



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE SİSTEMİK
İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN (SII) ¹⁸F-FDG PET
BT'DEKİ METABOLİK PARAMETRELERLE KORELASYONU
VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hilal BAYBURTLU ERSOY
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2023



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE SİSTEMİK
İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN (SII) ¹⁸F-FDG PET
BT'DEKİ METABOLİK PARAMETRELERLE KORELASYONU
VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hilal BAYBURTLU ERSOY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer Tamer DOĞAN

SİVAS

2023



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 11/11/2020 tarih ve 2020/11-11 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, tezimin her aşamasında yanımda olup beni destekleyen, anlayışını esirgemeyen, yol göstericim, sayın tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Tamer DOĞAN'a; öğrencileri ve meslektaşları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Serdar BERK'e, Prof. Dr. Sefa Levent Özşahin'e ve Prof. Dr. Sulhattin ARSLAN'a;

Tezimin planlanmasında ve önemli bir ayağı olan görüntülemelerin değerlendirilmesi kısmında emeği geçen, değerli zamanını ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zekiye HASBEK'e;

Tez çalışmamda onkojik tedaviler konusunda destek ve yardımlarını gördüğüm saygıdeğer hocam Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi MUKADDES YILMAZ'a;

Sağlık işinin bir ekip işi olduğunu anlamamı sağlayan, parçası olmaktan gurur duyduğum ekip arkadaşlarım olan meslektaşlarıma, tüm hemşire ve personellerimize;

Hayatta desteklerini hep hissettiğim, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, üzerimde en büyük emeğe sahip canım aileme;

Tanıştığımız günden bu yana hayatın bütün zorluklarına birlikte göğüs gerdiğimiz tez sürecinde de tecrübelerini esirgemeyen, en iyi arkadaşım, sevgili eşim Hüseyin ERSOY'a ve varlığıyla bana huzur veren evlatlarım Ahmet Kemal ERSOY ve Yavuz Selim ERSOY'a;

Asistanlığım boyunca her konuda beni destekleyip cesaretlendiren, motive eden çalışma arkadaşlarım Dr. Neslihan UNUR ÇELİK ve Hem. Elif Özge KARAKULLUKÇU'ya

Teşekkür ederim.

ÖZET

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin (SII) ¹⁸F-FDG PET- BT'deki Metabolik Parametrelerle Korelasyonu ve Mortalite Üzerine Etkisi

Dr. Hilal BAYBURTLU ERSOY

**Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD
Sivas, 2023**

Akciğer kanseri dünya genelinde en sık tanı alan ve en sık ölüme neden olan kanserlerden biridir. Akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) diye iki gruba ayrıldığında yaklaşık %10-15 kadarı KHAK'dır. Sıklığı daha az olmasına karşın KHAK, daha agresif seyreder ve sağ kalım daha kısadır. Bu çalışmada 2013 yılından bu yana, hastanemizde yeni tanı konmuş ve takip edilmiş akciğer kanserli olgularda ¹⁸F-FDG PET/BT'deki metabolik parametrelerle (SUV_{max}, SUV_{mean}, TLG, MTV) Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi'nin (SII) korelasyonunu araştırmayı ve her iki bulguyu birlikte değerlendirip hastalığın prognozunu, sağ kalımını öngörebilmeyi amaçladık .

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2013 ve Aralık 2021 tarihleri arasında tanı alıp takip edilmiş olan, küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, akciğer kanseri tanısını ne zaman aldıkları, tanıdaki hemogram ve biyokimya değerleri, tanı anındaki ECOG skoru, TNM evresi, hastalığın yaygınlığı, aldıkları tedaviler, hastalıklarının progresyon durumu, progresyon varsa tarihi, ölen hastaların ölüm tarihi yaşayan hastaların ise son kontrol tarihleri tespit edildi. ¹⁸F-FDG PET- BT'de SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV, TLG parametreleri kaydedildi. Kaplan-meier testiyle grup içi sağkalım, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri tespit edildi. Cox regresyon metodu kullanılarak sağ kalım sürelerini etkileyen tek değişkenli ve çok değişkenli parametreler belirlendi.

Çalışmaya 68 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 62,0 idi ve %85,3'ü erkekti. Hastaların %4,4'ü (n=3) evre 1, %13,2'si (n=9) evre 3A, %7,4'ü (n=5) evre 3B, %7,4'ü (n=5) evre 3C, %67,6'sı (n=46) evre 4 idi. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile SII, prognostik nutrisyonel indeks, CRP albümin oranı,

SUVmax, SUVmean değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MTV, TLG'si yüksek hastalarda genel sağkalımın daha kısa olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak KHAK'lı hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT metabolik parametreleri olan MTV ve TLG'nin hasta prognozunu belirlemedeki rolü doğrulanmış oldu.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, CRP/Albümin Oranı, Prognostik Nütrisyonel İndeks, Progresyonsuz Sağkalım, Genel Sağkalım, Prognostik Faktörler, ¹⁸F-FDG PET- BT



ABSTRACT

Correlation of Systemic Immune Inflammation Index (SII) with Metabolic Parameters in ^{18}F -FDG PET-BT in Small Cell Lung Cancer and Its Effect on Mortality

Dr. Hilal BAYBURTLU ERSOY

**Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases
Sivas, 2023**

Lung cancer is one of the most frequently diagnosed cancers worldwide and the most common cause of death. When lung cancer is divided into two groups as non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC), approximately 10-15 % of them are SCLC. Although its frequency is less, SCLC progresses more aggressively and survival is shorter. In this study, we aimed to investigate the correlation of ^{18}F -FDG PET/BT metabolic parameters (SUVmax, SUVmin, TLG, MTV) and Systemic Immune Inflammation Index (SII) in phenomena with newly diagnosed and followed-up lung cancer in our hospital since 2013. We aimed to evaluate the both findings together and predict the prognosis and survival of the disease.

Patients with small cell lung cancer diagnosed and followed up between January 2013 and December 2021 at Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Health Services Application and Research Hospital were included in the study. Demographic characteristics of the patients, comorbid diseases, when they received the diagnosis of lung cancer, hemogram and biochemistry values in the diagnosis, ECOG score at the time of diagnosis, TNM stage, prevalence of the disease, the treatments they received, progression status of their diseases, the date of progression, the date of death of the deceased patients, and the last control dates of the living patients were determined. SUVmax, SUVmean, MTV, TLG parameters were recorded in ^{18}F -FDG PET- BT. With the Kaplan-meier test, in-group survival, general survival and non-progressive survival times were determined. Using the Cox regression method, single-variate and multivariate parameters affecting survival times were determined.

68 patients were included in the study. The average age of the patients was 62.0 years and 85.3% were male. 4.4% (n=3) of the patients were stage 1, 13.2% (n=9) were stage 3A, 7.4% (n=5) were stage 3B, 7.4% (n=5) were stage 3C, 67.6% (n=46) were stage 4. There was no significant relationship between general survival and non-progressive survival and SII, prognostic nutritional index, CRP albumin

ratio, SUVmax, SUVmean values. Overall survival was found to be shorter in patients with high MTV, TLG.

As a result, the role of MTV and TLG, which have ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters, in determining patient prognosis in patients with KHAK, was confirmed.

Keywords: Small Cell Lung Cancer, Systemic Immune Inflammation Index, CRP/Albumin Ratio, Prognostic Nutritional Index, Progression-Free Survival, Overall Survival, Prognostic Factors, ^{18}F -FDG PET- CT



İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER TABLOSU	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.3. Akciğer Kanseri Sınıflandırma ve Patolojisi	6
2.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK).....	8
2.4. Klinik Bulgular	10
2.4.1. Tümörün Lokal Olarak Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular	10
2.4.2. Tümörün Primer İnvazyonu Ve Bölgesel Lenfatik Metastazına Bağlı Semptom ve Bulgular	10
2.4.3. Ekstratorasik (Hematojen) Metastazlara Bağlı Semptom ve Bulgular.....	11
2.4.4. Paraneoplastik Sendromalara Bağlı Semptom ve Bulgular	11
2.5. Tanı.....	12
2.5.1. Posteroanterior Akciğer Grafisi.....	13
2.5.2. Balgam Sitolojisi	14
2.5.3. Bronkoskopi	15
2.5.4. Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi	15
2.5.5. Toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi)	16
2.5.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.5.7. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT).....	17
2.5.8. Biyokimyasal Analizler	18
2.6. Evreleme.....	19
2.6.1. Evrelemeye Ait Özel Durumlar	22
2.7. Prognostik Faktörler	23
2.8. Tedavi	24
2.9. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	26

2.9.1.Radyoterapiye Yanıtın Değerlendirmesi	29
2.10. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	29
2.11. CRP-Albümin Oranı (CAR)	30
2.12. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)	31
3. MATERİYAL VE METOD	32
3.1. Çalışmanın Şekli.....	32
3.2. Çalışma Grubu.....	32
3.3. Çalışmanın Protokolü	32
3.4. İstatiksel Analiz.....	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇLAR	51
7.KAYNAKLAR	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. DSÖ 2021 Akciğer Kanseri Sınıflaması.....	7
Tablo 2.2. Akciğer Kanseri Tanısında Kullanılan Yöntemler	13
Tablo 2.3. T Faktörü Tanımlayıcıları	20
Tablo 2.4. N Faktörü Tanımlayıcıları	21
Tablo 2.5. M Faktörü Tanımlayıcıları.....	21
Tablo 2.6. TNM'ye Göre Evre Grupları	22
Tablo 2.7. KHAK'de Prognostik Faktörler.....	24
Tablo 2.8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Skalası.....	24
Tablo 2.9. Tümör Yanıt Değerlendirme Kriterleri (WHO; RECIST 1.0; RECIST 1.1)	27
Tablo 2.10. EORTC Ve PERCIST Yanıt Değerlendirme Kriterleri.....	28
Tablo 4.11. Hastaların Demografik Bulguları ve Klinik Özellikleri	36
Tablo 4.12. Hastaların Demografik Bulguları ve Klinik özellikleri	37
Tablo 4.13. Yaşama Durumuna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi.....	39
Tablo 4.14. ECOG Skoruna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi.....	40
Tablo 4.15. Tanıda Hastalık Durumuna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi	41
Tablo 4.16. Tanıda Hastalık Evresi ile Bazı Değişkenlere Göre Kruskal Wallis Testi Sonuçları	42
Tablo 4.17. Başlangıç Tedavisi ile Bazı Değişkenlere Göre Kruskal Wallis Testi Sonuçları	43
Tablo 4.18. Tedavi Yanıtına Göre Bazı Değişkenlerin Analizi	44
Tablo 4.19. Hastaların Sağkalım Durumlarına Göre ROC Analizi Sonuçları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Kaplan Meier ile Genel Sağ Kalım Süresi.....	38
Şekil 4.2. PET BT metabolik parametreleri, SII ve PNI değerlerinin ROC analizi...	45



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAR	: CRP/ Albümin Oranı
cm ³	: Santimetreküüp
CRP	: C- Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORCT	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanseri Tedavi ve Organizasyon Komitesi)
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
fL	: Femtolitre
g/dL	: Desilitre Başına Gram
ICD	: International Classification of Disease
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
L	: Lenfosit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
M	: Metastaz
MALT Lenfoma	: Mukoza ile ilişkili Lenfoid Doku Lenfoması
mGPS	: modified Glasgow Prognostic Score
MPV	: Mean Platelet Volume
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
N	: Nötrofil
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NUT Karsinom	: BRD4-NUT t(15;19) translokasyonu içeren nadir bir tümör
OS	: Overall Survival (Genel Sağkalım)
P	: Platelet
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PCI	: Profilaktik Kranial Işınlama
PEComa	: Perivasküler Epiteloid Hücreli Tümör
PERCIST	: PET Response Criteria in Solid Tumors (Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri)
PFS	: Progression Free Survival (Progresyonsuz Sağkalım)
PH	: Progresif Hastalık
PMH	: Progresif Metabolik Hastalık
PMY	: Progresif Metabolik Yanıt
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
PS	: Performans Skoru
PY	: Parsiyel Yanıt

RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri)
ROI	: Region of Interest (Bir İlgili Alanı)
RT	: Radyoterapi
SBRT	: Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapi
SH	: Stabil Hastalık
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SMH	: Stabil Metabolik Hastalık
SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SUL	: Standardized Uptake Lean (Yağsız Vücut Kütlesine Göre Standartlaştırılmış Tutulum Değeri)
SUV _{max}	: Maximum Standard Uptake Value (Maksimum Standartlaştırılmış Tutulum Değeri)
SUV _{mean}	: Mean Standard Uptake Value (Ortalama Standartlaştırılmış Tutulum Değeri)
T	: Tümör
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
TMY	: Tam Metabolik Yanıt
TY	: Tam Yanıt
U/L	: Litre Başına İnternasyonal Ünite
VCI	: Vena Cava İnför
WBMTV	: Whole Body Metabolic Tumor Volüme
WBTLG	: Whole Body Total Lesion Glycolysis
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
¹⁸ F-FDG PET/BT	: F-18 Fluoro-2-Deoksi-Glikoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında en sık tanı koyulan ve en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biri akciğer kanseridir. Mortalite bakımından erkeklerde birinci sırada yer alırken, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. Akciğer kanserinin görülme sıklığı, erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Son yıllarda, erkeklerde akciğer kanseri vakalarında azalma eğilimi görülürken, kadınlarda sigara kullanımının artması nedeniyle artmaktadır. Akciğer kanseri tüm kanser vakalarının yaklaşık %12-16'sini oluşturması nedeniyle de önemli bir toplum sağlığı problemidir (1-2).

Sigara kullanımının ve çevre kirliliğinin artması, göç ve kentleşme gibi faktörler, akciğer kanserinin görülme sıklığının ve ölüm oranlarının önemli ölçüde artmasına neden olmaktadır. Akciğer kanseri genellikle yaşın ilerlemesiyle daha sık görülmektedir, 60 ve 70'li yaşlarda pik yapmaktadır. Kanser görülme sıklığı 25 yaş altındaki bireylerde düşükken, 45 yaşından sonra artış göstermektedir. Dünya genelinde, akciğer kanseri insidansı her yıl %0,5 artmaktadır (3).

Akciğer kanseri düşünülen hastalarda kullanılması gereken ilk görüntüleme yöntemi konvansiyonel akciğer grafisidir (4). Akciğer radyografisinde kanser veya kansere bağlı komplikasyonları düşündüren bulgular, kontrastlı BT ile değerlendirilmelidir (4).

Akciğer görüntülemesi akciğer kanseri için şüpheli olduğunda ek laboratuvar tetkikleri istenir. Bunlar:

- Tam kan sayımı
- Elektrolitler
- Kalsiyum
- Alkalın fosfataz
- Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz, total bilirubin
- Kreatinin
- Albümin ve laktat dehidrojenazdır (4).

Ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve sonrasında istenen laboratuvar testleri ile, akciğer kanserinde, özellikle KHDAK'de metastaz olasılığı öngörülebilir. Anormal tetkik sonuçları tanı ve evreleme çalışmaları için ek tetkik ihtiyacı doğurabilir.

Hastalığın teşhisinde ve evrelemesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinden en önemlilerinden biri de ^{18}F -FDG PET/BT'dir. ^{18}F -FDG PET/BT'deki parametreler birincil tümörün metabolik aktivitesi, mediastinal tutulum ve potansiyel uzak metastazlar hakkında bilgi sağlar. ^{18}F -FDG PET/BT akciğer kanserinin prognozunu öngörebilir (5-6). ^{18}F -FDG PET/BT'de görsel değerlendirmenin yanı sıra bazı sayısal veriler de (SUV_{max} , MTV (metabolik tümör volümü), TLG (total lezyon glikozisi) gibi) tümörün metabolik özellikleri konusunda bilgi verir. Standardize tutulum değeri (SUV), FDG alımının nicelendirilmesi için kullanılır. SUV, vücut ağırlığının vücut yüzey alanına oranı ve enjekte edilen aktiviteye göre standardize edilmiş olan bir ölçüm değeridir. Bu değer şu şekilde hesaplanır: $\text{SUV} = \frac{\text{İlgi Alanı Aktivitesi (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı (gr)}}{\text{enjekte edilen doz (mci)}}$. Ortalama SUV, ilgili bölgedeki tüm piksellerin sayısal ortalamasıdır. Maksimum ve minimum SUV ise sırasıyla en yüksek ve en düşük SUV'a sahip pikselin değerleridir. PET/BT'de tümörü değerlendirmede kullanılan diğer parametreler, TLG ve MTV'dir. MTV, yüksek glikolitik aktivite gösteren tümör hücrelerinin volümetrik ölçütüdür ve lezyon etrafından çizilen ROI (Bir İlgi Alanı) ile hesaplanan üç boyutlu toplam hacmi ifade etmektedir. TLG (total lezyon glikozisi), MTV ile SUV_{mean} değerlerinin çarpımından elde edilmektedir.

Kanser ve inflamasyonun bağlantılı olduğu ve hücrel immün sistemin inflamatuvar cevabın anahtarı olduğu iyi bilinmektedir. Nötrofili, kemik iliği metastazları, spesifik olmayan inflamasyon ve/veya paraneoplastik etkiler nedeniyle akciğer maligniteleri ile ilişkili olabilir (7).

Nötrofil lenfosit oranında artış kanserli hastalarda olumsuz prognozla ilişkilidir (7). Ek olarak, sağ kalım ve metastaz da hastanın trombosit sayısından etkilenir. Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısına dayalı bir prognostik göstergenin, yalnızca tek bir faktöre dayalı olandan daha sağlam olması beklenir. 2014 yılında hepatoselüler karsinom için küratif rezeksiyon sonrası hastaların prognozunu tahmin

etmek için Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) adı verilen bir gösterge geliştirilmiştir. SII, aşağıdaki denkleme göre litre başına periferik kan trombositleri (P), nötrofil (N) ve lenfositlerin (L) ameliyat öncesi sayımlarından hesaplanır (8):

$$SII = P \times N / L$$

Son yıllarda SII'nin akciğer kanseri hastaları için önemli bir prognostik gösterge olduğunu öne sürülmektedir (9).

CRP pozitif bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyon ile doğrudan ilişkidir. Albümin negatif bir akut faz reaktanıdır inflamasyon şiddetlendikçe azalır ayrıca hastanın nütrisyon durumunun da bir göstergesidir. Son zamanlarda, inflamasyona dayalı yeni bir prognostik skor olan C-reaktif protein / albümin oranı (CRP / Alb oranı, CAR), çeşitli kanser türlerinde genel sağkalım (OS) için bağımsız bir prognostik belirteçtir (10-12).

Bu çalışmada 2013 yılından bu yana, yeni tanı konmuş akciğer kanserli olgularda ¹⁸F-FDG PET/BT'deki metabolik parametrelerle (SUV_{max}, SUV_{mean}, TLG, MTV) Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi'nin korelasyonunu araştırmayı ve her iki bulguyu birlikte değerlendirip, bu parametrelerle hastalığın prognozunu ve sağ kalımını öngörebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ağırlıklı olarak sigara içme öyküsü bulunan hastalarda görülen kötü prognozlu ve yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur (13). KHAK, hızlı bir büyüme paterni gösterdiğinden ve erken metastaz yaptığından agresif seyretmektedir. Hastaların tanı anında %60-80'i metastatiktir (14-15). Bu yüzden diğer akciğer kanserlerinden farklı olarak ele alınmaktadır.

2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 yılı kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen ikinci kanser türüdür. Bir yılda 2 milyondan fazla kişiye (tüm kanserlerin %11,4'i) akciğer kanseri teşhisi konulmuştur. Erkeklerde %14,3 ile birinci, kadınlarda ise %8,4 ile meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri içinde de tüm dünya nüfusuna bakıldığında ilk sıradadır (%18,1). Erkeklerde %21,5 ile birinci, kadınlarda %13,7 ile meme kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (16).

Epidemiyolojik veriler ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte bütün mamulleriyle mücadele etmekte olan gelişmiş ülkelerde, erkeklerde genel ortalamanın altında, kadınlarda ise genel ortalamanın üstünde sorun oluşturmaktadır.

DSÖ 2020 raporuna göre ülkemizde yılda 41.264 (%17,6) yeni akciğer kanseri tanısı konmuştur. Kadınlarda %12 oran ile meme, tiroid ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sıradadır, erkeklerde %74,8 ile birinci sıradadır. Kansere bağlı ölümlerin erkeklerde %67,5 ile en sık, kadınlarda ise %10,7 ile meme kanserinden sonra ikinci en sık sebebidir (17).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri için en büyük risk faktörleri arasında sigara kullanımı, mesleki ve çevresel maruziyetler, radyasyon yer almaktadır. Bunun yanı sıra, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, viral enfeksiyonlar, beslenme, cinsiyet, kalıtsal özellikler ve immunolojik faktörler de etyolojide rol oynamaktadır (18).

Akciğer kanserinin gelişiminde en önemli etyolojik faktör sigara içimidir ve ülkemizde görülen akciğer kanserlerinin %90'ı sigara kullanımı ile ilişkilidir (19). Sigara öyküsü olan kişiler, hiç sigara içmemiş kişilerle mukayese edildiğinde akciğer kanseri gelişme riskinin 20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Tütün mamullerine maruziyet süresi ve miktarı da riski etkileyebilmektedir. Ayrıca, pasif içicilik de akciğer kanseri olma riskini arttırmaktadır (20).

Radon, radyoaktif bir elementtir ve doğal olarak uranyum madenlerinde, toprakta ve kayalarda bulunur. Uranyum madenlerinde çalışma ve radon içeren malzemeden yapılmış evlerde yaşama, akciğer kanseri riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Radon, akciğer kanserinin sigaradan sonra en önemli nedenidir ve akciğer kanserinin %3 ila %15'inden sorumludur (21).

Asbest, havayla kolayca taşınabilen ve aerodinamik yapıda olan bir mineral bileşigidir. Asbest liflerine maruz kalan kişiler, özellikle de sigara içenler, akciğer kanseri riski altındadır. Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda asbest teması da önemli bir faktördür. Asbest maruziyeti, sigara içen kişilerde akciğer kanseri riskini 90 kat arttırırken, sigara öyküsü olmayan kişilerde akciğer kanseri riskini 1,5 ila 5,4 kat arttırmaktadır (22).

Akciğerde skatris dokusu oluşturan hastalıklar (pnömoni, tüberküloz, pulmoner tromboemboli, bronşektazi, diffüz interstisyel akciğer hastalıkları vb.) kanser gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Geçirilmiş akciğer tüberkülozü öyküsü olan hastalarda akciğer kanseri riski, sağlıklı bireylere kıyasla 8 kat daha fazladır (23).

Akciğer kanserinin gelişiminde diyetin %5 oranında etkisi olduğu belirtilmektedir. Beslenmenin Beta karoten ve A vitamininden fakir olması, akciğer kanseri gelişim riskini artırabilir. Ancak yüksek Beta karoten/retinol miktarı olan

diyetlerde, akciğer kanseri riski görece %59 oranında azalmaktadır. Selenyum ve E vitamini de antioksidan özellikte olduklarından kanser gelişim riskini azaltabilirler. Sigara tiryakisi olan kişilerde yüksek yağlı diyetin akciğer kanseri riskini arttığını gösterilmiştir. Yeşil çay başta olmak üzere, çay tüketiminin ise koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir (24).

Epidemiyolojik araştırmalar, aile öyküsünün akciğer kanseri riskinde önemli bir faktör olabileceğine işaret etmektedir. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri öyküsü bulunan kişilerde, akciğer kanseri gelişim riskinin 2,6 kat arttığı gözlemlenmiştir (25).

Bilinen risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla, akciğer kanseri gelişiminin %85-100'ünün engellenebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi için atılacak en önemli adım sigara kullanımının azaltılması ve mümkünse tamamen engellenmesi olacaktır (26).

2.3. Akciğer Kanseri Sınıflandırma ve Patolojisi

DSÖ tarafından 2021 yılında yeniden düzenlenen histolojik sınıflama tablosuna göre, akciğer tümörleri beş ana grupta toplanır (Tablo 2.1). Akciğer kanserleri önce immünohistokimyasal morfolojileri ardından da moleküler özellikleri kullanılarak adlandırılırlar (27).

Tablo 2.1. DSÖ 2021 Akciğer Kanseri Sınıflaması

1. Epitelyal Tümörler	
1.1.Papillomalar	1.5.Yassı hücreli karsinomlar
- Yassı hücreli papillom, tanımlanmamış - Yassı hücreli papillom, inverted - Glandüler papillom - Yassı ve glandüler papillom	- Yassı hücreli karsinom, tanımlanmamış - Yassı hücreli karsinom, keratinize - Yassı hücreli karsinom, keratinize olmayan - Bazaloid yassı hücreli karsinom - Lenfoepitelial karsinom
1.2.Adenomlar	1.6.Büyük hücreli karsinomlar
- Sklerozan pnömositoma - Alveolar adenom - Papiller adenom - Bronşial adenom/silyalı mükonodüler papiller tümör - Müsinöz kistadenom - Müköz adenom	Büyük hücreli karsinom
1.3.Prekürsör glandüler lezyonlar	1.7.Adenoskuamöz karsinomlar
- Atipik adenomatöz hiperplazi - Adenokarsinoma in situ - Adenokarsinoma in situ, müsinöz olmayan - Adenokarsinoma in situ, müsinöz	Adenoskuamöz karsinom
1.4.Adenokarsinomlar	1.8.Sarkomatoid karsinomlar
- Minimal invaziv adenokarsinom - Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz - Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz olmayan - İnvaziv müsinöz olmayan adenokarsinom - Lepidik adenokarsinom - Asiner adenokarsinom - Papiller adenokarsinom - Mikropapiller adenokarsinom - Solid adenokarsinom - İnvaziv müsinöz adenokarsinom - İnvaziv müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinom - Kolloid adenokarsinom - Fetal adenokarsinom - Adenokarsinom, enterik tip - Adenokarsinom, tanımlanmamış	- Pleomorfik karsinom - Dev hücreli karsinom - İğsi hücreli karsinom - Pulmoner blastom - Karsinosarkom
	1.9.Diğer epitelyal tümörler
	- NUT karsinom - Tükruk bezi tipi tümörler - Pleomorfik adenom - Torasik smarca4-eksikliği olan andiferansiye tümör - Epitelyal-myoepitelyal karsinom - Adenoid kistik karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Myoepitelyoma - Hyalinize berrak hücreli karsinom - Myoepitelyal karsinom
2. Akciğerin Nöroendokrin Kanserleri	
2.1.Öncü lezyonlar	2.3.Nöroendokrin karsinomlar
Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	- Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
2.2.Nöroendokrin tümörler	
- Karsinoid tümör - Tipik karsinoid tümör, grade 1 - Atipik karsinoid tümör, grade 2	

Tablo 2.1. DSÖ 2021 Akciğer Kanseri Sınıflaması (devamı)

3. Akciğere Özgü Mezenkimal Tümörler	4. Hematolenfoid Tümörler
▪ Pulmoner hamartom ▪ Kondroma ▪ Diffüz lenfanjiomatozis ▪ Plevropulmoner blastom ▪ İntimal sarkom ▪ Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör ▪ Pulmoner miksoid sarkom	▪ MALT lenfoma ▪ Diffüz büyük B hücreli lenfoma ▪ Lenfomatoid granülomatozis, tanımlanmamış ➤ Lenfomatoid granülomatozis, grade 1 ➤ Lenfomatoid granülomatozis, grade 2 ➤ Lenfomatoid granülomatozis, grade 3 ▪ İntravasküler büyük B hücreli lenfoma ▪ Langerhans hücreli histiositozis ▪ Erdheim-Chester hastalığı
3.1.PEComatöz tümörler	
▪ Lenfanjiomiyomatosiz ▪ PEComa, benign ▪ PEComa, malign	5. Ektopik Doku Tümörleri ▪ Melanom ▪ Meningiom

Yassı hücreli karsinom eski yıllarda akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmakta ve en sık görülen akciğer kanseri olarak bilinmekteydi ancak günümüzde hafif içimli sigaraların kullanımının artmasıyla adenokarsinom, yassı hücreli karsinomun yerini almıştır (28, 29).

Hücre tipi, akciğer kanserinin tedavisi ve prognozu ile doğrudan ilişkilidir. Akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özellikleri dikkate alınarak küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır.

2.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

KHAK hücreleri lenfositten iki kat büyük, hiperkromatik nükleuslu ve dar sitoplazmalıdır. Bol mitoz ve yaygın nekroz gösterirler. İnce sitoplazmik uzantılar ve sitoplazmada yoğun granüller ile nöroendokrin salgı özelliğine sahiptirler. Bu sebeple, bronş mukozasında bulunan Kulchitsky hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir (30).

Akciğer kanserlerinde, nöroendokrin tümörler yaklaşık olarak %20'sine denk gelmekte olmakta olup ve bunların çoğu (%14) KHAK'dır. (31). KHAK, geniş nekroz ve yumuşak kitlelerle kendini gösterir. Ayrıca bu kanser en hızlı ilerleyen akciğer kanseri türüdür ve tedavisiz olgularda ortalama sağ kalım süresi 2-4 aydır (32).

Sınırlı evredeki hastalarda sağkalım 14-18 ay, yaygın evredeki hastalarda ise 6-8 aydır (33). KHAK en hızlı seyirli akciğer kanseri olduğu için kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Buna rağmen kanser nedeniyle ölen hastalar bütün hasta grubunun yüzde %95'ini oluşturmaktadır (34).

KHAK, çoğunlukla ana bronşlarda ve lobar dallarda gelişim göstermekte ve santral olarak yerleşmektedir (35). Bu kanserde nekroz ve kanama sık görülmektedir. Lenf nodlarına ve komşu yapılara sıklıkla invaze olmakta ve lenfatikler yoluyla yayılmaktadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de lenfoma benzeri yaygın mediastinal lenfadenopatiler şeklinde görülmektedir (36).

KHAK, akciğer kanserleri içerisinde Vena kava inferiora VCI sendromuna ensik neden olan türdür. Bunun sebebi damara dıştan bası, damar invazyonu veya damarda oluşan trombozudur (36).

Teşhis konulduğunda hastaların çoğu metastatik hastalığa sahiptir, bu nedenle hastaların yalnızca yaklaşık %5'inin cerrahi şansı mevcuttur (34). Sınırlı evre KHAK'lı hastalarda, tedavi kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ve gerektiğinde profilaktik kraniyal ışınlamadır (34). KT ve RT'ye yanıt genellikle çok iyi olmakla birlikte hastalık kısa bir süre sonra genellikle yaygın bir hastalık olarak yeniden ortaya çıkmaktadır (35). Çoğu yaygın evre hastalıkta, KT yalnızca palyasyon sağlar ve yaşam süresini uzatır ancak uzun dönem sağkalım nadirdir (35).

KHAK diğer akciğer kanserleri ile karşılaştırıldığında, genellikle daha hızlı çoğalmakta ve daha erken metastaz yapmaktadır. KHAK'nin görülme sıklığı erkeklerde ve sigara içicilerinde daha fazladır.

KHAK'nin KT ve RT'ye duyarlı olmasının sebebi tümörün iki katına çıkması için gereken sürenin yaklaşık 1 ay kadar kısa olmasıyla açıklanabilir. Yeni tanı konulmuş KHAK'li hastalarda %80 uzak metastaz mevcuttur (14). Hastaların yüzde ellisinden fazlasında intrakranial metastaz görülür.

Paraneoplastik sendromların en yüksek oranda görüldüğü akciğer kanseri türü de KHAK'dir (37).

2.4. Klinik Bulgular

Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalar çoğunlukla, büyük hiler ve mediastinal lenf nodlarının oluşturduğu bası nedeniyle öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvurur (38). Hastaların yaklaşık %75'inin tanı anında bir veya daha fazla semptomu mevcuttur.

Bir kohort çalışmasında, başvuru anında en yaygın semptomların sırasıyla öksürük (%55), nefes darlığı (%45), ağrı (% 38) ve kilo kaybı (%36) olduğu tespit edilmiştir (39).

Semptomlar; tümörün lokal olarak büyümesine, toraks içinde primer invazyonuna, toraks dışına metastazına ve oluşturduğu paraneoplastik sendromlara bağlı olarak 4 grupta ele alınmaktadır (35).

2.4.1. Tümörün Lokal Olarak Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular

- Öksürük – endobronşial irritasyon ve bronş basısına bağlı
- Hemoptizi– genellikle santral veya kaviter lezyona bağlı
- Wheezing – endobronşial lezyona bağlı kısmi tıkanıklık sonucu
- Ateş – postobstruktif pnömoniye bağlı
- Dispne – bronşial obstruksiyon, pnömoni, plevral effüzyon vb. bağlı

2.4.2. Tümörün Primer İnvazyonu Ve Bölgesel Lenfatik Metastazına Bağlı Semptom ve Bulgular

- Ses kısıklığı– tümör invazyonu ve aortikopulmoner penceredeki lenf nodlarının basısı sonucu oluşan vokal kord paralizisi sebebiyle
- Hemidiafragma elevasyonu– frenik sinir basısına bağlı
- Disfaji – özofagus basısına bağlı
- Göğüs ağrısı– plevra ve göğüs duvarı tutulumuna bağlı

- Süperior vena cava sendromu – sağ paratrakeal alanda lenfadenopati ya da mediasteninin lokal invazyonuna bağlı

- Perikardial effüzyon ve kardiak tamponad

- Palpabl servikal/ supraklaviküler lenf nodu

2.4.3. Ekstratorasik (Hematojen) Metastazlara Bağlı Semptom ve Bulgular

- Beyin metastazı: baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon, konuşma bozukluğu, yürüyüş dengesizliği, koordinasyon bozukluğu

- Leptomeningeal karsinomatosis: baş ağrısı, , konfüzyon, kranial sinir felci, saşılık, konuşma bozukluğu, spinal kord basısı

- Adrenal metastaz: sırt ağrısı-yan ağrısı, kostovertebral açısı hassasiyeti, adrenal yetmezlik (nadir)

- Karaciğer metastazı: sağ üst kadranda ağrı ve hassasiyet, sarılık, yorgunluk, ateş, hepatomegali, karaciğer enzim yüksekliği

- Kemik metastazı: kemik ağrısı sırt ağrısı kas güçsüzlüğü, parestezi, gaita ve idrar inkontinansı

- Konstitüsyonel semptomlar: kaşeksi, kilo kaybı, halsizlik

2.4.4. Paraneoplastik Sendromalara Bağlı Semptom ve Bulgular

- Endokrinolojik:

- Ektopik peptid hormon üretimine bağlıdır.

- Genellikle başarılı tümör tedavisiyle düzelir.

- Uygunsuz ADH sendromu:

- Ektopik ADH sekresyonuna bağlı
- KHAK'de %5-10 klinik olarak anlamlı hiponatremi
- Kırıklık, halsizlik, konfüzyon, görme kaybı, mide bulantısı

- Hiponatremi, övölemi, düşük serum ozmolalitesi, uygun olmayan idrar ozmolalitesi, normal tiroid ve adrenal fonksiyon

➤ Cushing sendromu:

- Ektopik ACTH sekresyonu
- Kilo alımı, aydede yüzü, hipertansiyon, hiperglisemi, genel halsizlik
- Yüksek serum kortizol ve ACTH düzeyleri, hipernatremi, hipokalemi, alkaloz

• Nörolojik:

- Subakut serebellar dejenerasyon, ataksi, disatri
- Ensefalomiyelit
- Konfüzyon, çevresel uyaranlara tepkisizlik, demans
- Duyusal nöropati
- Eaton-Lambert sendromu
- Otonomik disfonksiyon
- Kanseri ilişkili retinopati, görme kaybı, fotosensitivite

• Hematolojik:

- Kronik hastalık anemisi
- Lökomooid reaksiyon, lökositoz
- Trousseau sendromu

2.5. Tanı

Akciğer kanserinin tanısında radyolojik, biyokimyasal, girişimsel pek çok yöntem kullanılabilir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Akciğer Kanseri Tanısında Kullanılan Yöntemler

Akciğerde kitlenin varlığını ve lokal yayılımının derecesini belirlemeye yönelik incelemeler	Uzak metastazların saptanmasına yönelik incelemeler
1. Öykü ve fizik muayene 2. Radyodiagnostik incelemeler a. Posteroanterior ve lateral akciğer grafisi b. Konvansiyonel tomografi c. Bilgisayarlı tomografi d. Manyetik rezonans görüntüleme e. Bronkografi f. Anjiyografi 3. Akciğer perfüzyon sintigrafisi 4. Bronkoscopi 5. Balgam sitolojisi 6. Plevral ponksiyon ve biyopsisi 7. Perkütan transtorasik akciğer biyopsisi 8. Skalen lenf bezi biyopsisi 9. Mediastinoskopi 10. Torakoscopi ve video asiste torakoscopi 11. Tümör belirleyicileri	1. Radyoizotop çalışmaları a. Karaciğer sintigrafisi b. Kemik sintigrafisi c. Beyin sintigrafisi d. Tüm vücut galyum sitrat veya octreotid sintigrafisi 2. Radyodiagnostik yöntemler a. Kemik radyografisi b. Bilgisayarlı beyin tomografisi c. Batın ultrasonografisi d. Bilgisayarlı batın tomografisi e. Manyetik rezonans görüntüleme 3. Pozitron emisyon tomografisi 4. Kemik iliği biyopsisi 5. Biyokimyasal incelemeler

2.5.1. Posteroanterior Akciğer Grafisi

Primer veya metastatik akciğer kanserini düşünülen hastalarda ilk görüntüleme konvansiyonel akciğer grafisidir. Akciğer grafisi uzun yıllardır kullanılan ulaşımı kolay ve ucuz bir tekniktir. Postero-anterior akciğer grafisine ek olarak bazen yan grafi de istenebilmektedir. Hiler bölgede dolgunluk, genişleme, radyoopasite artışı, kitle görünümeleri görülen değişikliklerdir. Akciğer kanseri varlığında parankim görüntülemelerinde değişiklikler izlenebilmektedir. Kitle, nodül, kavite, konsolidasyon, infiltrasyon bu parankimal değişikliklerin bazılarıdır (40).

Soliter pulmoner nodül (SPN), genellikle akciğer grafisinde kanseri düşündürecek ilk bulgudur. SPN; parankim içinde üç santimetreden küçük, tek, oval veya yuvarlak şekilli lezyonlardır. SPN'ler, akciğer grafilerinin yaklaşık 1/500'ünde rastlanmakta ve %20-40 malignite riski taşımaktadır (41). Akciğer grafisinde SPN saptandıktan sonra, benign-malign ayırımı için boyutu, şekli, kalsifikasyon varlığı,

kontur özellikleri, vasküler yapılarla ilişkisi, kavitasyon varlığı ve büyüme oranı değerlendirilmelidir. Nodül 3 cm'nin üstüne çıkmışsa kitle olarak adlandırılmaktadır ve çok büyük oranda malign karakterdedir. 1,5 cm'nin altındaki nodüllerde yalnızca boyutun değerlendirilmesi malignite tanısı için yetersizdir (40).

Küçük hücreli akciğer kanseri sıklıkla santral bölgede yerleştiğinden bu hastalarda akciğer grafisinde büyük ölçüde postobstruktif atelektazi veya pnömoniye ait görünüm mevcuttur (42).

Tedavi ile gerilemeyen veya aynı yerde tekrarlayan pnömoni olgularında ayırıcı tanıda mutlaka akciğer kanseri de düşünülmelidir. Plevral efüzyon ve kalınlaşma ile atelektazi alanları akciğer kanseri varlığında görülebilmektedir. Ancak akciğer grafisinin normal olması akciğer kanseri tanısını dışlamaz. Akciğer grafisinde malignite şüphesi oluşmuşsa ya da grafi normal olmasına rağmen klinik olarak malignite düşünülüyorsa direkt grafinin sağlayamayacağı ek bilgileri elde etmek amacıyla akciğer tomografisi çekilmelidir (42).

2.5.2. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri olduğundan şüphelenilen hastada tanı koymanın en az invaziv yöntemlerinden biri olmakla birlikte tanı değeri lezyonun bulunduğu bölgeye ve boyutuna göre değişkenlik göstermektedir. Büyük veya merkezi yerleşimli lezyonlar için tanısal duyarlılık daha yüksek iken periferik ve küçük lezyonlar için daha düşüktür (43).

Balgamda sitolojik tanı genelde kanlı balgamı olan, düşük FEV₁ değeri olan, 2.4 cm'den büyük ve merkezi yerleşimli tümörleri olan ve skuamöz hücreli kanserli hastalarda pozitifdir (44).

Tanısal duyarlılık balgam örneklerinin sayısının ve numune yeterliliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tanı için en az üç balgam numunesi gereklidir. Negatif bir balgam sitoloji örneği maligniteyi tamamen dışlayamaz. Balgam sitolojisi pozitif saptansa bile evre hakkında bilgi vermez, immünohistokimyasal veya moleküler çalışmalar için ideal örnekler sağlamaz. Bu sebeplerle de balgam sitolojisi tanısal diğer işlemlerin uygulanamayacağı sınırlı bir hasta popülasyonunun tanısında kullanılabilir (45).

2.5.3. Bronkoskopi

Akciğer kanseri tanısında fleksible fiberoptik bronkoskopi (FOB) en önemli tanı yöntemlerinden biridir ve tümörün yerleşim yeri ile boyutu tanı için oldukça önemlidir. Kanser şüphesi olan tüm olgularda mutlaka FOB yapılmalıdır, bu durumun iki istisnası olabilir. Periferik yerleşimli ve küçük boyutlu lezyonlarda klinisyen işlemin tanısız olmayacağını düşünüyorsa FOB yapılmayabilir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi FOB'da doğrudan görülebilir. Tanısal verimliliği arttırmak amacıyla görülen lezyonlardan 3 veya daha fazla örnek alınması önerilmektedir. Bunun dışında farklı bronkoskopik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bronş lavajı, genellikle biyopsi alınamayacak bölgelerdeki lezyonların tanısında tercih edilmektedir (46). Santral yerleşimli bronş karsinomunda bildirilen tanısal verim %62-79'dur (47). Bronşial fırçalamanın endoskopik olarak görülen ve santral yerleşimli bronş karsinomunda bildirilen tanısal verimi %94'tür (46,48). Transbronşiyal iğne aspirasyonunun tanısal verimliliği %15-83 arasında değişmektedir. Pozitif prediktif değeri ise %90-100'dür. KHAK'de, sağda yerleşim gösteren büyük lenf nodları/kitlelerde, paratrakeal, subkarinal alandaki lezyonlarda ve histolojik iğnenin kullanımında tanısal değeri artmaktadır (49). Bunların dışında endobronşiyal ultrason, otofloresan bronkoskopi, elektromanyetik navigasyonlu bronkoskopi gibi yeni bronkoskopik yöntemler mevcuttur.

2.5.4. Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi

FOB ile ulaşılamayan periferik yerleşimli lezyonların doku tanısında artık ilk tercih transtorasik iğne aspirasyon biyopsisidir (50). Ayrıca mediastinal invazyon, büyümüş hiler ve mediastinal lenf nodu varlığında da önerilmektedir (51). Mediastinoskopiye ve açık cerrahilere nazaran daha az invaziv olduğu için öncelikli olarak tercih edilmektedir. Eğer lezyon göğüs duvarına yakın bir konumda ise ultrasonografi, mediastinal veya akciğer parankimi içindeki lezyonlar için ise BT kılavuzluğunda işlem planlanması önerilmektedir. BT eşliğinde yapılan işlemlerde tanı duyarlılığı %92 iken floroskopi eşliğinde %88 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, yalancı pozitiflik oranının %1-2 gibi çok düşük olduğunu göstermektedir, bu nedenle pozitif sonuçlar kanser tanısı için oldukça güvenilirdir (52).

2.5.5. Toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi)

Bilinen veya şüpheli akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde toraks tomografisi önemli rol oynamaktadır. Öncelikle akciğer grafisinde görülen lezyonların aydınlatılması amaçlanmaktadır. Malignite düşünülen hastalarda da evreleme için yapılacak diğer girişimlerle ilgili (bronkoskopi, mediastinoskopi, transtorasik iğne biyopsisi, video görüntülemeli torakoskopi) planlama yapmakta kullanılmaktadır (53). Ayrıca multiplanar görüntüleme sayesinde tümörün lokalizasyonu, komşulukları ve invazyon varlığı çok daha net bir şekilde tanımlanabilmektedir.

Toraks BT ile konvansiyonel akciğer grafisinde tespit edilen bir SPN çok daha ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmektedir. Nodülün boyutu, büyüme hızı, kalsifikasyon varlığı, şekli, sınırları kavite varlığı ve aynı zamanda dansite ve kontrastlanma özellikleri daha net tespit edilebilir. BT taramasında tespit edilen nodülün çapı arttıkça kanser olma olasılığı da artmaktadır. 1 cm ve daha küçük nodüllerin yaklaşık %15-20'si maligniteye bağlıdır. 2 cm ve daha küçük nodüller yaklaşık %40-45 oranında maligndir. Nodülün çapı 3 cm'den büyükse %80-95 oranında maligndir (54). BT taraması sırasında volumetrik hesaplamalar yapılabildiğinden nodülün büyüme hızının değerlendirilmesi, akciğer grafisine kıyasla daha doğrudur (41).

BT, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) kıyasla akciğerin apeksindeki lezyonları daha iyi göstermektedir. Ancak, endobronşiyal lezyonların tespitinde bronkoskopi, BT'ye kıyasla daha üstündür (55).

Toraks BT incelemenin en önemli kısıtlılığı operasyon öncesinde mediastendeki lenf nodu metastazlarını saptayamamasıdır. Yapılan farklı çalışmalarda, BT taramasının mediastinal lenf nodu evrelemesindeki hassasiyeti %40-65 ve özgüllüğü ise %45-90 arasında bildirilmiştir (56). ¹⁸F-FDG PET- BT incelemesi ile lenf nodu metastazının saptanma oranı konvansiyonel BT incelemeye oranla daha yüksektir. Ayrıca, PET BT incelemesi uzak metastaz varlığını da yüksek doğrulukla tespit edebilmektedir. Günümüzde mediastinal lenf nodlarından histopatolojik örnek almak için en yaygın kullanılan minimal invaziv yöntemler, transözofageal endoskopik ultrasonografi (EUS) ve endobronşiyal ultrasonografi

(EBUS)dir. Ancak, mediastinoskopi halen lenf nodu değerlendirmesi için altın standart tanı yöntemidir ve diğer yöntemlerle ulaşılamayan lenf nodlarından örnekleme yapmak amacıyla kullanılmaktadır (57).

2.5.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) toraks değerlendirmesinde BT kadar iyi olmamakla beraber özellikle göğüs duvarı, diyafragma ve mediasten invazyonunu BT'den daha iyi tespit etmektedir. Ayrıca, superior sulkus tümörleri ile brakial plexus invazyonu şüphesi olan durumlarda ve kranial metastazlarının tespitinde MRG kullanılmaktadır.

2.5.7. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

¹⁸F-FDG PET/BT akciğer kanseri hastalarının tanı, evreleme ve takibinde kullanılan önemli bir tetkiktir. PET görüntüleri hem görsel hem de sayısal bir değerlendirmeye izin verir. Florodeoksiglukoz (FDG) en yaygın olarak kullanılan radyoaktif işaretli glukoz analogu izotopudur. PET ile tuzaklanmış bu moleküllerin hücrelerdeki konsantrasyonları ölçülerek hücrelerin enerji ihtiyacı ve glukoz metabolizması hakkında bilgi edinilir. Dokuların glikoz kullanımı SUV (Standardize tutulum değeri) ile semikantitatif olarak tanımlanabilir (58). SUV değeri 2,5'tan büyük olanların malign olduğu düşünülmektedir (59,60).

Akciğer kitleleri için PET/BT'nin tanısal değerini değerlendiren bir çalışmada SUV_{max} cut-off değeri 2,5 olan PET görüntüleme için %89,9 duyarlılık ve %61,5 özgüllük tespit edilmiştir (61). PET/BT, mediastinal, vasküler ve hiler yapılarla ilişkiyi tespit etmede hem de endobronşiyal lezyon varlığını saptamada konvansiyonel BT'ye üstündür (62).

Pnömoni, aspergillozis, apse ve granülomatöz hastalıklar gibi metabolik aktivitenin arttığı benign hastalıklarda da PET/BT'de yanlış pozitiflik saptanabilir, bu durum yavaş gelişim gösteren malignitelerle karışmasına sebep olabilmektedir (63,64).

Standart Tutulum Değeri (SUV): PET görüntülerinde FDG tutulum yoğunluğu semikantitatif bir yöntem aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu değer standart tutulum değeri (SUV) olarak adlandırılmaktadır. SUV, enjekte edilen radyofarmasötik maddenin enjekte edilme zamanı, kan glukoz seviyesi, lezyon boyutu, vücut yapısı gibi pek çok parametreden etkilenebilmektedir. Verilen tüm FDG'nin vücutta homojen dağıldığı düşünüldüğünde SUV tüm dokular için 1 çıkacaktır. SUV değeri prognoz ve sağkalımın bir belirtecidir çünkü doku metabolizması ile doğrudan ilişkilidir (65).

Metabolik Tümör Hacmi (MTV) ve Total Lezyon Glikolizi (TLG): SUV_{max} tek bir odaktaki metabolik aktiviteyi temsil etmesi itibarıyla primer tümörün özelliklerini iyi yansıtsa da özellikle ileri evre tümörlerde toplam tümör yükü ve hastalığın kapsamını göstermede yetersiz kalmaktadır. MTV ve TLG, tümör hacmi ve metabolizması ile ilgili bilgi veren, PET ile hesaplanan diğer semikantitatif değerlerdir. MTV, lezyonun tamamını kapsayacak şekilde çizilen ilgi alanları içerisinde kalan toplam tümör hacminin hesaplanması ile elde edilmektedir. TLG, MTV olarak değerlendirilen tüm odakların ortalama SUV değeri ile çarpılması sonucunda hesaplanmaktadır. İkisi de vücuttaki toplam tümör yükü ve metabolizması ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Literatürde progresyonsuz ve genel sağkalım konusunda ve rekürrens gelişimi açısından SUV_{max} 'a göre üstün oldukları bildirilmektedir (66).

2.5.8. Biyokimyasal Analizler

Rutin klinik uygulamada henüz akciğer kanseri için moleküler biyobelirteç kullanılmamaktadır ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Trombositopeni kronik hastalık anemisi, lökopeni ve kemik iliği tutulumuna bağlı anemi görülebilir. Muhtemelen karaciğer metastazına bağlı karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, kemik metastazı ve/veya primer tümörün paraneoplastik sendromuna ilişkin kalsiyum ve alkalen fosfataz yükselmesi olabilir (67).

Kanser ve inflamasyonun bağlantılı olduğu ve hücrel immün sistemin inflamatuvar cevabın anahtarı olduğu iyi bilinmektedir. Nötrofili, kemik iliği metastazları, spesifik olmayan inflamasyon ve veya paraneoplastik etkiler nedeniyle akciğer maligniteleri ile ilişkili olabilir (7).

Nötrofil lenfosit oranında artış kanserli hastalarda olumsuz prognozla ilişkilidir (9). Ek olarak, sağ kalım ve metastaz da hastanın trombosit sayısından etkilenmektedir. Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısına dayalı bir prognostik göstergenin, yalnızca tek bir faktöre dayalı olandan daha sağlam olması beklenmektedir. İlk olarak, 2014 yılında hepatoselüler karsinom için küratif rezeksiyon sonrası hastaların prognozunu tahmin etmek için Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi(SII) adı verilen bir gösterge geliştirilmiştir. SII, aşağıdaki denkleme göre litre başına periferik kan trombositleri (P), nötrofil (N) ve lenfositlerin (L) ameliyat öncesi sayımlarından hesaplanmaktadır (8):

$$SII = P \times N / L$$

Son yıllarda SII'nin akciğer kanseri hastaları için önemli bir prognostik gösterge olduğunu öne sürülmektedir (9).

Albümin negatif bir akut faz reaktanı iken CRP pozitif bir akut faz reaktanıdır. Akut faz proteinleri malign hastalıkların tanısını koymakta ve prognozu tahmin etmekte önemli belirteçlerdir. Pozitif akut faz reaktanları yüksek olan veya negatif akut faz reaktalarından albümin değeri düşük olan senil hastalarda mortalite daha yüksektir (68,69).

2.6. Evreleme

Akciğer kanserinde evreleme sağkalımın başlıca göstergesi olduğundan tanı anında doğru evreleme çok önemlidir. Evreleme aynı hastalığa sahip benzer düzeydeki hastaların gerek tedavisinin planlanmasında gerekse prognoz öngörüsünde kullanılan kanserin anatomik boyutunun bir tanımını sağlamaktır. Evrelemede Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun belirlediği T (Tümör), N (Lenf nodu), M (Metastaz) sistemi kullanılmaktadır. Son güncelleme 2017 yılında yapılmış olup 8. TNM evrelemesi kullanıma girmiştir (70). T faktörü değerlendirmesinde tümör boyutu, tümörün lokal invazyonu, tümör ve ilişkili nodüller değerlendirilir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. T Faktörü Tanımlayıcıları

T-Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ ¹
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ²
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
¹ Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar ² Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ³ Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyuttan olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan ⁴ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.	

N tanımlayıcısı; lenf bezi metastaz tanımları Tablo 2.4'te verilmiştir (70).

Tablo 2.4. N Faktörü Tanımlayıcıları

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

M tanımlayıcısı, Tablo 2.5'te görüldüğü üzere bölgesel lenf bezlerinin dışında uzak metastatik hastalığı tanımlar. Sekizinci evreleme için olgular değerlendirildiğinde, toraks dışında tek metastazı bulunan olgularda prognozun çok sayıda metastaza göre daha iyi olduğu gösterilmiş, bu nedenle oligometastatik hastalık M1b olarak evrelenmiştir (70).

Tablo 2.5. M Faktörü Tanımlayıcıları

M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodülnodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.	
² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır.	

Tablo 2.6. TNM'ye Göre Evre Grupları

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		T _x	N0	M0
Evre 0		T _{is}	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
Evre III	IIIA	T3	N0	M0
		T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
Evre IV	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1c

2.6.1. Evrelemeye Ait Özel Durumlar

Vagusun dalı olan n. laryngeus recurrens'in invazyonu sonucu ortaya çıkan vokal kord paralizisi, süperior vena kava obstrüksiyonu, trakea veya özefagus invazyonu (primer tümör veya metastatik lenf bezi invazyonu sonucu) T4 olarak tanımlanmaktadır (70).

Büyük damar invazyonu ile T4 kapsamında; aorta, süperior vena kava, inferior vena kava, ana pulmoner arter (turunkus), sağ veya sol pulmoner arterin intraperikardiyal bölümü, süperior ve inferior pulmoner venlerin intraperikardiyal bölümü vardır. Pulmoner arter ve venlerin daha distaldeki invazyonu T4 olarak tanımlanmaz (70).

Süperior sulkus tümörlerinde; tümör spinal kanal, subklavian damarlar, vertebra korpusu, brakial pleksusun C8 ve üzerinde invazyonu söz konusu ise T4, bu kriterleri taşııyorsa T3 olarak sınıflandırılmaktadır (70).

Kosta tutulumu, parietal perikard tutulumu T3, visseral perikard tutulumu T4 olarak sınıflandırılmaktadır (70).

2.7. Prognostik Faktörler

KHAK'de tanımlanmış pek çok prognostik faktör mevcuttur. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör başvuru anında hastalığın evresidir. Sınırlı hastalığı olan kişilerde, medyan sağkalım 15 ila 20 aydır ve bu hastalarda beş yıllık sağkalım oranı yüzde 10 ila 13'tür. Yaygın hastalığı olan kişilerde medyan sağ kalım 8 ila 13 aydır ve 5 yıllık sağkalım yüzde 1 ila 2'dir (71). Ayrıca yaygın hastalıkta oligometastatik hastaların prognozunun çok sayıda metastazı olanlara nazaran daha iyi olduğu gösterilmiştir (72).

Hastalığın evresi dışında performans skoru, yaş ve cinsiyet de önemli prognostik faktörlerdir. Hastalık kadınlarda erkeklere nazaran daha selim seyretmektedir ancak bu durumun sebebi bilinmemektedir. Paraneoplastik sendrom varlığı da hastalığın kötü seyredeceğini göstermektedir (73). Yüksek serum LDH düzeyi, artmış tümör metabolizması ile ilişkili olduğundan kötü prognostik faktördür. Albümin ve sodyum düşüklüğü de prognozu olumsuz etkiler (Tablo 2.7) (33). NSE (Nöron Spesifik Enolaz) değerleri yaygın hastalıkta daha yüksek bulunmuştur (74).

Kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar ve metastaz ile ilişkili lokalize semptomlar kötü prognozla ilişkilidir (71).

Sigara içmeye devam edilmesi prognozu kötüleştirmektedir. İkinci primer kanser gelişme riski sigara içenlerde daha yüksektir. Sigara, eşlik eden morbid hastalık sıklığını da artırttığından mortalite oranlarını yüksektir (33).

Tablo 2.7. KHAK’de Prognostik Faktörler

	İyi prognosis	Kötü prognosis
Performans skoru	0-1	2-4
Vücut ağırlığı	Değişmemiş	>%10 azalmış
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yaş	<70	>70
İrk	Beyaz	Siyah
Evre	Sınırlı	Yaygın
LDH	Normal	Yüksek
Serum sodyumu	Normal	Düşük
Albümin	Normal	Düşük
Metastaz	1	>1
LDH: laktat dehidrogenaz		

Hastaların performansını değerlendirmek için en sık kullanılan skala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasıdır (Tablo 2.8) (75).

Tablo 2.8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Skalası

ECOG	
0	Tamamen aktif Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor
1	Yorucu fiziksel aktivite sürdürülebiliyor Normal fiziksel aktivite sürdürülebiliyor
2	Özbakımını kendisi sağlayabiliyor Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatak dışında geçirebiliyor
3	Özbakım sınırlı Uyanıklık saatlerinin yarısından fazlasını yatakta geçiriyor
4	Özbakım yapamaz Yatağa ve sandalyeye bağımlı

2.8. Tedavi

Hastalığın evresi KHAK’de tedaviyi belirlemede en önemli faktördür (76). Olguların çok az bir kısmı (yaklaşık %2-5) teşhis anında cerrahi şansına sahiptir. Bu hastalarda EUS ve/veya EBUS ile mediastinal lenf nodlarının evrenlenmesi gerekmektedir (77).

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının %30'u tanı anında sınırlı evredeyken, %70'inde uzak metastaz saptanmaktadır. Hastalığın yaygınlığı, kısa

sağkalım süreleri ile doğrudan ilişkilidir. Fakat yaygın evre hastalık bile olsa, tek odakta metastazı olan hastaların tedavi yanıtları multiple metastatik olanlara göre daha iyidir ve bu duruma bağlı olarak sağkalım süreleri de daha fazladır.(78).

Tedavi seçeneğinin belirlenmesinde bir diğer önemli husus hastanın performans durumunun saptanmasıdır. Hastanın performans skoru ve hastalığın evresi dikkate alınarak en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir. Tanı anında yaygın hastalığı olan hastalarda ilk seçenek sistemik kemoterapidir. KHAK tedaviye duyarlı bir tümör olduğundan kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verir fakat erken dönemde nüks etmesi tedaviyi güçleştirmektedir (79).

Etki ve yan etki durumu düşünüldüğünde platinum içerikli kombinasyonlar ilk etapta tercih edilen ilaçlardır. Tedavide en çok kullanılan rejim Etoposid + karboplatin/sisplatindir. Etoposid yerine irinotekan da tercih edilebilir. Cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik ablatif beden radyoterapi (SBRT) yapılmış erken evre hastalık için adjuvan kemoterapi önerilmektedir (80). Cerrahi esnasında patolojik lenf nodu tespit edilirse KT'ye eş zamanlı ya da ardışık olarak torasik RT eklenmektedir.

Yaygın evre hastalıkta standart kemoterapi rejimine immünoterapi eklenmesinin tek başına kemoterapiye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Uygun hastalarda kemoimmünoterapi tercih edilebilecek bir başka rejimdir (79).

Yaygın evre hastalıkta beyin metastazı yoksa KT sonrası profilaktik kranial ışınlama (PCI) önerilmektedir. Kranial metastazı olan hastalarda hipokampal koruyucu tüm beyin radyoterapi, stereotaktik radyoterapi veya stereotaktik kranial radyocerrahi gibi yaklaşımlar uygulanabilir (79).

Sınırlı evre IIB-IIIC (T3-4, N0, M0; T1-4, N1-3, M0) ve iyi performans skorlu (ECOG 0-2) hastalar için önerilen tedavi torasik RT ile eş zamanlı KT'dir. Performans skoru bu tedavi için uygun olmayan hastalarda, sistemik KT sonrasında ardışık RT uygulanabilir. Ayrıca sınırlı evredeki iyi performans skorlu hastalar eğer birinci basamak tedavi ile progresyon göstermemişse, profilaktik kranial radyoterapi (PCI) önerilmektedir (79).

İleri yaş tedavi uyumunu olumsuz olarak etkileyebilmektedir ancak tedavi kararı verilirken önemli olanın performans durumu olduğu unutulmamalıdır. Bu

hastalarda artmış yan etki riski mevcut olduğundan tedavi boyunca yakın takip gerekmektedir. Yaş farketmeksizin aynı evredeki hastaların prognozları benzerdir (79).

Kemoterapi ile tedavi kararı verilen hastada tedavinin ne kadar süre devam etmesi gerektiği konusunda bir birlik bulunmamaktadır. Bu durum yan etki profiline, yanıt oranına ve hastanın performans durumuna göre değişecektir. İkinci basamak KT alanlarda progresyona ya da tolere edilemeyen yan etki gelişinceye kadar devam edilmelidir. Eğer hastanın performans durumu halen iyi ise üçüncü basamak tedavi de uygulanabilir (79).

2.9. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Farklı toplumlar tarafından düzenlenmiş metabolik yanıt kriterleri mevcuttur bunlardan en sık kullanılanları “Avrupa Kanseri Tedavi ve Organizasyon Komitesi (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) , Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) ve Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)” kriterleridir (Tablo 2.9-2.10) (81).

RECIST 1.1 kriterlerinde; aksiyel düzlemde lezyonların uzun boyutları ölçülerek hedef lezyonlardan elde edilen ölçümlerin toplamı hesaplanmaktadır. Fakat mevcut en büyük lezyon hesaplama için uygun değilse ölçümde ikinci en büyük lezyon kullanılabilir. Hedef lezyon lenf nodu ise kısa çapı 15 mm’den büyük olmalıdır. Lenf nodunun kısa çapı 10 mm’den küçükse patolojik olmadığı kabul edilir ve takipte kullanılmaz. Lezyon boyutunda değişime göre tedavi yanıtını değerlendiren WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve RECIST kriterleri; tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH), ve progresif hastalık (PH) olarak 4 kategoride sınıflandırılmaktadır (81).

PET/BT görüntülemenin yaygınlaşmasıyla beraber metabolik yanıtı değerlendirmek amacıyla EORTC kriterleri 1999 yılında yayımlanmıştır. Sonrasında bu kriterlerin geliştirilmesiyle 2009 yılında çok daha detaylı olan PERCIST kriterleri yayımlanmıştır (82). En son 2016 yılında PERCIST kriterlerinin basitleştirilmiş kılavuzu yayımlanmıştır (83).

Tablo 2.9. Tümör Yanıt Değerlendirme Kriterleri (WHO; RECIST 1.0; RECIST 1.1)

	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Ölçüm Stratejileri			
Görüntüleme	Spesifik bir görüntüleme yöntemi belirtilmemiş	BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş	BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş, FDG-PET yeni lezyonların belirlenmesi için istenmiş
Ölçüm	UÇ × KÇ (cm)	UÇ (cm)	Lenf nodu dışı lezyonlar için UÇ (cm) lenf nodları için KÇ
Ölçülebilir lezyonlar	Minimal lezyon boyutuna ait sınır yok	UÇ ≥ 10 mm BT’de	BT ile lenf nodu dışı lezyonlar için UÇ ≥ 10 mm, lenf nodları için KÇ ≥ 15 mm
Hedef lezyonların sayısı	Belirtilmemiş	Toplam 10 lezyon. En fazla 5 organda	Toplam 5 lezyon. Bir organda en fazla 2 lezyon
Yanıt kriter kategorileri			
Tam yanıt (TY)	Bilinen tüm lezyonların kaybolması	Tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması	Boyutu (KÇ) < 10 mm lenf nodları dışında tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması
Parsiyel Yanıt (PY)	≥ %50 küçülme	≥ %30 küçülme	≥ %30 küçülme
Stabil Hastalık (SH)	TY, PY veya PD olmayan	TY, PY veya PD olmayan	
UÇ: Uzun çap, KÇ: Kısa çap, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, RECIST: Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri			

Tablo 2.10. EORTC Ve PERCIST Yanıt Değerlendirme Kriterleri

	EORTC	PERCIST
Kantitatif parametre (SUV)	SUV_{mean} (vücut yüzey alanına normalize)	SUV_{pik} yağsız vücut kitlesine normalize
Yanıt sınıflaması		
PMH	SUV > %25 artış veya Uzun çapın %20 artması veya FDG tutan yeni lezyon/lezyonlar	SUL'da en az %30 artış, hedef lezyonda en az 0,8 ünite artış veya Yeni gelişen en az bir lezyon veya Hedef lezyon boyutunda %30 artış veya Hedef olmayan lezyonlarda progresyon
SMH	SUV < %25 artış veya < %15'den azalma ve FDG tümör tutulumu yaygınlığında belirgin artış olmaması (uzun çapta < %20 artış)	SUL'da %30'dan fazla artma ve azalma olmamalı PMH, PMY ve TMY kategorilerine uymayan
PMY	Bir siklus KT sonrası SUV'da %15-25 azalma veya Birden fazla KT sonrası SUV'da < %25 azalma	SUL'da $\geq$ %30 azalma hedef lezyonda en az 0,8 ünite fark ve Yeni FDG tutan lezyon yok ve Hedef lezyonda < %30 boyut artışı ve Hedef olmayan lezyonlarda SUL veya boyut artışı olmaması ve Yeni lezyon oluşmaması
TMY	FDG tutulumunun kaybolması (çevre normal dokudan ayırt edilememesi)	FDG tutulumunun çevre zemin aktiviteden ayırt edilememesi ve SUL < karaciğer ve Yeni lezyon oluşmaması
PMH: Progresif metabolik hastalık, SMH: Stabil metabolik hastalık, PMY: Progresif metabolik yanıt, TMY: Tam metabolik yanıt, *KT: Kemoterapi, PERCIST: Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri EORTC: Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi SUL: Yağsız Vücut Kitlesine Göre Standartlaştırılmış Tutulum Değeri		

2.9.1.Radyoterapiye Yanıtın Değerlendirmesi

RT yanıtını değerlendirmek için morfolojik değişiklikleri temel alan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Sistemik tedaviler sonrasında kanserli dokuda meydana gelen değişiklikler RT sonrasında oluşarlardan oldukça farklılık göstermektedir. RT sonrasında rezidü kitle varlığı olağan sürecin bir parçasıdır. Bu durum her zaman rezidüel hastalık olduğu anlamını taşımamaktadır (84). İlk kez Peter Mac 2003 yılında rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için görsel değerlendirme kriterlerini öne sürmüştür (85). Sonrasında bu değerlendirme kriterleri revize edilerek en gelişmiş haliyle Hopkins Kriterleri adını almıştır. Bu kriterlere göre; FDG tutulumu mediastinal kan havuzu aktivitesinden düşükse skor 1; mediastenle karaciğer aktivitesi arasında tutulum varsa skor 2, karaciğer aktivitesi düzeyinde tutulum varsa skor 3; karaciğer aktivitesinden kısmen yüksek tutulum varsa skor 4; tutulum düzeyi karaciğer aktivitesinden belirgin yüksekse skor 5 olarak sınıflanmaktadır. Skor 1 tam metabolik yanıt olarak değerlendirilmekte, skor 3 büyük ölçüde inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Skor 4 rezidüel hastalığı düşündürmekte, skor 5 ise rezidüel hastalık ile uyumlu olarak raporlanmaktadır (86).

Rezidüel kitlelerde karaciğer düzeyinde FDG metabolizması izlenmesinin inflamasyonla ilişkili olabileceği ve düşük metabolizma gösteren rezidüel kitlelerin canlı malign dokuyu ifade etmeyeceği düşünülmektedir ancak bu konuda henüz net bir karara varılamamıştır. Rezidüel kitleler değerlendirilirken BT görüntüleri de mutlaka dikkate alınmalıdır. BT görüntülerinde lineer sınırların ve hava bronkogramlarının kaybolması, kitle sınırların dışarıya doğru taşması, takip çalışmalarında kitlenin yoğunluğunda/boyutunda artış olması gibi durumlar nüks veya rezidüel hastalığa işaret ettiğinden yüksek riskli kabul edilmeli ve klinisyeni bu konuda alert etmek için buna uygun raporlanmalıdır (87).

2.10. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)

Kanser gelişimi ve yayılmasında sistemik inflamatuvar cevabın önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Tümör hücreleri, çeşitli kemokinler salgılayarak nötrofil, monosit ve lenfositleri kendine çeker. Bölgeye gelen inflamatuvar hücrelerden salgılanan sitokinler hücre DNA'sını etkileyerek anjiogenezi ve tümör invazyonunu indüklemektedir (88).

Nötrofiller, vücut savunmasının temel bileşenlerinden biri olmalarına rağmen, bazı büyüme faktörlerinin salınması nedeniyle tümör büyümesini uyarıcı bir rol de oynamaktadır (89). Lenfositler hem tümör hücrelerinin çoğalmasını hem de hareketliliğini engelleyerek organizmayı korumaktadır (90). Plateletler, farklı büyüme faktörleri salgılayarak immün yanıtın oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır (91). Bu bilgilerden yola çıkarak nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı gibi inflamatuvar belirteçler prognoza etki yönünden araştırılmıştır.

Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısına dayalı bir prognostik göstergenin, yalnızca tek bir faktöre dayalı olandan daha efektif olduğu tespit edilmiştir. 2014 yılında hepatoselüler karsinom için küratif rezeksiyon sonrası hastaların prognozunu tahmin etmek için Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi(SII) adı verilen bir gösterge geliştirilmiştir. SII, aşağıdaki denkleme göre litre başına periferik kan trombositleri (P), nötrofil (N) ve lenfositlerin (L) ameliyat öncesi sayımlarından hesaplanmaktadır (8):

$$SII = P \times N / L$$

Son yıllarda SII'nin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda önemli bir prognostik gösterge olduğu iddia edilmektedir (9,92).

2.11. CRP-Albümin Oranı (CAR)

Sistemik inflamatuvar yanıtın tümörün ortaya çıkması ve ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve inflamatuvar yanıt arttıkça prognozun kötüleştiği pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Albümin bir negatif akut faz reaktanı iken CRP pozitif bir akut faz reaktanıdır. Pozitif akut faz reaktanları yüksek ya da negatif akut faz reaktanlarından albümin değeri düşük olan yaşlı hastalarda mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir (68,69).

Son zamanlarda, inflamasyona dayalı yeni bir prognostik skor olan C-reaktif protein / albümin oranı (CRP / Alb oranı, CAR), çeşitli kanser türlerinde genel sağkalım (OS) için bağımsız bir prognostik belirteç olarak rapor edilmiştir (10-12). Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda progresyonu öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (93).

2.12. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI)

Prognostik nütrisyonel indeks (PNI), gastrointestinal cerrahilerden sonra morbidite ve mortaliteyi öngörebilmek amacıyla geliştirilmiş bir göstergedir (94). Ancak ilk PNI hesaplama metodu klinik kullanım için pratik olmadığından basitleştirilmiş ve serum albumin ve mutlak lenfosit sayısı ile saptanabilir hale getirilmiştir (95). Albümin yaygın olarak kullanılan bir beslenme parametresidir ve çeşitli malignitelerde postoperatif komplikasyonlar ve uzun vadeli sonuçlarla iyi korele olduğu gösterilmiştir (96). Benzer şekilde, azalan lenfosit sayısı ve işlevi, kanser hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmasına olanak sağlayarak prognozunu kötüleşmesine neden olur (97). Düşük PNI'nın kanser hastalarında (mide kanseri, pankreas karsinomu, kolorektal karsinom, hepatosellüler karsinom, özofageal karsinom, KHAK ve KHDAK vb.) genel sağ kalımı azalttığı saptanmıştır (98-103). Bu nedenle PNI kanser hastalarının immünolojik ve nutrisyonel durumunu yansıtmada ve prognozunu tahmin etmede kullanılabilecek bir belirteçtir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 23.03.2022 tarihli 2022-03/28 karar nolu onayı ile retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2. Çalışma Grubu

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2013 ve Aralık 2021 tarihleri arasında tanı alıp takip edilmiş olan, küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalar dahil edildi. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanında, belirtilen tarihler arasında C34 ICD tanı kodu ile işlem yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Patolojik olarak KHAK tanısı konulmuş, tedavi başlamadan ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış, laboratuvar parametreleri, patolojik verileri ve onkolojik tedavilerin kayıtlı olduğu dosyaları arşivde bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Eş zamanlı hematolojik malignitesi, ikinci primer malignitesi, otoimmün hastalık, kronik inflamatuvar hastalık ve romatolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Çalışmanın Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların onkolojik dosyalarından adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, komorbid hastalıkları, akciğer kanseri tanısını ne zaman aldıkları, tanıdaki hemogram biyokimya değerleri, tanı anındaki ECOG skoru, TNM evresi, hastalığın yaygınlığı, aldıkları tedaviler, hastalıklarının progresyon durumu, progresyon varsa tarihi, ölen hastaların ölüm tarihi yaşayan hastaların ise son kontrol tarihleri tespit edildi. Ocak 2017'den sonra tanı alan hastalar TNM 8'e göre öncesindeki hastalar TNM 7'ye göre evrelendi. Hastaların tedavi yanıtları tedaviye başladıktan sonraki 4-6 hafta içerisinde kontrastlı tüm vücut BT ile RECIST 1.0 kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Herhangi bir sebep ile kontrast kullanılamayan hastalarda kontrastsız tüm vücut BT tercih edildi. Hastaların beyin metastazı olup olmadığı kranial MRG ile saptandı.

Lenfosit, nötrofil, platelet sayıları ile yüzde oranları otomatik kan sayım cihazı Sysmex XN1000 ile bakıldı. SII, litre başına periferik kan trombositleri (P), nötrofil (N) ve lenfositlerin (L) sayımlarından $SII = P \times N / L$ formülü ile hesaplandı.

Prognostik Nutrisyonel İndeks şu şekilde hesaplandı; (PNI) = (serum albümin seviyesi (g/dl) $\times$ 10) + (total lenfosit sayısı (mm³) $\times$ 0.005).

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi öncesinde en az 4-6 saatlik açlık sağlandı ve tüm hastaların kan şekerleri ölçüldü. Açlık kan şekeri 200 mg/dL'nin altında olan hastalara radyofarmasötik enjeksiyon yapıldı. Hastalara ¹⁸F-FDG PET/BT incelemesi sırasında ortalama 10 mCi ¹⁸F-FDG uygulandı. Tüm hastalar enjeksiyon işleminden sonra 45-60 dk dinlenme odasında gözetim altında tutuldu. Hastaların görüntülenmesi General Electric Discovery PET/CT 600 cihazı (GE Medical Systems, LLC, 3000 N. GRANDVIEW BLVD., WAUKESHA, WI., ABD) ile yapıldı. Atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon için spiral 16 kesitli tarayıcı ile 120 kV, 172 mAs'ta BT görüntüleme yapıldı. 3 boyutlu olarak kafatası dahil olmak üzere uyluk proksimaline kadar olan vücut kısmını kapsayacak şekilde 3 boyutlu PET görüntüleme ve her yatak pozisyonunda yaklaşık 2 dakika PET görüntüleme yapıldı. İteratif rekonstrüksiyon yöntemi kullanılarak aksiyal, koronal ve sagittal füzyon görüntüleri oluşturuldu. SUV_{max}, MTV ve TLG değerleri PET görüntülerinden hesaplandı. PET görüntüleri için maksimum lezyonel metabolik aktivitenin %42'lik bir uyarlamalı eşik ayarı kullanıldı.

SUV_{max} değeri şu formülle hesaplandı;

$SUV_{max} = [ROI \text{ cinsinden aktivite (mCi/mL)} \times \text{Vücut Ağırlığı (gram)}] / \text{Enjekte Edilen Doz (mCi)}$.

MTV, lezyonun tamamını kapsayacak şekilde çizilen ilgi alanları içerisinde kalan toplam tümör hacminin hesaplanması ile elde edildi.

TLG değeri şu formülle hesaplandı;

$TLG(\text{Total lezyon glikolizis/g}) = SUV_{mean} \text{ (g/ml)} \times MTV \text{ (total volüm/ml)}$.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda istatiksel analizler yapmak amacıyla SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlarda sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, minimum değer ve maksimum değerler, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde kullanıldı. İlaveten Ki-kare testi kategorik değişkenlerin analizinde kullanıldı. Kaplan-meier testiyle grup içi sağkalım, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri tespit edildi. Cox regresyon metodu kullanılarak sağ kalım sürelerini etkileyen tek değişkenli ve çok değişkenli parametreler belirlendi. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Sağkalım durumu genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) olmak üzere iki şekilde incelenmiştir. Genel sağkalım (OS), tanı anından ölüme veya çalışmanın tamamlanmasına kadar geçen süreyi; progresyonsuz sağ kalım (PFS) ise tanı anından itibaren progresyonun tespit edildiği ana veya progresyon gelişmedi ise de çalışmanın tamamlanmasına kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Tüm hastalar için bu iki süre hesaplanmıştır.

Tedavi yanıtı değerlendirilirken hastalar iki kategoriye ayrılarak ölen ve progresyon gösteren hastalar yanıtız; stabil hastalık, kısmi ve tam yanıt gösteren hastalar da yanıtlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran 68 küçük hücreli akciğer kanserli hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 58'i (%85,3) erkek, 10'u (%14,7) kadındı. Hastaların 41'i (%60,3) tanı anında 65 yaşın altında iken 27 (%39,7) tanesi 65 yaşın üstündeydi. Hastaların tanı anındaki ortalama (medyan) yaşı 63 yıl (32-85) olup hastalığın ortalama görülme yaşı 62 yıl olarak tespit edildi. Sigara içen hasta sayısı 65 (%95,6) olup sadece 3 (%4,4) hastanın sigara içme öyküsü yoktu. Çalışma sonlandırıldığında 54'ü (%79,4) eksitus olmuştu, 14 hasta (%20,6) hayattaydı.

Tanı konulduğunda sınırlı evredeki hasta sayısı 22 (%32,3) iken yaygın evredeki hasta sayısı 46 (%67,7) olarak tespit edildi. TNM-8 sınıflamasına göre 3 (%4,4) hasta Evre 1, 9 (%13,2) hasta Evre 3A, 5 (%7,4) hasta Evre 3B, 5 (%7,4) hasta Evre 3C, 46 (%67,6) hasta Evre 4 idi. Evre 2 hiç hasta yoktu. Hastaların 31'u (%45,6) başlangıçta yalnızca kemoterapi, 29'u (%42,6) kemoradyoterapi, 2'si (%3,0) radyoterapi aldı, 6 (%8,8) hasta başlangıç tedavisi almadı.

Hastaların tanı anındaki ortalama nötrofil değeri 6875 μ L (420-20180), ortalama lenfosit değeri 1645 μ L (420-28710), ortalama platelet değeri 293000 μ L (92000-600000) olarak izlendi. Bu değerlerden hesaplanan SII ortancası 1330,8 (37,2-7254,9) tespit edildi. PNI ortalama değeri 47,9(26,4-176,9), CAR ortalama değeri 0,6 (0,02-7,6), SUV_{mean} ortalama değeri 6,6 (2,2-19,4), SUV_{max} ortalama değeri 10,9 (4,3-31,8), MTV ortalama değeri 80,8 (1,7-631), TLG ortalama değeri 560,8 (9,0-3291,2) olarak hesaplandı.

Başlangıç tedavisine yanıtı tam olan 6 (%8,8) hasta, stabil seyreden 4 (%5,88) hasta, progresyon gösteren 26 (%38,2) hasta, kısmi yanıtı olan 25 (%36,8) hasta mevcuttu. Hastaların 7 (%10,3) tanesi ise tedavi yanıtı değerlendirilemeden hayatını kaybetti. Bu sonuçlara göre 35(%51,5) hasta yanıtı, 33(%48,5) hasta yanıtı olarak sınıflandırıldı. Bütün hastaların demografik bulguları ve klinik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların Demografik Bulguları ve Klinik Özellikleri

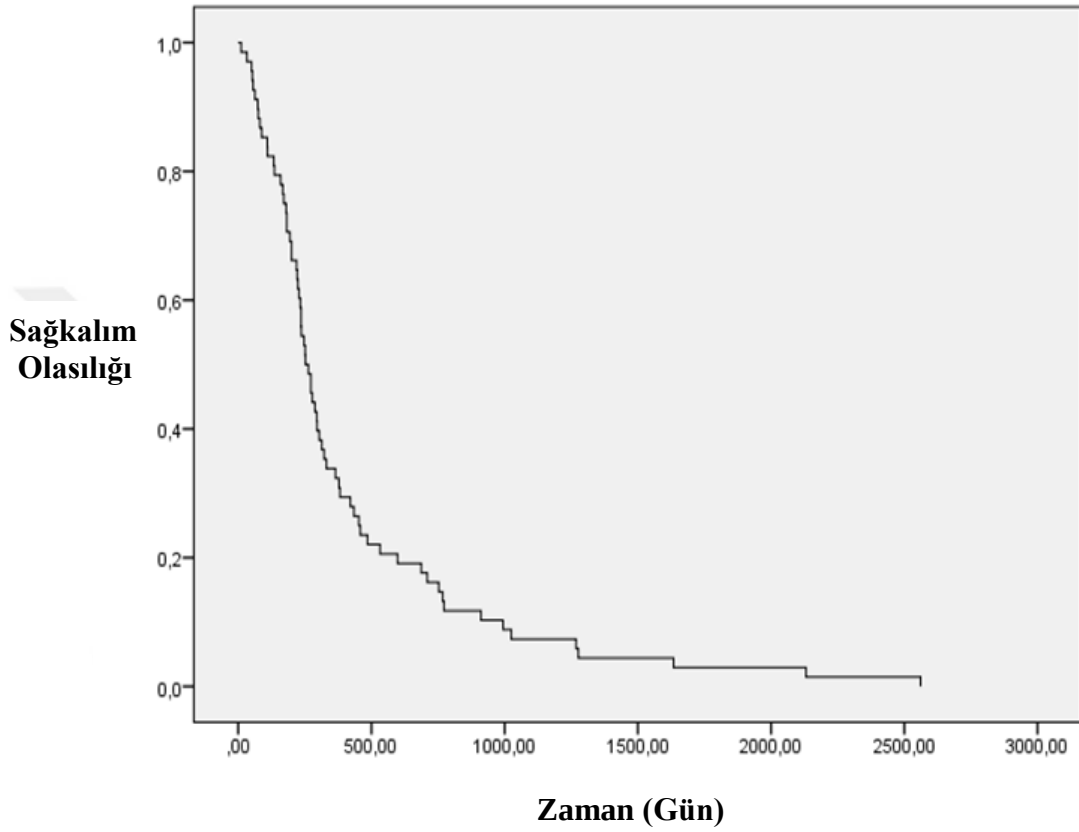
Değişkenler (n=68)		n (%)
Cinsiyet	Kadın	10 (14,7)
	Erkek	58 (85,3)
Yaş	<65	41 (60,3)
	≥ 65	27 (39,7)
Ölü / Yaşıyor	Yaşıyor	14 (20,6)
	Ölü	54 (79,4)
ECOG	0-1 Arası	45 (66,2)
	2-3 Arası	23 (33,8)
Sigara İçme Durumu	Evet	65 (95,6)
	Hayır	3 (4,4)
Tanıda Hastalık Durumu	Yaygın	46 (67,7)
	Sınırlı	22 (32,3)
Evre	1	3 (4,4)
	3A	9 (13,2)
	3B	5 (7,4)
	3C	5 (7,4)
	4	46 (67,6)
TNM	T1	3 (4,4)
	T2	7 (10,3)
	T3	3 (4,4)
	T4	55 (80,9)
Başlangıç Tedavisi	Yok	6 (8,8)
	KT	31 (45,6)
	KRT	29 (42,6)
	RT	2 (3,0)
Tedavi Yanıtı	Yanıtlı	35 (51,5)
	Yanıtsız	33 (48,5)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group KT: Kemoterapi KRT: Kemoradyoterapi RT: Radyoterapi		

Tablo 4.12. Hastaların Demografik Bulguları ve Klinik özellikleri

Değişkenler	Med (Min-Max)	ORT ± SS
Yaş (yıl)	63 (32-85)	62,3 ± 9,7
Hemoglobin (g/dL)	14,2 (9,1-18,5)	13,9 ± 2,0
Nötrofil (10 ⁶ /L)	6875 (420-20180)	7562,2 ± 3208,2
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1645 (420-28710)	2307,2 ± 3662,6
Platelet (10 ⁹ /L)	293 (92-600)	314,6 ± 112,6
MPV fL	9,3 (7,2-12,9)	9,4 ± 1,2
LDH (U/L)	257 (127-3316)	397,9 ± 442,2
ALP (U/L)	87 (46-409)	112,4 ± 71,2
CRP (mg/L)	23,5 (1-202)	44,0 ± 47,2
Albümin (g/dL)	39 (21,3-48,3)	38,5 ± 5,7
Ürik Asit (mg/dL)	4,6 (1,6-9,7)	4,6 ± 1,6
SII	1330,8 (37,2-7254,9)	1717,3 ± 1407,4
CAR	0,6 (0,02-7,6)	1,3 ± 1,6
PFS (gün)	193,5 (11-2561)	301,3 ± 430,4
OS (gün)	257,5 (11-2561)	419,5 ± 468,1
SUV _{mean}	6,7 (2,2-19,4)	7,2 ± 3,3
SUV _{max}	10,9 (4,3-31,8)	12,1 ± 5,4
MTV	80,8 (1,7-631)	120,0 ± 133,0
TLG	560,8 (9,01-3291,2)	837,3 ± 869,7
PNI	47,9 (26,40-176,9)	50,1 ± 19,2
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albumin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nutrisyonel indeks		

Hastaların genel sağkalım medyan değeri 252 gün ~8.5 ay olarak hesaplandı (Şekil 4.1.). Hastaların 26'sında (%38,2) progresyon izlenmiş olup bu hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım süresi 6.4 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi ise 10.4 ± 14.3 ay olarak hesaplandı.

Şekil 4.1. Kaplan Meier ile Genel Sağ Kalım Süresi



Hastaların mortalitesi ile MTV, TLG, ürik asit değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Hayatını kaybedenlerde ise MTV ve TLG değerleri daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.13. Yaşama Durumuna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi

Değişkenler	Yaşıyor	Ölü	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	57,9 $\pm$ 8,5	63,4 $\pm$ 9,8	0,053
Hemoglobin (g/dL)	14,0 $\pm$ 1,9	13,9 $\pm$ 2,1	0,839
Nötrofil (10^6 /L)	7127,1 $\pm$ 3436,8	7675,0 $\pm$ 3170,4	0,649
Lenfosit (10^6 /L)	2024,3 $\pm$ 1044,9	2380,6 $\pm$ 4082,1	0,317
Platelet (10^9 /L)	318,4 $\pm$ 103,3	313,6 $\pm$ 115,8	0,964
MPV fL	9,8 $\pm$ 1,1	9,3 $\pm$ 1,2	0,095
LDH (U/L)	454,3 $\pm$ 827,1	383,3 $\pm$ 279,9	0,103
ALP (U/L)	107,5 $\pm$ 79,4	113,7 $\pm$ 69,7	0,524
CRP (mg/L)	29,7 $\pm$ 21,0	47,7 $\pm$ 51,3	0,627
Albümin (g/dL)	40,0 $\pm$ 4,2	38,2 $\pm$ 6,0	0,289
Ürik Asit (mg/dL)	5,7 $\pm$ 1,6	4,3 $\pm$ 1,4	0,002**
SII	1607,1 $\pm$ 1442,3	1745,9 $\pm$ 1410,6	0,554
CAR	0,8 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 1,7	0,595
SUV _{mean}	6,7 $\pm$ 2,3	7,3 $\pm$ 3,5	0,739
SUV _{max}	11,2 $\pm$ 3,7	12,3 $\pm$ 5,8	0,727
MTV	68,4 $\pm$ 120,8	133,4 $\pm$ 133,8	0,006**
TLG	512,1 $\pm$ 865,1	921,6 $\pm$ 858,7	0,011**
PNI	50,1 $\pm$ 7,9	50,1 $\pm$ 21,26	0,306
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albumin oranı SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü			

ECOG Skoru ile MTV, TLG, LDH, CRP, albümin, CAR, PFS, OS ve PNI değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, ECOG skoru 2-3 arası olanların LDH, CRP, CAR, MTV ve TLG değerlerinin daha yüksek olduğu PNI değerinin daha düşük olduğu; 0-1 arası olanların ise, albümin, PFS, OS değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.14. ECOG Skoruna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi

Değişkenler	ECOG		p
	0-1	2-3	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	61,3 $\pm$ 9,9	64,4 $\pm$ 9,3	0,360
Hemoglobin (g/dL)	14,3 $\pm$ 1,9	13,3 $\pm$ 2,1	0,058
Nötrofil (10^6 /L)	6953,1 $\pm$ 2726,9	8753,9 $\pm$ 3772,3	0,068
Lenfosit (10^6 /L)	2120,2 $\pm$ 1959,3	2673,0 $\pm$ 5741,5	0,115
Platelet (10^9 /L)	319,9 $\pm$ 108,0	304,2 $\pm$ 123,0	0,382
MPV fL	9,4 $\pm$ 1,1	9,5 $\pm$ 1,4	0,969
LDH (U/L)	348,1 $\pm$ 486,2	495,4 $\pm$ 328,3	0,003**
ALP (U/L)	105,8 $\pm$ 63,2	125,4 $\pm$ 84,8	0,173
CRP (mg/L)	37,1 $\pm$ 45,7	57,5 $\pm$ 48,0	0,028**
Albümin (g/dL)	39,7 $\pm$ 5,0	36,3 $\pm$ 6,2	0,017**
Ürik Asit (mg/dL)	4,7 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 1,6	0,397
SII	1494,0 $\pm$ 1146,3	2154,1 $\pm$ 1761,6	0,152
CAR	1,0 $\pm$ 1,4	1,8 $\pm$ 1,8	0,019**
PFS (gün)	388,9 $\pm$ 504,8	129,9 $\pm$ 90,1	0,001**
OS (gün)	541,6 $\pm$ 530,8	180,5 $\pm$ 116,5	0,000**
SUV _{mean}	7,5 $\pm$ 3,7	6,5 $\pm$ 2,3	0,476
SUV _{max}	12,4 $\pm$ 6,0	11,3 $\pm$ 4,0	0,678
MTV	90,1 $\pm$ 119,0	178,4 $\pm$ 142,0	0,003**
TLG	649,6 $\pm$ 772,1	1204,7 $\pm$ 947,6	0,010**
PNI	50,3 $\pm$ 11,6	49,6 $\pm$ 29,2	0,039**
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albümin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nütrisyonel indeks ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group			

Tanıda hastalık durumu ile MTV, TLG, LDH, ALP, PFS ve OS değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, tanıda yaygın hastalığı olanların LDH, ALP, MTV ve TLG değerlerinin daha yüksek; sınırlı hastalığı olanların ise PFS, OS değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.15. Tanıda Hastalık Durumuna Göre Bazı Değişkenlerin Analizi

Değişkenler	Yaygın	Sınırlı	p
	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	63,2 $\pm$ 10,3	60,5 $\pm$ 8,5	0,168
Hemoglobin (g/dL)	13,9 $\pm$ 2,1	14,1 $\pm$ 1,9	0,688
Nötrofil (10^6 /L)	7937,2 $\pm$ 3468,9	6778,2 $\pm$ 2470,1	0,177
Lenfosit (10^6 /L)	2504,8 $\pm$ 4412,1	1894,1 $\pm$ 905,5	0,500
Platelet (10^9 /L)	316,5 $\pm$ 125,6	310,4 $\pm$ 81,3	0,943
MPV fL	9,6 $\pm$ 1,3	9,0 $\pm$ 0,9	0,096
LDH (U/L)	468,1 $\pm$ 521,9	251,3 $\pm$ 84,0	0,028**
ALP (U/L)	125,0 $\pm$ 82,0	86,1 $\pm$ 27,0	0,048**
CRP (mg/L)	51,4 $\pm$ 52,2	28,7 $\pm$ 29,8	0,088
Albümin (g/dL)	37,9 $\pm$ 6,1	39,9 $\pm$ 4,3	0,157
Ürik Asit (mg/dL)	4,6 $\pm$ 1,6	4,6 $\pm$ 1,6	0,943
SII	1903,7 $\pm$ 1595,0	1327,6 $\pm$ 795,8	0,366
CAR	1,5 $\pm$ 1,8	0,8 $\pm$ 0,9	0,082
PFS (gün)	174,2 $\pm$ 132,6	567,1 $\pm$ 666,4	0,001**
OS (gün)	260,9 $\pm$ 206,9	750,9 $\pm$ 661,2	0,000**
SUV _{mean}	7,0 $\pm$ 3,0	7,5 $\pm$ 3,9	0,793
SUV _{max}	11,9 $\pm$ 5,1	12,3 $\pm$ 6,2	0,948
MTV	142,6 $\pm$ 140,7	72,6 $\pm$ 102,8	0,007**
TLG	976,5 $\pm$ 873,6	546,2 $\pm$ 804,1	0,009**
PNI	50,4 $\pm$ 23,0	49,4 $\pm$ 6,8	0,362
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albumin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nütrisyonel indeks			

Evre ile MTV, TLG, CRP, CAR, PFS ve OS değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, tanıda Evre 3C olanların CRP, CAR, MTV ve TLG değerlerinin daha yüksek, Evre 1 olanların PFS değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.16. Tanıda Hastalık Evresi ile Bazı Değişkenlere Göre Kruskal Wallis Testi Sonuçları

Değişkenler	Evre					p
	1	3A	3B	3C	4	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	63,3 $\pm$ 6,7	60,2 $\pm$ 8,2	60,8 $\pm$ 13,2	62,7 $\pm$ 10,4	63,4 $\pm$ 6,9	0,905
Hemoglobin (g/dL)	13,9 $\pm$ 1,2	14,3 $\pm$,91	16,2 $\pm$ 1,7	13,6 $\pm$ 2,1	14,7 $\pm$ 2,2	0,063
Nötrofil ($10^6/L$)	7966,7 $\pm$ 3098,2	6596,7 $\pm$ 2837,5	6114,0 $\pm$ 2357,7	8167,4 $\pm$ 3271,5	4938,0 $\pm$ 2806,5	0,158
Lenfosit ($10^6/L$)	2023,3 $\pm$ 1908,7	1814,4 $\pm$ 763,7	2262,0 $\pm$ 828,1	2432,6 $\pm$ 4420,7	2256,0 $\pm$ 608,4	0,298
Platelet ($10^9/L$)	251,7 $\pm$ 63,1	328,0 $\pm$ 73,0	295,8 $\pm$ 78,9	319,5 $\pm$ 128,4	301,2 $\pm$ 62,1	0,731
MPV fL	8,8 $\pm$ 1,2	9,27 $\pm$,94	8,7 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 1,2	9,4 $\pm$ 1,2	0,531
LDH (U/L)	276,3 $\pm$ 43,2	228,3 $\pm$ 50,3	234,4 $\pm$ 52,0	474,7 $\pm$ 520,4	233,4 $\pm$ 97,9	0,089
ALP (U/L)	62,0 $\pm$ 8,9	91,7 $\pm$ 29,5	85,0 $\pm$ 25,5	125,3 $\pm$ 82,1	89,4 $\pm$ 21,1	0,144
CRP (mg/L)	28,1 $\pm$ 15,3	22,5 $\pm$ 19,5	9,0 $\pm$ 8,4	55,7 $\pm$ 52,4	19,4 $\pm$ 16,2	0,023**
Albümin (g/dL)	37,7 $\pm$ 4,2	40,4 $\pm$ 3,7	42,2 $\pm$ 3,7	37,3 $\pm$ 6,0	43,4 $\pm$ 2,7	0,058
Ürik Asit (mg/dL)	4,5 $\pm$,76	4,9 $\pm$ 1,8	4,7 $\pm$ 2,0	4,5 $\pm$ 1,5	4,9 $\pm$ 2,1	0,929
SII	1973,2 $\pm$ 1907,5	1287,6 $\pm$ 585,6	898,0 $\pm$ 478,5	1978,6 $\pm$ 1548,3	752,2 $\pm$ 471,1	0,126
CAR	,73 $\pm$,36	,57 $\pm$,51	,22 $\pm$,21	1,7 $\pm$ 1,8	,46 $\pm$,41	0,018**
PFS (gün)	836,3 $\pm$ 384,2	637,7 $\pm$ 796,1	673,6 $\pm$ 837,4	171,9 $\pm$ 134,4	193,2 $\pm$ 89,0	0,001**
OS (gün)	836,3 $\pm$ 384,2	944,0 $\pm$ 793,3	846,8 $\pm$ 741,9	250,0 $\pm$ 193,5	356,8 $\pm$ 231,3	0,000**
SUV _{mean}	8,2 $\pm$ 5,2	7,7 $\pm$ 4,7	7,4 $\pm$ 2,5	7,0 $\pm$ 3,1	7,3 $\pm$ 2,4	0,973
SUV _{max}	13,1 $\pm$ 7,7	12,7 $\pm$ 7,7	11,9 $\pm$ 3,3	11,9 $\pm$ 5,4	12,0 $\pm$ 3,3	0,982
MTV	6,1 $\pm$ 3,8	48,0 $\pm$ 57,6	64,85 $\pm$ 46,4	147,6 $\pm$ 142,6	119,1 $\pm$ 157,9	0,005**
TLG	52,3 $\pm$ 56,3	311,5 $\pm$ 302,5	464,2 $\pm$ 329,0	1020,1 $\pm$ 884,7	946,0 $\pm$ 1383,5	0,014**
PNI	47,8 $\pm$ 13,4	49,5 $\pm$ 4,3	53,5 $\pm$ 6,8	54,6 $\pm$ 3,7	49,5 $\pm$ 23,0	0,085
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albümin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nutrisyonel indeks						

Başlangıç tedavisi ile yaş, LDH, albümin, PNI, PFS ve OS değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, başlangıç tedavisi RT olanların yaşının daha küçük olduğu, LDH değerlerinin daha yüksek olduğu; başlangıç tedavisi KRT olanların albümin, PNI, PFS ve OS değerlerinin daha yüksek olduğu yorumları yapılabilir (Tablo 4.7)

Tablo 4.17. Başlangıç Tedavisi ile Bazı Değişkenlere Göre Kruskal Wallis Testi Sonuçları

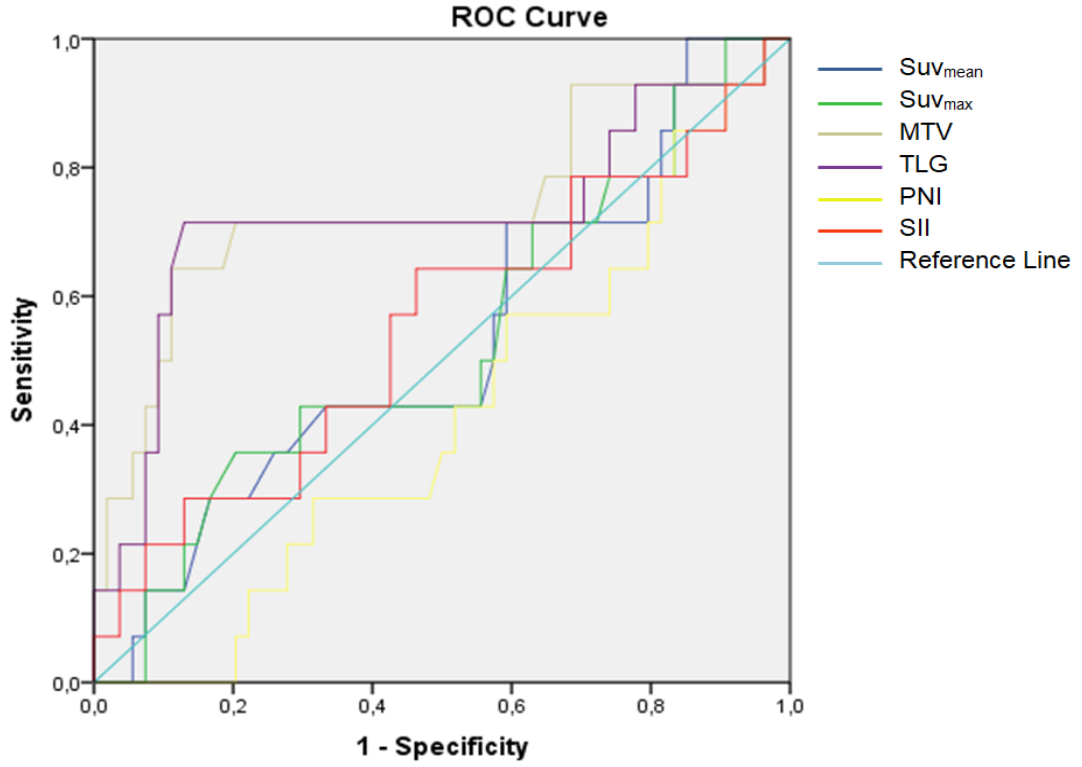
Değişkenler	Başlangıç Tedavisi				p
	Yok	KT	KRT	RT	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	70,5 $\pm$ 5,0	61,9 $\pm$ 10,2	61,6 $\pm$ 9,8	54,5 $\pm$,71	0,050**
Hemoglobin (g/dL)	13,4 $\pm$ 3,0	13,6 $\pm$ 2,1	14,5 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 1,8	0,247
Nötrofil (10^6 /L)	8143,3 $\pm$ 3679,4	7999,3 $\pm$ 3447,3	6720,3 $\pm$ 2650,4	9240,0 $\pm$ 5176,0	0,600
Lenfosit (10^6 /L)	1060,0 $\pm$ 850,3	2521,0 $\pm$ 5004,6	2375,5 $\pm$ 2335,1	2125,0 $\pm$ 2227,4	0,080
Platelet (10^9 /L)	253,5 $\pm$ 90,0	335,5 $\pm$ 140,7	310,4 $\pm$ 81,7	264,5 $\pm$ 75,7	0,533
MPV fL	9,3 $\pm$ 1,4	9,5 $\pm$ 1,35	9,4 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,8	0,990
LDH (U/L)	552,8 $\pm$ 422,8	478,4 $\pm$ 599,6	253,6 $\pm$ 91,5	915,5 $\pm$ 183,1	0,008**
ALP (U/L)	118,7 $\pm$ 88,6	124,1 $\pm$ 74,3	91,7 $\pm$ 34,2	241,5 $\pm$ 236,9	0,238
CRP (mg/L)	27,20 $\pm$ 32,9	53,6 $\pm$ 50,6	33,8 $\pm$ 41,2	108,4 $\pm$ 75,9	0,109
Albümin (g/dL)	33,4 $\pm$ 2,8	37,9 $\pm$ 6,9	40,2 $\pm$ 4,1	37,9 $\pm$ 1,6	0,046**
Ürik Asit (mg/dL)	4,0 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,9	4,4 $\pm$ 1,8	0,791
SII	2745,4 $\pm$ 2375,0	1870,7 $\pm$ 1423,9	1271,7 $\pm$ 864,1	2714,2 $\pm$ 3160,3	0,251
CAR	0,8 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 2,0	0,9 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 1,9	0,130
PFS (gün)	166,5 $\pm$ 266,3	168,2 $\pm$ 102,8	405,2 $\pm$ 446,5	65,5 $\pm$ 13,4	0,001**
OS (gün)	166,5 $\pm$ 266,3	258,2 $\pm$ 150,0	589,2 $\pm$ 494,1	65,5 $\pm$ 13,4	0,000**
SUV _{mean}	7,9 $\pm$ 3,1	6,8 $\pm$ 2,9	7,6 $\pm$ 3,8	7,2 $\pm$,35	0,765
SUV _{max}	13,5 $\pm$ 4,5	11,4 $\pm$ 4,9	12,6 $\pm$ 6,3	12,6 $\pm$ 2,3	0,593
MTV	140,1 $\pm$ 125,1	130,3 $\pm$ 141,9	99,2 $\pm$ 124,1	264,5 $\pm$ 136,5	0,308
TLG	966,6 $\pm$ 889,2	869,6 $\pm$ 906,5	729,5 $\pm$ 804,6	1941,7 $\pm$ 1082,9	0,268
PNI	38,7 $\pm$ 6,9	50,5 $\pm$ 25,6	52,1 $\pm$ 12,6	48,5 $\pm$ 9,6	0,029**
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albümin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nütrisyonel indeks					

Tedavi yanıtı ile lenfosit, LDH, albümin, ürik asit, PFS, OS ve PNI değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Buna göre, yanıtlı hastaların lenfosit, albümin, ürik asit ve PNI değerlerinin yüksek, LDH değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.18. Tedavi Yanıtına Göre Bazı Değişkenlerin Analizi

Birimler	Tedavi Yanıtı		p
	Yanıtsız Hastalar	Yanıtlı Hastalar	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	63,8 $\pm$ 11,1	60,9 $\pm$ 8,3	0,125
Hemoglobin (g/dL)	13,7 $\pm$ 2,5	14,1 $\pm$ 1,5	0,432
Nötrofil (10^6 /L)	8013,9 $\pm$ 3614,0	7136,3 $\pm$ 2757,8	0,611
Lenfosit (10^6 /L)	1466,7 $\pm$ 802,6	3099,7 $\pm$ 4949,4	0,006**
Platelet (10^9 /L)	296,8 $\pm$ 125,0	331,3 $\pm$ 98,4	0,088
MPV fL	9,3 $\pm$ 1,4	9,5 $\pm$ 0,9	0,277
LDH (U/L)	441,8 $\pm$ 331,6	356,6 $\pm$ 527,5	0,024**
ALP (U/L)	118,4 $\pm$ 79,2	106,8 $\pm$ 63,5	0,377
CRP (mg/L)	54,6 $\pm$ 59,2	34,1 $\pm$ 29,5	0,195
Albümin (g/dL)	37,1 $\pm$ 6,6	39,9 $\pm$ 4,3	0,043**
Ürik Asit (mg/dL)	4,2 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 1,6	0,031**
SII	2062,9 $\pm$ 1615,0	1391,4 $\pm$ 1104,7	0,076
CAR	1,7 $\pm$ 2,1	0,9 $\pm$ 0,8	0,181
PFS (gün)	152,6 $\pm$ 162,3	441,6 $\pm$ 546,5	0,000**
OS (gün)	249,1 $\pm$ 215,6	580,1 $\pm$ 577,3	0,001**
SUV _{mean}	7,3 $\pm$ 3,5	7,1 $\pm$ 3,2	0,811
SUV _{max}	12,3 $\pm$ 5,8	11,9 $\pm$ 5,1	0,792
MTV	130 $\pm$ 113	110,5 $\pm$ 150,5	0,164
TLG	924,1 $\pm$ 856,6	755,5 $\pm$ 886,3	0,217
PNI	44,4 $\pm$ 8,9	55,4 $\pm$ 24,4	0,005**
MPV: Mean platelet volume LDH: Laktat dehidrogenaz ALP: Alkalen fosfataz CRP: C- reaktif protein SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi CAR: CRP/albumin oranı PFS: Progresyonsuz sağkalım OS: Genel sağkalım SUV: Standart tutulum değeri TLG: Total lezyon glikolizisi MTV:Metabolik tümör volümü PNI: Prognostik nutrisyonel indeks			

Şekil 4.2. PET BT Metabolik Parametreleri, SII ve PNI Değerlerinin ROC Analizi



ROC analizi sonuçları incelendiğinde MTV ve TLG değerleri için anlamlı bir sonuç ($p < 0,05$) tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, MTV değeri için cutoff değeri 16,55 olarak ve TLG değeri için cutoff değeri 115,915 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2. ve tablo 4. 9.).

Tablo 4.19. Hastaların Sağkalım Durumlarına Göre ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	Area	Std. Error ^a	P	Asemtotik %95 Güven Aralığı		Cutoff	PPV	NPV	Sen	Spec
				Alt Sınır	Üst Sınır					
SUV _{mean}	0,53	0,088	0,739	0,36	0,70	-	-	-	-	-
SUV _{max}	0,53	0,089	0,727	0,36	0,70	-	-	-	-	-
MTV	0,74	0,089	0,006*	0,57	0,91	16,5	64,3	88,9	0,889	0,64
TLG	0,72	0,093	0,011*	0,54	0,91	115,9	71,4	87,0	0,870	0,71
PNI	0,41	0,080	0,306	0,25	0,57	-	-	-	-	-
SII	0,55	0,092	0,554	0,37	0,73	-	-	-	-	-

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğinde yeni tanı KHAK hastalarının tedaviden önce çekilen ^{18}F -FDG PET BT'deki metabolik parametrelerle sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII), prognostik nütrisyonel indeksin (PNI) ve bir diğer inflamasyon belirteci olduğu düşünülen CRP/albumin oranının korelasyonunu ve bu parametrelerin, hastalığın prognozunu ve sağ kalımını öngörmedeki etkinliğini araştırdık.

Çalışmamızda yer alan hastaların %67,65'i tanı anında yaygın evre hastalığa sahipti. Daha önce ülkemizde yapılmış olan çalışmada ve bizim çalışmamızda erkek hastaların fazla olmasının sebebi ülkemizde sigara içme oranlarının erkeklerde fazla olmasıyla açıklanabilir. İlaveten çalışmamızda tanıda metastaz oranının yüksek olmasının sebebi sadece küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında çalışmamız ve bu hasta grubunda metastazın daha erken dönemde olması olarak açıklanabilir. Literatürde görüldüğü üzere KHAK hastalar teşhis koyulduğunda büyük ölçüde yaygın metastatik evrededir (104,105).

Hastaların birinci basamak tedavi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavinin işe yarayıp yaramadığının görülmesi ve gerekirse başka tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda birinci basamak tedavi sonrası tedavi yanıtı değerlendirildiğinde tam yanıtlı hasta sayısı 6 (%8,8), parsiyel yanıtlı hasta sayısı 25 (%36,8), stabil seyreden hasta sayısı 4 (%5,9) ve progresyon görülen hasta sayısı ise 26 (%38,2) olarak izlendi. Ülkemizde 2005 yılında küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise birinci basamak tedavi sonrası %17 hastada tam yanıt, %50 hastada kısmi yanıt bildirilmiştir (106). Yaygın hastalığı olan 498 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada birinci basamak tedavi sonrası yanıt %5 tam, %70 kısmi yanıtlı saptanmıştır (107). Sınırlı hastalığı olan hastalarda ise tedavi yanıtı çok daha iyi olmaktadır. Hastaların tam yanıt oranı %50-60 dolaylarında rapor edilmiştir (108,109). Heterojen bir hasta grubunda çalışmamıza rağmen hastalarımızın çoğunun yaygın hastalığa sahip olduğu göz önüne alındığında çalışmamızda tespit edilen tedavi yanıtı durumunun literatürle benzer olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda hastaların 26'sında (%38,2) progresyon izlenmiş olup bu hastalarda medyan PFS 6,4 ay, ortalama PFS süresi ise $10,4 \pm 14,34$ ay hesaplandı. Hastaların tamamına bakıldığında OS medyan değeri 8,5 ay olarak hesaplandı. KHAK'li 327 hastayı içeren bir çalışmada birinci basamak tedavi sonrasında hastaların %57'sinde tedavi yanıtı elde edilmiş ve KT sonrası hastaların PFS 5,2 ay ve OS ise 9.1 ay olarak hesaplanmıştır (110). Ayrıca 320 KHAK'li hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise PFS süresi 7,6 ay ve OS süresi 13,8 ay olarak bulunmuştur (111). Mevcut sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Hastaların 29'una (% 43,3) başlangıç tedavisi olarak KRT uygulanmış, 2 hastaya (%3,0) palyatif radyoterapi uygulanmış 30 hastaya (%44,8) ise sadece kemoterapi uygulanmıştır. Başlangıç tedavisi KRT olanların ortalama PFS 13,5 ay ve OS 19,6 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda KRT alan hastaların diğer hastalardan daha uzun süre yaşadığı saptanmıştır. Bu durumun performans skorunun daha iyi olduğu hastalara KRT tedavisinin uygulanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda en önemli prognostik belirteçlerden biri performans skorudur (33). Evre 3 KHDAK hastaları içeren bir çalışmada performans skorunun hasta prognozunu büyük ölçüde etkilediği saptanmıştır (112). ECOG 0-2 olan 404 KHDAK'li hastayı içeren başka bir çalışmada ise PS en güçlü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da PS, genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör ($p: 0,000^{**}$) olduğu tespit edilmiştir. Böylece çalışmamız hem KHAK'de hem de KHDAK'de performans durumunun halen altın standart prognostik faktör olduğunu desteklemiştir.

^{18}F -FDG PET-BT, KHAK dahil bir çok malign tümörde tümör yükünü aktivitesini ve hastalığın prognozunu tayini için önemli bir görüntüleme yöntemidir. Lee ve arkadaşları KHAK'de daha yüksek SUV_{max} 'a sahip hastaların genel sağkalımının düşük olduğunu tespit etmişlerdir (114). Zhu ve arkadaşlarının sınırlı evre hastalıkta yapmış olduğu bir çalışmada yüksek MTV'li vakalarda daha kısa sağ kalım tespit edilmiştir (115). Mirili ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise SUV_{max} değerinin sadece genel sağkalımla ilişkili olduğu MTV değerinin hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir

(116). Yapılan bir başka çalışmada ise sınırlı evre hastalıkta SUV_{max} değerinin genel sağkalımı öngörmeye bağımsız bir belirteç olduğu yaygın evre hastalıkta ise WBTLG (whole body total lesion glycolysis) ve WBMTV (whole body metabolic tumor volume) değerlerinin genel sağkalımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (117). Evre 4 küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise MTV ve TLG prognozla ilişkili, SUV_{mean} ve SUV_{max} prognoza etkisiz olduğu bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda da MTV ve TLG değerleri yüksek olan hastaların genel sağkalımlarının daha düşük olduğu tespit edilmiş, progresyonsuz sağkalımla ilgili ilişki saptanmamıştır. Ayrıca SUV_{max} ve SUV_{mean} ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki tespit edilmemiştir. Önceki çalışmalardan hareketle MTV ve TLG değerlerinin vücut tümör yükünü yansıtması nedeniyle SUV_{max} a göre sağkalımı öngörmeye daha üstün oldukları sonucu çıkarılabilir. Nitekim çalışmamız da bu sonucu destekler niteliktedir.

Yüksek LDH ve düşük albümin seviyelerinin akciğer kanserinde kötü prognostik faktör olduğu bilinen bir gerçektir (33). Çalışmamızda LDH ve albümin değerleri mortalite arasında ilişki saptanmamış ancak ile ECOG skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Sağkalım ile LDH ve albümin değerleri arasında direkt olarak anlamlı bir istatistik bulunamasa da performans durumunun prognozu belirlemede en önemli belirteçlerden biri olduğu göz önüne alındığında yüksek LDH ve düşük albümin değerlerinin dolaylı olarak prognoza etkili olduğu düşünülmüştür. Direkt bir ilişki saptanması çalışmamızın sınırlılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Yüksek ALP ve LDH düzeyleri metastatik hastalıkla ilişkilidir (118). Çalışmamızda da ALP ve LDH düzeyleri ile metastatik hastalık arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca birinci basamak tedavide yalnızca RT alan hastaların LDH düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu durum ECOG skoru yüksek ve metastatik hastalarda yalnızca palyatif RT tercih edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Lenfositler, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu engelleyerek organizmayı korumaktadırlar (90). Çalışmamızda tedavi yanıtı olan hastalarda yanıtsız hastalara nazaran lenfosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mevcut sonuç lenfositlerin vücudu korumak için çoğaldığını destekler niteliktedir.

Kanser gelişiminde ve yayılmasında sistemik inflamatuvar yanıt önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtı yansıttığı düşünülen SII de çeşitli çalışmalar sonucu geliştirilen bir indekstir. Bizim çalışmamızda SII medyan değeri 1330,81 (37,18-7254,93) olarak tespit edilmiştir. SII ile SUV_{mean} , SUV_{max} , TLG ve MTV arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Ayrıca SII'nin PFS ve OS ile de ilişkisi saptanmamıştır. Wang ve arkadaşlarının 228 kişi ile yapmış olduğu çalışmada SII ile OS ve PFS arasında negatif korelasyon saptanmıştır (119). Bir başka 653 kişide yapılan çalışmada sisplatin etoposid tedavisi alan küçük hücreli kanserli hastalarda yüksek SII'nin düşük genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Benzer çalışmaların derlendiği 2267 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde SII'nin genel sağkalımı olumsuz etkilediği ancak PFS üzerine etkisi olmadığı saptanmış ayrıca SII'nin özellikle yaygın evre hastalıkta yüksek olduğu bu durumun tanı anında metastazı öngörmede kullanılabileceği düşünülmüştür (121). Ancak bizim çalışmamızda yaygın evre ve sınırlı evre hastalık arasında SII açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu durum diğer çalışmalarla kıyasla bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması, sınırlı evre ve yaygın evre hastalığa sahip hastaların sayısının orantısız olması ve Evre 2 hastanın hiç bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir.

PNI, malign hastalarda yaygın olarak kullanılan, beslenme durumunu ve immün yanıtı yansıtan önemli bir belirteçdir. Düşük PNI değerlerinin KHAK hastalarında kötü prognozla ilişkili olabileceğine dair çeşitli mantıklı teoriler de mevcuttur. 2018 yılında KHAK ve KHDAK hastalarının olduğu 21 çalışmayı içeren bir metaanalizde düşük PNI değerleri düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (122). Sonrasında 2020 yılında yapılan sadece KHAK hastalarının dahil edildiği toplamda 4164 hastayı içeren bir metaanalizde tedavi öncesi düşük PNI değerinin düşük genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca ECOG performans skoru 2'nin üstünde olan hastaların da PNI değerleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (123).

Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada PNI'nın sağkalımı öngörmede herhangi bir etkinliği bulunmamıştır (124). Bizim çalışmamızda PNI'nın sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır ancak ECOG skoru yüksek olan hastaların PNI değeri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca PNI değerinin daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi hastaların performans durumunu yansıttığı bilgisi desteklenmiş ve performans

durumunu göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Ancak henüz PNI için sabit bir cut off değeri belirlenemediğinden bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

CAR, inflamasyonu ve nütrisyonu yansıttığından kanser prognozunu öngörmeye etkinliği olabileceği düşünülmüş sonrasında da mGPS (modified Glasgow Prognostic Score) adında bir skorlama sistemi geliştirilmiş ve literatürdeki çalışmalarda da genellikle mGPS kullanılmıştır. İlk olarak 2015 yılında CAR'ın küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognostik değeri araştırılmış, 367 hastayı içeren bu çalışmada CAR bağımsız bir prognostik belirteç olarak saptanmıştır (125). 2021 yılında 33 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde sekiz inflamasyon skorunun küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik marker olup olamayacağı araştırılmıştır. Dahil edilen çalışmaların yalnızca beş tanesi mGPS ile ilişkili olduğundan bu değer için metaanaliz yapılamamıştır. Sadece bir çalışmanın sonuçları mGPS'nin prognostik marker olarak kullanılamayacağı yönündedir ancak bütün çalışmalar göz önüne alındığında mGPS'nin sağkalımı öngörmeye kısmi bir gücü olabileceği kanaatine varılmıştır (126). Bu konuda daha fazla literatür bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda CAR'ın prognoz üzerine etkisi saptanmamış yalnızca hastaların performans skoruyla ilişki tespit edilmiştir. Sonuçlarımızın literatürle uyumsuz olmasının sebebi bazı hastalarımızın hastaneye başvuru anında enfekte olması olabilir. Bu hastalarda CRP yüksekliği akciğer kanserinin oluşturmuş olduğu inflamasyondan ziyade akciğer enfeksiyonu sebepli olduğundan sonuçların bizim için yanıltıcı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın sınırlamalarını; tek merkezli retrospektif özellikte olması ve hasta popülasyonunun az olması oluşturur. Hasta tedavilerindeki heterojeniteler, hastaların başvuru anında enfekte olup olmadığının bilinmemesi, driver mutasyonu olan ve olmayan hasta gruplarının birlikte değerlendirilmiş olması da çalışma sınırlamaları içinde yer alır. Bu çalışmanın sonuçlarının doğruluğunun genellenmesi için daha fazla hasta içeren çalışma yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

¹⁸F-FDG PET BT günümüzde kanser evrelemesinde yaygın olarak kullanılan noninvaziv olması nedeniyle kolay uygulanabilir bir görüntüleme yöntemidir. Hematolojik parametrelerin en büyük avantajı ise ekonomik, kolay elde edilebilir ve tekrarlanabilir özellikte olmalarıdır.

Kanser oluşumunda ve yayılmasında sistemik inflamatuvar yanıtın önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Halen genel kabul görmüş bir tarama yönteminin olmadığı ve tedavi seçeneklerinde kısıtlılık yaşanan bu hasta grubunda tümör varlığını, yaygınlığını, hastalığın prognozunu ve tedavi stratejilerini en doğru şekilde belirlemek için güvenilir, ucuz ve kolay ulaşılabilir inflamasyon belirteçlerinin bulunması önem arz etmektedir. Bu çalışma sonucunda KHAK'lı hastalarda ¹⁸F-FDG PET/BT metabolik parametrelerinin hasta prognozunu belirlemedeki rolü doğrulanmış oldu ancak bu parametrelerle hematolojik inflamatuvar parametreler arasında korelasyon tespit edilemedi. Bu durumun nedeni bu parametreler arasında gerçekten bir korelasyon olmaması olabileceği gibi çalışmamızdaki kısıtlılıklar da olabilir. Buradan hareketle ¹⁸F-FDG PET/BT parametrelerinin ve hematolojik parametrelerin her zaman birbirlerini tamamlayıcı özellik göstermeyebileceği kaatine varılmıştır. Hematolojik parametrelerle elde edilmiş çeşitli belirteçler sağkalımı öngörmek konusunda bazı çalışmalarda umut vadetmiş olsa da bu konunun netleşmemiş olması ve bu belirteçlerin klinik uygulamada tutarlı ve kesin bir eşik değerinin olmaması önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla hastayı içeren geniş çaplı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kara F, Kesinkılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 65s, 2021.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Web adresi: (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>), erişim tarihi: Mart 2022.
4. Kotan A. Akciğer Kanseri Tanısında Kullandığımız Girişimsel Yöntemlerin Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Rize, 90 s., 2021.
5. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, Putnam JB, Herbst RS, Moran CA, Podoloff DA, Roth JA, Cox JD. [18F] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23(6):1136–1143.
6. Kwon S.H, Hyun HS, Yoon J, An Y, Oh Y, Choi J, Park KJ, Lee SJ. The Highest Metabolic Activity on FDG PET Is Associated With Overall Survival in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. Medicine (Baltimore). Feb; 95(5): e2772, 2016.
7. Yilmaz A, Mirili C, Bilici M, Tekin SB. A Novel Predictor İn Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors: Systemic Immune-Inflammation Index (SII). Journal Of BUON, 2019; 24(5):2127-2135.
8. Zhong J, Huang D, Chen Z. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017; 8(43): 75381–75388.
9. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a survival predictor for small-cell lung cancer. Onco Targets Ther., 2016; 9: 5761–5770.
10. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammationbased prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol., 2015; 22(3):803-10.
11. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol., 2015; 23(3):900-7.
12. Wei XL, Wang FH, Zhang DS, Qiu MZ, Ren C, Jin Y, Zhou YX, Wang DS, He MM, Bai L, Wang F, Luo HY, Li YH, et al. A novel inflammation-based

- prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015; 15:350.
13. Charles MR, Elisabeth B, Corinne F, Julien S. Small-cell lung cancer . *HHS Public Access*, 2021; 14;7(1):3.
 14. Bishnoi S, Pittman K, Colbeck M, et al. Small Cell Lung Cancer: Patterns of care and their influence on survival-25 years experience of a single Australian oncology unit Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2011; 7: 252–57.
 15. Kalemkerian GP. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(5):783-796.
 16. Hyuna S, Jacques F, Rebecca LS, Mathieu L, Isabelle S, Ahmedin J, Freddie B. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*..2021; 71(3):209-249.
 17. Rebecca L, Kimberly D, Hannah E, Fuchs BS, Ahmedin DVM. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*.. 2021 Jan;71(1):7-33.
 18. Schottenfeld D, Searle JG. The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johson DH, Minna JD, Turrisi AT, editors. *Lung Cancer Principles and Practice*. Lippincott Williams&Wilkins. 3rd ed. Philadelphia; 2005; p.3-24
 19. Türkiye’de Akciğer Kanseri Raporu. Akciğer Kanseri Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türkiye Kanseri Enstitüsü ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. 2018.
 20. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed)*., 1981; 282: 183-5
 21. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, Tirmarche M. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in france: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect*. 2006;114(9):1361-6.
 22. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, Peto J, Rosenstock L. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. 1986;70:51-56.
 23. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkulozu birlikteliği. *Solunum*. 2000; 2: 56-60.
 24. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi. 2000; s15-34.
 25. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol*. 1998; 147(11):1028-37.

26. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):225-30.
27. Andrew G, Nicholson DM, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Onc*. 2022;17(3):362-387
28. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005; 117(2):294-9
29. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with nonsmall lung cancer. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87(5): 503-7
30. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(31–32):525–31.
31. Noone A, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
32. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians. Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest*. 2007; 132:314-323.
33. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.*, 2008;3(5): 457-66.
34. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Jhonson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1794-801.
35. Kalemkerian GP, Loo BW, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018 Featured Updates to the NCCN Guidelines . *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(10):1171–1182
36. Müller NL, Miller RR. Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Semin Roentgenol*. 1990;25(1):96-104.
37. Jackman DM, Johnson BE. Small cell lung cancer. *Lancet*. 2005; 366(9494): 1385-96
38. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e142S–165S.

39. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
40. O'Donovan PB. The radiologic appearance of lung cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(9):1387-402.
41. Yankelevitz DF, Henschke CI. Small solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38(3): 471-8.
42. Pınar B, Canan A. Akciğer Kanseri Radyolojik Bulgular. *Trd Sem*. 2014;2: 304-315
43. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer The Guidelines. *Chest*. 2003; 123:129-136.
44. Risse EK, Van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol.*. 1987; 31(2): 159-65.
45. Frank CD, Sandra ZL, Rebecca D, Doreen AH, Michael A. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):7-37.
46. Seaton D. Minimally invasive diagnostic procedures. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AG, eds. *Crofton and Douglas's respiratory diseases*. 5th ed. Oxford: Blackwell Science; 2000. p.148-92.
47. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med.*. 1993;14(1):87-98.
48. Golden JA, Wang KP, Keith FM. Bronchoscopy, lung biopsy and other diagnostic procedures. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.711- 81.
49. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2002;19(2):356-73.
50. Laurent F, Montaudon M, Latrabe V, Begueret H. Percutaneous biopsy in lung cancer. *Eur J Radiol*. 2003; 45(1): 60-8.
51. Zafar N, Moinuddin S. Mediastinal needle biopsy: a 15-year experience with 139 cases. *Cancer*. 1995; 76(6): 1065-8
52. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. In: Hastürk S, Yüksel M, eds. *Akciğer Kanseri*. 1 ed. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık. 2000: 57-77.
53. Shaffer K. Imaging and medical staging of lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11(2):197-213.)

54. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD. 1997; 249-57.
55. Kodallı N. Göğüs cerrahisinde görüntüleme yöntemleri. In: Yüksel M, Kalaycı G, eds. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık. 2001: 49-63.
56. Backhus L, Bhargava P, Bastawrous S, Mariam M, Michael M, Varghese T Jr. Radiographic evaluation of the patient with lung cancer: Surgical implications of imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013; 42(3): 84-98.
57. Fink C, Plathow C, Klopp M, Schmährl A, Kauczor HU. MRI of lung cancer. *Radiologe*. 2004; 44(5): 435-43.
58. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):11S-20.
59. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with F-18 FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006;47(3):426-31.
60. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1639-47.
61. Lu G, Wang Z, Zhu H, Chang L, Chen Y, Wu J, et al. The advantage of PET and CT integration in examination of lung tumors. *Int J Biomed Imaging*. 2007;2007:17131.
62. Pastis N, Bonifazi M, Gasparini S, Silvestri G. Diagnostic workup for suspected lung cancer confined to the chest. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, editors. *Thoracic Oncology*. Colorado: IASLC. 2014. p. 335-44
63. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J*. 1996;9(4):410-4.
64. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and F-18 FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1927-32.
65. Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM, et al. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2002;23(9):865-70.
66. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):241- 51.
67. Luis MS, Nir P, Daniel A, Mattia B, John KF, Gabriella S, Ruben P, Javier JZ, Avrum S, Pierre PM, Peter JM, Luis MM. Biomarkers in lung cancer

- screening: achievements, promises and challenges. *J Thorac Oncol.* 2019 Mar;14(3):343–357.
68. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106(6):506-12.
69. Klonoff-Cohen H, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(3):207-12.
70. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
71. Midthun DE, Lilenbaum R, Schild S, Vora S. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. 2020. Web adresi: (<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>), erişim tarihi: Haziran 2022
72. Liao S, Penney BC, Zhang H, Suzuki K, Pu Y. Prognostic value of the quantitative metabolic volumetric measurement on 18F-FDG PET/CT in Stage IV nonsurgical small-cell lung cancer, *Academic Radiology.*, 2012;19(1):69-77.
73. Clark R, Ihde DC. Small cell lung cancer: Treatment Progress and Prospects. *Oncology.*, 1998;12(5):647-58.
74. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Pulmonary Diseases and Disorders.* 3 rd edition. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. Johnson DH, Blanke CD. Newyork. 1998;1819-1831
75. WHO, Handbook for reporting results of cancer treatment, in WHO Offset publication No. 2005;3:75-9.
76. Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Curr Oncol Rep.*, 2010;12(5):327-34.
77. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 143(5 Suppl):e400S-e419S.
78. Jhun BW, et al. Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system. *Lung cancer.* 2013. 81(1):65-70.
79. Göker E. Akciğer Kanserinde Multidisipliner Yaklaşım Uzlaşısı Raporu. *Türk Akciğer Kanseri Derneği.* 2020;1:16-19.

80. Lim E, Belcher E, Yap YK, Nicholson AG, Goldstraw P. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1267-71
81. Atasever T, Demirci E, Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Sivriöz İ. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi. *Nucl Med Semin*. 2020;6:358-369
82. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;1(1):122-150.
83. Joo HO, Lodge MA, Wahl RL. Practical percist: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576-584.
84. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160764 .
85. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What 18 F-FDG PET response-assessment method best predicts survival after curative-intent chemoradiation in non-small cell lung cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac criteria, or Deauville criteria? *J Nucl Med*. 2019;60(3):328-334.
86. Wray R, Sheikhabaei S, Marcus C, et al. Therapy response assessment and patient outcomes in head and neck squamous cell carcinoma: FDG PET hopkins criteria versus residual neck node size and morphologic features. *Am J Roentgenol*. 2016;207(3):641-647.
87. Ronden MI, Palma D, Slotman BJ, Senan S. Brief Report on Radiological Changes following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for Early-Stage Lung Tumors: A Pictorial Essay. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):855-862.
88. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860-7.
89. Souto JC, Vila L, Bru A. Polymorphonuclear neutrophils and cancer: intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors. *Medicinal research reviews*. 2011; 31(3): 311-63.
90. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015; 65(2): 87-108.
91. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *European journal of internal medicine*. 2013; 24(5): 393-400.
92. Hong X, Cui B, Wang M, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):297–304.

93. Koh YW, Lee HW. Prognostic impact of C-reactive protein/ albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(19):e6848.
94. Smale BF, Mullen JL, Buzby GP et al. The efficacy of nutritional assessment and support in cancer surgery. *Cancer*. 1981;47(10):2375–2381.
95. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001–5
96. Seaton K (2001) Albumin concentration controls cancer. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(12):490–493
97. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9-69.
98. Nozoe T, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surgery today*. 2012;42(6):532-535.
99. Mohri Y, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2013;37(11):2688-2692.
100. Pinato D, North B, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer*. 2012;106(8):1439-45.
101. Nozoe T, et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2002;28(4):396-400.
102. Wei GB, et al. Prognostic nutritional index predicts prognosis in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:5955-61.
103. Mori S, et al. The significance of the prognostic nutritional index in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *PloS one*. 2015. 10(9): p. e0136897.
104. Lauren AB, Carl MG. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung. *UpToDate.com*. May, 2013.
105. Farago, AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*. 2018;7(1), 69–79.
106. Erpolat ÖP, Göksel F, Bora H, ve ark. Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi gören küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif analizi. *Tuber Toraks*. 2005;53:139-47.
107. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36-42.

108. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer*. 2005;6(6):355.
109. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, Johnson BE. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer*. 2002;95(7):1528.
110. Lara PN, Primo N, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27:2530-35.
111. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget*. 2017;8(23): 37200–37207.
112. Käsmann L, Taugner J, Eze C, Roengvoraphoj O, Dantes M, Gennen K, Karin M, Petrukhnov O, Tufman A, Belka C, Manapov F. Performance Status and Its Changes Predict Outcome for Patients With Inoperable Stage III NSCLC Undergoing Multimodal Treatment. *Anticancer Res*. 2019;39(9):5077-5081.
113. Lobefaro R, Viscardi G, Di Liello R, Massa G, Iacovino ML, Sparano F, Della Corte CM, Ferrara R, Signorelli D, Proto C, Prelaj A, Galli G, De Toma A, Brambilla M, Ganzinelli M, Trevisan B, Ciardiello F, De Braud F, Morgillo F, Garassino MC, Lo Russo G. Immunotherapy in advanced Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: The role of clinical-pathological variables and inflammatory biomarkers. *Lung Cancer*. 2021;152:165-173.
114. Lee YJ, Cho A, Cho BC et al. 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):2426–2432
115. Zhu D, Ma T, Niu Z et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73(3):332–337
116. Mirili C, Guney IB, Paydas S, Seydaoglu G, Kapukaya TK, Ogul A, Gokcay S, Buyuksimsek M, Yetisir AE, Karaalioglu B, Tohumcuoglu M. Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET–CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC). *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(9):168-178.
117. Eun KC, Minjae P, Jooyeon JI, Yong-An C and Jin K. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer. *Journal of International Med. Res*. 2020;48(4):0300060519892419
118. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1990; 69:1-33.

- 119.Wang D, Guo D, Shi F, Zhu Y, Li A, Kong L, et al. The Predictive Effect of the Systemic Immune-Inflammation Index for Patients With Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncol.*, 2019;15(29):3367–79.
- 120.Wang C, Jin S, Xu S, Cao S. High Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Represents an Unfavorable Prognostic Factor for Small Cell Lung Cancer Treated With Etoposide and Platinum-Based Chemotherapy. *Lung.* 2020;198(2):405–14.
- 121.Zhou Y, Dai M, Zhang Z. Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Patients With Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.*, 2022;12:814727.
- 122.Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2018;486:303–310.
- 123.Jiang AM, Zhao R, Liu N, Ma YY, Ren MD, Tian T, Yao Y. The prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in patients with small cell lung cancer and it's influencing factors: a meta-analysis of observational studies *J Thorac Dis.* 2020;12(10):5718-5728.
- 124.Yenibertiz D, Ozyurek BA, Erdogan Y. Is Onodera's prognostic nutritional index (OPNI) a prognostic factor in small cell lung cancer (SCLC)? *The Clinical Respiratory Journal.* 2020;14(8):689-694.
- 125.Zhou T, Zhan J, Hong S et al. Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Sci Rep.* 2015;18(5):10481.
- 126.Anne WL, Ninna AP, and Birgitte SP. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2021;10(1):40.