5)	6 (%37.5)
	Total	19	13 (%68.4)	6 (%31.6)
Evre3B	12.3 üstünde	4	4 (%100)	0 (%0.00)
	Total	4	4 (%100)	0 (%0.00)

Tablo 29: Patolojik evrelerin SUVmax cut-off değerine göre sağ kalımları







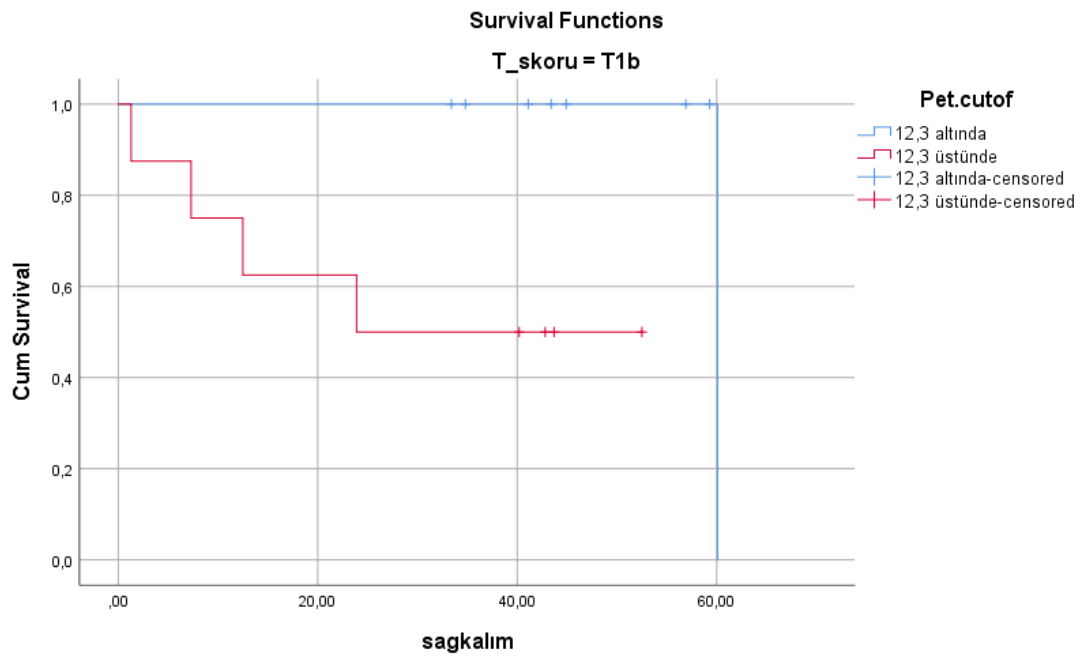
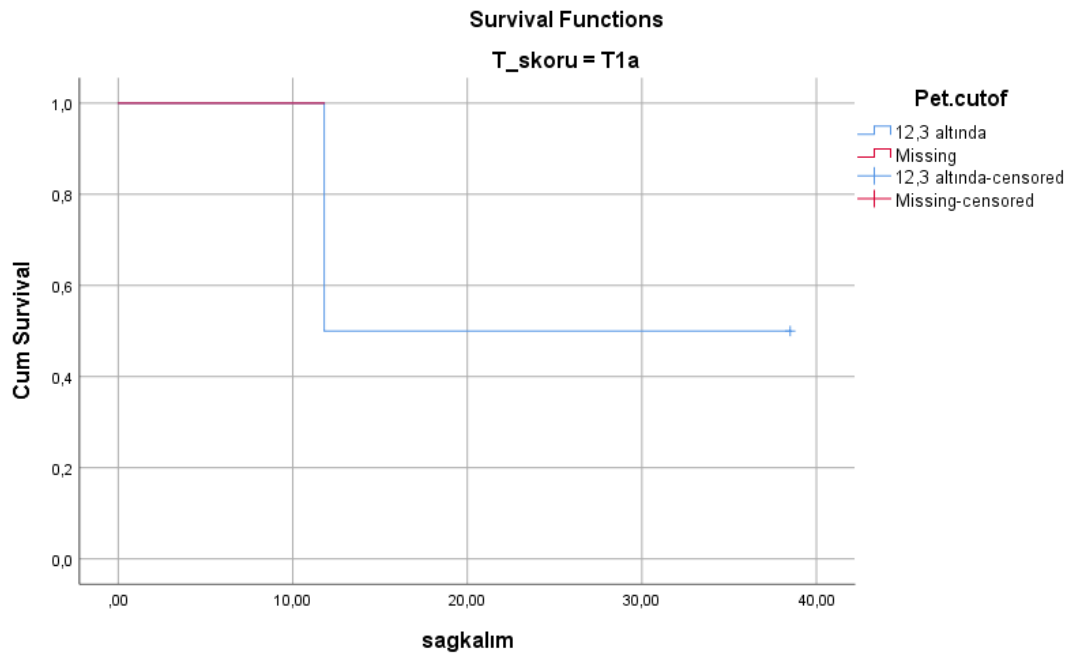
Şekil 50: Patolojik evrelerin SUVmax cut-off değerine göre sağ kalım grafikleri

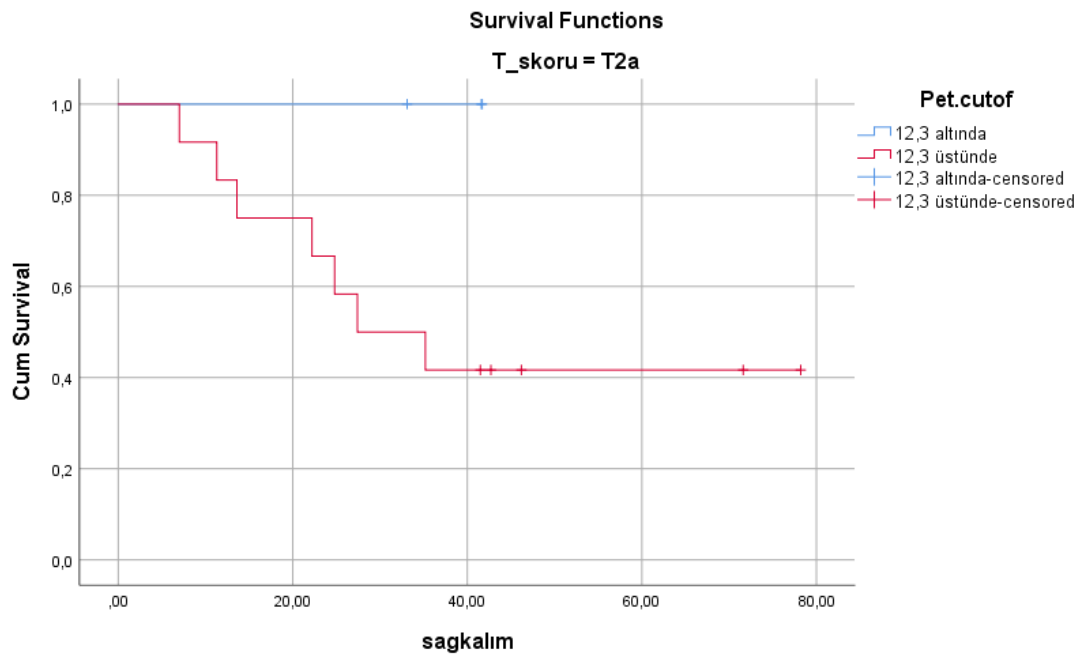
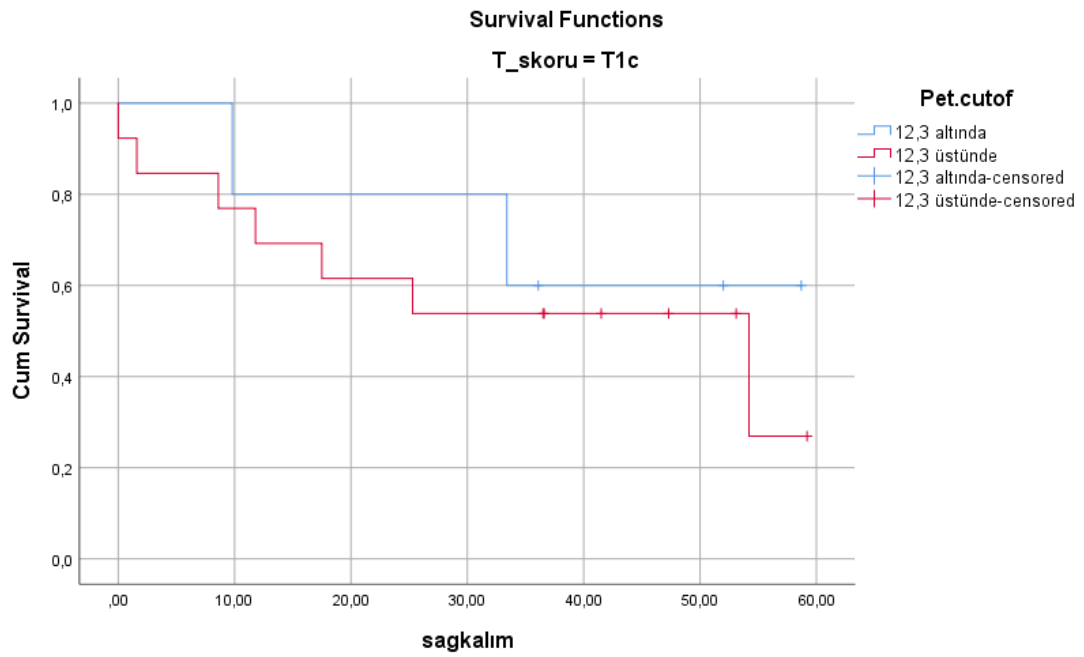
Tüm evreler için SUVmax'ın 12.3 değerinin altında ve üstünde olduğu değerlerde sağ kalım ile ilişkisine bakıldığında hasta sayısının yetersizliğinden dolayı her bir evre için ayrı ayrı p değerleri belirlendi.

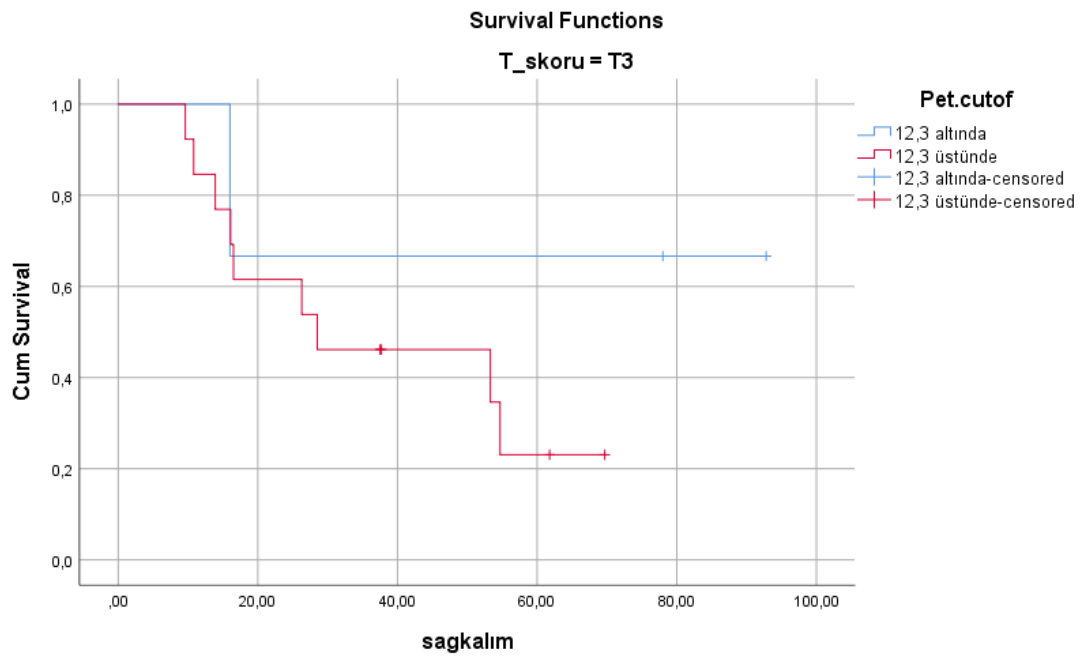
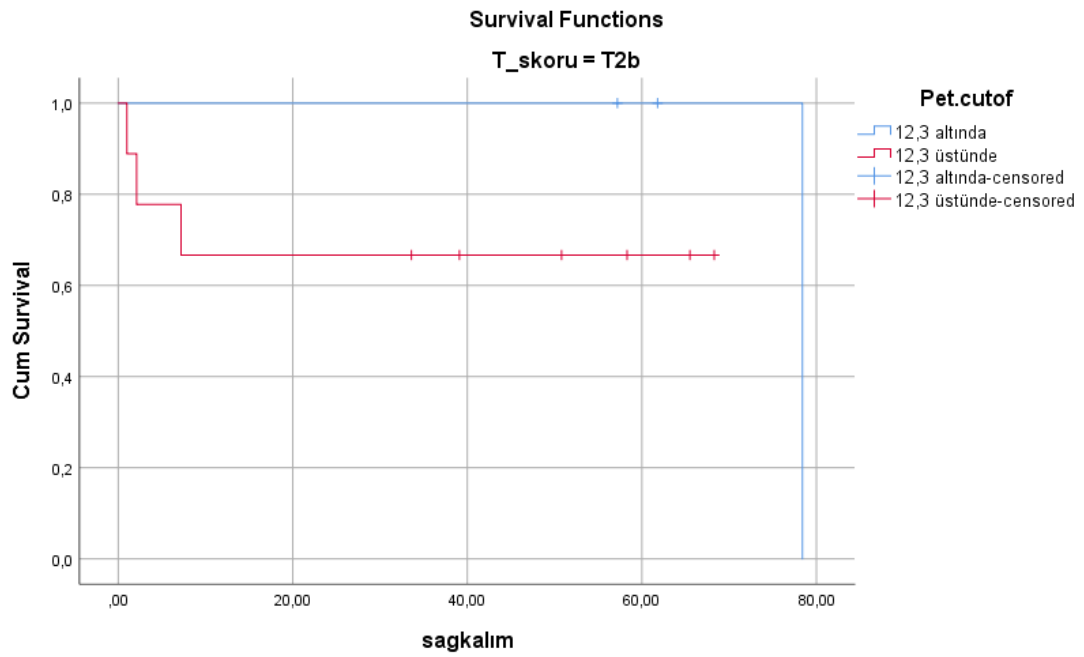
Belirlenen p değerlerine bakıldığında evre 1A hariç evre ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [evre 1A (p:0.0203), evre1B (p:0.253), evre2A (p:0.527), evre2B (p:0.263), evre3A (p:0.320), evre3B (hasta yok)] (Şekil 50).

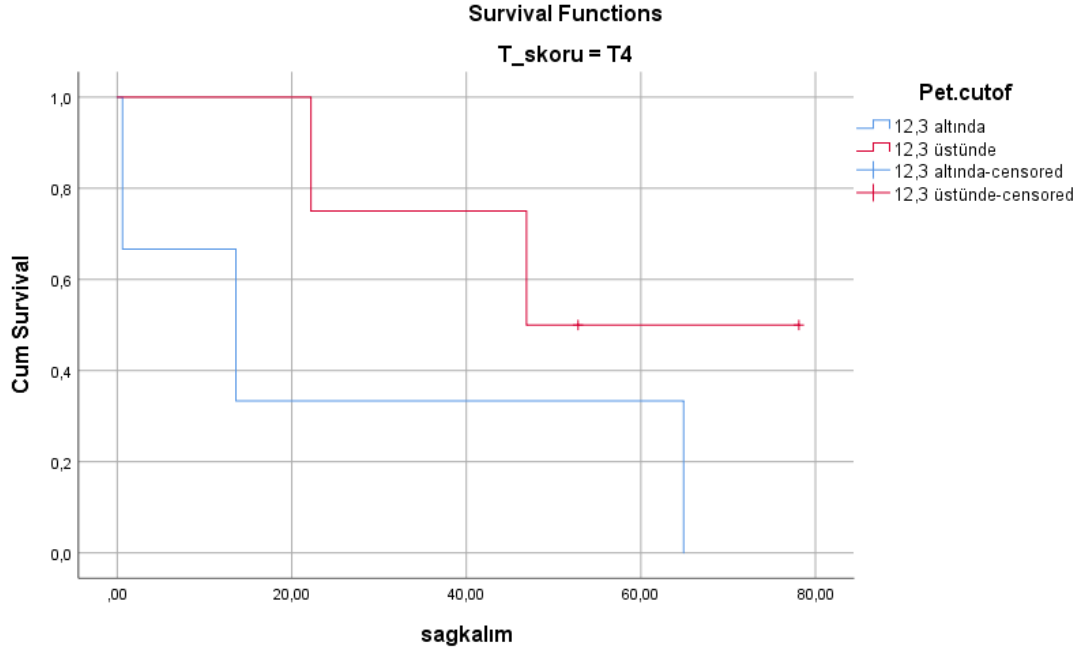
T skoru	Pet. cut-off	Total N	ex	Sağ
T1a	12.3 altında	2	1 (%50.0)	1 (%50.0)
	Total	2	1 (%50.0)	1 (%50.0)
T1b	12.3 altında	8	1 (%12.5)	7 (%87.5)
	12.3 üstünde	8	4 (%50.0)	4 (%50.0)
	Total	16	5 (%31.2)	11 (68.8)
T1c	12.3 altında	5	2 (%40.0)	3 (%60.0)
	12.3 üstünde	13	7 (%53.8)	6 (%46.2)
	Total	18	9 (%50.0)	9 (%50.0)
T2a	12.3 altında	3	0 (%0.00)	3 (%100)
	12.3 üstünde	12	7 (%58.3)	5 (%41.7)
	Total	15	7 (%46.6)	8 (%53.4)
T2b	12.3 altında	3	1 (%33.3)	2 (%66.6)
	12.3 üstünde	9	3 (%33.3)	6 (%66.6)
	Total	12	4 (%33.3)	8 (%66.6)
T3	12.3 altında	3	1 (%33.3)	2 (%66.6)
	12.3 üstünde	13	9 (%69.2)	4 (%30.8)
	Total	16	10 (%62.5)	6 (%37.5)
T4	12.3 altında	3	3 (%100)	0 (%0.00)
	12.3 üstünde	4	2 (%50.0)	2 (%50.0)
	Total	7	5 (%71.4)	2 (%28.6)

Tablo 30: T skorunun SUVmax cut-off değerine göre sağ kalımları









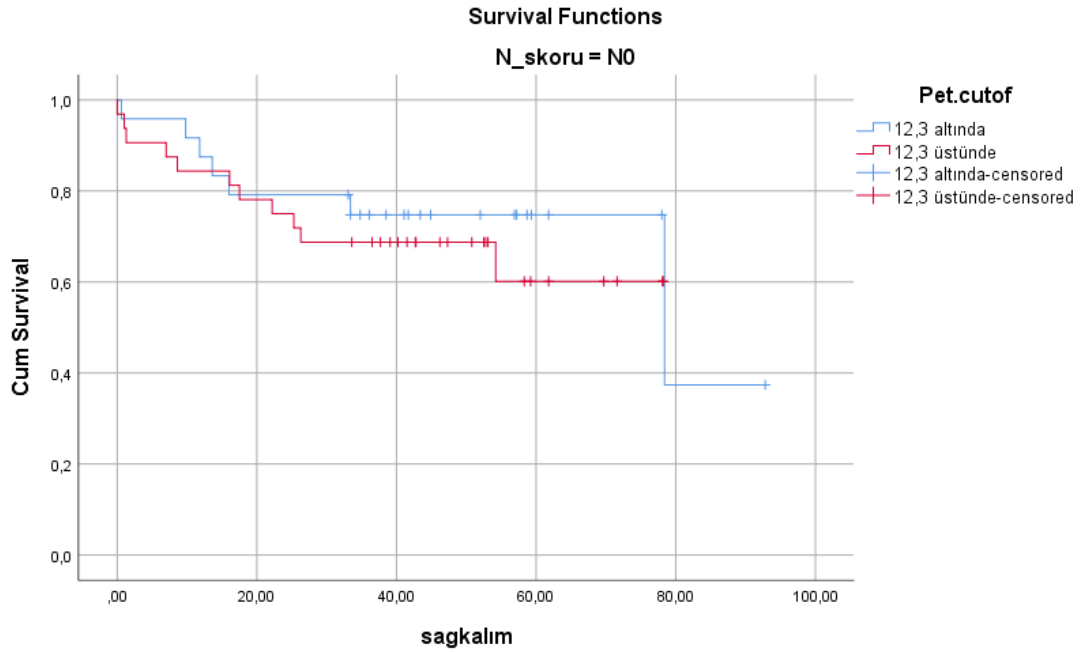
Şekil 51: SUVmax'ın cut-off değerinin T skoruna göre sağ kalım grafikleri

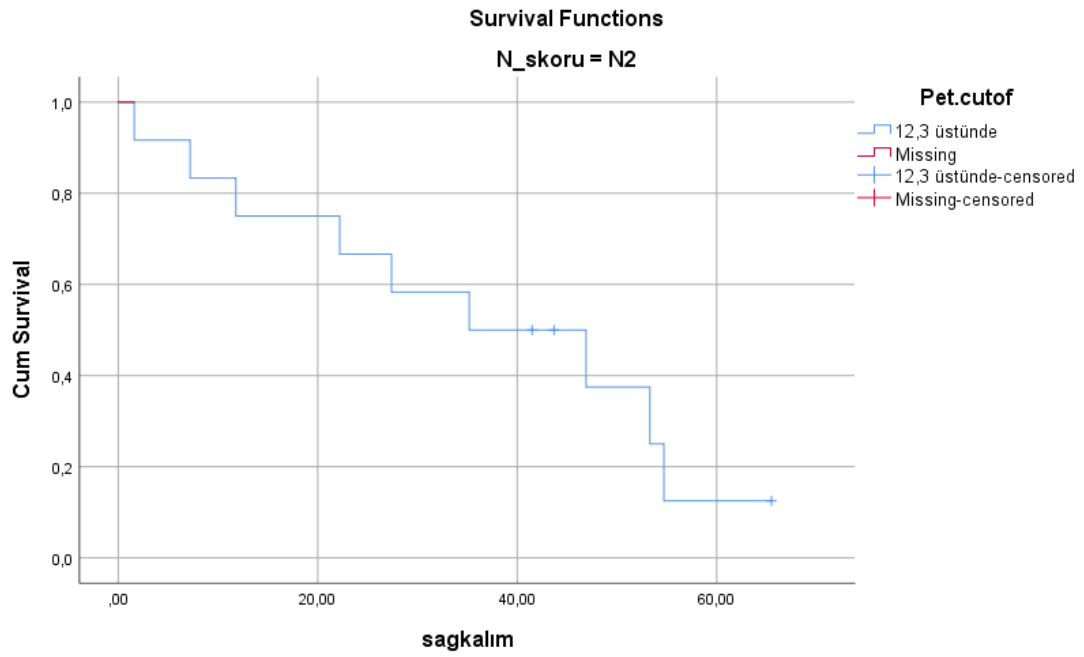
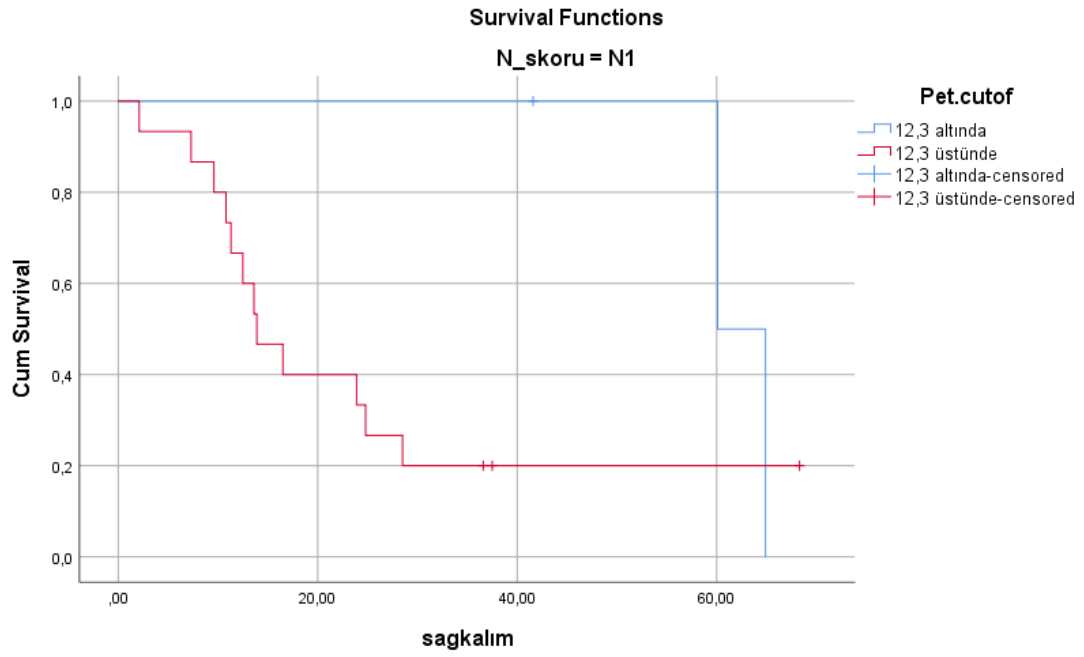
Tüm T grupları için SUVmax'ın 12.3 değerinin altında ve üstünde olduğu değerlerde sağ kalım ile ilişkisine bakıldığında hasta sayısının yetersizliğinden dolayı her bir T evresi için ayrı ayrı p değerleri belirlendi.

Belirlenen p değerlerine bakıldığında T1b hariç T skoru ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [T1a (hasta yok), T1b (p:0.025), T1c (p:0.546), T2a (p:0.130), T2b (p:0.280), T3 (p:0.311), T4 (p:0.186)] (Şekil 51).

N skoru	Pet. cut-off	Total N	ex	Sağ
N0	12.3 altında	24	7 (%29.1)	17 (%70.9)
	12.3 üstünde	32	11 (%34.3)	21 (%65.7)
	Total	56	18 (%32.1)	38 (%67.9)
N1	12.3 altında	3	2 (%66.6)	1 (%33.3)
	12.3 üstünde	15	12 (%80.0)	3 (%20.0)
	Total	18	14 (%77.7)	4 (%22.3)
N2	12.3 üstünde	12	9 (%75.0)	3 (%25.0)
	Total	12	9 (%75.0)	3 (%25.0)

Tablo 31: N skorunun SUVmax cut-off değerine göre sağ kalımları





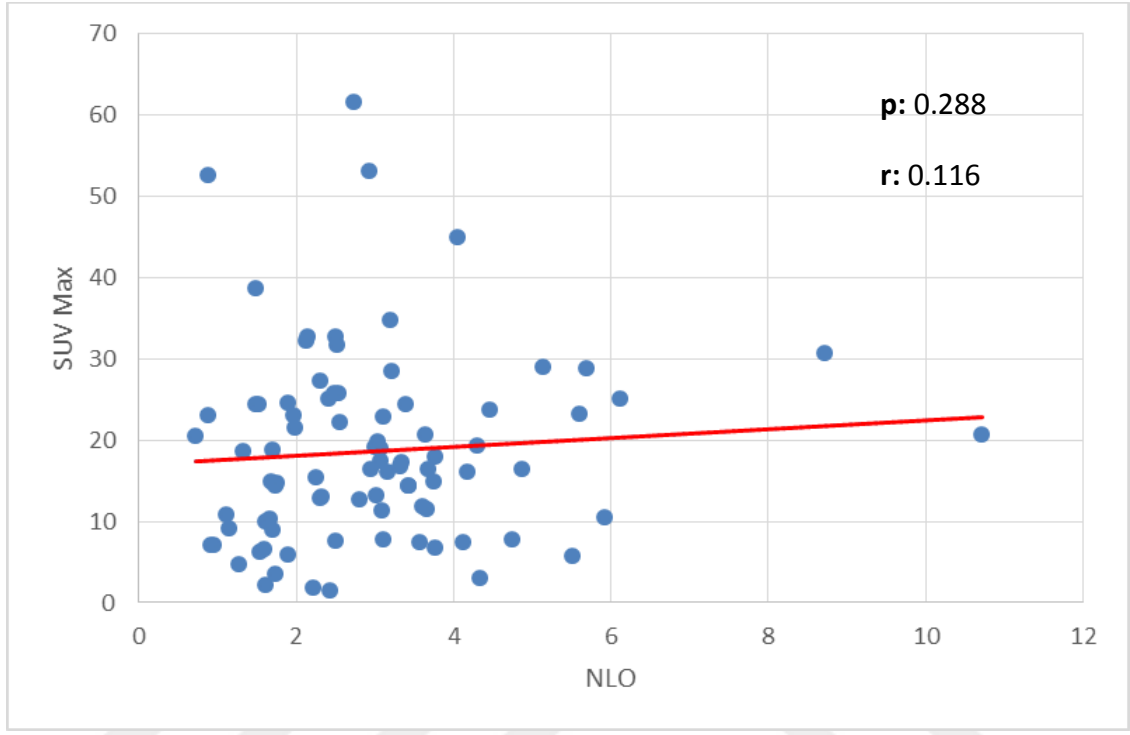
Şekil 52: N skorunun SUVmax cut-off değerine göre sağ kalım grafikleri

Tüm N grupları için SUVmax'ın 12.3 değerinin altında ve üstünde olduğu değerlerde sağ kalım ile ilişkisine bakıldığında hasta sayısının yetersizliğinden dolayı her bir N evresi için ayrı ayrı p değerleri belirlendi.

Belirlenen p değerlerine bakıldığında N skoru ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [N0 (p:0.463), N1 (p:0.516), N2 (hasta yok)] (Şekil 52).



6.8.NLO-SUVmax Korelasyonu ve Sağ Kalım İlişkisi



Şekil 53: NLO ve SUVmax korelasyon grafiği

Yapılan Spearman korelasyonuna göre, NLO ile SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. $p:0.288$, $r:0.116$ olarak bulundu.

Kaplan Meier sağ kalım analizi kullanılarak SUVmax ve NLO'nun belirlenen cut-off değerleri ile klinik değişkenler karşılaştırıldı ve sağ kalımları hesaplandı. SUVmax 12.3'ten büyük ve NLO 2.235'ten büyük olan değerler "skor 3", SUVmax 12.3'ten küçük ve NLO 2.235'ten küçük olan değerler "skor 1", SUVmax 12.3'ten büyük, NLO 2.235'ten küçük ve SUVmax 12.3'ten küçük, NLO 2.235'ten büyük olan değerler "skor 2" olarak belirlendi.

Hasta özellikleri			Ortalama sağ kalım (ay)	%95 CI	P değeri
Genel sağ kalım		NLO<2.235/SUV Max<12.3	61.4	44.4-78.5	0.010
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	39.2	30.1-48.3	
Yaş	<64.5	NLO<2.235/SUV Max<12.3	72.7	57.7-87.7	0.011
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	43.5	31.7-55.3	
	≥64.5	NLO<2.235/SUV Max<12.3	44.6	9.5-79.6	
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	30.3	18.6-41.9	
Yaklaşım	Torakotomi	NLO<2.235/SUV Max<12.3	55.4	43.2-67.6	0.011
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	42.5	30.4-54.6	
	VATS	NLO<2.235/SUV Max<12.3	62.8	25.3-100.2	
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	36.8	23.2-50.3	

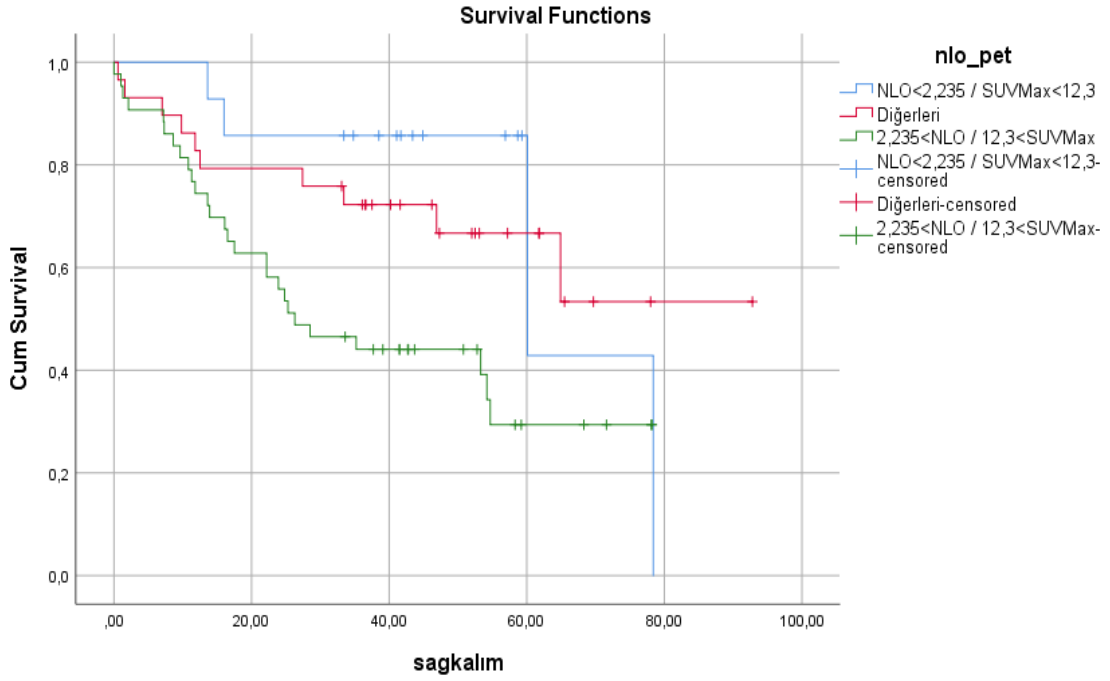
Tablo 32: Klinik değişkenlerin NLO-SUVmax değerlerine göre sağ kalım farklılıkları

Korele edilen NLO-SUVmax değerlerinin klinik parametreler ile olan sağ kalım ilişkilerini gösteren tablo 32'ye bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonunun genel sağ kalım, yaş ve cerrahi yaklaşım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı. Genel sağ kalım için p:0.010, cinsiyet için p:0.011, cerrahi yaklaşım için 0.011 olarak bulundu.

Klinik değişkenler		NLO-SUVmax cut-off	Total N	Ex	Sağ
Cinsiyet	Erkek	NLO<2.235/SUVMax <12.3	8	3 (%37.5)	5 (%62.5)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	40	25 (%62.5)	15 (%37.5)
	Kadın	NLO<2.235/SUVMax <12.3	6	1 (%16.6)	5 (%73.4)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	3	2 (%66.6)	1 (%33.3)
Histolojik subtip	Adenokarsinom	NLO<2.235/SUVMax <12.3	8	2 (%25.0)	6 (%75.0)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	16	13 (%81.2)	3 (%18.8)
	Skumöz hc. li karsinom	NLO<2.235/SUVMax <12.3	4	1 (%25.0)	3 (%75.0)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	24	14 (%58.3)	10 (%41.7)
	Karsinoid tümör	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	0 (%0.00)	1 (%100)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	1	0 (%0.00)	1 (%100)
Evre	1A	NLO<2.235/SUVMax <12.3	9	0 (%0.00)	9 (%100)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	9	6 (%66.6)	3 (%33.3)
	1B	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	0 (%0.00)	1 (%100)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	4	1 (%25.0)	3 (%75.0)
	2A	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	5	1 (%20.0)	4 (%80.0)
	2B	NLO<2.235/SUVMax <12.3	2	2 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	7	1 (%14.2)	6 (%85.8)
	3A	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	12	8 (%66.6)	4 (%33.3)
	3B	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235 /SUVmax≥12.3	4	4 (%100)	0 (%0.00)
T skoru	T1a	NLO<2.235/SUVMax <12.3	1	0 (%0.0)	1 (%100)
		NLO≥2.235	1	1 (%100)	0 (%0.00)

		/SUV _{max} ≥12.3			
	T1b	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	8	1 (%12.5)	7 (%87.5)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	5	3 (%60.0)	2 (%40.0)
	T1c	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	0 (%0.00)	1 (%100)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	8	6 (%75.0)	2 (%25.0)
	T2a	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	0 (%0.00)	1 (%100)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	9	5 (%55.5)	4 (%44.5)
	T2b	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	8	3 (%37.5)	5 (%62.5)
	T3	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	10	9 (%90.0)	1 (%10.0)
	T4	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	3	1 (%33.3)	2 (%66.6)
N skoru	N0	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	13	3 (%23.0)	10 (%77.0)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	23	10 (%43.4)	13 (%56.6)
	N1	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	1	1 (%100)	0 (%0.00)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	12	11 (%91.6)	1 (%8.40)
	N2	NLO<2.235/SUV _{Max} <12.3	4	3 (%75.0)	1 (%25.0)
		NLO≥2.235/SUV _{max} ≥12.3	0	0	0

Tablo 33: NLO-SUV_{max} korelasyonu ile klinik değişkenler arasındaki ilişki

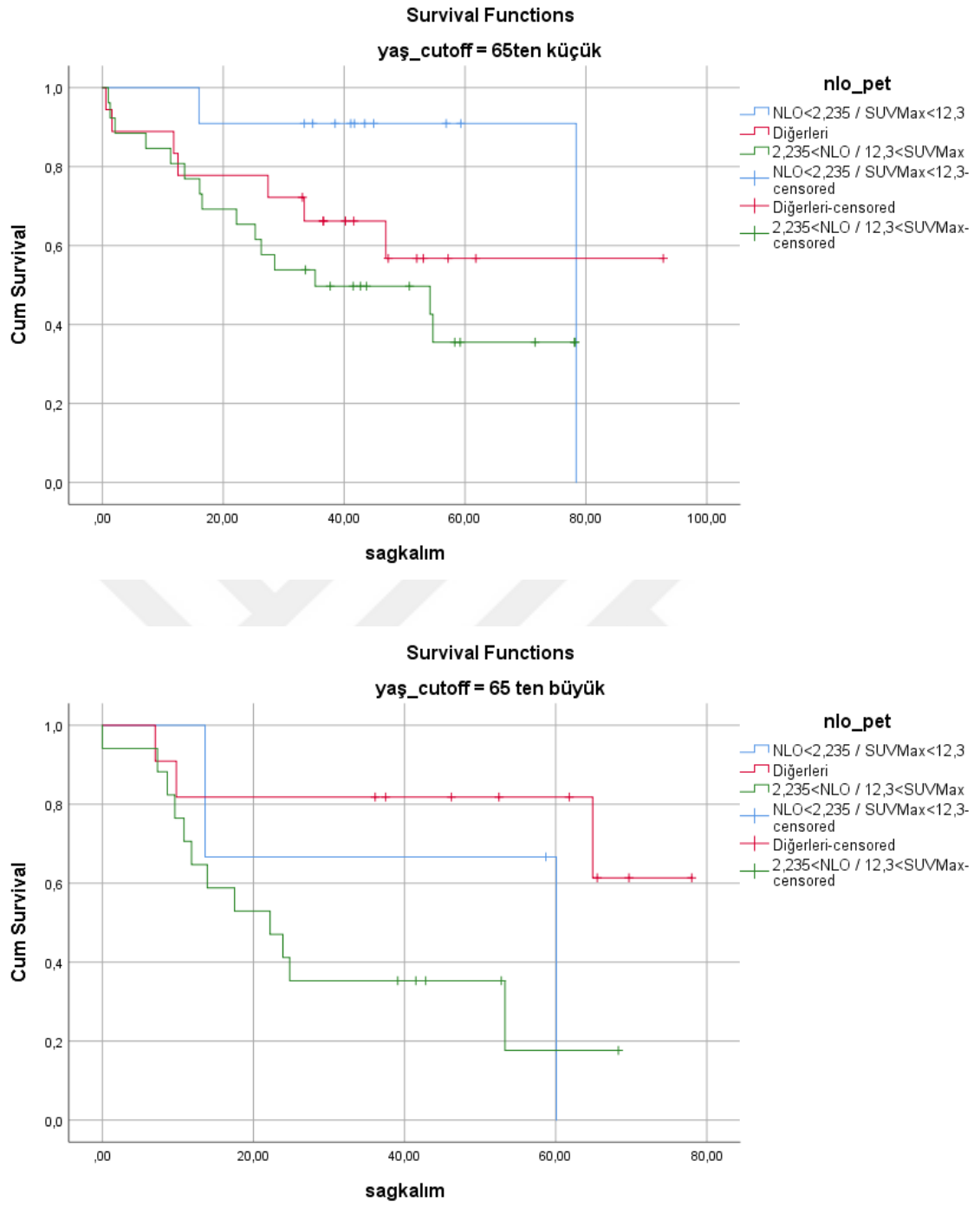


Şekil 54: NLO-SUVmax korelasyonunun genel sağ kalım grafiği

Tüm gruplar için SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde sağ kalımın 61.4 ay (%95 CI:44.4-87.7 p:0.010),

SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde sağ kalımın 39.2 ay (%95 CI:30.1-48.3 p:0.010) olduğu belirlendi.

Belirlenen p değerlerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.010). Buna göre skor 1 hastalarında daha yüksek bir sağ kalım, skor 3 hastalarında daha düşük bir sağ kalım gözlenmektedir (Şekil 54).

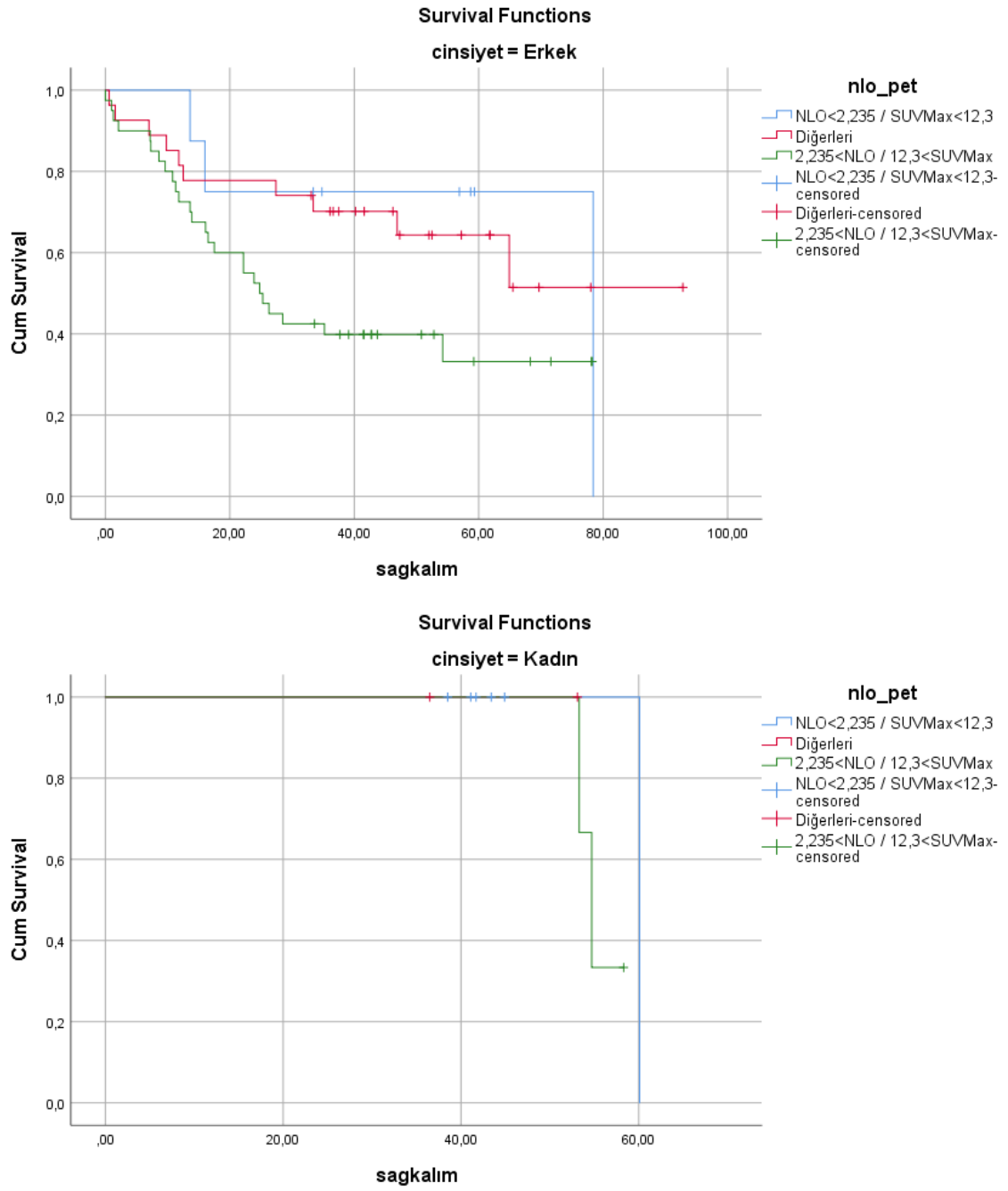


Şekil 55: NLO-SUVmax korelasyonunun yaşa bağlı sağ kalım grafiği

64.5 yaştan küçük hastalar için SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde sağ kalımın 72.7 ay (%95 CI:57.7-87.7 p:0.011), SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde sağ kalımın 43.5 ay (%95 CI:31.7-55.3 p:0.011) olduğu belirlendi (şekil 55).

64.5 yaştan büyük hastalar için SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde sağ kalımın 44.6 ay (%95 CI:9.5-79.6 p:0.011), SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde sağ kalımın 30.3 ay (%95 CI:18.6-41.9 p:0.011) olduğu belirlendi (şekil 55).

Belirlenen p değerlerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.011). Buna göre 64.5 yaş üstü ve altı skor 3 olgularında genel sağ kalım daha düşükken, skor 1 olgularında sağ kalım daha yüksek bulunmuştur. Ancak 64.5 yaş üstü hastalarda sağ kalım değerleri 64.5 yaş altı sağ kalım değerlerine göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 55).

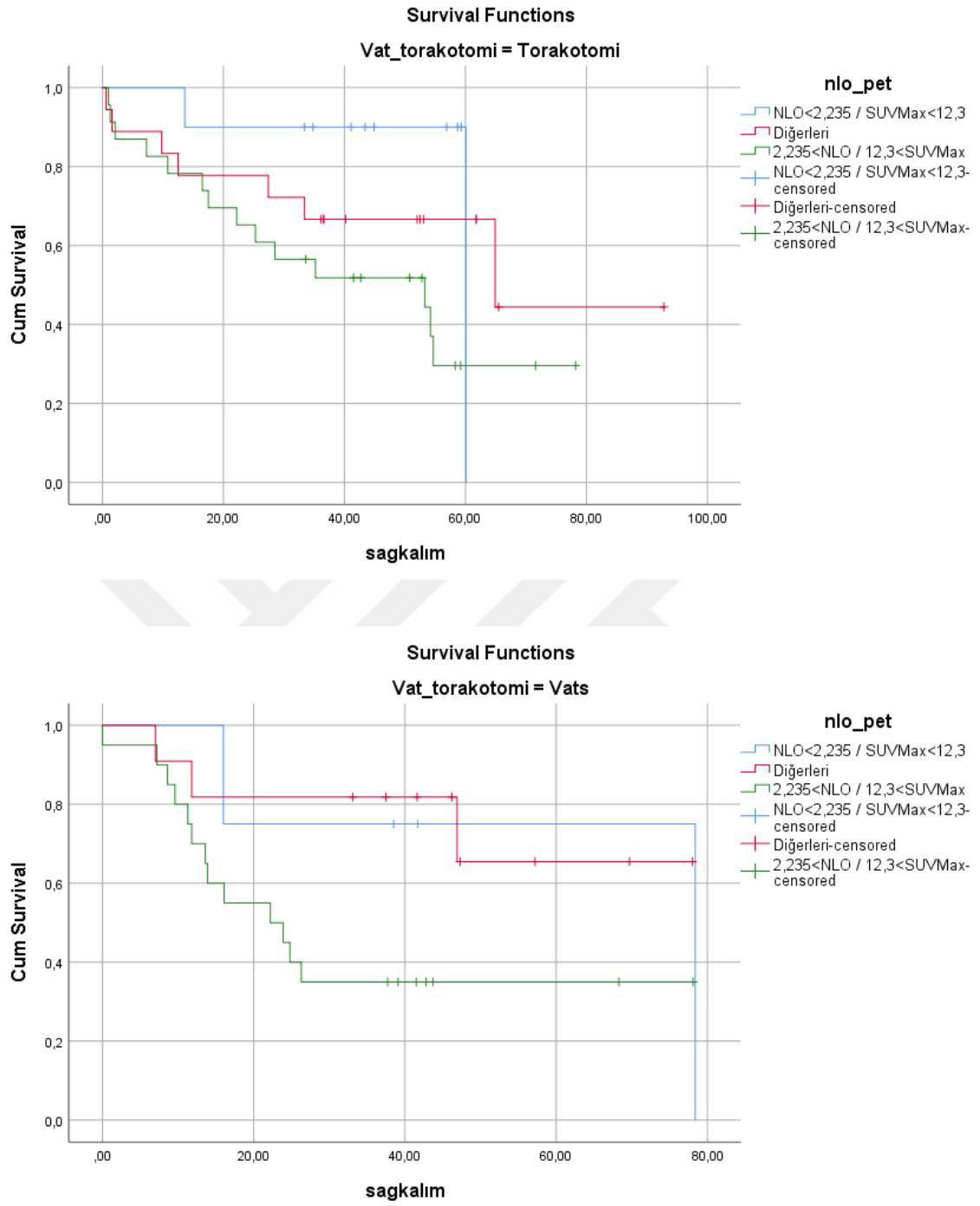


Şekil 56: NLO-SUVmax korelasyonunun cinsiyete bağlı sağ kalım grafiği

Erkek cinsiyette SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde 8 hastadan 3'ü (%37.5) kaybedilirken, 5'i (%62.5) halen yaşamaktaydı. SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde 40 hastadan 25'i (%62.5) kaybedilirken, 15'i (%37.5) halen yaşamaktaydı (şekil 56).

Kadın cinsiyette SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde 6 hastadan 1'i (%16.5) kaybedilirken, 5'i (%73.4) halen yaşamaktaydı. SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde 3 hastadan 2'si (%66.6) kaybedilirken, halen yaşamakta olan hasta sayısı 1 (%33.3) olarak bulundu (şekil 56).

Belirlenen p değerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.033$). Ancak, özellikle kadın hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

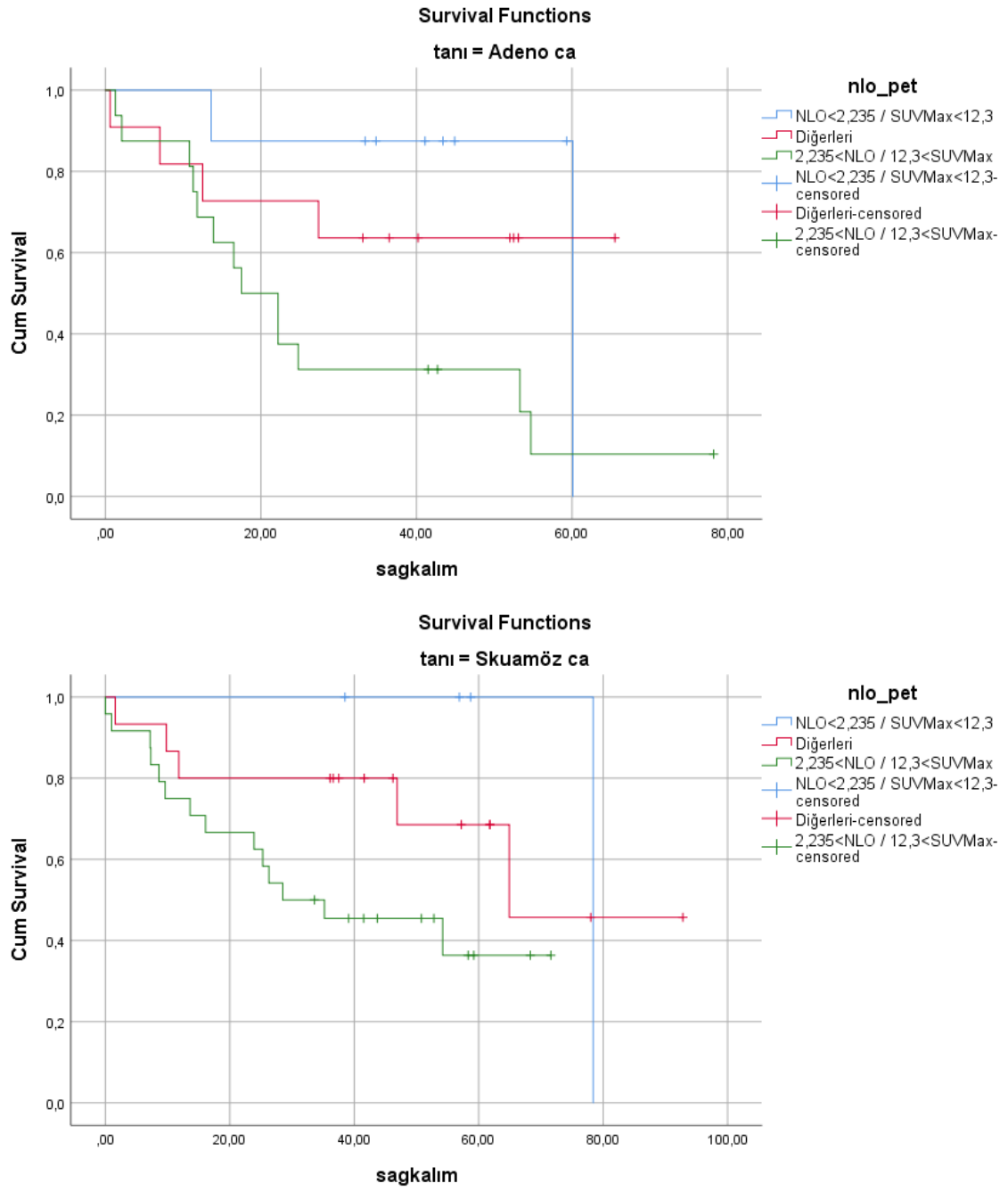


Şekil 57: NLO-SUVmax korelasyonunun cerrahi yaklaşıma bağlı sağ kalım grafiği

Posterolateral torakotomi ile opere edilen hastalar için SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda sağ kalımın 55.4 ay (%95 CI:43.2-67.6 p:0.011), SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda sağ kalımın 60.4 ay (%95 CI:30.4-54.6 p:0.011) olduğu belirlendi (şekil 57).

VATS ile opere edilen hastalar için SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda sağ kalımın 62.8 ay (%95 CI:25.3-100.2 p:0.011), SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda sağ kalımın 36.8 ay (%95 CI:23.2-50.3 p:0.011) olduğu belirlendi (şekil 57).

Belirlenen p değerlerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile cerrahi yaklaşım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,011). Buna göre skor 1 olgularında sağ kalım VATS lehine anlamlı bulunurken, skor 3 hastalarında sağ kalım torakotomi lehine bulunmuştur.

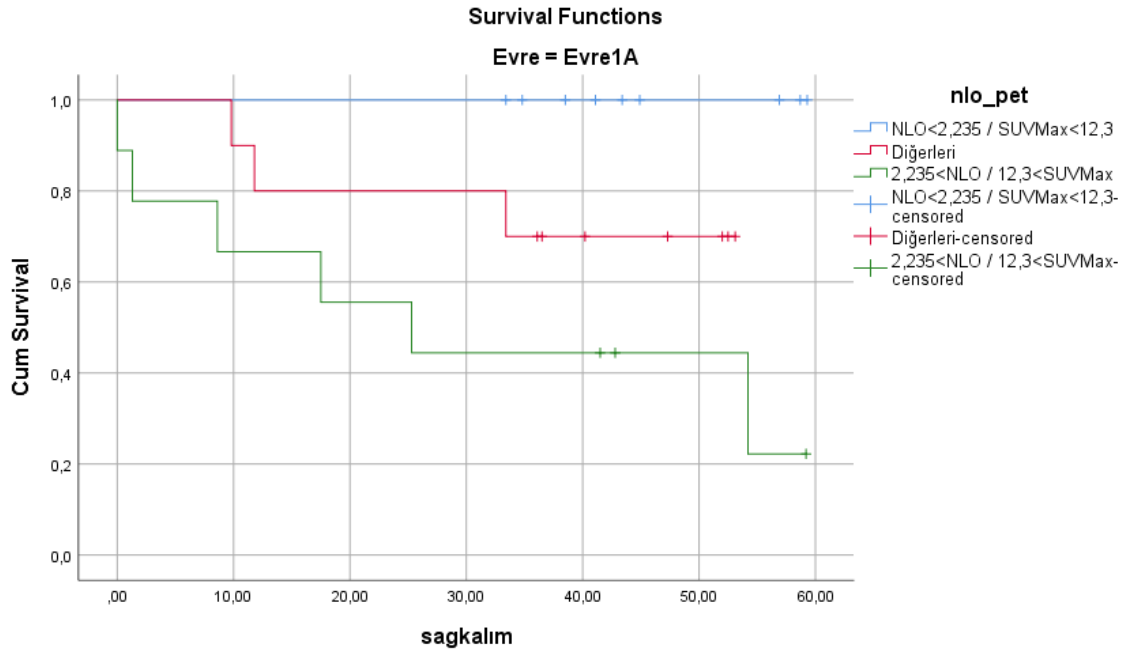


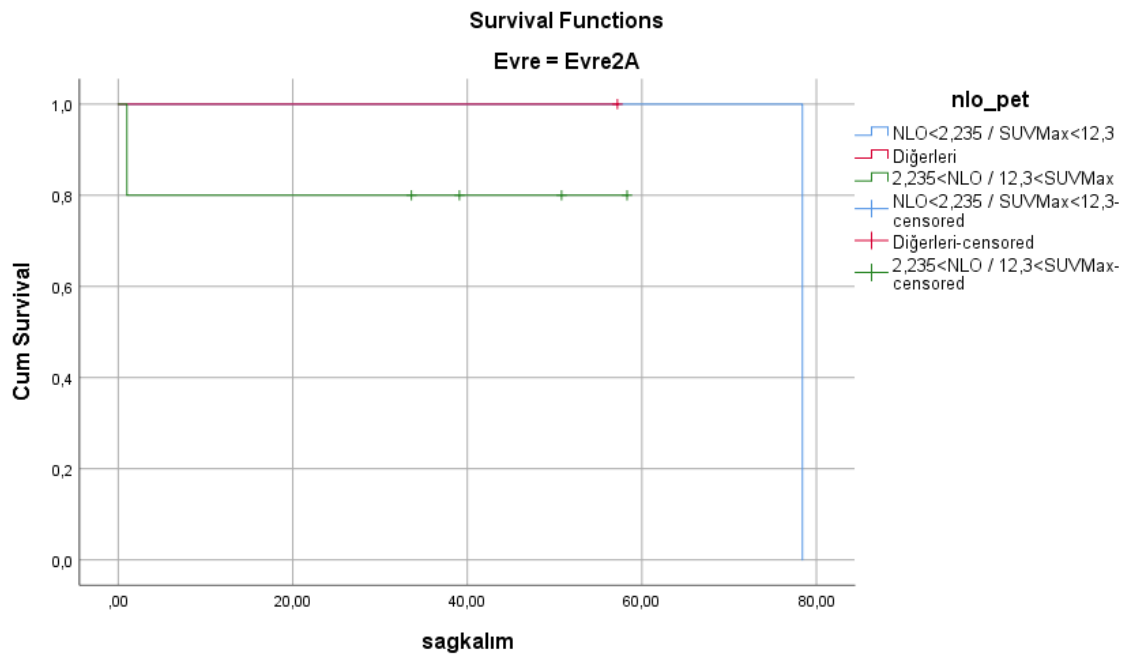
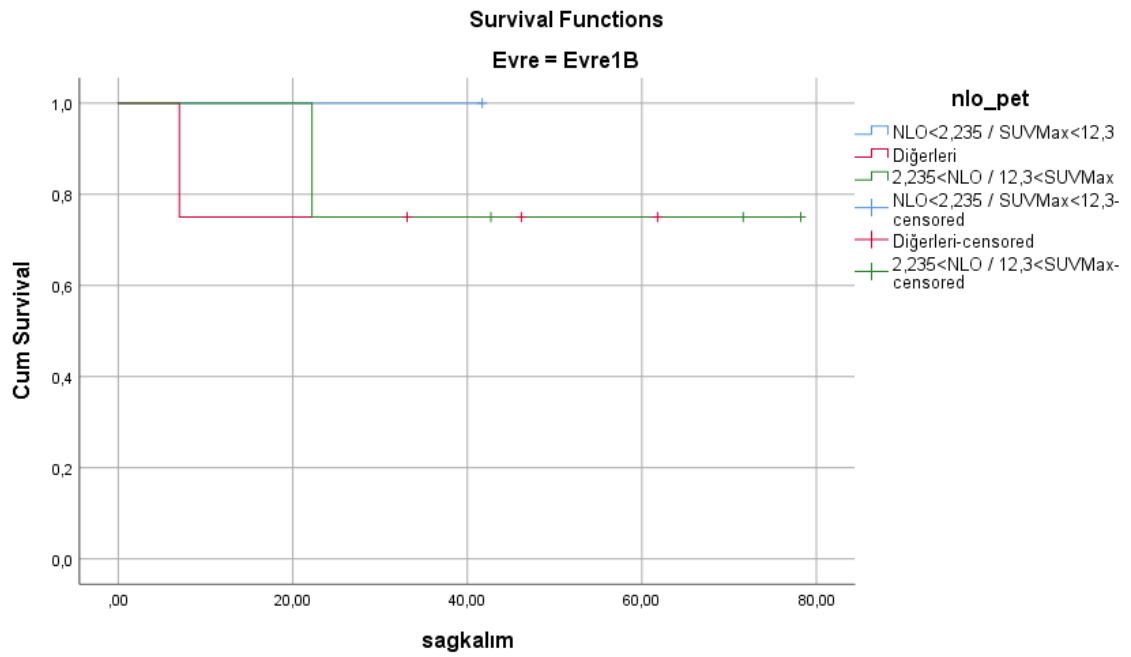
Şekil 58: NLO-SUVmax korelasyonunun histopatolojik alt tipe göre sağ kalım grafiği

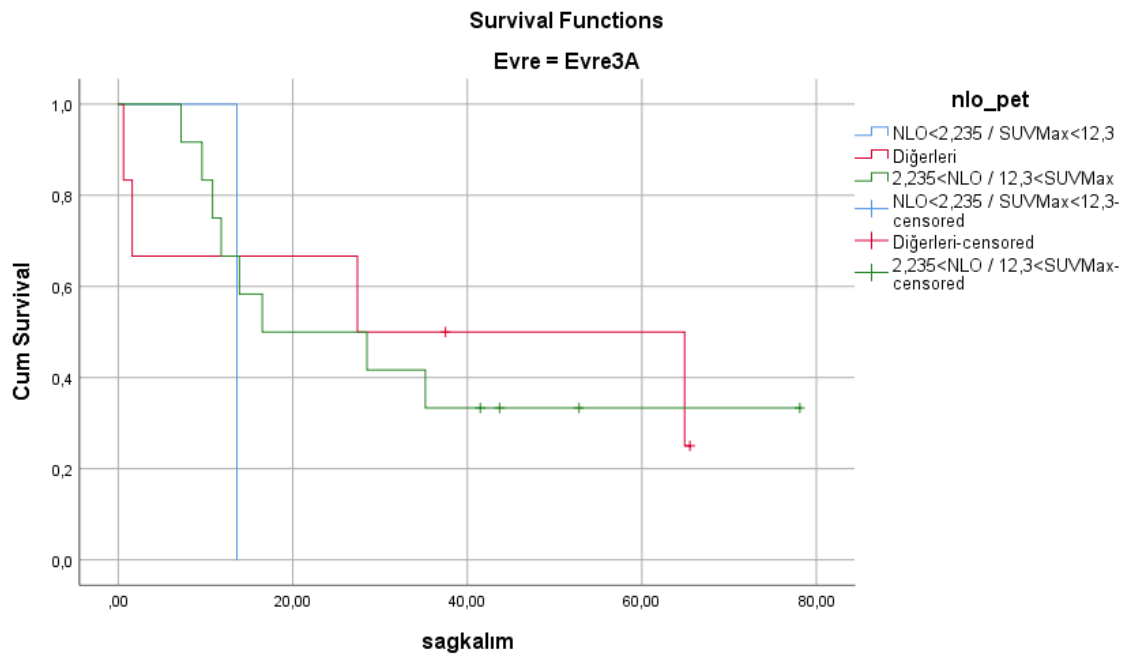
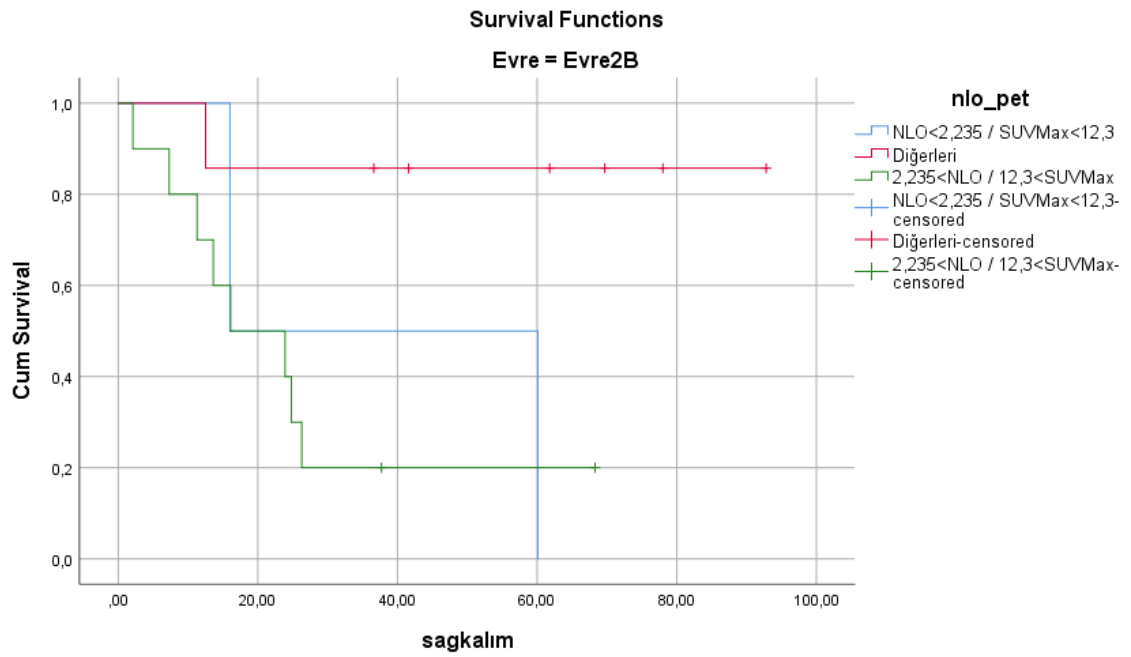
Adenokarsinom subtipinde SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda, 8 hastadan 2'si (%25) kaybedilirken, halen yaşamakta olan hasta sayısı 6 (%75) olarak belirlendi. SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde 16 hastadan 13'ü (%81.2) kaybedilirken, halen yaşamakta olan hasta sayısı 3 (%18.8) olarak bulundu (şekil 58).

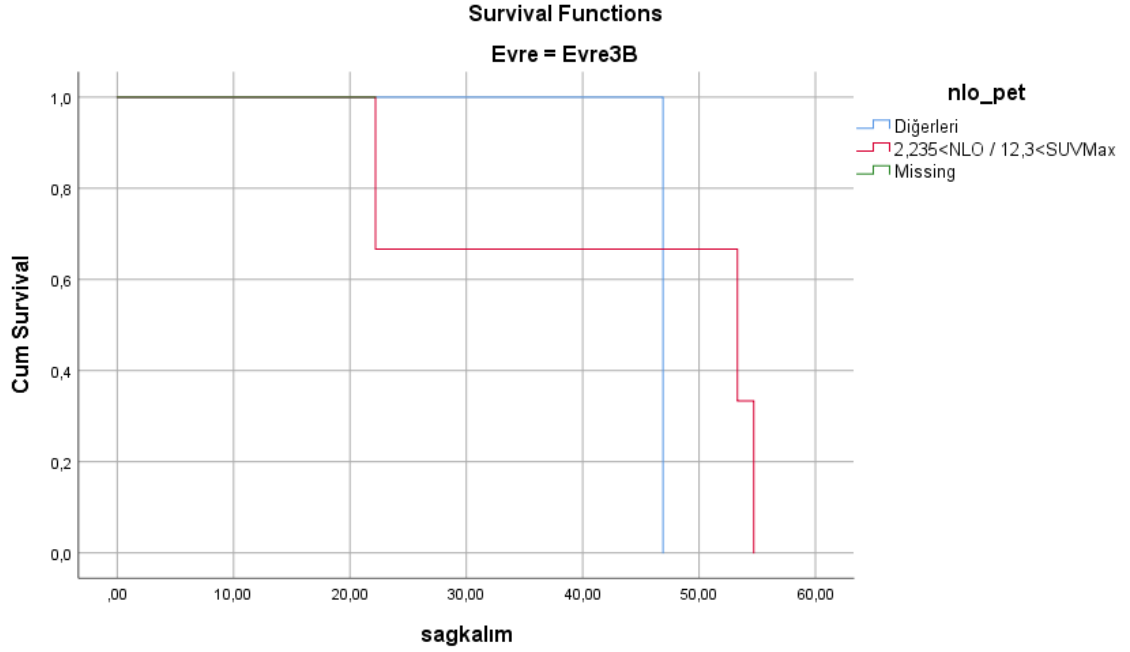
Skumöz hücreli karsinom subtipinde SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda, 4 hastadan ex olan hasta sayısı 1 (%25) iken, halen yaşamakta olan hasta sayısı 3 (%75) olarak bulundu. SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda 24 hastadan ex olan hasta sayısı 14 (%58.3) iken, halen yaşamakta olan hasta sayısı 10 (%41.7) olarak bulundu (şekil 58).

Belirlenen p değerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile histopatolojik alt tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0,008). Karsinoid tümör sayısındaki yetersizlik nedeniyle bu hastalar istatistiğe dâhil edilmedi.





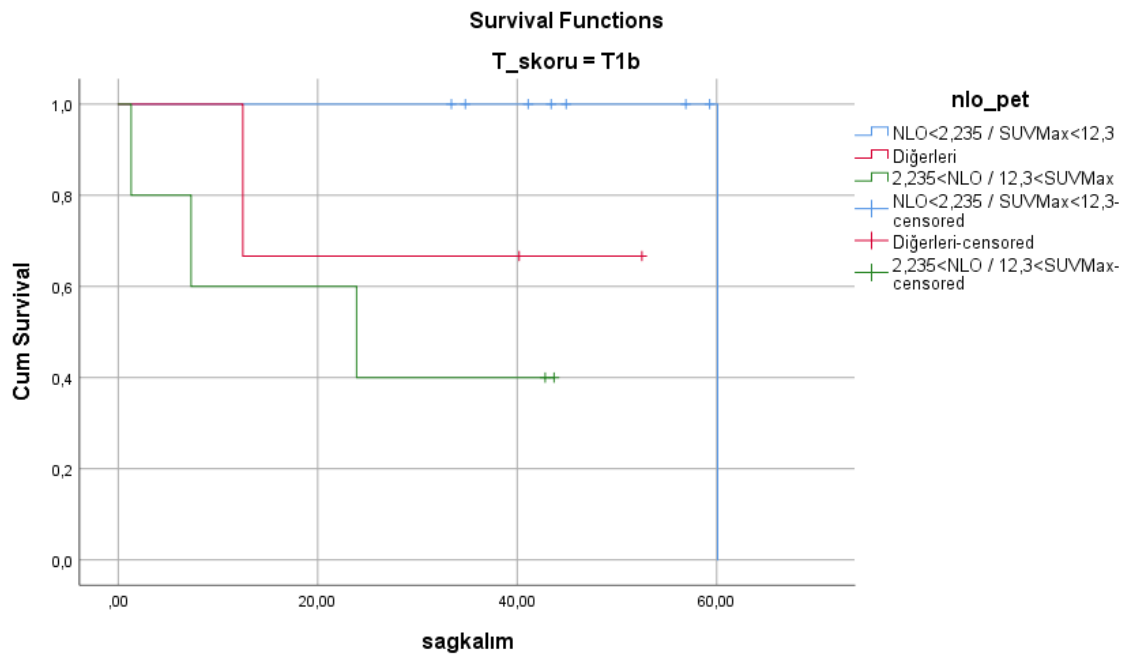
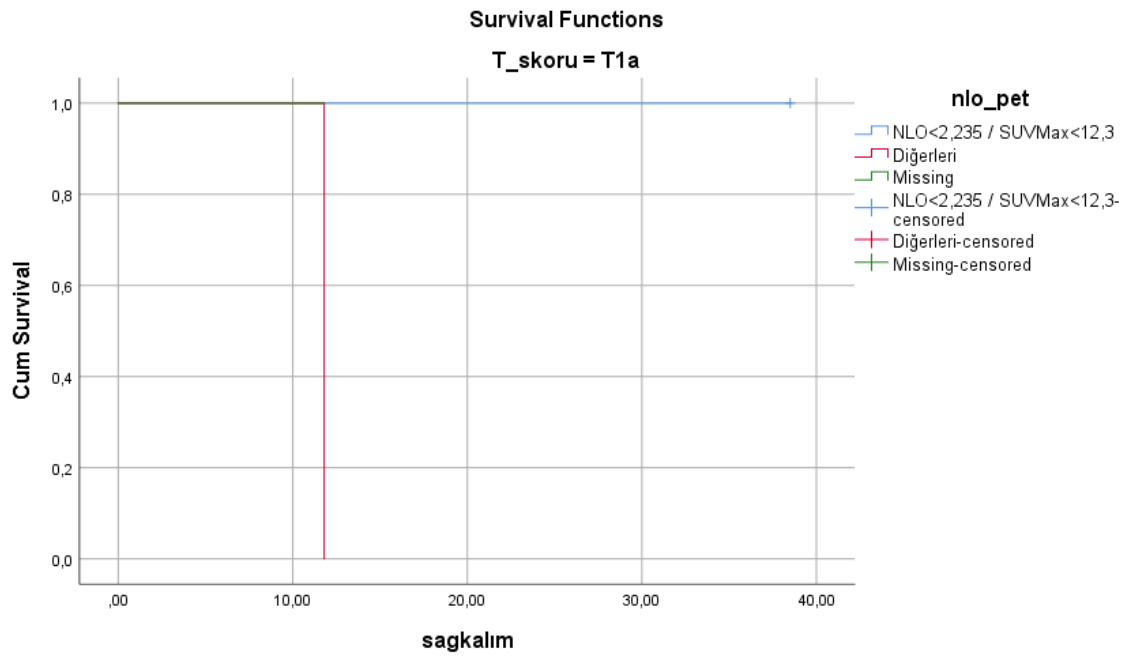


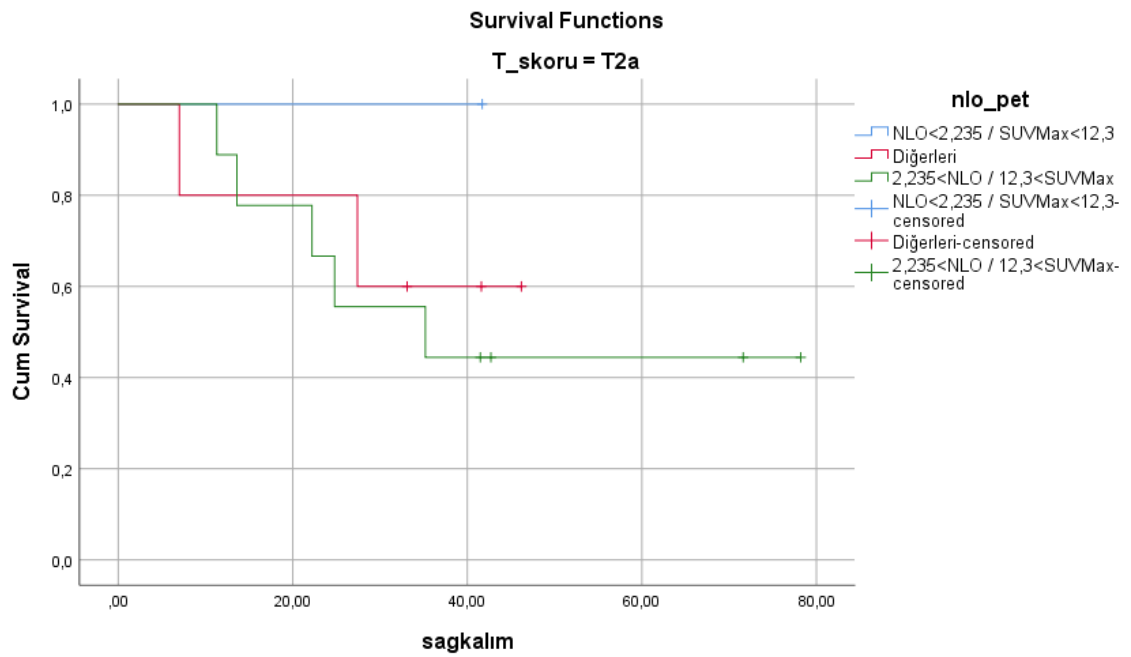
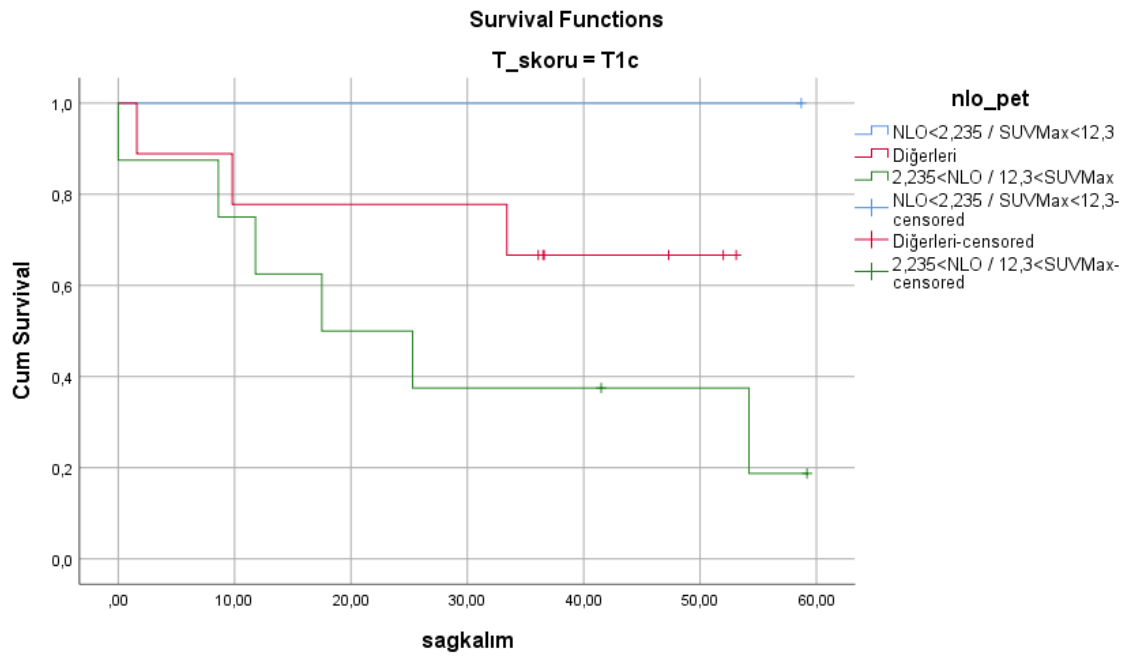


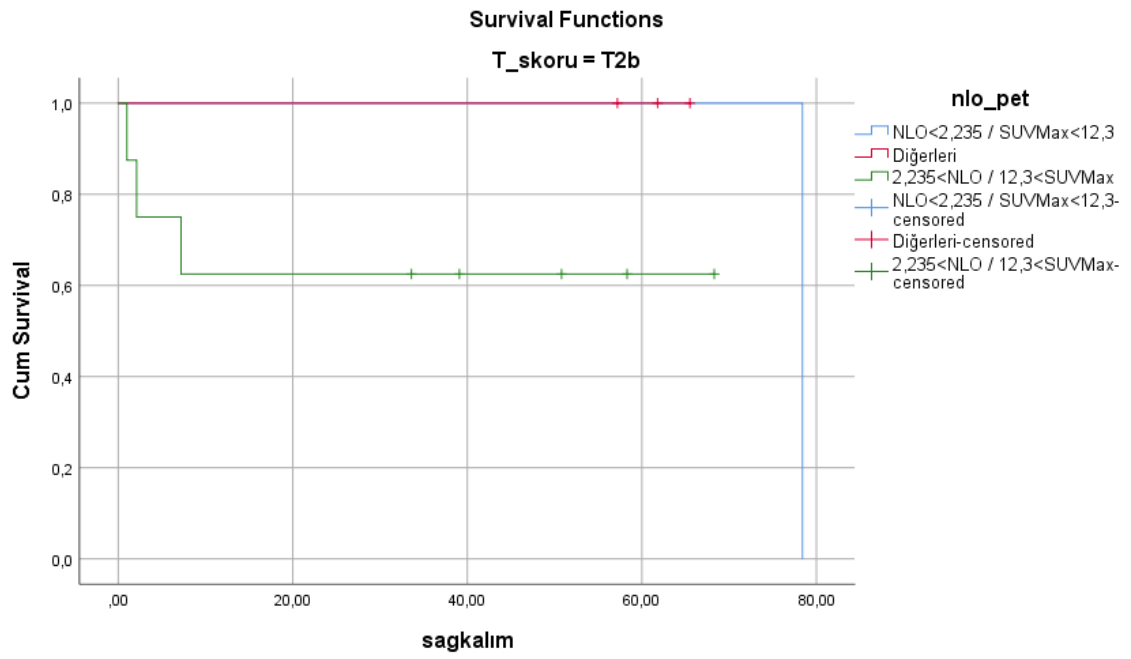
Şekil 59: NLO-SUVmax korelasyonunun evrelere göre sağ kalım grafiği

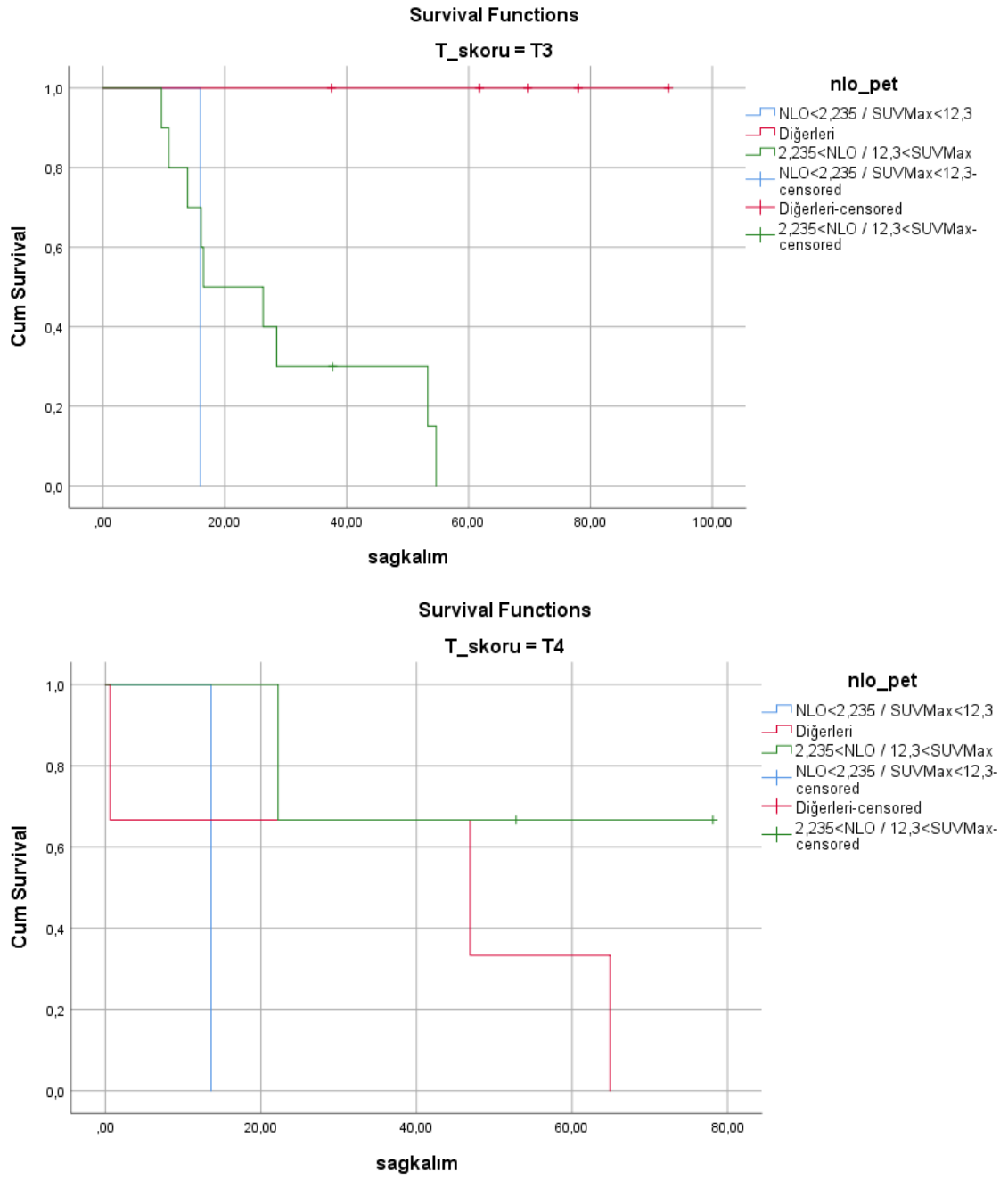
Skor 1, 2 ve 3 hasta sayılarındaki yetersizlikten dolayı her evre için bir p değeri tespit edildi (evre 1A p:0.013, evre 1B p:0.870, evre 2A p:0.819, evre 2B p:0.335, evre 3A p:0.682, evre 3B p:0.515).

Patolojik evrenin SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu grup ile kıyaslandığında SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu tüm evrelerde evre 1A hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 59).





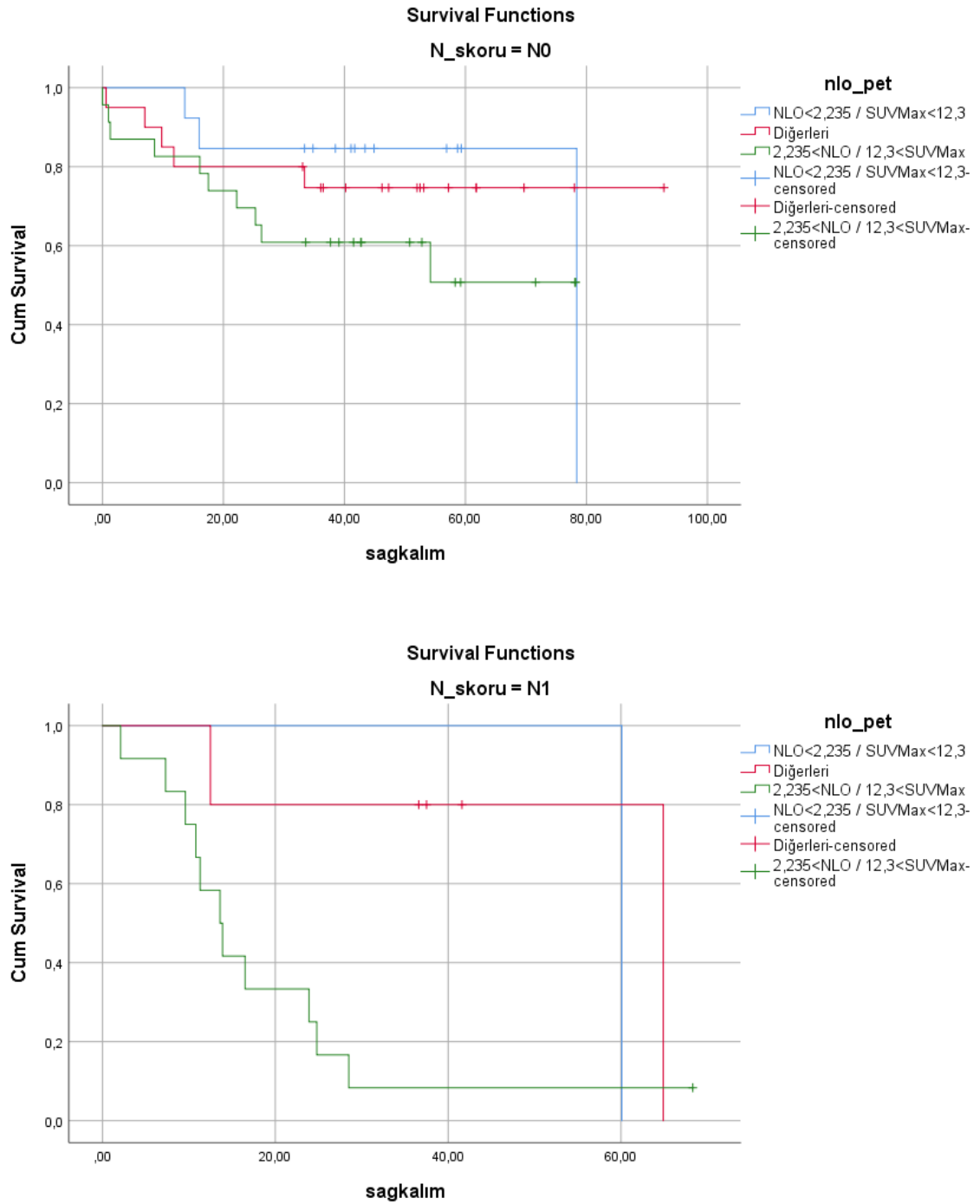


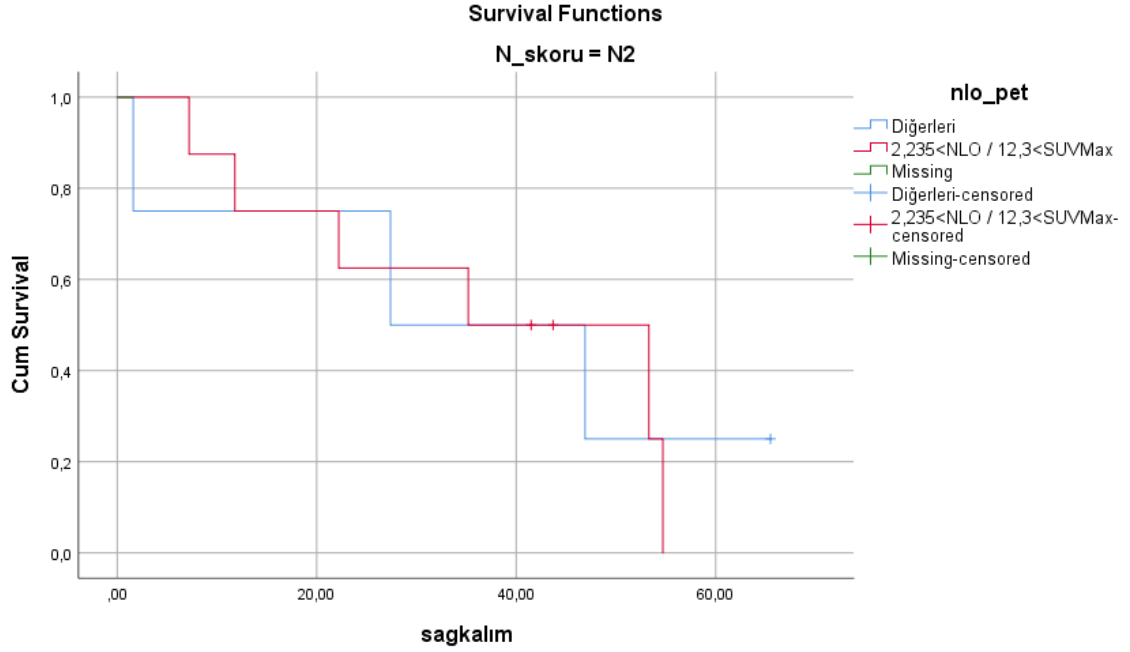


Şekil 60: NLO-SUVmax korelasyonunun T skoruna göre sağ kalım grafiği

Skor 1, 2 ve 3 hasta sayılarındaki yetersizlikten dolayı her T evresi için bir p değeri tespit edildi (T1a p:0.317, T1b p:0.056, T1c p:0.267, T2a p:0.656, T2b p:0.420, T3 p:0.004, T4 p:0.227).

T skorunun SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu grup ile kıyaslandığında SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu tüm evrelerde T3 hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 60).





Şekil 61: NLO-SUVmax korelasyonunun N skoruna göre sağ kalım grafiği

N0 için SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda sağ kalımın 68.6 ay (%95 CI:53.3-83.8 p:0.235), SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda sağ kalımın 50.3 ay (%95 CI:37.1-63.4 p:0.235) olduğu belirlendi.

N1 için SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda sağ kalımın 60.1 ay (%95 CI:60.1-60.1 p:0.109), SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda sağ kalımın 19.2 ay (%95 CI:9.8-28.5 p:0.109) olduğu belirlendi.

N2 için SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu durumlarda sağ kalımın 36.5 ay (%95 CI:22.0-51.0 p:0.235), SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu durumlarda ise hasta olmadığı için sağ kalım hesaplanamadı.

N skorunun SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in altında olduğu grupla kıyaslandığında SUVmax'ın 12.3 değeri ve NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu tüm evrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 61).

TARTIŞMA

Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken, yeni etkenlere maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte günümüzde önemli bir ölüm sebebi olmuş, tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite yüksekliği ile en sık öldüren hastalık haline gelmiştir. Akciğer kanseri, dünyada tüm kanserler içerisinde en sık görülen ve 5 yıllık sağ kalım oranı %18 olan çok ciddi bir hastalıktır [259, 260]. Her iki cinsiyette en sık ölüm nedenidir ve tüm kanser ölümlerinin de %17.8'inden sorumludur. Akciğer kanserine yakalanan hastaların uzun dönem sağ kalım oranlarının düşük olması nedeniyle bu hastalığın gelişiminin önlenmesi, daha erken tanınması ve tedavisinde yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Yeni prognostik faktörlerin bulunması ile daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilecek, yüksek riskli hastalar belirlenip bu hastalarda daha uygun multidisipliner tedavi stratejileri uygulanabilecektir. Bu nedenle, yaptığımız bu çalışmada hastalarda sonuçların daha iyi tahmin edilmesi için, doğru ve güvenilir ipuçları sağlamak amacıyla, operasyon öncesi bakılan nötrofil/lenfosit oranının (NLO) klinik değişkenlere bağlı olarak sağ kalım üzerine etkisini araştırdık. Bununla birlikte NLO'nun PET/CT'nin bir parametresi olan SUVmax ile korele edilerek kullanılmasının, sağ kalımın tahminlerinin belirlenmesinde prognostik değerini araştırdık.

Yaşın ve cinsiyetin akciğer kanseri ile olan ilişkisi ile ilgili literatürde birçok çalışma yayınlanmıştır. Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri insidansının yaşın ilerlemesi ile birlikte arttığı, 40 yaşın altında akciğer kanseri insidansının oldukça düştüğü ve 65-84 yaşları arasında insidansın en yüksek değerlere ulaştığı belirlenmiştir [261]. Yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyette akciğer kanseri görülme oranı (%90) ile kadın cinsiyet görülme oranı (%10) arasında ciddi farklılık olduğu öne sürülmüştür [262, 263].

Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde, 40 yaş altında sadece 4 hastanın olduğu, opere edilen hastaların yaklaşık %73 'ünün beşinci ve altıncı dekatta olduğu saptanmış olup yaş ortalamasının 60,9 (35-83) olduğu bulunmuştur.

Üçüncü ve son dekatta olgu sayısının azlığını üçüncü dekat için genç hasta popülasyonunda genel malignite görülme oranlarının düşüklüğüne, sekizinci dekattaki sayı azlığını da ilerlemiş yaşa bağlı eşlik eden yüksek malignite ve komorbidite oranlarının yüksek oluşu ve yaşa bağlı artmış cerrahi risk nedeniyle olduğunu söyleyebiliriz.

Ayrıca çalışmamızda yaşa göre sağ kalım değerlendirmesi amacıyla yapılan ROC analizine göre, yaş için bir cut-off değeri saptadık. Sensitivite %72 ve spesifite %41 olarak hesaplandı ve yaş için cut-off değeri 64.5 (AUC:0.580; p:0,044) olarak bulundu. Buna göre, yaşı 64.5'ten küçük olan hastalarda genel sağ kalım 81.9 ay (%95 CI:73.3-90.3 p:0.012) olduğu hesaplanırken, yaşı 64.5'ten büyük olan hastalarda genel sağ kalım 61.7 ay (%95 CI:50.3-73.1 p:0.044) olarak hesaplandı. Çalışmamıza bakıldığında ileri yaş ile genel sağ kalım oranlarının kötüleşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, akciğer kanserinde ilk tanı anında ortalama yaşı 71 olduğu, akciğer kanseri tanı ve ölümlerinin %90'ının 55 yaş üzerinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca 45 yaş altı sağ kalım, 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olguların sağ kalımları ile karşılaştırıldığında prognoz daha kötü olduğu bulunmuş olup bu durum hastalığın daha ileri evrede tespit edilmesine bağlanmıştır [264].

Bourke W. ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 3 farklı bölgenin (Chicago, İsrail, İtalya) verileri toplanmış olup, hasta grupları 45 yaş altı ve üstündeki hastalar olarak ayrılmıştır. Yaş, prognoz, hücre tipi, semptom süresi, semptom tipleri karşılaştırılmıştır. Chicago grubundaki genç hasta grubu (45 yaş ve altı) 45 yaş üstü hasta grubu ile karşılaştırıldığında; 45 yaş ve altı hasta grubunun daha fazla semptomatik olduğu, semptomların daha uzun sürdüğü, tümörün daha çok alt lopta lokalize olduğu, adenokarsinomun daha sık görüldüğü (skuamöz hücreli karsinom ile kıyaslandığında) saptanmıştır. Ayrıca evre 4 hasta sayısının evre 1 ve 2'den fazla olduğu, tedavide kemoterapinin daha sık tercih edildiği ve genç hasta grubunda prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır. İsrail grubunda ise 45 yaş ve altı hasta grubunda adenokarsinomun daha sık görüldüğü fakat evre 1 akciğer kanseri hasta sayısının daha fazla olduğu ve dolayısıyla küratif cerrahinin daha çok yapıldığı ve sağ kalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada semptomların değişkenlik

göstermesi ve sıklığının farklılık göstermesi (İsrail grubu daha fazla semptomatik), hücre tipi farklılıkları (Chicago ve İsrail grubunda adenokarsinom daha fazla), seçilen tedavi farklılıkları (İtalyan grubunun büyük kısmına tedavi verilmemiş) ve en önemlisi de sağ kalımın değişkenlik göstermesi (en iyi sağ kalım İsrail grubu, en kötü sağ kalım İtalyan grubu) açısından farklılıklar saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmadan genç hasta grubun da çeşitli farklılıklar nedeniyle prognozunun da farklılık gösterdiği bulunmuştur [265].

Owonikoko ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ileri yaştaki akciğer kanserli hastalarda tedavi almayan olguların, diğer yaşlara göre iki kat fazla olduğunu belirtmişlerdir [266]. Yapılan yakın zamanlı bir çalışmada yeni tanı alan KHDAK olgularının yaklaşık %50'sinin 70 yaş ve üzeri olduğu belirtilmiştir [267]. Literatüre bakıldığında yaşın akciğer kanseri ile ilişkisi birçok yayına konu olmuş ve farklı birçok sonuca ulaşılmıştır.

Geçmişten beri akciğer kanseri erkeklerde daha sık görülen bir kanser türüyken, bin dokuz yüzlü yılların ortalarından itibaren, kadınlarda tütün kullanımının artmasıyla birlikte, akciğer kanserli kadın hasta insidansında artış izlenmiştir. Cinsiyet açısından literatür tarandığında, akciğer kanserinin daha sık olarak erkek cinsiyette görüldüğü, kadın cinsiyetin erkek cinsiyetine göre prognozunun ve sağ kalımının daha iyi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda 244 olgunun, 219'u (%89.8) erkek, 25'i (%10.2) kadındı ve erkek/kadın oranının 8.8 olduğu görüldü. Ayrıca 11 karsinoid tümör olgusunun 5'inin kadın hasta, 6'sının erkek hasta olduğu göz önüne alındığında karsinoid tümörlü hastalarda erkek ve kadın cinsiyetin birbirine yakın olduğu görülmektedir.

Yakın zamanda yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının sağ kalımını inceleyen bir çalışmada 39 hastanın %89.7'sinin erkek, %10.3'ünün kadın olduğu bildirilmiştir [268]. Huhti ve arkadaşları, akciğer kanserli kadın hasta oranının yirmi yıllık bir süreçte %6'dan %15'e yükseldiğini saptamışlardır [78]. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, DSÖ 2018 verilerinde yeni tanı almış akciğer kanseri olgularının %65,4'ünün erkek, %34,6'sının kadın olduğu izlendi [3]. Arınç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek olgular belirgin olarak fazla bulunmuştur [269].

Bununla birlikte küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında erkek ve kadın cinsiyet dağılımının birbirine yakın olduğu çalışmalar da mevcuttur. 2016 yılında 2139 KHDAK hasta ile yapılan bir çalışmada erkek ve kadın oranı sırasıyla %51.6 ve %48.4 ifade edilmiştir [270]. Karsinoid tümörlerdeki erkek ve kadın cinsiyet dağılımının eşit olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, büyük bir hasta serisiyle yapılan yeni bir çalışmada kadınlarda karsinoid tümörlerin görülme sıklığının biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir [271, 272].

Literatüre bakıldığında KHDAK’de kadın cinsiyette sağ kalım, erkek cinsiyet ile kıyaslandığında daha uzun olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyette sağ kalımın fazla olmasını östrojen hormonunun koruyuculuğuna bağlı olabileceği iddia edilmektedir. Nitekim literatür yayınları KHDAK’de çok fazla östrojen reseptörü saptandığını bildirilmiştir.

Çalışmamızda da, literatüre paralel olarak, kadın cinsiyette sağ kalım oranının erkek cinsiyetle kıyaslandığında daha yüksek olduğu görüldü. Cinsiyete göre ortalama sağ kalımlara bakıldığında erkeklerde ortalama sağ kalımın 77.4 ay (%95 CI:65.1-79.5 p: 0.119) olduğu saptanırken, kadınlarda ortalama sağ kalımın 91.2 ay olduğu (%95 CI:70.6-111.7 p:0.119) olduğu bulundu. Cinsiyet ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kawaguchi T ve arkadaşları ileri evre akciğer kanserinde, kadın cinsiyette prognozun erkek cinsiyet ile kıyaslandığında daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir [273]. Palomares MR (1996) küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastaların sağ kalım analizini yaptığı bir çalışmada, sağ kalım oranının erkek cinsiyette daha düşük olduğunu saptamıştır. Bu çalışmaya benzer şekilde Albain KS ve arkadaşlarının yaptıkları 2531 vakalık analizde erkek cinsiyetin ortalama sağ kalımının kadın cinsiyete göre daha kısa olduğu saptanmıştır. Ferguson MK (478 erkek, 294 kadın) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, tüm hücre tiplerinde, sağ kalımın kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla istatistiksel olarak daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışma da, cinsiyetin akciğer kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır [269].

Benzer şekilde Cerfolio JR ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları ve 1085 vakayı içeren prospektif çalışmada, kadın hastaların sağ kalımlarının daha uzun olduğu gösterilmiştir [274].

Her ne kadar kadın cinsiyette sağ kalımın daha uzun olmasının bu cinsiyette adenokarsinomun erkek cinsiyete oranla daha fazla görülmesi gösterilse de, adenokarsinomun platin bazlı kemoterapi rejimlerine skuamöz hücreli karsinom kadar iyi yanıt vermediği bilinmektedir [275]. Tüm bu çalışmalara ve verilere rağmen daha komplike bilinmeyen faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durumun aydınlatılması ve patofizyolojik mekanizmanın anlaşılması amacıyla güncel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde cinsiyete göre histopatolojik alt tip taraması yapıldığında kadın cinsiyette en sık adenokarsinom görüldüğü hemen hemen tüm yayınlarda bildirilmiştir. Östrojenin adenokarsinom gelişimi için risk faktörü olduğu ve bunun sebebinin hormonal kontrol ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [276]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinde çok miktarda östrojen reseptörünün saptanması da bunu desteklemektedir

Çalışmamızda kadın olguların az olması, Chen J ve ark. [229] yaptığı çalışmaya paralel olsa da, erkek hasta sayımızın kadın hasta sayısından çok daha fazla olması nedeniyle kanser alt tipinde, sağ kalımın belirlenmesinde erkek ve kadın arasındaki bu aşırı sayısal farkın istatistiği erkek lehine bozacağı düşünülerek değerlendirme yapılmamıştır. Ancak anlamlı olmasa da bizim çalışmamızda, her iki cinsiyette en sık görülen kanserin skuamöz hücreli karsinom olduğu saptandı. Bunlara ek olarak histopatolojik subtiplerin ortalama sağ kalımları hesaplanmıştır. Adenokarsinom tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 76.6 ay (%95 CI:66.3-86.8 p:0.206) olduğu, skuamöz hücreli karsinom tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 68.3 ay (%95 CI:58.4-78.2 p:0.206) olduğu bulunmuştur. Karsinoid tümör tanısı konulan hastaların genel sağ kalımının 109.5 ay (%95 CI:83.6-135.4 p:0.206) olduğu bulunmuştur. Buna göre, histopatolojik tanı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Visbal AL ve arkadaşlarının 2004 yılında 4618 vaka ile yaptıkları bir çalışmada, adenokarsinomun erkek ve kadın cinsiyette de en sık görülen subgrup olduğu gösterilmiştir. Evre ve verilen tedavi açısından her iki cinsiyette de farklılık olmadığı bildirilmiş, ancak kadın cinsiyetin bu çalışmada bağımsız iyi prognostik faktör olduğu saptanmıştır [277].

Alexiou C ve arkadaşlarının opere olmuş KHDAK'lı 833 olgu (2001) ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, erkek cinsiyette epidermoid karsinomun daha sık olduğu, kadın cinsiyette ise adenokarsinomun daha sık olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmada intraoperatif mortalitenin erkek cinsiyette daha fazla olduğu saptanmıştır. Neden olarak, preoperatif değerlendirmede iskemik kalp hastalığının erkek cinsiyette daha sık olduğu ve akciğer fonksiyon testlerinin kadın cinsiyetle kıyaslandığında düşük olduğu bulunmuştur. 5 yıllık sağ kalımının kadın cinsiyette 47.5 ± 4.2 erkek cinsiyette 36.5 ± 2.7 olduğu gösterilmiştir [278].

Göktürk ve arkadaşları tarafından yapılan kanser tipi sıklığı çalışmasında, yassı epitel hücreli kanser ilk sırada yer alırken, kadınlarda küçük hücreli karsinom ilk sırada, ikinci sırada adenokarsinom görülmüştür. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, en sık rastlanan hücre tipinin yassı epitel hücreli karsinom olduğunu ve tümörün en sık sağ üst loba yerleştiği bulunmuştur [279]. Özbay ve arkadaşları tarafından yapılan ve 173 akciğer kanseri olguyu içeren bir çalışmada ise, benzer şekilde küçük hücreli karsinom yassı epitel hücreli karsinomdan sonra ikinci sıklıkta bulunmuştur [280]. Stellman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ise adenokarsinom lehine bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin en sık rastlanan histolojik tipi skuamöz hücreli karsinom olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda olguların % 29.4'ü skuamöz hücreli karsinom, olguların %71.9'u küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak saptanmıştır [281-283]. Bu serilerde yaş gruplarına göre tümör histolojik tipi ayrımı yapılmamıştır.

Yapılan başka bir çalışmada 125 küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hasta, performans, tümör çapı, hücre tipi, SUVmax değerleri ve sağ kalım açısından analiz edilmiş ve bu klinik parametrelerin sağ kalım üzerine etkileri incelenmiştir [284]. Çalışma sonucuna göre skuamöz hücreli kanser tanılı 68 hastanın median sağ kalımının süreleri 25 ay ve 2 yıllık sağ kalımı %52 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada adenokarsinom tanılı hastaların median sağ kalımları ise 33 ay ve %64 olarak bulunmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda tümör yerleşimi farklılık göstermektedir. Ancak tümör yerleşimi bazı lokalizasyonlarda daha sık görülmektedir.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde tümörün en sık sağ hemitoraks yerleşimli olduğu ancak en sık yerleştiği lobun sol üst lob olduğu bulundu.

Her iki hemitoraksta da kanserin en sık üst loblara sonrada alt loblara yerleştiğini saptadık. Opere edilen 244 olgunun 128'inin (%52.45) sağ hemitoraks yerleşimli olduğu, 116'sının (%47.55) sol hemitoraksta yerleştiği gösterildi. Kitlenin yerleşim yerine göre yaptığımız rezeksiyonlar incelendiğinde hastaların 54'üne (%22) sol üst lobektomi, 49'una (%20) sağ üst lobektomi, 35'ine (%13) sağ alt lobektomi, 32'sine (%13) sol alt lobektomi, 27'sine (%11) sol pnömonektomi, 18'ine (%7) sağ pnömonektomi, 11'ine (%5) bilobektomi superior, 9'una (%4) bilobektomi inferior, 6'sına (%3) orta lobektomi ve 3 (%1) olguya da lingulektomi yapıldı.

Literatürde en sık sağ akciğerde kanser görülmesinin nedeni olarak da sağ akciğer kitlesinin sol akciğerden fazla olması gösterilmiştir. Bir diğer neden ise trakea ve bronşların anatomisinin asimetric dağılımda oluşudur. Sağ bronş anatomik olarak sola göre daha geniş ve daha kısadır ve trakeanın uzantısı olarak devam etmektedir. Böylece sağ akciğere kanserojenlerin ulaşma miktarı sola göre daha fazladır ve bu taraftaki malignensi sıklığı da artmaktadır. Üst loblardaki kanser sıklığının sebebi olarak da bu alanlardaki ventilasyonun yetersizliği gösterilmektedir. Özellikle erkeklerdeki abdominal respirasyon paternine bağlı olarak bu alanlarda biriken kanserojenlerin temizlenemeyerek daha uzun süre buralarda kalması gösterilebilir [284].

Köktürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, akciğer kanserinde tümörün sola kıyasla daha sık olarak sağ yerleşimli olduğunu raporlamışlardır. Yine aynı çalışmada üst loblardaki tümör yerleşiminin alt loblara kıyasla daha sıklıkla görüldüğünü bildirilmişlerdir [68]. Thomas ve ark. tümörün sağ hemitoraks veya sol hemitoraksa yerleşiminin prognoz üzerinde etkili olmadığını saptamışlardır [285]. Tomita tümörün loblar arasındaki yerleşimine baktığı çalışmasında, tümörün alt veya üst loba yerleşmesinin prognozu etkilemediğini bildirmiştir [286]. Sawabata tarafından yapılan bir çalışmada da tümör yerleşiminin prognostik bir anlamı olmadığı bildirilmiştir [252]. Bozkurt ve arkadaşları tümörün en sık sağ üst lob yerleşimli olduğunu bulmuşlardır [261].

Roychoudhuri R. tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanserinin sağ hemitoraksta daha sık olduğunu göstermişlerdir. Sol/sağ oranını 0.87 olarak tespit etmişlerdir [287]. Om Parkash ve arkadaşları Viyana'da 1928-1972 yılları arasında 1919 akciğer kanseri tanısı olan vakaların otopsilerini analiz etmiş ve kanserin yerleşim yerlerini araştırmıştır. Yapılan çalışmanın sonucuna göre kanserin sağ akciğerde sola

göre ve üst loblarda alt loblara göre daha sık yer aldığı sonucuna varmışlardır. Sağ akciğer sola göre daha sık tutulmaktadır (erkeklerde %56.5 ve kadınlarda %57.4) [284].

Video-yardımlı torakoskopik cerrahinin son yirmi yılda gelişmesi ve sık kullanılması ile birlikte pek çok majör göğüs cerrahisi girişimi bu tip minimal invaziv metotlar kullanılarak yapılmaya başlanmıştır. Özellikle de yüksek riskli hastalarda VATS ile uygulanan rezeksiyonlar son zamanlarda neredeyse altın standart haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar VATS ile yapılan cerrahi rezeksiyonlar sonrasında hastanın daha az ağrı duyduğu, komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir [288-290]. Bununla birlikte VATS cerrahi travmayı azaltmakla beraber aynı zamanda geleneksel açık cerrahi yöntemle eşdeğer onkolojik sonuçlar alınmasına da imkân sağlar [291] .

Çalışmamızda 2010-2017 yılları arasında opere edilen 244 hastanın 157'si (%64.34) posterolateral torakotomi, 87'si (%35.65) VATS yaklaşımı ile opere edildi. Her ne kadar sayısal verilerimiz torakotominin çok daha fazla uygulandığı yönünde istatistiki bilgi sağlasa da, 2017 sonrasında özellikle malign hasta grubunda yaptığımız VATS girişim sayımız torakotomiden fazladır, çalışmamız sağ kalım üzerine olduğu için 2017-2020 verileri çalışma dışı bırakılmıştır. Dolayısıyla VATS ile opere edilen hasta sayımız torakotomi ile opere edilenlere kıyasla daha azdır. Çalışmamızda ek olarak cerrahi yaklaşımlar ile sağ kalım oranları hesaplanmıştır. Posterolateral torakotomi ile opere edilen hastalarda genel sağ kalımın 62.0 ay (%95 CI:41.7-82.2 p:0.045) olduğu, VATS ile opere edilen hastalarda genel sağ kalımın 72.4 ay (%95 CI:59.3-85.4 p:0,045) olduğu görüldü. Cerrahi yaklaşım ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Buna göre cerrahi yaklaşıma bağlı genel sağ kalımlar hesaplandığında, VATS ile opere edilen hastalarda genel sağ kalım daha yüksekken, posterolateral torakotomi ile opere edilenlerde genel sağ kalım daha düşüktür. Genel sağ kalım VATS lehine anlamlı bulunmuştur.

Son yıllarda VATS ile yapılan pnömonektomi ve sleeve lobektomi rezeksiyonlar da görülmektedir [292]. Bizim çalışmamızda pnömonektomi ile opere edilen 45 hastanın 5'i VATS ile opere edilirken, 40'ı posterolateral torakotomi ile opere edilmiştir.

Akciğer kanserinde VATS ile torakotomiye kıyaslayan bir çalışmada, Evre 1 akciğer kanserinde, VATS ile lobektomi uygulanan 43 hasta, açık cerrahi uygulanan 42

hastayla karşılaştırılmış ve VATS'ın anlamlı olarak daha üstün olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak evre 1 akciğer kanseri hastalarında VATS ile yapılan ameliyatların daha üstün olduğu savunulmuştur [291]. Bin on beş akciğer kanserli olguyu içeren bir çalışmada VATS ile opere edilen hastalarada mortalite %0.8 bulunmuş, hastaların %85'inde hiçbir komplikasyon gözlenmediği görülmüştür. Bu sonuçlara istinaden VATS'ın güvenilir bir cerrahi yöntem olduğu savunulmuştur [293]. Yine akciğer kanserli ve 70 yaş üstü hastalarda VATS uygulamasının torakotomi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, VATS grubunun daha üstün olduğu gösterilmiştir [294].

Literatür çalışmalarına bakıldığında VATS lobektomi yapılan hastaların ortalama hastanede kalım süresinin 3 gün olduğu ve hastaların %84.7'sinde komplikasyon olmadığı belirlenmişti [295]. Petersen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VATS ile lobektomi uygulanan hastaların planlanan adjuvan kemoterapi uygulamalarının %75'ini başarıyla tamamladığını, torakotomi ile opere edilen hastalarda ise planlanan adjuvan tedavinin %40 oranında uygulanabildiği sonucuna ulaşmışlardır [296].

Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Birliği'nin (American College of Chest Physicians) kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzunda, "Torakoskopik anatomik akciğer rezeksiyonu için uygun, evre 1 KHDAK olan hastalarda, teknikte tecrübeli cerrahlar tarafından VATS kullanımı açık torakotomiye göre kabul edilebilir bir seçenektir." denmektedir [297].

Sağ kalım üzerine etkili olan diğer değişkenler evre, T skoru ve N skoru olarak sayılabilir. Literatürde erken evre akciğer kanserlerinin, düşük T skoruna ve N skoruna sahip akciğer kanserlerinin sağ kalımlarının yüksek olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60-80'a ulaşmaktadır [169]. Evre 3 KHDAK'de ise 5 yıllık sağkalım %15 olarak bulunmuştur [298]. Lokalize, evre 1 ve evre 2 hastalık tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır.

Yaptığımız çalışmada evre, T skoru ve N skoru için ayrı ayrı sağ kalımlar hesaplanmıştır. Evre ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre en iyi sağ kalıma evre 1 hastalar sahipken, patolojik evre yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığı ve evre 3B'de en düşük sağ kalım görüldüğü hesaplandı.

T skoru için yapılan sağ kalım analizine bakıldığında, T skoru ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. T skorunun genel sağ kalım üzerine olan etkilerine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamıza rağmen, T skorunu alt gruplara ayırdığımızda hasta popülasyonun giderek azalması ve hatta bazı alt gruplarda hiç hasta olmaması, alt gruplar için yapılan sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamıza neden olmuştur.

N skoru için yapılan sağ kalım analizine bakıldığında, N skoru ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre en iyi sağ kalımın N0'da olduğu ve N skoru yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığını saptadık.

Lopez Encuentra ve arkadaşları tarafından yapılan 2994 vakayı kapsayan bir çalışmada olguların %93'ünün erkek ve %7'sinin kadın olduğu ve en sık patolojik safhanın evre Ib (%37) ve evre IIIa (%19) olduğu tespit edilmiştir [299].

Akciğer kanserinde son zamanlarda tanı ve tedavide bulunan birçok yeniliğe rağmen genel sağ kalım hala zayıftır. İnsan vücudunun sahip olduğu en kuvvetli koruyucu mekanizma inflamasyondur. İnflamasyon immün sistemimizin tehlikeleri hızlı bir şekilde tanıyarak; hasarlanmış bölgelerine hücre toplamasına, yabancı maddeleri yok etmeye ve yaraları iyileştirmeye aracılık eder. Nötrofiller kısa yaşam süresine sahip hücrelerdir. Dolaşımdaki lökositlerin %50'sini nötrofiller oluşturmaktadır. Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil sayısında artış gözlenirken, viral enfeksiyonlarda nötrofillerde artış olmasını beklemeyiz [300, 301]. Lenfositler kemik iliğinde üretilir, ancak üretildikten sonra bir olgunlaşma sürecinden geçmeleri gerekmektedir. Bu süreçten geçtikten sonra lenfositler lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlarda göreve başlarlar [302]. İnflamasyonda beklenen immün cevap, nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının azalmasıdır. Vücutta sistemik inflamatuvar yanıtın indikatörleri; toplam beyaz kan hücresi, nötrofiller ve onların alt tipleri ile nötrofil/lenfosit oranları (NLO) arasındaki denge tarafından sağlanır [203]. Nötrofil/Lenfosit oranı, tam kan sayımında bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin birbirlerine oranlanması ile elde edilen bir parametredir. Nötrofil/Lenfosit oranı günümüzde sıkça karşılaştığımız, üzerine çok sayıda araştırma makalesi yazılmış bir parametredir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar nötrofil/lenfosit oranının (NLO) sistemik enflamasyon düzeyini gösteren önemli bir belirteç olduğu göstermiştir [204]. Jager ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada NLO'nun acile başvuran hastalarda

bakteriyemi, klasik inflamasyon belirteçlerinden daha iyi gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca literatür taramalarında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda lökosit ve nötrofil sayılarının arttığını göstermektedir.

Yine son zamanlarda ölçülen preoperatif NLO; pankreas, over, prostat, kolorektal, meme, mide ve özofagus kanseri de dahil olmak üzere, birçok kanser türünde zayıf sağ kalım ile ilişkili bağımsız ve kolayca ulaşılabilen bir prognostik biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır [205-213, 215-218, 303-305]. Ayrıca zayıf sağ kalımı gösteren çok sayıda yayın yapılmıştır [220-233]. Ancak zıt sonuçların olduğu çalışmalar da yayınlanmıştır [235]. Ayrıca yüksek NLO'su olan hastalar nispi lenfositopeniye sahiptir. Bu nedenle maligniteye karşı zayıf bir lenfosit aracılıklı bağışıklık tepkisi sergilerler. Böylece prognoz kötüleşir ve tümörün agresifliği potansiyel olarak artar.

NLO değerinin standardize edilmesi için, özellikle yaş gruplarında ve cinsiyette standart bir değerin ve referans aralığının bulunabilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bazı klinikler kendi laboratuvarlarında ölçülen değerleri referans aralığı olarak belirlerken, bazı klinikler uluslararası federasyonların belirlediği referans aralıklarını kullanmaktadırlar.

Çalışmamızda 244 hastanın NLO değerlerine bakılmış ve NLO'nun ortalama değeri 3.09 (0.64-14.81) olduğu görülmüştür. NLO'nun ortalaması erkekte 3.16, kadında 2.46 olarak tespit edilmiştir. Erkekte ve kadında en yüksek ve en düşük değerler sırasıyla 0.64-14.81 ve 0.72-9.82 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda literatüre paralel olarak dâhil ettiğimiz akciğer kanserli hastaların preoperatif ölçülen NLO değerlerinin yüksek olduğu saptadık.

Nikolic tarafından yapılan ve 435 hastayı içeren bir çalışmada, akciğer kanseri tanısı olan hasta grubunda (n=388), kontrol grubuna göre (n=47) NLO değerleri daha yüksek saptanmıştır [311].

Referans popülasyonun belirlenmesinde yapılacak olan çalışmalar Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonunun (IFCC-International Federation of Clinical Chemistry) tavsiyelerine bağlı belirlenmekle birlikte, literatürde hastane bilgi sistemindeki verilerin kullanılarak referans aralığının tespit edildiği çalışmalar da bulunmaktadır [312-315]. FCC, toplumsal farklılıklar ve laboratuvarlar arası

farklılıklardan ötürü, her laboratuvarın kendi referans aralığının kendi laboratuvarlarınca belirlemesini önermektedir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde 0-1 yaş grubu hariç, 10 yaşa kadar ve 10-30 yaş arasında NLO değerleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, 30 yaş sonrasındaki yaş gruplarının hepsinde NLO değerlerinde kadın ve erkek cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Laboratuvar testlerinin referans aralıklarını gösteren klasik kaynak kitaplarda, tam kan parametrelerinin referans aralıkları, 18 yaş üzerinde kadın ve erkek cinsiyet için farklı değerler içermektedir [316].

Yapılan çalışmalar NLO'nun kanser hastalarında kötü prognoz ve tedaviye cevap konusunda değerli bir belirteç olduğunu göstermektedir. Ancak NLO için henüz kesin ve üzerinde uzlaşılmış bir cut-off değeri yoktur.

Çalışmamızda cerrahi öncesi hastaların NLO düzeyleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC (receiver operating curve) analizi kullanıldı. NLO için yapılan ROC analizine göre sensitivite % 78.5 ve spesifite %46.1 olarak hesaplandı. NLO için cut-off değeri 2.235 (AUC:0.651; %95 CI:0.567-0.714; p:0.000) olarak bulundu. Bulunan cut-off değeri hastanın yaşı, cinsiyeti, uygulanan cerrahi yaklaşım, tümör histopatolojik alt tipleri, tümör evreleri, tümör T skoru, tümör N skoru gibi birçok klinik değişken ile korele edildi, sağ kalımları hesaplandı ve birçok anlamlı sonuca ulaşıldı.

Ayrıca çalışmamızda yaş gruplarına ve cinsiyete göre belirlediğimiz bir referans aralığı olmamakla birlikte, NLO'nun yaş ve cinsiyet ile ilişkisini saptamak için korelasyon testleri yaptık ve bu iki parametreye göre sağ kalımları hesapladık. NLO ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon izlendi (p:0.005, r:0.178). NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.004). Buna göre NLO değerinin 2.235'ten düşük olduğu durumlarda 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım yüksek iken, özellikle NLO değerinin 2.235'ten büyük olduğu 64.5 yaş üstü hastalarda genel sağ kalım daha düşük bulunmuştur.

Cinsiyete göre, NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.015). Buna göre kadın cinsiyette NLO'un 2.235'in altında ve üstünde olduğu hastaların, erkek cinsiyete oranla daha iyi bir sağ kalıma sahip olduğu bulundu. Özellikle NLO'nun 2.235'in üstünde

olduğu durumlarda kadın cinsiyetin genel sağ kalımının erkek cinsiyete oranla daha yüksek bulundu. Yani NLO'ya bağlı genel sağ kalım, kadın cinsiyet lehine anlamlı bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda NLO ortalama değere göre ikiye ayrılmış, bazılarında ise 5 değeri cut-off değer olarak belirlenmiştir. Gondo yaptığı bir çalışmada NLO'nun 2.5'in üzerinde olduğu durumları mesane kanseri için bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir [306]. Yapılan başka bir çalışmada, başlangıçtaki NLO değerinin 4'ün üzerinde olmasının ileri evre hepatosellüler karsinomlu hastalarda kötü ortalama sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur [307]. Kao mezotelyomalı hastalarda yaptığı çalışmada, NLO'nun 5'in üstünde olduğu değerlerin kısa sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir [210]. Cendes ve ark. yaptığı bir çalışmada ise T4 ve N3 hastaların NLO değerleri, T1 ve N0 hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ve küçük hücreli akciğer kanseri için NLO'nun 5'in üzerinde olduğu durumlar kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [221]. Ozyurek ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada KHDAK hastalarında, yüksek NLO değerlerinin kısa ortalama sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (p:0.002) [308]. Kang MH tarafından yapılan bir çalışmada KHAK'li 187 hasta değerlendirilmiş ve yüksek NLO'nun (≥ 4) genel sağ kalımı kötü etkilediği bildirilmiştir [224]. Xie D. ve arkadaşlarının 988 hasta ile yaptığı bir çalışmada NLO önemli prognostik bir risk faktörü olarak bulunmuştur [309]. Bu çalışmaları tersi olarak da Hong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tek değişkenli analiz ile NLO ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmış, bununla birlikte çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır [310].

Literatürde bir çok kanser çeşidi olan hasta gruplarında tümör hacmi ile NLO arasında korelasyon olup olmadığı ve kanserin histopatolojik tipleri ile NLO ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda NLO bakılan, 244 hastanın NLO değerleri ile tümör boyutu korele edilmiş ve NLO ile tümör boyutu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlendi (p:0.00, r:0,0273). Tümör boyutu arttıkça NLO değerinin de yükseldiği gösterildi. Histopatolojik tip için değerlendirme yapıldığında, NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.017). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu adenokarsinom ve

skuamöz hücreli karsinomda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda NLO değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir değer olmadığı iddia edilsede, çalışmamızda bir çok klinik değişkenle NLO arasında anlamlı ilişkiler bulduk.

Sürücü bir çalışmada, skuamöz hücreli özofagus kanseri (n=52) ve kontrol grubu (n=52) olarak iki grup almışlar ve NLO, PLO (Platelet/Lenfosit Oranı) değerleri ile SUV ve metabolik tümör hacmi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak çalışmalarında kanserli hasta grubunda NLO ve PLO değerleri daha yüksek bulunmuştur [311]. Sünnetçioğlu tarafından yapılan çalışmada ise (n:57) tümör kitlesinin SUV değerleri ile NLO veya lökosit sayısı arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir [236].

Nikolic ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kanser hastalarının histopatolojik subtipleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ve NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [311].

Artmış NLO'nun birçok kanser çeşidinde (KHDAK dahil) bağımsız prognostik faktör olduğu ve kötü sağ kalım beklentisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda NLO'nun 2.235'ten küçük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 84.8 ay (%95 CI:74.6-95.1 p:0.007), olduğu, NLO'nun 2.235'ten büyük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 68.7 ay (%95 CI:59.8-77.7 p:0.007) olduğu görüldü. Buna göre NLO ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. NLO değerinin 2.235'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 2.235'ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda kanser evreleri (patolojik evre), T skoru ve N skoru için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasındaki ilişkiye bakıldı.

Patolojik evre için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0.047). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha fazla olarak bulundu. Evre ilerledikçe sağ kalım oranları düşmüş ancak yine de NLO'nun 2.235'in altında olduğu durumlardaki sağ kalım her evrede NLO'un 2.235'in üstünde olduğu durumlardan yüksek bulundu.

T skoru için NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.008). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım oranları, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha yüksek olarak bulundu.

N skoruna bağlı NLO'nun 2.235 'in altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p:0.010). Buna göre NLO'nun 2.235'in altında olduğu olgularda genel sağ kalım oranları, NLO'nun 2.235'in üstünde olduğu olgulara göre daha yüksek olarak bulundu. N skoru ilerledikçe sağ kalım oranları düşmüş ancak yine de NLO'nun 2.235'in altında olduğu durumlardaki sağ kalım oranları, tüm N skorlarında NLO'un 2.235'in üstünde olduğu durumlardan yüksek bulundu.

Gu ve ark. 2015 yılında NLO'nun akciğer kanseri üzerindeki prognostik önemini değerlendirmek için bir meta-analiz çalışması yapmışlardır. Toplam 3.656 hastayla yapılan 14 çalışmadan elde edilen sonuçlar, tedavi öncesi bakılan NLO'nun küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için kötü prognozu gösteren bir belirteç olabileceğini göstermiştir [317]. Unal ve ark. yaptığı çalışmada ise 94 hasta değerlendirilmiş ve NLO'nun yüksek olduğu hastalarda sağ kalım oranlarının daha düşük olduğunu ve KT-RT'ye daha dirençli olduğu gösterilmişlerdir [231]. Zhang H. yaptığı 1238 hastayı kapsayan bir çalışmada ise ameliyat öncesi platelet sayısı ve NLO'ya göre yüksek riskli kabul edilen hastaların adjuvan KT'den faydalanamadığı görülmüştür (411). Kang M.H. (2014), Wang X. (2014), Hong X. (2015) yaptıkları çalışmalarda NLO değeri ile düşük sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır [224, 232, 310].

Haidan Lan ve arkadaşları tarafından yapılan ve operasyon öncesi bakılan NLO ve PLO'nun prognoza etkisinin araştırıldığı bir kohort çalışmada; hastalar 1 yıl süreyle takip edilmiş ve yüksek NLO'nun ($P < 0.010$) kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. KHDAK hastalarında PLO ($P = 0.103$), NLO ($P = 0.819$) ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [318]. Tiehong Zhang ve arkadaşlarının buna benzer yaptıkları bir çalışmada KHDAK hastalarda preoperatif PLO ve NLO oranları bakılmış ve bunların prognoza etkisi araştırılmıştır. Yaptıkları tek değişkenli analiz sonucu yüksek NLO'nun ($NLO \geq 3,3$) kısa sağ kalım (p:0.000, HR:1.187) ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [319]. Cheng Yuan ve arkadaşlarının yaptıkları bir

kohort çalışmaya 1466 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hasta dâhil edilmiş ve tek değişkenli analiz sonucuna göre, yüksek NLO değerinin kısa ortalama sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (HR: 1.351, $p<0.001$). Aynı şekilde Ozyurek ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada KHDAK hastalarında yüksek NLO'nun ($NLO \geq 3$) kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0.002$) [308].

Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinin doğruluğunun artması ile tanı, evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve prognoz takibi gibi aşamalar daha etkin hale gelinmiş, tedavi ve klinik takip avantajları sağlamış ve girişimsel tanı yöntemlerine ihtiyacı azaltmıştır. FDG-PET/BT, birçok onkolojik olguda metabolik olarak aktif tümöral lezyonları yüksek doğruluk ile göstererek klinik değerlendirmeye önemli katkılarda bulunmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda FDG tutulumu tümörün büyümesi, agresifliği ve proliferasyon kapasitesiyle orantılıdır. FDG tutulumunun, erken evre hastalarda sağ kalımı gösterebilecek bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir. FDG tutulumunun derecesi ne kadar artarsa, proliferasyon kapasitesi de o kadar artar. Dolayısıyla prognoz da o kadar kötü olacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda PET/BT'nin kanser türlerinin çoğunda ne kadar değerli olduğunu kanıtlamıştır (376). PET/BT' deki bu gelişmeyle birlikte güncel rehberlerde de klinik evreleme için PET/BT önerilmeye başlanmış ve son yıllarda da akciğer kanserinde PET/BT'nin özellikleri ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır [320]. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 2003 yılında, kontrastlı toraks BT (karaciğer ve adrenal bezleri de kapsayacak şekilde) ile lokal evreleme yapılan ve uzak organ metastazı saptanmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastalara FDG-PET tarama yapılmasını önermiştir [321].

Çalışmamızda PET/BT için sensitivite %84.4 ve spesivite %40.7 olarak hesaplandı. SUVmax için cut-off değeri 12.3 (AUC:0.603; %95 CI:0.483-0.723; $p:0.112$) olarak bulundu. FDG-PET/BT'nin yüksek duyarlılığına bağlı olarak, akciğer kanseri tanısı olan ancak histopatolojik olarak evrelemenin riskli olduğu vakalarda FDG-PET/BT'nin oldukça yararlı olduğunu ve bu aşamada bu görüntüleme yönteminden faydalanılabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte preoperatif PET/BT'de pozitif saptanan 44 lenf nodu istasyonundan 16 tanesinin, postoperatif patolojik inceleme sonucu tümör pozitif olduğu, 28 tanesinin tümör negatif olduğu belirlendi. Yine preoperatif çekilen PET/BT

de herhangi bir tutulum göstermemesine rağmen, postoperatif yapılan patolojik inceleme sonrası 17 adet lenf nodu istasyonunun pozitif olduğu saptandı. Bulgularımıza dayanarak, KHDAK'li hastaların hiler ve mediastinal evrelemesinde FDG-PET/BT'nin rutin kullanım için en iyi görüntüleme yöntemi olduğunu söyleyememekle birlikte FDG-PET/BT'nin oldukça yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu ve bundan faydalanılabileceğini düşünmekteyiz.

PET/BT için değişik yıllarda yapılan birçok çalışmalarda farklı duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri bildirilmiştir. 2000 yılında Pietermen ve ark. PET/BT için %91-%94 arası duyarlılık, %86 özgüllük, %95 pozitif öngörü değeri (PPD), %74 negatif öngörü değeri (NPD) ve %87 doğruluk oranları bildirmişlerdir. Toloza ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz sonucuna göre PET/BT %84 duyarlılık ve %89 özgüllük, %93 negatif ve %79 pozitif öngörü değerleri saptanmıştır. Tournoy ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada PET/BT'nin özgüllüğünü %85, duyarlılığını %84 olarak saptamışlardır. Bu sonuçlar literatürde yapılan taramalar ile uyumludur [322, 323]. KHDAK'li hastalarında uzak organ metastazının olmaması durumunda mediastinal lenf nodu evrelemesi çok kritik öneme sahiptir. Metastazın olmadığı hastalarda evreleme tedavi tipinin belirlenmesini ve prognozu belirgin şekilde değiştirmektedir. Yapılan çalışmalarda FDG-PET/BT'nin mediastende konvansiyonel BT ve MR'dan belirgin derecede daha başarılı olduğu bulunmuştur. Bunun bir sonucu olarak ta PET/BT'nin girişimsel yöntemlerin yerini alıp alamayacağına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Yayınlanmış bir çok çalışmada FDG-PET/BT'nin "N" evre değerlendirmesinde duyarlılığı %71-89, özgüllüğü %73-96, PPD'i %70-89, NPD'i %90-94 ve doğruluğu %74-94 aralığında olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara bağlı olarak, uzak organ metastazı olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, FDG-PET/BT çekilmesi sonrası selektif yapılan mediastinoskopi uygulamasının rutin mediastinoskopiden daha maliyet etkin olduğu gösterilmiş ve girişimsel evreleme yöntemlerinin sayısını %12-20 oranında azalttığı bildirilmiştir [324-327]. Yayınlanan çalışmaların hemen hemen hepsinde FDG-PET'in mediastinal evrelemede konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden üstün olduğu belirtilmiştir. Ancak doğruluk oranlarının geniş bir aralığa sahip olması yüksek olasılıkla farklı hasta grupları ve değerlendirme kriterleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır [328].

Primer tümörün FDG tutulumunun artması ve buna paralel SUVmax değerinin artmasının malignite ihtimalini yükselttiği gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör boyutu ve SUVmax arasında yapılan korelasyon testlerinde tümör boyutu ile SUVmax arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.024$, $r:0.0243$). Bunlardan yola çıkarak diyebiliriz ki, akciğer kanseri olan hastalarda tümör boyutu arttıkça SUVmax değeride buna paralel olarak artmaktadır. SUVmax artışı ve sağ kalımın da korele olduğu düşünüldüğünde, SUVmax değerinin yüksekliğinin malignite ile ilişkili olduğunu, literatürde de benzer sonuçlara ulaşıldığını söyleyebiliriz. SUVmax değerlerinin skuamöz hücreli karsinomda yüksek çıkmasına karşın skuamöz hücreli karsinomun, adenokarsinomdan daha fazla sağ kalım süresine sahip olduğunu belirten literatür mevcuttur [337]. Ayrıca tümör çapı ve SUVmax arasındaki korelasyon hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur. Tümör çapı arttıkça FDG tutulumunun arttığı belirten literatür çalışmalarına paralel olarak bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile SUVmax ilişkili bulunmuştur.

Bryant ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SUVmax değerlerinin artmasının kitlenin malign olma olasılığını arttırdığını gösterilmiştir [329]. Huang ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada, malign akciğer lezyonlarında benign lezyonlara göre SUVmax değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [330]. Bazı çalışmalarda malignite için SUVmax eşik değeri 2.5 olarak öne sürülmüştür [119, 331-333]. Yi ve ark. SUVmax eşik değerini araştırdığı bir çalışmada eşik değeri 3.5 olarak kabul edilmiştir [334]. Dhijal K. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SUVmax'ı 20 ve üzeri olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır [335]. Yine Higashi K. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada SUVmax'ı 5'in üstünde olan hastalarda prognoz 5'in altında olanlara göre daha kötü seyrettiği bulunmuştur [336].

SUVmax değerinin histopatolojik alt tipler ve sağ kalım üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu olmuş, yapılan çalışmaların çoğu SUVmax'ın sağ kalım için belirleyici faktörlerden biri olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda SUVmax ve histopatolojik alt tip için yaptığımız analizlerde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için SUVmax'ın 12,3 değerinin altında ve üstünde olduğu değerlerin sağ kalım ile olan ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.026$). Buna göre SUVmax değerinin 12,3'ün altında olduğu

adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda genel sağ kalım daha yüksek iken, 12.3'ün üstünde olduğu durumlarda daha düşük olarak bulundu. Ayrıca SUVmax değerleri skuamöz hücreli karsinomda yüksek çıkmıştır. Adenokarsinomların ve karsinoid tümörlerin SUVmax tutulum değerlerinin skuamöz hücreli karsinoma göre daha düşük olduğu görüldü. Karsinoid ve diğer gruplarda hasta sayıları yetersiz olduğu için anlamlı bir sonuca ulaşamadı.

Bir çalışmada 125 küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hasta, performans, tümör çapı, hücre tipi, SUVmax değerleri ve sağ kalım açısından analiz edilmiş ve bu klinik parametrelerin sağ kalım üzerine etkileri incelenmiştir [123]. Bu çalışmada adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomların ortalama sağ kalımları hesaplanmış aynı zamanda SUVmax'ın 7'nin altında olduğu hastalar için 2 yıllık sağ kalım %83, 7'nin üstünde olduğu hastalar için ise %43 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada skuamöz hücreli kanser tanılı hastalarının 2 yıllık sağ kalımları adenokarsinom tanılı hastalara göre düşük bulunmuştur.

Sünnetçioğlu tarafından yapılan bir çalışmada patolojik subtipler arasında tümör SUVmax değerleri açısından fark saptanmıştır. Aynı çalışmada skuamöz hücreli akciğer kanseri olan hasta grubunda tümör SUVmax değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise kitlenin SUVmax değerlerine göre kitlenin benign ya da malign olup olmadığı araştırılmış ve SUVmax değeri yüksek olan kitlenin malignite riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [338]. Tümör histopatolojisinin SUVmax ile ilişkisini araştıran Li ve arkadaşlarının 2010 yılında evre I-IV arası 266 skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom tanılı hastayı karşılaştırılmıştır. Skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalardaki SUVmax değerleri adenokarsinom tanılı hastalardan yüksek çıkmıştır [339]. Bu çalışmaya paralel olarak Aquino (2007), Nambu (2009), Imamura (2010) tarafından yapılan çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda SUVmax değerlerinin daha yüksek olduğunu buldular [247, 335, 339].

Ancak 2005 yılında Cerfolio ve arkadaşları ile Dhital ve arkadaşları tarafından yapılan ve evre I-IV hastaları içeren çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır [247, 335]. Yine 2009 yılında Dooms ve arkadaşları tarafından yapılan ve evre I-II, skuamöz, büyük hücreli ve adenokarsinom tanılı 91'yi içeren bir

çalışmada, histolojik tipler arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır [340].

Müsinöz adenokarsinomlarda, karsinoid tümörlerde ve bronkoalveolar karsinomlarda tümörün düşük FDG tutmasına bağlı olarak PET görüntülemenin yararlı olmadığı bildirilmiştir [341, 342]. Bununla birlikte, bu gruptaki maligniteler diğer akciğer kanser tiplerine göre daha iyi prognoza sahiptir [343]. De Geus-Oei ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, preoperatif PET/BT çekilen ve küratif cerrahi uygulanan erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli tanımlı 19 hastayı değerlendirmişler ve skuamöz hücreli karsinomda FDG tutulumunun adenokarsinom veya büyük hücreli karsinoma göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine Li ve arkadaşlarının 266 hastayı içeren bir çalışmasında skuamöz hücreli karsinomun SUVmax değeri adenokarsinomdan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [339].

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaların doğru bir şekilde evrelemesi, T, N ve M evre durumlarının doğru tespitine dayanır. Doğru bir evrelemenin SUVmax değeri gibi önemli bir parametre ile birlikte kullanılması tedavi ve prognoz belirlenmesinde önemli bir yer tutar.

Çalışmamızda SUVmax değerinin evre, T skoru ve N skoru ile olan ilişkisi değerlendirildi ve üç değişken için anlamlı bir ilişki bulundu (evre için p:0.004, T skoru için p:0.004, N skoru için p:0.001). Buna göre evre, T skoru, N skoru yükseldikçe SUVmax değerinin de yükseldiği bulundu. Ancak bu değişkenlerin kendi içerisindeki alt gruplarına bölündükçe azalan hasta sayısına bağlı olarak istatistiksel farklar bulunamadı. Belirlenen p değerlerine bakıldığında evre 1A hariç evre ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [evre 1A (p:0.0203), evre1B (p:0.253), evre2A (p:0.527), evre2B (p:0.263), evre3A (p:0.320), evre3B (hasta yok)]. Belirlenen p değerlerine bakıldığında T1b hariç T skoru ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [T1a (hasta yok), T1b (p:0.025), T1c (p:0.546), T2a (p:0.130), T2b (p:0.280), T3 (p:0.311), T4 (p:0.186)]. Belirlenen p değerlerine bakıldığında N skoru ile SUVmax arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [N0 (p:0.463), N1 (p:0.516), N2 (hasta yok)].

Cerfolio 2005 yılında yapılan ve 315 küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastayı içeren bir çalışmada, TNM evrelemesine göre evre I-IV arasındaki olgularda farklı derecelerde SUVmax değerleri taşıdığını bulmuş ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada SUVmax değerinin; T, N, ve M kategorileri ile korele olduğu belirtilmiştir [247]. Li ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada TNM evrelemesine göre T1 olan ve evre I-IV arasındaki 107 KHDAK hastayı kapsayan çalışmalarının sonucunda, evrenin ilerledikçe SUVmax değerinin de arttığı ve SUVmax artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Yine bu çalışmada N0M0 hastaların SUVmax değerinin, N1-3M0 hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır [344]. Bu çalışmalara zıt sonuçlar barındırması açısından Dooms ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, primer tümörünün FDG tutulumu ile histolojik alt tipler ve TNM evresi arasında ilişki saptamamışlardır [340]. Sachs ve arkadaşları da 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada evre I-IV arası 139 KHDAK'lı olguyu çalışmalarına almışlar ve primer tümörün SUVmax değeri ile nodal veya uzak metastaz varlığı arasında yüksek derecede anlamlı korelasyon saptamışlardır [345]. Sarraf ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 176 hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaları SUVmax değerini 15'in üzeri ve altı diye iki gruba ayırmışlardır. Evre III'ü bir grup, evre III-IV'ü de diğer grup olarak belirleyip SUVmax ile evre arasındaki ilişkiyi karşılaştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (p:0.027) [342].

Şahiner tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada SUVmax değerleri açısından farklı T evreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde Vesselle ve arkadaşlarının 2000 yılında 39 KHDAK hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada da tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [346]. Bu çalışmanın doğruluğunu destekler nitelikte Cerfolio ve arkadaşlarının 2005 yılında, yaptıkları çalışmada, evre ile primer tümörün SUVmax değeri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık olduğunu göstermişlerdir [275].

Vansteenkiste JF. ve arkadaşları tarafından yapılan ve 125 hastayı kapsayan bir çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda sağ kalımın daha uzun olduğu gösterilmiş [284]. Benzer şekilde Ahuja V. ve arkadaşları tarafından yapılan ve 155 hastayı kapsayan çalışmada tümör çapının 3cm'den küçük olduğu hastalarda ortalama sağ kalım 31 ay, 3cm'den büyük olan

hastalarda ise ortalama sağ kalımın 12,7 ay olduğu gösterilmiştir [347]. Wang ve ark. tarafından yapılan ve 82 hastayı kapsayan bir çalışmada tümör boyutları ile SUVmax değerleri karşılaştırılmış ve aralarında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (p:0.01). Sarraf ve ark. tarafından yapılan ve 176 hastayı kapsayan bir çalışmada, tümör boyutları 4 cm üzeri ve 4 cm altı olarak iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında SUVmax ilişkisini araştırmışlardır. Tümör boyutu 4 cm'den büyük olan tümörlerin SUVmax'larını ortalama 14,4 hesaplarken, 4 cm altı tümörlerde bu oranı 9,7 olarak hesaplamışlar ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (p<0.0001).

Cerfoli ve arkadaşlarının 2005 yılında, Sachs ve arkadaşlarının 2005 yılında, Li ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde N evreleri arasında N0 dan N3 evreye doğru gidildikçe SUVmax değerlerinde artış gösterilmiştir [224, 247, 344].

Roth ve arkadaşları ile Rosell ve arkadaşları yapılan ilk çalışmalarından bu yana N2 hastalıkta uygulanan standart tedaviyi neoadjuvan KT olarak belirlemişlerdir [349-352]. Bu yüzden N2 hastalık belirlenmesinde, tedavisinde ve sağ kalımında SUVmax değerinin önemi gittikçe artmaktadır. İnoue ve arkadaşları N2 hastalığı olan 219 hastayı opere etmiş ve sağ kalım açısından değerlendirmişleridir. Tek istasyon mediastinal N2 hastalığı olanlarda 3 yıllık sağ kalım %74,9 ve 5 yıllık sağ kalım %53,5 bulunmuştur. Multiple N2 hastalığı olanlarda ise 3 yıllık sağ kalım %45,3 ve 5 yıllık sağ kalım %28,1 olarak bulunmuştur [353].

PET/BT de tutulumu olan lenf nodlarının postoperatif değerlendirilmesine bakıldığında literatürde çeşitli görüşler vardır. Ancak PET/BT'ye göre evreleme ile patolojik evreleme arasındaki farklılıklardan dolayı, PET/BT ve SUVmax değerlerinin metastatik lezyonlar ya da N1, N2 lenf nodları için doku biyopsisi gerekliliğinin yerini alamayacağı fikri yaygındır. Mediastende yanlış PET pozitifliğine neden olan sebepler, benign veya fizyolojik değişiklikler (benign foliküler hiperplazi, granümatöz ve inflamatuvar patolojiler), yanlış negatif PET bulguları ise mikrometastatik lenf nodu tutulumları ve malign hücrelerin düşük membranöz GLUT-1 ekspresyonu olarak sayılabilir.

Çalışmamızda preoperatif PET/BT de pozitif olan 44 lenf nodu istasyonundan 16 tanesinin postoperatif patolojik inceleme sonuç tümör pozitif olduğu, 28 tanesinin tümör negatif olduğu belirlendi. Yine preoperatif çekilen PET/BT de herhangi bir

tutulum göstermemesine rağmen, postoperatif yapılan patolojik inceleme sonrası 17 adet lenf nodu istasyonunun pozitif olduğu saptandı. Buna göre bizde literatür ile uyumlu olarak PET-BT'nin veya SUVmax değerinin metastatik lezyonlar ya da N1, N2 lenf nodları için doku biyopsisi gerekliliğinin yerini alamayacağı kanısındayız. Ancak PET/BT ve SUVmax'ın hastalığın prognozu ve sağkalımı için öngörülerini kuvvetlendirdiğini düşünmekteyiz bu yüzden preoperatif değerlendirmede PET/BT'yi öneriyoruz.

SUVmax değerinin sağ kalım üzerine olan etkilerini araştıran birçok yayın vardır.

Çalışmamızda SUVmax ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. SUVmax'ın 12.3'ten küçük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 62.9 ay (%95 CI:49.6-76.3 p:0.032) olduğu, SUVmax'ın 12.3'ten büyük olduğu grupta ortalama sağ kalımın 44.0 ay (%95 CI:35.9-52.0 p:0.032) olduğu görüldü. Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 12.3'ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu. Bunun nedeni olarak SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu VATS hasta sayısının yetersiz oluşuna bağlıyoruz.

Ayrıca çalışmamızda cerrahi yaklaşım için SUVmax değerinin 12.3'ün altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.037). Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ün altında olduğu olgularda genel sağ kalımın VATS ile opere edilen hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Ancak SUVmax değerinin 12.3'ün üzerinde olduğu olgularda ise sağ kalımın fazla olduğu torakotomi lehine bulundu.

Ahuja ve arkadaşlarının yaptığı küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 155 vakayı içeren bir çalışmada SUVmax' ı 10'dan küçük olan 118 (%76) hastada ortalama sağ kalım süresini 25 ay, SUV değeri 10'dan büyük olan 37 (%24) hastada 11 ay bulmuştur. Aynı çalışmada primer lezyonu 3 cm'den ve SUV'u 10'dan büyük olan hastalar en kötü prognoza sahip grup olarak bulunmuş ve ortalama 5.7 ay sağ kalım süresi tespit edilmiştir. Brown ve ark. tedavi öncesi küçük hücreli dışı akciğer kanserli 59 hastada FDG uptake'i ve glukoz transporterleri ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada tümör boyutları ile FDG uptake'inin korelasyon gösterdiğini bildirdiler (p:0.004) (427).

Son zamanlarda NLO ve SUVmax değerlerinin korele edilerek klinik sonuçların öngörülmesine yönelik yeni çalışmalar yapılmıştır. NLO ve SUVmax değerinin birbirinden bağımsız olarak değerli belirteçler olduğunu düşünürsek, her ikisinin korelasyonun da anlamlı sonuçlar vermesi muhtemeldir.

Çalışmamızda NLO ile SUVmax'ı korele ederek elde ettiğimiz sonuçları literatür ile karşılaştırdık. Cerrahi öncesi hastaların NLO düzeyleri ve SUVmax değerleri tespit edildi ve en yüksek sensitivite ve spesifiteyi yansıtan oranı bulmak için ROC analizi kullanıldı. NLO için yapılan ROC analizine göre sensitivite % 58,8 ve spesifite %80 olarak hesaplandı. NLO için cut-off değeri 2.235 (AUC:0.651; %95 CI:0.567-0.714; p:0,000) olarak bulundu. SUVmax için yapılan ROC analizine göre sensitivite %77.9 ve spesivite %65.7 olarak hesaplandı. SUVmax için cut-off değeri 12.3 (AUC:0.603; %95 CI:0.483-0.723; p:0.112) bulundu. NLO ile SUVmax arasındaki korelasyon hesaplandı ve NLO ile SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi (p:0.288, r:0.116).

Dong G. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 132 küçük hücreli dışı akciğer kanserli tanıli hastada NLO ve SUVmax değerlerinin korelasyonu yapılmış ve bunun klinik sonuçları tahmin etmedeki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada NLO için yapılan ROC analizine göre sensitivite %78,5 ve spesifite %46,1 olarak hesaplanmıştır. NLO için cut-off değeri 3.82 (AUC ¼ 0.736; 95% CI, 0.654-0.818; P < .001,) olarak bulunmuştur. SUVmax için yapılan ROC analizine göre sensitivite % 84,4 ve spesivite % 40,7 olarak hesaplanmıştır. SUVmax için cut-off değeri 11,95 (AUC ¼ 0.738; 95% CI: 0.654-0.822; p < 0.001) bulunmuştur. NLO VE SUVmax arasında yapılan korelasyon testi ile NLO ve SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur (r =0.237; P = .005) [354].

Çalışmamızda Kaplan Meier sağ kalım analizi ve long rank testi kullanılarak SUVmax ve NLO'un belirlenen cut-off değerleri ile klinik değişkenler karşılaştırıldı ve sağ kalımları hesaplandı. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında tüm gruplar için SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde sağ kalımın 61.4 ay (%95 CI:44.4-87.7 p:0.010), SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde sağ kalımın 39.2 ay (%95 CI:30.1-48.3 p:0.010) olduğu belirlendi. Belirlenen p değerlerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.010). Buna göre

her iki değişkenin belirlenen cut-off değerlerinin üzerindeki durumlarda sağ kalım fazla iken, altındaki değerlerde sağ kalım düşük bulundu.

Yine Dong G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Kaplan Meier sağ kalım analizi ve long rank testi kullanılarak SUVmax ve NLO'un belirlenen cut-off değerleri ile klinik değişkenler karşılaştırıldı ve sağ kalımları hesaplandı. Tüm gruplar için SUVmax'ın 11,95 değeri ile NLO değerinin 3.82'nin altında olduğu değerlerde sağ kalımın 23 ay, SUVmax'ın 11,95 değeri ile NLO değerinin 3.82'nin üstünde olduğu değerlerde sağ kalımın 19 ay olarak bulundu ($p<0.001$). Sonuç olarak NLO-SUVmax korelasyonunun ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.005$).

Ayrıca bu çalışmaya ek olarak bizde NLO-SUVmax korelasyonunun yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histolojik alt tip, evre, T skoru ve N skoruna göre sağ kalım üzerine etkileri araştırdık. Yaş ile NLO-SUVmax korelasyonu değerlendirildiğinde, belirlenen p değerlerine göre NLO-SUVmax korelasyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.011$). Buna göre 64.5 yaş üstü ve altı skor 3 olgularında genel sağ kalım daha düşükken, skor 1 olgularında sağ kalım daha yüksek bulunmuştur. Ancak 64.5 yaş üstü hastalarda sağ kalım değerleri 64.5 yaş altı sağ kalım değerlerine göre daha düşük bulunmuştur.

Cinsiyet ile NLO-SUVmax korelasyonu değerlendirildiğinde, belirlenen p değerine göre NLO-SUVmax korelasyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.033$). Ancak, özellikle kadın hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Cerrahi yaklaşım ile NLO-SUVmax korelasyonu değerlendirildiğinde, belirlenen p değerlerine göre NLO-SUVmax korelasyonu ile cerrahi yaklaşım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0,011$). Buna göre skor 1 olgularında sağ kalım VATS lehine anlamlı bulunurken, skor 3 hastalarında sağ kalım torakotomi lehine anlamlı bulunmuştur.

Histopatolojik subtip ile NLO-SUVmax korelasyonu karşılaştırıldığında adenokarsinom subtipinde SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde 8 hastadan 2'sinin (%25) kaybedildiği, 6'sının (%75) halen yaşıadığı, SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde 16

hastadan 13'ünün (%81.2) kaybedildiği, 3'ünün (%18.8) halen yaşadığı bulundu. Skuamöz hücreli karsinom subtipinde SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in altında olduğu değerlerde 4 hastadan 1'inin (%25) kaybedildiği, 3'ünün (%75) halen yaşadığı, SUVmax'ın 12.3 değeri ile NLO değerinin 2.235'in üstünde olduğu değerlerde 24 hastadan 14'ünün (%58.3) kaybedildiği, 10'unun (%41.7) halen yaşadığı belirlendi. Belirlenen p değerine bakıldığında NLO-SUVmax korelasyonu ile histopatolojik subtip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p:0.008). Karsinoid tümör sayısındaki yetersizlik nedeniyle bu hastalar istatistiğe dâhil edilmedi.

Sonuç olarak Dong G. ve arkadaşları tarafından yapılan ve literatürde ilk olma özelliğine sahip NLO-SUVmax korelasyonunun sağ kalım üzerine etkisi yayınına paralel olarak bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaştık. Literatür çalışmasına ek olarak NLO-SUVmax korelasyonunun yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, evre, T skoru ve N skoruna göre sağ kalım üzerine etkileri araştırdık ve sonuçlarımızı gösterdik. NLO-SUVmax korelasyonunun genel sağ kalım, yaş, cerrahi yaklaşım histopatolojik subtip ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandık. Genel sağ kalım için p:0.010, cinsiyet için p:0.011, cerrahi yaklaşım için p:0.011 histopatolojik subtip için p:0.008 olarak bulduk. Evre, T skoru ve N skoru için muhtemel her bir grup için yeterli sayıda hasta popülasyonu olmamasından dolayı istatistiksel olarak bir anlamlılık saptayamadık.

Bu çalışma ile NLO-SUVmax korelasyonunun küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda tek başına NLO ve SUVmax'tan daha prognostik bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle rezeke edilemeyen çok riskli olan akciğer kanserli hastalarda bu değerin kullanılmasının anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı zayıf tarafları mevcuttu. Hasta sayısındaki azlık, tek merkezli bir çalışma oluşu ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın zayıf tarafları olarak belirlendi. Tüm bu zayıf taraflara rağmen NLO-SUVmax korelasyonunun sağ kalıma ek olarak yaş histolojik subtip, uygulanan cerrahi yaklaşım ile anlamlı bir ilişki saptanması çok merkezli, hasta sayısının fazla olduğu ve prospektif çalışmalar ile pratikte kullanılabilecek bir biyobelirteç haline gelebileceğine inanıyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri tedavisinde çok önemli ve güncel gelişmelere paralel olarak daha hızlı tanı koydurucu, prognozu belirleyici maliyet etkin, günlük pratikte kolay uygulanabilen belirteçlere ihtiyaç vardır. Akciğer kanseri ve birçok kanser türünde yapılan çalışmalarda NLO ve SUVmax gibi değerlerin hastalığın prognozunu ve sağ kalımını öngörmeye uygun belirteçler olabileceğine dair sonuçlara ulaşmışlardır. NLO ve SUVmax değerleri günlük pratikte kolaylıkla bakılabilen değerlerdir. Bizde çalışmamızda bu iki belirtecin ve birbirleri ile korelasyonunun rezeke edilen KHDAK'de sağ kalım üzerine etkilerini inceledik.

Akciğer kanserinin en sık beşinci ve altıncı dekatta olduğu (opere edilen hastalarımızın %73'ü bu dekatlardaydı), E/K oranının 8,8 olduğu, en sık görülen kanser subtipinin adenokarsinom olduğu belirlendi. Üçüncü ve son dekatta olgu sayısının azlığını üçüncü dekat için genç hasta popülasyonu ve genel malignite görülme oranlarının düşüklüğüne, sekizinci dekattaki sayı azlığını da ilerlemiş yaş ve yüksek malignite, komorbiditeye bağlı ölümler nedeniyle olduğunu söyleyebiliriz.

Literatüre paralel olarak en sık rezeksiyon tipi lobektomi olarak bulundu. Tümör yerleşiminin en sık sağ hemitoraks yerleşimli olduğu ve en sık yerleştiği lobun sol üst lob olduğu bulundu. Her iki hemitoraksta da kanserin en sık üst loblara sonra da alt loblara yerleştiğini saptadık. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.445).

Yapılan genel sağ kalım analizinde; yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, evre, N skoru, NLO ve SUVmax ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. Bunlara göre yaşın 64.5'ten büyük olduğu olgular daha düşük bir genel sağ kalıma sahipken, yaşın 64.5'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım oranları daha yüksek olarak bulundu. Cinsiyete bağlı genel sağ kalımlar değerlendirildiğinde, kadın cinsiyette genel sağ kalımın, erkek cinsiyete göre daha fazla olduğu ve ortalama sağ kalımın kadın cinsiyet lehine anlamlı olduğu bulundu. Cerrahi yaklaşıma bağlı genel sağ kalımlar hesaplandığında, VATS ile opere edilen hastalarda genel sağ kalım daha yüksek iken, posterolateral torakotomi ile opere edilenlerde genel sağ kalım oranları daha düşük olarak bulundu. Genel sağ kalımın VATS lehine daha anlamlı olduğu belirlendi. Evreye bağlı sağ kalımlar hesaplandığında, en iyi sağ kalıma evre 1

hastalar sahipken, patolojik evre yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığı ve evre 3B’de en düşük sağ kalım görüldüğü hesaplandı. N skoru ile sağ kalım arasında ilişki değerlendirildiğinde en iyi sağ kalımın N0’da olduğu ve N skoru yükseldikçe genel sağ kalımın azaldığı görüldü.

NLO ve SUVmax değeri ayrı ayrı olarak yaş ve tümör boyutu ile korele edildi. NLO ve SUVmax değerinin tümör boyutu ile pozitif bir korelasyon gösterdiği görüldü. Buna göre tümör çapı arttıkça NLO ve SUVmax değerinin de tümör çapına paralel olarak arttığı görüldü. NLO’nun yaş ile pozitif bir korelasyonu izlenirken, SUVmax değeri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. NLO grubundaki hasta sayısının SUVmax grubundakinden fazla olmasına bağlı olarak, SUVmax değerinin yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini düşünüyoruz.

NLO’nun belirlenen cut-off değeri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre NLO değerinin 2.235’ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 2.235’ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu.

NLO değerinin belirlenen cut-off değerinin altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cinsiyet, cerrahi yaklaşım, histopatolojik alt tip, evre, T skoru, N skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı.

Buna göre NLO değerinin 2.235’ten düşük olduğu durumlarda 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım yüksek iken, özellikle NLO değerinin 2.235’ten büyük olduğu 64.5 yaş üstü hastalarda genel sağ kalım düşük bulunmuştur (p:0.004). Cinsiyete göre bakıldığında, kadın cinsiyette NLO’un 2.235’in altında ve üstünde olduğu hastaların erkek cinsiyete oranla saha iyi bir sağ kalıma sahip olduğu bulundu. NLO’nun cinsiyete bağlı genel sağ kalımı kadın cinsiyet lehine daha anlamlı bulundu. Cerrahi yaklaşıma göre değerlendirme yapıldığında, NLO’nun 2.235’in altında olduğu hastalarda her iki cerrahi yaklaşımda genel sağ kalım yüksek iken, 2.235’in üstünde olduğu değerlerde her iki yaklaşımda genel sağ kalım daha düşük bulundu. Histopatolojik tip için yapılan değerlendirmede, NLO’nun 2.235’in altında olduğu adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda genel sağ kalım, NLO’nun 2.235’in üstünde olduğu olgulara göre daha yüksek olarak bulundu. Patolojik evre için yapılan değerlendirmede evre ilerledikçe sağ kalım oranları düşmüş ancak yine de NLO’nun

2.235'in altında olduğu durumlardaki sağ kalım her evrede NLO'un 2.235'in üstünde olduğu durumlardan fazla bulunmuştur. Ayrıca NLO'un belirlenen cut-off değerlerinin üstünde ve altındaki değerlerde T skoru ve N skoru ilerledikçe sağ kalım oranları düştüğü görüldü.

SUVmax'ın belirlenen cut-off değeri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu olgularda genel sağ kalım daha yüksekken, 12.3'ten büyük olduğu olgularda genel sağ kalım daha düşük bulundu.

SUVmax değerinin belirlenen cut-off değerinin altındaki ve üstündeki değerlerin yaş, cerrahi yaklaşım, histopatolojik alt tip ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı.

Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ten küçük olduğu 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım yüksek iken, SUVmax değerinin 12.3'ten büyük olduğu 64.5 yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda genel sağ kalım daha düşük bulundu. Cerrahi yaklaşım için SUVmax değerinin 12.3'ün altında ve üstünde olduğu değerler ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.037). Buna göre SUVmax değerinin 12.3'ün altında olduğu olgularda genel sağ kalımın VATS ile opere edilen hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Ancak SUVmax değerinin 12.3'ün üzerinde olduğu olgularda ise sağ kalımın fazla oluşu torakotomi lehine bulundu. Ayrıca SUVmax değerinin 12.3'ün altında olduğu adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda genel sağ kalım daha yüksek iken, 12.3'ün üstünde olduğu durumlarda daha düşük olarak bulundu.

Preoperatif SUVmax tutulumu gösteren lenf nodlarından bazılarının patolojik inceleme sonrası tümör negatif olduğunu veya hiç tutulum olmayan lenf nodlarının patolojik inceleme ile tümör pozitif olduğunu gördük. Bulgularımıza dayanarak, KHDAK'li hastaların hiler ve mediastinal evrelemesinde FDG-PET/BT'nin en iyi rutin görüntüleme yöntemi olduğunu söylemek mümkün olmasa da, FDG-PET/BT'nin oldukça yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu ve bundan faydalanılabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde az sayıda çalışmanın olduğu ve sıklıkla NLO-SUVmax korelasyonunun sağ kalım üzerine olan etkilerine ek olarak biz de çalışmamızda NLO-

SUVmax korelasyonunun yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, evre, T skoru ve N skoruna göre sağ kalım üzerine etkilerini araştırdık. NLO-SUVmax korelasyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ($p:0.010$). Buna göre her iki değişkenin belirlenen cut-off değerlerinin üzerindeki durumlarda sağ kalım fazla iken, altındaki değerlerde sağ kalımı düşük bulduk. Ayrıca sağ kalıma ek olarak bu korelasyon ile yaş arasında da anlamlı bir fark bulduk. Buna göre 64.5 yaş üstü ve altı skor 3 olgularında genel sağ kalım daha düşükken, skor 1 olgularında sağ kalımı daha yüksek bulduk. Ancak 64.5 yaş üstü hastalarda sağ kalım değerleri 64.5 yaş altı sağ kalım değerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Cerrahi yaklaşım ile NLO-SUVmax korelasyonu değerlendirildiğinde, belirlenen p değerlerine göre NLO-SUVmax korelasyonu ile cerrahi yaklaşım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0.011$). Buna göre skor 1 olgularında sağ kalım VATS lehine anlamlı bulunurken, skor 3 hastalarında sağ kalım torakotomi lehine bulunmuştur.

Bu çalışma ile NLO-SUVmax korelasyonunun küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda tek başına NLO ve SUVmax gibi prognostik bir faktör olabileceğini ve klinik öngörüğü arttıracığını düşünmekteyiz. Özellikle rezeke edilemeyen çok riskli olan akciğer kanserli hastalarda bu değer kullanılması anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı zayıf tarafları mevcuttu. Hasta sayısındaki azlık, tek merkezli bir çalışma oluşu ve retrospektif bir çalışma olması, bazı PET/BT'lerin dış merkezde çekilmesi, çalışmamızın zayıf tarafları olarak belirlendi. Özellikle cinsiyetin, evrelerin, T skorunun ve N skorunun daha alt gruplara ayrılması sonrası hasta sayısındaki yetersizlik istatistiksel olarak yeterli değerlendirme yapamamıza neden oldu.

Tüm bu zayıf taraflara rağmen NLO-SUVmax korelasyonunun çok merkezli, hasta sayısının fazla olduğu ve prospektif çalışmalar ile pratikte kullanılabilecek bir biyobelirteç haline gelebileceğine inanıyoruz. Ayrıca KHDAK'lı hastaların rutin klinik ve preoperatif değerlendirmesine NLO ve SUVmax değerleri ve NLO-SUVmax korelasyonunun eklenmesi, uygun tanı, uygun tedavi protokollerinin belirlenmesine, belki de cerrahi tanı ile ilgili girişimlerin azalmasına ve hastalığın prognozunun tahmin edilmesine katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

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**. *International journal of cancer* 2015, **136**(5):E359-E386.
2. Kurumu THS: **Türkiye kanser istatistikleri**. In.: Ankara; 2015.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018, **68**(6):394-424.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho Me, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis D: **SEER cancer statistics review, 1975–2016**. *Bethesda, MD: National Cancer Institute* 2019:1423-1437.
5. Wynder EL: **Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections**. *American Journal of Epidemiology* 1997, **146**(9):687-694.
6. Humans IWGotEoCRt, Organization WH, Cancer IAFRo: **Tobacco smoke and involuntary smoking**: IARC; 2004.
7. Peto R, Boreham J, Lopez AD, Thun M, Heath C: **Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics**. *The Lancet* 1992, **339**(8804):1268-1278.
8. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I: **Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors**. *Bmj* 2004, **328**(7455):1519.
9. Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Fraumeni Jr JF: **Cancer surveillance series: changing geographic patterns of lung cancer mortality in the United States, 1950 through 1994**. *Journal of the National Cancer Institute* 1999, **91**(12):1040-1050.
10. Anttila A, Apostoli P, Bond JA, Gerhardsson L, Gulson BL, Hartwig A, Hoet P, Ikeda M, Jaffe EK, Landrigan PJ: **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Inorganic and organic lead compounds**. 2006.
11. Boffetta P: **Involuntary smoking and lung cancer**. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 2002:30-40.
12. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ: **The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke**. *Bmj* 1997, **315**(7114):980-988.
13. AICR W: **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. *Washington DC: AICR* 2007:00-05.
14. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan D, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, Stevens C, Greenwood D, Norat T: **Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis**. *Annals of Oncology* 2016, **27**(1):81-96.
15. Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MC, Swanson CA: **Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States)**. *Cancer Causes & Control* 1998, **9**(6):621-630.
16. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, Curtin J, Brownson RC, Alavanja MC: **Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women**. *Cancer Research* 2000, **60**(14):3753-3756.
17. Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz G, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL: **Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies**. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2002, **11**(10):987-992.
18. Albanes D: **β -Carotene and lung cancer: a case study**. *The American journal of clinical nutrition* 1999, **69**(6):1345S-1350S.

19. Group ACPS: **The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance.** *Annals of epidemiology* 1994, **4**(1):1-10.
20. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM: **Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease.** *New England Journal of Medicine* 1996, **334**(18):1145-1149.
21. Greenwald P: **β -Carotene and lung cancer: a lesson for future chemoprevention investigations?** *Journal of the National Cancer Institute* 2003, **95**(1):E1-E1.
22. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R: **The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer.** *Respiratory research* 2011, **12**(1):31.
23. Guertin KA, Freedman ND, Loftfield E, Graubard BI, Caporaso NE, Sinha R: **Coffee consumption and incidence of lung cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study.** *International journal of epidemiology* 2016, **45**(3):929-939.
24. Bailey-Wilson JE, Sellers TA, Elston RC, Evens CC, Rothschild H: **Evidence for a major gene effect in early-onset lung cancer.** *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society* 1993, **145**(4):157.
25. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA: **Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.** *science* 1990, **250**(4985):1233-1238.
26. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, Dong Q, Zhang Q, Gu X, Vijayakrishnan J: **Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25. 1.** *Nature genetics* 2008, **40**(5):616-622.
27. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J: **Lung cancer susceptibility locus at 5p15. 33.** *Nature genetics* 2008, **40**(12):1404-1406.
28. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, Manolescu A, Thorleifsson G, Stefansson H, Ingason A: **A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease.** *Nature* 2008, **452**(7187):638-642.
29. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ersnow AG, Hsu CW, Levin LI, Zhang R, Fraumeni Jr JF: **Lung cancer among Chinese women.** *International journal of cancer* 1987, **40**(5):604-609.
30. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT: **Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers.** *American journal of epidemiology* 1999, **149**(1):13-20.
31. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Henderson BE, Correa P: **Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States.** *American journal of epidemiology* 1995, **141**(11):1023-1032.
32. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ: **Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis.** *Journal of thoracic Oncology* 2013, **8**(1):6-11.
33. Aoki K: **Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients.** *Japanese journal of clinical oncology* 1993, **23**(4):205-220.
34. Zheng W, Blot W, Liao M, Wang Z, Levin L, Zhao J, Fraumeni J, Gao Y: **Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai.** *British journal of cancer* 1987, **56**(4):501-504.
35. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL: **Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence.** *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2005, **14**(4):773-778.

36. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, Halec G, Carreira C, Abedi-Ardekani B, McKay-Chopin S, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N: **No causal association identified for human papillomavirus infections in lung cancer.** *Cancer research* 2014, **74**(13):3525-3534.
37. Colombara DV, Manhart LE, Carter JJ, Hawes SE, Weiss NS, Hughes JP, Barnett MJ, Goodman GE, Smith JS, Qiao Y-L: **Prior human polyomavirus and papillomavirus infection and incident lung cancer: a nested case-control study.** *Cancer Causes & Control* 2015, **26**(12):1835-1844.
38. Coglian VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C: **Preventable exposures associated with human cancers.** *Journal of the National Cancer Institute* 2011, **103**(24):1827-1839.
39. Cancer IAfRo: **IARC Monographs, Chemical Agents and Related Occupations. Vol 100F (2012)[displayed 13 October 2017].** In.
40. Berman DW, Crump KS: **Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma.** *Critical reviews in toxicology* 2008, **38**(sup1):1-47.
41. Gilham C, Rake C, Burdett G, Nicholson AG, Davison L, Franchini A, Carpenter J, Hodgson J, Darnton A, Peto J: **Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden.** *Occupational and environmental medicine* 2016, **73**(5):290-299.
42. Hayes RB: **The carcinogenicity of metals in humans.** *Cancer Causes & Control* 1997, **8**(3):371-385.
43. Cancer IAfRo: **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Supplement, vol. 6: The Agency; 1979.**
44. IARC I: **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Arsenic, metals, fibres, and dusts.** In., vol. 100: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer Lyon ...; 2012.
45. Steenland K, Stayner L: **Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer.** *Cancer Causes & Control* 1997, **8**(3):491-503.
46. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C: **Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005.** *Annals of Oncology* 2007, **18**(3):431-446.
47. Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C: **Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014.** *Archives of toxicology* 2014, **88**(8):1479-1490.
48. Loomis D, Huang W, Chen G: **The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China.** *Chinese journal of cancer* 2014, **33**(4):189.
49. Frying H-t: **VOLUME 95 Household Use of Solid Fuels and High-temperature Frying.**
50. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Cassidy A, Mates D, Holcatova I: **Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom.** *American journal of epidemiology* 2005, **162**(4):326-333.
51. Humans IWGotEoCRt, Cancer IAfRo: **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 86: World Health Organization; 2006.**
52. Engels EA, Fraumeni Jr JF: **New malignancies following cancer of the bone and soft tissue, and Kaposi sarcoma.** *New Malignancies Among Cancer Survivors* 2006:313.
53. Vainio H, Bianchini F: **Weight control and physical activity, vol. 6: Iarc; 2002.**

54. Lubin JH: **Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies:** US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National ...; 1994.
55. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ: **Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy.** *Chest* 2005, **128**(1):370-381.
56. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, Curran JA, Balasubramanian S, Bloom T, Brennan KW: **Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.** *Nature medicine* 2012, **18**(3):382-384.
57. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR: **Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis.** *Clinical cancer research* 2004, **10**(1):113-123.
58. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *Jama* 2002, **288**(3):321-333.
59. Henley SJ, Flanders WD, Manatunga A, Thun MJ: **Leanness and lung cancer risk: fact or artifact?** *Epidemiology* 2002:268-276.
60. Burns DM: **Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention.** *Cancer* 2000, **89**(S11):2506-2509.
61. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ: **Lung cancer biomarkers: present status and future developments.** *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2013, **137**(9):1191-1198.
62. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, Colasacco C, Dacic S, Hirsch FR, Kerr K: **Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology.** *Journal of Thoracic Oncology* 2018, **13**(3):323-358.
63. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar J-S, Squire J: **Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology.** *Journal of Thoracic Oncology* 2013, **8**(7):823-859.
64. Karpuz M, Silindir-Gunay M, Ozer AY: **Clinical Applications of Nanosized Drug-Delivery Systems in Lung Cancer Imaging and Therapy.** *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* 2020, **37**(5).
65. Travis WD: **Pathology & genetics tumours of the lung, pleura, thymus and heart.** *World Health Organization classification of tumours* 2004.
66. Cagle PT, Allen T: **Advances in surgical pathology: lung cancer:** Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
67. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB: **The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification.** *Journal of thoracic oncology* 2015, **10**(9):1243-1260.
68. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A: **Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter.** *Lung Cancer* 2000, **29**(3):179-188.

69. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD: **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.** *Modern pathology* 2011, **24**(5):653-664.
70. Rajdev K, Siddiqui AH, Ibrahim U, Patibandla P, Khan T, El-Sayegh D: **An unusually aggressive large cell carcinoma of the lung: undiagnosed until autopsy.** *Cureus* 2018, **10**(2).
71. Habib S, Leifer LE, Azam M, Siddiqui AH, Rajdev K, Chalhoub M: **Giant cell carcinoma of the lung successfully treated with surgical resection and adjuvant vinorelbine and cisplatin.** *Respiratory medicine case reports* 2018, **25**:300-302.
72. Rajdev K, Siddiqui AH, Ibrahim U, Agarwal S, Ding J, Chalhoub M: **Sarcomatoid carcinoma of the lung presenting as localized bronchiectasis: a case report and review of literature.** *Respiratory medicine case reports* 2018, **24**:143-146.
73. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N: **Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer.** *Oncology letters* 2012, **4**(4):617-620.
74. Popper HH: **Progression and metastasis of lung cancer.** *Cancer and Metastasis Reviews* 2016, **35**(1):75-91.
75. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N: **Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer.** *Molecular and clinical oncology* 2015, **3**(1):217-221.
76. James M, Kumar V, Abbas A, Fausto N: **Liver and biliary tract.** *Robins and Cotran Pathologic basis of Disease (7th ed)* Philadelphia: Elsevier 2004, **935**.
77. Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD: **Molecular biology of lung cancer.** *Journal of thoracic disease* 2013, **5**(Suppl 5):S479.
78. Huhti E, Sutinen S, Reinilä A, Poukkula A, Saloheimo M: **Lung cancer in a defined geographical area: history and histological types.** *Thorax* 1980, **35**(9):660-667.
79. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin Y-L, Pan Y, Wang L, De Stanchina E, Shien K: **Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012, **109**(31):E2127-E2133.
80. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG: **Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart.** *Journal of Thoracic Oncology* 2015, **10**(9):1240-1242.
81. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR, Laucirica R, Ro JY, Kerr KM: **Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist.** *Archives of pathology & laboratory medicine* 2011, **135**(1):110-116.
82. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Geisinger K, Beer D, Powell CA, Johnson B, Riely GJ, Rusch V, Asamura H: **The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification.** *Journal of Thoracic Oncology* 2009, **4**(9):S86-S89.
83. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, Gerald WL, Travis WD: **Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis.** *The American journal of surgical pathology* 2008, **32**(6):810-827.
84. Cagle PT, Allen TC, Bernicker EH, Ge Y, Haque A, Barrios R: **Impact of recent developments in lung cancer on the practice of pathology.** *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2016, **140**(4):322-325.
85. Kerr KM: **Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting.** *Histopathology* 2009, **54**(1):12-27.

86. Pirker R, Filipits M: **Personalized treatment of advanced non-small-cell lung cancer in routine clinical practice.** *Cancer and Metastasis Reviews* 2016, **35**(1):141-150.
87. Wislez M, Antoine M, Baudrin L, Poulot V, Neuville A, Pradere M, Longchamp E, Isaac-Sibille S, Lebitasy M-P, Cadranet J: **Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib.** *Lung cancer* 2010, **68**(2):185-191.
88. Ürer H, Ahiskali R, Arda N, Batur S, Cinel L, Dekan G, Fener N, Firat P, Geleff S, Öz B: **Interobserver agreement among histological patterns and diagnosis in lung adenocarcinomas| Akciğer adenokarsinomunda, histolojik patern ve tanı {dotless} da kişiler arası {dotless} uyum değerlendirmesi.** 2014.
89. Derks JL, Speel E-JM, Dingemans A-MC: **An unmet need in the WHO 2015 biopsy classification: poorly differentiated NSCCs with positive neuroendocrine markers.** *Journal of Thoracic Oncology* 2016, **11**(2):e25-e26.
90. Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A: **The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors.** *Expert review of respiratory medicine* 2016, **10**(10):1105-1121.
91. Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M, Juan O, Crujeiras AB, Calvo A, Sandoval J: **Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer.** *Translational Research* 2017, **189**:76-92.
92. Penault-Llorca F, Tixier L, Perrot L, Cayre A: **Strategy for molecular testing in pulmonary carcinoma.** In: *Annales de Pathologie: 2016*; 2016: 73-79.
93. Yilmaz U, Erdem T, Utkaner G, Yilmaz E, Yüksel M: **Superior sulcus tumors: Retrospective analysis.** *Lung Cancer* 2000, **29**(1):264.
94. Babičková L: **Prognostický význam promotorového polymorfismu matrix metaloproteinázy-1 na časnost metastazování bronchogenního karcinomu.** In.: Brno; 2007.
95. Nesbitt J: **Superior vena cava syndrome: surgery and stents.** *Lung cancer principle and practice Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins* 2000:1056-1070.
96. Frei E, Holland JF: **Cancer medicine-5 review: a companion to Holland-Frei Cancer medicine-5:** BC Decker; 2000.
97. Börekçi S, Umut S: **Arter Kan Gazi Analizi, Alma Teknigi ve Yorumlamasi.** *Türk Toraks Dergisi* 2011, **12**:5.
98. Dammad T, Jalil BA: **Flexible Bronchoscopy.** In: *Interventions in Pulmonary Medicine.* edn.: Springer; 2018: 15-33.
99. Strausz J: **Pulmonary endoscopy and biopsy techniques: Introduction.** *European Respiratory Monograph* 1998, **3**(9).
100. De Wever W, Verschakelen J, Coolen J: **Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer.** *Current opinion in pulmonary medicine* 2014, **20**(4):385-392.
101. Latimer K, Mott T: **Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening.** *American family physician* 2015, **91**(4):250-256.
102. POYRAZ N, ÖDEV K: **Akciğer Kanserinin Tanı ve Takibinde Radyolojik Görüntüleme.** *Türkiye Klinikleri Göğüs Cerrahisi-Özel Konular* 2017, **8**(1):57-66.
103. Hollings N, Shaw P: **Diagnostic imaging of lung cancer.** *European Respiratory Journal* 2002, **19**(4):722-742.
104. Hayashi H, Ashizawa K, Uetani M, Futagawa S, Fukushima A, Minami K, Honda S, Hayashi K: **Detectability of peripheral lung cancer on chest radiographs: effect of the size, location and extent of ground-glass opacity.** *The British Journal of Radiology* 2009, **82**(976):272-278.
105. Xiang D, Zhang B, Doll D, Shen K, Kloecker G, Freter C: **Lung cancer screening: from imaging to biomarker.** *Biomarker research* 2013, **1**(1):1-10.

106. Sone S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, Hasegawa M, Kawakami S, Kubo K, Haniuda M: **Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner.** *British journal of cancer* 2001, **84**(1):25-32.
107. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes A-M, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL: **CT screening for lung cancer: five-year prospective experience.** *Radiology* 2005, **235**(1):259-265.
108. Team NLSTR: **Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.** *New England Journal of Medicine* 2011, **365**(5):395-409.
109. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman DM, Klippenstein D, Kumar R, Lackner RP: **Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology.** *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018, **16**(4):412-441.
110. Walsh S, Nair A, Hansell D: **Post-processing applications in thoracic computed tomography.** *Clinical radiology* 2013, **68**(5):433-448.
111. Armato III SG, Labby ZE, Coolen J, Klabatsa A, Feigen M, Persigehl T, Gill RR: **Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group.** *Lung Cancer* 2013, **82**(2):190-196.
112. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, Delorme S, Becker N, Biederer J, Kauczor H-U, Heussel CP, Schlemmer H-P, Puderbach M: **Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography.** *European Journal of Radiology* 2014, **83**(3):600-605.
113. Lee W, Lau E, Chin K, Sedlaczek O, Steinke K: **Modern diagnostic and therapeutic interventional radiology in lung cancer', J Thorac Dis, vol. 5 Suppl 5pp. S511-23** 2013.
114. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC: **Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001, **122**(3):548-553.
115. Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim B-T, Kim H, Kwon OJ, Choi JY, Chung MJ: **Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging.** *Radiology* 2008, **248**(2):632-642.
116. Hatabu H, Stock KW, Sher S, Edinburgh KJ, Levin DL, Garpestad E, Albert MS, Mai VM, Chen Q, Edelman RR: **Magnetic resonance imaging of the thorax: past, present, and future.** *Clinics in chest medicine* 1999, **20**(4):775-803.
117. Gupta NC, Maloof J, Gunel E: **Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET.** *Journal of Nuclear Medicine* 1996, **37**(6):943-948.
118. Duhaillongsod FG, Lowe VJ, Patz Jr EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG: **Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *The Annals of thoracic surgery* 1995, **60**(5):1348-1352.
119. Lowe VJ, Fletcher J, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV: **Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules.** *Journal of Clinical Oncology* 1998, **16**(3):1075-1084.
120. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK: **Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis.** *Jama* 2001, **285**(7):914-924.
121. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch C, Nuklearmedizin O-PdDGf: **Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000.** In.; 2001.

122. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL: **Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT.** *Radiology* 1999, **213**(2):530-536.
123. Chung J-H, Lee W, Park S, Choe G, Sung S, Chung J-K, Lee M, Kim S: **FDG uptake and glucose transporter type 1 expression in lymph nodes of non-small cell lung cancer.** *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2006, **32**(9):989-995.
124. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA: **Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers.** *Journal of Nuclear Medicine* 2008, **49**(2):24S.
125. Wu R, Racker E: **Regulatory mechanisms in carbohydrate metabolism III. Limiting factors in glycolysis of ascites tumor cells.** *Journal of Biological Chemistry* 1959, **234**(5):1029-1035.
126. Light R: **Thoracentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy.** *Pleural diseases* 1995, **3**:311-326.
127. SJ S: **Batirel HF. Plevral efüzyon.** Yüksel M, Kalaycı G, editörler Göğüs cerrahisi İstanbul: Bilmedya Grup 2001:363-369.
128. TALAY F, ALTIN S, ÇETİNKAYA E, ŞAFAK G, KALKAN N, ÜRER N: **Toraks Lezyonlarında Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Yapılan Transtorasik İğne Aspirasyonunun Tanı Değeri ve Pnömotoraks Riskini Etkileyen Değişkenler.** *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi* 2006, **7**(3):82-86.
129. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM: **Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5):e142S-e165S.
130. Ost DE, Ernst A, Lei X, Kovitz KL, Benzaquen S, Diaz-Mendoza J, Greenhill S, Toth J, Feller-Kopman D, Puchalski J: **Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the AQUIRE registry.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016, **193**(1):68-77.
131. Almeida FA: **Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer.** *Cleve Clin J Med* 2012, **79**(Electronic Suppl 1):eS11-eS16.
132. Holty JC, Kuschner WG, Gould MK: **Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis.** *Thorax* 2005, **60**(11):949-955.
133. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D: **Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians.** *Chest* 2003, **123**(5):1693-1694.
134. Herth F, Becker HD, Ernst A: **Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial.** *Chest* 2004, **125**(1):322-325.
135. Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, Iacono RD, Battistoni P, D'Angeli AL, Galluccio G: **Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions.** *Chest* 2005, **128**(5):3551-3557.
136. Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H: **Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor.** *Chest* 2003, **123**(2):458-462.
137. Herth FJ: **Playing with the wavelengths: endoscopic early lung cancer detection.** *Lung Cancer* 2010, **2**(69):131-132.
138. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K: **Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion.** *Chest* 1999, **115**(6):1500-1506.
139. Dietrich CF, Annema JT, Clementsen P, Cui XW, Borst MM, Jenssen C: **Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques.** *Journal of thoracic disease* 2015, **7**(9):E311.

140. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB: **Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis.** *European Respiratory Journal* 2011, **37**(4):902-910.
141. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB: **Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial.** *Respiratory medicine* 2011, **105**(11):1704-1711.
142. Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, Kase M: **Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer.** *Chest* 2002, **121**(5):1498-1506.
143. Plat G, Pierard P, Haller A, Hutsebaut J, Faber J, Dusart M, Eisendrath P, Sculier J-P, Ninane V: **Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes.** *European Respiratory Journal* 2006, **27**(2):276-281.
144. Alsharif M, Andrade RS, Groth SS, Stelow EB, Pambuccian SE: **Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration: the university of Minnesota experience, with emphasis on usefulness, adequacy assessment, and diagnostic difficulties.** *American journal of clinical pathology* 2008, **130**(3):434-443.
145. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, Prakash UB, Swanson KL, Utz JP, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols III FC: **Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration.** *The Annals of thoracic surgery* 2010, **90**(6):1753-1757.
146. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A: **Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes.** *Thorax* 2006, **61**(9):795-798.
147. Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, DeRosimo J, Reed C, Silvestri GA: **Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration.** *The Annals of thoracic surgery* 2008, **85**(1):224-230.
148. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T: **Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer.** *Lung cancer* 2005, **50**(3):347-354.
149. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, Ando M: **Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study.** *Respiration* 2013, **85**(6):486-492.
150. Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S: **Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer.** *Endoscopy* 2013, **45**(03):195-201.
151. Heineman DJ, Beck N, Wouters MW, van Brakel TJ, Daniels JM, Schreurs WH, Dickhoff C: **The Dutch national clinical audit for lung cancer: a tool to improve clinical practice? An analysis of unforeseen ipsilateral mediastinal lymph node involvement in the Dutch Lung Surgery Audit (DLSA).** *European Journal of Surgical Oncology* 2018, **44**(6):830-834.
152. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W: **ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer.** In.: Elsevier Science BV; 2007.
153. Shields TW: **General thoracic surgery**, vol. 1: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
154. Van Schil P, Van Der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, De Backer W: **Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2002, **37**(3):281-285.

155. Yim AP, Sihoe AD, Pons F: **Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool.** *General thoracic surgery* 2005, **1**:314-326.
156. Evans D, Hall J, Harrison GK: **Anterior mediastinotomy.** *Thorax* 1973, **28**(4):444-447.
157. Lee JD, Ginsberg RJ: **Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy.** *The Annals of thoracic surgery* 1996, **62**(2):338-341.
158. van Meerbeeck JP: **Staging of non-small cell lung cancer: consensus, controversies and challenges.** *Lung cancer* 2001, **34**:S95-S107.
159. Yim AP, Lee TW, Izzat MB, Wan S: **Place of video-thoracoscopy in thoracic surgical practice.** *World journal of surgery* 2001, **25**(2):157-161.
160. Okur E, Halezeroğlu S: **Video-assisted thoracoscopy.** *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, **2**(49):42-47.
161. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P: **Thoracoscopy in malignant pleural effusions.** *American Review of Respiratory Disease* 1981, **124**(5):588-592.
162. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E: **Uniportal VATS wedge pulmonary resections.** *The Annals of thoracic surgery* 2004, **77**(2):726-728.
163. Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I: **Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy.** *Innovations* 2012, **7**(1):15-22.
164. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Goldstraw P: **The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2014, **9**(11):1618-1624.
165. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L, Committee IAftSoLCIS: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.** *Journal of thoracic oncology* 2007, **2**(8):706-714.
166. Osarogiagbon RU, Smeltzer MP, Faris N, Rami-Porta R, Goldstraw P, Asamura H: **Comment on the proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2016, **11**(10):1612-1614.
167. Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, Dodurgali R, Bedirhan MA, Gürses A, Yilmaz V: **Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 2002, **22**(6):1000-1005.
168. Macia I, Moya J, Escobar I, Ramos R, Masuet C, Gamez C, Llatjos R, Martinez-Ballarín I: **Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 2010, **37**(3):540-545.
169. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC: **Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5):e278S-e313S.
170. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, Halgren LA, Wigle DA, Allen MS, Nichols FC, Shen KR, Deschamps C: **External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection.** *The Annals of thoracic surgery* 2011, **92**(2):445-448.

171. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT: **Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2007, **132**(3):161S-177S.
172. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, Licker M, Ferguson M, Faivre-Finn C, Huber RM: **ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).** *European Respiratory Journal* 2009, **34**(1):17-41.
173. Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü: **Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri.** *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017, **25**(3):484-498.
174. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, Group LCS: **Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer.** *The Annals of thoracic surgery* 1995, **60**(3):615-623.
175. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE: **International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.** *Journal of thoracic oncology* 2011, **6**(2):244-285.
176. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, Goo JM, MacMahon H, Naidich D, Nicholson AG: **The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2016, **11**(8):1204-1223.
177. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, Swanson S, Powell CA, Beasley MB, Wisnivesky JP: **Limited resection versus lobectomy for older patients with early-stage lung cancer: impact of histology.** *Journal of Clinical Oncology* 2015, **33**(30):3447.
178. Koike T, Kitahara A, Sato S, Hashimoto T, Aoki T, Koike T, Yoshiya K, Toyabe S-i, Tsuchida M: **Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer.** *The Annals of Thoracic Surgery* 2016, **101**(4):1354-1360.
179. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, Nakamura S, Tada H, Tsuboi M: **A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L).** *Japanese journal of clinical oncology* 2010, **40**(3):271-274.
180. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, Tort S: **Surgery for local and locally advanced non - small cell lung cancer.** *Cochrane database of systematic reviews* 2005(1).
181. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW: **Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011, **141**(3):662-670.
182. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S: **Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons.** *Radiotherapy and Oncology* 2015, **114**(2):138-147.
183. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH: **Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy.** *Therapeutic advances in medical oncology* 2017, **9**(9):599-609.

184. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L: **Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group.** In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. edn.: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008.
185. Brenner DR, Brennan P, Boffetta P, Amos CI, Spitz MR, Chen C, Goodman G, Heinrich J, Bickeböller H, Rosenberger A: **Hierarchical modeling identifies novel lung cancer susceptibility variants in inflammation pathways among 10,140 cases and 11,012 controls.** *Human genetics* 2013, **132**(5):579-589.
186. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA: **Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5):e314S-e340S.
187. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, Van Zandwijk N: **Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 2007, **99**(6):442-450.
188. Albain K, Swann R, Rusch V: **Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **374**:379-386.
189. Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, Welter S, Budach W, Spengler W, Kimmich M: **Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA (N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPAUE).** *Journal of Clinical Oncology* 2015, **33**(35):4194-4201.
190. Pless M, Stupp R, Ris H-B, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard M-A, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R: **Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial.** *The Lancet* 2015, **386**(9998):1049-1056.
191. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR: **Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013, **143**(5):e369S-e399S.
192. James BY, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD: **Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2010, **5**(2):215-219.
193. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G: **Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study.** *Journal of Clinical Oncology* 1999, **17**(7):2092-2092.
194. Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P: **The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer.** *Journal of thoracic oncology* 2009, **4**(7):792-801.
195. Demirer Z, Uslu AU, Balta S: **Letter to the editor: Predictive value of the neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in testicular torsion.** *Korean journal of urology* 2015, **56**(8):601.
196. Gurağaç A, Demirer Z: **The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice.** *Canadian Urological Association Journal* 2016, **10**(3-4):141-142.

197. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, Persson M, Bremnes RM, Busund L-T: **Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer.** *Clinical cancer research* 2008, **14**(16):5220-5227.
198. Fritz JM: **Alveolar macrophages accelerate lung tumorigenesis through insulin-like growth factor-1 and cytokine production.** University of Colorado Health Sciences Center; 2011.
199. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, Tangal S, Huseynov A, Ibiş A: **Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: Results of 1836 patients.** *Canadian Urological Association Journal* 2015, **9**(11-12):E761.
200. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P, Research C, Committee IS: **The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours.** *Journal of Thoracic Oncology* 2007, **2**(8):694-705.
201. Hanahan D, Weinberg RA: **Hallmarks of cancer: the next generation.** *cell* 2011, **144**(5):646-674.
202. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F: **Cancer-related inflammation.** *nature* 2008, **454**(7203):436-444.
203. Zahorec R: **Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill.** *Bratislavske lekarske listy* 2001, **102**(1):5-14.
204. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y: **Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.** *International immunopharmacology* 2016, **36**:94-99.
205. An X, Ding P-R, Li Y-H, Wang F-H, Shi Y-X, Wang Z-Q, He Y-J, Xu R-H, Jiang W-Q: **Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer.** *Biomarkers* 2010, **15**(6):516-522.
206. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD: **Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality in breast cancer patients.** *Annals of surgical oncology* 2012, **19**(1):217-224.
207. Gomez D, Morris - Stiff G, Toogood GJ, Lodge JPA, Prasad KR: **Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma.** *Journal of surgical oncology* 2008, **97**(6):513-518.
208. Gwak MS, Choi SJ, Kim J, Ko JS, Kim TH, Lee SM, Park J-A, Kim MH: **Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer.** *Journal of Korean medical science* 2007, **22**(Suppl):S104-S108.
209. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, Lodge J: **Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases.** *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2008, **34**(1):55-60.
210. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, Clarke SJ: **High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy.** *Clinical cancer research* 2010, **16**(23):5805-5813.
211. Leitch E, Chakrabarti M, Crozier J, McKee R, Anderson J, Horgan P, McMillan D: **Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer.** *British journal of cancer* 2007, **97**(9):1266-1270.

212. McMillan DC: **Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer.** *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2009, **12**(3):223-226.
213. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, Altorki NK, Abrams JA: **Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer.** *Annals of surgical oncology* 2011, **18**(12):3362-3369.
214. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, Clarke SJ, Vardy JL, Templeton AJ, Wang S-L, Paolini J, Chen I, Chow-Maneval E: **Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.** *Clinical genitourinary cancer* 2014, **12**(5):317-324.
215. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Arminger F, Schaberl-Moser R, Samonigg H, Stojakovic T, Gerger A: **The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer.** *British journal of cancer* 2014, **110**(2):435-440.
216. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling N: **Neutrophil - lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer.** *Journal of surgical oncology* 2005, **91**(3):181-184.
217. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M: **The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer.** *Oncology* 2007, **73**(3-4):215-220.
218. Yang J-J, Hu Z-G, Shi W-X, Deng T, He S-Q, Yuan S-G: **Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis.** *World journal of gastroenterology: WJG* 2015, **21**(9):2807.
219. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, Duan GC: **Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non - small cell lung cancers: a meta - analysis including 3,720 patients.** *International journal of cancer* 2016, **139**(1):164-170.
220. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, Timmerman R: **Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2015, **10**(2):280-285.
221. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E: **Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer.** *Clinical and Translational Oncology* 2012, **14**(11):864-869.
222. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ: **Cancer-related inflammation and treatment effectiveness.** *The Lancet Oncology* 2014, **15**(11):e493-e503.
223. Kacan T, Babacan NA, Seker M, Yucel B, Bahceci A, Eren AA, Eren MF, Kilickap S: **Could the neutrophil to lymphocyte ratio be a poor prognostic factor for non small cell lung cancers?** 2014.
224. Kang MH, Go S-I, Song H, Lee A, Kim S, Kang J, Jeong B, Kang K, Ling H, Lee G: **The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer.** *British journal of cancer* 2014, **111**(3):452-460.
225. Lee Y, Kim SH, Han J-Y, Kim HT, Yun T, Lee JS: **Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy.** *Journal of cancer research and clinical oncology* 2012, **138**(12):2009-2016.
226. Liao Y, Ni Y, He R, Liu W, Du J: **Clinical implications of fibroblast activation protein-α in non-small cell lung cancer after curative resection: a new predictor for prognosis.** *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013, **139**(9):1523-1528.

227. Pinato D, Shiner R, Seckl M, Stebbing J, Sharma R, Mauri F: **Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer.** *British journal of cancer* 2014, **110**(8):1930-1935.
228. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E: **Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009, **137**(2):425-428.
229. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, Minato K, Mio T, Fujita Y, Yonei T: **Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03.** *European journal of cancer* 2009, **45**(11):1950-1958.
230. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Onitsuka T: **Elevated preoperative inflammatory markers based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein predict poor survival in resected non-small cell lung cancer.** *Anticancer research* 2012, **32**(8):3535-3538.
231. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A: **Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, **14**(9):5237-5242.
232. Wang X, Jiang R, Li K: **Prognostic significance of pretreatment laboratory parameters in combined small-cell lung cancer.** *Cell biochemistry and biophysics* 2014, **69**(3):633-640.
233. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y: **Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy.** *Cancer immunology, immunotherapy* 2013, **62**(3):471-479.
234. Yilmaz U, Ozdemir O, Batum O, Ermin S: **The prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy.** *Indian Journal of Cancer* 2018, **55**(3):276.
235. Sakai T, Tsushima T, Kimura D, Hatanaka R, Yamada Y, Fukuda I: **A clinical study of the prognostic factors for postoperative early recurrence in patients who underwent complete resection for pulmonary adenocarcinoma.** *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011:1107220057-1107220057.
236. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V: **Coordinated regulation of myeloid cells by tumours.** *Nature Reviews Immunology* 2012, **12**(4):253-268.
237. Lin X, Li W, Lai J, Okazaki M, Sugimoto S, Yamamoto S, Wang X, Gelman AE, Kreisel D, Krupnick AS: **Five-year update on the mouse model of orthotopic lung transplantation: Scientific uses, tricks of the trade, and tips for success.** *Journal of thoracic disease* 2012, **4**(3):247.
238. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Liu S, Yu X, Liang P: **Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis.** *PloS one* 2014, **9**(10):e110546.
239. Lee W-S, Park Y-L, Kim N, Oh H-H, Son D-J, Kim M-Y, Oak C-Y, Chung C-Y, Park H-C, Kim J-S: **Myeloid cell leukemia-1 is associated with tumor progression by inhibiting apoptosis and enhancing angiogenesis in colorectal cancer.** *American journal of cancer research* 2015, **5**(1):101.
240. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R: **Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma.** *Journal of Thoracic Oncology* 2012, **7**(3):587-594.

241. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M: **Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project.** *Journal of Thoracic Oncology* 2008, **3**(1):6-12.
242. Kohutek ZA, Wu AJ, Zhang Z, Foster A, Din SU, Yorke ED, Downey R, Rosenzweig KE, Weber WA, Rimner A: **FDG-PET maximum standardized uptake value is prognostic for recurrence and survival after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2015, **89**(2):115-120.
243. Nakamura H, Saji H, Marushima H, Kimura H, Tagaya R, Kurimoto N, Hoshikawa M, Takagi M: **Standardized uptake values in the primary lesions of non-small-cell lung cancer in FDG-PET/CT can predict regional lymph node metastases.** *Annals of surgical oncology* 2015, **22**(3):1388-1393.
244. de Geus-Oei L-F, van Krieken JHJ, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, Boerman OC, Oyen WJ: **Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer.** *Lung cancer* 2007, **55**(1):79-87.
245. Deng S-m, Zhang W, Zhang B, Chen Y-y, Li J-h, Wu Y-w: **Correlation between the uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis.** *PLoS One* 2015, **10**(6):e0129028.
246. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, Larson S, Mankoff DA, Siegel BA, Van den Abbeele A: **Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials.** *Journal of Nuclear Medicine* 2006, **47**(6):1059-1066.
247. 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.** *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005, **130**(1):151-159.
248. Davies A, Tan C, Paschalides C, Barrington SF, O'Doherty M, Utley M, Treasure T: **FDG-PET maximum standardised uptake value is associated with variation in survival: analysis of 498 lung cancer patients.** *Lung cancer* 2007, **55**(1):75-78.
249. Jin F, Zhu H, Fu Z, Kong L, Yu J: **Prognostic value of the standardized uptake value maximum change calculated by dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced non-small-cell lung cancer.** *OncoTargets and therapy* 2016, **9**:2993.
250. Jeong YH, Lee C-k, Jo K, Hwang SH, Cha J, Lee JW, Yun M, Cho A: **Correlation Analysis and Prognostic Impact of 18 F-FDG PET and Excision Repair Cross-Complementation Group 1 (ERCC-1) Expression in Non-Small Cell Lung Cancer.** *Nuclear medicine and molecular imaging* 2015, **49**(2):108-114.
251. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Banzo I, Rubio-Vassallo AS, Del Castillo-Matos R, Ortega-Nava F, Martínez-Amador N, Ibáñez-Bravo S, Carril JM: **Diagnosis of recurrence and assessment of post-recurrence survival in patients with extracranial non-small cell lung cancer evaluated by 18F-FDG PET/CT.** *Lung Cancer* 2013, **81**(1):71-76.
252. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung J-K, Lee MC, Kim S, Kang WJ: **18 F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern**

- to improve specificity.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009, **36**(11):1794.
253. Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, Ball D, Plumridge N, Binns D, Herschtal A, Cruickshank D, Bressel M, Hicks RJ: **The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: results of a prospective study with mature survival data.** *Radiotherapy and Oncology* 2013, **106**(3):292-298.
 254. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, Habeshy A, Picon A, Bloom S: **Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients.** *Medical oncology* 2013, **30**(1):432.
 255. Guo D, Han A, Jing W, Chen D, Jin F, Li M, Kong L, Yu J: **Preoperative to postoperative change in neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in colorectal cancer patients.** *Future oncology* 2018, **14**(12):1187-1196.
 256. Kang KH, Efird JT, Sharma N, Yang M, Dowlati A, Linden P, Machtay M, Biswas T: **Prognostic potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte nadir in stage III non-small-cell lung cancer.** *Future Oncology* 2017, **13**(16):1405-1414.
 257. Kim IY, You SH, Kim YW: **Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer.** *BMC surgery* 2014, **14**(1):94.
 258. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Röss A, Kornprat P, Zoughbi W, Seggewies F, Lackner C: **Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer.** *British journal of cancer* 2013, **109**(2):416-421.
 259. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A: **Cancer treatment and survivorship statistics, 2016.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2016, **66**(4):271-289.
 260. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: **Cancer statistics, 2015.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2015, **65**(1):5.
 261. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR: **Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment.** *The Annals of thoracic surgery* 1997, **63**(1):193-197.
 262. Goksel T, Akkoclu A: **Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998.** *Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Respiration* 2002, **69**:207-210.
 263. Yurdakul AS, ÇALIŞIR HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M: **Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (2216 olgunun analizi).** *Toraks Dergisi* 2002, **3**(1):59-65.
 264. Tsai C, Perng R, Huang W: **Lung cancer in young Chinese.** *Cancer Detection and Prevention* 1988, **11**(3-6):235-238.
 265. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin A-HE, Smith LJ: **Lung cancer in young adults.** *Chest* 1992, **102**(6):1723-1729.
 266. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, Ramalingam SS: **Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database.** *Journal of clinical oncology* 2007, **25**(35):5570-5577.
 267. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, Luciani A, O'Brien M: **Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology.** *Annals of oncology* 2014, **25**(7):1270-1283.
 268. Chen J, Li W, Cui L, Qian Y, Zhu Y, Gu H, Chen G, Shen Y, Liu Y: **Chemotherapeutic response and prognosis among lung cancer patients with and without depression.** *Journal of Cancer* 2015, **6**(11):1121.

269. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM: **Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer.** *Journal of Clinical Oncology* 1990, **8**(8):1402-1407.
270. Lis CG, Patel K, Gupta D: **The relationship between patient satisfaction with service quality and survival in non-small cell lung cancer—is self-rated health a potential confounder?** *PloS one* 2015, **10**(7):e0134617.
271. Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC: **Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection.** *The Annals of thoracic surgery* 2011, **91**(2):339-343.
272. Filosso PL, Guerrera F, Evangelista A, Welter S, Thomas P, Casado PM, Rendina EA, Venuta F, Ampollini L, Brunelli A: **Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group.** *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2015, **48**(3):441-447.
273. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Kawahara M, Maruyama Y: **Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan.** *Journal of Thoracic Oncology* 2010, **5**(7):1011-1017.
274. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, Garver RI: **Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men.** *Chest* 2006, **130**(6):1796-1802.
275. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A: **Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients.** *Cancer research* 1994, **54**(22):5801-5803.
276. Stabile LP, Davis ALG, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, Finkelstein S, Siegfried JM: **Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen.** *Cancer research* 2002, **62**(7):2141-2150.
277. Visbal AL, Williams BA, Nichols III FC, Marks RS, Jett JR, Aubry M-C, Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P: **Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002.** *The Annals of thoracic surgery* 2004, **78**(1):209-215.
278. Alexiou C, Onyeaka CP, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, Duffy JP, Morgan WE: **Do women live longer following lung resection for carcinoma?** *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002, **21**(2):319-325.
279. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M: **2002 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirmesi.** *Toraks Dergisi* 2004, **5**:148-153.
280. ÖZBAY B, UZUN K, YALÇINKAYA İ: **Son üç yıl içinde ilimizde saptadığımız akciğer tümörü olgularının değerlendirilmesi.** *Tüberküloz ve Toraks* 1999, **47**(1):77-82.
281. ARINÇ S, ÖZVARAN MK, GÜNGÖR N, ÇELİK O, SOĞUKPINAR Ö, ÇOLAK F, BARAN R: **Hastanemizde Tanı Alan Akciğer Kanseri Olguların Epidemiyolojik ve Histolojik Özellikleri.** *Türkiye Klinikleri Akciğer Arşivi* 2005, **6**(4):149-152.
282. Hurria A, Kris MG: **Management of lung cancer in older adults.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2003, **53**(6):325-341.
283. Parkin DM: **Global cancer statistics in the year 2000.** *The lancet oncology* 2001, **2**(9):533-543.
284. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, Mortelmans LA, Demedts MG: **Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-**

- small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases.** *Journal of Clinical Oncology* 1999, **17**(10):3201-3206.
285. Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais M-J, Giudicelli R, Fuentes P: **Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection.** *The Annals of thoracic surgery* 2002, **73**(4):1065-1070.
 286. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T: **Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer.** *Annals of thoracic and cardiovascular surgery* 2006, **12**(1):15.
 287. Parkash O: **Lung cancer.** *Respiration* 1977, **34**(5):295-304.
 288. Ismail M, Helmig M, Swierzy M, Neudecker J, Badakhshi H, Gonzalez-Rivas D, Rückert JC: **Uniportal VATS: the first German experience.** *Journal of thoracic disease* 2014, **6**(Suppl 6):S650.
 289. Sakuraba M, Miyamoto H, Oh S, Shiomi K, Sonobe S, Takahashi N, Imashimizu K, Sakao Y: **Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage IA non-small cell lung carcinoma.** *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007, **6**(5):614-617.
 290. Sawada S, Komori E, Yamashita M, Nakata M, Nishimura R, Teramoto N, Segawa Y, Shinkai T: **Comparison in prognosis after VATS lobectomy and open lobectomy for stage I lung cancer.** *Surgical endoscopy* 2007, **21**(9):1607-1611.
 291. Muraoka M, Oka T, Akamine S, Tagawa T, Nakamura A, Hashizume S, Matsumoto K, Araki M, Tagawa Y, Nagayasu T: **Video-assisted thoracic surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery for stage I non-small cell lung cancer.** *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006, **54**(2):49-55.
 292. Nakanishi K: **Video-assisted thoracic surgery lobectomy with bronchoplasty for lung cancer: initial experience and techniques.** *The Annals of thoracic surgery* 2007, **84**(1):191-195.
 293. McKenna Jr RJ, Houck W, Fuller CB: **Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases.** *The Annals of thoracic surgery* 2006, **81**(2):421-426.
 294. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, Flores RM, Rizk N, Rusch VW: **Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications.** *The Annals of thoracic surgery* 2008, **85**(1):231-236.
 295. McKenna Jr RJ, Houck WV: **New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer.** *Current opinion in pulmonary medicine* 2005, **11**(4):282-286.
 296. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, Hanish SI, Toloza EM, Harpole Jr DH, D'Amico TA: **Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer.** *The Annals of thoracic surgery* 2007, **83**(4):1245-1250.
 297. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K: **Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2007, **132**(3):234S-242S.
 298. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M: **Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer.** *World Journal of Clinical Oncology* 2017, **8**(1):1.
 299. López-Encuentra A, Astudillo J, Cereza J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sánchez-Palencia A, Pneumology BCCGotSSo, Surgery T: **Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 2005, **27**(1):8-13.
 300. Le Garrec JF, Lopez P, Kerszberg M: **Establishment and maintenance of planar epithelial cell polarity by asymmetric cadherin bridges: a computer model.** *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists* 2006, **235**(1):235-246.

301. Salzet M, Tasiemski A, Cooper E: **Innate immunity in lophotrochozoans: the annelids.** *Current pharmaceutical design* 2006, **12**(24):3043-3050.
302. Pancer Z, Cooper MD: **The evolution of adaptive immunity.** *Annu Rev Immunol* 2006, **24**:497-518.
303. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K: **Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment.** *Cancer immunology, immunotherapy* 2009, **58**(1):15-23.
304. Jiang R, Zou X, Hu W, Fan Y-Y, Yan Y, Zhang M-X, You R, Sun R, Luo D-H, Chen Q-Y: **The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients.** *Tumor Biology* 2015, **36**(10):7775-7787.
305. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M: **Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma.** *The Journal of urology* 2010, **184**(3):873-878.
306. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, Yoshioka K, Ohori M, Hatano T, Tachibana M: **Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy.** *Urology* 2012, **79**(5):1085-1091.
307. Zheng Y-B, Zhao W, Liu B, Lu L-G, He X, Huang J-W, Li Y, Hu B-S: **The blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib.** *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, **14**(9):5527-5531.
308. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T: **Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2017, **18**(5):1417.
309. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI, Mansfield A, Molina J, Yang P: **Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers.** *Journal of Thoracic Oncology* 2015, **10**(8):1213-1220.
310. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q: **Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer.** *The Tohoku journal of experimental medicine* 2015, **236**(4):297-304.
311. Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M, Jeleč V, Žarak M, Orehovec B, Taradi I, Romić D, Kolak T, Patrlj L: **Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes.** *Croatian medical journal* 2016, **57**(3):287-292.
312. Baadenhuijsen H: **Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: application of a modified Bhattacharya procedure.** 1985.
313. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Puchal-Añé R: **Indirect reference limits estimated from patients' results by three mathematical procedures.** *Clinica chimica acta* 1999, **279**(1-2):97-105.
314. Kairisto V, Hänninen K-P, Leino A, Pulkki K, Peltola O, Näntö V, Voipio-Pulkki L-M, Irjala K: **Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data.** 1994.
315. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamäki A, Finneman H, Juva K, Koivula T, Näntö V: **Reference intervals developed from data for hospitalized patients: computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data.** *Clinical chemistry* 1994, **40**(12):2209-2215.
316. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S: **Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population.** *International archives of medicine* 2012, **5**(1):2.

317. Gu X-B, Tian T, Tian X-J, Zhang X-J: **Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis.** *Scientific reports* 2015, **5**:12493.
318. Lan H, Zhou L, Chi D, Zhou Q, Tang X, Zhu D, Yue J, Liu B: **Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study.** *Oncotarget* 2017, **8**(21):35301.
319. Zhang T, Jiang Y, Qu X, Shen H, Liu Q, Du J: **Evaluation of preoperative hematologic markers as prognostic factors and establishment of novel risk stratification in resected pN0 non-small-cell lung cancer.** *PloS one* 2014, **9**(10):e111494.
320. Cheng G, Huang H: **Prognostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Non-Small-Cell Lung Cancer.** *PET clinics* 2018, **13**(1):59-72.
321. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT: **American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003.** *Journal of Clinical Oncology* 2004, **22**(2):330-353.
322. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK: **The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer.** *New England Journal of Medicine* 1985, **312**(25):1604-1608.
323. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn P, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE: **Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients.** *Journal of Clinical Oncology* 1998, **16**(6):2142-2149.
324. Hayashi K, Abe K, Yano F, Watanabe S, Iwasaki Y, Kosuda S: **Should mediastinoscopy actually be incorporated into the FDG PET strategy for patients with non-small cell lung carcinoma?** *Annals of nuclear medicine* 2005, **19**(5):393-398.
325. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, Graham MM, Brown CK, Madsen MT: **Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer?** *The Annals of thoracic surgery* 2002, **73**(2):394-402.
326. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, Heelan RT, MacApinlac HA, Jung S-H, Silvestri GA: **Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003, **126**(6):1943-1951.
327. Yap KK, Yap KS, Byrne AJ, Berlangieri SU, Poon A, Mitchell P, Knight SR, Clarke PC, Harris A, Tauro A: **Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared to routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005, **32**(9):1033-1040.
328. Detterbeck FC: **Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer.** In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery: 2007*; Elsevier; 2007: 217-224.
329. Bryant AS, Cerfolio RJ: **The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules.** *The Annals of thoracic surgery* 2006, **82**(3):1016-1020.
330. Huang Y-E, Pu Y-L, Huang Y-J, Chen C-F, Pu Q-H, Konda SD, Appelbaum DE: **The utility of the nonattenuation corrected 18F-FDG PET images in the characterization of solitary pulmonary lesions.** *Nuclear medicine communications* 2010, **31**(11):945-951.
331. Al-Sugair A, Coleman RE: **Applications of PET in lung cancer.** In: *Seminars in nuclear medicine: 1998*; Elsevier; 1998: 303-319.

332. Hain SF, Curran KM, Beggs AD, Fogelman I, O'doherty MJ, Maisey MN: **FDG-PET as a "metabolic biopsy" tool in thoracic lesions with indeterminate biopsy.** *European journal of nuclear medicine* 2001, **28**(9):1336-1340.
333. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, Ohnuki T, Nishikawa T, Kusakabe K: **Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5.** *Journal of Nuclear Medicine* 2006, **47**(3):426-431.
334. Chin AY, Lee KS, Kim B-T, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ: **Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT.** *Journal of Nuclear Medicine* 2006, **47**(3):443-450.
335. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J: **[18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 2000, **18**(4):425-428.
336. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, Ware RE, Ball DL: **High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent Stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy.** *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2001, **50**(2):287-293.
337. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA: **Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer.** *The Annals of thoracic surgery* 2004, **78**(6):1903-1909.
338. Sim YT, Poon FW: **Imaging of solitary pulmonary nodule—a clinical review.** *Quantitative imaging in medicine and surgery* 2013, **3**(6):316.
339. Li M, Sun Y, Liu Y, Han A, Zhao S, Ma L, Zheng J, Yu J: **Relationship between primary lesion FDG uptake and clinical stage at PET-CT for non-small cell lung cancer patients: An observation.** *Lung Cancer* 2010, **68**(3):394-397.
340. Dooms C, van Baardwijk A, Verbeken E, van Suylen RJ, Stroobants S, De Ruyscher D, Vansteenkiste J: **Association between 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake values and tumor vitality: prognostic value of positron emission tomography in early-stage non-small cell lung cancer.** *Journal of Thoracic Oncology* 2009, **4**(7):822-828.
341. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM: **Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine.** *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))* 2007, **43**(10):562-572.
342. Rankin S: **PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer.** *Cancer Imaging* 2008, **8**(Spec Iss A):S27.
343. Cheran SK, Nielsen ND, Patz Jr EF: **False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications.** *American Journal of Roentgenology* 2004, **182**(5):1129-1132.
344. Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P, Fu Z, Yang G, Yu J: **Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2009, **63**(3):383-386.
345. Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D: **Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal or distant metastases at presentation in lung cancer.** *Clinical lung cancer* 2005, **6**(5):310-313.
346. Vansteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G, Menten J, Lerut T, Demedts M, Group LLC: **Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a review.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 1998, **13**(1):1-12.
347. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz Jr EF: **The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma.** *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1998, **83**(5):918-924.

348. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Aziz R, Doddakula K, Wilson L, McGovern E, Young V: **Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases.** *European journal of cardio-thoracic surgery* 2008, **34**(4):892-897.
349. Rosell R, Font A, Pifarré A, Canela M, Maurel J, Arellano A, Izquierdo J: **The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC.** *Chest* 1996, **109**(5):102S-106S.
350. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A: **A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer.** *New England Journal of Medicine* 1994, **330**(3):153-158.
351. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam Jr J, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M: **Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer.** *Lung cancer* 1998, **21**(1):1-6.
352. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam Jr J, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M: **A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer.** *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1994, **86**(9):673-680.
353. Inoue M, Sawabata N, Takeda S-i, Ohta M, Ohno Y, Maeda H: **Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2004, **127**(4):1100-1106.
354. Guo D, Jin F, Jing W, Li M, Chen D, Zou B, Jiang G, Fu L, Zhu H, Kong L: **Incorporation of the SUVmax Measured From FDG PET and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Improves Prediction of Clinical Outcomes in Patients With Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer.** *Clinical lung cancer* 2019, **20**(6):412-419.