



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PET/BT
BULGULARI İLE BİLİNER PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ozan UÇAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serap HASTÜRK**

ADANA 2010

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki her türlü katkıları, asistanlık eğitimimdeki ilgi, anlayış ve sabırları nedeniyle, başta tez danışmanım Prof. Dr. Serap Hastürk'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Kocabaş, Doç. Dr. İsmail Hanta ve Yrd. Doç. Dr. Sedat Kuleci'ye minnettarlığımla teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Zeynep Yapar, Dr. Aygöl Kelle, Dr. Pınar Saltaoğlu, Dr. Evren Tümkiye ve tüm Ç.Ü.T.F. Nükleer Tıp Anabilim dalı üyelerilerine teşekkür ederim.

Başta asistan arkadaşlarım Dr. Müjde Ocak ve Dr. Oya Baydar olmak üzere tüm Göğüs hastalıkları poliklinik ve servis çalışanlarına gösterdikleri destek ve dayanışmadan dolayı teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini yakından hissettiren sevgili eşime ve oğluma teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.2.1. Sigara	4
2.1.2.2. Beslenme	6
2.1.2.3. Mesleki maruziyet	7
2.1.2.4. Asbest	7
2.1.2.5. Radyasyon	7
2.1.2.6. Hava kirliliği	8
2.1.2.7. Genetik duyarlılık	8
2.1.2.8. Geçirilmiş akciğer hastalıkları	9
2.1.3. Moleküler biyoloji	10
2.1.3.1. Onkogenlerin aktivasyonu	10
2.1.3.2. Tümör supresör genler	11
2.1.3.3. Hücre siklus regülasyonu	11
2.1.3.4. Büyüme faktörleri ve reseptörleri	11
2.1.3.5. DNA tamirinde görev alan genler	12
2.1.4. Patoloji	12
2.1.5. Klinik	15
2.1.5.1. Primer tümör ile ilgili semptomlar	16
2.1.5.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular	17
2.1.5.3. Paraneoplastik sendromlar	17
2.1.6. Tanı	19
2.1.6.1. Radyografi	19
2.1.6.2. Balgam sitolojisi	20
2.1.6.3. Bronkoscopi	20
2.1.6.4. Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)	21
2.1.6.5. Bilgisayarlı tomografi (BT)	21
2.1.6.6. Magnetik rezonans (MR)	21
2.1.6.7. Pozitron emisyon tomografisi (PET)	22
2.1.6.8. Mediastinoskopi	25
2.1.6.9. Video yardımcı torasik cerrahi (VATS)	26
2.1.7. Evreleme	26
2.1.8. Akciğer kanserinde prognostik faktörler	28
2.1.8.1. TNM evresi	28

2.1.8.2. Hücre tipi ve diferansiyasyonu	29
2.1.8.3. Hastanın performans durumu	29
2.1.8.4. Prognostik faktör olarak SUVmax	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İstatistiksel analiz	35
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	62
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1- WHO/IASLC akciğer tümörleri sınıflandırması	12
Tablo 2- Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı	16
Tablo 3- Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar	18
Tablo 4- Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. edisyon	26
Tablo 5- IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri evrelemesi	27
Tablo 6- KHDAK’de evrenin önemi	29
Tablo 7- Karnofsky ve ECOG performans skalaları	30
Tablo 8- Cerrahi rezekte edilebilir KHDAK’de prognostik faktörler	31
Tablo 9- İleri evre KHDAK’de prognostik faktörler	31
Tablo 10- KHAK’de prognostik faktörler	32
Tablo 11- Hasta karakteristikleri	37
Tablo 12- Tanısal işlemler	38
Tablo 13- İstatistiksel olarak karşılaştırma yapılırken göz önünde bulundurulacak histolojik gruplar	39
Tablo 14- Radyolojik özellikler	40
Tablo 15- Histolojik grupların tümör boyutları	39
Tablo 16- Evrelere göre dağılım	40
Tablo 17- Histolojik alt tipler ve SUVmax ilişkisi	41
Tablo 18- Histolojik alt grupların SUVmax değerlerine göre karşılaştırılması	41
Tablo 19- Potansiyel opere edilebilir olan ve olmayan hastaların SUVmax değerlerinin karşılaştırması	43
Tablo 20- T kategorilerine göre SUVmax değerlerinin karşılaştırması	43
Tablo 21. Lenf nodu (N) kategorisine göre SUVmax değerlerinin karşılaştırması	44
Tablo 22. Uzak metaz durumuna göre (M) SUVmax değerlerinin karşılaştırması	45
Tablo 23. Radyolojik özellikler ile SUVmax arasında ilişki	45
Tablo 24. Atelektazi ve plevral efüzyon ile SUVmax ilişkisi	46
Tablo 25. SFT bulguları ile SUVmax arasındaki ilişki	46
Tablo 26. Histolojik alt gruplara göre SFT bulguları ile SUVmax arasındaki ilişki	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1- Hecht şeması. Sigara içimi ile karsinogenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri gelişimi	9
Şekil 2- Histolojik gruplar arasında SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu	42
Şekil 3- Tümör boyutu ile SUVmax arasındaki ilişki	42
Şekil 4- SFT’de hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre SUVmax değeri anlamlı derecede daha düşüktü	47
Şekil 5- Histolojik alt gruplarda SFT’de hava yolu obstrüksiyonu bulguları ile SUVmax ilişkisi	47

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Uygunsuz antidiüretik hormon
bcl-2	: B-cell leukemia/lymphoma-2 gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDK	: Siklin bağımlı protein kinazlar
CDKI	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri
Cox2	: Cyclooxygenase 2
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FDG-PET	: [¹⁸ F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography
FEV1	: 1. sn'deki zorlu ekspirasyon volümü
FSH	: Folikül stimulan hormon
GST	: Glutasyon s-transferaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
ICD-10	: Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması 10
İPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LSH	: Lutein stimulan hormon
MR	: Magnetik rezonans
NNK	: 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1- butanon
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PTH	: Paratiroid hormon
PTH-rP	: Paratiroid hormon ilişkili protein
PVC	: Partial Volume Corrected
PVE	: Partial Volume Effect
RB	: Retinoblastom
ROI	: İlgi alanı
RRM1	: Regulatory subunit of ribonucleotide reductase 1

SFT	: Solunum fonksiyon testi
SUV	: Standardized Uptake Value
TGF-α	: Transforming growth faktör- α
TNM	: Tümör/Nod/Metastaz
TTF1	: Thyroid Transcription Factor 1
TTIA	: Transtorasik iğne aspirasyonu
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group
VAM	: Video associated mediastinoskopi
VATS	: Video associated thoracic surgery
VCSS	: Vena kava superior sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XPG	: Kseroderma pigmentosum group G
XPF	: Kseroderma pigmentosum group F

ÖZET

Akciğer Kanserinde PET/BT Bulguları İle Bilinen Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

Amaç: Akciğer kanseri tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen tüm dünyada her iki cinsten de kanserden ölümlerin birinci nedenidir. Prognozu belirlemede tümörün evresi hala en önemli faktördür. Ancak aynı evredeki hastalarda bile sağ kalım süreleri farklı olması nedeniyle, prognozu belirlemek için ek faktörlere gereksinim vardır. Bu çalışmada, akciğer kanserinde FDG-PET'in ($[^{18}F]$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography) prognostik faktör olarak rolünü değerlendirmek amacıyla, primer tümörün SUVmax değerinin (*maximum Standardized Uptake Value*) histolojik, radyolojik ve klinik verilerle ilişkisinin incelenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2006 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran, kesin akciğer kanseri tanısı almış, evre I-IV arası, KHDAK (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) ve KHAK (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) 97 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 8 (% 8,2) kadın, 89 (% 91,8) erkek hastanın ortalama yaşları 57,3 yıl idi. (aralık: 32-81). Histolojik olarak, 38 (% 39,2) adenokarsinom, 33 (% 34) epidermoid karsinom, 11 (% 11,3) KHAK ve 15 (% 15,5) alt tipi belirlenemeyen KHDAK'lı olgu bulunmaktaydı. Evre I-IIIa grubunda 30 (% 30,9), evre IIIB-IV grubunda 67 (% 69,1) hasta bulunmaktaydı. SUVmax ile tümör boyutu arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ($r=0,255$ $p=0,012$). Santral yerleşimli tümörlerde SUVmax, periferik olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,047$). SUVmax'ın solunum fonksiyon testinde (SFT) hava yolu obstrüksiyonu olanlarda, obstrüksiyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0,026$). SUVmax ile histolojik alt tip, TNM evresi, T, N, M kategorileri, atelektazi varlığı, tümör radyolojik görünümü ve sınır özelliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda çoğunluğu ileri evrelerde olan akciğer kanseri olgularında SUVmax ile TNM evresi ve histolojik alt tip arasında ilişki saptanamadı. Buna karşılık SUVmax ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon saptandı. Her ne kadar ulaşabildiğimiz İngilizce literatürdeki klinik çalışmalarda değerlendirilmemiş olsa da bizim çalışmamızda, SUVmax ile SFT bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Akciğer kanserinde SUV'un prognoz ile ilişkisine ve FDG tutulumunu etkileyen parametrelere yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, prognoz, FDG PET, SUV

ABSTRACT

Objective: Although advanced diagnostic and theraphautic development are achieved, lung cancer is the most leading cause of death in both gender around the world. The stage of tumor is still the most important factor in determining the prognosis of cancer. Since even at the same stage, survival rates are different, additional factors are needed for determining the prognosis. In this study, in order to determine the role of FDG-PET ($[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography) as a prognostic factor in lung cancer, the relationship between SUVmax (maximum Standardized Uptake Value) and histological, radiological, clinical findings of primary tumor was evaluated.

Material and methods: The data of 97 lung cancer patients, pathologically diagnosed as stages I-IV either SCLC or NSCLC, admitted to the Department of Chest Diseases, School of Medicine, University of Çukurova between June 2006 and August 2009 were retrospectively analyzed.

Results: The mean age of 8 (8.2 %) female and 89 (91.8 %) male patients was 57.3 years (range 32-81). Histological distribution of patients was as follows: 38 (39.2 %) adenocarcinoma, 33 (34 %) squamous carcinoma, 11 (11.3 %) SCLC, 15 (15.5 %) undetermined NSCLC. While 30 (30.9 %) patients were at stage I-III A, 67 (69.1 %) patients were at stage IIIB-IV. A weak positive correlation was observed between SUVmax and tumor size ($r=0,255$ $p=0,012$). SUVmax was significantly higher in central tumors than peripheral tumors ($p=0,047$). According to the pulmonary function tests (PFT), SUVmax was significantly lower in patients with airway obstruction than in patients without airway obstruction ($p=0,026$). However no significant correlation was found between SUVmax and histological subtype, TNM stage, T, N, M categories, presence of atelectasis, radiological appearance of tumor, margin of tumor.

Conclusion: In our study, no significant correlation was found between SUVmax with TNM stage and histological subtype in patients with lung cancer particularly at advanced stage. However a positive correlation was observed between SUVmax and tumor size. In our study, statistically significant correlation was observed between SUVmax and PFT findings, although no information about these findings in the English literature that we have searched was reached. Further prospective and multicentric studies with larger patients groups are needed to identify parameters effecting FDG uptake and the relation of SUV with prognosis in lung cancer.

Key Words: Lung cancer, FDG PET, SUV, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada sık görülen ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Son 20 yıldaki gelişmelere rağmen 5 yıllık yaşam süreleri, tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda yaklaşık % 14'tür.¹ Hastalığın geç evrelerde tanı alması mortalitenin yüksekliğinin en büyük nedenidir. Beş yıllık yaşam süreleri; evre IA'da % 61, evre IB'de % 38, evre IIA'da % 34, evre IIB'de % 24, evre IIIA'da % 13, evre IIIB'de % 5'dir.² Hastalığın tanı anındaki evresi, prognozu etkileyen en önemli faktördür. Ancak aynı evrede bulunan hastalar arasında bile tedavi yanıtları, rekürrens oranları ve sağ kalım süreleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle prognozu saptamaya yönelik olarak ek faktörlerin belirlenmesi büyük önem kazanmaktadır.

Performans durumu, histolojik alt tip ve tümör diferansiyasyonu, bazı moleküler düzeydeki belirteçler belirli hasta gruplarında prognostik faktörler olarak kullanılmakla beraber tümörün biyolojik davranışları ile ilgili ek faktörlerin araştırılması sürdürülmektedir. TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*), bcl-2 (*B-cell leukemia/lymphoma-2 gene*), Cox2 (*cyclooxygenase 2*), EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), HER2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*), mikro vasküler yoğunluk, ras, p53 genleri, Ki67 ve anöploidi gibi bazı belirteçler, araştırmacıların üzerinde durdukları faktörlerden bazılarıdır. Ancak bu belirteçler biyopsi, cerrahi gibi invaziv bir girişim gerektirmenin yanında tümör hakkında *in vitro* olarak bilgi verebilmektedir. FDG-PET ($[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography) ise tanı aşamasından başlayarak evreleme, tedavi yanıtı, rekürrensin saptanması, yeniden evreleme süreçlerinde yaygın olarak kullanılan, bunların yanında konvansiyonel görüntüleme tetkiklerinden farklı olarak tümörün anatomik özelliklerinin yanında, biyolojik davranışı ile ilgili *in vivo* olarak fikir verdiği ileri sürülen, invaziv olmayan bir yöntemdir.

Son yıllarda FDG PET'in akciğer kanserinde, tümörün metabolik aktivitesini yansıtabilmesi özelliği nedeni ile prognozu belirlemede kullanılıp kullanılamayacağına yönelik çalışmalar yaygın olarak gündeme gelmiştir. Bazı araştırmacılar akciğer kanserinin FDG tutulumunun göstergesi olan SUV (*Standardized Uptake Value*) değeri

ile hastaların sağ kalım süreleri arasında ilişki olduğuna yönelik sonuçlar elde etmişlerdir. Özellikle KHDAK (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) olgularında yoğunlaşan, evre, histolojik alt tip, tümör diferansiyasyonu ve uygulanan tedavi şekillerine göre farklılık oluşturan değişik hasta gruplarında yapılan bu çalışmalarda primer tümörün SUV değerinin artışı ile sağ kalım süresinin azaldığı bildirilmiştir.^{3,4} Ancak benzer özelliklerde hasta grupları ile yapılan başka çalışmalarda ise primer tümörün SUV değeri ile sağ kalım süresi arasında ilişki olmadığı ya da var olan bu ilişkinin, evrelemenin sağladığı bilgilere ek bir katkı yapmadığını bildiren sonuçlar yayınlanmıştır.^{5,6} Bir meta-analizde bu çalışmaların bir kısmı toplanarak değerlendirilmiş ve mevcut verilere göre akciğer kanserinin prognozunu belirlemede SUV'un güçlü bir faktör olduğu ancak bu verilerin prospektif, çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.⁷

Bu bilgilere dayanarak biz de çalışmamızı akciğer kanserinde, prognostik bir faktör olarak primer tümörün FDG tutulumunu ve bunu etkileyen faktörleri, SUVmax parametresi üzerinden değerlendirmek amacıyla planladık. Retrospektif olarak, KHDAK ve KHAK (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) alt tiplerinin olduğu hastalarda, primer tümör SUVmax değerinin histolojik alt tip, tümör boyutu, TNM evresi, T, N, M kategorileri, radyolojik olarak tümör görünümü, yerleşim yeri, tümör sınırı özelliği, atelektazi, plevral efüzyon varlığı ve solunum fonksiyon testi bulguları ile ilişkisini incelemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Kanser tüm dünyada özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Erkeklerde görülen en yaygın 3 kanser türü sırasıyla; prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserler iken kadınlarda sırası ile meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerdir. Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4'ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır ve 2002 verilerine göre yılda 1,35 milyon yeni olgu, 1,18 milyon ölüm bildirilmektedir. Bu rakam aynı zamanda kanserden ölümlerin % 17,6'sını temsil etmektedir.⁸ Avrupa'da 2006 yılı için 386 300 (tüm kanserlerin % 12,9'u) yeni akciğer kanseri olgusu, 334 800 ölüm (tüm kanserden ölümlerin % 19,7'si) bildirilirken, ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) 2009 yılı için tahmini rakamlar 219 440 yeni olgu, 159 390 ölüm olacağıdır.^{9,10} Tahmini kanserden ölümlerin ABD'de, 2009 yılı için; erkeklerde % 30 akciğer kanseri, % 9 prostat kanseri, % 9 kolorektal kanserler nedeniyle olacağı beklenirken, kadınlarda % 26 akciğer kanseri, % 15 meme kanseri, % 9 kolorektal kanserler nedeniyle olması beklenmektedir.¹⁰ Böylece kanser nedeniyle gelişen ölümler arasında akciğer kanseri tüm dünyada her iki cinste ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri nedeniyle ölümler erkeklerde daha fazla olmasına karşın bu fark gittikçe azalmaktadır. Bu durum sigara içme öyküsü ile ilişkilidir. Kadınlarda başta gelen ölüm nedeni 1987 yılında meme kanseriyken, akciğer kanseri son yıllarda kadınlarda sigara içiminin artışı nedeniyle ilk sırada yer alan ölüm nedeni olmuştur. Tüm dünyada insidansı erkeklerde 35,5/100 000, kadınlarda 12,1/100 000 olarak belirtilmiştir.⁸

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 1999 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı erkeklerde 14/100 000, kadınlarda ise 1/100 000'dir. Aynı verilere göre % 29 ile erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, kanserden ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (% 41,4). Kadınlarda ise % 4 görülme sıklığı ile 6. sırada yer almakta olup, kanserden ölümlerde yine ilk sırada yer almaktadır (% 16,5).¹¹

Kuzey Amerika, Avrupa (özellikle Doğu Avrupa), Avustralya, Yeni Zelanda ve Doğu Asya (Çin ve Japonya) ülkelerinde de görülme sıklığı artmıştır. İnsidans özellikle 65 yaş üzerinde artmaktadır. Erkeklerde, Afrika kökenli Amerikalılarda kanser gelişim riski beyaz ırka göre daha yüksek olarak bulunmaktadır, kadınlardaki oran ise benzerdir. Mortalite oranları yerli Amerikalılarda, İspanyol kökenlilerde ve Asya/Pasifik adalarında yaşayan bireylerle karşılaştırıldığında, Afrika kökenliler ile beyazlara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Akciğer kanserinin ortaya çıkmasında sigara içimi önemli bir rol oynamaktadır. Sigara içiminin 1950’li yıllardan sonra artmasıyla beraber hastalık insidansı da giderek artmış ve bu alanda yapılan çalışmalarda hastalığın sigara içimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı meslek dalları çalışanlarında da sıklığı artmış olarak tanımlanmıştır. Radon ilk mesleki solunumsal karsinojen olarak tanımlanmıştır. Ayrıca asbest, maruziyet yoğunluğu ve süresi ile ilişkili olarak akciğer kanseri gelişiminde rol alabilen bir karsinojen olarak belirtilmiştir.¹²

2.1.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri hemen her zaman çevresel maruziyetle ilişkili olmasına rağmen çevresel karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın oluşumu, çevresel etiyolojik ve koruyucu ajanlara maruziyet ile bunlara karşı bireysel yatkınlığın etkileşimi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara ve asbest gibi birden fazla faktörün bir arada bulunması, bir veya birden fazla çevresel etkenle beraber genetik yatkınlığın birlikteliği hastalığın ortaya çıkmasında sinerjistik etkiye neden olabilmektedir.

2.1.2.1. Sigara

Sigara içimi, akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak % 90’ından sorumludur. Hiç sigara içmemiş olanlarla karşılaştırıldığında sigara içicilerde akciğer kanseri riski 20 kat artmıştır. Akciğer kanseri gelişme riski günlük içilen sigara miktarı, sigara içme süresi ve başlama yaşı ile bağlantılıdır.¹³ Sigara içme süresiyle bağlantılı risk artışı yaklaşık 20 yıl olarak bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, ulusal mortalite oranları ile sigara içimi arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Puro ve pipo içiminin de akciğer kanseri gelişiminde rol aldığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında sigarayı bırakmış olanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalmaktadır. Ancak bırakılma süresi 40 yılı aşanlarda bile risk hiç sigara

içmemiş olanlara göre daha yüksektir. Çalışmalara göre; cinsiyet ve kullanılan tütün tipinden bağımsız olarak sigaranın bırakılması akciğer kanseri gelişme riskini azaltmaktadır, bu risk azalması akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri için geçerlidir.¹⁴

Pasif sigara içiciliği, ikinci el sigara içimi veya çevresel tütün maruziyeti olarak da anılan çevresel sigara dumanının inhalasyonudur. İlk olarak sigara içici bireylerin eşlerinde tanımlanan bu durum hiç sigara içmeyen kişilerdeki akciğer kanseri oluşumunun nedenlerini açıklayıcı niteliktedir. Çevresel tütün maruziyetinin 1992 yılında insan için iyi bilinen bir karsinojen olduğu tanımlanmıştır.¹⁵ Bofetta'nın 2002 yılında derlediği meta-analize göre sigara içicisi eşi olan bireylerde aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riski % 25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise % 17'dir.¹⁶ Taylor ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde de benzer risk oranları bulunmuştur.¹⁷ Pasif sigara içicilerin akciğer kanseri gelişme riski sigara içicilerden daha düşük olsa da tütün karsinojenleri için bir eşik değer yoktur.

Histolojik olarak akciğer kanseri başlıca dört tip olarak tanımlanır: epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom. Birçok başka histolojik alt tipi olmasına rağmen tüm akciğer kanseri vakalarının % 90'dan fazlasını bu dört tip oluşturduğu saptanmıştır. Sigara en belirgin olarak küçük hücreli karsinomda olmak üzere akciğer kanserinin bu dört tipinin de oluşumunda neden olarak gösterilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 1970'li yılların sonlarına doğru en sık görülen histolojik tip epidermoid karsinom iken günümüzde bunun adenokarsinom yönüne değişmiş olduğu görülmektedir. Bu durumu açıklamaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda, tanı alanındaki gelişmelerin rolü gösterilmiş olsa da, sigaranın özelliklerindeki değişiklikler, periferik hava yolları ve alveollerde karsinojen depolanmasının artışı, tütün spesifik nitrozaminlerin dozundaki artış gibi nedenlerin de önemli olduğu gösterilmiştir.^{18,19}

Sigara karsinojenik etkisini, içerdiği kanserojenlerin DNA'ya ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyona yol açması ile gösterir. Sigara dumanındaki başlıca karsinojenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkoloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunlardan nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1- butanon (NNK) en iyi bilinen, en güçlü ve mutajen karsinojendir.^{20,21}

Tütünün yanması sonucu ortaya çıkarak sigara içicisi tarafından inhale edilen bileşen cm^3 'te $1,3 \times 10^{10}$ partikül ve gaz fazında serbest radikaller içermektedir.

Karsinojenler büyük oranda partikül fazındadır. Sigaranın ucudan tüten dumanın içeriği inhale edilen ana dumandan farklı olup karbonmonoksit, amonyum, formaldehit, benzen, nikotin ve akrolein gibi pek çok mutajenik madde içerir. Sigaradaki bu karsinojenler doğrudan DNA hasarı oluşturabilir ya da enzimler aracılığı ile aktif metabolitlere dönüşerek etki gösterebilirler. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) dokuda ilk olarak fenol, dihidrodiol, merkaptürik asite dönüşürler. Ara metabolitler; dioller ve fenol epoksitler, PAH'ın başlıca metabolitleri olup hücredeki makromoleküllerle kovalent bağlarla bağlanarak DNA kompleksleri oluştururlar. Bu moleküllerin oranı, karsinojenik aktivite ile orantılıdır. Bu kompleksler oluştuktan sonra, DNA'da nokta mutasyonlarına ve asenkron DNA replikasyonlara neden olarak gen amplifikasyonuna ve malign transformasyona yol açarlar. Komplekslerin eliminasyonu, DNA tamirine, kimyasal kararsızlığa ve hücre bölünmesi ile ilişkili işlemlere bağlıdır. Aktive nitroz bileşikleri ile oluşturulan kompleksler; günler, hatta aylar boyunca stabilitesini koruyabilir. DNA komplekslerinin gelişimi gerek akciğer kanserli hastalarda, gerekse sigara içenlerde gösterilmiştir. Kompleks gelişimi alkol tüketimi ile potansiyelize olur. Bu kompleksler, moleküler işaretleme yöntemleri ile belirlenebilmektedir.¹⁸

Epidemiyolojik çalışmalarda sigarada bulunan kokarsinojenlerin (kendileri karsinojen olmayıp, diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran maddeler) ve tümör promotorlarının da (karsinojenezi potansiyelize eden karsinojen olmayan maddeler) kanser gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Field karsinojenezis teorisine göre, sigara dumanına maruz kalan bronş epitelinde birtakım yapısal değişiklikler meydana gelerek kanser oluşur. Bu değişiklikler sırasıyla; hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in-situ ve invaziv kanserdir.²²

2.1.2.2. Beslenme

Diyet ve akciğer kanseri konusundaki bilgiler özellikle son 30 yıldaki araştırmalara dayanmaktadır. Araştırmacılar akciğer kanseri riskinin azaltılmasında diyetin olası rolü konusunda özellikle antikanserojen etkinlik gösterebilen spesifik mikrobeyinler üzerine odaklanmışlardır. Bu araştırmalar yüksek antioksidan içerikli besinlerin oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ve bu yolla antikanserojen etki gösterebileceği hipotezi üzerine kuruludur.¹² Antioksidan mikrobeyinlerin diyetteki

temel kaynağı sebze ve meyvelerdir. Vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmaları diyetlerinde yüksek miktarda sebze ve meyve tüketenlerde, düşük miktarda tüketenlere göre akciğer kanseri riskinin daha az olma eğiliminde olduğunu göstermiştir.²³ Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri ile beta-karotenler arasında güçlü, vitamin C için ise az kanıt olmakla beraber koruyucu bir ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁴ Ayrıca sigara içicilerde diyetel antioksidan konsantrasyonlarının düşük olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir.²⁵

2.1.2.3. Mesleki maruziyet

Akciğer kanseri mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında en sık görülenidir. Akciğer kanserinin çok sayıda meslek alanında olduğu gözlenmiştir. Özellikle katran ve is içeren ortamlarda çalışan işçilerde risk artmıştır. Arsenik, krom, nikel gibi çok sayıda metale, mesleki maruziyet durumunda da yine artmış risk mevcuttur. Çok sayıda vaka kontrol ve kohort çalışmasında ise dizel yakıt atıklarına maruziyetle akciğer kanseri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Silika maruziyetinin ise tartışmalı olmakla beraber bir meta-analizde iki kat risk artışına yol açtığı belirtilmiştir. Sigara içimi bazı mesleki akciğer karsinogenlerinin etkisini arttırmaktadır.^{26,27}

2.1.2.4. Asbest

Asbestin mesleki karsinogen olma etkisi güçlü kanıtlara dayanır. Asbest liflerinin inhalasyonu, akciğer kanseri gelişimine yol açabilmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, tekstil işçilerinde akciğer kanseri riskini 10 kat artırdığı; ABD’de izolasyon işçilerinde yapılan bir çalışmada ise 7 kat risk artışına yol açtığı gösterilmiştir.^{28,29} Asbestin bu etkisini direkt yada indirekt yollarla mı (kronik inflamasyona yol açarak sonrasında akciğer kanseri gelişmesi vb.) oluşturduğu net değildir. Sigara içimi ve asbest maruziyeti birlikteliği akciğer kanseri gelişiminde sinerjistik etkilidir.¹²

2.1.2.5. Radyasyon

Yüksek doz radyasyona maruz kalmış popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserinin iyonize radyasyonla ortaya çıkan kanserlerden biri olduğunu göstermiştir. Radon, uranyumun radyuma bozunması sürecinde doğal olarak ortaya çıkan renksiz, kokusuz, radyoaktif bir gazdır. Radondan salınan α partikülleri

solunum epiteli hücrelerinde DNA hasarına yol açabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda uranyum madeni işçilerinde akciğer kanseri olduğu gösterilmiştir.^{30,31} Bu risk geçen yüzyıl için oldukça yüksektir, günümüzde ise önlemler nedeniyle azalmakla beraber hala devam etmektedir. Sigara içimi, radon bozunum ürünleri ile sinerjistik olarak akciğer kanseri riskini arttırmaktadır.³¹

Radon her yerde bulunabilen, iç ortam havasını kirleten ve binaların içine dolabilen bir gazdır. Ancak genel popülasyonda bu iç ortam kirliliğine maruziyet uranyum maden işçileri gibi mesleki ortamda maruziyeti olanlara göre çok daha azdır. Uranyum madenindeki radon düzeyine göre iç ortam hava kirliliğinde radon 50-100 kat kadar daha azdır.³¹

2.1.2.6. Hava kirliliği

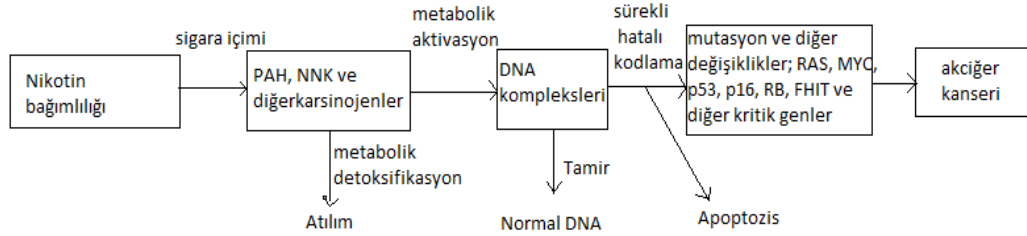
Normal bir yetişkin günde yaklaşık 10000 lt hava inhale eder. Havadaki düşük konsantrasyonlardaki karsinogenler akciğer kanseri riskini arttırabilir. Endüstriyel bölgelerdeki hava kirliliği akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkilidir. Fosil yakıtların yakılması ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür dumanı, egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinogen etkenlerdir.²³

2.1.2.7. Genetik duyarlılık

Akciğer kanserine genetik yatkınlık olduğu uzun zamandan beri sorgulanmıştır. Sigara içimi dahil, çevresel ajanlara maruz kalanların hepsinde değil ama bir kısmında akciğer kanseri oluşmaktadır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunanlarda, risk açısından genetik hassasiyet olduğu gösterilmiştir.³² Elli iki soyağacı incelenmesine dayanan bir analizde kromozom 6q23-25 lokusunun akciğer kanserine önemli yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiş; özellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkan hastalıkta genetik faktörün önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.³³

Akciğer kanserinin özellikle tütün içicilerdeki genetik ve epigenetik temellerini anlamaya yönelik olarak Hecht tarafından genel bir şema önerilmiştir.¹⁸ Buna göre karsinogenleri içeren toksik ajanların metabolizması 2 fazda ilerlemektedir. Toksik maddeler faz 1'de oksidatif reaksiyonlarla nonpolar bileşiklere dönüştürülürler, bu sırada oldukça reaktif ara ürünler oluşur. Bu ara ürünler faz 2'de konjugasyon ile moleküler kompleksler oluştururlar, daha az reaktif olup detoksifiye edilerek vücuttan

uzaklaştırılabilirler. Ancak ara metabolitler faz 2 konjugasyondan önce DNA gibi hücrel bileşenlerle reaksiyona girebilirler (Şekil 1).



Şekil 1. Hecht şeması. Sigara içimi ile karsinojenlerin, kritik genlerde mutasyonu tetiklemesi ve akciğer kanseri gelişimi

PAH = polisiklik aromatik hidrokarbonlar; NNK = 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.¹⁸

Çoğu karsinojenin reaktif ara ürünleri, faz 1 metabolik aktivasyonda sitokrom p450 enzimleri ile yapılarak ortaya çıkar. Bu ara ürünler DNA'ya bağlanır ve DNA hasarı oluşur. Faz 1'de sitokrom p450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. CYP1A1 için 2 spesifik polimorfizm gösterilmiştir. MspI ve exon 7'deki polimorfizm artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Glutasyon S-transferaz enzimi ise bir faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların reaktif metabolitlerinin detoksifikasyonunu sağlar. Glutasyon S-transferaz M1 izoenzimi (GST M1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 gen eksikliğinde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁸

Onkogenler, süpresör genler ve DNA tamir kapasitesi sigara içicilerde akciğer kanserine yatkınlığı belirlemede diğer etkenlerdir. Bir tümör supresör gen olan p53 geni mutasyonları küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) % 90'dan fazla ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) % 50'den fazla görülmektedir.^{34,35}

2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Genetik faktörlere ek olarak geçirilmiş hastalıklar da akciğer kanserine eğilimi arttırabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) başta olmak üzere fibrozisle seyreden restriktif hastalıklarda artmış akciğer kanseri riski bildirilmektedir. Sigara

içimi, KOAH ve akciğer kanseri için başlıca nedendir, ayrıca α 1-antitripsin eksikliği olup, sigara içicisi olmayan kişilerde de artmış risk olduğu gösterilmiştir. Silikozis, diğer pnömokonyozlar, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir.³⁶⁻³⁹

2.1.3 Moleküler Biyoloji

Son zamanlarda akciğer kanserinin moleküler biyolojisindeki gelişmeler, özellikle belirli hasta gruplarında adjuvan tedavi, konvansiyonel sitotoksik kemoterapi, özel ajanlarla hedefe yönelik tedavileri yönlendirmektedir. Akciğer karsinogenezindeki olaylar; onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre siklus regülasyonunda görev alan genlerdeki değişiklikler, DNA onarımında görev alan genlerdeki değişiklikler ile büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikleri kapsamaktadır.

2.1.3.1. Onkogenlerin aktivasyonu

Ras ailesi H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşmakta olup nokta mutasyonlar şeklinde ortaya çıkarak akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Mutasyonlar sebebiyle GTPase aktivitesinde değişiklik olmakta ve sürekli bir sinyal aktivitesine yol açmaktadır. Sonuçta sinyal kaskatındaki bu mitojenik uyarılar malign transformasyona neden olmaktadır. K-ras mutasyonu en sık görüleni olup, % 15-50 oranında KHDAK gelişiminde rol oynamaktadır. K-ras mutasyonunun sağ kalımda azalma, erken nüks ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{40,41}

Myc genleri DNA'ya bağlanan üç nükleer fosfoproteini kodlar. Bu proteinler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkili olup, DNA sentezinin başlamasında rol alır. C-myc, L-myc, N-myc'ten oluşan myc genleri sıklıkla amplifikasyon ve disregülasyon ile onkogen haline gelmektedir; KHAK'lerinin % 18-31'i, KHDAK'lerinin ise % 8-20'sinde myc aktivasyonu görülmektedir. C-myc tümör büyüme hızında artış ve sağ kalımda kısalma ile ilişkili olarak bildirilmektedir.^{41,42}

Tümör hücrelerini apoptozisten (programlanmış hücre ölümü) koruyan başlıca onkoprotein olan bcl-2 ekspresyonu KHAK'lerinin % 70-90'ında gösterilmiştir. BAX, Bcl-2 ile ilişkili bir protein olup tümör baskılayıcı etki göstermektedir. Bcl-2/BAX oranı, hücrenin apoptotik duyarlılığını belirlemektedir.^{42,43}

2.1.3.2. Tümör supresör genler

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 geni olup tüm kanserlerin % 50'sinde mutajeniktir. KHAK'lerin % 90'ında, epidermoid karsinomların % 65'inde, büyük hücreli karsinomların % 60'ında ve adenokarsinomların % 33'ünde gösterilmiştir. Akciğer kanserlerindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Normal bir hücrede DNA hasarı durumunda p53 geni genomik stabiliteyi korumak için hücre siklusunu G1 fazında inhibe ederek DNA tamiri için zaman kazandırmaktadır. Hasarın tamir edilememesi durumunda hücre apoptozise uğratılır. p53 mutasyonlarında hücreler bölünmeye devam eder.³⁴

Retinoblastom geni (RB) ilk bulunan tümör supresör gendir ve hüresel diferansiyasyonda önemli bir role sahiptir. RB protein yoluğu KHAK'lerinin hemen hepsinde KHDAK'lerinin ise sadece % 10-30'unda görülmektedir.^{42,44,45}

2.1.3.3. Hücre siklus regülasyonu

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Karsinogenez sırasında G1 fazında koordinasyon noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Hücre siklus regülasyonunda 3 önemli hücre içi protein grubu tanımlanmıştır; siklin bağımlı protein kinazlar (CDK), siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI). Kontrolsüz CDK aktivitesinin onkojenik olduğu ve CDKI'lerin ise supresör fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁰

2.1.3.4. Büyüme faktörleri ve reseptörleri

Bir çok büyüme faktörü ve bunlara ait reseptörler normal akciğer dokusu ve kanser dokusu tarafından üretilmektedir. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler bir arada bulunur. Kanser hücrelerinde bu denge bozulmuştur.

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve *transforming growth factor-α* (TGF-α) hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyaran mitojenik etkileri gösterilmiş peptidlerdir. Pek çok çalışmada aşırı epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) sinyalizasyonu ve regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeyde EGFR ekspresyonu ileri evre hastalık, metastaz gelişimi, sağ kalımda azalma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. KHDAK'lerinin % 13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. TGF-β1, fibroblast büyüme faktörü, matriks

metalo proteinazlar ve vasküler endotelial büyüme faktörünün de kanser gelişimindeki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir.⁴⁰

2.1.3.5. DNA tamirinde görev alan genler

DNA tamiri normal hücre siklusunun devamı için esastır. Hatalı DNA karsinogenez gelişiminde önemli rol oynar. DNA tamirinde görevli genler başlıca kromozom 3p üzerinde yerleşmişlerdir. Bu nedenle kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri gelişimini 14 kat arttırmaktadır. DNA tamir genleri ERCC1, XPO, XPF, XRCC3, XRCC1, RRM1'nin akciğer kanseri ile ilgisi pek çok çalışmada gösterilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁹

2.1.4. Patoloji

Dünya Sağlık örgütü / Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (WHO/IASLC) tarafından 1999'da yapılan akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.⁵⁰

Tablo 1. WHO/IASLC akciğer tümörleri sınıflandırması*

1. Epitelyal Tümörler

1.1 Benign

1.1.1 Papilloma

1.1.1.1 Skuamöz hücreli papilloma

1.1.1.1.1 Ekzofitik

1.1.1.1.2 *Inverted*

1.1.1.2 Glandüler papilloma

1.1.1.3 Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma

1.1.2 Adenomlar

1.1.2.1 Alveolar adenom

1.1.2.2 Papiller adenom

1.1.2.3 Tükürük bezi tipi adenomlar

1.1.2.3.1 Müköz gland adenomu

1.1.2.3.2 Pleomorfik adenomu

Tablo 1. WHO/IASLC akciğer tümörleri sınıflandırması (devamı)

1.1.2.3.3 Diğerleri
1.1.2.4 Müsinöz kistadenom
1.1.2.5 Diğerleri
1.2 Preinvaziv lezyonlar
1.2.1 Skuamöz displazi/karsinoma in situ
1.2.2 Atipik adenomatöz hiperplazi
1.2.3 Diffüz idiyopatik pulmoner endokrin hücre hiperplazisi
1.3 İnvaziv malignansiler
1.3.1 Skuamöz hücreli karsinoma (SCC)
Varyant
1.3.1.1 Papiller
1.3.1.2 Şeffaf hücreli
1.3.1.3 Küçük hücreli
1.3.1.4 Bazaloid
1.3.2 Küçük hücreli karsinoma
Varyant
1.3.2.1 Kombine küçük hücreli karsinom
1.3.3 Adenokarsinoma
1.3.3.1 Asiner
1.3.3.2 Papiller
1.3.3.3 Bronkoalveolar karsinoma (BAC)
1.3.3.3.1 Non-müsinöz (<i>Clara</i> hücresi/tip II pnömosit tipi)
1.3.3.3.2 Müsinöz (goblet hücre tipi)
1.3.3.3.3 Mikst müsinöz ve non-müsinöz (<i>Clara</i> hücresi/tip II pnömosit ve goblet hücre tipi) veya belirsiz
1.3.3.4 Müsin yapan solid adenokarsinom
1.3.3.5 Mikst
1.3.3.6 Varyantlar:
1.3.3.6.1 İyi diferansiye fetal adenokarsinom
1.3.3.6.2 Müsinöz ("kolloid")
1.3.3.6.3 Müsinöz kist adenokarsinom

Tablo 1.WHO/IASLC akciğer tümörleri sınıflandırması (devamı)

1.3.3.6.4 <i>Signet ring</i>
1.3.3.6.5 Şeffaf hücreli
1.3.4 Büyük hücreli karsinom
Varyant
1.3.4.1 Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
1.3.4.1.1 Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
1.3.4.2 Basaloid karsinom
1.3.4.3 Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
1.3.4.4 Şeffaf hücreli karsinoma
1.3.4.5 Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
1.3.5 Adenoskuamöz karsinom
1.3.6 Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinomlar
1.3.6.1 İğ veya dev hücreler içeren karsinomlar
1.3.6.1.1 Pleomorfik karsinoma
1.3.6.1.2 İğ hücreli karsinom
1.3.6.1.3 Dev hücreli karsinom
1.3.6.2 Karsinosarkom
1.3.6.3 Blastom (pulmoner blastom)
1.3.6.4 Diğer
1.3.7 Karsinoid tümör
1.3.7.1 Tipik karsinoid
1.3.7.2 Atipik karsinoid
1.3.8 Tükürük bezi karsinomları
1.3.8.1 Mukoepidermoid karsinom
1.3.8.2 Adenokistik karsinom
1.3.8.3 Diğerleri
1.3.9 Sınıflandırılmayan karsinomlar

*Epitelyal tümörler dışındaki tümörler tabloda yer almamıştır.

Primer tümörlerin % 95'i adenokarsinom, epidermoid karsinom, KHAK, büyük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Bir tümörün kombine

tümör olarak tiplendirilebilmesi için minör komponentin % 10'dan az olmaması gerekmektedir.⁵⁰

Preinvaziv lezyonlardan adenomatöz hiperplazi, adenokarsinomanın özellikle bronkoalveolar karsinomanın öncü lezyonu kabul edilmektedir.

Adenokarsinom genellikle periferik yerleşimli alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Akciğer enfeksiyonlarına ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı gelişen fibrozise ikincil olarak da gelişebilir. Bu tipin prognozu diğer adenokarsinomlardan daha kötüdür.

Epidermoid karsinom; proksimal segment bronşlarından köken alır. En erken formu karsinoma in situ'dur. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma insitu'ya, invaziv karsinoma gidiş 5-15 yıl alabilir. Skuamöz displazi ve karsinoma insitu normal mukozaya geri dönebilir. Radyolojik olarak merkezi kavitasyon ve mikroskopik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilir.^{51,52}

Büyük hücreli karsinom periferik veya santral yerleşimli olabilir. Kötü diferansiye özellik gösterirler ve özellikle nöroendokrin özellik taşıyanlar kötü prognozludur.

KHAK sıklıkla peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltrate eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Primer akciğer kanserleri içinde hızlı seyirli olması, erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahiden çok medikal tedavi uygulanması nedeniyle diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedirler.^{50,53}

2.1.5. Klinik

Akciğer kanserinin tanısı ne yazık ki genellikle geç konmaktadır. Bunun nedeni akciğerin anatomisinden kaynaklanmaktadır. Semptomlar ortaya çıkmadan, akciğerdeki bir nodül ileri derecede büyüyebilir ve akciğer dışına yayılabilir. Böylelikle hastalar yaygın hastalık döneminde görülürler ve hastaların % 80'i opere edilebilir değildir. Bu nedenle 5 yıllık mortalite oranları % 85- 90'lardadır.

Akciğer kanserli hastalarda çoğunlukla solunumsal ve yapısal semptomlar bir aradadır. Carbone ve arkadaşlarının yeni tanı almış 678 akciğer kanserli hastayı kapsayan çalışmalarında, hastaların 183'ünde (% 27) primer tümörle ilgili semptomlar mevcutken, 232'sinde (% 34) metastaz düşündüren iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar, 219'unda (% 32) metastaz alanına spesifik semptomlar

olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Semptomu olmayıp tesadüfen akciğer radyografilerinde hastalığı saptananların oranı çok düşüktür. Aynı çalışmada sadece 44 hasta (% 6) asemptomatik olarak saptanmıştır. Buccheri ve Ferrigno ise 1989-2002 tarihleri arasında görülen 1227 hastanın 154'ünün (% 13) tanı anında asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁵ Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağ kalım % 18 iken primer tümöre ait semptomu olanlarda bu oran % 12'dir. Nonspesifik semptomları olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 6 iken metastaz bölgesi ile ilgili semptomu bulunanlarda 5 yıllık sağ kalım söz konusu değildir. Koyi ve arkadaşlarının yaptığı 134 hastalık çalışmalarında semptomların başlangıcından ilk başvuruya kadar olan ortalama süre 43 gün (en az 0 ile en fazla 256 gün) olarak bildirilmiştir. Hastayı doktora en kısa sürede götüren semptom olarak hemoptizi bildirilmektedir.⁵⁶

2.1.5.1. Primer tümör ile ilgili semptomlar

Hastanın doktora başvuru nedenini oluşturan başlangıç semptomları solunumsal olabileceği gibi metastazı düşündüren semptomlar ve yapısal semptomlar da olabilmektedir. Öksürük, akciğer kanserinin en sık görülen semptomlarından biridir. Diğer sık görülen solunumsal semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir (Tablo 2).

Tablo-2 Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı⁵⁷

Semptom ve Bulgular	Sıklık (% olarak)
Öksürük	8 – 75
Nefes darlığı	3 – 60
Göğüs ağrısı	20 – 49
Hemoptizi	6 – 35
Kilo kaybı	0 – 68
Kemik ağrıları	6 – 25
Çomak parmak	0 – 20
Ateş	0 – 20
Halsizlik	0 – 10
Superior vena cava obstruksiyonu	0 – 4
Yutma güçlüğü	0 – 2
Vizing ve stridor	0 – 2

Lokal büyüme ve intratorasik yayılımı ait bulgular, tümörün yeri ve büyüklüğüne bağlıdır. Santral tümörler postobstrüktif pnömoniye yol açabilmektedir. Rekürren laringeal sinir tutulumu ses kısıklığına, kanserin özefagusa yayılımı veya basısı ise yutma güçlüğüne neden olabilir. Tümörün vena kava superioru invaze etmesi ya da vena kavaya bası yapması vena kava superior sendromuna (VCSS) yol açabilmektedir. VCSS, en sık KHAK'de, daha az epidermoid karsinomda görülebilir. Apikal bölgede görülen Pancoast tümörü Horner sendromuna yol açabilir; en sık olarak epidermoid karsinomda bildirilmektedir. Perikarda metastaz nedeni ile kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir. Frenik sinir invazyonunda hıçkırık ve diyafragma paralizi görülebilir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöretik göğüs ağrısıdır. Akciğer kanseri hastalarının % 15-50'sinde plevral efüzyon görülebilmektedir.^{58,59}

2.1.5.2. Metastazlara ait belirti ve bulgular

Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. Tanı konulduğunda KHAK'lerin % 60'ı, KHDAK'lerinin ise % 30-40'ı evre IV metastatik tümördür. Hastaların üçte birinde uzak metastazın sonucu olarak semptomlar görülür. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır. Kemik metastazları genellikle osteolitik olmakla birlikte adenokarsinomda osteoblastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyeti, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Adrenal tutulum ve paraaortik lenf nodları tutulumu genellikle KHAK'de görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, bulantı, kusma, focal nörolojik semptomlar, konvulziyon, paralizi, pareziye neden olabilmektedir.^{58,59}

2.1.5.3. Paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörün ve metastazının olmadığı organlarda kansere bağlı görülen belirti ve bulgulardır. Akciğer kanserlerinin % 7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar tümörün boyutuyla ilişkisiz olup tümörün tanısının önüne geçebilir. Tam olarak açıklanamamış olmakla beraber paraneoplastik sendromların bir kısmında tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler,

bir kısmında ise tümör dokusuna cevaben normal dokulardan salınan maddeler sorumludur. Sıklıkla endokrin, eklem ve nörolojik anormallikler görülür (Tablo 3).

Tablo 3. Akciğer kanseriyle ilişkili bazı paraneoplastik sendromlar⁵⁷

Endokrin sendromlar Uygunsuz ADH salınımı Nonmetastatik hiperkalsemi Cushing sendromu Jinekomasti Yüksek LSH ve FSH düzeyi Hipoglisemi Hipertiroidizm Karsinoid sendrom Nörolojik sendromlar Subakut sensöriyal nöropati Mononörotis multipleks İntestinal psödo-obstrüksiyon Ensefalomyelitis Nekrotizan myelopati Kanser ilişkili retinopati İskelet sistemiyle ilgili sendromlar Hipertrofik osteoartropati Çomak parmak Renal sendromlar Glomerulonefrit Nefrotik sendrom Metabolik sendromlar Laktik asidoz Hipoürisemi	Sistemik sendromlar Anoreksi ve kaşeksi Ateş Kollajen-vasküler sendromlar Dermatomyozit Polimiyozit Vaskülit Sistemik lupus eritematozus Cilt Kazanılmış hipertrikozis languinosa <i>Erythema gyratum repens</i> <i>Tylosis</i> Eritrodermi Eksfoliyatif dermatit Akontozis nigrikans Sweet sendromu Kaşıntı ve ürtiker Hematolojik Anemi Lökositoz ve eozinofili Lökomoid reaksiyon Trombositoz Trombositopenik purpura Koagülopatiler Tromboflebit Dissemine intravasküler koagülasyon
--	--

LSH = lutein-stimulan hormon; FSH = folikül-stimulan hormon.

Hiperkalseminin akciğer kanserli hastalardaki insidansı % 2-6 arasında olup en sık olarak epidermoid karsinomda görülmektedir. Paratiroid hormon (PTH) benzeri aktivite gösteren Paratiroid hormon ilişkili protein (PTH-rP) bu klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, KHAK'lerinin % 10'nunda görülür. Düşük serum sodyum düzeyi ve düşük serum ozmolaritesiyle ilişkili semptomlara yol açar. Ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına bağlı hiperadrenokortisizm KHAK'lerinin % 5'inde görülür, kısa sağ kalım ile ilişkilidir. Nörolojik paeraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalar ile olur ve en sık KHAK'de görülmektedir. KHAK'de görülen Eaton Lambert sendromu, proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, sıklıkla KHDAK'de görülmektedir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülmektedir. Nonbakteriyel trombotik endokardit, özellikle bronkoalveolar tip olmak üzere adenokarsinomlarda görülür. Merkezi sinir sistemi, böbrek ve koroner arterlerde emboliye yol açabilmektedir. Adenokarsinomda gezici tromboflebit de görülebilmektedir.^{58,60,61}

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Radyografi

Göğüs grafisi akciğer kanserinin tanınmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik hastalarda anormal akciğer grafisi, akciğer kanseri varlığı açısından ilk ipucu olabilir. Düşük bir farkla akciğer kanseri daha çok sağ tarafta ve üst loblarda olma eğilimindedir. Santral yerleşim daha baskındır. Hastaların % 40'ında santral tümör atelektazi ya da konsolidasyona yol açabilmektedir. Periferik tümörler, daha çok soliter pulmoner nodül şeklinde olup, kitle veya buzlu cam dansitesi de görülebilmektedir. Göğüs grafileri akciğer kanserinin histolojik tipini tayin etmede yarar sağlamaz; ancak bir takım ipuçları sunabilir. Skuamöz hücreli karsinomlar en çok kavitasyon gösteren tümör tipidir. Kavitasyonlar ekzantrik yerleşimli, kalın duvarlı ve düzensiz sınırlıdır. Ortalama 8 mm duvar kalınlığı olmakla beraber 4 mm'nin altında da olabilir. Kavitelerin 15 mm'nin üstünde duvar kalınlığına sahip olması malignite lehine yüksek

bir olasılıktır. Masif lenfadenopati ve direkt mediasten invazyonu KHAK'lerinde daha karakteristiktir. Kitlenin hilusa bitişik ya da içinde olması KHAK'lerinin % 78'inde görülmektedir.^{51,62,63}

2.1.6.2. Balgam sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda en az invaziv olan yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak uygun şekilde alınmış en az 3 örnekte doğru tanı saptanabilir. Balgamın kan içermesi, düşük FEV1 (1. sn'deki zorlu ekspirasyon volümü) değeri, tümörün santral yerleşimli olması, epidermoid karsinom hücre tipi ve tümör boyutunun 2,4 cm'den büyük olması durumunda balgam sitolojisinin tanı olasılığının artacağı belirtilmektedir. Tanı duyarlılığı % 20-90 arasındadır. Örnek sayısının artmasının tanı oranını arttırdığı bildirilmektedir. Akciğer kanseri şüphesiyle takip edilen bir hastada balgam sitolojisinin tanısal olmaması durumunda ileri tetkiklere geçilmelidir.^{64,65}

2.1.6.3. Bronkoskopi

Bronkoskopi akciğer kanserlerinin tanısında en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Tanı olasılığı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Santral lezyonu olan 4507 hastayı inceleyen 35 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde tanı duyarlılığı % 88 olarak bulunmuştur. Görülebilen lezyonlara uygulanan forseps biyopsinin tek başına tanısal duyarlılığı % 74'tür. Lavaj ve fırçalamanın ise daha düşüktür (% 48 ve % 59).⁶⁶ Görülebilen lezyonlardan en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koyma olasılığı düşmekle beraber floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleriyle oran % 40-80'e varmaktadır. Transbronşiyal iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün dıştan bası durumlarında bronkoskopinin duyarlılığını arttırmaktadır. Bronkoskopi ile birlikte floroskopi, elektromanyetik navigasyonun kullanımı ya da endobronşiyal ultrason kullanılması özellikle periferik lezyonlarda ve lenf nodu örneklemesinde tanı duyarlılığını önemli ölçüde artırabilir. Bu uygulamaların hepsi akciğer kanserinin evrelemesinde de kullanılmaktadır.⁶⁷

2.1.6.4. Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)

Periferal akciğer kanserlerinde TTİA, ultrasonografi, floroskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde kullanılabilir. Periferal lezyonlarda tanı duyarlılığı fiberoptik bronkoskopiye göre daha yüksektir. BT eşliğinde % 92, floroskopi eşliğinde ise % 88 ortalama % 90 tanı duyarlılığı mevcuttur. Yanlış pozitiflik oranı çok düşük (% 1-2) olduğundan pozitifliği kanser tanısı için yüksek derecede güvenilirdir.⁶⁶

2.1.6.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı toraks tomografisi akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesinde kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir. Mediasten lenf nodları, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi verir. Tek plan göğüs grafilerine göre akciğer parankiminde 10 mm'den küçük nodülleri saptama duyarlılığından dolayı çok daha üstündür. Mediasten lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptamada belirgin farklılığı BT'nin kullanımını rutin hale getiren özelliklerinden bazılarıdır. BT akciğer apikalindeki lezyonları göstermede magnetik rezonansa göre daha başarılı, endobronşiyal lezyonlarda ise bronkoskopiye göre daha az başarılıdır.^{68,69}

BT akciğer kanseri evrelemesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Mediasten lenf nodları değerlendirilirken kullanılan yaygın kriterlerden bir tanesi lenf nodunun transvers eksenin ≥ 1 cm olmasıdır.⁷⁰ Gould ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde mediastinal malign lenf nodlarının tanınmasında BT'nin duyarlılığı % 61, özgüllüğü ise % 79 olarak belirtilmiştir.⁷¹ Bu nedenle BT kullanılarak evreleme yapılan KHDAK'li hastalarda ortaya çıkan 2 problem; mediastende malign olarak kabul edilen lenf nodlarının % 40'nın aslında benign olması ve benign olarak kabul edilenlerin ise % 20'sinin aslında malign olmasıdır. Bu durum hastalığın evresini arttırabilir veya azaltabilir.⁷⁰

2.1.6.6. Magnetik rezonans (MR)

Akciğer kanserinde, MR'ın mediasten değerlendirmesinde sağladığı bilgiler sınırlı olmakla beraber BT kadar iyi sonuçlar elde edildiğini belirten yayınlar bulunmaktadır. Ancak akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde rutin olarak MR kullanımı önerilmemektedir. Özellikle hastalığın yayılımı konusunda toraksın bazı bölümlerinde BT'ye üstünlüğü olabilir. Bu MR'ın normal dokularla tümör dokusu arasındaki

yoğunluk farkını belirleyebilme özelliğinden kaynaklanır. Bu sebeple göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterebilir. Superior sulkus tümörleri ile brakial pleksus invazyonu şüphesi varlığında kullanılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca beyin metastazlarını göstermede de BT'ye göre üstündür.⁷⁰

2.1.6.7. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

PET radyoaktif işaretli bileşikler veya radyoaktif maddelerin vücuda uygun yolla verilerek, incelenecek vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. PET'in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Görüntüleme için kullanılacak madde siklotron adı verilen aygıtta üretilir. PET çalışmalarında % 90 Flor-18 (18F) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. Kullanılabilecek diğer maddeler Oksijen-15, Azot-13, Karbon-11, Galyum-68, Rubidyum-82'dir.⁷²

Malign hücrelerde glukoz transportu ve metabolizması artmıştır. Bu kimyasal değişiklikler bir glukoz analogu olan 18-Fluoro deoksi glukoz (FDG) verilerek PET ile görüntülenebilmektedir. Artmış heksokinaz aktivitesiyle fosforile edilen FDG metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. Hücre içindeki FDG-6-fosfat miktarı PET ile belirlenebilmektedir. Tümöral dokudaki FDG düzeyi yüksek plazma glukoz düzeyinde azaldığından dolayı en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dl altında plazma glukoz düzeyi mevcut olmalıdır. Bununla beraber mediastinal metastazlarda maksimum duyarlılık için en az 12 saat açlık önerilmektedir.⁷² Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi normal glukoz gibi algılamaz ve büyük oranda filtrasyonla vücuttan atar. Enjekte edilen FDG'nin % 16'sı ilk bir saat içinde % 50'si 135 dakikada üriner ekskresyon ile atılır.⁷³ Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek gonadal organları ve menstruasyon sırasında uterus FDG tutulumunun doğal olarak artmış bölgeleridir. Tüberküloz, sarkoidoz, abse, romatoid nodül gibi inflamatuvar olaylarda ilgili bölgelerde, egzersizde kaslarda, karaciğerde heterojen şekilde az miktarda, strese bağlı gerginlik sırasında trapezius ve paraspinal kaslarda, osteodejeneratif eklem disk hastalıklarında, kemoterapi sonrası ilk bir ayda kemik iliğinde yaygın olarak, radyoterapi uygulama alanında erken dönemde, granülosit stimülasyonu sonrası dalakta, kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlenebilmektedir.⁷⁴⁻⁷⁷

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign ya da benign ayrımını değerlendirmede kullanılan değer standardize edilmiş uptake değeridir (*Standardized Uptake Value*, SUV). SUV değeri ile enjekte edilen FDG dozu, hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre standardize edilerek farklı hastalardaki FDG düzeyi karşılaştırılabilir hale getirilir. SUV değeri, hesaplama yapılan alan içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin enjekte edilen FDG dozuna bölünmesi ile elde edilir. Elde edilen SUV değeri, monitör üzerinde manuel olarak seçilen ilgi alanına (*regions of interest ROI*) göre belirlenir. ROI tüm tümör için seçildiğinde ortalama SUV değeri olarak ifade edilir (*meanSUV*). FDG aktivitesinin en yoğun olduğu alan seçildiğinde ise SUVmax olarak ifade edilir. Tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi PET’te de parsiyel volüm etkisi (*Partial Volume Effect PVE*) olarak ifade edilen ve başta cihazın özelliklerinden (dedektör sayısı, türü, yerleşimi, rezolüsyon gücü, inceleme yapılan yazılım özellikleri vb.) kaynaklanan durum, SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Tümör sınırlarının bulanıklaşması ve tümörün gerçek uzaysal konfigürasyonu ile cihazın birim görüntü konfigürasyonu arasında uyumsuzluk nedeni ile bakılan parametreler gerçekte olduğundan farklı ölçülebilmektedir. Özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV’un hatalı ölçülebildiği belirtilmektedir. PVE’ne neden olan başlıca parametreler; solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu, rekonstrükte edilen görüntünün uzaysal rezolüsyonu, görüntü örnekleme sinin bakıldığı pikseldir. Bu sebeple parsiyel volüm etkisi düzeltilmiş SUV (*Partial Volume Corrected SUV*, PVC SUV) kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Ancak çoğunlukla manuel yapılan bu işlem için araştırmacılar tarafından çok sayıda farklı yöntem uygulanmış olup, düzeltme yapılacak tümör boyutu ise incelemenin yapıldığı cihaza göre değişmektedir. Bu konuda henüz bir fikir birliği yoktur.⁷⁸

$$SUV = \frac{\text{Ölçülen doku konsantrasyonu (mCi/ml)}}{[\text{Enjekte edilen doz (mCi)} / \text{vücut ağırlığı (kg)}]}$$

Soliter akciğer nodülleri için 2,5’in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir.⁷⁹

Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda PET ile ilgili çalışma olup soliter akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımında, kanser tespit edilmiş hastaların preoperatif

evrelemede, nükslerin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve prognozun saptanmasında klinik yararı olduğu ileri sürülmektedir.^{72,80}

PET'in malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki duyarlılığı, 2512 hastayı içeren bir meta-analiz sonucunda % 96 ve özgüllüğü % 80 olarak saptanmıştır.⁸¹ PET'in 8-10 mm çapındaki nodüller için duyarlılığı düşüktür.⁸² Bu durumda yanlış negatiflik görülebilir. Ayrıca bronkoalveolar karsinomda, karsinoid tümörlerde, müsinöz adenokarsinomlarda da yanlış negatiflik görülebilmektedir.

Hem BT hem de PET akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde önemli rol oynamaktadır. PET/BT bu iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş bir görüntüleme sistemidir. Aynı anda PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevleri hakkında bilgi edinilirken bu bilgiler BT'de elde edilen anatomik görüntülerle birleştirilmektedir. Böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkta saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olabilmektedir.

PET'in, metastatik mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesinde BT'ye göre daha üstün olduğu belirtilmektedir. PET ile 4-18 mm boyutundaki metastatik lenf nodları saptanabilmektedir. 9 mm'den küçük lenf nodlarındaki pozitiflik, yanlış pozitiflikten çok, gerçek pozitifliktir. Metastatik lenf nodundaki SUV değeri primer tümörden yüksek olabilir. Dört mm'den küçük lenf nodları tespit edilememektedir. Yapılan çalışmalarda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET'in duyarlılığı % 74 ve özgüllüğü % 85 olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının evrelemesinde PET/BT, tek başına PET'e göre daha üstündür. Shim ve arkadaşlarının yaptığı PET/BT ile BT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarında ve De Wever ile arkadaşlarının yaptığı; PET/BT ile tek başına BT, tek başına PET ve PET ile BT'in görsel kombinasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarında PET/BT diğerlerine göre daha doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır.^{83,84}

PET ile ekstratorasik metastazların da saptanması mümkündür. PET'in uzak metastazları saptamadaki duyarlılığı % 94 ve özgüllüğü % 97'dir.⁸¹ Bu şekilde uzak metastaz saptanıp evrelemesi değiştirilmiş ve tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı % 40'tır.⁸⁵ PET'in adrenal bezlerdeki metastazı gösterme duyarlılığı % 100'e yakın

olduğu iddia edilmektedir. Yine kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığının sintigrafiden üstün olduğu ileri sürülmektedir.^{86,87}

FDG PET ile kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra kalan canlı rezüdüel tümör dokusunun gösterilmesi mümkündür. Bunun yanında erken dönemde tedaviye yanıt alınamamasının gösterilmesi, alternatif tedavi seçeneklerini değerlendirmek bakımından önemli olabilir. Tedavi sonrası FDG tutulumunun azalması parsiyel yanıtın, tutulumun normale gelmesi ise tam yanıtın ve iyi prognozun göstergesi olarak görülmektedir.⁸⁸

KHDAK'deki FDG tutulumu tümörün büyümesi, agresifliği ve proliferasyon kapasitesiyle orantılıdır. FDG tutulumu özellikle erken evre hastalarda sağ kalımı yansıtan bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir. FDG tutulumunun ne kadar yüksekse proliferasyon kapasitesinin o kadar yüksek dolayısıyla prognozun o kadar kötü olacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur.^{3,89}

2.1.6.8. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin akciğer kanserindeki en önemli endikasyonu tanı koyma ve mediasten lenf nodu biyopsisi ile evreleme yapmaktır. Porte ve arkadaşlarının, akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında tanı duyarlılığını % 95 ve özgüllüğünü % 100 olarak bildirmişlerdir.⁹⁰ Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9'dur (% 4-16). Yalancı negatiflik paratrakeal alanda çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. Video yardımcı mediastinoskopi (VAM), hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Akciğer kanseri evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinal tutulumda invaziv evrelemeye gerek yoktur. Ancak büyük boyutlu lenf nodları bulunması dışında BT ve PET'in yetersiz kalabileceği belirtilmekte ve invaziv evreleme yapılması gerektiği belirtilmektedir. Sadece evre I periferik tümörlerde PET'te mediastinal lenf nodu yoksa invaziv evrelemeye gerek olmayabileceği belirtilmektedir.⁹¹

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-0,08 arasındadır. Komplikasyon oranı % 3'tür ve majör komplikasyonlar % 0,52'nin altındadır. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir.^{92,93}

2.1.6.9. Video yardımcı torasik cerrahi (VATS)

Göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzey dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak izlenebilir ve değerlendirilebilir. Aynı zamanda pulmoner metastazlar, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonu ve aynı taraf lenf nodu değerlendirilebilir. Şüpheli metastazlardan biyopsi alınmasına olanak tanır. VATS ile plevral metastazlar değerlendirilebilir ve preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu malign plevral efüzyondan şüphelenilen durumlarda da VATS kullanılabilir.⁹⁴

2.1.7 Evreleme

Akciğer kanserli hastalarda tedavi seçimi ve prognoz hastalığın tanı sırasındaki evresiyle yakından ilişkilidir. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde IASLC tarafından geliştirilen TNM (T: primer tümör, N: bölgesel lenf bezi, M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi kullanılır. TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirilerek 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. edisyonu öneriye sunulmuştur (Tablo 4 ve 5).⁹⁵

Tablo 4. IASLC tarafından geliştirilen TNM sınıflandırması 7. edisyona göre akciğer kanseri evrelemesi⁹⁵

Evre IA	T1a-T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

Tablo 5. Akciğer kanseri TNM sınıflandırması 7. edisyon⁹⁵

	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkamada malign hücreler olmasına rağmen bronkoskopi ve görüntüleme tümör görüntülenemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 7 cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı ≥ 2 cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 5 cm T2b: Tümör en büyük çapı > 5 , fakat ≤ 7 cm
T3	Tümör > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diafragma, frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık < 2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
T4	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül
	Bölgesel lenf nodu
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirmesi yapılamıyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner nodların tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediasten, hiler; aynı veya karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
	Uzak metastaz
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a: Karşı taraf lobda nodül, tümörle birlikte plevral nodül veya malign plevral (veya perkardiyal) efüzyon M1b: Uzak metastaz

KHAK’de TNM evrelendirmesi yerine yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle “Veterans Administration Lung Cancer Group” (VALG) tarafından önerilen ve IASLC tarafından düzenlenen sistem kullanılmaktadır. Buna göre;

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklaviküler lenf nodu metastazı, aynı tarafta malign plevral efüzyon olması.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör.⁹⁶

2.1.8. Akciğer kanserinde prognostik faktörler

Kanserlerde prognostik faktörler ile hastalığın progresyonunu önceden tahmin etmek önemlidir. Kanser biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenebilirse, bu bilgiler tedaviyi değerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. Prognostik faktörlerin tanımlanması akciğer kanserinin tedavisinin seçiminde kritik bir öneme sahiptir. Akciğer kanseri ile ilgili klinik ve temel bilimsel çalışmalarda 100’den fazla prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar tümörle ilgili, hastayla ilgili ve çevresel faktörlerdir. Akciğer kanserleri klinik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. En önemlilerin başında KHAK, KHDAK ayrımı vardır. İkinci olarak ise hastalığın yaygınlığı ya da evresi gelmektedir. Hasta ile ilgili faktörler ileri hastalıkta rezekte edilebilir hastalıktan daha fazla göz önünde bulundurulur. Medikal operabilite ve radyoterapi toleransını etkileyen komorbiditeler dışında hastayla ilgili faktörler klinik karar düzeyini önemli ölçüde etkilemez.⁹⁷

2.1.8.1. TNM evresi

KHDAK’inde TNM evrelemesi kullanılırken, KHAK’inde sınırlı veya yaygın hastalık olarak değerlendirilir.⁹⁶ Bazı araştırmacılar KHAK için de TNM evrelemesini savunmaktadır.⁹⁸ Akciğer kanserinde evre, sağ kalımı önemli derecede etkilemektedir (Tablo 6.).

TNM evrelemesinin yapılışına yönelik olarak PET kullanımının da dahil olduğu anatomik evreleme metodları ile mediastinal disseksiyon yöntemleri arasında tartışmalar mevcuttur.⁹⁹

Tablo 6. KHDAK’de evrenin önemi²

Klinik evre	3 yıllık sağ kalım (%)	5 yıllık sağ kalım (%)	Patolojik evre	3 yıllık sağ kalım (%)	5 yıllık sağ kalım (%)
IA	71	61	IA	80	67
IB	46	38	IB	67	57
IIA	38	34	IIA	66	55
IIB	33	24	IIB	46	39
IIIA	18	13	IIIA	32	23
IIIB	7	5			
IV	2	1			

2.1.8.2. Hücre tipi ve diferansiyasyonu

Hücre tipinin anlamlılığı (büyük hücreli, adenokarsinom veya epidermoid) yaygın olarak çalışılmış olup bu konuda bronkoalveolar ve karsinoidler hariç olmak üzere özellikle adenokarsinomla diğer KHDAK alt tiplerinin kıyaslandığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Downey ve arkadaşları opere edilmiş hastalarda yaptıkları çalışmada, epidermoid karsinomu olanların mortalite riskinin, adenokarsinomlulara göre 3,2 kat arttığını ve 2 yıllık sağ kalımlarının sırası ile % 68’e, % 86 olduğunu saptamışlardır.¹⁰⁰ Ahuja ve arkadaşları ise çalışmalarında KHDAK’ta histolojik alt tip ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.³ Tümörle ilgili çok sayıda başka histolojik, kimyasal, tümör belirteçleri, hücrel belirteçler olsa da pratikte bunların çoğu kullanılmamaktadır.

2.1.8.3. Hastanın performans durumu

Akciğer kanserli hastaların performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo 7). Performans skoru, KHAK ve KHDAK’de hastanın tedaviyi tolere edebilirliği, prognozla yakından ilişkilidir. ECOG skalasına göre 0-1 olan hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ederler. Performans skoru 2 olan hastalar kemoterapi sırasında daha fazla komplikasyonla karşılaşır ve genellikle cerrahiye aday değildirler. Performans skoru 3-4 olan hastalar, genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler.^{101,102}

Tablo 7. Karnofsky ve ECOG performans skalaları³⁴

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	% 90 – 100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	% 70 – 80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	% 50 – 60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	% 30 – 40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	% 10 – 20

Çalışmaların çoğu lokal ileri (T4, N3 veya rezeksiyon yapılamayan T3N2 vakalar) ve metastatik hastalığı “ileri hastalık” olarak değerlendirir. Bu hasta grubunda tedavi kararını ve başarısını etkileyen faktörler; evre, kilo kaybı ve performans durumudur. Sistemik hastalık bulguları olmayan, kilo kaybı olmayan ve performans durumu iyi hastaların kemoterapi ve sonrasında radyoterapi veya eşzamanlı kemo-radyoterapiyle sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰³

Evre IV hastalarda sistemik tedaviyi takiben ortalama sağ kalımı etkileyen faktörler; kilo kaybı, performans durumu, semptom yükü ve tedavi öncesi hayat kalitesidir. Çevreyle ilişkili bir faktör olarak kemoterapinin, ciddi sistemik hastalık bulgusu olmayan hastalarda sadece destek tedavisi uygulamasına göre ortalama sağ kalımı iyileştirdiği bildirilmektedir.¹⁰³

KHAK’de sınırlı hastalıkta kemoterapiye ek olarak bölgesel radyoterapinin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Proflaktik santral sinir sistemi radyoterapisinin ise sağ kalıma etkisinin uygulanmayanlara göre farklı olmadığı saptanmıştır. Bunun yanında geniş kohort çalışmalarında sınırlı hastalığı olan hastalarda iyi performans durumu, kadın cinsiyet, 70 yaş altı, beyaz ırk, normal serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve eş zamanlı kemo-radyoterapi; yaygın hastalıkta ise normal serum LDH düzeyi, çok ilaçlı kemoterapi ve tek metastatik odak iyi prognostik göstergeler olarak

belirtilmiştir.¹⁰³ KHDAK ve KHAK’de prognoz için göz önünde bulundurulması önerilen faktörler Tablo 8-9-10’da gösterilmiştir.¹⁰⁴

Tablo 8. Cerrahi rezekte edilebilir KHDAK’de prognostik faktörler¹⁰⁴

Prognostik faktörler	Tümörle ilişkili	Hastayla ilişkili	Çevreyle ilişkili
Esas	T kategorisi N kategorisi Ekstrakapsüler yayılım Süperior sulkusta yerleşim İntrapulmoner metastaz	Kilo kaybı Performans durumu	Rezeksiyon sınırı Yeterli mediastinal disseksiyon
Ek	Histolojik tip <i>Grade</i> Damar invazyonu Tümör boyutu	Cinsiyet Yaş	Radyoterapi dozu Adjuvan radyasyon
Yeni ve umut verici	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi Aile durumu	

Tablo 9. İleri evre KHDAK’de prognostik faktörler¹⁰⁴

Prognostik faktörler	Tümörle ilişkili	Hastayla ilişkili	Çevreyle ilişkili
Esas	Evre Superior vena kava obstrüksiyonu Soliter beyin metastazı Soliter adrenal metastaz Bu metastaz alanlarının sayısı	Kilo kaybı Performans durumu	Kemoradyoterapi kemoterapi
Ek	Metastatik alan sayısı Plevral efüzyon Karaciğer metastazı Hemoglobin LDH Albümin	Cinsiyet Yaş	
Yeni ve umut verici	Moleküler/biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi Aile durumu Anksiyete/depresyon	

Tablo 10. KHAK’de prognostik faktörler¹⁰⁴

Prognostik faktörler	Tümörle ilişkili	Hastayla ilişkili	Çevreyle ilişkili
Esas	Evre	Performans durumu Yaş Komorbidite	Kemoterapi Torasik radyoterapi Proflaktik kranial radyoterapi
Ek	LDH Alkalen fosfataz Cushing sendromu M0 mediastinal tutulum M1 kemik veya beyin tutulumunda alan sayısı Lökosit, trombosit sayımı		
Yeni ve umut verici	Moleküler/biyolojik belirteçler		

2.1.8.4. Prognostik faktör olarak SUVmax

FDG PET, sadece tanısal süreçte değil; evreleme, rekürens saptanması, yeniden evreleme, tedavinin izlenmesi, radyoterapinin planlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Tanı, evreleme, akciğer kanserinin tedavisi sürecinde yapısal görüntüleme tekniğine tamamlayıcı bilgiler sağlar. KHDAK’de klinik olarak Tümör, Nod ve Metastaz durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek bir seçenektir. Primer tümör SUV değerinin, sağ kalım açısından prognostik faktör olma potansiyeli yaygın olarak çalışılmıştır. Tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında korelasyon saptanması ve immunohistokimyasal olarak transmembran glukoz taşıyıcılarının (Glut1 ve Glut3) aşırı üretiminin kötü prognozla ilişkisinin gösterilmesi, prognostik faktör olarak FDG tutulumunun araştırılmasına aracı olmuştur.^{109,110} Ahuja ve arkadaşları, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, evre I-IV arası 155 KHDAK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin anlamlı olarak değiştiğini bulmuşlardır. Buna göre primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımları daha kısa olmaktadır.³ Vansteenkiste ve arkadaşları da 125 potansiyel opere edilebilir KHDAK hastasında, SUV değerinin 7’nin altında olanların, 2 yıllık beklenen sağ kalımlarının 7’nin üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir.¹¹¹ Ancak hala bu konudaki verilerin az olduğu belirtilmektedir. Nitekim FDG tutulumunun KHDAK’ta

sağ kalımı etkileyen bir faktör olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Port ve arkadaşları, TNM evresine göre klinik olarak T1, T2 kategorisinde ve tümör boyutu 2 cm'in altında olan, 13'ü bronkoalveolar karsinom olmak üzere 64 KHDAK hastasını çalışmalarına almışlardır. Bu çalışmaya göre PET, 2 cm'nin altındaki tümörlerde prognoz tayini, tanı ve evrelemede yarar sağlamamaktadır.¹¹² Sugawara ve arkadaşları da 38 KHDAK hastasını kapsayan çalışmalarında, SUV değeri yüksek olan hastalarla, düşük olanların sağ kalım süreleri arasında farklılık olmadığını saptamışlardır.¹¹³

KHAK'de bu konuda yeterli veri mevcut değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2006 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında başvuran akciğer kanseri kesin tanısı almış ve PET/BT çekilmiş hastalar alındı. Bu retrospektif çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak yapıldı.

Çalışmada patoloji sonucu primer akciğer kanseri dışındaki maligniteler olarak belirtilenler, kan şekeri 150 mg/dl üzerinde olanlar, son 5 yıl içinde malignite tanısı ve tedavi öyküsü olanlar, PET/BT çekilmesi öncesinde kemoterapi veya radyoterapi almış olanlar, PET/BT çekilmesi ile patolojik tanı konulması arasındaki süre 1 aydan daha fazla olanlar dışlandı.

Hastane bilgi kayıt sisteminden, Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası İstatistiksel Sınıflamasına (ICD-10) göre kodu C34 (Bronş ve akciğer malign neoplazmları) olanlardan, PET/BT çekilmiş olan 177 hastanın veri tabanındaki kayıtlarına ulaşıldı. Hastaların dosya ve bilgisayar kayıtları incelendi. Kanser dışında akciğer patoloji saptanmış 24, patoloji sonucu olmayan 12, PET/BT sonucu bulunmayan 13 ve akciğer dışı malignite tanısı olan 7 hasta çıkarıldıktan sonra kesinleşmiş patoloji raporu bulunan ve primer akciğer kanseri olarak tanı almış 121 hastanın verileri incelendi. Bunlardan 2 hasta kan şekeri yüksekliği, 12 hasta patolojik tanı ile PET/BT arasındaki sürenin 1 ayın üzerinde olması, 7 hasta PET/BT çekilmesi öncesi tedavi almış olması, 3 hasta akciğer kanseri tanısından önce malignite öyküsü olması nedeni ile çalışmaya alınmadı. Dışlama kriterlerinden sonra 97 hasta çalışmada değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, yaş, başvuru tarihi ve yeri, sigara öyküsü, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgisi, ilk semptomu ve semptomun ortaya çıkışından tanıya kadar geçen süre, yapılmış ise solunum fonksiyon testi bilgileri, tanı tarihi, biyopsi alınma şekli, yapılmış ise bronkoskopide endobronşiyal lezyon olup olmadığı, akciğer kanseri histolojik tipi, alınmış ise bronkoalveolar lavaj, bronşiyal lavaj veya balgam sitolojisinde tümör hücresi olup olmadığı kaydedildi.

Çalışmada ayrıca hastaların performans durumlarının, histolojik *grade* ve sağ kalımlarının da değerlendirilmesi amaçlanmış ancak bu konularda istatistiksel olarak karşılaştırılabilecek yeterli veriye ulaşılamamıştır.

Hastaların PET/BT görüntülemeleri Çukurova Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda mevcut "Siemens, Biograph 6, USA" marka tarayıcı ile elde edildi. Tüm hastaların kan şekerleri ölçüldü. 4-6 saatlik açlık sonrası, 12-14 mCi F-18 Flouro Deoksi Glukoz'un intravenöz enjeksiyonundan 1 saat sonra supin pozisyonunda kollar yukarda kafadan femur proksimaline kadar olan bölge görüntü alanına girecek şekilde ardışık görüntüler elde edildi. Görüntüler tüm vücut projeksiyonu ve üç ortogonal planda kesitler halinde değerlendirildi.

Tüm hastaların PET/BT tetkikleri dijital arşiv ortamından alınarak bir nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Görüntüleme tetkiklerinden (PET/BT) tümörün SUVmax değeri dışında şu radyolojik özellikler kaydedildi;

- 1- Tümörün yerleşim yeri; toraks BT kesitinde bir akciğerin ½'lik yarıları dikkate alınarak santral veya periferik yerleşim olarak değerlendirildi.
- 2- Radyolojik görünümünün özelliği toraks BT parankim penceresinde solit, buzlu cam veya miks tipte olup olmamasına göre sınıflandırıldı.
- 3- Tümör sınırının özelliği toraks BT parankim penceresinde düzgün, lobüle veya spiküler olarak sınıflandırıldı.
- 4- Tümör çapı, toraks BT kesitinde en büyük tümör boyutu dikkate alınarak mm cinsinden belirlendi.
- 5- Atelektazi ve plevral efüzyon varlığı toraks BT kesitleri değerlendirilerek kaydedildi.
- 6- Karşı akciğere metastaz ve uzak metastaz varlığı; PET ve BT kesitleri birlikte değerlendirilerek metastaz bilgisi kaydedildi.

Tüm hastaların evrelemesi; Tümör/Nod/Metastaz (TNM) IASLC 7. edisyona göre klinik, bronkoskopi, PET/BT ve mevcut ise diğer görüntüleme yöntemleri (MR, kemik sintigrafisi gibi) göz önünde bulundurularak yapıldı. Hastaların büyük çoğunluğunun ileri evrelerde olmasından dolayı evreler yeniden skorlanarak opere edilebilir (Evre I- IIIA) ve opere edilemeyenler (Evre IIIB-IV) olarak iki grupta değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin

histolojik gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni, Scheffe testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney testi kullanıldı. Bazı sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Değerlendirmeye 89'u erkek ve 8'i kadın 97 hasta alındı. Hastaların 44'ü Adana'dan, 53'ü Adana dışındaki illerden başvurmuştu. Hastaların yaş ortalaması 57,3 yıl olup, yaş aralığı 32–81 yıl arasındaydı. Yetmiş hastaya ait sigara içimi bilgisi mevcuttu. Bunlardan 5'i hiç sigara içmemiş olup en fazla sigara maruziyeti 150 paket yılı, ortalama sigara maruziyeti 42,7 paket yılı idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta karakteristikleri

Toplam hasta sayısı	97
Cinsiyet	
Kadın	8 (% 8,2)
Erkek	89 (% 91,8)
Ortalama yaş	57,3 (32 – 81) y
Ortalama sigara maruziyeti (n=70)	42,7 paket yıl (0-150 paket yıl)
Soy geçmişte akciğer kanseri (n=85)	
Var	7 (% 8,2)
Yok	78 (% 91,8)
İlk semptom (n=83)	
Öksürük	34 (% 35,1)
Göğüs-sırt ağrısı	25 (% 25,8)
Hemoptizi	9 (% 9,3)
Dispne	8 (% 8,2)
Halsizlik	3 (% 3,1)
Ses kısıklığı	1 (% 1)
Senkop	1 (% 1)
Semptom yok	2 (% 2,1)
SFT'de hava yolu obstrüksiyonu (n=49)	
Var	20 (% 40,8)
Yok	29 (% 59,2)

Hastaların en sık 3 başvuru nedeni olan semptom sırasıyla öksürük 34 kişi (% 35,1), göğüs-sırt ağrısı 25 kişi (% 25,8) ve hemoptizi 9 kişi (% 9,3) idi. İki hastanın semptomu olmayıp raslantusal olarak, rutin tetkiklerinde tümör saptanmıştı. Yetmişdokuz hastanın ilk semptomun başlangıcından tanıya kadar geçen süre verisi mevcuttu. Buna göre semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre $3\pm2,6$ aydı (en az 6 gün ve en fazla 12 ay). Hastaların 85'inde aile öyküsü bilgisi mevcuttu, bunların 7'sinde (% 8,2) ailede akciğer kanseri tanısı mevcuttu (Tablo 11).

Kırkdokuz hastanın solunum fonksiyon testi (SFT) verisi mevcuttu. SFT'de kısa etkili bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranı (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünün zorlu vital kapasiteye oranı) 70'in altında olanlar hava yolu obstrüksiyonu kabul edilerek bakıldığında hastaların 20'sinde (% 40,8) hava yolu obstrüksiyonu mevcuttu (Tablo 11).

Hastaların 56'sına bronkoskopiyle (% 57,7), 28'ine transtorasik iğne biyopsisiyle (% 28,9) ve 13 tanesine de cerrahi yöntemle (% 13,4) tanı konulmuştu. Yetmiş hastaya bronkoskopi uygulanmış, 57'sinde endobonşiyal lezyon izlenmiştir. Balgam sitolojisi incelenen 42 hastadan 1 tanesinde (% 2,4) tümör hücreleri görülmüştür. Bronkoalveolar veya bronş lavaj sitolojisi bakılan 56 hastanın 6 tanesinde (% 9,7) tümör hücreleri saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Tanısal işlemler

Tanı yöntemi	
Bronkoskopi	56 (% 57,7)
Transtorasik iğne biyopsisi	28 (% 28,9)
Cerrahi	13 (% 13,4)
Balgam sitolojisi	
Pozitif	1 (% 2,4)
Negatif	41 (% 97,6)
Bronş lavajı/BAL sitolojisi	
Pozitif	6 (% 9,7)
Negatif	50 (% 90,3)

Histolojik tiplerine göre; hastaların 37'si (% 38,1) adenokarsinom, 33'ü (% 34) epidermoid karsinom, 11'i (% 11,3) küçük hücreli karsinom, 2'si (% 2,1)

adenoskuamöz, 2'si (% 2,1) büyük hücreli karsinom, 1'i (% 1) bronkoalveolar karsinom, 1'i (% 1) pleomorfik karsinom ve 10'u (% 10,3) alt tipi belirlenemeyen KHDAK idi. Histolojik tiplerin istatistiksel karşılaştırılmasında örnek sayılarının küçük olması nedeni ile bronkoalveolar karsinom adenokarsinomlar içerisinde; pleomorfik karsinom, büyük hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinom ise alt tipi belirlenemeyen KHDAK grubu içerisinde değerlendirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapılırken göz önünde bulundurulanan histolojik gruplar

Histolojik Gruplar	Hasta sayısı
Adenokarsinom	38 (% 39,2)
Epidermoid karsinom	33 (% 34)
Küçük hücreli karsinom	11 (% 11,3)
Alt tipi belirlenemeyen KHDAK	15 (% 15,5)
Toplam	97 (% 100)

Tümörlerin radyolojik özellikleri açısından; 7 (% 7,2) tanesi düzgün sınırlı, 43 (% 44,3) tanesi lobüle, 47 (% 48,5) tanesi spiküler sınırlıydı. Yerleşim yerine göre 52'si (% 53,6) santralde yer alırken, 45'i (% 46,4) periferde idi. Plevral efüzyonu olan hasta sayısı 19 (% 19,6), atelektazisi olan hasta sayısı ise 23'tü (% 23,7). Radyolojik görünüm olarak 91 tanesi (% 93,8) tamamen solid, 6 (% 6,2) tanesinde miks (solit ve buzlu cam görünümü bir arada) görünüm mevcuttu. Saf buzlu cam görünümü tespit edilemedi. Ortalama tümör çapı 54 ± 25 mm (en küçük 15 mm ve en büyük 120 mm) idi (Tablo 14). Histolojik gruplar arasında ortalama tümör boyutları açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,256$) (Tablo 15).

Tablo 15. Histolojik grupların tümör boyutları

Histolojik gruplar	Hasta sayısı	Tümör boyutu mm	P
Adenokarsinom	38	$49,58 \pm 22,90$	0,256
Epidermoid karsinom	33	$59,76 \pm 25,91$	
KHAK	11	$58,82 \pm 25,96$	
Alt tipi belirlenemeyen KHDAK	15	$51,07 \pm 31,26$	

Tablo 14. Radyolojik özellikler

Tümör yerleşimi	
Santral	52 (% 53,6)
Periferik	45 (% 46,4)
Atelektazi	23 (% 23,7)
Plevral efüzyon	19 (% 19,6)
Radyolojik görünüm	
Solid	91 (% 93,8)
Miks (solid + buzlu cam)	6 (% 6,2)
Tümör sınırı	
Düzgün	7 (% 7,2)
Lobüle	43 (% 44,5)
Spiküler	47 (% 48,5)
Ortalama tümör çapı	54,3±25 (aralık: 15-120mm)

Hastalar TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde; Evre IA ve IB’de birer hasta, Evre IIA’da 2 ve Evre IIB’de 3 hasta, Evre IIIA’da 23 ve IIIB’de 18 hasta, Evre IV ise 49 hasta bulunmaktaydı (Tablo 16).

Tablo 16. Evrelere göre dağılım

Evre IA	1 (% 1)
Evre IB	1 (% 1)
Evre IIA	2 (% 2,1)
Evre IIB	3 (% 3,1)
Evre IIIA	23 (% 23,7)
Evre IIIB	18 (% 18,6)
Evre IV	49 (% 50,5)

Akciğer kanserinin histolojik alt tipleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,412$) (Tablo 17, Şekil 2). Histolojik tipler ikili gruplar halinde birbirleri ile karşılaştırıldıklarında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 17. Histolojik alt tipler ve SUVmax ilişkisi

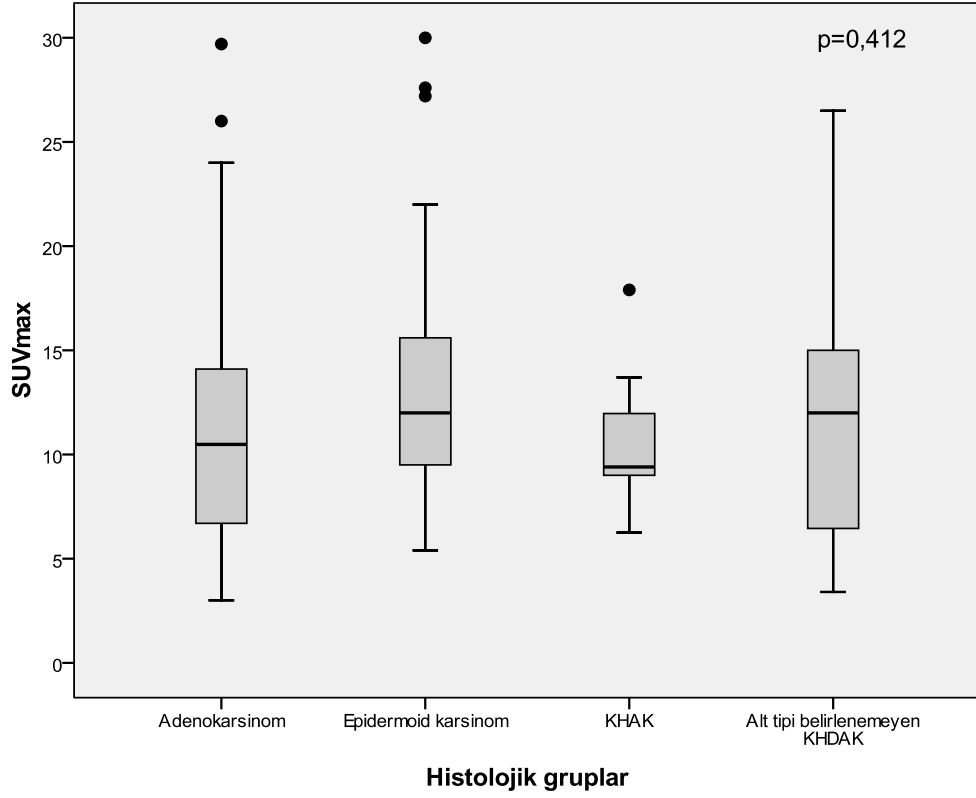
Histolojik gruplar	Hasta sayısı	SUVmax	P
Adenokarsinom	38	11,35±6,304	0,412
Epidermoid karsinom	33	13,50±6,243	
KHAK	11	10,61±3,204	
Alt tipi belirlenemeyen KHDAK	15	11,95±7,188	
Toplam	97		

Tablo 18. Histolojik alt grupların SUVmax değerlerine göre karşılaştırılması

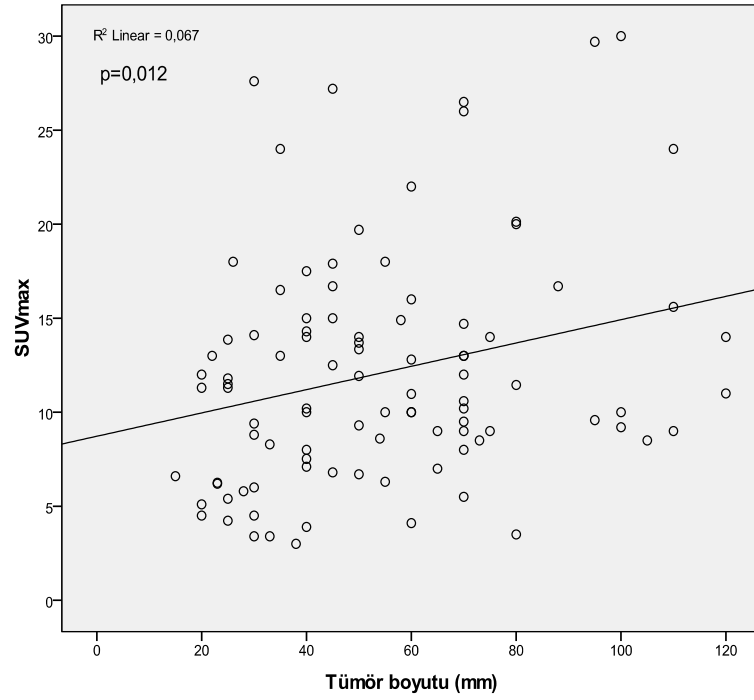
	Hasta sayısı	SUVmax	P
Adenokarsinom	38	11,35±6,304	0,110
Epidermoid karsinom	33	13,50±6,243	
Adenokarsinom	38	11,35±6,304	0,886
KHAK	11	10,61±3,204	
Adenokarsinom	38	11,35±6,304	0,882
KHDAK	15	11,95±7,188	
Epidermoid karsinom	33	13,50±6,243	0,163
KHAK	11	10,61±3,204	
Epidermoid karsinom	33	13,50±6,243	0,333
KHDAK	15	11,95±7,188	
KHAK	11	10,61±3,204	0,979
KHDAK	15	11,95±7,188	

Tümör çapı ile SUVmax arasındaki korelasyon incelendiğinde, zayıf da olsa tümör boyutunun artışı ile pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (Spearman, $r=0,255$ $p=0,012$) (Şekil 3).

Evrelerine göre potansiyel opere edilebilir (evre I-III A) ve edilemeyen hastaların (IIIB-IV) SUVmax değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 19).



Şekil 2. Histolojik gruplar arasında SUVmax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,412$).



Şekil 3. Tümör boyutu ile SUVmax arasındaki ilişki

Tablo 19. Potansiyel opere edilebilir olan ve olmayan hastaların SUVmax değerlerinin karşılaştırması

Evre	Hasta sayısı	SUVmax	P
Opere edilebilir (Evre I-III A)	30	11,68±5,566	0,643
Opere edilemeyen (Evre III B-IV)	67	12,27±6,453	

Hastaların TNM evrelerine göre T, N ve M kategorileri ile SUVmax ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre hastalığın bulunduğu T kategorisi, T1a'dan T4'e doğru arttıkça SUVmax değeri de artma eğilimindedir ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,053). Uzak organ metastazı olmayan hasta alt grubunda ise örnek sayılarının çok küçük olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 20).

Tablo 20. T kategorilerine göre SUVmax değerlerinin karşılaştırılması

Kategori	Hasta sayısı	SUVmax	Ortalama çap mm	P
Tüm hastalar				0,053
T1a	4	8,60±3,636	18,75	
T1b	9	8,02±2,951	26,00	
T2a	10	10,14±6,581	38,10	
T2b	4	11,37±2,477	52,25	
T3	33	12,84±4,454	58,88	
T4	37	13,39±7,786	65,59	
Toplam	97			
M0 hastalar				
T1a	2	7,35±4,031		
T1b	4	7,18±2,769		
T2a	5	11,92±8,978		
T2b	1	8,60		
T3	19	12,91±4,411		
T4	17	15,19±7,17		
Toplam	48			

Lenf nodu kategorisi için, uzak metastaz durumuna bakılmaksızın N0, N1, N2 ve N3 kategorileri arasında SUVmax değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm hastalar göz önünde bulundurularak lenf nodu metastazı olmayanlar (N0) ile herhangi bir kategoride lenf nodu metastazı olan hastalar (N1-3) karşılaştırıldığında yine anlamlı SUVmax farklılığı saptanamadı. Uzak metastazı olmayan hasta alt grubundaki karşılaştırmada da durum değişmedi (Tablo 21).

Tüm hastalar göz önünde bulundurularak uzak organ metastazı olan ve olmayan hastalar SUVmax değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca lenf nodu ve uzak organ metastazı olmayan hastalar (N0M0) ile uzak organ metastazı olan hastaların (N0-3M1) SUVmax değerleri karşılaştırıldığında da yine anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 21. Lenf nodu (N) kategorisine göre SUVmax değerlerinin karşılaştırılması

Kategori	Hasta sayısı	SUVmax	P
Tüm hastalar			
N0	11	14,06±6,441	0,113
N1	11	8,63±4,363	
N2	48	12,97±6,905	
N3	27	11,13±4,691	
Toplam	97		
N0	11	14.06±6.440	0,219
N1-3	86	11.83±6.126	
Toplam	97		
M0 hastalar			
N0	7	13,76±5,834	0,559
N1-3	41	12,65±6,584	
Toplam	48		

Radyolojik özellikleri bakımından tümörün solid veya miks özellikte olması, tümör sınırının düzgün, lobüle veya spiküler olması ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Oysa santral olarak yerleşen tümörlerde,

periferik yerleşimlere göre SUVmax değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (0,047) (Tablo 23).

Tablo 22. Uzak metaz durumuna göre (M) SUVmax değerlerinin karşılaştırılması

Kategori	Hasta sayısı	SUVmax	P
N0-3M0	48	12,82±6,434	0,179
N0-3M1a-b	49	11,38±5,878	
Toplam	97		
N0M0	7	13,76±5,834	0,181
N0-3M1a-b	49	11,38±5,878	
Toplam	56		

Tablo 23. Radyolojik özellikler ile SUVmax arasında ilişki

	Hasta sayısı	SUVmax	P
Tümörün radyolojik görünümü			0,714
Solid	91	11,90±5,843	
Miks	6	14,97±10,279	
Tümör sınırı			0,225
Düzgün	7	9,29±8,438	
Lobüle	43	12,57±6,359	
Spiküler	47	12,07±5,641	
Tümör yerleşimi			0,047
Santral	52	13,28±6,244	
Perifer	45	10,71±5,852	

Atelektazisi olan hastalarla, olmayanlar arasında SUVmax değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken plevral efüzyonu olan hastalarda olmayanlara göre SUVmax değeri daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,045) (Tablo 24).

Tablo 24. Atelektazi ve plevral efüzyon ile SUVmax ilişkisi

	Hasta sayısı	SUVmax	P
Atelektazi			0,926
Var	23	12,28±6,584	
Yok	74	12,03±6,081	
Plevral efüzyon			0,045
Var	19	9,38±3,889	
Yok	78	12,75±6,455	

SFT’inde hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastalar ile bulunmayanların SUVmax değerleri karşılaştırıldığında, obstrüksiyonu bulunanlarda SUVmax’ın anlamlı derece düşük olduğu saptandı (p=0,026) (Tablo 25, Şekil 4). Bu düşüklük tüm histolojik alt gruplarda da yine gözlenmekteydi, ancak örnek sayılarının azalmasından dolayı histolojik alt gruplarda istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 26, Şekil 5).

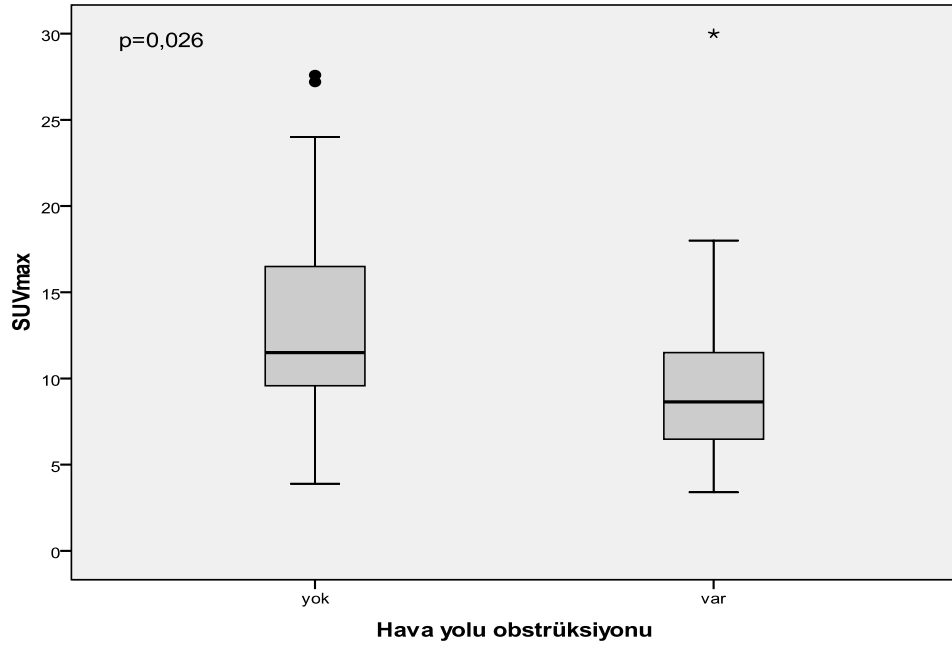
Tablo 25. SFT bulguları ile SUVmax arasındaki ilişki

Hava yolu obstrüksiyon	Hasta sayısı	SUVmax	P
Var	20	10,03±5,953	0,026
Yok	29	13,32±6,450	

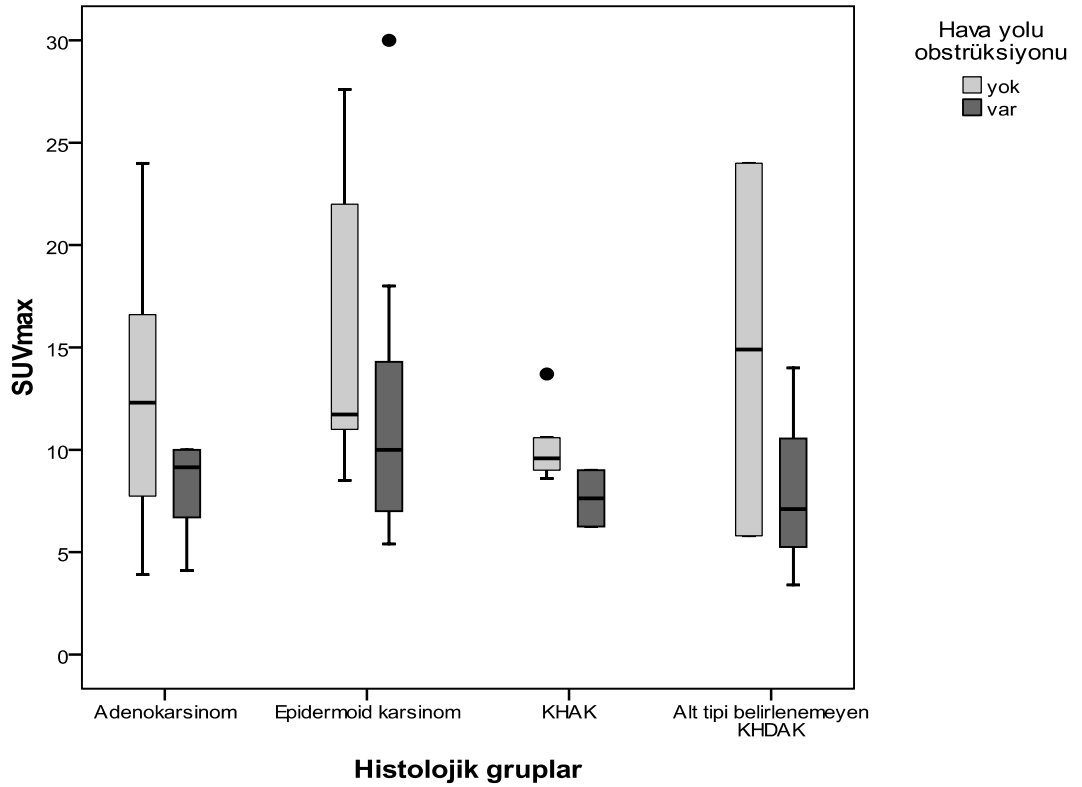
Tablo 26. Histolojik alt gruplara göre SFT bulguları ile SUVmax arasındaki ilişki

Histolojik gruplar	h. y. o.	Hasta sayısı	SUVmax
Adenokarsinom	Yok	12	12,40±6,024
	Var	6	8,18±2,399
Epidermoid karsinom	Yok	10	15,63±7,221
	Var	9	12,41±7,821
KHAK	Yok	5	10,29±2,046
	Var	2	7,63±1,945
Alt tipi belirlenemeyen KHDAK	Yok	2	14,90±12,686
	Var	3	8,17±5,380

h.y.o= hava yolu obstrüksiyonu



Şekil 4. SFT’de hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre SUVmax değeri anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,026$).



Şekil 5. Histolojik alt gruplarda SFT’de hava yolu obstrüksiyonu bulguları ile SUVmax ilişkisi

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada her iki cinste kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Her yıl 1,35 milyon yeni olguya ve 1,18 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır.⁸ Tanı konulduğunda hastalık çoğunlukla ileri evrelerdedir. Güncel ve multidisipliner tedavi metodlarına rağmen 5 yıllık ortalama sağ kalım yaklaşık % 14'tür.¹ Evre IA'da % 61 iken, dramatik bir düşüşle evre IB'de % 38, evre IIA'da % 34, evre IIB'de % 24, evre IIIA'da % 13, evre IIIB'de % 5 ve evre IV'de % 1'e geriler. Cerrahi rezeksiyon erken evre ve lokal ileri hastalıkta en uygun tedavi seçimidir. Ne yazık ki cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık yarısında, ilk 5 yılda rölaps gelişir ya da kaybedilirler. Cerrahi uygulandıktan sonra patolojik evreleme yapılan hastalarda bile 5 yıllık sağ kalım süreleri oldukça düşüktür; evre IA'da % 67, IB'de % 57, evre IIA'da % 55, evre IIB'de % 39, evre IIIA'da % 23'tür.² Rölapsların çoğunluğu, küratif cerrahi rezeksiyon uygulanmasından sonraki ilk 2 yıl içinde uzak metastaz gelişmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^{114,115}

Prognoz tayini için yol gösterici bazı faktörlerin belirlenmesi tedavide esastır. Performans durumu, KHAK ve KHDAK'de hastanın prognozuyla yakından ilişkili olup uygun hastalarda cerrahi için de karar vermede yardımcı olmaktadır. Ancak histolojik tip ve tümör diferansiyasyonunun da prognozda göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörler diğer alt tiplere göre daha iyi seyirlidir.¹⁰³ Bunların dışında adenokarsinom ve epidermoid karsinomla ilgili farklı hasta gruplarında prognozun daha iyi olduğuna dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Mevcut verilere göre hastalığın prognozunu belirlemede hala en önemli faktör, tümörün evresidir. Buna rağmen aynı evrede bulunan hastalarda bile farklı sağ kalım süreleri söz konusudur. Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde BT, MR, mediastinoskopi, kemik sintigrafisi ve ultrasonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Evrelemede hastalık; tümör, nod ve metastaz durumuna göre sınıflandırılır. Oysa bu durum sadece tümörün morfolojik özelliklerini yansıtır ama tümör dokusunun biyolojik parametrelerini yansıtmaz. Bu nedenle akciğer kanserinin prognozunu belirlemeye yönelik araştırmalar, biyolojik belirleyici faktörler üzerinde durmaktadır. Son 20 yılda çalışmalar, moleküler biyolojinin ilerlemesiyle değişik moleküler ve genetik faktörlerin, prognozun belirlenmesindeki önemine

odaklanmaktadır.¹²⁰ TTF1, bcl-2, Cox2, EGFR, ras, Ki67, HER2, mikro vasküler yoğunluk, p53 ve anöploidi üzerinde en çok durulan faktörlerden bazılarıdır. Prognoz tayininin yanında hedefe yönelik tedavilerin belirlenmesinde de bu faktörler önem kazanmaktadır. Bu biyolojik prognostik faktörlerin çalışılması biyopsi, cerrahi uygulamalar vb. invaziv yaklaşımlar gerektirmektedir. Son zamanlarda akciğer kanserinin tanısında ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmakta olan PET'in, tümörün prognozu ile ilgili bilgi verebilecek *non invaziv* bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir.

FDG PET pulmoner lezyonların benign, malign ayrımını yapmak için sıkça başvurulmuş bir yöntemdir.¹²¹⁻¹²⁶ Özellikle akciğer kanseri tanısında FDG PET giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Malign kaynaklı soliter pulmoner nodüllerin tanısında duyarlılığı % 90'ların üzerinde bildirilmektedir. Özellikle tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde, inflamatuvar akciğer hastalıklarının sık görüldüğü bölgelerde, özgüllüğü % 60'lara kadar düşebilmektedir.¹²⁷ İnflamasyonlarda malign dokuya göre tutulumun daha düşük düzeyde olduğu belirtilmektedir. Bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde ise metabolik aktivitenin daha az olmasına bağlı olarak FDG tutulumu negatif sonuç verebilmektedir.¹²⁸⁻¹³⁰ Buna göre FDG tutulumunun primer tümörün proliferatif aktivitesi, tümör *doubling time*, mikrovasküler yoğunluk, histolojik alt tip ve tümör *grade*'i gibi bazı biyolojik bilgileri yansıtacağı ileri sürülmektedir.

Son zamanlarda pek çok çalışmada FDG tutulumunun prognostik faktör olarak önemli olacağı ileri sürülmüştür. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bir grup araştırmacı tümör büyüme hızı ile FDG tutulumu arasında korelasyon olduğunu saptamıştır.¹⁰⁹ Başka bir grup araştırmacı ise immunohistokimyasal olarak transmembran glukoz taşıyıcılarının (Glut1 ve Glut3) aşırı üretiminin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁰ Bu çalışmalardan yola çıkarak, prognostik faktör olarak FDG tutulumunun sağ kalım ile ilişkisini araştıran çalışmalar gündeme gelmiştir. Ahuja ve arkadaşları, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, evre I-IV arası 155 KHDAK hastasının verilerini değerlendirmişler ve aynı evrelerdeki farklı FDG tutulumuna sahip hastaların yaşam sürelerinin de farklı olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre primer tümörü yüksek FDG tutulumu gösteren hastaların sağ kalımlarının daha kısa olduğu ileri sürülmektedir.³ Sonrasında Vansteenkiste ve arkadaşları 125 potansiyel opere edilebilir KHDAK hastasında, SUV değerinin 7'nin altında olanların, 2 yıllık

beklenen sağ kalımlarının 7'nin üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha uzun olduğunu göstermişlerdir.⁴ Takip eden yıllarda Higashi ve Dhital'in çalışmaları bu bulguları destekler yöndedir.^{89,131} Benzer olarak Lee ve arkadaşları da 76 sınırlı ve yaygın evre KHAK hastalarını çalışmalarına almışlar ve her iki evrede de yüksek SUVmax değerlerinin kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.¹³²

Ancak yakın zaman önce Hoang ve arkadaşları ise retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında evre III-IV arası, 214 KHDAK hastasını almışlardır. Çalışmadaki hastaların primer tümör SUVmax değeri ortalaması 11,1 olup bu değerin altında ve üstünde olan hastaların sağ kalım açısından anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.¹³³ Vesselle ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptıkları bir başka çalışmada ise potansiyel rezekte edilebilir 208 KHDAK hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada tek değişkenli analizlerde SUVmax ve PVC-SUVmax (*Partial Volume Corrected-SUVmax*) değeri 7 ve üzerinde olan hastalarda, değerleri 7'nin altında olanlara göre sağ kalımlarının anlamlı derecede kısa olduğu ancak evre, tümör boyutu ve yaş göz önünde bulundurularak yapılan çok değişkenli analizlerde SUVmax ve PVC-SUVmax'ın prognoz belirlenmesinde TNM evresinin verdiği bilgiye ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir.¹³⁴

Bu çalışmaların ışığında biz de çalışmamızı akciğer kanserinde, prognostik faktör olarak FDG tutulumunu değerlendirmeye yönelik olarak tasarladık. Bu çerçevede radyolojik, histolojik ve klinik verilerin SUVmax ile ilişkisini incelendik. Çalışmamız retrospektif olup, hastaların dosya verilerinin taranmasına dayanmaktadır. Hastalar histolojik gruplar, TNM evresi ve ayrı ayrı T, N, M kategorileri, tümör boyutu, radyolojik olarak tümör yerleşim yeri, görünümü ve sınır özellikleri ile SFT verileri açısından SUVmax değerlerine göre karşılaştırıldı. Çalışmamızda histolojik gruplar, TNM evresi, T, N, M kategorileri, tümör sınırı, radyolojik görünümü ve atelektazi varlığı ile SUVmax arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, plevral efüzyon varlığı ve SFT bulgularıyla ise anlamlı ilişki bulundu.

Tümör boyutunun, KHDAK'ta prognostik bir faktör olduğu kabul edilmektedir.¹³⁵ Bizim çalışmamıza benzer şekilde daha önce yapılan çalışmaların birçoğunda tümör boyutu ile SUV tutulumu arasındaki ilişki ortaya konmuştur.¹³⁶⁻¹³⁹ Bu çalışmaların bir kısmında, tümör boyutunun arttıkça SUV değerinin de arttığı gösterilmiştir. Li ve arkadaşları değişik histolojik tipteki 107 KHDAK hastasını retrospektif olarak

incelemişlerdir. Bu çalışmada evre I-IV arasında olan hastaların tümör boyutları 0,9-3,0 cm arasındadır ve tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.¹⁴⁰ Brown ve arkadaşları adenokarsinom, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinom histolojik tiplerinden oluşan 23 hastayı kapsayan çalışmalarında SUVmax değeri ile histolojik bulguları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre tüm histolojik tipler bir arada değerlendirildiğinde SUVmax değeri, tümör boyutunun artışı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak histolojik alt gruplara göre bakıldığında adenokarsinomda tümör boyutu ile SUV değeri arasında korelasyon mevcutken epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinomda anlamlı korelasyon bulunmamaktadır.¹³⁶ Tümör boyutunun küçük olması durumunda parsiyel volüm etkisine bağlı olarak SUV değerinin asıl değerden farklı ölçülebileceği, bu sebeple belli bir boyutun altında olan tümörlerde SUV değerinde düzeltme yapılması gerektiği ileri sürülmektedir.⁷⁸ Bununla ilişkili olarak bazı araştırmacılar parsiyel volüm etkisine göre düzeltilmiş PVC SUVmax ile çalışmışlardır. Dooms ve arkadaşlarının SUV değeri ile sağ kalım ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, prospektif olarak inceledikleri evre I-II KHDAK hastalarının tümör boyutu da değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hem SUVmax hem de PVC SUVmax çalışılmış olup PVC SUVmax'da biraz azalmakla beraber, tümör boyutu ile her iki değer arasında güçlü, pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.¹³⁷ Vesselle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise evre I-IV arasındaki 39 KHDAK hastası alınmıştır. Bu çalışmadaki olguların tümör boyutu 0,7-6,1cm'dir. Tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon bulunurken, PVC SUVmax ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.¹⁴¹ Bununla beraber bazı araştırmacılar da aksi yönde, yani tümör boyutu ile SUV değeri arasında korelasyon olmadığını gösteren veriler elde etmişlerdir.¹⁴² Bizim çalışmamızda PVC SUVmax değil sadece SUVmax değerlendirildi ve tümör boyutu ile SUVmax arasında zayıf da olsa pozitif bir korelasyon mevcut olduğu görüldü. Genel olarak çalışmamıza giren hastaların tümör boyutlarının diğer çalışmalara göre daha büyük olması korelasyonun zayıf bulunması ile ilişkili olabilir. Tümör boyutunun artışı ile beraber tümör yapısında nekroz ve inflamasyon gibi FDG tutulumunu etkileyebilecek durumlar göz önünde bulundurulması gereken faktörler olarak düşünülebilir.

Güncel çalışmalarda FDG tutulumu ile TNM evresi arasındaki ilişki yaygın olarak çalışılmıştır. Eschmann ve arkadaşları epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük

hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, bronkoalveolar karsinom ve nonspesifik KHDAK histolojilerini içeren; evre IIIA ve IIIB'deki 159 hastayı ortalama SUV değerleri ve sağ kalım açısından karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada evre IIIA'da SUV değeri evre IIIB'den daha düşük saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca SUV değeri 12 ve üzerinde olanlarda sağ kalım 12'nin altında olanlara göre anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre araştırmacılar ileri evrelerde de SUV değerinin prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁴² Li ve arkadaşları tümör boyutu etkisini ekarte ederek TNM evrelemesine göre evre I-IV arasında ve hepsi klinik olarak T1 kategorisinde olan değişik histolojik alt tiplerdeki 107 KHDAK hastasını çalışmalarına almışlardır. Sonuç olarak evre ilerledikçe SUVmax değeri artış göstermektedir ve evreler arasındaki bu SUVmax farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹⁴⁰ Cerfolio ve arkadaşları da 315 KHDAK'lı hastayı kapsayan çalışmalarında evre I-IV arasındaki hastalarda farklı derecelerde SUVmax değeri olduğunu bulmuşlar ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptamışlardır.¹⁴³

Bizim çalışmamızda çoğunlukla evre III-IV hastalar bulunmaktaydı ve evre I-IIIA ile evre IIIB-IV, SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında fark bulunamadı. Bunu her ne kadar hastaların ileri evrede toplanması ve çalışma grubunun küçük olmasına bağlayabilirsek de, Jeong ve arkadaşlarının çalışmalarında benzer sonuçlara erken evre ağırlıklı hasta grubunda da ulaşmış olması sonuçlarımızı destekler görünmektedir. Jeong ve arkadaşları, 73 hastayla yaptıkları çalışmalarında, olguları evrelere göre kategorize ederken evre I-IIIA arasını bir grup (53 hasta), evre IIIB-IV ise ikinci grup (20 hasta) olarak almışlardır. Evreler arasında SUVmax karşılaştırılırken daha homojen bir grup oluşturmak için epidermoid karsinomlar ile epidermoid dışı karsinomlar ayrı ayrı karşılaştırılmış ve her iki histolojik kategoride de evreler arasında SUVmax değeri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁴⁴ Han ve arkadaşları da epidermoid ve adenokarsinomlu hastalardaki çalışmalarında, evre I-II (24 hasta) ile evre III (9 hasta) arasında anlamlı SUVmax farkı saptamamışlardır.¹⁴⁵ Yine Dooms ve arkadaşları da epidermoid karsinom, adenokarsinom ve büyük hücre karsinomlu 45 hastalık çalışmalarında hem SUVmax hem de PVC SUVmax'ı karşılaştırmış ve evre I ile II arasında her iki FDG tutulumu değerinde de anlamlı fark saptamamışlardır.¹³⁷ Zhang ve arkadaşları evre I-III arasında cerrahi uygulanan 82 KHDAK hastasını

retrospektif olarak, sağ kalım ve preoperatif SUVmax değerleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada TNM evresi ile SUVmax arasında korelasyon bulunamamıştır ancak SUVmax değeri 11'in üzerinde olanlarda, sağ kalım süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu saptanmıştır.¹⁴⁶ Chong ve arkadaşları da karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK histolojilerinden oluşan 37 hastayla yaptıkları çalışmalarında tümör evresi ile SUVmax arasında korelasyon saptayamamışlardır. Ancak büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK grubunda yüksek SUVmax değeri olanlarda daha kısa sağ kalım olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁷

Bizim çalışmamıza çok benzer olarak Hoang ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarına sadece evre IIIA, IIIB ve IV hastaları almışlardır. Ayrıca bizim çalışmamızdakine benzer şekilde plevral efüzyonlu hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre plevral efüzyonu olmayan evre IIIA+IIIB hastalarla plevral efüzyonlu evre IIIB+IV hastalar arasında sağ kalımda anlamlı farklılık vardır. Ancak evre IIIA+IIIB plevral efüzyonsuz hastalarda, SUVmax değeri plevral efüzyonlu evre IIIB+IV grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olsa da ($p=0,049$) SUVmax değerleri arasındaki farkın klinik olarak dikkate alınabilir derecede olmadığını belirtmişlerdir. Buna dayanarak araştırmacılar evre IIIA+IIIB radikal girişim yapılan hastalarla plevral efüzyonlu evre IIIB+IV palyatif tedavi uygulanan hastaların karşılaştırmasında SUVmax'ın prognostik bir gösterge olarak kullanılamayacağını ileri sürmüşlerdir.¹³³ Bizim çalışmamızda erken evredeki olguların sayıları istatistiksel karşılaştırma için çok küçük olduğundan potansiyel opere edilebilir (evre I-III A) ve opere edilemeyen (evre IIIB-IV) olgular şeklinde 2 gruba ayrılarak karşılaştırma yapıldı ve gruplar arasında SUVmax açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda evre I-III A'da 30 ve evre IIIB-IV'de 67 olmak üzere toplam 97 hasta ile bu sonuçlara ulaşılmışken, Hoang ve arkadaşlarının çalışmasında evre IIIA+IIIB plevral efüzyonsuz 118 hasta ile evre IIIB+IV'de 96, toplam 214 hasta karşılaştırılarak aynı sonuçlara ulaşılmıştır.

TNM evresinin yanında tek başına T, N ve M kategorileri ile primer tümörün FDG tutulumu arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından incelenmiştir. T kategorisi tümör boyutu ile ilişkili olmasına rağmen hava yolu lokalizasyonu ve komşu anatomik yapıya lokal invazyon derecesi, tümör boyutu küçük olsa da evrenin ileri olmasına yol açabilir. Bu nedenle FDG tutulumu ile olan ilişkisi ayrıca incelenmiştir. Cerfolio ve

arkadaşlarının daha önce bahsedilen 315 KHDAK'lı hastayı kapsayan çalışmalarında, TNM evresi, T kategorisi, lenf nodu ve uzak metastazı durumu ayrı ayrı incelenmiştir. Buna göre SUVmax değerinin; T, N, ve M kategorileri ile pozitif korelasyonu olduğu ve lenfovasküler invazyonu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca rezeksiyon uygulanmış erken evre hastalarda (evre I-IIIa) aynı evrede olmalarına rağmen SUVmax değeri yüksek olanların, SUVmax değeri düşük olanlarla karşılaştırıldığında; rekürens oranlarının daha yüksek ve sağ kalım sürelerinin anlamlı derecede daha kısa olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹⁴³

Li ve arkadaşlarının çalışmasında N0M0 hastaların, primer tümör SUVmax değerinin, N1-3M0 hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada N0M0 olgularla uzak metastazı olan hastalar karşılaştırıldığında, uzak metastazı olan hastalarda SUVmax değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁴⁰ Nambu ve arkadaşları da KHAK ve KHDAK'ni kapsayan 66 hastalı çalışmalarında primer tümör SUVmax değeri ile metastatik lenf nodu sayısı ve N kategorisi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamışlar ve primer tümörün yüksek FDG tutulumunda, lenf nodu metastazı olasılığının arttığını belirtmişlerdir.¹⁴⁸ Lee ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, BT ve PET'e dayanan, klinik olarak evre I kabul edilen hastaların mediastinoskopi veya cerrahi ile patolojik evrelemesi yapılmıştır. Çalışmaya göre primer tümör yüksek SUVmax değerlerinin, büyük tümörlerin, santral yerleşimli tümörlerin ve adenokarsinom hücre tipinin, mediastinal lenf nodu metastazı (N2) için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁹ Sachs ve arkadaşları da evre I-IV arası, lenf nodu ve uzak metastaz durumu patolojik olarak doğrulanmış 139 KHDAK'lı olguyu çalışmalarına almışlardır. Sonuç olarak primer tümörün SUVmax değeri ile nodal veya uzak metastaz varlığı arasında yüksek derecede anlamlı korelasyon saptamışlardır. Bu çalışmaya göre her bir ünite SUVmax artışına karşılık, nodal veya uzak metastaz olasılığı % 13 artmaktadır. Bu sebeple çalışmacılar tarafından, primer tümöre ait yüksek SUVmax değerlerinin saptanması durumunda titiz bir lenf nodu ve uzak metastaz araştırması önerilmektedir.¹⁵⁰ Bunların yanı sıra Dooms ve arkadaşlarının primer tümörün FDG tutulumu ile histolojik alt tip ve TNM evresi arasında ilişki saptamadıkları çalışmalarında ise N0 ve N1 olguların primer tümör SUVmax değerleri arasında da fark bulunamamıştır.¹³⁷ Benzer şekilde Han ve arkadaşlarının çalışmasında da evre I-III arasındaki 23 hastada, lenf nodu metastazı olan

hastalarla, olmayanların primer tümör SUVmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.¹⁴⁵ Eschmann ve Cerfolio ise daha önce bahsedilen çalışmalarında, uzak organ metastazı olan (M1) hastaların primer tümör SUV değerleri, metastazı olmayanlara (M0) göre daha yüksek bulunmuştur.^{142,143}

Bizim çalışmamızda T kategorisi tüm hastalar arasında ve lenf nodu metastazı ile uzak metastazı bulunmayan hasta alt grubunda (N0M0) ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tüm hastalar arasında bakıldığında T kategorisi ile SUVmax arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla beraber p değeri istatistiksel anlam düzeyine yaklaşma eğilimindedir (p=0,053). Bu durumun olası bir nedeni T1a'dan T4'de doğru gidildikçe tümör boyutunun da artıyor olmasıdır. Nitekim tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 2). Tümör boyutu küçük olup, T3 ve T4 kategorilerinde bulunan örnek sayılarımızın azlığı nedeniyle, bu kategoriler arasında SUVmax değerlerinin farklı olup olmadığı hakkında yorum yapılamadı. Yine örnek sayılarının az olması nedeniyle metastaz olmayan grupta T kategorisi için istatistiksel işlem yapılamadı. Çalışmamızda tüm hastalarda, uzak organ metastazı olup olmadığına bakılmaksızın, primer tümör SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında, N kategorileri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine tüm hastalarda lenf nodu metastazı olanlar ile herhangi bir yerde lenf nodu metastazı olanların karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Uzak organ metastazı olanlar çıkarıldıktan sonraki analizlerde de durum aynıydı. Bu durumda da yine örnek sayılarının az olması, sonuçları etkileyebilecek en önemli neden olarak durmaktadır. Çalışmamızda uzak organ metastazı olan hastalarla, olmayanların primer tümör SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

SUVmax'ın KHDAK'nin histolojik alt tipleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Prognostik faktör olarak özellikle bronkoalveolar karsinomun diğer alt tiplerle karşılaştırıldığı çalışmalarda, bu histolojik tipte SUV değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca bronkoalveolar karsinom, bronkoalveolar dışı adenokarsinomlarla karşılaştırıldığında, SUV değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.^{144,151-154} Bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörlerin PET'de negatif sonuçlar verebileceği, benign-malign ayrımı ile ilgili PET çalışmalarında belirtilmiştir. Bunların dışında sık

görülen akciğer kanseri alt tiplerinin karşılaştırıldığı çalışmalar ise farklı sonuçlar içermektedir.

Vesselle ve arkadaşlarının potansiyel rezekte edilebilir tümörü bulunan 178 hastayı kapsayan çalışmalarında; bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinom histolojik tipleri SUVmax değeri yönünden karşılaştırılmıştır. Buna göre bronkoalveolar karsinomun SUVmax değeri diğer tüm alt tiplerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada adenokarsinomun SUVmax değeri de epidermoid ve büyük hücreli alt tiplerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Epidermoid ve büyük hücreli karsinomlar arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁵⁵ Bunu destekleyen bir başka çalışmada, Li ve arkadaşları evre I-IV arası 266 adenokarsinom ve epidermoid karsinom hastasını karşılaştırmışlar. Burada adenokarsinomun SUVmax değeri epidermoid karsinoma göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.¹³⁸ Adenokarsinomun SUV değerini diğer alt tiplere göre anlamlı derecede düşük bulan benzer başka çalışmalar da bulunmaktadır.^{136,142,144,145,151,156} Ancak ilginç olarak benign ve malign lezyonların bir arada çalışıldığı bir çalışmada araştırmacılar, adenokarsinom ile benign lezyonlar arasında anlamlı SUV farklılığı olmadığını belirtmişler ve adenokarsinomlar söz konusu olduğunda FDG PET kullanımının sıkıntılı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Üstelik bu çalışmada adenokarsinom grubunda bronkoalveolar karsinom alt tipi de yoktu.¹⁵⁷ de Geus-Oei ve arkadaşlarının KHDAK hastaları ile yaptıkları çalışmada toplam 19 adenokarsinom, epidermoid karsinom ve büyük hücreli karsinom olgusunun SUV değerleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada FDG tutulumu için *meanSUV* değeri kullanılmıştır. Buna göre epidermoid karsinomda SUV değeri adenokarsinom ve büyük hücreli karsinoma göre anlamlı derecede yüksek iken adenokarsinom ile büyük hücreli karsinom arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹⁵⁶ Bununla beraber akciğer kanserinin alt tipleri arasında, adenokarsinom dahil olmak üzere SUV değeri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Dooms ve arkadaşları evre I-II, epidermoid, büyük hücreli ve adenokarsinom alt tiplerini içeren 91 hastanın bulunduğu çalışmalarında, histolojik tipler arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır.¹³⁷ Benzer olarak Cerfolio ve arkadaşları evre I-IV hastaları kapsayan çalışmalarında epidermoid karsinom ve adenokarsinomun SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır.¹⁴³ Yine Dhital ve arkadaşlarının

yaptığı adenokarsinom, epidermoid karsinom, büyük hücreli karsinom ve az sayıda KHAK ile karsinoid tümörün de değerlendirildiği çalışmada histolojik alt tip ile SUV değeri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.¹³¹

Bizim çalışmamızda adenokarsinom, epidermoid karsinom, KHAK ve alt tipi belirlenemeyen akciğer kanseri histolojik tipleri karşılaştırılmıştır. Histolojik gruplardan alt tipi belirlenemeyen KHDAK grubu, heterojen olup az sayıda adenoskuamöz, büyük hücreli karsinom ve pleomorfik karsinom türlerini içermektedir. Adenokarsinom ile epidermoid karsinom, adenokarsinom ile KHAK, adenokarsinom ile alt tipi belirlenemeyen KHDAK, epidermoid karsinom ile KHAK, epidermoid karsinom ile alt tipi belirlenemeyen KHDAK, KHAK ile alt tipi belirlenemeyen KHDAK gruplarının ikili karşılaştırmasında da SUV değerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır. Adenokarsinom grubunda SUVmax değeri epidermoid karsinoma göre daha düşük olma eğiliminde olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Akciğer kanserlerinin biyolojik agresifliğinin bir ölçütü de tümörün diferansiyasyonudur. Higashi ve arkadaşları tümör diferansiyasyonu ile SUV ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, bronkoalveolar karsinom ve farklı derecelerde diferansiye adenokarsinomların SUV değerlerini karşılaştırmışlardır. Buna göre bronkoalveolar karsinomda en düşük olmak üzere diğer adenokarsinomlarda diferansiyasyon kötüleştikçe SUV değeri de artmaktadır.¹²⁹ Aquino ve arkadaşları ise bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve epidermoid karsinom alt tiplerini içeren 81 KHDAK hastasını aldıkları çalışmalarında tümör diferansiyasyonu ile SUV arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.¹⁵¹ Bizim çalışmamızın retrospektif olması ve dosya verilerine dayanması nedeniyle hastaların tümör diferansiyasyonu verileri bulunamadı. Bu nedenle böyle bir değerlendirme yapılamadı.

Han ve arkadaşları santral tip tümörlerde FDG tutulumunun, periferik tümörlerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Buna periferik tümörlerin, düşük FDG tutulumuna sahip olan normal akciğer dokusu ile çevrili olmasına karşın, santral tümörlerin kalp ve büyük damarlar gibi doğal olarak yüksek FDG tutulumu gösteren yapılarla komşuluklarının neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁴⁵ Benzer şekilde bizim çalışmamızda da SUVmax değeri santral tümörlerde periferik olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Bazı çalışmalarda primer tümörle beraber atelektazi, plevral efüzyon ya da obstrüktif pnömoni varlığı araştırmacılar tarafından dışlama kriteri olarak alınmıştır. Bizim çalışmamızda atelektazi ya da plevral efüzyonu olan hastalar da yer almaktadır. Atelektazisi olan ve olmayan olguların SUVmax değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla ilgili olarak Gerbaudo ve arkadaşları çalışmalarında atelektazi alanının SUV değerinin boyutla ilişkisiz olarak, normal akciğer dokusuna göre yüksek olmakla beraber tümöral dokunun SUV değerinden anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir.¹⁵⁸ Duysinx ve arkadaşları ise T4 plevral efüzyonlu KHDAK olgularında yaptıkları çalışmalarında, primer tümör ile plörezinin SUVmax değerleri arasında korelasyon olmadığını, buna karşın plörezi alanının SUV değeri ile sağ kalım arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.¹⁵⁹ Hoang ve arkadaşları da daha önce bahsedilen ileri evre hastalarda yaptıkları çalışmalarına plevral efüzyonlu hastaları da dahil etmişlerdir. Bu çalışmada plevral efüzyonu olmayan evre IIIA+IIIB hastalarda sağ kalım, plevral efüzyonluları da içeren evre IIIB+IV grubu hastalara göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Plevral efüzyonluları içeren evre IIIB/IV hastalarda primer tümör SUVmax değeri, efüzyonu olmayan evre IIIA+IIIB hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen ($p=0,049$), SUVmax değerleri arasındaki farkın klinik olarak kullanılamayacak derecede az olduğu belirtilmiştir.¹³³ Çalışmamızda plörezi alanının SUV değerine bakılmamış olup, plevral efüzyon varlığına göre sadece primer tümörün SUVmax değeri incelenmiştir. Plevral efüzyonun eşlik ettiği tümörlerde SUVmax anlamlı olarak daha düşük bulunmakla beraber efüzyonların malign ya da paramalign olup olmadıkları bilinmemektedir. Bu nedenle bununla ilgili yorum yapamadık. Bu durumu değerlendirmek için plörezi alanının SUV değerini ölçen ve sıvının malign olduğunun kesin olarak gösterildiği hasta grupları ile planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aquino ve arkadaşlarının bronkoalveolar karsinom alt tipinin SUVmax değerinin diğer alt tiplere göre daha düşük olduğunu gösterdikleri çalışmada saf buzluca ve miks (solid ve buzluca görünümü birarada) radyolojik görünümünün bronkoalveolar karsinom ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁵¹ Ancak bu çalışmada radyolojik görünümün SUVmax ile ilişkisine değinilmemiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da miks adenokarsinomlarda patolojik örnekte bronkoalveolar karsinom görülme oranı ile SUVmax arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Bu

çalışmada da radyolojik görünüm ile SUVmax arasında direkt bir ilişkiden bahsedilmemiştir.¹⁶⁰ Bizim çalışmamızda saf buzluca görünümü hiç mevcut değildi ve sadece bir bronkoalveolar karsinom vardı. Radyolojik görünüm olarak miks ve solid tümörlerin SUVmax değerleri arasında anlamlı farklılık saptanamadı.

Radyolojik olarak tümör sınırının spiküler olması malignite için güçlü bir gösterge kabul edilir. Düzgün ya da lobüle tümör sınırı maligniteyi dışlamamakla beraber benign hastalık olasılığını nispeten artırır. Çalışmamızda tümör sınırının farklı radyolojik görünimleri, SUVmax değerleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Clavo ve arkadaşları, *in vitro* yaptıkları çalışmalarında, akciğer dışı çeşitli malign hücre örneklerinde hipoksiye cevap olarak, tümöral hücrelerin SUV değerinin arttığını göstermişlerdir.¹⁶¹ Benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir.^{162,163} Bununla birlikte akciğer kanseri için çelişkili veriler bulunmaktadır. Pedersen ve arkadaşları KHAK hücre serileri ile yaptıkları çalışmalarda *in vitro* ve *in vivo* hayvan deneylerinde, akut hipoksiye maruziyet sonrası SUV değerinin arttığını göstermişlerdir.¹⁶⁴ Cherk ve arkadaşları ise 17 KHDAK hastasından alınan biyopsi örneklerinde, FDG'nin hipoksik alanlarda daha az tutulum gösterdiğini ancak hipoksi ile SUV değeri arasında korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir.¹⁶⁵ Bizim çalışmamızda hastaların dosya kayıtları göz önüne alındığında hipoksemik olup olmadıkları ya da KOAH veya başka bir obstrüktif hastalıklarının varlığına dair kesin bir bilgi olmamakla birlikte 49 hastanın SFT kaydı mevcuttu. Bu kayıtlardan yola çıkarak FEV1/FVC 70'in altında olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, obstrüktif olanlarda SUVmax değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Histolojik alt gruplarda da yine SUVmax obstrüktif olanlarda daha düşüktü. Ulaşabildiğimiz İngilizce literatürdeki klinik çalışmalarda böyle bir ilişki daha önce değerlendirilmemişti. Örnek sayılarının yetersizliği nedeni ile alt gruplarda istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Klinik olarak SFT verileri ile SUV değerini karşılaştıracak prospektif çalışmalar konuya açıklık getirebilir.

Çalışmamızın bazı yönlerden kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olması ve alınan verilerin hasta dosyalarına dayanması nedeniyle, sağ kalım ve tümör diferansiyasyonu ile ilgili veri toplanamadı. Ayrıca çalışmaya alınan plevral efüzyonların malign ya da paramalign olup olmadıkları bilinmemektedir ve plörezi

alanının SUV değerine bakılmamıştır. Evreleme TNM 7. edisyona göre klinik olarak yapılmıştır. Çalışmamızda 11 KHAK hastasının verileri KHDAK grupları ile karşılaştırılmıştır. Yine bu hastaların evrelemesinde de diğer histolojik gruplarla uyumluluk sağlanması amacıyla TNM evrelemesi kullanılmıştır. Tümör boyutunun küçülmesi ile ölçülen SUVmax değerinde hatalar olabileceği, bu sebeple belli bir tümör boyutunun altında PVC SUVmax bakılması gerektiği, bazı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bu durumu değerlendiremedik.

Son zamanlarda FDG-PET'in, akciğer kanserinin prognozunu belirlemeye yönelik yeni bir belirteç olup olmadığı, üzerinde önemle durulan bir konudur. SUV değerinin biyolojik agresiflik ve prognoz değerlendirmesinde kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Ahuja, Vansteenkiste, Eschmann ve Cerfolio'nun kısmen geniş hasta grupları ile yaptıkları çalışmalarda, PET'te primer tümörü yüksek SUV değerine sahip olan hastaların sağ kalımlarının daha kısa olduğu belirtilmektedir.^{3,4,142,143} Bununla birlikte araştırmacılar tarafından SUV için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Yine çalışmaların metodolojileri arasında önemli farklar bulunmaktadır. Çalışmaların çok büyük bir kısmı KHDAK'ne yönelik olarak planlanmış olup KHAK için ise veri azdır. Ayrıca bazı araştırmacılar ise FDG tutulumunun akciğer kanseri için prognostik bir faktör olmadığı yönünde sonuçlar elde etmişlerdir. IASLC tarafından 2008 yılında yayınlanan bir meta-analizde bu çalışmaların bir kısmı toparlanarak 1474 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Buna göre, tek değişkenli analizler SUVmax'ın güçlü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Ancak çok değişkenli analizlerin uygulanabileceği çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.⁷ Henüz baskı aşamasında olan bu meta-analizin güncellenmiş haline yeni çalışmalar eklenerek 1000 kadar yeni hastanın verileri ile SUV ve prognoz ilişkisi tekrar değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde de öncekine benzer olarak SUV değerinin mevcut verilerle hastanın prognozunu etkileyebilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmalar arasındaki evre, histoloji, SUV'un değerlendirilmesi ile ilgili yöntem farklılıkları ve alınan hastaların, sağ kalımları ile ilgili güncel verilerin olmadığı belirtilerek, SUV'un bağımsız prognostik bir faktör olarak tanımlanması için ileri çalışmaların gerekli olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁶

SUVmax'ın akciğer kanseri için bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı ve SUV değerinin etkilendiği faktörler konusundaki veriler farklılık arz etmektedir. Bu alandaki veriler, kesin bir ifade belirtmek için yeterli değildir. Bizim çalışmamızda SUVmax ile TNM evresi, histolojik alt tip, T, N, M kategoileri, atelektazi varlığı ve tümör radyolojik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Tümör boyutu, yerleşimi ve SFT bulgularıyla ise anlamlı ilişki olduğu saptandı. Çalışmamızda kısıtlılıklar olmakla beraber sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle ileri evre akciğer kanserlerinde SUVmax değerinin prognoz tayininde kullanırlılığı ile ilgili prospektif olarak planmış, çok merkezli ve çok sayıda hasta grubunu kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri mevcut tanı ve tedavi olanaklarına rağmen tüm dünyada her iki cinste de kansere bağlı ölümlerde ilk sıradadır. Hastalığın 5 yıllık mortalite oranları geçen son 2-3 dekatta hala yüksektir. Hastalığın oluşumuna yönelik sigara, çevresel ve mesleki maruziyetin önlenmesi bir yana, erken tanı ve hasta özelinde spesifik tedavi için yapılan ve yapılacak çalışmalar büyük önem kazanmaktadır.

Hastalığın evresi halen prognostik faktörler arasında en önde gelenidir. Performans durumu, yaş, histolojik alt tip ve tümör diferansiyasyonu ise belirli hasta gruplarında göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir. Ancak bu temel nitelikleri benzer hasta gruplarında bile farklı sağ kalım sürelerinin olması çalışmacıları başka belirleyici etkenleri araştırmaya yöneltmiştir. Özellikle prognoz tayini için mevcut göstergelerin dışında yeni ve pratik olarak, kullanılabilir parametrelerin bulunmasının, hasta özelinde tedavilere daha iyi sonuçlar getireceği beklentisi yüksektir.

Akciğer kanserinin biyolojik yapısını anlamaya yönelik araştırılan birtakım moleküler prognostik faktörlerin yanında *non invaziv* olması nedeniyle PET ve PET/BT ile ilgili, bu alanda göz ardı edilemeyecek önemli sonuçlar bildirilmiştir. Son bir kaç yılda primer tümörün SUV değerinin, bağımsız prognostik bir faktör olduğu yönünde sonuçlar ortaya koyan çalışmaların yanı sıra aksi yönde çalışmaların yayımlanması bu konuda daha detaylı çalışmaları gerektirmektedir.

Bizim çalışmamızda ağırlıklı olarak ileri evrelerde bulunan 97 hastanın histolojik, radyolojik ve klinik parametreleri ile SUVmax ilişkisine bakıldı. SUVmax ile tümörün TNM evresi, T, N ve M kategorileri, histolojik alt tip, radyolojik görünüm, sınır özellikleri ve atelektazi varlığı arasında anlamlı ilişkisi saptanamadı. SUVmax'ın tümör boyutu, yerleşim yeri ve SFT'de hava yolu obstrüksiyonu varlığıyla ise anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı. SUVmax, tümör boyutu ile pozitif korelasyon göstermekte, santral yerleşimli tümörlerde periferik olanlara göre daha yüksek olmakta ve SFT'de hava yolu obstrüksiyonu varlığında, obstrüksiyonu olmayanlara göre daha düşük seyretmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına karşın birçok yayın sonuçlarımızı destekler niteliktedir. SFT verileri ile SUVmax değeri arasında ise ulaşabildiğimiz İngilizce

literatürdeki klinik çalışmalarda daha önce belirtilmemiş bir ilişki saptanmış olup konu üzerinde durulmaya değer görünmektedir. Akciğer kanserinde primer tümörün SUV değerinin prognoz ile ilişkisine ve FDG tutulumunu etkileyen parametrelere yönelik prospektif, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Minna, JD; Schiller JH.** Neoplasm of the lung. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed.). New York: McGraw-Hill. **2008**; 551–562.
2. **Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ.** Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* **2002**; 122:1037-1057.
3. **Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr.** The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* **1998**; 83:918–924.
4. **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 (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol.* **1999**; 17(10):3201-6.
5. **Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD, Russo JE, Recker BE, Saran PA, Wahl RL.** Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin Positron Imaging.* **1999**; 2:111–118.
6. **Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE, Bastian P, Vallie' res ASE, Wood DE.** Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: New contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res* **2007**; 13(11):3255 - 3263.
7. **Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, Alard S, Meert AP, Patz EF Jr, Lafitte JJ, Sculier JP;** European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. 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. *J Thorac Oncol* **2008**; 3(1):6-12.
8. **Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P.** Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* **2005**; 55:74-108.
9. **Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P.** Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* **2007**; 18(3):581-92.
10. **Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.** Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* **2009**; 59(4):225-49.
11. **T.C. Sağlık Bakanlığı.** Kanseri İstatistikleri. Erişim:www.saglik.gov.tr
12. **Alberg AJ, Ford JG, Samet JM.** Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:29-55.
13. **Doll R, Peto R.** Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* **1978**; 32:303–313.
14. **Wu-Williams A, Samet JM.** Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer* New York, NY: Marcel Dekker **1994**; 71–108.
15. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: US Government Printing Office, US Environmental Protection Agency, **1992**.

16. **Boffetta P.** Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* **2002**; 28:30–40.
17. **Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al.** Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust Z J Public Health* **2001**; 25:203–211.
18. **Hecht SS.** Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **1999**; 91:1194–1210.
19. **Hecht SS.** Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* **2002**; 3:461–469.
20. **Jeffery PK.** Cigarette smoke induce damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Enviromental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Inc **1996**; (93,13):299-353.
21. **Schuller HM.** Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In. Kane MA Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Dekker Inc **1998**;441-464.
22. **Breuer RH, Pasic A, Smit EF, Van Vliet E, Noordegraaf AV, Risse EJ, Postmus PE, Sutedja TG.** The Natural Course of Preneoplastic Lesions in Bronchial Epithelium. *Clinical Cancer Research* **2005**; 11:537–543.
23. **Alberg A J, Samet J M.** Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* **2003**; 123:21-49.
24. **Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtoma J, Albones D.** Development of comprehensive dietary antioxidants index and application to lung cancer risk in cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* **2004**; 160:68-76.
25. **Alberg A.** The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* **2002**; 180:121–137.
26. **Doll R, Peto R.** The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* **1981**; 66:1191–1308.
27. **Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR.** Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* **1995**; 6:617–624.
28. **Doll R.** Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* **1955**; 12:81–86.
29. **Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H.** Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci* **1979**; 330:91–116.
30. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, **1988**.
31. **Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM.** Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* **1995**; 87:817–827.
32. **Matakidou A, Eisen T, Houlston RS.** Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* **2005**; 93:825–833.
33. **Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE.** Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol* **1999**; 17:253–273.

34. **Hussain SP, Harris CC.** Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* **1998**; 58:4023–4037.
35. **Robles AI, Linke SP, Harris CC.** The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* **2002**; 21:6898–6907.
36. **Maitra A, Kumar V.** The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Eds. *Robbins pathologic basis of disease*: 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, **1994**: 529-530.
37. **Tockman MS.** Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, **1994**; 397–412.
38. **Ng TP.** Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore* **1994**; 23:752–755.
39. **Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, Bignon J.** Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* **1991**; 4:730–744.
40. **Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C.** Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* **2003**; 5:127-138.
41. **Jacobson DR.** Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc. **1999**: 139-156.
42. **Fong KW, Sekido Y, Minna JD.** Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1999**; 118:1136-1152.
43. **Hastürk S.** Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; **2000**:1-27.
44. **Fong KM, Minna JD.** Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Clinics In Chest Medicine* **2002**; 23:83-101.
45. **Minna JD.** The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* **1993**; 103: 445-456.
46. **Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G.** DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* **2007**; 356:800–808.
47. **Misra RR, Ratnasinghe D, Tangrea JA, Virtamo J, Andersen MR, Barrett M, Taylor PR, Albanes D.** Polymorphisms in the DNA repair genes XPD, XRCC1, XRCC3, and APE/ref-1, and the risk of lung cancer among male smokers in Finland. *Cancer Lett* **2003**; 191(2):171–178.
48. **Matullo G, Palli D, Peluso M, Guarrera S, Carturan S, Celentano E, Krogh V, Munnia A, Tumino R, Polidoro S, Piazza A, Vineis P.** XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* **2001**; 22(9):1437–1445.
49. **Ratnasinghe D, Yao SX, Tangrea JA, Qiao Y, Andersen MR, Barrett MJ, Giffen CA, Erozan Y, Tockman MS, Taylor PR.** Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2001**; 10(2):119–123.
50. **Zeren EH.** Akciğer Kanserine Patolojik Yaklaşım. In: Hastürk S, Yüksel M, Eds. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Bilmedya Grup, **2000**; 2: 29–45.
51. **Mcloud TC.** Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* **2002**; 23:123-35.

52. **Riviera MP, Metha CA**, Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:131-148.
53. **Travis WD, Linder J, Mackay B**. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Eds. *Lung cancer principles and practice*. 2nd Ed Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins; **1996**; 361–389.
54. **Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS**. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* **1970**; 73:1003–1024.
55. **Buccheri G, Ferrigno D**. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* **2004**; 24:898–904.
56. **Koyi H, Hillerdal G, Branden E**. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* **2002**; 35:53–57.
57. **Spiro SG, Gould MK, Colice GL**. American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132(3):149-160.
58. **Kraut M, Wozniak A**. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. *Lung cancer*. 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins **2000**; 29:521-534.
59. **Carr DT, Holoye PY, Hong WK**. Bronchogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; **1994**: 1528–1596.
60. **Johnson DH, Blanke CD**. Small cell lung cancer: diagnosis, treatment and natural history. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, Eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd Ed. New York: Mc Graw Hill, **1998**; 1819–1831.
61. **Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C**. Paraneoplastik sendromlar. In: Çavdar T, Ekim N, Eds. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **1999**; 192–201.
62. **Foster BB, Muller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG**. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* **1989**; 170:441–445.
63. **Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW**. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* **1988**; 150:265–268.
64. **Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP**. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* **1987**; 31:159–165
65. **Spiro SG, JC Porter**. Lung Cancer- Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166:1166-1196.
66. **Rivera MP, Mehta AC**. Initial Diagnosis of Lung Cancer *Chest* **2007**; 132; 131-148.
67. **Shulman L. Ost D**. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* **2007**; 13:271–277.
68. **Tunacı A**. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; **2000**; 57–77.
69. **Kodallı N**. Göğüs Cerrahisinde Görüntüleme Yöntemleri. Yüksel M, Kalaycı G. Ed. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; **2001**; 49–63.

70. **Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T, Tanoue, Douglas M, Eric T, Frank D.** Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:178-201.
71. **Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Chan JK, Owens DK.** Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **2003**; 139:879-892.
72. PET El Kitabı. Erişim: http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf
Erişim tarihi: 20.03.2010
73. **Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, Ido T, MacGregor RR, Som P, Wan CN, Wolf AP, Kuhl DE, Reivich M.** Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* **1977**; 18: 990-996.
74. **Delbeke D.** Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; **2002**; 18-20.
75. **Jerusalem BG, Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G.** Whole-body positron emission tomography using 18-Fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood*, **1999**; 94 (2): 429-433.
76. **Moog F, Kotzerke J, Reske SN.** FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*, **1999**; 40 (9): 1407-1413.
77. **Delbeke D.** Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med*, **1999**; 40: 591-603.
78. **Soret M, Bacharach SL, Buvat I.** Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* **2007**; 48(6):932-45.
79. **Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Goodman PC, Coleman RE.** Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics*, **1998**; 18: 5-20.
80. **Cook GJ, Maisey MN.** The current status of clinical PET imaging. *Clin Radiol* **1996**; 51:603–613
81. **Reske SN, Kotzerke J.** FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III". *Eur J Nucl Med*, **2001**; 28:1707-1723.
82. **Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, Smit EF.** The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2004**; 31:1231–1236.
83. **Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S.** Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* **2005**;236(3):1011–1019.
84. **De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, Verschakelen JA.** Additional value of PET–CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* **2007**;17(1):23–32.
85. **Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME.** A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* **2001**; 42:1-93.

86. **Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, Wibmer T, Merk T, Hombach V, Reske SN.** Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2009**; 36(11):1807-1812.
87. **Cameron R, Loehrer Sr, Thomas CR Jr.** Neoplasms of the Mediastinum. In: DeVita VT HS, Rosenberg SA, Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, **2005**; 845-860.
88. **Kostakoglu L, Goldsmith SJ.** 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* **2003**; 44:224-239.
89. **Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H, Yamamoto I.** 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* **2002**; 43:39-45.
90. **Porte H, Roumilhac L, Eraldi L.** The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* **1998**;13:196-9.
91. **Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA.** Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* **2007**; 132(3):202-220.
92. **Poon RB.** Invasive diagnostic procedures. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, **2005**: 299-313.
93. **Reed CE, Silvestri GA.** Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins **2005**: 1534-1547.
94. **Yim APC, Shioe ADL.** Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic surgery*, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, **2005**: 314-326.
95. **Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P.** IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. 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. *J Thorac Oncol* **2007**; 2(8):694-705.
96. **Aysan T, Göksel T.** Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In Haydaroğlu A. Eds. *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi*. İzmir: Ege üniversitesi basımevi, **2000**; 91-101.
97. **Solan MJ, Werner-Wasik M.** Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* **2003**; 21:64-73.
98. **Wittekind CH, Greene F, Hutter RVP, Sobin LH, Henson DE.** *TNM Supplement. A Commentary On Uniform Use*. 3rd ed. New York, Wiley-Liss, **2003**.
99. **Ukena D, Hellwig D:** Value of FDG PET in the management of NSCLC. *Lung Cancer*, **2004**; 45:75-78.
100. **Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V.** Preoperative F-18 Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography Maximal Standardized Uptake Value Predicts Survival After Lung Cancer Resection. *J Clin Oncol* **2004**; 22:3255-3260.

101. **Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H.** Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. *Ann Thorac Surg* **2001**; 71:1759-1764.
102. **Abdul R.Jazieh, Mohammad H, John A.** Prognostic Factors in Patients with Surgically Resected Stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **2000**; 70:1168-1171.
103. **Cameron R, Loehrer SR, Thomas CR Jr.** Neoplasms of the Mediastinum: in DeVita VT HS, Rosenberg SA, (eds.): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; **2005**: 845-860.
104. **Goldstraw P.** *Manual in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer Staging* Orange Park, FL, USA. **2009**.
105. **Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J.** Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* **2003**; 45:49–59.
106. **Salminen E, MacManus M.** FDG-PET imaging in the management of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **2002**; 13:357–360.
107. **Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, Scherpereel A, Mascaux C, Moreau M, Roelandts M, Alard S, Meert AP, Patz EF Jr, Lafitte JJ, Sculier JP,** European lung cancer working party for the IASLC lung cancer staging project (2008) primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and metaanalysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, **2008**; 3:6–12.
108. **Nestle U, Kremp S, Grosu AL.** Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol* **2006**; 81:209–225.
109. **Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr., Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG.** Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* **1995**; 60:1348–1352.
110. **Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT.** Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage 1 nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* **1997**; 80:1046-1051.
111. **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 (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. **1999**; 17(10):3201-6.
112. **Port JL, Andrade RS, Levin MA, Korst RJ, Lee PC, Becker DE, Altorki NK.** Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2005**; 130(6):1611-1615.
113. **Sugawara Y, Quint LE, Iannettoni MD, Russo JE, Recker BE, Saran PA, Wahl RL.** Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin Positron Imaging*. **1999**; 2:111–118.
114. **Zhang D, Zhang R, Cheng G.** Jan; The surgical treatment of lung cancer: a retrospective analysis of 2004 cases. *Chin Med J (Engl)*, **1999**; 112(1):25-28.

115. **Moldvay J, Scheid P, Wild P, Nabil K, Siat J, Borrelly J, Marie B, Farré G, Labib T, Pottier G, Sesboüé R, Bronner C, Vignaud JM, Martinet Y, Martinet N.** Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* **2000**; 6(3):1125-34.
116. **Wisnivesky JP, Henschke C, McGinn T, Iannuzzi MC.** Prognosis of Stage II non-small cell lung cancer according to tumor and nodal status at diagnosis. *Lung Cancer* **2005**; 49(2):181-186.
117. **Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, Akar R, Beggs L, Salama FD, Duffy JP, Morgan WE.** Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* **2002**; 21:319 – 325.
118. **Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Shimokata K, Inoue H, Nukiwa T, Miyaoka E.** Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. A Japanese lung cancer registry study. Prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* **2008**; 3:46 –52.
119. **Foegle J, Hedelin G, Lebitasy M, Purohit A, Velten M, Quoix E.** Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* **2007**; 2:466–474.
120. **Fischer JR, Lahm H.** Validation of molecular and immunological factors with predictive importance in lung cancer. *Lung Cancer* **2004**; 45(2):151-161.
121. **Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, Goodman PC.** Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* **1993**; 188: 487–490.
122. **Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP.** Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* **1992**; 184: 441–444.
123. **Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP.** Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. *Chest* **1993**; 104:997–1002.
124. **Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT.** Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18-F]fluorodeoxyglucose. *Ann Thorac Surg* **1994**; 58:698–703.
125. **Gupta NC, Maloof J, Gunel E.** Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* **1996**; 37:943-948.
126. **Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA.** FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR* **2000**; 174:1005–1008.
127. **Kim YK, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kim H, Kwon OJ, Shim YM, Yi CA, Kim HY, Chung MJ.** Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer* **2007**; 109:1068–1077.
128. **Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I.** Pitfalls and artifacts in 18F-FDG and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* **2004**; 34:122–133.
129. **Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I.** Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* **1998**; 39:1016–1020.

130. **Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC.** Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* **1994**; 191:379–382.
131. **Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J.** [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* **2000**; 18:425-428.
132. **Lee YJ, Cho A, Cho BC, Yun M, Kim SK, Chang J, Moon JW, Park IK, Choi HJ, Kim JH.** High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* **2009**; 15(7):2426-32.
133. **Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE II, Patz EF Jr** Prognostic Value of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Carcinoma. *J Clin Oncol* **2008**; 26:1459-1464.
134. **Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE, Bastian P, Vallie' res ASE, Wood DE.** Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: New contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res* **2007**; 13(11):3255 - 3263.
135. **Mery CM, Pappas AN, Burt BM, Bueno R, Linden PA, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT.** Diameter of non-small cell lung cancer correlates with long-term survival: implications for T stage. *Chest* **2005**; 128(5):3255-3260.
136. **Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL.** Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* **1999**; 40(4):556-65.
137. **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. *J Thorac Oncol* **2009**; 4(7):822-828.
138. **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* **2009**; 13 (baskıda).
139. **Lu G, Wang Z, Zhu H, Chang L, Chen Y, Wu J, Zhao Y.** The Advantage of PET and CT Integration in Examination of Lung Tumors. *Int J Biomed Imaging*. **2007**; 2007:17131. Erişim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2233876/?tool=pubmed> Erişim tarihi:20.03.2010
140. **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.
141. **Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallires E, Wood DE.** Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* **2000**; 6(10):3837-3844.
142. **Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, Scheiderbauer J, Machulla HJ, Dittmann H, Vonthein R, Bares R.** Is standardised (18)F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2006**; 33(3):263-269.

143. **Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA.** The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2005**;130(1):151-159.
144. **Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM, Lee DS, Lee MC, Han SK, Shim YS.** Determination of the prognostic value of [(18F)]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commu* **2002**; 23(9):865-870.
145. **Han B, Lin S, Yu LJ, Wang RZ, Wang YY.** Correlation of 18F-FDG PET activity with expressions of survivin, Ki67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* **2009**; 30:831–837.
146. **Zhang ZJ, Chen JH, Meng L, Du JJ, Zhang L, Liu Y, Dai HH.** 18F-FDG uptake as a biologic factor predicting outcome in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)* **2007**; 120(2):125-131.
147. **Chong S, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Yi CA, Chung MJ, Oh DK, Lee JY.** Integrated PET/CT of pulmonary neuroendocrine tumors: diagnostic and prognostic implications. *Am J Roentgenol* **2007**; 188(5):1223-1231.
148. **Nambu A, Kato S, Sato Y, Okuwaki H, Nishikawa K, Saito A, Matsumoto K, Ichikawa T, Araki T.** Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med* **2009**; 23(3):269-275.
149. **Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK.** Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **2007**; 84(1):177-181.
150. **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. *Clin Lung Cancer* **2005**; 6(5):310-313.
151. **Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, Fischman AJ.** FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med* **2007**; 19(3):495-499.
152. **Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang XM, Xu L, Murakami M, Seki H, Oguchi M, Taki S, Nambu Y, Tonami H, Katsuda S, Yamamoto I.** Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [18F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* **2000**; 27(12):1778-1785.
153. **Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ, Rhee CH, Han J, Shin MH.** Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *Am J Roentgenol* **1998**; 170(4):935-939.
154. **Sun JS, Park KJ, Sheen SS, Yoon JK, Yoon SN, Lee KB, Hwang SC.** Clinical usefulness of the fluorodeoxyglucose (FDG)-PET maximal standardized uptake value (SUV) in combination with CT features for the differentiation of adenocarcinoma with a bronchioloalveolar carcinoma from other subtypes of non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* **2009**; 66(2):205-210.
155. **Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Jordan CD, Vallières E, Wood DE.** Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol* **2008**; 3(9):971-978.
156. **de Geus-Oei LF, van Krieken JH, 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.

157. **Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, Yanagihara K, Li M, Tanaka F, Wada H, Manabe T, Saga T.** [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* **2005**; 7(4):369-379.
158. **Gerbaudo VH, Julius B.** Anatomic-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *Eur J Radiol* **2007**; 64(3):401-405.
159. **Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Nguyen D, Bury T, Hustinx R, Louis R.** Prognostic value of metabolic imaging in non-small cell lung cancers with neoplastic pleural effusion. *Nucl Med Commun* **2008**; 29(11):982-986.
160. **Lee HY, Han J, Lee KS, Koo JH, Jeong SY, Kim BT, Cho YS, Shim YM, Kim J, Kim K, Choi YS.** Lung adenocarcinoma as a solitary pulmonary nodule: prognostic determinants of CT, PET, and histopathologic findings. *Lung Cancer* **2009**; 66(3):379-385.
161. **Clavo AC, Brown RS, Wahl RL.** Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med* **1995**; 36(9):1625-1632.
162. **Minn H, Clavo AC, Wahl RL.** Influence of hypoxia on tracer accumulation in squamous-cell carcinoma: in vitro evaluation for PET imaging. *Nucl Med Biol* **1996**; 23:941-946.
163. **Burgman P, Odonoghue JA, Humm JL, Ling CC.** Hypoxia induced increase in FDG uptake in MCF7 cells. *J Nucl Med* **2001**; 42:170-175.
164. **Pedersen MW, Holm S, Lund EL, Hojgaard L, Kristjansen PE.** Coregulation of glucose uptake and vascular endothelial growth factor (VEGF) in two small-cell lung cancer (SCLC) sublines in vivo and in vitro. *Neoplasia* **2001**; 3:80-87.
165. **Cherk MH, Foo SS, Poon AM, Knight SR, Murone C, Papenfuss AT, Sachinidis JI, Saunderson TH, O'Keefe GJ, Scott AM.** Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-Fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* **2006**; 47:1921-1926.
166. **Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, Munoz VT, Sculier JP.** Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* **2010**; 5 (suppl 4).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ozan UÇAR

Doğum Tarihi ve Yeri : 10.02.1980, Adıyaman

Medeni Durumu : Evli

Adres : Beyazevler M. S:80050 N:8/18
Çukurova Adana

Telefon : 0 (505) 742 21 74

E-mail : ozanucar@gmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği

Yabancı Dil : İngilizce